

تحلیل میکرودوزیمتری شکست دو رشته‌ای DNA در میدان براکی‌تراپی ایریدیوم-۱۹۲ با استفاده از شبیه‌سازی Geant۴-DNA

فاطمه موجی^۱، لادن رضائی^{۱*} و هادی خواجه آزاد^۱

^۱گروه فیزیک، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران.

*ایران، شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز، گروه فیزیک، کد پستی: ۷۴۷۳۱-۷۱۹۸۷.

پست الکترونیکی: ladan.rezaee@iaui.ac.ir

چکیده

در این مطالعه ویژگی‌های میکرودوزیمتری میدان تابشی چشمه ایریدیوم-۱۹۲ در فاصله ۱ سانتی‌متری، با استفاده از شبیه‌سازی مونت کارلو مبتنی بر Geant۴-DNA، بررسی شد. طیف فوتونی واقعی منبع بر اساس مدل TG-۱۸۶ استخراج و به‌عنوان ورودی استفاده شد. برهم‌کنش فوتون‌ها و طیف الکترون‌های ثانویه در آب با مدل فیزیکی G۴EmDNAPhysics_option۲ شبیه‌سازی شد. کمیت‌های میکرودوزیمتری شامل انرژی خطی میانگین دوز ($\bar{Y}_D$)، انرژی خطی میانگین فراوانی ($\bar{Y}_F$) و بازده شکست دورشته‌ای (Y_{DSB}) برای اهداف کروی با قطرهای ۲ تا ۴۰ نانومتر محاسبه گردید. نتایج نشان داد که با افزایش قطر هدف، مقادیر $\bar{Y}_D$ و $\bar{Y}_F$ به دلیل اثر میانگین‌گیری حجمی کاهش می‌یابند در حالی که Y_{DSB} به دلیل افزایش تعداد نواحی DNA در حجم بزرگ‌تر روند صعودی دارد. توزیع‌های انرژی خطی و انرژی ویژه ناهمگنی در رسوب انرژی در مقیاس نانومتری را آشکار کردند. این یافته‌ها تأکید می‌کنند که ارزیابی کیفیت تابش در براکی‌تراپی تنها با معیارهای دوز ماکروسکوپی کافی نیست و رویکردهای میکرودوزیمتری و نانودوزیمتری برای درک دقیق‌تر مکانیسم‌های آسیب‌زستی و بهینه‌سازی درمان ضروری هستند. برخلاف روش‌های دزیمتری ماکروسکوپی مانند MIRD که بر دز جذبی ارگان-محور و میانگین‌گیری انرژی در حجم‌های بزرگ استوارند، رویکرد ساختار مسیر در مقیاس نانومتری ما، رسوب انرژی تصادفی در سطح DNA را کمی می‌کند و امکان محاسبه‌ی کمیت‌های زیستی مربوط مانند بازده شکست دورشته‌ای را فراهم می‌آورد که در روش‌های سنتی قابل‌دستیابی نیست.

کلیدواژگان: میکرو دزیمتری، ایریدیوم-۱۹۲، براکی‌تراپی، Geant۴-DNA، انرژی خطی میانگین دوز، بازده شکست دو رشته‌ای.

۱. مقدمه

میکروسکوپی همچنان یک چالش عمده در فیزیک پزشکی محسوب می‌شود. در این میان، شکست‌های دورشته‌ای DNA (DSBs) به‌عنوان مهم‌ترین و مخرب‌ترین نوع آسیب‌های مولکولی ناشی از تابش شناخته می‌شوند که ارتباط مستقیمی با القای مرگ سلولی و موفقیت درمانی دارند [۲].

براکی‌تراپی با چشمه پرتوزای ایریدیوم-۱۹۲ (^{192}Ir) به‌عنوان یکی از روش‌های استاندارد در درمان تومورهای عمقی به‌ویژه در ناحیه پروستات، پستان و گردن رحم به‌طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرد [۱]. با وجود سابقه طولانی کاربرد بالینی این روش، ارزیابی دقیق اثربخشی زیستی پرتو در مقیاس

مطالعات متعدد تجربی و محاسباتی نشان داده‌اند که میدان تابشی ^{192}Ir حتی در فاصله‌های نزدیک به چشمه، حاوی مؤلفه قابل توجهی از الکترون‌های کم‌انرژی (زیر ۱۰ keV) ناشی از پراکندگی‌های کامپتون و فوتوالکتریک است [۴،۳]. این الکترون‌ها با برد کوتاه چندمیکرونی و چگالی یونش بالا، الگوهای انرژی‌گذاری ناهمگن و بسیار متمرکز در مقیاس نانومتری ایجاد می‌کنند؛ الگویی که با کمیت‌های ماکروسکوپی مانند «دوز جذب‌شده» قابل توصیف نیست و تنها با رویکردهای میکرودوزیمتری قابل بررسی است [۵].

در دو دهه اخیر، توسعه کدهای مونت‌کارلوی ساختار مسیر، به‌ویژه بسته Geant4-DNA، دقت محاسبات نانودوزیمتری را به‌طور قابل توجهی افزایش داده است. این بسته با ارائه مدل‌های فیزیکی دقیق برای برهم‌کنش ذرات باردار در آب مایع در بازه انرژی eV تا keV، امکان شبیه‌سازی رویداد به رویداد را فراهم می‌سازد [۷،۶]. به‌همین دلیل، Geant4-DNA به یکی از ابزارهای برجسته برای محاسبه کمیت‌های میکرودوزیمتری در ابعاد DNA و کروماتین تبدیل شده است.

اگرچه مطالعات پیشین—از جمله کارهای مارچیس و همکاران (۲۰۲۰) [۸] و کیریاکو^۱ و همکاران (۲۰۲۱) [۹]—ارتباط بین کمیت‌های میکرودوزیمتری و بازده شکست‌های DNA را بررسی کرده‌اند، اما اغلب این پژوهش‌ها بر پرتوهای تک انرژی الکترون یا شرایط ساده‌شده تمرکز داشته‌اند. تحلیل هم‌زمان طیف واقعی فوتونی ^{192}Ir در فاصله بالینی ۱ سانتی‌متری و ویژگی‌های نانودوزیمتری اهداف با ابعاد مختلف (۲ تا ۴۰ nm)، هنوز کمتر مورد بررسی قرار گرفته است.

با توجه به این خلأ، پژوهش حاضر با استفاده از رویکرد شبیه‌سازی دو مرحله‌ای شامل (۱) استخراج طیف فوتونی واقعی منبع با مدل TG-۱۸۶ و (۲) شبیه‌سازی مسیرهای الکترونی ثانویه با مدل فیزیکی Geant4-DNA Option ۲، به تحلیل

سیستماتیک انرژی خطی میانگین دوز ($\bar{Y}_D$) و بازده شکست دورشته‌ای DNA (Y_{DSB}) در میدان واقعی ^{192}Ir می‌پردازد. در این مطالعه، حجم‌های کروی با قطرهای ۲ تا ۴۰ نانومتر به‌عنوان اهداف زیستی انتخاب شده‌اند تا طیفی از ساختار DNA تا کروماتین متراکم پوشش داده شود.

