

**T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PROTON TERAPİ UYGULAMALARININ  
GEANT4 SİMÜLASYON PROGRAMIYLA  
İNCELENMESİ**

**DOKTORA TEZİ**

**Asiye TOK**

**Enstitü Anabilim Dalı : FİZİK**

**Tez Danışmanı : Prof. Dr. Mehmet BEKTAŞOĞLU**

**Temmuz 2016**

T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PROTON TERAPİ UYGULAMALARININ  
GEANT4 SİMÜLASYON PROGRAMIYLA  
İNCELENMESİ

DOKTORA TEZİ


Asiye TOK

Enstitü Anabilim Dalı : FİZİK

Bu tez 27 / 07 /2016 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği/oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

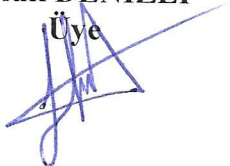
  
Prof. Dr.  
Mehmet BEKTAŞOĞLU  
Jüri Başkanı

Prof. Dr.  
B. Tamer TONGUÇ  
Üye

  
Doç. Dr.  
Kudret Yıldırım  
Üye

Prof. Dr.  
Haluk DENİZLİ  
Üye

Doç. Dr.  
Erdoğan TANCAR  
Üye





## **BEYAN**

Tez içindeki tüm verilerin akademik kurallar çerçevesinde tarafımdan elde edildiğini, görsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uygun şekilde sunulduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezde yer alan verilerin bu üniversite veya başka bir üniversitede herhangi bir tez çalışmasında kullanılmadığını beyan ederim.

Asiye TOK

22.07.2016

## **TEŞEKKÜR**

Öncelikle doktora başladığım andan itibaren, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Danışman Hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet Bektaşoğlu'na sonsuz teşekkür ederim.

Doktora çalışmalarım boyunca sabır ve destekleri sayesinde motive olduğum değerli aileme ve eşime çok teşekkür ederim.

Ayrıca doktora eğitimim boyunca Yurt içi doktora burs programı (2211) ile bu çalışmanın maddi olarak desteklenmesini sağlayan Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)'a sonsuz teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ .....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	xiii
ÖZET.....	xiv
SUMMARY .....	xv
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ .....	1
BÖLÜM 2.	
RADYOTERAPİ .....	3
2.1. Radyoterapinin Tarihçesi.....	4
2.1.1. Geleneksel Radyoterapi .....	10
2.1.2. Hadron Terapi .....	15
2.1.2.1. Günümüz hadron terapi tesisleri .....	17
2.1.2.2. Nötron terapi .....	19
2.1.2.3. Pi mezon terapisi .....	20
2.1.2.4. Proton ve Karbon terapi .....	20
BÖLÜM 3.	
HADRON TERAPİNİN FİZİKSEL VE BİYOLOJİK TEMELİ .....	23
3.1. Hadron Terapi Fiziği .....	23
3.1.1. Genişletilmiş Bragg Piki (SOBP) .....	26
3.1.1.1. Pasif saçılma ile demet genişletilmesi .....	28

3.1.1.2. Aktif tarama yöntemi .....	30
3.1.2. Fiziksel Doz .....	31
3.1.3. Durdurma Gücü.....	31
3.1.4. Enerji - Menzil İlişkisi.....	35
3.1.5. Yanal Sapmalar .....	38
3.1.6. Nükleer Parçalanma Reaksiyonları .....	40
3.1.7. Lineer Enerji Transferi (LET).....	41
3.2. Hadron Terapinin Biyolojik Temeli .....	42
3.2.1. Rölatif Biyolojik Etkinlik (RBE) .....	42
3.2.2. Oksijen Etkisi .....	46
BÖLÜM 4.	
GEANT4 SİMÜLASYON PROGRAMI.....	48
4.1. Monte Carlo Metodu.....	48
4.2. Geant4 Simülasyon Paketi.....	49
4.2.1 Geant4 geometrisi .....	50
4.2.2. Geant4 parçacıkları .....	52
4.2.3. Geant4’te modeller .....	52
4.2.3.1. Elektromanyetik etkileşim modelleri.....	52
4.2.3.2. Hadronik etkileşim modelleri .....	53
4.2.3.3. Geant4’te kesmeler .....	54
BÖLÜM 5.	
BULGULAR VE TARTIŞMA .....	55
5.1. Su Fantomu.....	55
5.2. Su Ortamına Gönderilen Farklı Radyasyon Türlerinin Derin Doz Dağılımları.....	56
5.3. Farklı Geant4 Fizik Modellerinin Protonların Derin Doz Dağılımlarına Etkisi.....	58
5.3.1. StandardNR + elastic .....	59
5.3.2. StandardNR + QGSP_BIC_EMY .....	60
5.3.3. StandardNR + QGSP_BIC_EMY + elastic .....	61

5.4. Doz Dağılımının Geant4 Parametrelerine Bağımlılığı .....	62
5.4.1. 90, 150 ve 230 MeV Enerjili Proton Demetleri Kullanılarak Yapılan Simülasyonlar.....	63
5.4.2. 60 ve 250 MeV Enerjili Proton Demetleri Kullanılarak Yapılan Simülasyonlar.....	67
5.5. Simülasyon Süresi .....	69
5.6. Farklı İyonizasyon Potansiyeli ( $< I >$ ) değerlerinde Proton Demetlerinin Doz Dağılımları ve Bragg Pik Konumları Üzerine Etkisi.....	70
5.6.1. Düşük Enerjili Proton Demetleri.....	71
5.6.2. Orta Enerji Aralığı .....	83
5.6.3. Yüksek Enerji Aralığı.....	88
BÖLÜM 6	
SONUÇ .....	98
KAYNAKLAR .....	99
ÖZGEÇMİŞ .....	108

## SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

DNA	: Deoksiribonükleikasit
IMRT	: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
ICRU	: International Commission on Radiation Units and Measurements
ICRP	: International Commission on Radiological Protection
2D-3D	: İki boyutlu-üç boyutlu
LET	: Lineer Enerji Transferi
MLC	: Multi-leaf kolimatöre
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
RT	: Radyoterapi
Z	: Atom numarası



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Radyasyonun doğrudan ve dolaylı etkisinin şematik gösterimi. ....	4
Şekil 2.2. Tipik bir X-ışını tüpünün şematik gösterimi.....	6
Şekil 2.3. Farklı başlangıç enerjilerine sahip fotonların su içindeki yüzde derin doz dağılımları.....	8
Şekil 2.4. Kütle zayıflama katsayısı değişimleri.....	8
Şekil 2.5. Co-60 gama radyasyon kaynağı.....	10
Şekil 2.6. Bir lineer hızlandırıcının şematik gösterimi. ....	11
Şekil 2.7. $\gamma$ ve X- ışınlarının maddeyle etkileşim süreçlerinin baskın olduğu enerji aralıklarının, soğurucu maddenin atom numarasına göre değişimi. ....	12
Şekil 2.8. Farklı enerjilerde foton ve elektron demetlerinin su içinde ilerlerken depoladıkları enerjilerin derinliğin bir fonksiyonu olarak değişimi. ....	13
Şekil 2.9. Radyosensitivitenin oksijen yüzdesine göre değişimi .....	15
Şekil 2.10. Radyoterapide kullanılan geleneksel ışınlar ve hadronterapi parçacıkları .....	16
Şekil 2.11. HIMAC hızlandırıcı tesisinin şematik görünümü.....	18
Şekil 2.12. HIT hızlandırıcı tesisinin şematik gösterimi.....	19
Şekil 2.13. Dünya genelindeki proton (kırmızı-turuncu) ve C-ion (yeşil) merkezleri .....	22
Şekil 3.1. Bragg eğrisi ve Bragg biçim parametreleri.....	24
Şekil 3.2. Karaciğerdeki bir tümörlü hücre tedavisinde iyon ve foton terapinin etkilerinin şematik gösterimi.....	25
Şekil 3.3. IMRT tedavi planının uygulandığı tümörlü beyin hücresinde fotonlar (sağ) ve protonlar (sol) kullanıldığında elde edilen sonuçlarının karşılaştırılması.....	26

Şekil 3.4. Bragg piklerin süperpozisyonuyla oluşturulan SOBP .....	27
Şekil 3.5. SOBP'nin özelliklerinin parametreler ile tanımlanması .....	28
Şekil 3.6. (a) Pasif saçılma sisteminin şematik gösterimi ve (b) tekli Bragg piki (SBP-Single-Bragg piki) ve pasif saçılma sistemindeki düzenekten geçmesiyle elde edilen genişletilmiş pik (SOBP). .....	29
Şekil 3.7. Aktif demet tarama sisteminin şematik gösterimi.....	30
Şekil 3.8.Su içinde elektronik, nükleer ve toplam durdurma gücünün enerjiye göre değişimi .....	32
Şekil 3.9. Farklı ağır yüklü parçacıklar için elektronik durdurma gücünün enerjinin fonksiyonu olarak değişimi .....	35
Şekil 3.10. Çeşitli ağır yüklü parçacıkların menzillerinin enerjiye bağlı olarak değişimleri .....	37
Şekil 3.11. Su içinde proton, helyum ve neon demetleri için yanal boşluğun ortalama menzile göre değişimi.....	38
Şekil 3.12. Ağır yüklü parçacıklar için yanal sapma eğrileri .....	39
Şekil 3.13. Su ortamına gönderilen 400 MeV enerjili karbon iyonlarının Bragg eğrisi. ....	40
Şekil 3.14. Ağır yüklü parçacıkların enerjiye bağlı olarak LET değerleri .....	42
Şekil 3.15. Ağır iyonların ve fotonların sağ kalım oranlarının verilen .....	43
Şekil 3.16. RBE değerinin LET aralığına bağlı olarak değişimi.....	44
Şekil 3.17. Farklı parçacıklar için maksimum RBE değerlerine sahip oldukları LET aralıkları. ....	45
Şekil 3.18. Karbon iyonları ve X ışınları için böbrekteki tümörlü dokuda bulunan hipoksik hücre ve aerobik hücrelerdeki sağ kalma oranlarının LET değerine bağlı olarak değişimi.....	46
Şekil 3.19. Radyoterapide kullanılan çeşitli parçacıkların RBE ve OER değerleri.....	47
Şekil 4.1. Geant4 simülasyon paketi yardımıyla tasarlanmış bazı geometriksel yapılar.....	51
Şekil 4.2. Geant4' te kullanılan bazı hadronik modeller ve enerji aralıkları.....	53
Şekil 4.3. Hadronik etkileşme modellerinin kullandıkları enerji aralıkları ....	56

Şekil 5.1. Geant4 kübik su fantomu ve fantoma gelen parçacığın yaptığı etkileşimleri gösteren bir örnek. ....	56
Şekil 5.2. Su ortamına gönderilen 400 MeV/u enerjili farklı radyasyon türleri için derinliğin fonksiyonu olarak birim uzunluk başına depo edilen doz miktarları. ....	57
Şekil 5.3. Su ortamına gönderilen 125, 150, 190, 230 MeV enerjili protonların standardNR ve elastic modelleri kullanılarak elde edilen teorik derin doz dağılımlarının RPTC'den elde edilen deneysel veriyle karşılaştırılması. ....	60
Şekil 5.4. Su ortamına gönderilen 125, 150, 190, 230 MeV enerjili protonun standardNR ve QGSP_BIC_EMY modelleri kullanılarak elde edilen teorik derin doz dağılımlarının RPTC'den elde edilen deneysel veriyle karşılaştırılması. ....	61
Şekil 5.5. Su ortamına gönderilen 125, 150, 190, 230 MeV enerjili protonların standardNR, QGSP_BIC_EMY ve elastic modelleri kullanılarak elde edilen teorik derin doz dağılımlarının RPTC'den elde edilen deneysel veriyle karşılaştırılması. ....	62
Şekil 5.6.(a). Su ortamında 90 MeV enerjili proton demetleri için farklı adım uzunlukları kullanıldığında protonların beklenen menzilin (projected range) menzil kesmesine bağlı değişimi .....	64
Şekil 5.6. (b) Su ortamında 150 MeV enerjili proton demetleri için farklı adım uzunlukları kullanıldığında protonların beklenen menzilin, menzil kesmesine bağlı değişimi. ....	65
Şekil 5.6. (c) Su ortamında 230 MeV enerjili proton demetleri için farklı adım uzunlukları kullanıldığında protonların beklenen menzilin, menzil kesmesine bağlı değişimi. ....	66
Şekil 5.7. Su ortamına gönderilen 90, 150 ve 230 MeV enerjili protonların emOption_3, binary_ion ve elastic modelleri kullanılarak elde edilen teorik derin doz dağılımlarının RPTC'den elde edilen deneysel veriyle karşılaştırılması. ....	67
Şekil 5.8.(a) Proton terapi 'de kullanılan en düşük enerjili proton demetlerinin menzilin kesme değerine bağlı olarak değişimi. ....	68

Şekil 5.8.(b) Proton terapi 'de kullanılan en yüksek enerjili proton demetlerinin menzilin kesme değerine bağlı olarak değişimi .....	69
Şekil 5.9. Farklı menzil kesmeleri ve adım uzunluklarının, birim zamandaki proton sayısı, dolayısıyla simülasyon süresi üzerindeki etkisi.....	70
Şekil 5.10. (a) Düşük enerji aralığındaki 90 MeV enerjili proton demetlerinin birim uzunluk başına düşen doz miktarlarının farklı iyonizasyon potansiyelleri ( $< I >$ ) için derinliğin fonksiyonu olarak değişimi. ....	72
Şekil 5.10. (b) Düşük enerji aralığındaki 100 MeV enerjili proton demetlerinin birim uzunluk başına düşen doz miktarlarının farklı iyonizasyon potansiyelleri ( $< I >$ ) için derinliğin fonksiyonu olarak değişimi. ....	73
Şekil 5.10. (c) Düşük enerji aralığındaki 110 MeV enerjili proton demetlerinin birim uzunluk başına düşen doz miktarlarının farklı iyonizasyon potansiyelleri ( $< I >$ ) için derinliğin fonksiyonu olarak değişimi. ....	73
Şekil 5.10. (d) Düşük enerji aralığındaki 120 MeV enerjili proton demetlerinin birim uzunluk başına düşen doz miktarlarının farklı iyonizasyon potansiyelleri ( $< I >$ ) için derinliğin fonksiyonu olarak değişimi .....	74
Şekil 5.11. (a) 90 MeV enerjili proton demetleri için Bragg pik konumunun iyonizasyon potansiyeline göre değişimi.....	75
Şekil 5.11. (b) 100 MeV enerjili proton demetleri için Bragg pik konumunun iyonizasyon potansiyeline göre değişimi .....	76
Şekil 5.11. (c) 110 MeV enerjili proton demetleri için Bragg pik konumunun iyonizasyon potansiyeline göre değişimi .....	77
Şekil 5.11. (d) 120 MeV enerjili proton demetleri için Bragg pik konumunun iyonizasyon potansiyeline göre değişimi .....	77

Şekil 5.12. Farklı iyonizasyon potansiyellerinin en düşük (72 eV) ve en yüksek (82 eV) değerlerinin kullanılmasıyla elde edilen Bragg pik konumları arasındaki farkın ilgili proton enerjilerine göre değişimi. ....	79
Şekil 5.13. (a) 90 MeV enerjili proton demetlerinin iyonizasyon potansiyelinin fonksiyonu olarak FWHM değerleri ve deneysel verilerden elde edilen FWHM değerleri ve istatistiksel belirsizliğiyle beraber deneysel FWHM değeri .....	80
Şekil 5.13. (b) 100 MeV enerjili proton demetlerinin iyonizasyon potansiyelinin fonksiyonu olarak FWHM değerleri ve deneysel verilerden elde edilen FWHM değerleri ve istatistiksel belirsizliğiyle beraber deneysel FWHM değeri .....	81
Şekil 5.13. (c) 110 MeV enerjili proton demetlerinin iyonizasyon potansiyelinin fonksiyonu olarak FWHM değerleri ve deneysel verilerden elde edilen FWHM değerleri ve istatistiksel belirsizliğiyle beraber deneysel FWHM değeri .....	82
Şekil 5.13. (d) 120 MeV enerjili proton demetlerinin iyonizasyon potansiyelinin fonksiyonu olarak FWHM değerleri ve deneysel verilerden elde edilen FWHM değerleri ve istatistiksel belirsizliğiyle beraber deneysel FWHM değeri .....	82
Şekil 5.14. (a) Orta enerji aralığındaki 130 MeV enerjili proton demetlerinin birim uzunluk başına düşen doz miktarlarının farklı iyonizasyon potansiyelleri ( $\langle I \rangle$ ) için derinliğin fonksiyonu olarak değişimi .....	83
Şekil 5.14. (b) 150 MeV enerjili proton demetlerinin birim uzunluk başına düşen doz miktarlarının farklı iyonizasyon potansiyelleri ( $\langle I \rangle$ ) için derinliğin fonksiyonu olarak değişimi .....	84
Şekil 5.15. (a) 130 MeV enerjili proton demetleri için Bragg pik konumunun iyonizasyon potansiyeline göre değişimi .....	85
Şekil 5.15. (b) 150 MeV enerjili proton demetleri için Bragg pik konumunun iyonizasyon potansiyeline göre değişimi .....	85

Şekil 5.16. Farklı iyonizasyon potansiyellerinin en düşük (72 eV) ve en yüksek (82 eV) değerlerinin kullanılmasıyla elde edilen Bragg pik konumları arasındaki farkın ilgili proton enerjilerine göre değişimi. ....	86
Şekil 5.17. (a) 130 MeV enerjili proton demetlerinin iyonizasyon potansiyelinin fonksiyonu olarak FWHM değerleri ve deneysel verilerden elde edilen FWHM değerleri ve istatistiksel belirsizliğiyle beraber deneysel FWHM değeri.....	87
Şekil 5.17. (b) 150 MeV enerjili proton demetlerinin iyonizasyon potansiyelinin fonksiyonu olarak FWHM değerleri ve deneysel verilerden elde edilen FWHM değerleri ve istatistiksel belirsizliğiyle beraber deneysel FWHM değeri.....	88
Şekil 5.18. (a) Yüksek enerji aralığındaki 170 MeV enerjili proton demetlerinin birim uzunluk başına düşen doz miktarlarının farklı iyonizasyon potansiyelleri ( $< I >$ ) için derinliğin fonksiyonu olarak değişimi .....	89
Şekil 5.18. (b) Yüksek enerji aralığındaki 190 MeV enerjili proton demetlerinin birim uzunluk başına düşen doz miktarlarının farklı iyonizasyon potansiyelleri ( $< I >$ ) için derinliğin fonksiyonu olarak değişimi. ....	89
Şekil 5.18. (c) Yüksek enerji aralığındaki 210 MeV enerjili proton demetlerinin birim uzunluk başına düşen doz miktarlarının farklı iyonizasyon potansiyelleri ( $< I >$ ) için derinliğin fonksiyonu olarak değişimi. ....	90
Şekil 5.18. (d) Yüksek enerji aralığındaki 230 MeV enerjili proton demetlerinin birim uzunluk başına düşen doz miktarlarının farklı iyonizasyon potansiyelleri ( $< I >$ ) için derinliğin fonksiyonu olarak değişimi. ....	90
Şekil 5.19. (a) 170 MeV enerjili proton demetleri için Bragg pik konumunun iyonizasyon potansiyeline göre değişimi .....	91
Şekil 5.19. (b) 190 MeV enerjili proton demetleri için Bragg pik konumunun iyonizasyon potansiyeline göre değişimi .....	92

Şekil 5.19. (c) 210 MeV enerjili proton demetleri için Bragg pik konumunun iyonizasyon potansiyeline göre değişimi .....	92
Şekil 5.19. (d) 230 MeV enerjili proton demetleri için Bragg pik konumunun iyonizasyon potansiyeline göre değişimi .....	93
Şekil 5.20. Farklı iyonizasyon potansiyellerinin en düşük (72 eV) ve en yüksek (82 eV) değerlerinin kullanılmasıyla elde edilen Bragg pik konumları arasındaki farkın ilgili proton enerjilerine göre değişimi. ....	94
Şekil 5.21. (a) 170 MeV enerjili proton demetlerinin iyonizasyon potansiyelinin fonksiyonu olarak FWHM değerleri ve deneysel verilerden elde edilen FWHM değerleri ve istatistiksel belirsizliğiyle beraber deneysel FWHM değeri .....	95
Şekil 5.21. (b) 190 MeV enerjili proton demetlerinin iyonizasyon potansiyelinin fonksiyonu olarak FWHM değerleri ve deneysel verilerden elde edilen FWHM değerleri ve istatistiksel belirsizliğiyle beraber deneysel FWHM değeri.....	95
Şekil 5.21. (c) 210 MeV enerjili proton demetlerinin iyonizasyon potansiyelinin fonksiyonu olarak FWHM değerleri ve deneysel verilerden elde edilen FWHM değerleri ve istatistiksel belirsizliğiyle beraber deneysel FWHM değeri.....	96
Şekil 5.21. (d) 230 MeV enerjili proton demetlerinin iyonizasyon potansiyelinin fonksiyonu olarak FWHM değerleri ve deneysel verilerden elde edilen FWHM değerleri ve istatistiksel belirsizliğiyle beraber deneysel FWHM değeri). ....	96
Şekil 5.22. Su ortamına gönderilen 120, 150 ve 230 MeV enerjili proton demetlerinin teorik derin doz dağılımlarının RPTC'den elde edilen deneysel veriyle karşılaştırılması.....	97

## TABLULAR LİSTESİ

Tablo 5.1. İlgilenilen düşük enerji aralığındaki proton demetleri için Bragg pik konumlarının iyonizasyon potansiyeline göre değişimi. ....	78
Tablo 5.2. İlgilenilen yüksek enerji aralığındaki proton demetleri için Bragg pik konumlarının iyonizasyon potansiyeline göre değişimi ..	86
Tablo 5.3. İlgilenilen orta enerji aralığındaki proton demetleri için Bragg pik konumlarının iyonizasyon potansiyeline göre değişimi. ....	93



## ÖZET

Anahtar kelimeler: Proton terapi, Bragg pik, Monte Carlo simülasyonu, Geant4

Bu tezde proton terapi uygulamaları Geant4 programıyla incelenmiştir.

Tez kapsamında farklı enerjilerdeki protonların (90 – 250 MeV) Geant4 simülasyon paketi kullanılarak su ortamındaki derin doz dağılımları elde edilmiştir. Proton demetlerinin doz dağılımları üzerinde menzil kesmesi ve maksimum adım uzunluğu gibi Geant4 parametrelerinin etkisi araştırılmıştır. Bunlara ek olarak, farklı Geant4 fizik modellerinin, Bragg eğrisi üzerindeki etkisi incelenmiştir. Son olarak da farklı ortalama iyonizasyon potansiyelleri ( $\langle I \rangle$ ) için doz dağılımları elde edilerek bu parametrenin Bragg pik konumu üzerine etkisi araştırılmıştır.

Çalışmada elde edilen simülasyon sonuçları deneysel sonuçlarla karşılaştırılmış ve oldukça uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.

# **INVESTIGATION OF PROTON THERAPY APPLICATIONS USING GEANT4 SIMULATION PROGRAM**

## **SUMMARY**

Keywords: Proton therapy, Bragg peak, Monte Carlo simulation, Geant4

In this dissertation, proton therapy applications have been investigated using the Geant4 simulation program.

Within the thesis are obtained the dose distributions of various proton beams with energies between 90 and 250 MeV in water medium using the Geant4 simulation package. Influence of Geant4 parameters, such as range cut and step size, on the dose distributions of protons has been investigated. In addition, effect of different Geant4 physics models on the Bragg curve is studied. Finally, the dose distributions have been obtained for various mean ionization potentials ( $\langle I \rangle$ ), and the effect of this parameter on the Bragg peak position has been investigated.

The results obtained throughout this study have been found to be in general agreement with the available experimental data.

## **BÖLÜM 1. GİRİŞ**

Yüzyılı aşkın süredir kanser tedavisinde X ve gama ışınları gibi radyasyon türlerini kullanarak yapılan geleneksel radyoterapi günümüzde popülerliğini proton, karbon gibi daha ağır yüklü parçacıklarla yapılan yeni tedavi yöntemi olan hadron terapiye bırakmıştır.

Zayıf iyonizasyon yaparak ikincil elektronlar yoluyla enerjilerini veren fotonların aksine proton gibi ağır yüklü parçacıklar ve karbon gibi daha ağır iyonlar yoğun iyonizasyon yaparlar. İyonizasyon yoğunluğundaki bu fark parçacıkların radyo biyolojik özelliklerinin bir sonucudur. Sahip oldukları sayesinde hadronlar geleneksel foton radyasyonuna göre tümör bölgesine daha fazla enerji aktarırlar. Böylelikle fotonlardaki gibi tümör bölgesine yüksek miktarda doz verebilmek için ışınlama süresi uzatılmasına ve normal dokuların çok fazla radyasyona maruz kalmasına engel olunur. Kısacası hadron demetlerinin foton ışınları yerine tedavi amaçlı kullanımının gerekçesi, kritik yapılardaki toplam dozu sınırlarken tümöre daha yüksek doz sağlaması veya hedef dozu korurken kritik yapıların toplam dozunu azaltmasıdır. Böylece tümör kontrol olasılığı artar. Bu sebeplerle derine yerleşmiş tümörlü hücrelerin tedavisinde ve yok edilmesinde daha büyük avantajlar sağlar. Yüksek tümör kontrolü, sıfır çıkış dozu, tedavi sonrası hızlı toparlanma şansı ve düşük yan etki olasılığı hadron terapinin sağladığı avantajlardan bazılarıdır.

Bu tezde bir hadron olan protonun kanser tedavisinde demet olarak kullanıldığı proton terapi uygulamaları Geant4 simülasyonu ile incelenmiştir. Tezin 2. bölümünde radyoterapinin kısa bir tarihçesi ile geleneksel radyoterapi ve hadron terapi hakkında genel bilgi verilmiştir. Bölüm 3'te hadron terapi uygulamalarının anlaşılması için belli başlı kavramlardan bahsedilmiş, hadron terapinin günümüzde ilgi görmesindeki fiziksel ve biyolojik gerekçeler anlatılmıştır. Bölüm 4'te Monte Carlo simülasyon

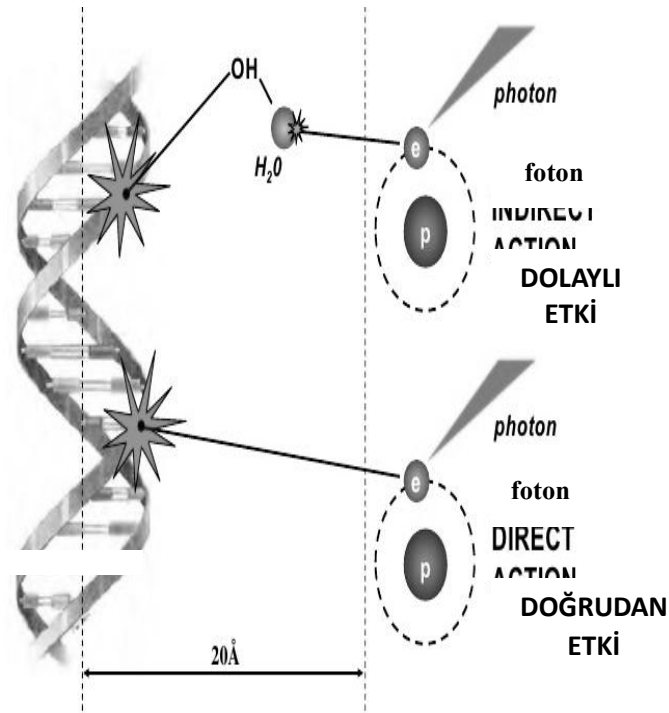
aracı olan Geant4 simülasyonu ve Monte Carlo metoduna dair kısa bir bilgilendirme yapılmıştır. Bölüm 5'te ortam olarak su, demet olarak protonun kullanıldığı simülasyonlardan elde edilen sonuçlar değerlendirilmiştir. Bölüm 6'da tezden çıkarılan sonuçlar özetlenmiştir.

## BÖLÜM 2. RADYOTERAPİ

Radyoterapi (RT), diğeri adıyla radyasyon tedavisi, genellikle kanser tedavisinin bir parçası olarak, iyonlaştırıcı radyasyon kullanmak suretiyle, kötü huylu tümör hücrelerini yok etmek veya söz konusu hücrelere gelişemeyecekleri ya da çoğalamayacakları şekilde zarar vermek için uygulanan bir tedavi yöntemidir. Radyoterapi tek başına uygulanabileceği gibi cerrahi müdahale sonrası hastalığın tekrarlanma olasılığını azaltmak için de kullanılabilir. Bu yöntemde X-ışınları, gama ışınları ( $\gamma$ ), elektron ve proton demetleri gibi radyasyon türlerinden yararlanılır.

Radyoterapi lokalize bir tedavi olup genellikle radyasyona maruz bırakılan vücut parçasını etkiler ve radyasyon etkileştiği dokularda biyolojik değişime sebep olur. Radyoterapi ile tedavi, radyasyonun DNA (Deoksiribonükleik asit) zincirini oluşturan atomları ya doğrudan ya da dolaylı şekilde iyonize ederek kanserli hücrenin DNA'sına zarar vermesi esasına dayanır [1]. Dolaylı etki X ve  $\gamma$  ışınları gibi düşük Lineer Enerji Transferi (LET) değerine sahip radyasyon türleri ile ortaya çıkarken, doğrudan etki proton ve alfa parçacığı ( $\alpha$ ) gibi yüksek LET değerine sahip parçacıkların etkisiyle meydana gelir [2].

Şekil 2.1.'de radyasyonun, DNA ile etkileşmesi şematik olarak gösterilmektedir. Buna göre, dolaylı iyonizasyonda iyonize edici radyasyon hücrelere serbest radikaller ve reaktif moleküller oluşturmak yoluyla zarar verir. Serbest radikal, yörüngesinde paylaşılmamış elektronu bulunan elektriksiz olarak nötr atom olup, son derecede reaktiftir [3]. Ancak gelen radyasyon atom ya da moleküle çarpıp ve onu iyonize ederse doğrudan etki ortaya çıkar. Kimyasal olarak reaktif iki parça oluşur. Eğer ayrılan iki parça, çarpma sonrası aynı molekülü oluşturmak üzere hemen birleşirse hasar oluşmaz. Aksi durumda DNA'da doğrudan iyonizasyon sonucu ile bağ kırıkları oluşabilir [4].



Şekil 2.1. Radyasyonun doğrudan ve dolaylı etkisinin şematik gösterimi.

Sonuç olarak radyasyonun oluşturduğu dolaylı ve doğrudan etki ile, DNA zincirlerinden birinde veya ikisinde kırıklar oluşması, bazlarda kayıp ve zarar meydana gelmesi ve DNA'nın kendi içinde bağlar oluşturması gibi hasarlar ortaya çıkar. Bu etkiler, hücrenin tamir mekanizmasını oluşturan hücreler tarafından tamir edilemez ise kalıtsal bozukluklara ya da hücre ölümlerine varan biyolojik sonuçlara sebep olurlar [5]. Radyasyona maruz kalan tümörlü hücrelerde iyonize edici radyasyonun zararlı etkilerinden olan DNA hasarının hücre ölümlerine yol açması, radyoterapide istenilen bir durumdur.

## 2.1. Radyoterapinin Tarihi

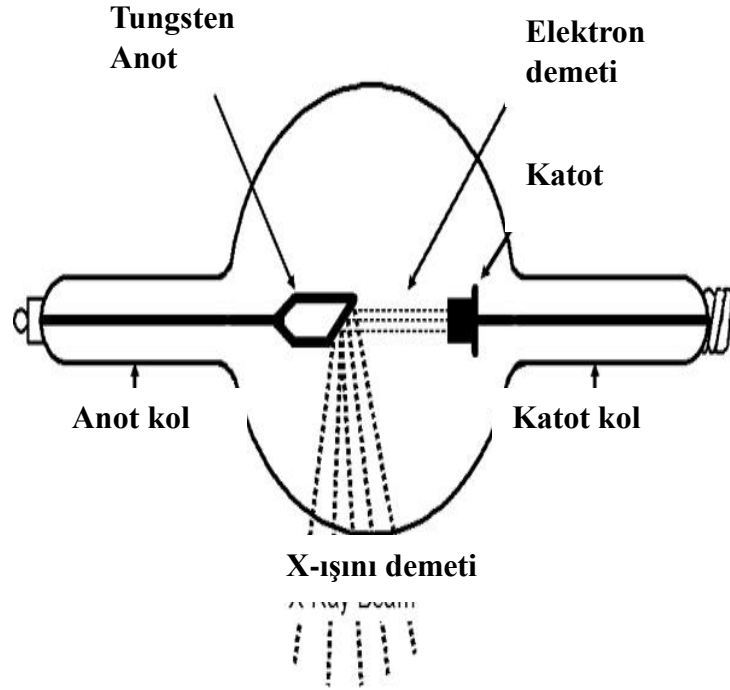
Wilhelm Conrad Roentgen tarafından 1895'te X-ışınları keşfedildi [6]. 1896'nın ilk birkaç ayında, X-ışınlarının fiziksel ve biyolojik özelliklerinin anlaşılmasından önce bu ışınlar, cilt yaralarını tedavi etmekte kullanıldı [7]. Aynı yıl Henri Becquerel uranyum tuzlarının ışın yaydığını fark etti ve bunun sonucu olarak radyoaktivite olgusu üzerine yaptığı çalışmalar başlattı [8]. 1897 yılında Ernest Rutherford uranyum tuzlarının yaydığı ışının,  $\alpha$  ve beta ( $\beta$ ) olarak adlandırdığı iki ayrı tip ışın

olduğunu bildirmiştir [9]. 1898 yılında Pierre Curie ve Marie Curie tarafından radyum keşfedildi. Çalışmalar sırasında radyumun hastalıklı hücreleri yok ettiği fark edildi [10]. Böylelikle radyoaktif maddelerin bazı hastalıkların tedavisinde de kullanılabileceği fikri ortaya çıktı [11].

1904 yılında X-ışınlarının ve radyumun tedavi amaçlı kullanıldığına dair RT metinleri [12,13] yayımlanmıştır. Bu metinlerden birinde [13], 1897 yılında X-ışınları kullanılarak, bir hastanın kolundaki zararlı ben tedavisinin Leopold Freund tarafından gerçekleştirildiği bildirilmiştir. 1896-1910 yılları arasında yukarıda sözü edilen ışınların kullanılmasının, bu ışınların biyolojik etkilerinin yeterince bilinmemesi sebebiyle daha fazla radyasyon sebepli hastalığa yol açtığı ve kanser kontrolünde yeterince etkili olmadığı raporlanmıştır [14].

Radyasyon tedavisi sonrası sağlıklı dokularda ortaya çıkan ciddi boyuttaki hasarlar neticesinde radyasyonun hücre üzerindeki etkileri ve radyasyonun dokulardaki *tolerans dozu* (radyasyonun hücrede etki meydana getirdiği doz miktarı) gibi konularda biyolojik çalışmalar yapıldı. Bu çalışmalardan biri 1906 yılında Jean A. Bergonie ve Louis Tribondeau tarafından yapılan ve *radyasyon duyarlılığı* kavramının tanımlandığı çalışmadır [15]. Bu çalışmaya göre hücreler radyasyona karşı farklı duyarlılık gösterirler ve farklı hücre, doku ya da organların radyasyon duyarlılığı karşılaştırıldığında bir ölçütün belirlenmesi gerekir. Hücrelerin radyasyon duyarlılığının belirlenmesinde radyasyon hasarı ölçüt olarak alınabilir. Bergonie ve Tribondeau kanunu olarak adlandırılan bu kanuna göre yüksek mitotik aktiviteli, başkalaşım göstermeyen hücre tipleri üzerine radyasyonun etkisi, farklılaşmış, bölünemeyen hücrelere göre daha fazladır.

1913 yılında William D. Coolidge tarafından günümüzde kullanılan modern X-ışını tüplerinin temel yapısına sahip 140 kV'luk X-ışını tüpü geliştirildi [16] (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Tipik bir X-ışını tüpünün şematik gösterimi

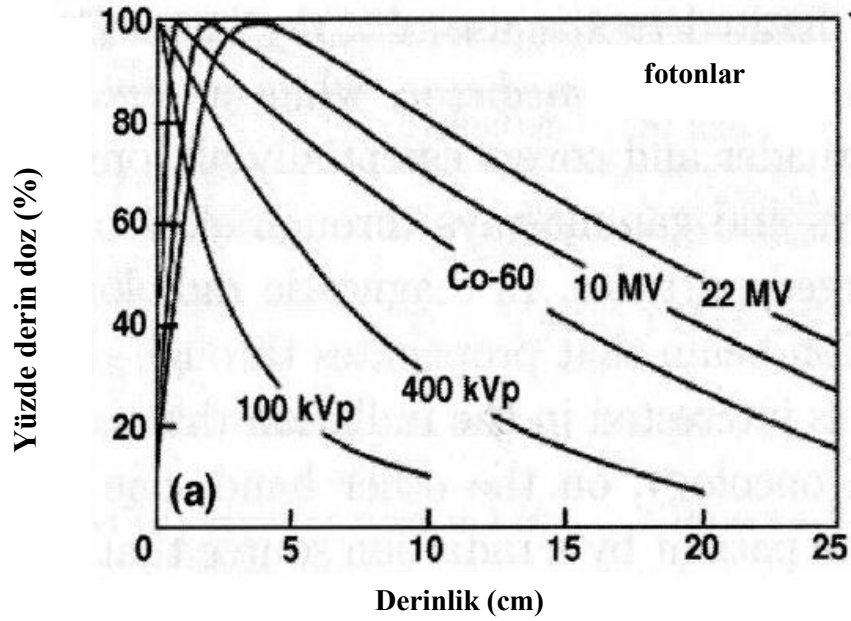
Coolidge tüpü olarak da bilinen X-ışını tüplerinde, içinden elektrik akımı geçirilen bir telin ısıttığı bir katot filamandan salınan elektronlar tungstenden yapılmış pozitif yüklü anot hedefe doğru hızlandırılırlar. Katot ile metal hedef arasında uygulanan yüksek bir V voltajı, elektronları hedefe doğru hızlandırır. Hedef, nispeten yüksek erime noktası (3422 °C) ve atom numarasına ( $Z = 74$ ) sahiptir. Elektronlar hedef atomlarına yaklaştıklarında çekirdekle olan Coulomb etkileşimleri sebebiyle aniden yollarından sapar ve yavaşlarlar. Bu sırada X-ışınları oluşur ve aynı zamanda hedefte yüksek ısı meydana gelir. Böylelikle hızlandırılmış elektronlar hedefle etkileştiklerinde enerjilerinin bir kısmı ısıya dönüşürken bir kısmı X-ışınlarının oluşumunu sağlar.

1920'li yılların başında, William Coolidge tarafından 180-200 kV'luk X-ışını tüpü geliştirilerek daha yüksek enerjilere sahip X-ışını elde edilmesi sağlandı [16]. O zamana kadar X-ışınları yüzeysel tümörlerin tedavisi için kullanılmaktayken, 180-200 kV'luk X-ışını tüpünün geliştirilmesiyle bu tüpler gırtlak ve cilt kanserlerinin tedavisinde kullanılmaya başlandı. Elde edilen sonuçlar tatmin edici olmakla beraber bu tüplerin derine yerleşmiş tümör tedavisinde etkili olmadıkları raporlandı [17].



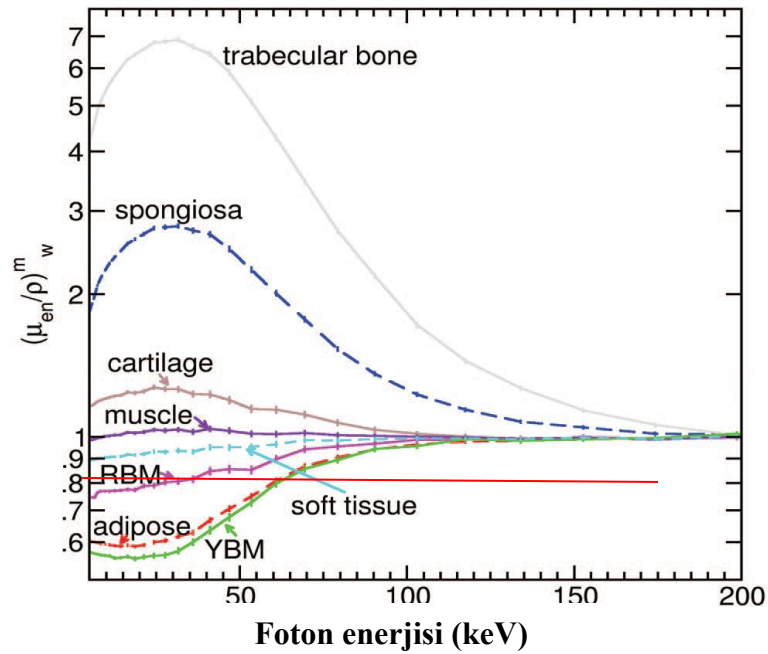
1919 yılından 1930 yılına kadar radyoterapide tek ve yüksek doz uygulaması yapılıyordu. Tek ve yüksek dozla gerçekleştirilen radyoterapinin tümör kontrolünde etkisiz ve ciddi yan etkilere sebep olduğunun farkına varılmasından sonra, 1934 yılında Cladius Regaud [18] ve H. Cautard [19] tarafından farklı doz dağılım yöntemleri araştırıldı ve Regaud tarafından ilk parçalı doz (fraksiyon) uygulaması (fraksinasyon) çalışmaları başlatıldı. Toplam dozun parçalara bölünerek verilmesi ile dokular arasında farklı etki elde etmenin mümkün olduğu gösterilmiştir [20]. Fraksinasyon ile, çevresindeki sağlıklı hücrelere nazaran, tümörlü hücreler üzerinde doz etkisi artmış ve böylelikle daha yüksek tedavi oranı sağlanmıştır. 1934'te H. Cautard tarafından baş ve boyun kanserlerinde fraksiyon dozlar uygulandığında tümör kontrolü sağlandığı gösterilmiştir [21].

1920'li yıllarda elektronları geleneksel 400 kV'luk X-ışını tüpleriyle, elektron demetlerini 400 keV'tan daha yüksek enerjilere hızlandırmak mümkün olmayıp, bu şekilde elde edilen X-ışını demetlerinin enerjileri en fazla 250 - 400 kV arasındaydı. Bu enerjilerde X-ışınlarının nüfuz derinliği oldukça zayıf olup ve derine yerleşmiş tümörlerin tedavisinde etkileri bulunmamaktadır. Bunun nedeni X-ışınlarının enerjileri arttıkça atomik elektronlarla etkileşme olasılıklarının genelde azalması ve böylece nüfuz edilen derinliğin artmasıdır. Şekil 2.3.'te bu durum farklı başlangıç enerjilerine sahip fotonların yüzde derin doz dağılımlarının su içindeki derinliğin bir fonksiyonu olarak değişimi gösterilmiştir.



Şekil 2.3. Farklı başlangıç enerjilerine sahip fotonların su içindeki yüzde derin doz dağılımları.

Ayrıca düşük enerjili X-ışınlarıyla yapılan tedavilerde, yumuşak doku, kas doku, kemik doku gibi farklı kalınlıklardaki dokularda oluşan yüksek miktarda soğurulma farkları tedaviyi sınırlar [22].

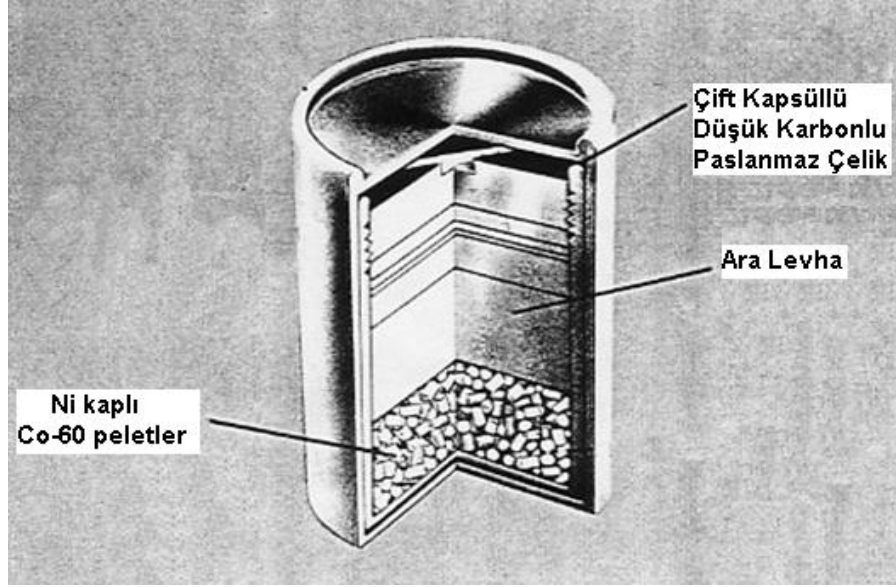


Şekil 2.4. Kütle zayıflama katsayısının farklı kalınlıktaki doku tiplerinde, nispeten düşük foton enerjilerine göre (< 200 keV) değişimi [22]. Dokuların atomik bileşenleri ICRU 46 [23] ve ICRP 89 [24] raporlarından elde edilmiştir.