در این مطالعه، ترکیب طیف واقعی فوتونی منبع برای‌تری با شبیه‌سازی ساختار مسیر الکترون‌ها و ارزیابی مستقیم کمیت‌های آسیب مولکولی در شرایط نزدیک به واقعیت بالینی است. درحالی‌که روش‌های دزیمتری مرسوم مانند پروتکل MIRD (Medical Internal Radiation Dose) عمدتاً بر محاسبه دز جذبی ماکروسکوپی در مقیاس ارگان و بافت متمرکز هستند و از میانگین‌گیری انرژی در حجم‌های بزرگ (میکرومتر تا سانتی‌متر) استفاده می‌کنند، رویکرد حاضر با به‌کارگیری شبیه‌سازی ساختار مسیر (Track-Structure) در چارچوب Geant4-DNA، امکان مدل‌سازی رویداد به رویداد برهم‌کنش‌های پرتو با ماده را در مقیاس نانومتری (۲ تا ۴۰ نانومتر) فراهم می‌آورد. این مطالعه برای نخستین‌بار با تلفیق سه مؤلفه کلیدی (۱) طیف فوتونی واقعی ^{192}Ir مبتنی بر استاندارد TG-۱۸۶، (۲) مدل فیزیکی پیشرفته Geant4-DNA Option ۲ و (۳) اهداف کروی در بازه ۲ تا ۴۰ نانومتر معادل سطوح مختلف سازمان‌یافتگی کروماتین (از DNA لخت تا کروماتین متراکم) به تحلیل سیستماتیک کمیت‌های میکرودوزیمتری و بازده شکست دو رشته‌ای DNA می‌پردازد. این رویکرد مکانیستیک، برخلاف روش‌های ماکروسکوپی، قادر به آشکارسازی ناهمگنی شدید انرژی‌گذاری در مقیاس نانومتری است که برای درک دقیق‌تر کیفیت پرتو در برای‌تری HDR ضروری است.

^۱ Kyriakou

۲. مواد و روش‌ها

۲.۱. مدل طیف منبع و شبیه‌سازی فوتونی

طیف فوتونی منبع ایریدیوم-۱۹۲ در محیط Geant4 نسخه ۱۱.۲ شبیه‌سازی شد. هندسه چشمه مطابق با استاندارد TG-۱۸۶ پیاده‌سازی [۱۰] و در مرکز یک فانتوم کروی آب با شعاع ۴۰ سانتی‌متر قرار داده شد. فرایندهای واپاشی رادیواکتیو با فعال‌سازی ماژول RadioactiveDecay به صورت صریح بازتولید شدند تا تمامی خطوط انرژی، شدت تابش و فوتون‌های همراه به طور کامل لحاظ گردند.

فوتون‌ها با استفاده از لیست فیزیک الکترومغناطیسی لیورمور و با فعال‌سازی برانگیختگی اتمی برای در نظر گرفتن انتشارات ثانویه ردیابی شدند. انرژی جنبشی پیش‌گام تمام برهمکنش‌های فوتونی (اولیه، پراکنده و فلورسانس) در یک پوسته کروی امتیازدهی در فاصله ثابت ۱ سانتی‌متری از مرکز منبع محاسبه شد.

ضخامت پوسته بر اساس برد CSDA الکترون‌های کم‌انرژی در آب تعیین و برابر ۶/۵ میلی‌متر انتخاب گردید که مطابق توصیه مطالعات ساختار مسیر برای تضمین ثبت کامل انرژی انتقال یافته است [۱۱].

۲.۲. شبیه‌سازی ساختار مسیر الکترون‌های ثانویه

برای شبیه‌سازی برهم‌کنش‌های الکترون‌های کم‌انرژی تولیدشده در مرحله فوتونی، از بسته G4EmDNAPhysics_option۲ در چارچوب Geant4-DNA استفاده شد. این مدل فیزیکی شامل فرایندهای برخورد الاستیک بر اساس مدل Champion، یونش و برانگیزش بر پایه تقریب Born است و برای بازه انرژی الکترون‌های چند eV تا چند keV دارای سطح مقطع برهم‌کنش معتبر و مورد استفاده گسترده در مطالعات نانودوزیمتری و آسیب DNA است [۷، ۶].

برای هر فوتون اولیه، تمامی الکترون‌های ثانویه تا رسیدن به مقدار قطع $7/4 \text{ eV}$ ردیابی شدند. انتخاب این آستانه بر اساس توصیه مطالعات ساختار مسیر انجام شد تا امکان بازتولید دقیق بر جای‌گذاری انرژی موضعی و فرایندهای منتهی به شکست DNA فراهم گردد [۱۲].

هندسه مرحله دوم شامل یک فانتوم مکعبی آب مایع با ابعاد کافی بود تا تضمین شود که تمامی مسیرهای الکترون‌های ثانویه بدون خروج از هندسه محاسبه شوند. این رویکرد مطابق روش‌های استاندارد در شبیه‌سازی‌های آسیب DNA و میکرودوزیمتری نانومقیاس است [۱۳].

۳.۲. اهداف ارزیابی و محاسبه کمیت‌های میکرودوزیمتری

پنج هدف کروی با قطرهای ۲، ۵، ۱۰، ۱۵ و ۴۰ نانومتر تعریف شد تا گستره‌ای از اهداف زیستی شامل قطر DNA، پوسته آبی اطراف آن و نواحی بزرگ‌تر کروماتینی پوشش داده شود. این انتخاب قطرهای ۲، ۵، ۱۰، ۱۵ و ۴۰ نانومتر بر اساس سلسله‌مراتب سازمان‌یافتگی کروماتین در سلول‌های پستانداران و مدل‌های معتبر ساختار مسیر صورت گرفته است. قطر ۲ نانومتر معادل مارپیچ دوگانه لخت DNA (B-DNA) بوده و کوچک‌ترین حجم حساس زیستی محسوب می‌شود. قطر ۵ نانومتر، DNA را به همراه پوسته هیدراتاسیون اطراف آن در بر می‌گیرد که برای مطالعه آسیب‌های مستقیم و غیرمستقیم اهمیت دارد. هدف ۱۰ نانومتر، اندازه هسته نوکلئوزوم (DNA پیچیده شده به دور هیستون) را نشان می‌دهد که واحد اصلی بسته‌بندی کروماتین است. قطر ۱۵ نانومتر، نمایانگر الیاف کروماتین متشکل از چند نوکلئوزوم (ساختار میانی کروماتین) بوده و هدف ۴۰ نانومتر نیز برای پوشش کروماتین متراکم‌تر (فیبر ۳۰ نانومتری و سطوح بالاتر تراکم) در نظر گرفته شده است. این طیف از اهداف، امکان بررسی سیستماتیک اثر اندازه حجم بر

در دقت ایجاد نمی‌کرد، تعداد ۲۰ هزار رویداد به‌عنوان نقطه بهینه از نظر تعادل بین دقت آماری و هزینه محاسباتی انتخاب شد. این روند مطابق با استانداردهای گزارش‌شده در مطالعات میکرودوزیمتری ساختار مسیر است.

محاسبه عدم قطعیت آماری نتایج با استفاده از روش تقسیم دسته‌ای انجام شد. بدین منظور، کل ۲۰۰۰۰ رویداد شبیه‌سازی به ۱۰ دسته مجزا (هر کدام شامل ۲۰۰۰ رویداد) تقسیم گردید. برای هر دسته، کمیت‌های میکرودوزیمتری به‌طور مستقل محاسبه شدند. سپس انحراف معیار مقادیر به‌دست‌آمده از این ۱۰ دسته (σ) محاسبه و با تقسیم بر $\sqrt{10}$ خطای استاندارد میانگین به‌عنوان نوار خطای σ_1 (یک انحراف معیار از میانگین) برای هر نقطه داده گزارش شد. این روش، تخمینی قابل‌اطمینان از عدم قطعیت آماری ناشی از تعداد محدود تاریخچه‌های شبیه‌سازی ارائه می‌دهد و در مطالعات میکرودوزیمتری ساختار مسیر، یک رویکرد استاندارد محسوب می‌شود.

۴.۲. مدل آستانه انرژی برای محاسبه شکست دو رشته‌ای DNA

به‌منظور تعیین شکست دورشته‌ای DNA، از مدل آستانه انرژی استفاده شده است. در این مدل، یک شکست دو رشته‌ای زمانی ثبت می‌شود که انرژی ویژه رسوب‌کرده در یک رویداد بر جای‌گذاری، از مقدار آستانه مربوطه (E_{DSB}) فراتر رود. آستانه انرژی در این‌جا نه یک کمیت فیزیکی ثابت، بلکه یک آستانه مؤثر میکرودوزیمتری است که اثر میانگین‌گیری حجمی را در بر می‌گیرد.