Şekil 2.4.'te kütle zayıflama (*attenuation*) katsayısının, trabeküler kemik (*trabecular bone*), süngersi kemik (*spongiosa*), kıkırdak (*cartilage*), kas (*muscle*), yağ (*adipose*), ve yumuşak doku (*soft tissue*) gibi doku tipleri için foton enerjisine bağlı olarak değişimi gösterilmektedir. Burada *zayıflama*, bir madde içinden geçen X ışını demetinin şiddetinin azalmasıdır. Kütle zayıflama katsayısı, belirli kalınlıktaki maddenin X-ışını miktarında yaptığı zayıflatmanın ölçüsüdür. Kütle zayıflama katsayısı, birim kalınlık başına soğurulmayı veren lineer soğurma katsayısının ( $\mu$ ) soğurucu maddenin yoğunluğuna bölümünü ( $\mu/\rho$ ) ifade etmekte olup  $\text{cm}^2/\text{gr}$  birimindedir. Buradan da anlaşılacağı üzere insan vücudundaki dokuların kalınlık ve yoğunlukları farklı olduğundan ışın soğurma miktarı her doku için farklılık gösterir ve enerji arttıkça soğurulma farkları azalır [25]. Bu sebeplerle X-ışınları kullanarak kanser tedavisinde ilerleme kaydedebilmek için daha büyük enerjili X-ışınlarına ihtiyaç olduğu görülmekteydi.

1930 yılında Charles Lauritsen'in Kaliforniya Teknoloji Enstitüsü'nde başlangıçta nükleer fizik araştırmaları için inşa ettiği 750 kV'luk transformatörü geliştirip, birkaç yıl sonra X-ışını tüpüne dönüştürmesiyle radyoterapi uygulamaları için orta voltaj (200 kV - 500 kV) seviyesinde X-ışını demetleri kullanılmaya başlandı [26].

Radyoterapide mega voltaj (500 kV-1000 kV) seviyesinde ve 1.25 MeV'lik enerji sağlayan ilk radyoterapi cihazı 1950'lerde Kanada'da geliştirilen Co-60 gama radyasyon kaynağı olup (Şekil 2.5), bu kaynak kararlı Co-59 izotopunun reaktörde nötronlar ile bombardımanı sonucunda ( $^{59}\text{Co} + {}^1_0\text{n} \rightarrow {}^{60}\text{Co} + \gamma$ ) elde edilmiştir [27].



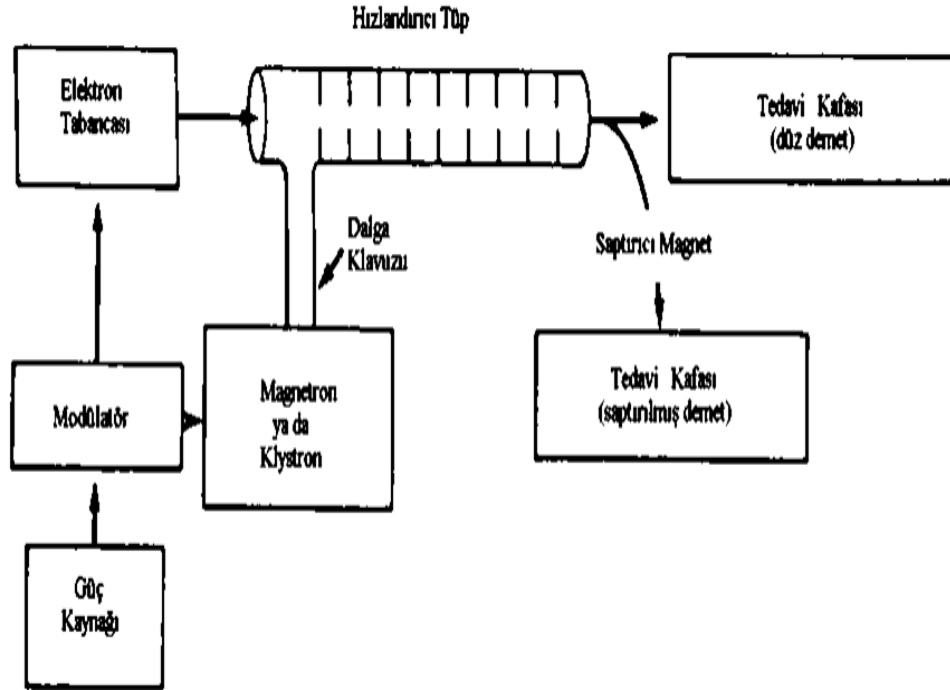
Şekil 2.5. Co-60 gama radyasyon kaynağı.

Co-60 kaynağı 10 cm'ye kadar derinlikte olan tümörlerde etkili iken, daha derin dokulardaki tümör tedavisinde etkili olamamıştır. Bu nedenle sonraki yıllarda daha yüksek enerjili X ve  $\gamma$  ışınları üreten (4-20 MeV) lineer hızlandırıcıların kullanımına geçilmiştir.

### 2.1.1. Geleneksel radyoterapi

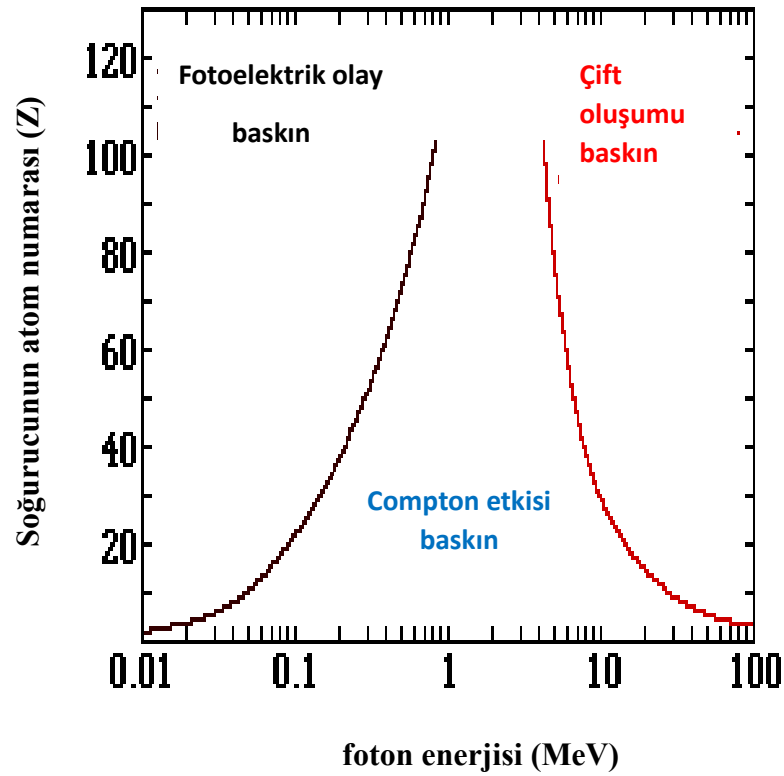
Günümüzde ülkemizde ve dünyada genel olarak kullanılan ışın tedavisi yüksek enerjili (15 - 20 MeV) X ve  $\gamma$  ışınlarıyla yapılmaktadır. Gelişmiş ülkelerde her yıl 20000 kanser hastası yüksek enerjili fotonlarla tedavi edilir [28]. Radyoterapistler radyasyon kaynağı olarak 1 – 1.5 metre uzunluğundaki elektron lineer hızlandırıcılarını kullanırlar [28]. Dünya çapında yaklaşık 8000 tane bu tip hızlandırıcıda hastalar tedavi edilmektedir. Şekil 2.6.'da bir lineer hızlandırıcının şematik gösterimi verilmiştir. Lineer hızlandırıcılarda hedeften koparılan elektronlar daha yüksek kinetik enerjilere elektromanyetik alan içerisinde hızlandırılarak çıkarılırlar. Elektronlar öncelikle hızlandırılır, sonrasında hızlı bir şekilde yavaşlatılarak yapay olarak fotonlar üretilmesi sağlanır. Lineer hızlandırıcılarda üretilen gama ve X-ışınlarının dalga boyları küçük olduğu için enerjileri büyüktür. Enerji arttıkça maddeyle etkileşim azalır. Bu sebeple yüksek enerjili elektron

demetleri yüzeysel tümör tedavisinde, bir hedefe gönderilmeleri sonucu elde edilen yüksek enerjili X ve  $\gamma$  ışınları ise derine yerleşmiş tümörlerin tedavisinde kullanılır.



Şekil 2.6. Bir lineer hızlandırıcının şematik gösterimi.

Geleneksel radyoterapi ışınlarından  $\gamma$  ve X-ışınları maddeyle etkileştiklerinde enerjilerini etkileştikleri atom elektronlarına aktararak elektronların salınmasına neden olur. İnelastik saçılma (Compton olayı), fotoelektrik etki ve daha yüksek enerjilerde çift oluşumu gibi olaylar, geleneksel ışınların enerjilerini ortama transfer ettiği soğurulma ve saçılma süreçleridir. Şekil 2.7.'de her bir sürecin gerçekleşmesi olasılığının yüksek olduğu bölge, soğurucu maddenin atom numarası ( $Z$ ) ve foton enerjisine bağlı olarak verilmiştir.



Şekil 2.7.  $\gamma$  ve X- ışınlarının maddeyle etkileşim süreçlerinin baskın olduğu enerji aralıklarının, soğurucu maddenin atom numarasına göre değişimi.

Şekilde görüldüğü gibi fotoelektrik etki düşük enerjili fotonlar ve yüksek atom numaralı malzemeler için baskınken, çift oluşumu yüksek enerjili fotonlar ve yüksek atom numaralı malzemelerde baskındır. Compton saçılması neredeyse atom numarasından bağımsızdır. Düşük  $Z$ 'li malzemelerde Compton etkisi tüm enerjilerde etkindir [29].

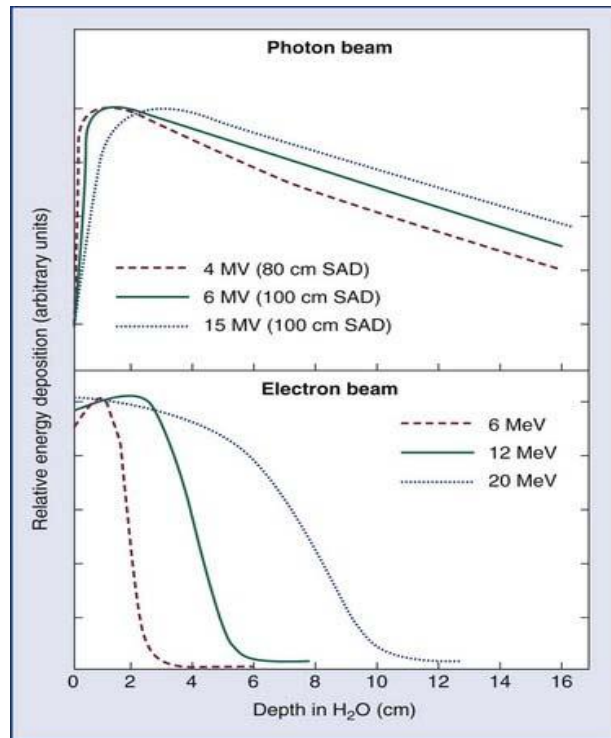
Yüksek enerjili elektromanyetik radyasyonun kanserli dokularda tedavi amaçlı kullanımında, soğurulma yüzeysel olup, saçılma fazladır. Işınlardan Compton saçılması yapmaları ve tümör bölgesinden yanal saçılmaların büyük olması canlı dokunun radyasyonla gelişigüzel etkileşmesi anlamına gelir ki, bu da sağlıklı dokularda radyasyon dozu birikimine ve kanserin yayılmasına neden olur.

$\gamma$  ve X ışınları maddeyle etkileştiklerinde, soğurulma ve saçılmalar sebebiyle radyasyon şiddeti azalır. Bu azalma doku tipine ve kalınlığına bağlı olarak değişir [30]. Bu yüzden belirlenen dozda radyasyon hastanın tümörlü bölgesine yönlendirildiğinde doku derinliğine bağlı olarak, radyasyon şiddeti

$$I = I_0 e^{-\mu x} \quad (2.1)$$

biçiminde eksponansiyel olarak azalır. Burada  $I_0$  başlangıçta gelen fotonların şiddeti,  $x$  soğurucunun kalınlığı,  $I$ ,  $x$  kalınlığını geçen fotonların şiddeti ve  $\mu$  gelen ışınların enerjisi ile maddenin cinsine bağlı olan lineer soğurma katsayısıdır [31,32].

Geleneksel ışınların doz dağılımları eksponansiyel olarak azaldığından, radyoterapi uygulamaları için, uygun olmayan doz dağılımı görülür. Şekil 2.8.'de farklı enerjilerdeki foton ve elektron demetlerinin su ortamında yol alırken depoladıkları enerjilerin derinliğin bir fonksiyonu olarak değişimi verilmiştir.



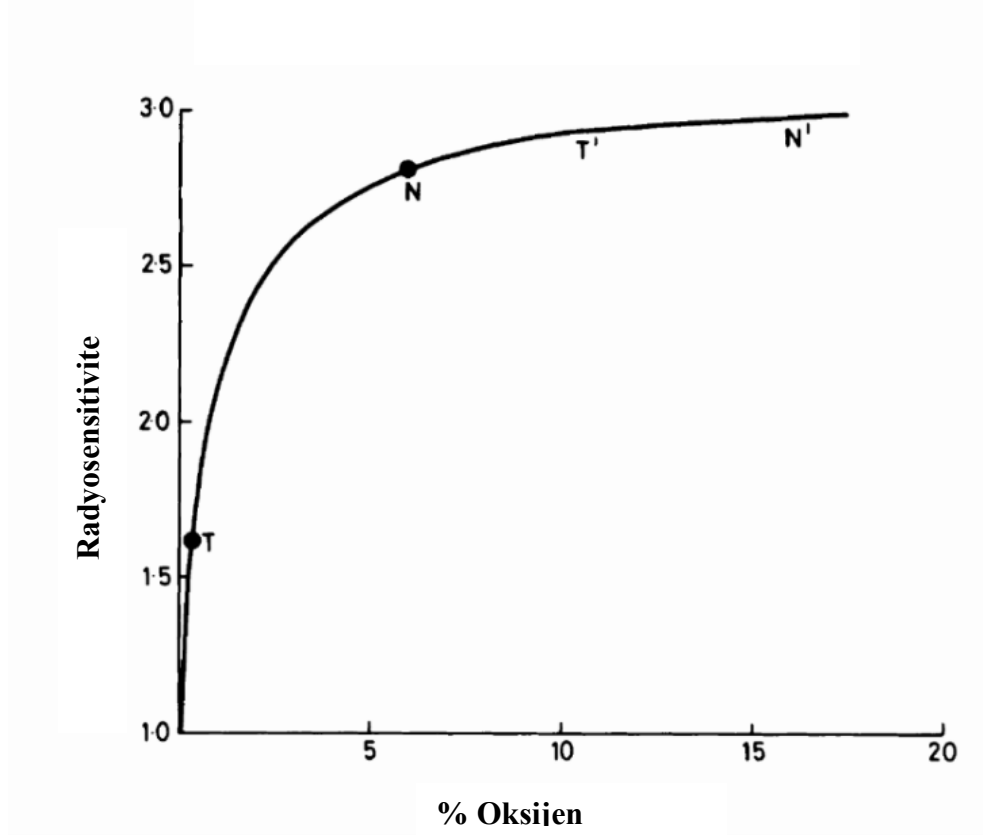
Şekil 2.8. Farklı enerjilerde foton ve elektron demetlerinin su içinde ilerlerken depoladıkları enerjilerin derinliğin bir fonksiyonu olarak değişimi [33].

Şekilden görüldüğü üzere, foton ve elektronlarda maksimum doz yüzeye yakın derinliklerde birikir (*build up bölgesi*). Bu sebeple geleneksel ışınlar dokuyla etkileştiklerinde de sudaki davranışlarına benzer özellik sergilerler ve tümörün önündeki sağlıklı dokular hedef tümör hacminden daha fazla doza maruz kalır. Geleneksel ışınlardan fotonlarda (X,  $\gamma$ ) sınırlı bir menzil yok iken, elektronlarda, hafif kütleleri sebebiyle, Şekil 2.8.'de görüldüğü gibi elektron enerjilerine bağlı olarak değişen, sınırlı bir menzil vardır. Ayrıca elektronlar, X ve  $\gamma$  ışınları gibi dolaylı değil, doğrudan iyonizasyon yaparlar.

Geleneksel radyoterapi ışınlarının doz dağılımlarının eksponansiyel olarak azalmasının ve buna bağlı olarak tedavideki kısıtlamaların üstesinden gelmek amacıyla birçok yöntem geliştirilmiş ve uygulanmıştır. Bu yöntemler arasında Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (*Intensity Modulated Radiation Therapy-IMRT*) sayılabilir. IMRT, Bilgisayarlı Tomografi (CT) gibi üç boyutlu (3D) görüntüleme teknikleri kullanılarak tümör alanlarının belirlendiği konformal radyoterapinin bir üst basamağı olup, tümör şekline göre ayarlanabilen doz dağılımına olanak sağlar. IMRT'de, tümör biçimine göre farklı doz yoğunluğu ayarlaması çok yapraklı kolimatör (*MLC-Multie-Leaf Collimatör*) ile yapılır. Böylece tümör hacmine istenen oranda doz uygulanırken sağlıklı organların nispeten daha iyi korunması sağlanır. Geleneksel radyoterapinin geliştirilmesine yönelik uygulanan bu gibi teknikler sayesinde sağlıklı dokuya iletilen doz miktarı artmazken, tümörün maruz kaldığı doz miktarı yükseltilecek tedavide daha iyi sonuçlar alınması sağlanır.

Geleneksel radyoterapide tümör hacminin daha büyük doz alımı sağlandıktan sonra, tümör hacmine verilen dozun biyolojik verimliliğini artırmaya yönelik çalışmalar devam etti. Bu çalışmalardan biri hücrelerdeki oksijen oranı ile radyasyona gösterilen direnç arasındaki ilişkinin incelenmesi konusundadır. Şöyle ki bazı tümörler, düşük oksijen oranına sahip ve bundan dolayı normal oksijenli hücrelerden (aerobik) üç kat daha radyasyona direnç gösteren hücreler (hipoksik hücre ) içerirler [34]. Bu sebeple hipoksiyle başa çıkmak ve tümörü radyasyona duyarlı duruma getirmek için Lee Seong-hwa Gray tarafından hiperbarik oksijen basıncının artırılması önerildi [35]. Radyosensitivitenin oksijen yüzdesine göre değişimi Şekil 2.9.'da verilmektedir.





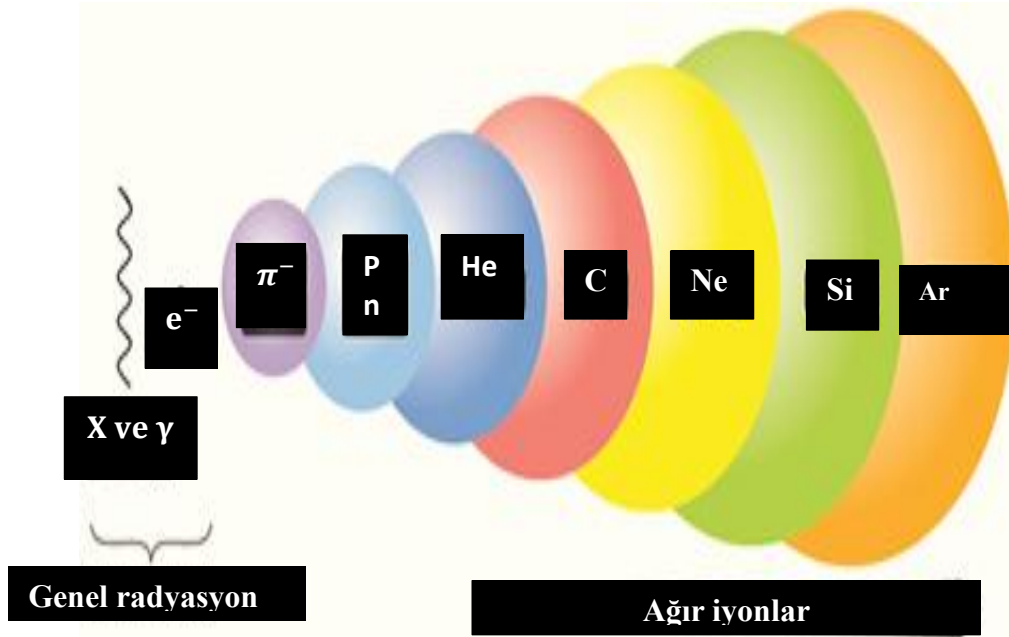
Şekil 2.9. Radyosensitivitenin oksijen yüzdesine göre değişimi [34].

Şekilden görüldüğü üzere iyi oksijenli dokularda oksijen yüzdesi belirli miktarda (% 6'dan % 17'ye) artırıldığında radyosensitivite N den N'ne nispeten yavaş artarken, zayıf oksijenli tümör hücrelerinde radyosensitivitedeki artış daha keskin bir şekilde T'den T'ne olur. Hiperbarik oksijen tümörlü dokular üzerinde normal dokulardan çok daha büyük etki oluşturur [36]. Oksijen etkisinin keşfedilmesinden sonra hipoksik hücrelerde elektromanyetik radyasyondan farklı biyolojik etkileşme mekanizmalarının kullanılması diğer bir öneridir. Bu sebeple elektromanyetik radyasyon yerine farklı biyolojik etkileşme mekanizmaları düşünülmüş, ilk denemeler hızlı nötronlar ve negatif pionlar gibi hadronlar ile gerçekleştirilmiştir.

### 2.1.2. Hadron terapi

Hadron terapi (HT), tümörlü hücrelerin sterilizasyonu için proton, nötron, pion gibi parçacıklar, ve karbon, oksijen, azot gibi ağır iyonların kullanıldığı bir radyoterapi tekniğidir. Şekil 2.10.'da radyoterapide kullanılan parçacıklardan geleneksel

radyoterapi ışınları kütsüz fotonlar ve hafif yüklü elektronlar ile birlikte, hadron terapide kullanılan parçacıklar kütle numaralarının artışını temsil eden şekillerle gösterilmiştir. HT tedavi planının ilk amacı sağlıklı dokulara zarar vermeden tümörlü hedef hücrelerin genetik yapısını bozmak, böylece tümörün büyümesini durdurarak tümörlü hücrelerin bölünmesine engel olmaktadır [37,38,39].



Şekil 2.10. Radyoterapide kullanılan geleneksel ışınlar ve hadronterapi parçacıkları [40].

HT'de *ağır yüklü parçacıklar* (AYP) ile öncü çalışmalar, 1946 yılında Robert Wilson'un Lawrence Berkeley Laboratuvarı'nda (LBL) proton demetlerinin ve daha ağır iyonların insan vücudundaki tümörlerin tedavisinde kullanılabileceğini öngeren bir bildiri yayımlamasıyla başladı [41]. İki yıl sonra Cornelius A. Tobias, hızlandırılmış proton demetlerini LBL'de incelemiştir. 1952 yılında LBL'de, C.A. Tobias ve John H. Lawrence döteron ve helyum demetleriyle hastalar üzerinde ilk denemeyi gerçekleştirmiştir. Aynı yıl, protonların tıbbi kullanım öncüleri Tobias, H.O. Anger ve J.H. Lawrence farelerin üzerinde proton, döteron ve helyum demetlerini kullanarak yaptıkları biyolojik çalışmaların sonuçlarını yayımladılar [42]. Takibinde LBL'de fareler üzerinde birçok deney yapıldı ve 1954 yılında hastalar ilk olarak proton ve sonraları helyum demetleri kullanılarak LBL'de tedavi edildi [43]. Ayrıca İsveç'te Upsala (1957), Amerika Birleşik Devletleri'nde (A.B.D.) Massachusetts eyaletine bağlı Cambridge (1961), Rusya'da Dubna (1967), Moskova

(1969) ve St Petersburg (1975), Japonya'da Chiba (1979) ile Tsukuba (1983) ve İsviçre'de Villigen (1984) gibi yerlerde, başlangıçta nükleer fizik araştırmaları için inşa edilen proton hızlandırıcılarında proton tedavi programları başlatıldı [44]. Hastane tabanlı ilk proton terapi faaliyeti ise 1990 yılında Kaliforniya'da (A.B.D.) Loma Linda Üniversitesi'nde başlatıldı [45].

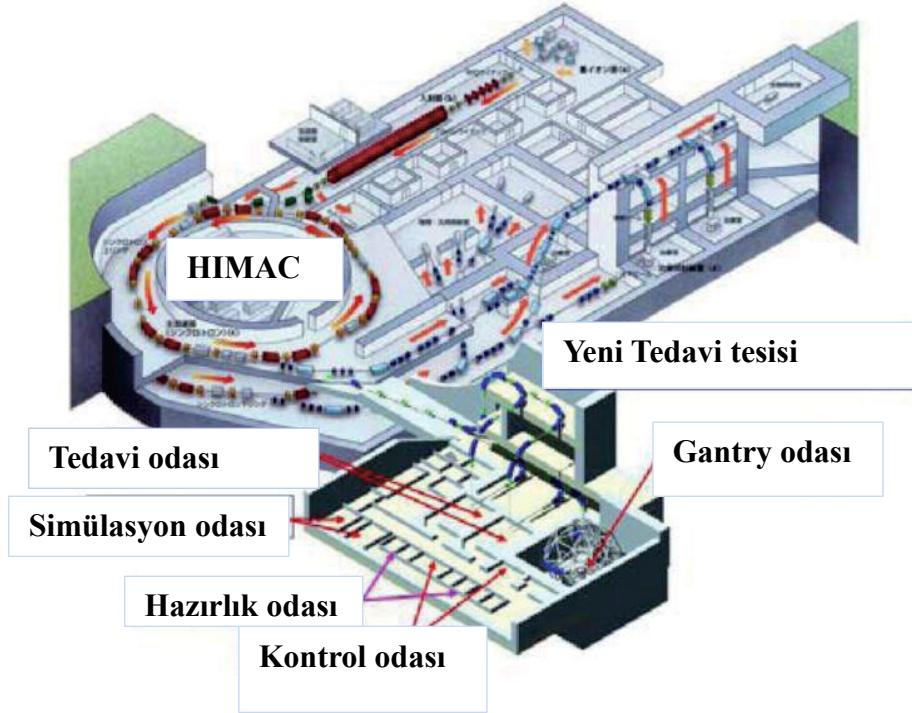
1957 ve 1992 yılları arasında 2054 hasta LBL'de helyum iyonlarıyla tedavi edildi [46,47]. Daha ağır iyonlar ile radyoterapi, 1975 yılında LBL Bevelac tesisinde başlanmış, 1975 ve 1992 yılları arasında 433 hasta Ne, N, O, C, Si ve Ar gibi ağır iyonlarla tedavi edilmiştir [47,48].

HT, hızlandırıcılar yoluyla hadron demetlerine enerji kazandırılması ve öngörülen dozda enerjinin tümörlü bölgeye aktararak tümörün yok edilmesi esasına dayanır. Bu amaca hizmet eden Bevelac, 1992 yılında kapanıncaya kadar, derine yerleşmiş tümörlerin tedavisi için ağır iyonların kullanıldığı dünya çapındaki tek radyoterapi tesisiydi [49].

1975 yılında Ulusal Radyoloji Bilimleri Enstitüsü'nde (NIRS) proton ve karbon demetleri kullanılarak kanser üzerine kapsamlı araştırmalar yapılmıştır. 1994 yılında Heavy Ion Medical Accelerator (HIMAC) NIRS tarafından hizmete sunulmuştur [50].

#### **2.1.2.1. Günümüz hadron terapi tesisleri**

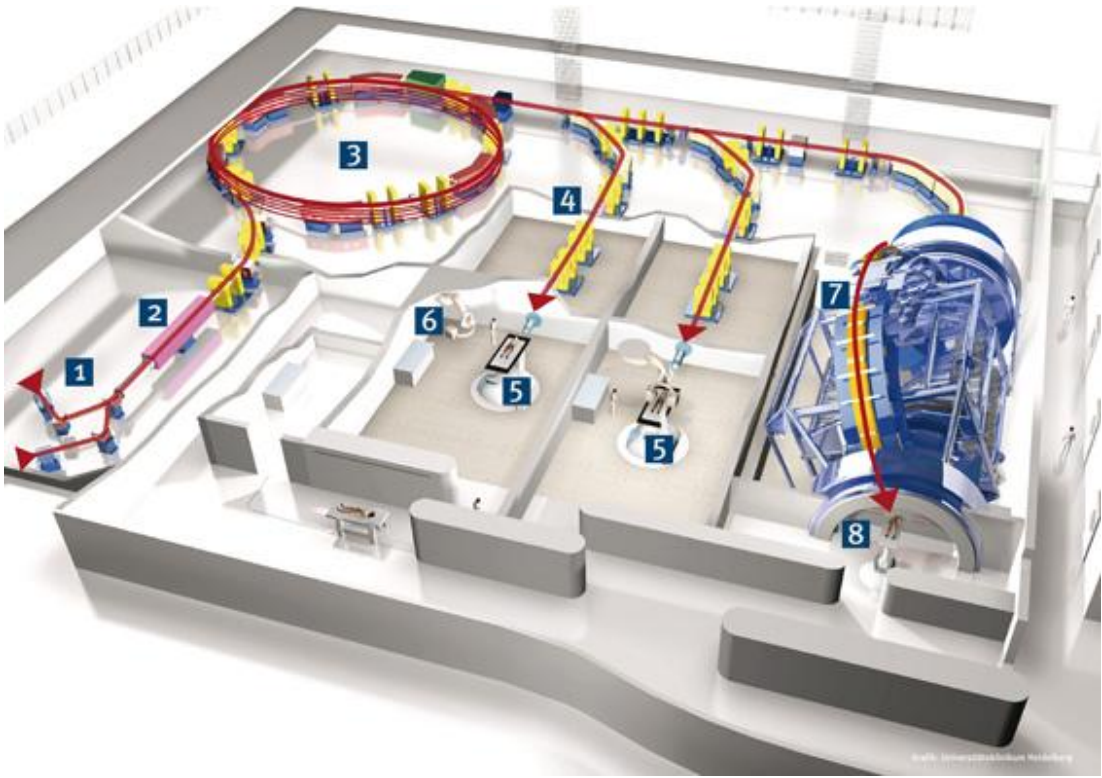
1994 yılında, NIRS tarafından hizmete sunulan ve iki sinkrotrona (dairesel hızlandırıcı) sahip HIMAC protondan ksenona ( $^{108}_{54}\text{Xe}$ ) kadar ağır yüklü parçacıkları hızlandırabilecek şekilde tasarlanmıştır. Bu hızlandırıcı iyon demetlerini maksimum 800 MeV/u enerjisine kadar hızlandırabilme kapasitesine sahiptir. Şekil 2.11.'de HIMAC'ın şematik görünümü verilmiştir.



Şekil 2.11. HIMAC hızlandırıcı tesisinin şematik görünümü.

HIMAC tesisinde biri hem dikey hem de yatay, diğer ikisi sadece yatay veya dikey yönden ışınlanmanın yapılabildiği üç tedavi odasına sahiptir. 2010 yılına kadar 5000 hasta karbon demetleriyle HIMAC'ta tedavi edilmiştir.

Tedavi amaçlı olarak hem proton hem de karbon demetlerinin kullanıldığı bir tesis olan Hyogo Ion Beam Medical Centre (HIBMC ) 2001'de Japonya'da hizmete girmiştir. Japonya'daki üçüncü karbon iyon terapi tesisi olan Gunma University Heavy Ion Medical Center (GHMC) Mart 2010'da faaliyete başlamıştır. Hem karbon hem de proton demetleriyle tedavi gerçekleştirilmesine olanak sağlayan, ağır iyonların radyoterapiye uygulandığı teknolojik açıdan en gelişmiş projelerden biri olan Heidelberg Ion Beam Therapy Center (HIT) hızlandırıcı tesisi Almanya'da 2009 yılında hizmete sunulmuştur. Şekil 2.12.'de HIT hızlandırıcı tesisinin şematik gösterimi verilmiştir.



Şekil 2.12. HIT hızlandırıcı tesisinin şematik gösterimi.

HIT lineer hızlandırıcı yoluyla sinkrotronu besleyen iki iyon kaynağına sahiptir. Tesiste üç tedavi odası bulunur. Tedavi odalarından ikisi hastaya yatay yönde ışınlama yapılmasını sağlarken, diğer odada, dönen portallar (*gantry*) ile hastaya her yönde ışınlama yapılması sağlanır.

Yukarıda haklarında kısaca bilgi verilen hadron terapi tesislerinin sayısının gün geçtikçe artması hadron terapiye verilen önemin bir göstergesidir. Geniş bir parçacık kullanım seçeneği bulunmasına rağmen, günümüzde karbon ve proton demetleri ile tedavi dünya çapında tercih edilmektedir.

#### 2.1.2.2. Nötron terapi

Hızlı nötronlar kliniksel olarak ilk defa 1938'de radyoterapi uygulamalarında denenmiştir. Oksijen etkisinin keşfi ile Gray tarafından hızlı nötronların kullanımının önerilmesinden sonra Conger tarafından hipoksik hücreleri içeren tümörlerin nötron

ışınlarına karşı X-ışınlarına kıyasla daha az korundukları ve böylece radyasyona daha fazla cevap verdikleri gösterildi. O tarihten itibaren hızlı nötron radyoterapisi dünyada çeşitli yerlerde uygulanmıştır [51]. 1970'lerin sonlarında araştırmacıların tükürük bezi tümörleri, kemik ve yumuşak doku tümörleri, malign melanom ve geleneksel radyoterapiye karşılık vermeyen bazı tümörlerdeki etkisini raporlamasıyla bu terapi Avrupa, A.B.D ve Japonya'da yoğun olarak kullanıldı. Nötronların tümör üzerindeki biyolojik etkinlik artışı daha iyi tümör kontrolü sağlamasına rağmen, bazı tümör çeşitlerinde normal dokularda ciddi yan etkiler oluşturmaları bu yöntemden 1971 yılında vazgeçilmesine neden oldu.

### **2.1.2.3. Pi mezon terapisi**

1935 yılında Hideki Yukawa, teorik hesaplamalar sonucunda atom çekirdeğini bir arada tutan nükleer kuvvet taşıyıcısı mezonların (quark ve anti kuarklardan oluşan kararsız atom altı parçacıklar) varlığını ispatladı. Mezonların bulunmasından sonra, negatif pi mezonları tedavi amaçlı kullanıldı. Bu elementer parçacıklar, 400 MeV veya daha yüksek enerjili protonların (ya da elektronların) hedefteki nükleonlarla çarpıştırılması sonucu elde edilir. Negatif pi mezonları 1980'lerde üç enstitüde kullanıldı. Fakat tedavi enstitülerinden en son enstitünün, 1994 yılında kapanmasıyla pi mezon terapisi sona ermiş oldu. Pi mezon terapisi, ilk beklentilerin aksine, düşük iyonizasyon yapmaları sebebiyle yetersiz doz profili üretmeleri ve zayıf kliniksel sonuçlar vermesi sebebiyle sürdürülememiştir.

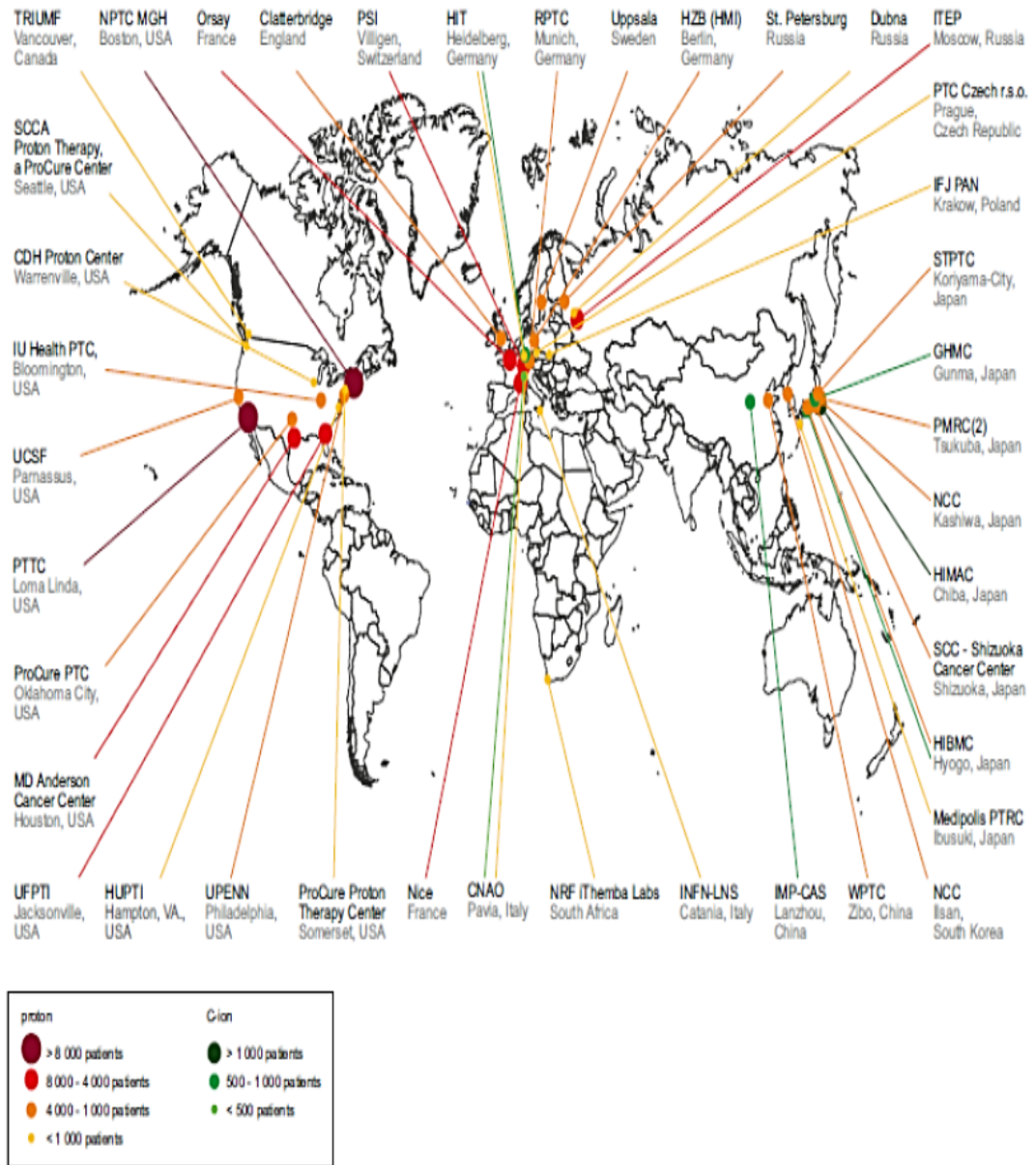
### **2.1.2.4. Proton ve karbon terapi**

Günümüzde karbon ve proton ile gerçekleştirilen radyoterapi en ilgi çeken kanser tedavi yöntemlerindedir. Lawrence ve Tobias LBL'de 1952 yılından 1957 yılına kadar proton demetlerinin medikal uygulamalarının öncülüğünü yapmışlardır. O zamandan günümüze kadar proton terapi kanser tedavisinde dünya çapında popülerliğini korumuştur. Klinik verilerin analizi, proton demetleriyle gerçekleştirilen tedavinin kafa tabanı tümörleri, kötü huylu koroidal melanoma,

karaciğer kanseri, prostat kanseri ve pediatrik kanserler de dahil olmak üzere birçok kötü huylu tümör tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir.

NIRS'de (Japonya) 1993 yılında ilk ağır yüklü parçacık hızlandırıcısının medikal kullanım için dizayn edilmesiyle (HIMAC) ertesı yıl karbon iyon tedavisi başladı. NIRS'de karbon iyon terapi, şimdiye kadar 5400'den fazla hastaya uygulanmış ve çeşitli kötü huylu tümörlerin tedavisinde etkili olmuştur. Karbon ile yapılan radyoterapi sonuçlarında, tümör lezyonlarındaki oksijen seviyesinin veya hücre siklusuna bağlı radyasyon duyarlılığının, ağır yüklü parçacıkların biyolojik etkilerini önemli miktarda etkilemediği ortaya çıktı. Bu sebeple bu terapi, kemik ve yumuşak doku, kafa tabanı tümörü, baş ve boyun tümörleri, akciğer ve karaciğer kanseri, yüksek dereceli prostat kanseri ve tekrarlayan rektal kanserler gibi birçok radyasyona dirençli (*radıyorezıstant*) tümörlerde etkili olabilir.

Önceki bölümlerde bahsedildiği gibi dünya çapında hizmet veren birçok karbon terapi ve proton merkezi mevcuttur. Şekil 2.13.'de dünyadaki proton ve karbon terapi merkezlerinin detaylı dağılımı ve tedavi edilen hastaların sayısı gösterilmiştir.



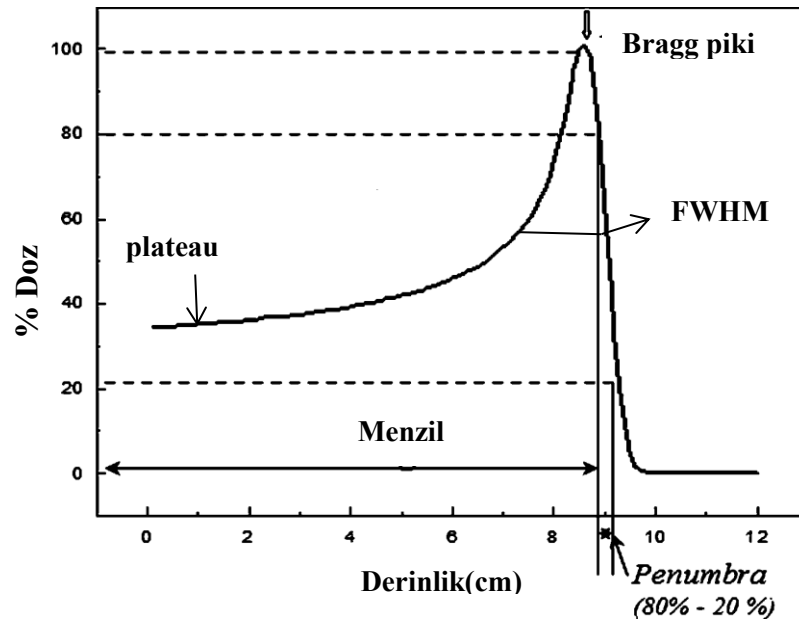
Şekil 2.13. Dünya genelindeki proton (kırmızı-turuncu) ve C-ion (yeşil) merkezleri.



## BÖLÜM 3. HADRON TERAPİNİN FİZİKSEL VE BİYOLOJİK TEMELİ

### 3.1. Hadron Terapi Fiziği

Ağır yüklü parçacıklar ve ağır iyonların fiziksel ve biyolojik özellikleri kanser tedavilerinde etkili olmalarını sağlar. Daha önceki bölümlerde bahsedildiği gibi radyoterapinin amacı hastalığı kontrol etmek ve radyasyonun yan etkilerini azaltmaktır. Bu amaçlar göz önüne alındığında, radyoterapide hadronların kullanılmasının sebebi, hedef hacimde geleneksel radyoterapi ışınları olan elektronlar ve fotonlardan daha uygun doz dağılımı yapılmasıdır. Hadronların iyonizasyon yoğunluklarının yollarının sonuna doğru artması ile hedef hacimde maksimum doz depolanır. Bragg piki olarak adlandırılan iyonizasyon yoğunluğundaki artış Bragg tarafından 1903 yılında alfa parçacıkları için ölçülmüştür [52]. Bragg pikinin konumu parçacık menziline (parçacıkların kinetik enerjileri sıfır oluncaya kadar aldıkları yol) bağlıdır. Dolayısıyla gelen parçacığın başlangıç enerjisi değiştirilerek pikin derinliği değiştirilebilir. Birincil iyonların durduğu Bragg pik sonrası doz hızla sıfıra düşer. Şekil 3.1.'de Bragg eğrisi üzerinde Bragg pik ve Bragg pik biçim parametrelerinden birkaçı (*Bragg peak shape parameters*) şematik olarak gösterilmiştir.

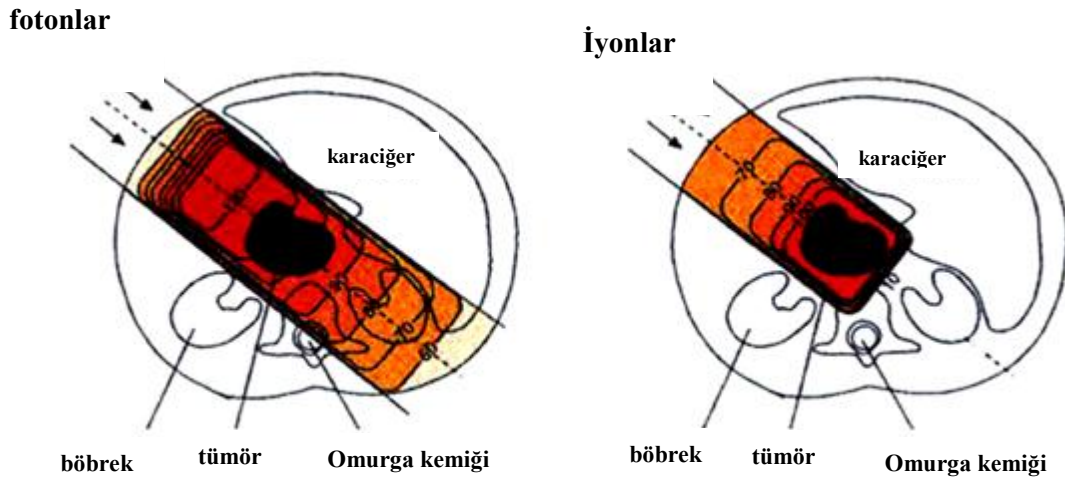


Şekil 3.1. Bragg eğrisi ve Bragg biçim parametreleri.