آستانه فیزیکی بنیادین برای شکستن پیوندهای فسفودی‌استر در DNA حدود ۱۰ تا ۱۷ الکترون‌ولت است [۱۴]. با این‌حال، در مدل‌سازی میکرودوزیمتری، ما با کمیت‌های میانگین‌گیری شده حجمی مانند انرژی خطی و انرژی ویژه سروکار داریم که انرژی رسوب‌کرده را بر روی کل حجم هدف متوسط می‌گیرند. برای یک هدف بزرگ‌تر، همان مقدار انرژی موضعی در حجم

کمیت‌های میکرودوزیمتری و بازده شکست DNA را فراهم می‌آورد. از منظر فیزیکی، انتخاب این اهداف امکان بررسی مستقیم اثر اندازه حجم بر توزیع انرژی تصادفی در مقیاس نانومتر را فراهم می‌کند؛ پدیده‌ای که در کمیت‌های میکرودوزیمتری مانند انرژی خطی و انرژی ویژه به‌صورت تغییر در مقادیر میانگین و پهنای توزیع‌ها منعکس می‌شود. این رویکرد با مطالعات پیشین ساختار مسیر [۱۳، ۲] و نیز پژوهش‌های اخیر با Geant۴-DNA [۹، ۸] همخوانی کامل دارد. شایان‌ذکر است که انتخاب قطر ۴۰ نانومتر به‌جای ۳۰ نانومتر، با آخرین یافته‌های کروماتین‌شناسی که تراکم بالاتر فیبر کروماتین در برخی نواحی را نشان می‌دهند، هماهنگ شده است تا دامنه وسیع‌تری از ساختارهای زیستی پوشش داده شود.

در هر حرکت الکترون درون کره، انرژی بر جای‌گذاری شده در حجم کره (ϵ) ثبت و انرژی خطی متناظر با استفاده از رابطه $y = \frac{\epsilon}{l}$ محاسبه شد. بر اساس تعریف استاندارد ICRU، با فرض برخورد‌های تصادفی و جهت‌گیری ایزوتروپیک مسیرها، میانگین طول وتر کره $\bar{l} = \frac{2}{3}d$ در نظر گرفته شد [۵].

کمیت‌های میکرودوزیمتری $\bar{y}_D$ و $\bar{y}_F$ از توزیع انرژی خطی مطابق با تعاریف کلاسیک میکرودوزیمتری استخراج شدند [۵]:

$$\bar{y}_F = \frac{\sum_i y_i f(y_i)}{\sum_i f(y_i)} \quad (1)$$

$$\bar{y}_D = \frac{\sum_i y_i d(y_i)}{\sum_i d(y_i)} \quad (2)$$

که در آن $f(y_i)$ توزیع فراوانی انرژی خطی y_i و همچنین $d(y_i) = y_i f(y_i) / \bar{y}_F$ توزیع دوز متناظر است. این تعاریف مطابق چارچوب نظری میکرودوزیمتری ICRU و مطالعات ساختار مسیر در مدل‌سازی آسیب DNA هستند [۱۴، ۵].

برای اطمینان از همگرایی آماری نتایج، تعداد بهینه تاریخچه‌های شبیه‌سازی با آزمون روی کمیت‌های میکرودوزیمتری تعیین گردید. با توجه به این‌که اختلاف نسبی نتایج حاصل از اجرا با تعدادهای مختلف رویداد، کمتر از معیار پذیرفته‌شده ۲٪ بود و افزایش بیشتر تاریخچه‌ها بهبود محسوسی

گزارش شده در مطالعات میکرودوزیمتری ساختار مسیر و مدل سازی آسیب DNA است [۱۵۸].

برای محاسبه N ، از یک مدل هندسی ساده شده بر اساس ابعاد فیزیکی مولکول DNA استفاده شد. با فرض سلول دیپلوئید انسانی با $6/4$ گیگا جفت باز (Gbp) و طول $0/34$ نانومتر به ازای هر جفت باز، حجم کل DNA طبق مدل استوانه‌ای با شعاع ۱ نانومتر محاسبه شد و تعداد اهداف زیستی مؤثر از رابطه زیر به دست آمد [۸]:

$$N(\text{cell}^{-1}) = \frac{V_{DNA}}{V_{target}} = \frac{\pi \times (1 \text{ nm})^2 \times 6/4 \times 10^9 \times 0/34(\text{nm})}{\frac{4}{3} \times \pi \times (r(\text{nm}))^3} \quad (۴)$$

که در آن V_{DNA} حجم کل DNA و V_{target} حجم کره هدف با شعاع r است. این مدل، مشابه روش‌های استفاده شده در شبیه سازی‌های ساختار مسیر و تحلیل کمی آسیب DNA است [۱۶].

دوز جذب شده در هر کره هدف بر اساس رابطه استاندارد میکرودوزیمتری زیر تعیین شد [۸]:

$$D(\text{Gy}) = Z_f(\text{Gy}) = 0/204 \times \frac{\bar{y}_F(\text{kev}/\mu\text{m})}{d^2(\mu\text{m})} \quad (۵)$$

که در آن Z_f انرژی ویژه میانگین فراوانی و d قطر هدف بر حسب میکرومتر است.

۳. نتایج

۳.۱. طیف فوتونی شبیه سازی شده چشمه ^{192}Ir

شکل ۱، طیف انرژی فوتونی شبیه سازی شده برای چشمه ^{192}Ir را در فاصله ۱ سانتی متری در آب نشان می دهد. این طیف با استفاده از ماژول RadioactiveDecay در Geant4 استخراج شده است. همان طور که مشاهده می شود، طیف شامل قله های مشخصه گامای ^{192}Ir است که مهم ترین آن ها در انرژی های حدود ۲۹۶، ۳۰۸، ۳۱۶، ۴۶۸، ۵۸۸، ۶۰۴ و ۶۱۲ کیلو الکترون ولت قرار دارند. شدت نسبی این قله ها با طیف های مرجع گزارش شده در ادبیات علمی و داده های استاندارد های

بیشتری پخش می شود و در نتیجه مقدار متوسط Y یا Z کاهش می یابد. بنابراین، برای تشخیص یک رویداد به عنوان شکست دو رشته ای در اهداف بزرگ تر، نیاز به یک آستانه مؤثر بالاتر داریم تا بتوانیم رویدادهایی را که به طور موضعی قادر به ایجاد DSB هستند، شناسایی کنیم. این اصل، که به اثر میانگین گیری حجمی معروف است، مبنای فیزیکی وابستگی E_{DSB} به قطر هدف را تشکیل می دهد. بر اساس داده های ساختار مسیر گزارش شده در مطالعات پیشین [۸، ۹]، مقادیر آستانه مؤثر E_{DSB} برای اهداف با قطرهای مختلف تعیین شده اند. برای هدف با قطر ۲ نانومتر، مقدار E_{DSB} برابر با ۷۶ الکترون ولت در نظر گرفته شده است [۸]. برای اهداف با قطرهای ۵، ۱۰ و ۱۵ نانومتر، مقادیر E_{DSB} به ترتیب برابر با ۹۵/۵، ۱۳۱ و ۱۴۶/۵ الکترون ولت هستند که از طریق کالیبراسیون با مدل مرجع MCDS به دست آمده اند [۹]. برای هدف با قطر ۴۰ نانومتر، به دلیل عدم وجود داده های کالیبراسیون مستقیم، مقدار E_{DSB} برابر با ۱۸۰ الکترون ولت از طریق برون یابی محافظه کارانه بر اساس روند افزایشی مشاهده شده در اهداف کوچک تر تعیین شده است.