Doz giriş bölgesi (*plateau*), distal kısımda doz seviyesinin %80-%20 olduğu noktalar arasındaki genişlik (*penumbra*) ve pikin yarı yüksekliğindeki genişlik (*Full Width at Half Maksimum-FWHM*) Bragg eğrisinin tanımlanması ve analiz edilmesini sağlayan Bragg pik biçim parametreleridir [53].

Ağır yüklü parçacıkların pik konumunun başlangıç enerjisine bağlı olarak değişmesinden faydalanılarak, radyoterapi çalışmalarında, iyon nüfuz derinliği tümör hacmine denk getirilebilir. Foton radyasyonu ile karşılaştırıldığında, Bragg pik yanında (distal kısımda) sonlu bir konuma sahip olmaları sebebiyle, ağır yüklü parçacıklar ile tedavi çok avantajlı bir durumdur. Ayrıca ağır yüklü parçacıklar hasta vücuduna gönderildiğinde başlangıçta küçük etkileşmeler sebebiyle giriş bölgesinde dokuya düşük doz etki eder. Sığ giriş dozu derine yerleşmiş tümörlerin önündeki sağlıklı dokulardaki radyasyon zararının düşük seviyede olmasını sağlar. Derinliğin artmasıyla nüfuz edilen dokudaki etkileşmeler ve dokuya transfer edilen doz artar. Böylelikle fotonlardaki gibi tümör bölgesine yüksek miktarda doz verebilmek için ışınlama süresinin uzatılmasına ve sağlıklı dokuların çok fazla radyasyona maruz kalmasına engel olunur. Ayrıca gelen parçacıkların menzillerinin sınırlı olması, tümör arkasındaki sağlıklı dokuların da radyasyonun zararlarından korunmasını

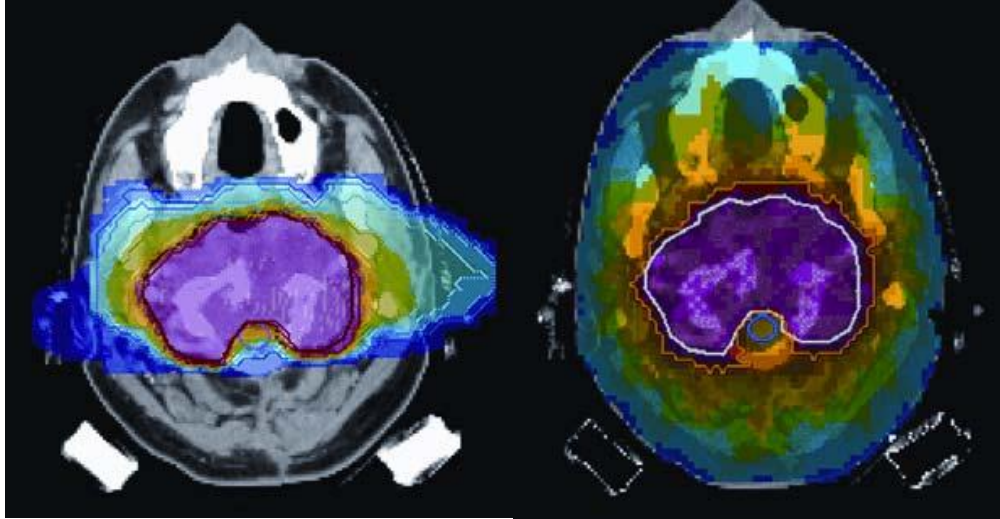
sağlar. Şekil 3.2.'de karaciğer dokusundaki tümörlü bölgenin fotonlar (soldaki resim) ve ağır iyon demetleriyle (sağdaki resim) tedavisinin temsili şekilleri verilmektedir.



Şekil 3.2. Karaciğerdeki tümörlü bölgenin fotonlar (sol) ve iyonlarla (sağ) tedavisinin temsili resmi.

Sol taraftaki resimde karaciğer dokusunun fotonlarla tedavisi işlemi sırasında fotonların vücuda girdiği sağlıklı kısımlarda yoğun doz birikiminin oluştuğu görülmektedir. İyon tedavisinde ise iyonların vücuda giriş yaptığı sağlıklı bölgelerde nispeten daha düşük doz girişi olduğu ve tümörlü bölgede dozun maksimuma ulaştığı anlaşılmaktadır. Ayrıca iyonla tedavide tümör hücrenin arkasında doz çıkışı gözlenmezken, fotonlarla tedavide doz için sınırlı bir alan gözükmemekte ve böylece tümörün arkasındaki sağlıklı dokular yine doza maruz kalmaktadırlar.

Bölüm 2'de bahsedildiği gibi geleneksel foton tedavisinde görülen bu olumsuzlukları sınırlamak ve hedef hacim üzerinde uygun doz dağılımı sağlamak için bilgisayar kontrollü IMRT tekniği kullanılmaktadır. Tümör hacmine daha fazla doz verebilmek için uygulanan IMRT tekniği proton, karbon gibi ağır yüklü parçacıklar için de kullanılabilir. Fotonlarda bu tekniğin kullanılması sağlıklı dokularda arzu edilmeyen toplam dozu azaltmaz, sadece dozun normal dokunun daha büyük hacmine yayılmasını ve birim uzunluğa düşen doz miktarının azalmasını sağlar. Hadron tedavisinde bu tekniğin kullanılması ise normal dokulara aktarılan dozun önemli ölçüde düşük seviyede tutulmasını olanaklı kılar. (Şekil 3.3.).

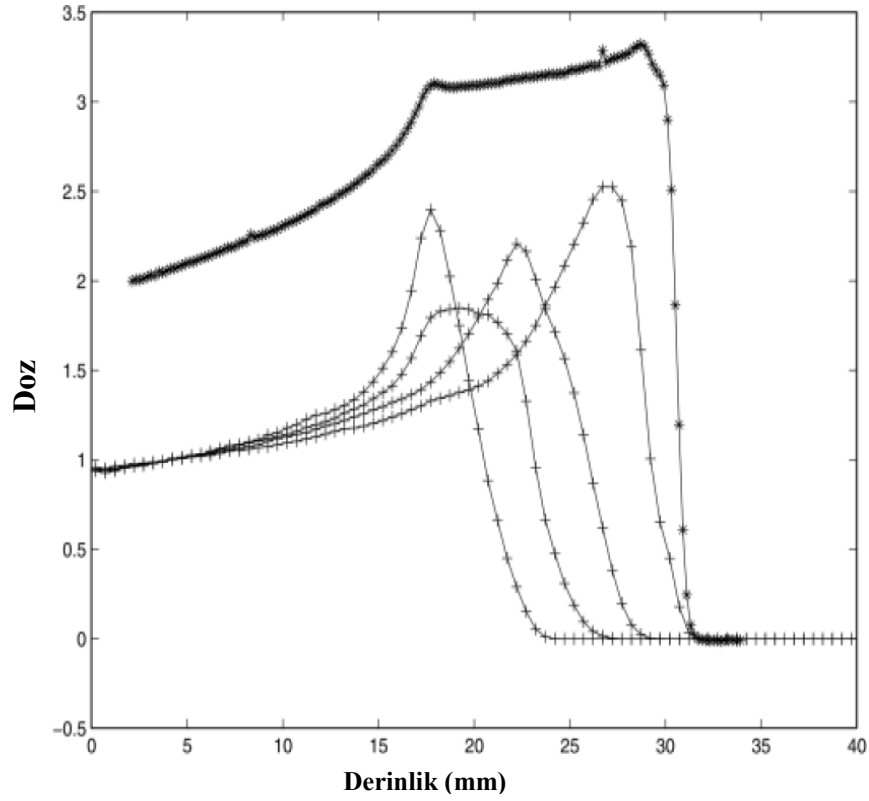


Şekil 3.3. IMRT tedavi planının uygulandığı tümörlü beyin hücresinde fotonlar (sağ) ve protonlar (sol) kullanıldığında elde edilen sonuçlarının karşılaştırılması [54].

Şekilde görüldüğü üzere beyindeki tümörlü hücreye IMRT tekniği uygulanarak fotonlar (sağ) ve proton demetleri (sol) gönderildiğinde proton terapideki doz dağılımı fotonlarla yapılan doz dağılımına kıyasla, beyin sağlıklı kısımlarında oldukça sınırlı kalmaktadır.

### 3.1.1. Genişletilmiş Bragg piki (SOBP)

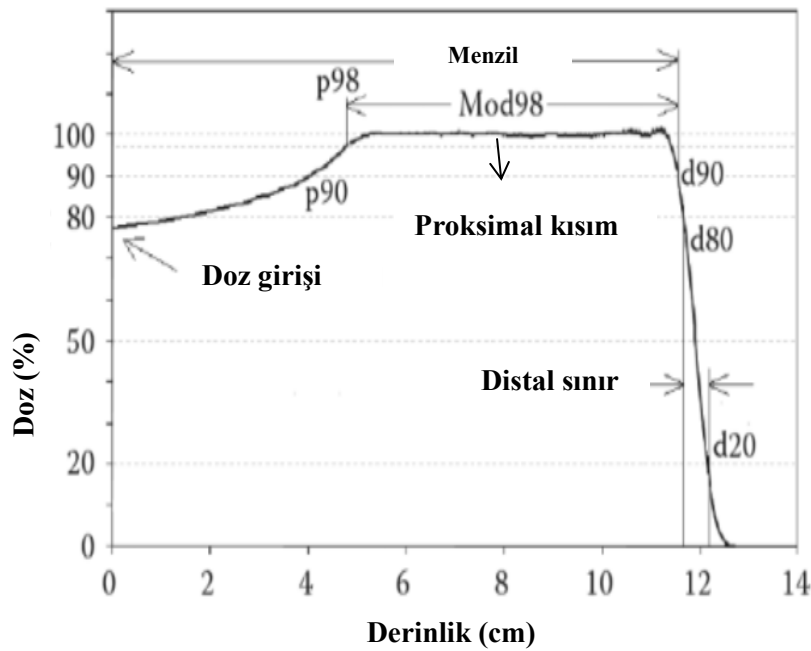
Hadron terapi uygulamalarında tedavi edilecek hacme eşit doz dağılımı yapılması gerekir. Fakat aynı hıza sahip (*monoenerjik*) proton demetlerinin oluşturduğu Bragg pikleri genellikle tedavi hacimlerini kapsayacak kadar yeterli genişlikte değildir. Bu sebeple tedavi uygulamalarında hedef hücreye homojen doz verilebilmesi için gönderilen ışınının modifiye edilmesi gerekir. Işın modülasyonu olarak adlandırılan teknikle farklı yoğunluk ve enerjilerdeki proton demetlerinin oluşturduğu Bragg piklerinin süper pozisyonuyla *Genişletilmiş Bragg piki (SOBP- Spread Out Bragg Peak)* denilen hedef hacimde yüksek doz homojenliği olan bir bölge oluşturulur [55].



Şekil 3.4. Bragg piklerin süperpozisyonuyla oluşturulan SOBP [56].

Şekil 3.4.'te Bragg piklerinin süperpozisyonu sonucu oluşan SOBP verilmektedir. Şekilde görüldüğü üzere SOBP aynı demet yönünde bir dizi farklı enerjilerde Bragg pik içerir. Gelen proton demetleri farklı enerjilerde olduğundan, derinlemesine yayılmış Bragg pikleri farklı konum ve büyüklüklerde olurlar. SOBP hedef alana düzgün doz dağılımı sağlar ve Bragg piki gibi distal düşüşe sahip olması hedef alan arkasındaki sağlıklı dokuların korunmasını olanaklı kılar.

Bir SOBP'nin fiziksel özelliklerini tanımlamak için bir dizi parametreye ihtiyaç vardır. Şekil 3.5.'de SOBP üzerinde doz dağılımını tanımlamak için kullanılan parametreler gösterilmektedir.



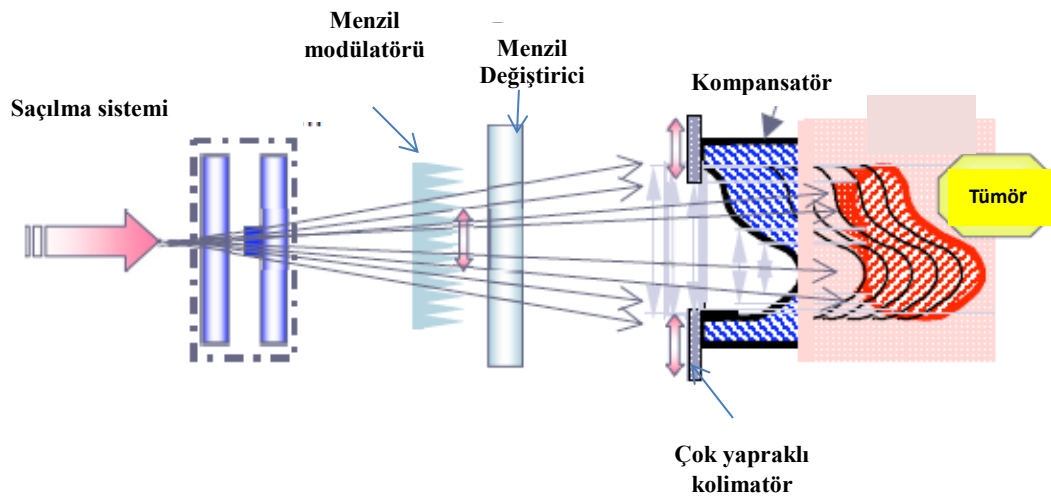
Şekil 3.5. SOBP'nin özelliklerinin parametreleri ile tanımlanması.

Şekilde distal (kenar) kısımda d80, d90 ve proksimal kısımda (enine kesit) p90 ve p98 parametreleri belirli doz seviyelerine karşılık gelen derinlemesine konumları tanımlayan parametrelerdir. SOBP in distal kısmı doz seviyelerinin %20 ve %80'e karşılık geldiği d20 ve d80 arasındaki mesafe (*penumbra*) ile belirlenir. Bu miktar *distal doz düşüşü* olarak tanımlanır (*DDF*) [57]. Yüzey giriş dozu da dozimetrik özelliği tanımlamak için kullanışlı bir parametredir.

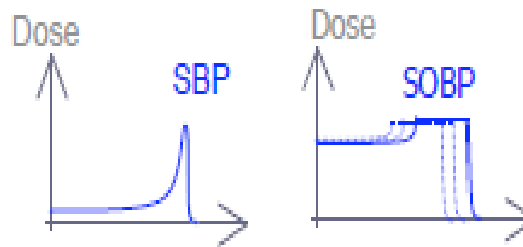
Hadronlar ile kanser tedavisi uygulamalarında distal ve proksimal yönlerde tümör hacmini kapsayacak şekilde genişletilmiş demet (SOBP), demet yoluna değişken kalınlıkta soğurucu bloklar konulmasıyla (*pasif genişletme*) ya da gönderilen demetin aktif enerji modülasyonu (*aktif tarama*) ile olmak üzere iki şekilde elde edilebilir [58].

### 3.1.1.1. Pasif saçılma ile demet genişletilmesi

Pasif saçılma sistemlerinde parçacık demeti, alan şekillendirici sistem elemanları kullanılarak genişletilir ve üç boyutlu tümör hacmine uygun hale getirilir. Şekil 3.6.'da pasif saçılma sisteminin şematik gösterimi verilmiştir.



(a)



(b)

Şekil 3.6. (a) Pasif saçılma sisteminin şematik gösterimi ve (b) tekli Bragg piki (*SBP-Single-Bragg piki*) ve pasif saçılma sistemindeki düzenekten geçmesiyle elde edilen genişletilmiş pik (SOBP).

Bu yöntemde hızlandırılmış dar parçacık demeti ilk olarak pasif saçılma sistemindeki yüksek atom numaralı çift saçıcı levhalarda saçılarak demetin genişletilmesi sağlanır [59]. Saçılarak menzil modülâtörüne gelen **monoenerjik proton demetlerinin oluşturduğu Bragg pikleri hedef hacmin tüm uzunluğunu kapsayacak şekilde genişletilir. Tüm genişletilmiş Bragg pikleri derinlemesine menzil değıştirici plakalar ile kaydırılır. Saçıcı sistemi oluşturan parçalar tarafından genişletilen demet, büyük bir alan üzerine düz ve enine doz dağılımı sağlar. Hedef hacmin distal kısmının radyasyon alanının distal kısmıyla uyumu için ise hastalara özel kompensatörler kullanılır.**

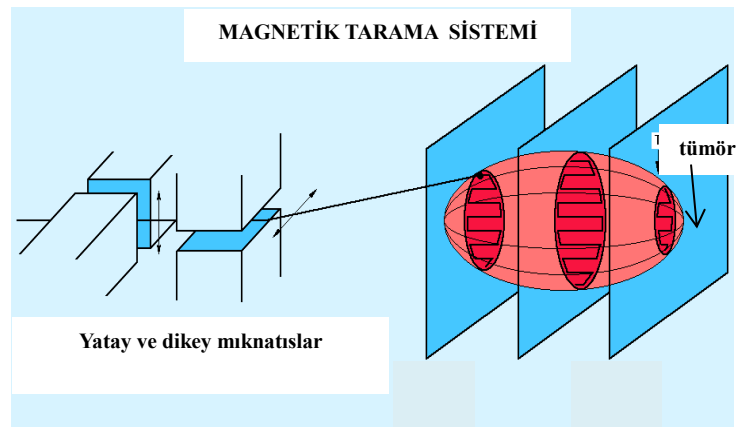
Pasif saçılma sistemlerinde menzil ve alan büyüklüğü birbirine bağımlıdır ve bu sebeple pasif saçılma cihazları kullanılarak elde edilen SOBP sabit genişliktedir. Bu

durum karbon gibi ağır yüklü parçacıkların terapide kullanılması durumunda bir dezavantaj oluşturur. Çünkü karbon gibi ağır iyonların geçirdiği nükleer parçalanma reaksiyonları, daha küçük atom numaralı parçacıklar oluşturarak, Bragg pikinin ötesinde doz kuyruklarının oluşmasına neden olur. Pasif demet şekillendirici cihazlar kullanılarak ağır iyonlarda distal kısımda doz kuyruğunu kapsayacak şekilde demet genişletilirse, proksimal kısım da genişleyeceğinden (Şekil 3.6.-b), sağlıklı dokularda istenmeyen doz oluşur. Bu problemi gidermek için karbon gibi ağır iyonlarda demet genişletilmesi aktif tarama yöntemi ile yapılır.

### 3.1.1.2. Aktif tarama yöntemi

Aktif tarama, hedef tümöre istenen miktarda dozu göndermek için kullanılan tarama modlu, zamana bağlı bir yöntemdir [59]. Bu yöntemde, hedef hacim küçük hacimli elemanlara (*voksel*) ayrılır ve ışın yolunda pasif saçılma sistemindeki gibi herhangi bir levha yoktur. Vokselleri sırasıyla uygun doz ile doldurmak için kalem gibi ince demet (*thin pencil-like beam*) kullanılır.

Aktif tarama sistemlerinde tedavi edilen hacmi taramak için mıknatıs kullanılır ve demetin yönü ve yolu mıknatıslarla kontrol edilir. Kalem inceliğindeki iyon demeti yatay ve dikey yönde mıknatıslar kullanılarak saptırılır. Şekil 3.7.'de aktif tarama sistemi şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 3.7. Aktif demet tarama sisteminin şematik gösterimi.

Bu yöntemle ilgili daha detaylı bilgi için [60,61] no'lu kaynaklara bakılabilir.



### 3.1.2. Fiziksel doz

Dokularda biriken doz miktarı radyoterapide önemli bir niceliktir. Gray (Gy) birimi ile ifade edilen *soğurulan doz*, iyonize edici radyasyonun etkileştiği maddenin *dm kütleli* parçasına verdiği ortalama enerji  $d\epsilon$  olmak üzere [62]

$$D = \frac{d\epsilon}{dm} \quad [1 \text{ Gy} = 1 \text{ Joule/kg}]$$

şeklinde tanımlanır.

RT çalışmalarında doz dağılım bilgileri, dokuya eşdeğer (su gibi) homojen fantomlardaki ölçümlerden çıkarılır. Ölçümlerde genellikle hava dolu iyon odaları kullanılır ve doz hesaplamalarında radyasyon gönderilen ortamın doz ölçümü için düzeltme faktörleri uygulanarak soğurulan doz miktarı

$$D = \frac{N (dE/dx)}{dS \rho}$$

şeklinde ifade edilir [61]. Burada  $N$  gelen parçacık sayısı olmak üzere,  $N/dS$  birim alandaki parçacık sayısı (ışın akısı),  $\rho$  maddenin yoğunluğu,  $dE/dx$  (MeV/mm) gelen parçacıkların hedef elektron ve çekirdekle etkileşimleri sonucu birim uzunluk başına madde tarafından soğurulan ortalama enerji kaybını tanımlayan *durdurma gücüdür*. [63].

### 3.1.3. Durdurma gücü

Uygun enerjilere hızlandırılmış (yaklaşık 50 ile 450 MeV/u arası) atom çekirdekleri geçtikleri ortamda hedef elektronlarla ve çekirdekle etkileşirler enerji kaybeder. Bu, parçacıkların birim uzunluk başına enerji kayıpları durdurma gücü olarak adlandırılır. Durdurma gücü *elektronik* ve *nükleer* durdurma gücü olmak üzere iki bileşenden oluşur ve sembolik olarak

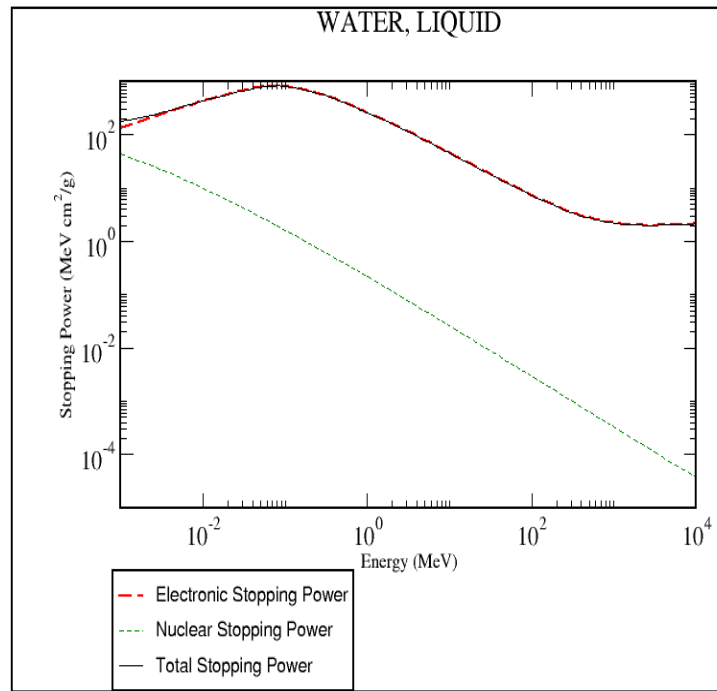
$$-\frac{dE}{dx} = S_{elektronik} + S_{nukleer} \quad (3.3)$$

şeklinde ifade edilir. Ancak gelen yüklü parçacığın çekirdekle etkileşmelerinden kaynaklanan nükleer durdurma gücünün katkısı çok küçük olduğundan ihmal edilir ve durdurma gücü

$$-\frac{dE}{dx} = S_{elektronik} + S_{nukleer} \approx S_{elektronik} \quad (3.4)$$

şeklinde yazılabilir. Bu durum Şekil 3.8’de açık bir şekilde görülebilmektedir.

Durdurma gücünün negatif olması gelen parçacığın kinetik enerji kaybetmesini ifade eder. Bir ortamın durdurma gücü, gelen iyonun kütlesi, yükü ve hızı ile soğurucu malzemenin atom numarası ve yoğunluğunun fonksiyonudur. Şekil 3.8.’de su içinde elektronik, nükleer ve toplam durdurma gücünün gelen parçacığın başlangıç enerjisine göre değişimi gösterilmektedir.



Şekil 3.8.Su içinde elektronik, nükleer ve toplam durdurma gücünün gelen parçacığın başlangıç enerjisine göre değişimi [64].

Proton, karbon gibi ağır yüklü parçacıkların elektronik durdurma gücü Bethe-Bloch formülüyle

$$-\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi e^4 Z_2^2}{m_e v^2} Z_1^2 \left[ \ln \frac{2mv^2}{\langle I \rangle} - \ln(1 - \beta^2) - \beta^2 \right] \quad (3.5)$$

şeklinde ifade edilir. Burada  $m_e$  elektronun durgun kütlesi,  $v$  gönderilen parçacığın hızı ve  $c$  boşluktaki ışık hızı olmak üzere  $\beta = v/c$ ,  $Z_1$  gelen parçacığın yükü,  $Z_2$  hedefin parçacığın atom numarası ve deneysel verilerden belirlenen  $I$  hedef atom veya molekülünün ortalama iyonizasyon potansiyelidir. 70 MeV enerjili protonlarla su ortamında yapılan enerji kayıp ölçümlerinden iyonizasyon potansiyelinin değeri  $\langle I \rangle = 79.7$  eV olarak elde edilmiştir [65]. Sonrasında protonlar ve daha ağır iyonlar için enerji kayıp ölçümlerinden su ortamı için iyonizasyon potansiyelinin ortalama değerinin  $\langle I \rangle = 75-78$  eV aralığında alınması kabul edilmiştir. [66].

Radyoterapide derine yerleşmiş tümör tedavilerinde, derinliğe bağlı olarak karşılık gelen enerjiler özeldir. Örneğin 30 cm derinliğindeki bir tümör tedavisinde, proton ve helyum demetleri için 220 MeV/u, karbon için 430 MeV/u ve neon için 600 MeV/u gibi belirli enerji değerleri karşılık gelir. Bu durum parçacık hızlarının  $\beta = v/c \approx 0.7$  değerinde olduğu durumdur [67]. Bu hızlarda hedef elektronlarla inelastik çarpışmalar sonucu kaybedilen enerji Bethe-Bloch formülü ile tanımlanabilir [68]. Fakat  $m_{parçacık} \gg m_e$  olduğu rölativistik hızlar (ışık hızına yakın) için düzeltmeler yapılarak, Bethe-Bloch formülünün kabuk düzeltmesi (*shell correction*) terimi  $C/Z_2$  ve yoğunluk etkisi düzeltme terimi  $\delta/2$ 'nin ilave edilmesiyle elde edilen rölativistik biçimi Fano tarafından [69] (Eşitlik 3.6).

$$-\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi e^4 Z_2^2}{m_e v^2} Z_1^2 \left[ \ln \frac{2mv^2}{\langle I \rangle} - \ln(1 - \beta^2) - \beta^2 - \frac{C}{Z_2} - \frac{\delta}{2} \right] \quad (3.6)$$

şeklinde düzenlenmiştir. Eşitlik 3.6.'da  $C/Z_2$  kabuk düzeltmesi olup ortamın ve yüklü parçacığın hızının bir fonksiyonudur. Kabuk düzeltmesi yüksek enerjilerde ihmal edilebilir düzeyde olup yalnızca gelen parçacığın hızı atomik elektronların hızları mertebesinde olduğunda önemli olmaya başlar.  $\delta$  ise ortamın hareketli yüklü

parçacıklar tarafından polarize olmasının bir sonucu olarak, durdurma gücünde meydana gelen azalmayı temsil eder ve yüksek enerjilerde ortaya çıkar. Ayrıntılı bilgi için [70] no'lu kaynağa bakılabilir.

Düşük parçacık hızları için ( $v \ll c$  ve  $\beta \ll 1$ ), dinamik kayıplar ve hedeften elektron yakalama gibi durumlar dikkate alındığında, parçacık yükü  $Z_1$ , azalarak etkin parçacık yükü  $Z_{eff}$  ile yer değiştirir.  $Z_{eff}$ 'in parçacık hızına fonksiyonel bağımlılığı Barkas formülü [68]

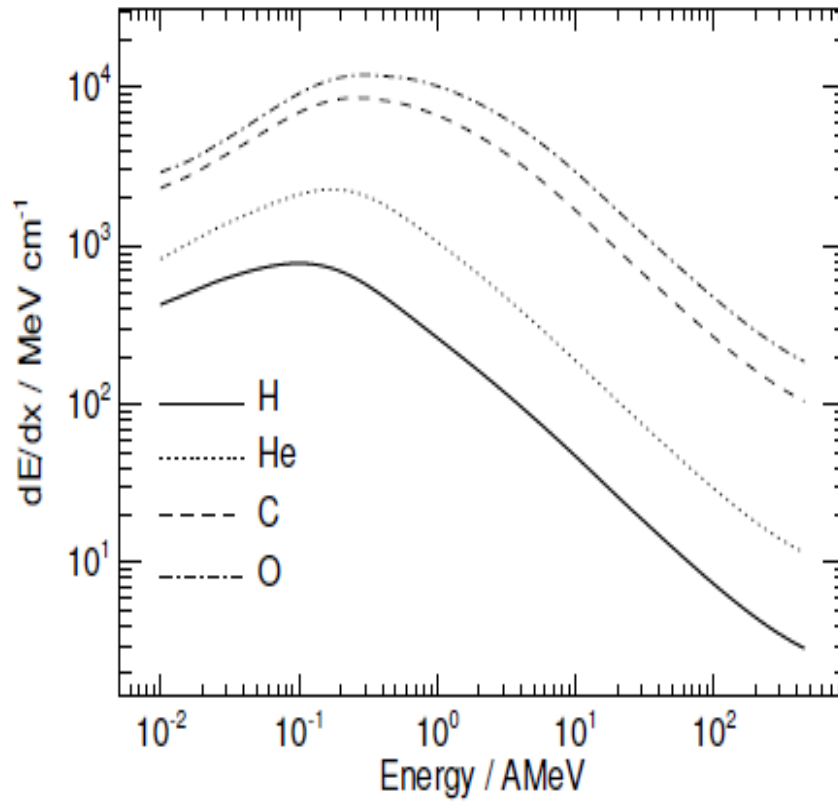
$$Z_{eff} = Z \left( 1 - e^{-\alpha\beta Z^{-\frac{2}{3}}} \right) \quad (3.7)$$

İle verilir ve Bethe-Bloch formülü

$$dE/dx \sim K n_0 (Z_{eff})^2 / v^2 [\ln(2m_e v^2 / I)] \quad (3.8)$$

şeklinde kısalır. Eşitlikte  $K$  bir sabit,  $n_0$  hedef malzemenin elektron yoğunluğu,  $Z_{eff}$  gelen iyonların etkin yüküdür. Bu şartlar altında (düşük enerjilerde) durdurma gücü,  $(Z_{eff})^2 / v^2$  ye bağlı olarak değişir.

Su ortamında hidrojen ( $^1_1\text{H}$ ), helyum ( $^4_2\text{He}$ ), karbon ( $^{12}_6\text{C}$ ) ve oksijen  $^{16}_8\text{O}$  iyonları için enerjinin fonksiyonu olarak elektronik durdurma gücü eğrileri Şekil 3.9.'da gösterilmiştir.



Şekil 3.9. Farklı ağır yüklü parçacıklar için elektronik durdurma gücünün enerjinin fonksiyonu olarak değişimi [71].

Şekilden görüldüğü üzere parçacık enerjisi azaldıkça durdurma gücü artar (Eşitlik 3.5'e göre  $\frac{1}{v^2} \approx \frac{1}{E}$ ). Daha düşük enerjilerde hedeften toplanan elektronların gelen parçacığın etkin yükünü azaltmasıyla maksimum enerji kaybı olur.

### 3.1.4. Enerji - menzil ilişkisi

Yüklü bir parçacığın madde içinde duruncaya kadar (kinetik enerjisi sıfır oluncaya kadar) kat ettiği mesafeye parçacığın *menzili* denir. Hadron demetleri madde içerisinde yavaşlarken enerji kaybı demetin kinetik enerjisine bağlı olarak değişir. Parçacıklar durmaya yakın daha çok iyonizasyon meydana getirerek daha fazla enerji kaybederler. Bethe-Bloch formülü ile madde içinde yüklü parçacıkların depozit ettiği enerji için kabaca bir yaklaşım yapılabilir ve Bragg pikinin konumu tahmin edilebilir. Daha açık bir ifadeyle ortamın durdurma gücü biliniyorsa, demet parçacığının ortam içindeki beklenen menzili, iyonun yolu boyunca kaybettiği enerjiye bağlı olarak

$$R = \int_0^R dx = \int_T^0 \frac{dx}{dE} dE \quad (3.9)$$

ve  $S(E) = dE/dx$  olmak üzere

$$R = \int_0^E \frac{dE}{S(E)}$$

integrali ile hesaplanabilir. Hızın ( $v$ ) fonksiyonu olarak ise menzil

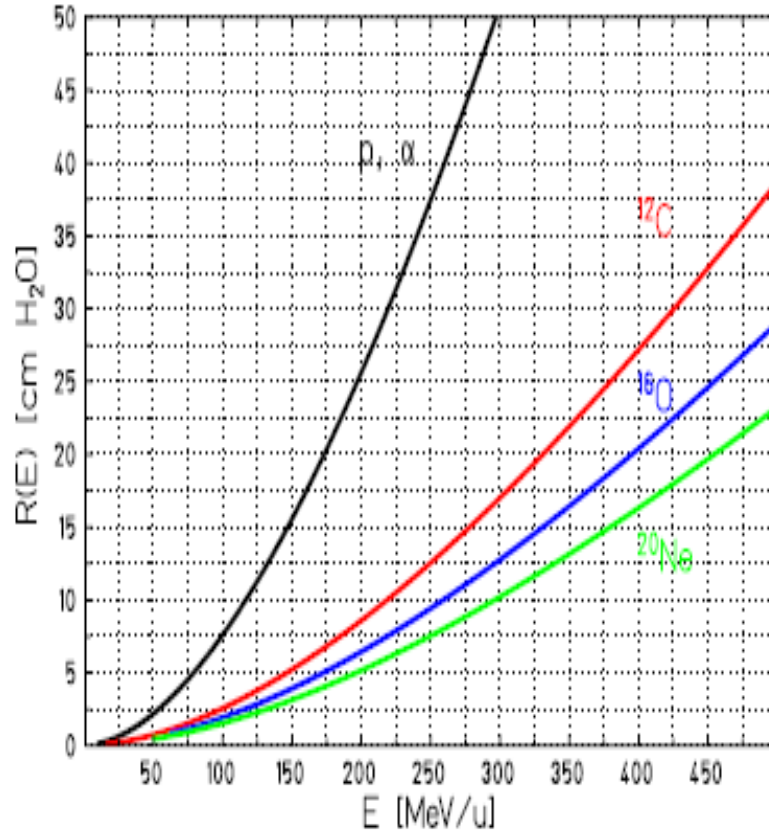
$$R(\beta) = \frac{M}{Z_1^2 Z_2} F(\beta) \quad (3.10)$$

ile belirlenebilir. Burada

$$F(\beta) = \frac{\ln(1.02 \times 10^6 \times \beta^2)}{(1 - \beta^2)} - \beta^2$$

olup, parçacık hızına bağlı bir fonksiyondur [72].

Su ortamı için hadronların menzili belirlidir. Eğer gereken maksimum nüfuz derinliği 30 cm ise, bu derinliklerde uygun enerji aralığı protonlar için 60 MeV - 250 MeV aralığında değişirken, karbonlar için gerekli enerji aralığı 120 MeV/u - 450 MeV/u'dur [73,74]. Şekil 3.5.'te çeşitli ağır yüklü parçacıkların su ortamında enerjiye bağlı olarak menzilleri verilmektedir.



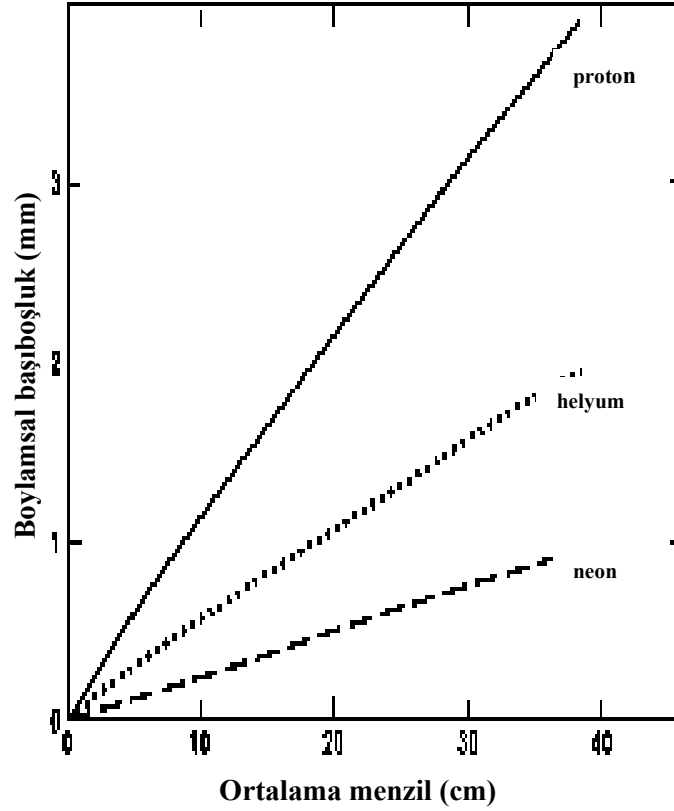
Şekil 3.10. Çeşitli ağır yüklü parçacıkların su içindeki menzillerinin enerjiye bağlı olarak değişimleri [67].

Şekilden görüldüğü üzere proton ( ${}^1_1\text{p}$ ) ve  $\alpha({}^4_2\text{He})$  parçacıklarının karbon( ${}^{12}_6\text{C}$ ), oksijen ( ${}^{16}_8\text{O}$ ) ve ( ${}^{20}_{10}\text{Ne}$ ) gibi daha büyük kütleli iyonlardan daha uzun menzile sahip olduğu görülmektedir.

Menzil hesaplamalarında integralin (Eşitlik 3.9) alınmasında bazı zorluklarla karşılaşılır. Çünkü demetteki parçacıkların çoğu aynı mesafe kat etmesine rağmen tüm parçacıklar aynı sayıda etkileşme geçirmezler. Her etkileşimde kaybedilen enerjide % 3-4 farklılık olabilir ve bu yüzden demeti oluşturan parçacıkların menzilleri biraz farklıdır. Bu sebeple bir hadron demetindeki parçacıkların menzili tek bir değer yerine birçok değer istatistiksel dağılımı olarak elde edilir [75]. Bu da toplam menzilde ufak farklılıklara sebep olabilir. Buna *menzil başıboşluğu* denir.

Menzil başıboşluğunun bir diğer sebebi çoklu Coulomb saçılmalarıdır. Çoklu Coulomb saçılmaları sebebiyle demetin menzili düz bir doğru olmaktan çıkar. Dokudaki protonun menzil başıboşluğu %1 düzeyindedir [75]. Daha ağır yüklü

parçacıklar için menzil başıboşluğu kütlelerinin kareköküyle ( $1/\sqrt{M}$ ) ters orantılı olarak değişir. Buna göre karbon, helyum ve neon başıboşluğu proton başıboşluğunun sırasıyla % 30, % 50 ve % 22'si kadardır (Şekil 3.11.) [76].



Şekil 3.11. Su içinde proton, helyum ve neon demetleri için yanıl başıboşluğun ortalama menzile göre değişimi [77].

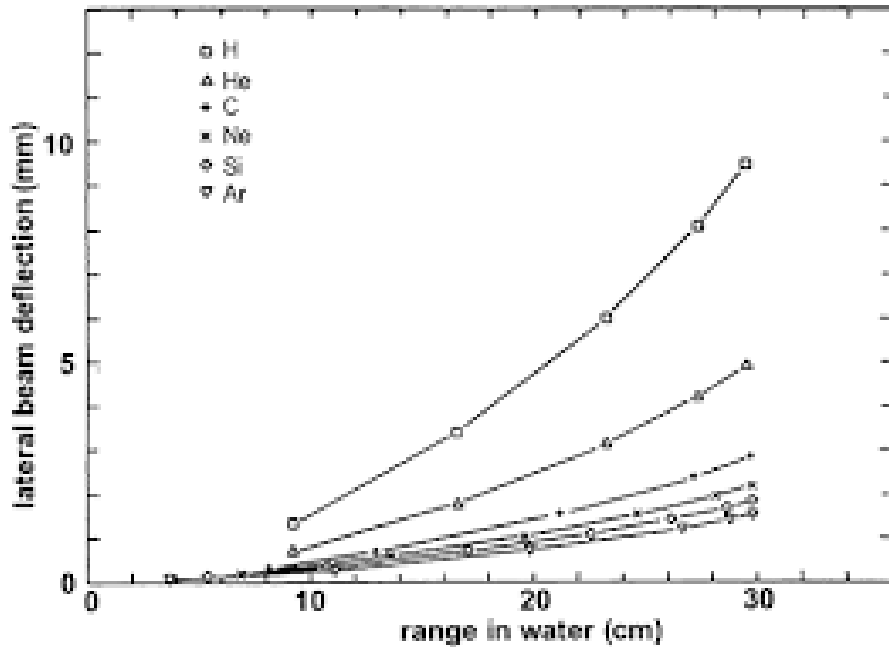
Şekil 3.11.'de su ortamına gönderilen, proton, helyum ve neon demetleri için yanıl başıboşluğun menzile göre değişimi verilmiştir. Örneğin şekilde 40 cm derinliği için, proton demetleri yaklaşık olarak helyum demetlerinin iki, neon demetlerinin ise dört katı kadar menzil başıboşluğuna sahiptir.

### 3.1.5. Yanıl sapmalar

Bir ortamdan geçen ağır yüklü parçacıklar hedef elektronlarıyla inelastik çarpışma yapmalarının yanı sıra, daha düşük olasılıkla da olsa hedef atom çekirdeğiyle esnek Coulomb çarpışmaları geçirirler [78]. En hafif kütleli ağır yüklü parçacık olan



durgun protonun kütlesi bile elektronun durgun kütlesinin 1836 katıdır. Bu sebeple ağır yüklü parçacıklar hedef elektronlarıyla çarpıştıklarında hemen hemen hiç yollarından sapmazlar. Ancak yüklü parçacık hedefteki atom çekirdekleriyle etkileşimlerinde az enerji transferi yapsa da, gelen parçacığın çekirdekle yaptığı esnek Coulomb çarpışmaları çok sayıda küçük açısız sapmalara neden olur. Çok sayıda küçük açısız sapmalar da çoklu saçılmalara ve yanal genişlemeye sebep olur ve ışınların menzili düz bir doğru olmaktan çıkar. Yanal sapmalar, kritik yapılara yakın tümörlerin tedavisinde, ışınların kritik yapılara ne kadar yakın olacağını belirlemesi için önemlidir.



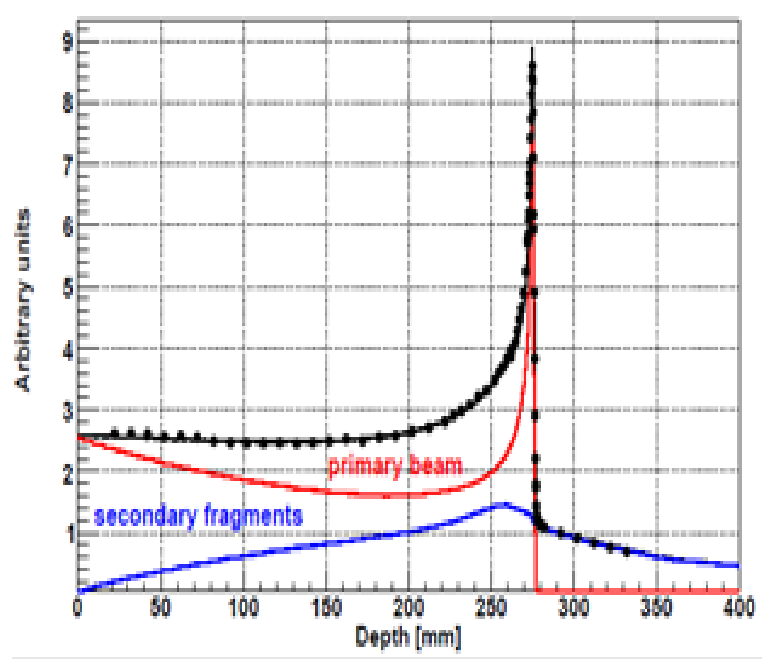
Şekil 3.12. Ağır yüklü parçacıklar için yanal sapma eğrileri [76].

Menzil başıboşluğunda olduğu gibi, çoklu Coulomb saçılmalarının sebep olduğu yanal saçılma, parçacığın kütlesi ve yükünün artmasıyla azalır. Şekil 3.12.'de bazı ağır yüklü parçacıkların yanal sapmalarının su ortamındaki menzillerine göre değişimi verilmektedir. Protonlarla karşılaştırıldığında örneğin helyum iyonları iki kat, karbon iyonları ise dört kat daha az saçılırlar [79].