روند افزایشی E_{DSB} با قطر هدف، بازتاب مستقیم اثر میانگین گیری حجمی است: در هدف بزرگ تر، انرژی رسوب کرده در حجم بیشتری توزیع می شود و بنابراین برای ثبت یک رویداد به عنوان DSB، به مجموع انرژی بیشتری در کل حجم هدف نیاز است تا چگالی انرژی موضعی کافی برای ایجاد شکست تأمین شود. این روش با رویکرد اتخاذ شده در مطالعات مشابه همخوانی دارد [۹].

بازده شکست دو رشته ای DNA (Y_{DSB}) از رابطه زیر محاسبه شد [۸]:

$$Y_{DSB} = f(\geq E_{DSB}) \times \left(\frac{N}{D}\right) \quad (۳)$$

که در آن $f(\geq E_{DSB})$ احتمال وقوع رویدادهایی با انرژی ویژه بالاتر از انرژی آستانه، N تعداد اهداف زیستی مؤثر در ژنوم و D دوز جذب شده است. این روش مطابق با استانداردهای

حجم‌های بزرگ‌تر امکان ثبت همزمان چند برهم‌کنش را فراهم می‌کنند که احتمال تولید آسیب‌های پیچیده را افزایش می‌دهد. این نتایج با گزارش‌های پیشین از جمله مارجیس و همکاران [۸] همخوانی دارد؛ آن‌ها نیز نشان دادند که در برخی شرایط تابش، حجم‌های بزرگ‌تر می‌توانند بازده شکست DNA بیشتری ثبت کنند.

جدول (۱): مقادیر انرژی خطی میانگین فراوانی ($\bar{Y}_F$)، انرژی خطی میانگین دوز ($\bar{Y}_D$) و بازده شکست دو رشته‌ای DNA (Y_{DSB}) برای اهداف کروی با قطرهای مختلف.

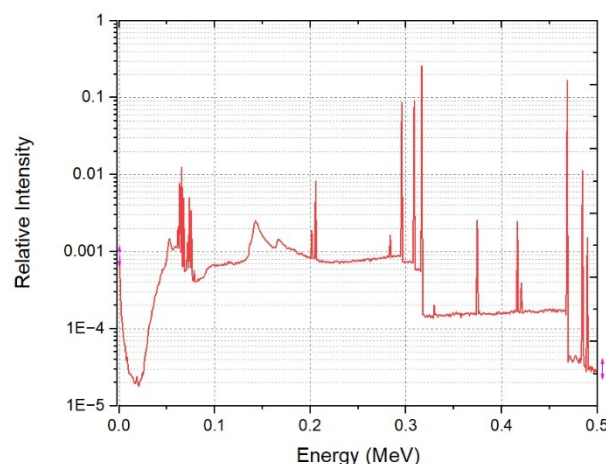
d (nm)	$\bar{Y}_D \pm \Delta\bar{Y}_D$ (keV/ μ m)	$\bar{Y}_F \pm \Delta\bar{Y}_F$ (keV/ μ m)	$Y_{DSB} \pm \Delta Y_{DSB}$ (DSB/Gy/cell)
۲	23.04 ± 0.15	9.53 ± 0.08	21.19 ± 1.21
۵	16.82 ± 0.09	7.24 ± 0.05	55.57 ± 1.29
۱۰	14.39 ± 0.12	5.67 ± 0.05	55.04 ± 1.21
۱۵	12.98 ± 0.12	4.68 ± 0.03	56.45 ± 0.66
۴۰	9.33 ± 0.07	2.69 ± 0.03	52.54 ± 0.57

۳.۳. توزیع انرژی خطی و توزیع انرژی ویژه برای اهداف با ابعاد مختلف

شکل ۲، توزیع انرژی خطی $f(y)$ را برای اهداف کروی با قطرهای ۲، ۵، ۱۰، ۱۵ و ۴۰ نانومتر نشان می‌دهد. همان گونه که مشاهده می‌شود، توزیع‌ها دامنه‌ای وسیع از مقادیر انرژی خطی را از چند keV/ μ m تا بیش از ۱۰۰ keV/ μ m پوشش می‌دهند که بازتاب دهنده ماهیت تصادفی و نقطه‌ای انرژی‌گذاری الکترون‌های کم‌انرژی در مقیاس نانومتری است. مقایسه توزیع انرژی خطی $f(y)$ برای اهداف با قطرهای مختلف نشان می‌دهد که با افزایش اندازه هدف، توزیع به‌طور پیوسته به سمت مقادیر پایین‌تر انرژی خطی جابه‌جا می‌شود. این رفتار، که یک ویژگی بنیادی میکرودوزیمتری است، ناشی از اثر میانگین‌گیری حجمی است.

در اهداف کوچک (به ویژه قطر ۲ نانومتر) دنباله‌های پرچگال انرژی مشهود است و رویدادهایی با y بسیار بالا، گاهی

TG-۱۸۶ مطابقت دارد [۳]. همچنین، فوتون‌های فلورسانس و پراکنده‌ی کامپتون در طیف قابل مشاهده هستند. فهرست کاملی از تمام خطوط انرژی شبه‌سازی شده و شدت نسبی آن‌ها در جدول ۲ در پیوست ارائه شده است تا بازتولیدپذیری کامل شبه‌سازی‌ها تضمین شود.



شکل (۱): طیف انرژی فوتونی شبه‌سازی شده برای چشمه ^{192}Ir در فاصله ۱ سانتی‌متری در آب. قله‌های اصلی گاما در انرژی‌های ۲۹۶، ۳۰۸، ۳۱۶، ۴۶۸، ۵۸۸، ۶۰۴ و ۶۱۲ کیلو الکترون‌ولت با فلش مشخص شده‌اند. طیف با داده‌های مرجع TG-۱۸۶ مطابقت دارد.

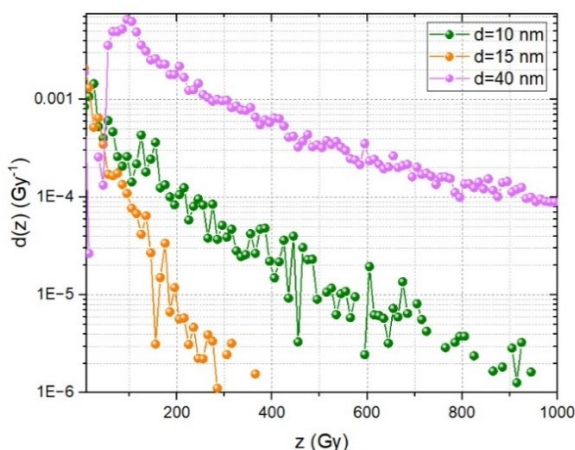
۲.۳. وابستگی کمیت‌های میکرودوزیمتری و بازده

شکست DNA به اندازه هدف

مقادیر انرژی خطی میانگین فراوانی، انرژی خطی میانگین دوز و بازده شکست دو رشته‌ای DNA برای اهداف کروی با قطرهای ۲ تا ۴۰ نانومتر در جدول ۱ گزارش شده است.

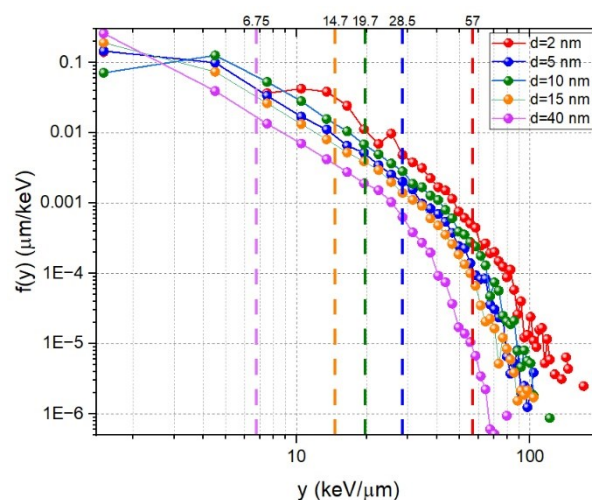
نتایج جدول نشان می‌دهد که با افزایش قطر هدف، هر دو کمیت $\bar{Y}_D$ و $\bar{Y}_F$ کاهش می‌یابند؛ این رفتار با پدیده میانگین‌گیری حجمی سازگار است، زیرا انرژی رسوب‌شده الکترون‌های ثانویه در حجم بزرگ‌تری توزیع شده و چگالی انرژی موضعی کاهش می‌یابد [۵]. در مقابل، Y_{DSB} با افزایش قطر هدف روند افزایشی نشان می‌دهد. این افزایش را می‌توان به دو عامل نسبت داد: (۱) بزرگ‌تر شدن حجم هدف سبب افزایش احتمال اصابت به نواحی حساس DNA می‌شود، و (۲)

بودند. به همین دلیل، نمودار $d(z)$ تنها برای قطرهای ۱۰، ۱۵ و ۴۰ نانومتر ارائه شده است. در هدف ۱۰ نانومتر، رویدادهای با انرژی ویژه بسیار بالا، در محدوده چندصد گری، مشاهده می‌شود که ناشی از رسوب انرژی در حجم نسبتاً کوچک این هدف است. با افزایش قطر به ۱۵ نانومتر، دامنه مقادیر انرژی ویژه کاهش یافته و توزیع شکل یکنواخت‌تری به خود می‌گیرد، زیرا انرژی رسوب‌کرده در جرم بیشتری پخش می‌شود. در هدف ۴۰ نانومتر، بخش عمده $d(z)$ در مقادیر پایین متمرکز است، اما وجود یک دنباله بلند و ممتد تا حدود ۱۰۰۰ گری نشان می‌دهد که حتی در حجم‌های بزرگ‌تر نیز الکترون‌های ثانویه پرنرژی تولیدشده توسط فوتون‌های ^{192}Ir قادرند رویدادهایی با انرژی‌گذاری بسیار بالا ایجاد کنند. این دنباله‌های پرنرژی بیان‌گر آن هستند که رویدادهای نادر اما پرچگال انرژی همچنان سهم قابل توجهی در دوز زیستی‌اثرگذار و آسیب DNA دارند، حتی زمانی که هدف بزرگ است و چگالی متوسط انرژی کاهش یافته است. بنابراین تحلیل کیفیت میدان تابشی تنها با استفاده از میانگین‌ها کافی نیست و توصیف آماری کامل توزیع‌ها—به‌ویژه بخش‌های پرنرژی آن‌ها—برای درک مکانیسم‌های آسیب‌زایی ضروری است.



شکل (۳). توزیع انرژی ویژه $d(z)$ برای اهداف کروی با قطرهای ۱۰ نانومتر، ۱۵ نانومتر و ۴۰ نانومتر در میدان تابشی ^{192}Ir .

بیش از $100 \text{ keV}/\mu\text{m}$ ، ثبت شده‌اند. در اهداف بزرگ‌تر (به ویژه قطر ۱۵ و ۴۰ نانومتر) بیشترین فراوانی در محدوده‌های پایین‌تر (کمتر از $50 \text{ keV}/\mu\text{m}$) متمرکز است، اگرچه دنباله پرنرژی همچنان قابل رؤیت است. اختلاف قابل توجه بین انرژی خطی میانگین دوز ($\bar{y}_D$) و انرژی خطی میانگین فراوانی ($\bar{y}_F$) در همه اندازه‌ها نشان‌دهنده وجود رویدادهای نادر اما بسیار پرچگال است که تأثیر عمده‌ای بر میانگین دوز دارند و در تحلیل‌های زیستی نباید نادیده گرفته شوند.



شکل (۲). توزیع انرژی خطی $f(y)$ برای اهداف کروی با قطرهای ۲ نانومتر، ۵ نانومتر، ۱۰ نانومتر، ۱۵ نانومتر و ۴۰ نانومتر در میدان تابشی ^{192}Ir خط چین‌های رنگی عمودی، مقادیر انرژی خطی معادل آستانه شکست دورشته‌ای DNA را برای هر هدف مشخص می‌کند.

شکل ۳ توزیع انرژی ویژه $d(z)$ را برای اهداف کروی با قطرهای ۱۰، ۱۵ و ۴۰ نانومتر نشان می‌دهد. از آنجا که انرژی ویژه $z = \varepsilon/m$ ، رابطه معکوسی با جرم هدف دارد؛ بنابراین در اهداف کوچک حتی رسوب‌های انرژی نسبتاً کوچک می‌توانند به مقادیر بسیار بالای z منجر شوند. برای قطرهای ۲ و ۵ نانومتر امکان استخراج منحنی قابل اعتماد $d(z)$ وجود نداشت. در این ابعاد، جرم هدف بسیار کوچک است و رسوب انرژی‌های منفرد موجب نوسانات شدید و عدم پایداری آماری در مقدار انرژی ویژه می‌شود، به‌گونه‌ای که داده‌ها فاقد شکل فیزیکی قابل تفسیر

۴. بحث

۱.۴. تفسیر یافته‌های کلیدی و مقایسه با مطالعات پیشین

پیش از مقایسه با سایر مطالعات ساختار مسیر، لازم است تفاوت بنیادین رویکرد حاضر با روش‌های دزیمتری ماکروسکوپی مانند MIRD تبیین شود. پروتکل MIRD که به عنوان یک رویکرد استاندارد در دزیمتری داخلی کاربرد دارد، عمدتاً بر محاسبه دز جذبی در سطح ارگان و بافت در حجم‌های ماکروسکوپی استوار است. این روش با فرض توزیع یکنواخت انرژی در حجم‌های بزرگ (میکرومتر تا سانتی‌متر) و استفاده از روش‌های دارای تاریخچه فشرده^۱، برای کاربردهای بالینی و حفاظت در برابر پرتو در مقیاس ارگان طراحی شده است. در مقابل، رویکرد حاضر با به کارگیری شبیه‌سازی ساختار مسیر در چارچوب Geant ۴-DNA، امکان مدل‌سازی رویداد به رویداد برهم‌کنش‌های پرتو با ماده را در مقیاس نانومتری (۲ تا ۴۰ نانومتر) فراهم می‌آورد. نتایج این مطالعه (شکل‌های ۲ و ۳) به وضوح نشان می‌دهند که کمیت‌های دزیمتری ماکروسکوپی نمی‌توانند ناهمگنی شدید انرژی‌گذاری در ابعاد DNA را توصیف کنند، در حالی که رویکرد ساختار مسیر قادر به محاسبه کمیت‌هایی مانند بازده شکست دو رشته‌ای (Y_{DSB}) و توزیع انرژی خطی است که در چارچوب MIRD قابل‌دستیابی نیستند و امکان ارتباط مستقیم‌تر بین ویژگی‌های فیزیکی پرتو و پیامدهای زیستی را فراهم می‌آورند.

نتایج این مطالعه نشان داد که میدان تابشی چشمه ^{192}Ir ، حتی در فاصله بالینی ۱ سانتی‌متری، الگوهای انرژی‌گذاری نانو مقیاسی بسیار ناهمگنی ایجاد می‌کند که با معیارهای ماکروسکوپی قابل توصیف نیست. کاهش اندازه هدف موجب افزایش مقادیر $\bar{Y}_D$ و $\bar{Y}_F$ شد؛ زیرا بر جای‌گذاری انرژی هر رویداد در حجم کوچک‌تری متمرکز می‌شود. در مقابل، بازده

شکست دو رشته‌ای DNA با بزرگ‌تر شدن هدف افزایش یافت زیرا تعداد نواحی آسیب‌پذیر DNA در حجم هدف نقش مستقلی در تعیین بازده ایفا می‌کند. این رفتار، کاملاً با واقعیت میکروودزیمتری سازگار است و با مطالعات مبتنی بر مدل ساختار مسیر پرتو، از جمله پژوهش‌های مارجیس [۸] و نیکجو [۱۵] هم‌خوانی دارد. این یافته‌ها تأکید می‌کند که کیفیت تابش در مقیاس نانومتر عامل مهمی در براکی‌تراپی HDR محسوب می‌شود و باید در مدل‌های زیستی و طراحی درمان لحاظ شود.