### 3.1.6. Nükleer parçalanma reaksiyonları

Elektromanyetik etkileşime maruz kalan parçacıklara *birincil (primary)*, nükleer reaksiyonlar sonucunda oluşan parçacıklara ise *ikincil (secondary)* denir. Bir demet parçacık bir madde içine nüfuz ettiğinde, birincil parçacıklar nüfuz ettiği yol boyunca birincil parçacıkların sayısını azaltan ve daha hafif parçacıkların sayısını artıran parçalanma çarpışmalarına maruz kalırlar. *Parçalanma*, gelen çekirdeğin hedef çekirdekle nükleer çarpışması sonucu daha küçük kütleli birkaç çekirdeğe (*daughter nucleus*) bölünmesidir. Gelen çekirdeğin kalıntıları soğurucu malzemede gelen çekirdeğe benzer hızlardadır.

Nükleer parçalanma reaksiyonları sonucu oluşan ikincil parçacıklar birincil parçacıklardan daha uzun menzile sahiptirler ve Şekil 3.13.'te görüldüğü gibi karbon gibi ağır yüklü parçacıklar etkileştikleri ortamlarda nükleer parçalanmalar sebebiyle çok sayıda nükleer parçacık oluştururlar ve Bragg pikinin ötesinde oluşan doz kuyruğunun yayılmasına sebep olurlar [80, 81]. İkincil parçacıkların oluşturduğu doz kuyruğunun yüksek enerjilerde daha uzun olması beklenir.



Şekil 3.13. Su ortamına gönderilen 400 MeV enerjili karbon iyonlarının Bragg eğrisi. Kırmızı ve mavi çizgiler sırasıyla birincil karbon iyonlarının ve nükleer etkileşimler sonucu oluşan ikincil parçacıkların Bragg eğrisine katkısını göstermektedir.

Ayrıca nükleer parçalanma reaksiyonlarının kinematığı, birincil parçacıkların durduğu Bragg pikinin distal kısmında yanal demet genişlemesine katkıda bulunur. Tedavi uygulamalarında kritik yapılara yakın tümör hacimlerinin tedavisinde olası menzile belirsizlikleri sebebiyle, tedavi planı bir demetin doğrudan kritik yapının önünde durmasını önlemeye yönelik olmalıdır. Işımanın kritik yapıya ne kadar yakın olacağı yanal saçılma ile belirlenir. Bu sebeple tedavi uygulamalarında yanal saçılma boyamsal saçılmadan daha önemlidir [82].

### 3.1.7. Lineer enerji transferi (LET)

İyonize radyasyonun içinden geçtiği maddede takip ettiği yolun her bir birim uzunluğunda aktardığı enerji miktarına lineer enerji transferi (LET) denir. Tanımı durdurma gücüyle yakın ilişkili olmasına rağmen LET ışınımsal enerji kaybı (*Bremsstrahlung*) veya delta-ışınları içermez [83].

LET farklı radyasyon tiplerinde farklı biyolojik etkinin oluştuğunu sayısal olarak gösteren fiziksel parametredir [84, 85]. LET sayısal olarak durdurma gücüne eşittir. Bu sebeple LET

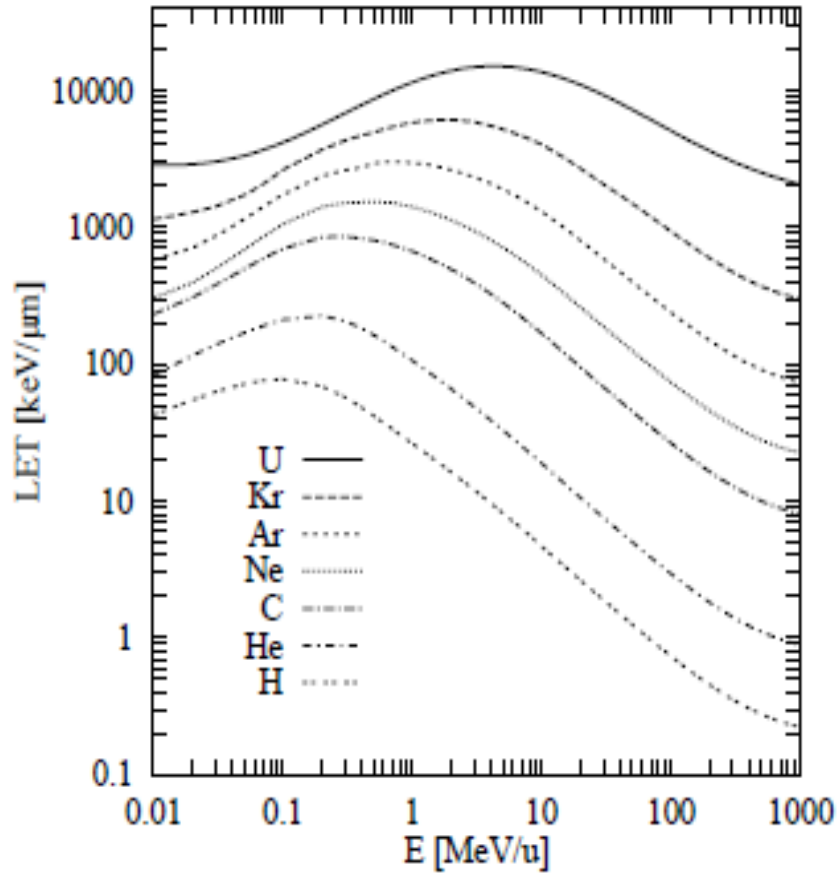
- Parçacık hızının azalmasıyla ( $LET \sim 1/v^2$ )

ve

- Parçacık yükünün artmasıyla ( $LET \sim Z_{eff}^2$ )

artar.  $Z_{eff}$  etkin parçacık yüküdür.

Her bir yüklü parçacık için ortalama LET farklıdır. Şekil 3.14.'te bazı ağır yüklü parçacıkların LET değerlerinin enerjiye bağlı olarak değişimi verilmektedir. Şekilde görüldüğü üzere ağır yüklü parçacıklarda kütle numarası arttıkça LET değerleri de artış göstermektedir. Protonlar fotonlardan daha yüksek lineer enerji transferine sahip olmalarına rağmen ağır yüklü parçacıklar içerisinde LET değeri en düşük olan parçacıklardır. LET oranı biyolojik etkinlikle veya radyasyon gücünün kanserli hücrelere verdiği kalıcı hasar ile yakından ilişkilidir [86].



Şekil 3.14. Ağır yüklü parçacıkların enerjiye bağlı olarak LET değerleri [71].

## 3.2. Hadron Terapinin Biyolojik Temeli

### 3.2.1. Rölatif biyolojik etkinlik (RBE)

Hangi parçacıkların onkolojik hastalıklarda kullanılacağı genellikle tartışılan bir konudur. Farklı iyonize edici radyasyonların eşit dozları farklı biyolojik etki meydana getirir. Bu durum *Rölatif Biyolojik Etkinlik (RBE)* [87,88] olarak adlandırılır. RBE; LET, radyasyonun kalitesi, biyolojik sistem hücre tipi, radyasyon dozu ve doz hızı gibi faktörlere bağlıdır.

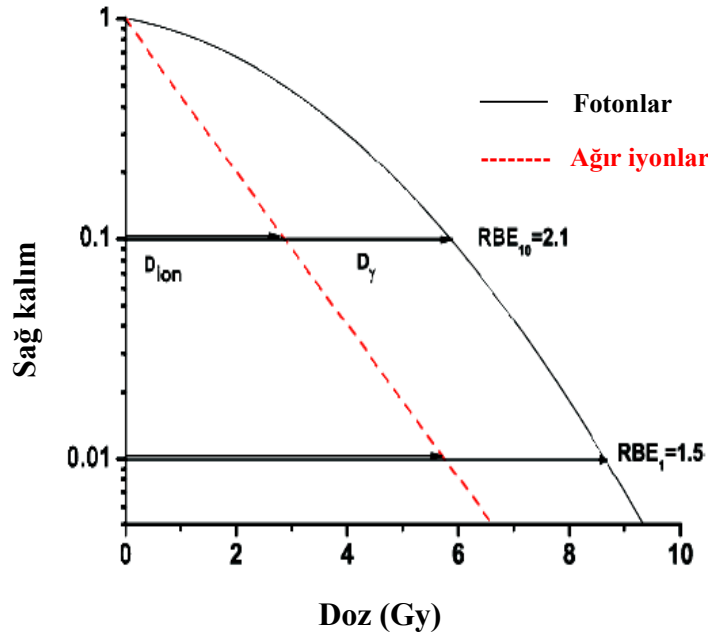
Ağır iyonların geleneksel radyoterapi ışınlarına göre daha iyi doz dağılımı vermelerinin yanı sıra menzillerinin sonuna doğru daha yüksek RBE'ye sahip olurlar. Diğer bir ifadeyle ağır iyonlar kullanıldığında aynı miktarda tümör hücrelerini yok

etmek için geleneksel ışınlarla kıyasla daha düşük dozlara ihtiyaç vardır. Bu sebeple RBE aynı miktarda hücreyi yok etmek için verilen X-ışını dozunun ( $D_\gamma$ ) kıyaslandığı parçacık dozuna ( $D_{par}$ ) oranı olarak

$$RBE = \frac{D_\gamma}{D_{par}}$$

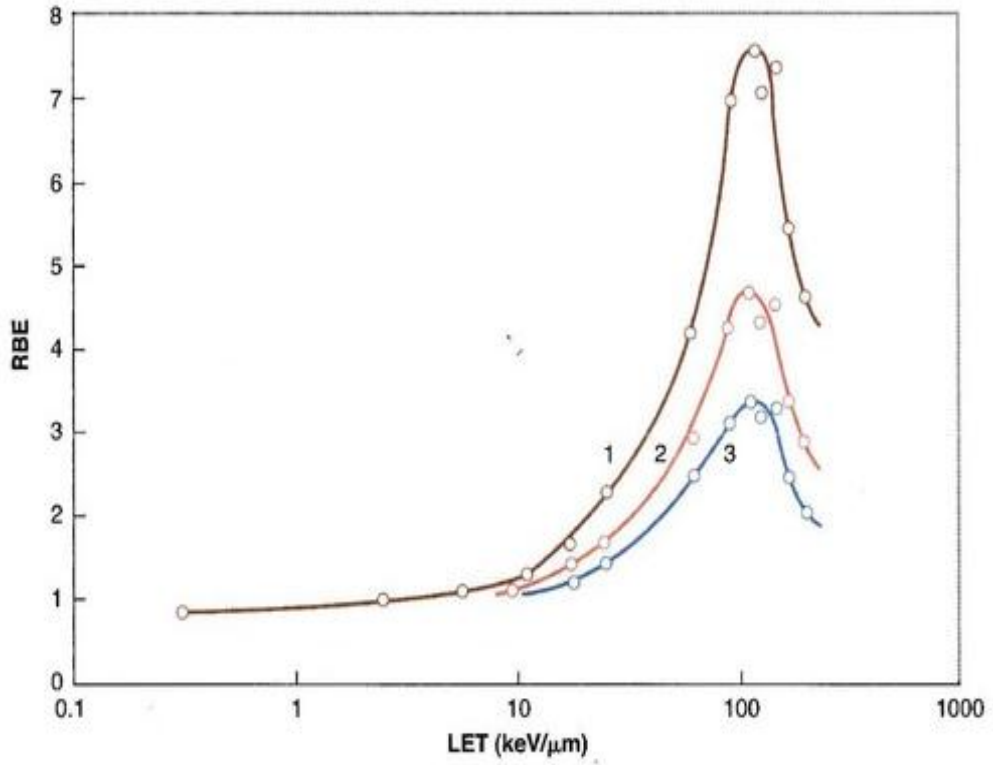
şeklinde ifade edilir.

Uygulanan dozla, dozun uygulandığı hücre veya dokuların hayatta kalış değerlerini gösteren eğrilere sağ kalım (*survival*) eğrileri denir. Şekil 3.15.'te fotonlar (çizgi) ve daha ağır iyonlar (kesik çizgi) için farklı sağ kalım eğrileri görülmektedir.



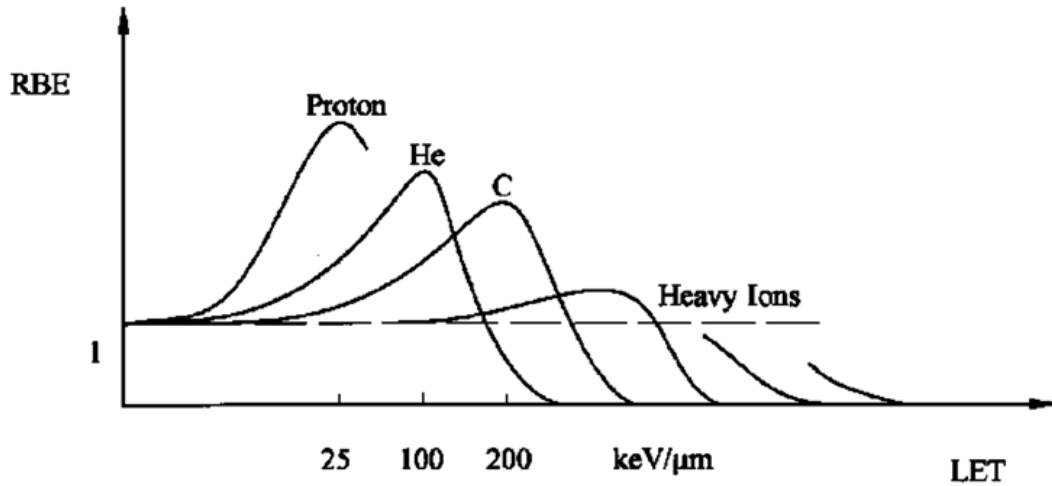
Şekil 3.15. Ağır iyonların ve fotonların sağ kalım oranlarının verilen doz miktarına bağlı olarak değişimi.

Fotonlar ile ağır iyonlar arasındaki bu fark, gerçekleştirdikleri farklı iyonizasyondan kaynaklanır. Ağır iyonlar yüksek iyonizasyon yaparken (*High LET*), fotonlar düşük iyonizasyon yaparlar (*Low LET*). LET arttıkça Gy başına ölen hücre sayısı artar ve Şekil 3.15.'te görüldüğü üzere sağ kalım eğrisi düzleşir. RBE ve LET arasındaki ilişki Şekil 3.16.'da gösterilmiştir. Şekildeki 1, 2 ve 3 numaralı eğriler sırasıyla %80, %10 ve %1 değerindeki hücre sağ kalım oranlarına karşılık gelir.



Şekil 3.16. RBE değerinin LET aralığına bağlı olarak değişimi.

Şekil 3.16.'da görüldüğü üzere LET'in 10 keV/μm değerine kadar artışı ile paralel olarak RBE değeri yavaş bir şekilde artar. LET 10-100 keV/μm arasında iken bu artış hızlanır. 100 keV/μm de ise RBE maksimuma ulaştıktan sonra düşer [89]. Şekil 3.17.'de ise çeşitli iyonlar ve protonlar için geniş LET ile RBE ile arasındaki ilişki gösterilmiştir.



Şekil 3.17. Farklı parçacıklar için RBE ile LET arasındaki ilişki.

Şekil 3.17.'de görüldüğü üzere maksimum değerine ulaşana kadar RBE, LET değeri arttıkça RBE tüm parçacıklar için artış göstermekte ve RBE değerinin maksimum olduğu LET her bir parçacık için farklı olmaktadır. Protonlara nazaran karbon iyonları nüfuz edilen dokuya girdiklerinde RBE değerleri çok yavaş artış göstermiştir.

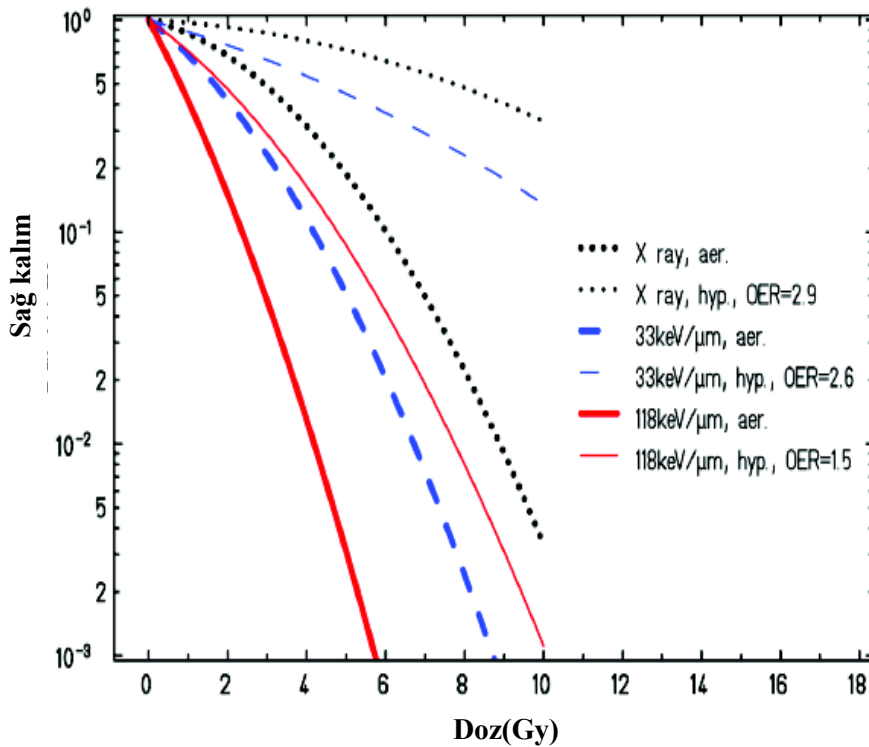
Ortalama RBE değeri protonlar için 1.0 veya 1.1, karbonlar için 3 olarak kabul edilir [90]. Protonların RBE değerlerinin X ışınlarına benzemesinden dolayı protonlar onkolojik hastalıklarda güvenli olarak kabul edilir. Karbon iyonlarının RBE değerlerinin protonlardan daha yüksek olmasının sebebi karbon gibi ağır iyonların protonlardan daha derin doz profili üretmelerinden kaynaklanır. Bununla birlikte Şekil 3.17.'de görüldüğü gibi dokularla etkileşen karbon gibi ağır iyonlarda giriş bölgesinde RBE az oranda artış gösterir. Bu durum tümör tedavi sürecinde karbon iyonlarını protonlara göre daha avantajlı kılar. Ancak derine yerleşmiş tümörleri tedavi etmek için karbon enerjileri çok daha büyük olmalıdır. Örneğin 16 cm derinlikli bir suya nüfuz eden proton enerjisi 150 MeV civarındayken, aynı radyolojik derinlikte karbon iyonlarıyla başarı elde edilebilmesi için 3000 MeV veya 250 MeV/u enerji gereklidir [91].

### 3.2.2. Oksijen etkisi

Radyasyonun maddeyle etkileşmesinde RBE'nin yanısıra diğer önemli bir biyolojik etki *oksijen etkisi* olarak adlandırılır. Düşük oksijen oranına sahip hücreler (*hipoksik hücre*) normal oksijen oranına sahip hücrelerden (*aerobik*) daha fazla radyasyona direnç gösterirler. Dolayısıyla tümör tedavisinde hipoksik hücreleri yok etmek için daha fazla doza ihtiyaç vardır [92]. Bu etki Oksijen Artırma Oranı (*Oxygen Enhancement Ratio-OER*) ile parametrize edilir ve

$$OER = \frac{D_{hipoksik}}{D_{aerobik}}$$

şeklinde tanımlanır.  $D_{hipoksik}$  sabit miktarda hipoksik hücreyi yok etmek için ağır iyonlarda gerekli doz miktarı,  $D_{aerobik}$  sabit miktarda hücreyi yok etmek için gerekli doz miktarıdır. Şekil 3.18.'de hipoksik hücreler ve aerobik hücreler için farklı LET değerlerinde sağ kalım eğrileri gösterilmektedir.

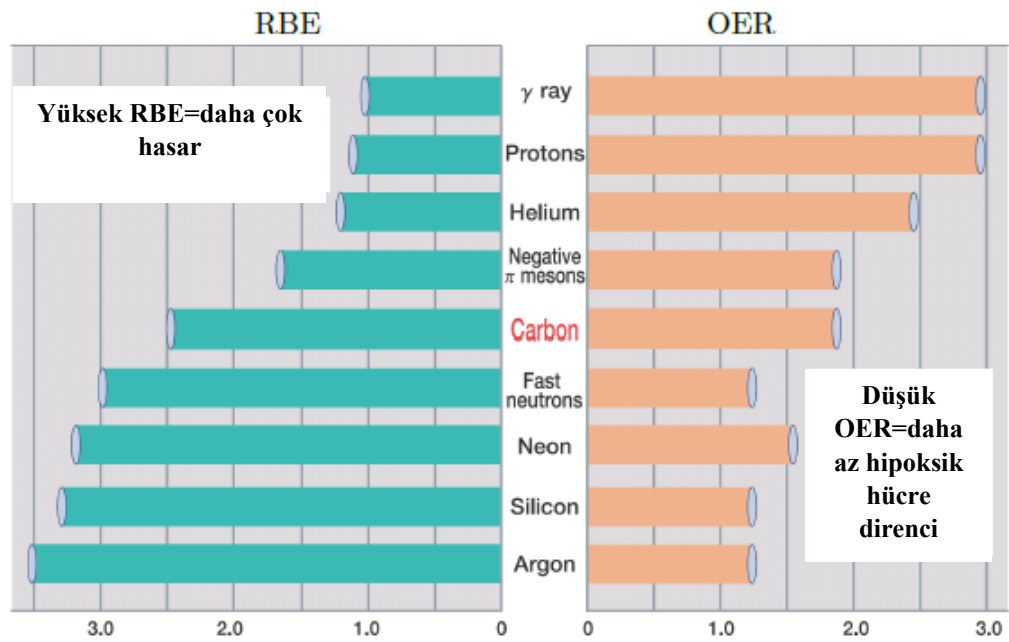


Şekil 3.18. Karbon iyonları ve X ışınları için böbrekteki tümörtü dokuda bulunan hipoksik hücre ve aerobik hücrelerdeki sağ kalma oranlarının farklı LET değerleri için doza bağlı değişimi.



Şekilden görüldüğü üzere OER, LET değerine açık olarak bağlıdır. X ışınları için OER değeri 3 civarındır. X ışınları için OER değerinin 2.5 ile 3 arasında olması, hipoksik hücreleri yok etmek için gerekli doz miktarının aynı koşullar altındaki aerobik hücreleri yok etmek için gerekli olan doz miktarından 2.5 - 3 kat daha fazla olması anlamına gelir. OER değeri yüksek enerjili karbon demetlerinde düşük LET değerinde 2.6 civarında iken düşük enerjili ve yüksek LET'li olduğu Bragg pikine yakın kısımda 2'ye düşer. Böylece OER değerinin karbon gibi ağır iyonlar için daha az olduğu ve dolayısıyla X ışınlarına nazaran ağır iyonlarla bir tümörlü hücreyi yok etmek için gerekli doz miktarının daha az olduğu görülmektedir.

RBE ve OER arasındaki ilişki Şekil 3.19.'da görülmektedir. RBE değerinin 1.1 olması ve OER etkisinin X-ışınlarına yakın olması sebebiyle protonlar radyasyon tedavisinde güvenli olarak kabul edilir [93].