۲.۴. تحلیل فیزیکی مکانیسم‌های مؤثر

ویژگی‌های فیزیکی الکترون‌های کم‌انرژی منشعب از طیف فوتونی ^{192}Ir نقش اصلی را در رفتار مشاهده‌شده دارند. این الکترون‌ها در محدوده چند ده تا چندصد eV دارای سطح مقطع برخورد بالا، برد کوتاه و تلفات انرژی نقطه‌ای هستند؛ بنابراین در اهداف بسیار کوچک، رسوب انرژی می‌تواند منجر به مقادیر بسیار بالای γ و Z شود.

در اهداف کوچک (۲-۵ نانومتر)، انرژی در حجم بسیار کمی متمرکز می‌شود و در نتیجه $\bar{Y}_D$ افزایش می‌یابد، اما تعداد بسیار کم اهداف زیستی باعث کاهش Y_{DSB} می‌شود. در اهداف بزرگ‌تر (۱۰-۴۰ نانومتر)، انرژی میانگین‌گیری شده و $\bar{Y}_D$ کاهش می‌یابد، اما تعداد اهداف زیستی افزایش یافته و Y_{DSB} روند صعودی پیدا می‌کند. این رفتار با مفاهیم میکروودزیمتری ICRU، به‌ویژه نقش حجم هدف در تعیین انرژی ویژه، و نیز با مدل‌های توصیف تجمع آسیب DNA در ابعاد مولکولی سازگار است [۵].

۳.۴. نقاط قوت و محدودیت‌های مطالعه

برای ارزیابی جامع‌تر نتایج، نقاط قوت و همچنین محدودیت‌های مطالعه در این قسمت مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

در این مطالعه از طیف واقعی فوتونی چشمه ^{192}Ir بر اساس مدل معتبر TG-۱۸۶ استفاده شد؛ موضوعی که دقت فیزیکی شبیه‌سازی را تضمین می‌کند. همچنین به کارگیری چارچوب Geant4-DNA امکان مدل‌سازی دقیق برهم‌کنش‌های کم‌انرژی را فراهم کرد و موجب شد ویژگی‌های ریزساختاری میدان تابشی با جزئیات مناسبی مورد بررسی قرار گیرد. علاوه بر این، انتخاب دامنه‌ای گسترده از ابعاد هدف شامل ۲، ۵، ۱۰، ۱۵ و ۴۰ نانومتر، که از ابعاد مولکولی تا سطوح کروماتینی را پوشش می‌دهد، شرایطی فراهم کرد تا اثر اندازه هدف بر ویژگی‌های میکرودوزیمتری به صورت نظام‌مند تحلیل شود. در نهایت، ترکیب تحلیل کمیت‌های فیزیکی و زیستی، همچون انرژی خطی و بازده شکست دو رشته‌ای DNA، امکان ارزیابی جامع‌تری از کیفیت میدان تابشی را نسبت به مطالعات صرفاً فیزیکی فراهم نمود.

با این حال، استفاده از تنها یک مدل فیزیکی، ساده‌سازی هندسه هدف و حذف مرحله شیمیایی از محدودیت‌ها هستند. بررسی مدل‌های فیزیکی پیشرفته‌تر، هندسه واقعی DNA و نقش فاصله از منبع می‌تواند دقت تحلیل‌ها را افزایش دهد. با وجود این محدودیت‌ها، روندهای مشاهده‌شده در این تحقیق با یافته‌های گزارش‌شده در ادبیات سازگار است و می‌تواند به عنوان مبنایی معتبر برای مطالعات ساختار مسیر و تحلیل کیفیت تابشی در براکی‌تراپی مورد استفاده قرار گیرد.

۴.۴. پیامدهای پژوهشی و پتانسیل کاربرد بالینی

نتایج این پژوهش نشان می‌دهد که دوز فیزیکی در مقیاس ماکروسکوپی نمی‌تواند نمایانگر ناهمگنی انرژی‌گذاری در ابعاد نانومتری باشد. این یافته بر اهمیت توجه به کیفیت نانومقیاس تابش در تحلیل‌های رادیوبیولوژیکی برای براکی‌تراپی HDR با چشمه ^{192}Ir تأکید دارد.

از آنجا که مقادیر Y_{DSB} در مقیاس نانومتری نسبت به تغییرات اندازه‌ی حجم هدف حساسیت بالایی نشان می‌دهد، این شاخص پتانسیل بهبود مدل‌های آسیب DNA و تحلیل دقیق‌تر اثرات بافتی در نواحی نزدیک به منبع را داراست. با این حال، تعمیم مستقیم این نتایج به برنامه‌ریزی درمانی بالینی در براکی‌تراپی HDR نیازمند احتیاط است، زیرا:

۱. شبیه‌سازی‌های حاضر صرفاً بر مرحله فیزیکی برهم‌کنش پرتو با ماده متمرکز هستند و مراحل شیمیایی و زیستی از جمله ترمیم DNA، پاسخ سلولی و اثرات بافتی را در بر نمی‌گیرند.

۲. مقادیر محاسبه‌شده برای RBE و Y_{DSB} ، کمیت‌های فیزیکی پایه هستند و برای تبدیل به پارامترهای قابل‌استفاده در درمان، نیاز به کالیبراسیون با داده‌های تجربی معتبر (مانند داده‌های بقای کلونوزنیک یا سنجش γH2AX) برای رده‌های سلولی خاص هدف (مانند سلول‌های پروستات، دهانه‌رحم یا کولورکتال) دارند.

۳. اعتبارسنجی نهایی این رویکرد در شرایط *in vivo* نیازمند مطالعات تکمیلی با مدل‌های حیوانی و بافت‌شناسی است.

بنابراین، نتایج حاضر باید به عنوان مبنایی برای پژوهش‌های آینده و ورودی برای مدل‌های رادیوبیولوژیکی در نظر گرفته شوند، نه جایگزینی برای معیارهای فعلی برنامه‌ریزی درمانی. با این وجود، این رویکرد نشان می‌دهد که چگونه شبیه‌سازی‌های نانومتری می‌توانند درک مکانیستیک از کیفیت پرتو را بهبود بخشند و در گام‌های بعدی، با ترکیب با مدل‌های زیستی و داده‌های تجربی، به بهینه‌سازی درمان کمک کنند. این موضوع به‌ویژه برای بافت‌های با حساسیت بالا یا تومورهای مقاوم به پرتو که در آن‌ها توزیع انرژی در مقیاس نانومتری می‌تواند نقشی کلیدی در پاسخ درمانی ایفا کند، حائز اهمیت است.

۵. نتیجه گیری

نتایج این پژوهش نشان داد که رفتار میدان تابشی چشمه ^{192}Ir در مقیاس نانومتری پیچیده تر از ارزیابی های ماکروسکوپی است. توزیع های انرژی خطی و انرژی ویژه نشان دادند که الکترون های کم انرژی موجب ایجاد الگوهای انرژی گذاری شدیداً ناهمگن می شوند. بررسی کمیت های میکرودوزیمتری و بازده شکست دو رشته ای DNA تأیید کرد که شاخص های نانومقیاس قادرند کیفیت واقعی میدان تابشی را بهتر از میانگین های ماکروسکوپی توصیف کنند. این یافته ها اهمیت استفاده از مدل های ساختار مسیر و ابزارهای میکرودوزیمتری را در تحلیل زیستی برجسته می کند.

در مجموع، رویکردهای مبتنی بر شبیه سازی نانومتری می توانند مکمل ارزشمندی برای ارزیابی زیستی و بهبود مدل های درمانی در کاربردهای بالینی چشمه ^{192}Ir باشند. با این

۶. مراجع

1. M. E. Alden, M. Mohiuddin. The impact of radiation dose in combined external beam and intraluminal Ir-192 brachytherapy for bile duct cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 28 (4) (1994) 945-951.
2. D. T. Goodhead. The initial physical damage produced by ionizing radiations. *Int. J. Radiat. Biol.* 56 (1989) 623-634.
3. G. Famulari, P. Pater, S. A. Enger. Microdosimetric evaluation of current and alternative brachytherapy sources—a Geant4-DNA simulation study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 100 (1) (2018) 270-277.
4. Y. Matsuya, T. Kai, Y. Yoshii, Y. Yachi, S. Naijo, T. Sato. Modeling of yield estimation for DNA strand breaks based on Monte Carlo simulations of electron track structure in liquid water. *J. Appl. Phys.* 126 (12) (2019) 124301.
5. L. A. Braby, V. Conte, M. Dingfelder, D. T. Goodhead, L. S. Pinsky, A. B. Rosenfeld, G. Magrin, P. Olko. ICRU report 98, stochastic nature of radiation interactions: microdosimetry. *J. ICRU* 23 (1) (2023) 1-168.
6. S. Incerti, I. Kyriakou, M. A. Bernal, M. C. Bordage, Z. Francis, S. Guatelli, V. Ivanchenko, M. Karamitros, N. Lampe, S. B. Lee, S. Meylan, C. H. Min, W. G. Shin, P. Nieminen, D. Sakata, N. Tang, C. Villagrasa, H. N. Tran, J. M. C. Brown. Geant4-DNA example applications for track structure simulations in liquid water: A report from the Geant4-DNA Project. *Med. Phys.* 45 (8) (2018) e722–e739.
7. M. A. Bernal, M. C. Bordage, J. M. C. Brown, M. Davidková, E. Delage, Z. El Bitar, Z. Enger, S.A. Francis, Z. Guatelli, S. Ivanchenko. Track structure modeling in liquid water: A review of the Geant4-DNA very low energy extension of the Geant4 Monte Carlo simulation toolkit. *Phys. Med.* 31 (8) (2015) 861-874.
8. S. Margis, M. Magouni, I. Kyriakou, A. G. Georgakilas, S. Incerti, D. Emfietzoglou. Microdosimetric calculations of the direct DNA damage induced by low energy electrons using the Geant4-DNA Monte Carlo code. *Phys. Med. Biol.* 65 (4) (2020) 045007.
9. I. Kyriakou, I. Tremi, A. G. Georgakilas, D. Emfietzoglou. Microdosimetric investigation of the radiation quality of low-medium energy electrons using Geant4-DNA. *Appl. Radiat. Isot.* 172 (2021) 109654.
10. F. Ballester, Å. Carlsson Tedgren, D. Granero, A. Haworth, F. Mourtada, G. P. Fonseca, ... L. Beaulieu. A generic high-dose rate ^{192}Ir brachytherapy source for evaluation of model-based dose calculations

- beyond the TG-43 formalism. *Med. Phys.* 42 (6, Pt1) (2015) 3048–3062.
11. I. Kawrakow. Accurate condensed history Monte Carlo simulation of electron transport. I. EGSnrc, the new EGS4 version. *Med. Phys.* 27 (3) (2000) 485-498.
 12. H. Nikjoo, P. O'Neill, M. Terrissol, D. T. Goodhead. Quantitative modelling of DNA damage using Monte Carlo track structure method. *Radiat. Environ. Biophys.* 38 (1) (1999) 31-38.
 13. W. Friedland, P. Jacob, H. G. Paretzke, T. Stork. Monte Carlo simulation of the production of short DNA fragments by low-linear energy transfer radiation using higher-order DNA models. *Radiat. Res.* 150 (2) (1998) 170-182.
 14. H. Nikjoo, D. Emfietzoglou, T. Liamsuwan, R. Taleei, D. Liljequist, S. Uehara. Radiation track, DNA damage and response—a review. *Rep. Prog. Phys.* 79 (11) (2016) 116601.
 15. H. Nikjoo, L. Lindborg. RBE of low energy electrons and photons. *Phys. Med. Biol.* 55 (10) (2010) R65.

۷. پیوست

این پیوست شامل جدول (۱) از تمام خطوط انرژی فوتونی است که توسط ماژول RadioactiveDecay در شبیه‌سازی Geant۴ برای چشمه ^{192}Ir تولید شده‌اند. داده‌های این جدول مستقیماً از خروجی شبیه‌سازی استخراج شده و شامل ستون اول (انرژی بر حسب مگاالکترون‌ولت) و ستون دوم (شدت نسبی یا احتمال گسیل به‌ازای هر واپاشی) است. این داده‌ها برای بازتولیدپذیری کامل نتایج ارائه شده‌اند. طیف فوتونی حاصل از این داده‌ها در شکل ۱ مقاله (بخش ۱-۳) نشان داده شده است. شدت‌های نسبی به‌گونه‌ای نرمال شده‌اند که مجموع تمام خطوط برابر با تعداد کل فوتون‌های گسیل‌شده به‌ازای هر واپاشی هسته‌ای باشد.

جدول (۲): خطوط انرژی فوتونی تولید شده توسط ماژول RadioactiveDecay برای چشمه ^{192}Ir .

انرژی	فراوانی	انرژی	فراوانی	انرژی	فراوانی	انرژی	فراوانی	انرژی	فراوانی
۵/۰۰E-۰۴	۸/۷۲E-۰۴	۰/۰۵۲۵	۰/۰۰۱۴۷	۰/۱۰۴۵	۶/۶۳E-۰۴	۰/۱۵۶۵	۰/۰۰۱۴۸	۰/۲۰۸۵	۷/۷۲E-۰۴
۰/۰۰۱۵	۲/۷۴E-۰۴	۰/۰۵۳۵	۰/۰۰۱۳۵	۰/۱۰۵۵	۶/۶۶E-۰۴	۰/۱۵۷۵	۰/۰۰۱۲۳	۰/۳۰۹۵	۷/۳۸E-۰۴
۰/۰۰۲۵	۱/۴۷E-۰۴	۰/۰۵۴۵	۰/۰۰۱۱۹	۰/۱۰۶۵	۶/۷۰E-۰۴	۰/۱۵۸۵	۰/۰۰۱۲۲	۰/۳۱۰۵	۷/۴۳E-۰۴
۰/۰۰۳۵	۱/۱۱E-۰۴	۰/۰۵۵۵	۰/۰۰۱۰۹	۰/۱۰۷۵	۶/۸۲E-۰۴	۰/۱۵۹۵	۰/۰۰۱۱۷	۰/۳۱۱۵	۷/۷۰E-۰۴
۰/۰۰۴۵	۷/۸۸E-۰۵	۰/۰۵۶۵	۰/۰۰۱۰۵	۰/۱۰۸۵	۶/۷۳E-۰۴	۰/۱۶۰۵	۰/۰۰۱۱۲	۰/۳۱۲۵	۷/۳۸E-۰۴
۰/۰۰۵۵	۶/۵۲E-۰۵	۰/۰۵۷۵	۰/۰۰۱۱۴	۰/۱۰۹۵	۶/۶۷E-۰۴	۰/۱۶۱۵	۰/۰۰۱۱۴	۰/۳۱۳۵	۷/۵۸E-۰۴
۰/۰۰۶۵	۵/۷۸E-۰۵	۰/۰۵۸۵	۰/۰۰۱۱۷	۰/۱۱۰۵	۷/۱۳E-۰۴	۰/۱۶۲۵	۰/۰۰۱۱۴	۰/۳۱۴۵	۷/۳۶E-۰۴
۰/۰۰۷۵	۳/۸۶E-۰۵	۰/۰۵۹۵	۰/۰۰۱۱۵	۰/۱۱۱۵	۶/۸۹E-۰۴	۰/۱۶۳۵	۰/۰۰۱۱۳	۰/۳۱۵۵	۷/۴۷E-۰۴
۰/۰۰۸۵	۴/۲۷E-۰۵	۰/۰۶۰۵	۰/۰۰۱۱۳	۰/۱۱۲۵	۶/۸۴E-۰۴	۰/۱۶۴۵	۰/۰۰۱۲	۰/۳۱۶۵	۷/۲۹E-۰۴
۰/۰۰۹۵	۲/۹۹E-۰۵	۰/۰۶۱۵	۰/۰۰۲۰۵	۰/۱۱۳۵	۷/۳۳E-۰۴	۰/۱۶۵۵	۰/۰۰۱۳۹	۰/۳۱۷۵	۷/۴۲E-۰۴
۰/۰۱۰۵	۲/۶۲E-۰۵	۰/۰۶۲۵	۰/۰۰۱۱۱	۰/۱۱۴۵	۷/۳۷E-۰۴	۰/۱۶۶۵	۰/۰۰۱۴۳	۰/۳۱۸۵	۷/۴۳E-۰۴
۰/۰۱۱۵	۲/۵۶E-۰۵	۰/۰۶۳۵	۰/۰۰۷۷۹	۰/۱۱۵۵	۷/۱۶E-۰۴	۰/۱۶۷۵	۰/۰۰۱۴۳	۰/۳۱۹۵	۷/۳۱E-۰۴
۰/۰۱۲۵	۲/۵۶E-۰۵	۰/۰۶۴۵	۹/۸۴E-۰۴	۰/۱۱۶۵	۷/۴۱E-۰۴	۰/۱۶۸۵	۰/۰۰۱۳۸	۰/۳۲۰۵	۷/۱۹E-۰۴
۰/۰۱۳۵	۲/۳۸E-۰۵	۰/۰۶۵۵	۰/۰۱۲۴۳	۰/۱۱۷۵	۷/۱۹E-۰۴	۰/۱۶۹۵	۰/۰۰۱۳۵	۰/۳۲۱۵	۷/۲۱E-۰۴
۰/۰۱۴۵	۲/۳۶E-۰۵	۰/۰۶۶۵	۶/۴۳E-۰۴	۰/۱۱۸۵	۷/۱۱E-۰۴	۰/۱۷۰۵	۰/۰۰۱۳۸	۰/۳۲۲۵	۷/۲۳E-۰۴
۰/۰۱۵۵	۲/۰۶E-۰۵	۰/۰۶۷۵	۰/۰۰۴۹۱	۰/۱۱۹۵	۶/۹۴E-۰۴	۰/۱۷۱۵	۰/۰۰۱۳۸	۰/۳۲۳۵	۷/۳۴E-۰۴
۰/۰۱۶۵	۱/۹۵E-۰۵	۰/۰۶۸۵	۵/۵۰E-۰۴	۰/۱۲۰۵	۶/۸۱E-۰۴	۰/۱۷۲۵	۰/۰۰۱۲۱	۰/۳۲۴۵	۷/۲۰E-۰۴
۰/۰۱۷۵	۲/۰۴E-۰۵	۰/۰۶۹۵	۵/۷۳E-۰۴	۰/۱۲۱۵	۷/۱۳E-۰۴	۰/۱۷۳۵	۰/۰۰۱۲۱	۰/۳۲۵۵	۷/۵۳E-۰۴
۰/۰۱۸۵	۲/۴۳E-۰۵	۰/۰۷۰۵	۵/۹۴E-۰۴	۰/۱۲۲۵	۶/۹۵E-۰۴	۰/۱۷۴۵	۰/۰۰۱۱۷	۰/۳۲۶۵	۷/۵۳E-۰۴
۰/۰۱۹۵	۱/۹۷E-۰۵	۰/۰۷۱۵	۰/۰۰۱۳۱	۰/۱۲۳۵	۷/۱۸E-۰۴	۰/۱۷۵۵	۰/۰۰۱۱	۰/۳۲۷۵	۷/۵۱E-۰۴
۰/۰۲۰۵	۱/۸۰E-۰۵	۰/۰۷۲۵	۶/۳۲E-۰۴	۰/۱۲۴۵	۷/۳۰E-۰۴	۰/۱۷۶۵	۰/۰۰۱۱	۰/۳۲۸۵	۷/۵۰E-۰۴
۰/۰۲۱۵	۲/۱۰E-۰۵	۰/۰۷۳۵	۰/۰۰۴۹۵	۰/۱۲۵۵	۷/۱۳E-۰۴	۰/۱۷۷۵	۰/۰۰۱۱۳	۰/۳۲۹۵	۷/۴۳E-۰۴
۰/۰۲۲۵	۲/۱۴E-۰۵	۰/۰۷۴۵	۶/۱۴E-۰۴	۰/۱۲۶۵	۷/۲۹E-۰۴	۰/۱۷۸۵	۰/۰۰۱۱	۰/۳۳۰۵	۷/۱۱E-۰۴
۰/۰۲۳۵	۲/۲۵E-۰۵	۰/۰۷۵۵	۰/۰۰۲۴۱	۰/۱۲۷۵	۷/۴۹E-۰۴	۰/۱۷۹۵	۰/۰۰۱۰۷	۰/۳۳۱۵	۷/۴۵E-۰۴
۰/۰۲۴۵	۲/۷۱E-۰۵	۰/۰۷۶۵	۴/۹۷E-۰۴	۰/۱۲۸۵	۷/۵۱E-۰۴	۰/۱۸۰۵	۰/۰۰۱۰۸	۰/۳۳۲۵	۷/۴۴E-۰۴
۰/۰۲۵۵	۲/۵۶E-۰۵	۰/۰۷۷۵	۴/۱۳E-۰۴	۰/۱۲۹۵	۷/۳۵E-۰۴	۰/۱۸۱۵	۰/۰۰۱۰۹	۰/۳۳۳۵	۷/۵۷E-۰۴
۰/۰۲۶۵	۳/۷۵E-۰۵	۰/۰۷۸۵	۵/۶۴E-۰۴	۰/۱۳۰۵	۷/۶۵E-۰۴	۰/۱۸۲۵	۰/۰۰۱۰۵	۰/۳۳۴۵	۷/۳۲E-۰۴
۰/۰۲۷۵	۴/۷۴E-۰۵	۰/۰۷۹۵	۴/۲۱E-۰۴	۰/۱۳۱۵	۷/۷۵E-۰۴	۰/۱۸۳۵	۰/۰۰۱۰۷	۰/۳۳۵۵	۷/۲۶E-۰۴
۰/۰۲۸۵	۵/۵۰E-۰۵	۰/۰۸۰۵	۴/۰۹E-۰۴	۰/۱۳۲۵	۷/۹۹E-۰۴	۰/۱۸۴۵	۰/۰۰۱۰۵	۰/۳۳۶۵	۷/۴۸E-۰۴
۰/۰۲۹۵	۶/۵۸E-۰۵	۰/۰۸۱۵	۴/۱۹E-۰۴	۰/۱۳۳۵	۸/۲۲E-۰۴	۰/۱۸۵۵	۹/۹۴E-۰۴	۰/۳۳۷۵	۷/۴۲E-۰۴
۰/۰۳۰۵	۹/۳۱E-۰۵	۰/۰۸۲۵	۴/۴۵E-۰۴	۰/۱۳۴۵	۸/۶۵E-۰۴	۰/۱۸۶۵	۹/۶۱E-۰۴	۰/۳۳۸۵	۷/۴۵E-۰۴
۰/۰۳۱۵	۱/۱۱E-۰۴	۰/۰۸۳۵	۴/۲۳E-۰۴	۰/۱۳۵۵	۹/۲۵E-۰۴	۰/۱۸۷۵	۹/۴۳E-۰۴	۰/۳۳۹۵	۷/۳۳E-۰۴
۰/۰۳۲۵	۱/۲۲E-۰۴	۰/۰۸۴۵	۴/۵۱E-۰۴	۰/۱۳۶۵	۰/۰۰۱۲۷	۰/۱۸۸۵	۹/۳۶E-۰۴	۰/۳۴۰۵	۷/۳۸E-۰۴