Şekil 3.19. Radyoterapide kullanılan çeşitli parçacıkların RBE ve OER değerleri.

Tüm fiziksel ve biyolojik uygunlukları ağır iyonları da radyasyon tedavisi için iyi bir seçenek yapar. Ameliyat edilemeyen ve radyasyona çok dirençli baş, boyun ve beyin tümörleri ağır yüklü parçacıklar kullanılarak tedavi edilebilir. Böylece proton ve ağır iyonlarla yapılan hadron terapi geleneksel ışınlarla yapılan radyoterapideki kısıtlamaların üstesinden gelinmesini sağlamıştır.

## **BÖLÜM 4. GEANT4 SİMÜLASYON PROGRAMI**

### **4.1. Monte Carlo Metodu**

Monte Carlo yöntemi istatiksel yöntemlerle, problemlere olasılık teorisine dayalı çözümler sunan sayısal bir tekniktir. Monte Carlo metodu, genellikle analitik algoritmalarla tam bir sonuç alınması mümkün olmayan durumların modellenmesinde kullanılır. Monte Carlo metodunun, II. Dünya savaşı sırasında Manhattan projesinde yer alan ve nükleer silahların tasarımını amaçlayan Polonyalı matematikçi Stanislaw Ulam tarafından, 1946'da nükleer reaksiyon teorilerinde karşılaşılan karmaşık integrallerin çözümü için önerildiği kabul edilir [94]. Bu önerme Von Neumann, Nicholas Metropolis ve arkadaşları tarafından geliştirilerek daha sistematik hale getirilmiştir [95]. Metropolis, Pensilvanya Üniversitesi'nde 1948 yılında kurulan dünyanın ilk elektronik dijital bilgisayarında (ENIAC) ilk Monte Carlo hesaplamasını gerçekleştirmiştir [96].

Monte Carlo metodu ile ele alınan durum için tam ve doğru tanımlamalar yapılarak, durumun gelişigüzel davranışları incelenir. Bu teknik temelde rastgele sayı üretimine dayanır. Hesaplamaların büyük bir kısmı düzgün dağılımlı, çeşitli istatiksel testleri sağlayabilen ve (0 ile 1) aralığında üretilen, tekrarlanabilir, sözde gelişigüzel sayılara dayandırılır. Gerçekte bu sayılar düzgün dağılımlı ve birbirinden bağımsız sayılar değildir. Bu nedenle bilgisayarda üretilen bu sayılara sözde gelişigüzel sayılar denir. Sonuç olarak Monte Carlo metodu, gerçek bir durumun stokastik (olasılıksal) modelini (gelişigüzel değişkenlerin özelliğine bağlı olarak değişen durum) oluşturup, bu model üzerinden örnekleme simülasyonlar oluşturma tekniği olarak tanımlanabilir [97].

Küçük problemlerde bu tekniğin kullanılması, probleme analitik çözüm bulunmasından daha fazla çaba gerektirir. Ancak karmaşık problemlerde Monte Carlo tekniği kullanmak avantajlıdır. Karmaşık problemler için nispeten hızlı sonuçlar vermesine ilaveten, Monte Carlo simülasyonları birçok avantaj sunar. Örneğin sistem üzerindeki karmaşık yapılar analiz edilebilir, bunlar üzerinde denemeler yapılabilir ve bir sistemin modeli kurulduktan sonra farklı durumlar için bu model tekrar tekrar kullanılabilir. Ancak Monte Carlo simülasyonları istatistiksel hatalara açık olduğundan, bu açıdan karşılaştırıldığında analitiksel çözümlerden daha az avantajlıdır.

Günümüzde Monte Carlo metotları ekonomiden nükleer fiziğe birçok sürecin güvenilir parametrik tablosunu geliştirmek için kullanılır. Örneğin, radyasyonun madde ile etkileşimi için fiziksel bir süreç kesin olarak elde edilemeyeceğinden, radyasyonun bir ortamda yayılması çalışmalarında Monte Carlo metotlarının kullanılması çok faydalıdır. Çünkü tek bir parçacığın madde içinde maruz kaldığı etkileşme türünden (saçılma, soğurulma, yok olma vs.) kesin olarak emin olmak mümkün değildir. Radyasyonun maddeyle etkileşmesini simüle etmek için kullanılan yaygın MC metotları arasında Geant4, Fluka [98], MCNP [99] sayılabilir.

#### **4.2. Geant4 Simülasyon Paketi**

Geant4 (GEometry ANd Tracking) Monte Carlo metodu aracılığıyla madde içinde parçacıkların geçişinin benzetiminin yapıldığı nesneye dayalı (*object-oriented*) ve C++ programlama dilini kullanan bir simülasyon paketidir. Geant4 programının kökeni 1993 yılında CERN (Europaen Council for Nuclear Research) ve KEK'te (The High Energy Accelerator Organization) birbirinden bağımsız yürütülen iki ayrı çalışmaya uzanır [100]. Her iki grup tarafından, o dönem mevcut olan, FORTRAN programlama dilinde yazılmış Geant3 programı [101] geliştirilerek daha modern bilgisayar programı seviyesine getirilmeye çalışıldı. 1998 yılında CERN tarafından Geant3 programının modifiye edilmesiyle Geant4 programı elde edildi [102]. Geant4 programını geliştirme ve destekleme çalışmaları ESA (The European Space Agency), CERN, KEK ve SLAC (Stanford Linear Accelerator Center) gibi birçok kuruluş ve

üniversite tarafından gerçekleştirilen geniş bir uluslararası iş birliğiyle sürdürülmektedir.

Başlangıçta yüksek enerji fiziği deneyleri için tasarlanmış olmasına rağmen, Geant4 yeni nesil gereksinimlerine yanıt olarak geliştirilerek, günümüzde nükleer fizik, hızlandırıcı fiziği, medikal fizik, astrofizik ve uzay bilimi gibi birçok alanda kullanılabilmektedir.

Geant4 simülasyonları ile parçacığın madde içinde taşınımı hakkındaki bilgilere ulaşılabilir. Yani parçacığın madde içindeki taşınım sürecinde parçacığın hedef malzemenin atom ve çekirdeğiyle etkileşme olasılığı ve bu süreç boyunca momentum, konum ve enerji gibi fiziksel nicelikleri izlenebilir. Parçacıkların taşınım süreçlerindeki etkileşmeleri Geant4'te kullanılan modeller ile sağlanır. Sonuç olarak Geant4 simülasyonları ile birincil parçacık ve etkileşmelerde oluşan ikincil parçacıklar tanımlanmış simülasyon hacminin sonuna gelinceye kadar veya yok oluncaya kadar her adımda izlenir ve taşınım sürecindeki bilgilere ulaşılır.

Parçacıkların madde içerisinden geçişinin Geant4 ile simüle edilmesinde temel konular

- Geometri ve materyal
- Parçacığın maddeyle etkileşimi
- İzleme yönetimi (*tracking management*)
- Sayısallaştırma ve çarpma yönetimi (*digitisation and hit management*)
- Görüntüleme ve kullanıcı ara yüzü

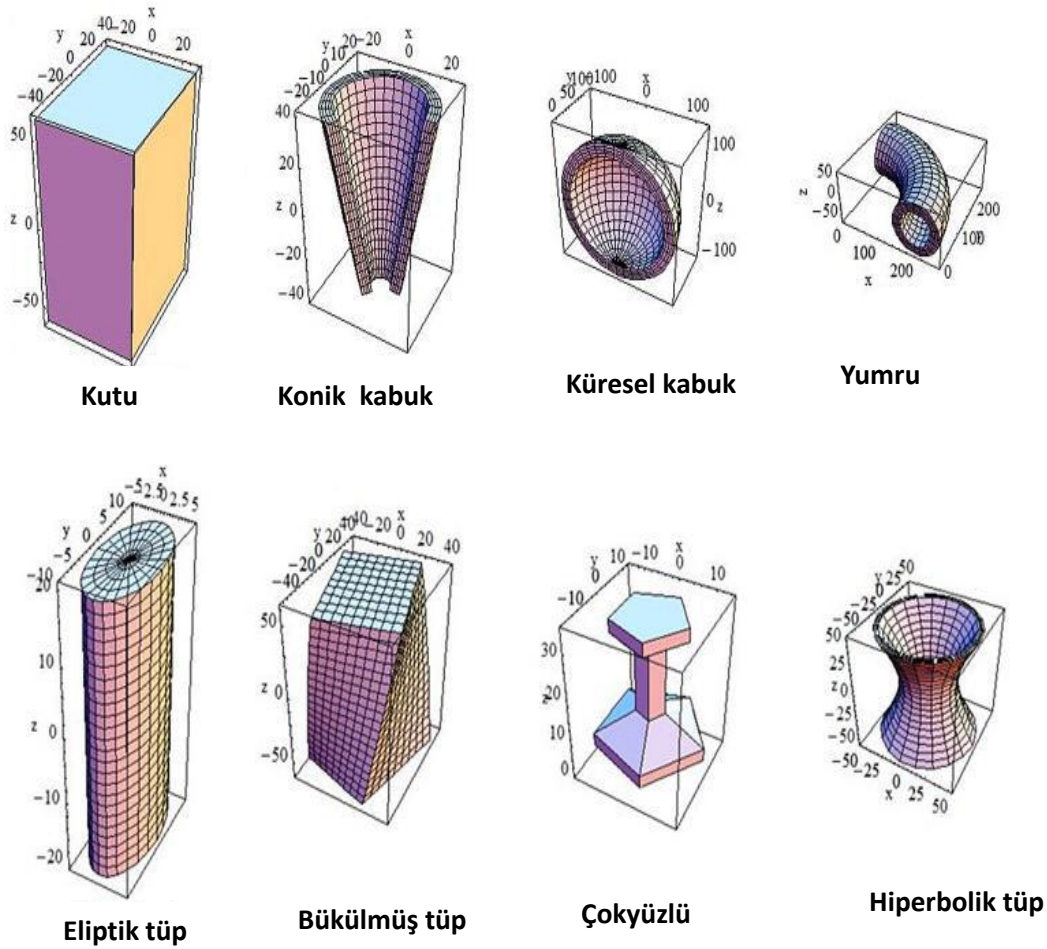
başlıkları altında kategorize edilebilir.

#### **4.2.1. Geant4 geometrisi**

Geant4 simülasyon aracı geometrik modellerin (basit veya karmaşık) oluşturulmasını sağlayacak şekilde tasarlanmıştır. Yüksek enerji fiziği deneyleri için tasarlanan

parçacık dedektörlerinin yanı sıra, astrofizik araştırmaları için tasarlanan uzay araçları ile medikal uygulamalar için tasarlanan insan fantomları gibi geometriksel biçimler Geant4'te kullanılan yaygın modellemelerdir.

Şekil 5.1.'de farklı biçimlerdeki küresel, silindirik, koniksel biçimli çeşitli geometriksel yapıların Geant4'te simülasyonu gösterilmektedir.



Şekil 4.1. Geant4 simülasyon paketi yardımıyla tasarlanmış bazı geometriksel yapılar [103].

Geant4'te malzemenin şekli ve hacmi kullanıcı tarafından belirlenebilir. Parçacıkların malzeme içerisinde yayılmaları demet parçacığın ve hedef malzemenin özelliklerine bağlıdır. Doğadaki malzeme, elementler, moleküller, kimyasal karışımlar veya izotoplardan oluşabilir. Geant4'te kullanıcının kullanımına olanak

sağlayan yüzlerce element, molekül ve izotop tanımlaması mevcut olup istenilen yapıda malzeme oluşturulması mümkündür.

#### 4.2.2. Geant4'te parçacıklar

Geant4 simülasyon paketi fotonlar, leptonlar, mezonlar, baryonlar, kuarklar ve gluonlar gibi kategorilerin içinde, program içerisinde ön tanımlı pek çok parçacık çeşidinin kullanımına olanak sağlar. Geant4'te her bir parçacık, adı, kütlesi, yükü ve ortalama yaşam süresi gibi özellikleriyle tanımlanır.

Geant4 simülasyonlarında kullanıcı her bir olay için, parçacık tipi, parçacığın başlangıç konumu, yönü, enerjisi ve momentumu gibi özelliklerini tüm detaylarıyla tanımlamalıdır. Her bir başlangıç özelliği sabit bir değere' atanabilir veya bir dağılım fonksiyonuyla modellenebilir.

#### 4.2.3. Geant4'te fizik modelleri

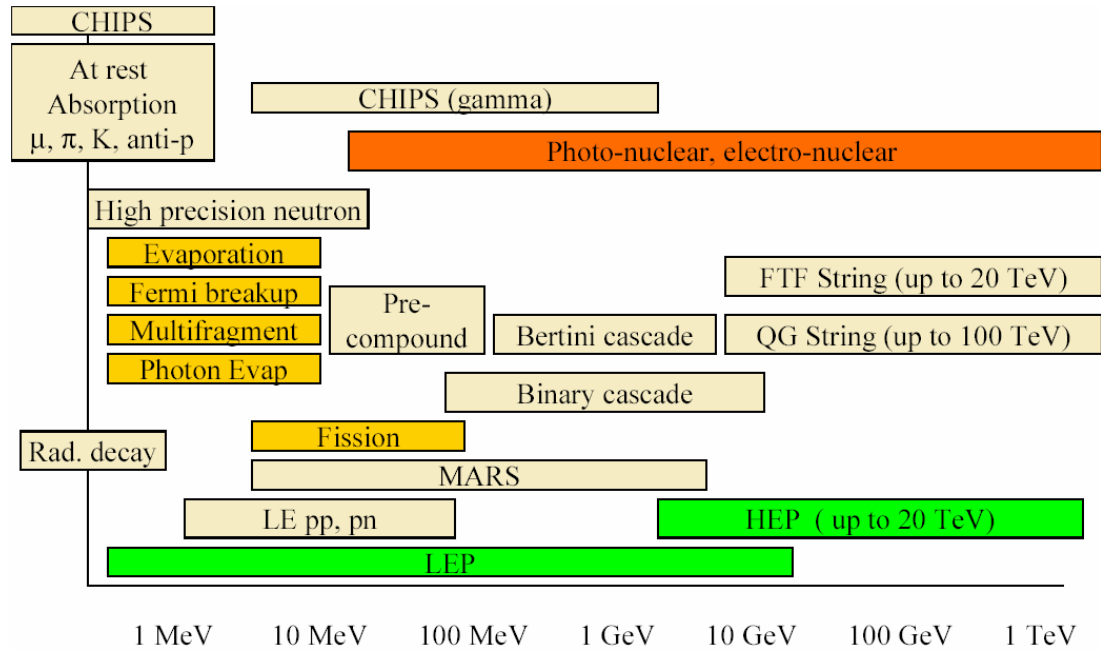
Geant4, 250 eV ile birkaç PeV arasındaki geniş enerji aralığında parçacıkların madde ile etkileşimini ele alan kapsamlı bir dizi fiziksel süreç içerir. Elektromanyetik, optik ve hadronik gibi ana sınıflara ayrılan bu süreçlerin her biri için uygulama alanına özel pek çok fizik modeli geliştirilmiştir.

##### 4.2.3.1. Elektromanyetik etkileşim modelleri

Geant4 elektromanyetik süreçleri lepton, foton ile yüklü hadron ve iyonların maddeyle etkileşimlerini içeren, *standard* ve *düşük enerji* olarak adlandırılan iki paket içerir [104]. Standard elektromanyetik paket, 1 keV ile 10 PeV arasındaki enerjilerdeki etkileşimleri ele alırken, düşük enerji paketi daha düşük enerjilerdeki etkileşimleri (elektron ve fotonlar için 250 eV, hadron ve iyonlar için 1 keV'in altında) modeller.

#### 4.2.3.2. Hadronik etkileşim modelleri

Geant4’te farklı enerji aralıkları için farklı hadronik etkileşme modelleri kullanılır. Şekil 4.2.’de Geant4’te kullanılan hadronik modeller geçerli oldukları enerji aralıkları ile birlikte gösterilmekte olup bu modellerin bir kısmı hakkında kısaca bilgi verilmiştir.



Şekil 4.2. Geant4’ te kullanılan bazı hadronik modeller ve geçerli oldukları enerji aralıkları.

*Kuark-Gluon String* (QGS) modeli  $\sim 15$  GeV üzerindeki enerjilerde hadron-hadron, hadron-çekirdek ve çekirdek-çekirdek etkileşimlerini tanımlar.

*Kuark-Gluon String Precompound* (QGSP) modeli QGS modeline Precompound (P) modeli eklenerek elde edilir. Modelin Precompound kısmı başlangıçtaki etkileşmeler sonrasında kalan çekirdeğin de-eksitasyon sürecini ele alır [98].

Geant4, yüksek enerjilerde geçerli string modellere ek olarak yüksek enerji modellerini tamamlayıcı kaskat (*cascade*) modeller (*Binary* ve *Bertini* (*BERT*)) tanımlar. Bu modellerden örneğin *Binary cascade* (BIC) modeli elastik olmayan hadron saçılması için son durumu üretir. Bu model 10 GeV’un altındaki enerjilerde

proton ve nötron tesir kesitlerini üretmekte başarılıdır. Piyonlar için ise bu model 1.3 GeV altında sağlıklı sonuç verir.

Geant4'te parçacık demetlerinin yapacağı elektromanyetik etkileşmeler için EmStandardNR ve hadronik etkileşmeler için ise G4Elastic modelleri kullanılabilir. EmStandardNR modeli ile iyonlar ve hadronlar için 100 TeV enerjiye kadar gerçekleşebilen elektromanyetik süreçler ele alınabilirken, medikal uygulamalarda kullanılabilen hadronik etkileşme modellerinden G4Elastic esnek olmayan hadronik etkileşmeler için kullanılır.

Geant4'te düşük enerjili alt paketin atomik de-eksitasyon süreçlerini ele alan G4EmstandardPhysics\_option3 elektromanyetik modeli, genişletilmiş elektromanyetik örneklerle QGSP\_BIC\_EMY modelinin referans fizik listesinde kullanılır [104].

#### 4.2.3.3. Geant4'te kesmeler

Parçacıkların maddeyle etkileşimleri boyunca sahip oldukları toplam enerji, eksitasyon veya iyonizasyonla sürekli kaybedilen enerji ve ikincillerin üretilmesi için harcanan enerji olarak iki şekilde kaybedilir. Geant4'te ikincillerin üretilmesi için gerekli enerji *üretim eşiği* ( $E_{cut} - production\ threshold$ ) olarak adlandırılır. İkincil parçacıklar üretim eşiğinden daha düşük enerjilerde oluşturulamaz. Bu eşik değeri Geant4'te mm cinsinden belirlenir ve *menzil kesmesi* (*range cut*) olarak adlandırılır. Buna göre menzil kesmesi, elektromanyetik etkileşmelerden sonra oluşan gama, elektron, pozitron gibi ikincil parçacıkların üretim eşiğine karşılık gelen aralık olarak tanımlanır. Elektron, pozitron ve gamaya ilaveten, çekirdekle olan elastik hadronik etkileşimler için protonlara da kesme uygulanabilir.

Geant4'te tüm parçacıklar, bozunma veya etkileşim sebebiyle sıfır kinetik enerjiye ulaşır, yok oluncaya dek izlenir. Her parçacık izi birçok adımdan oluşur. Parçacığın hedef malzemede bir sonraki etkileşme mesafesine kadar aldığı yola *maksimum adım uzunluğu* denir. Her bir adım parçacığın maddeyle etkileşimi hakkındaki tüm bilgileri içerir.



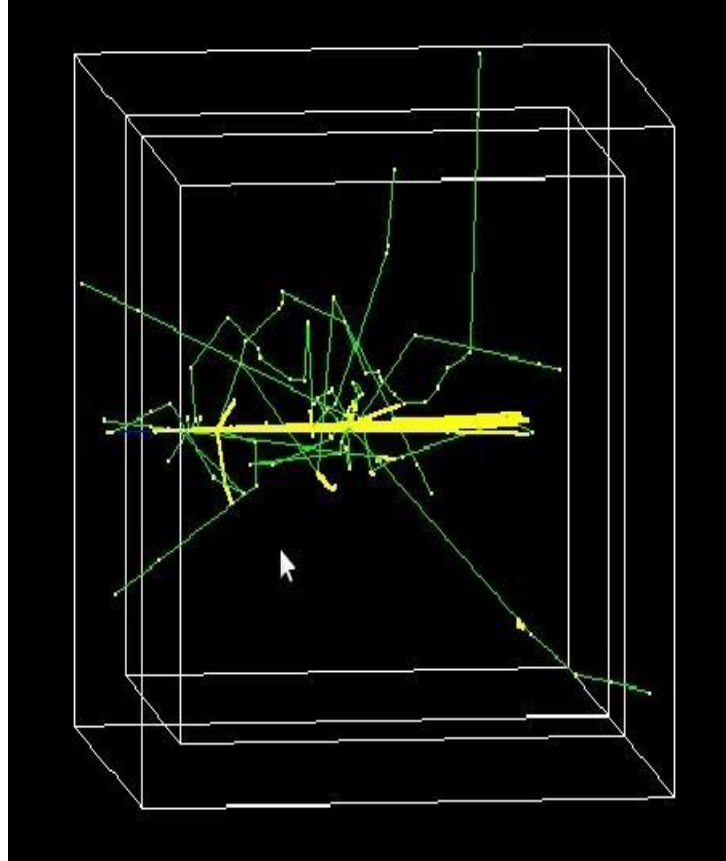
## BÖLÜM 5. BULGULAR VE TARTIŞMA

Doku ortamında parçacık iletiminin benzetimini yapmak için çeşitli fantomlar kullanılabilir. İnsan vücudunun büyük kısmı su içerdiğinden hadron terapi tedavi planının doğrulukla yapılabilmesi için, yüklü parçacıkların derin doz dağılımlarının su veya benzeri bir durdurucu ortamdaki profilleri büyük önem taşır.

Bu bölümde dokuyu temsil etmek için suyun ( $H_2O$ ) ortam olarak seçilmesiyle gerçekleştirilen simülasyonların sonuçları verilmiştir. Öncelikle aynı enerjilerdeki C, N, O gibi ağır iyonlar su ortamına gönderilerek derin doz dağılımları elde edilmiştir. Sonrasında su ortamına gönderilen farklı enerjilerdeki proton demetleri için, farklı Geant4 fizik modelleri kullanılarak elde edilen simülasyon sonuçları deneysel verilerle karşılaştırılmış ve bir sonraki aşamada çalışmalara proton demetleriyle devam edilerek, farklı enerjilerdeki proton demetleri için, Geant4 parametrelerinden *menzil kesmesi (range cut)* ve *maksimum adım uzunluğu (stepmaks)* için farklı değerler kullanılarak bu parametrelerin doz dağılımına etkileri araştırılmıştır. Son olarak da, ortalama iyonizasyon potansiyeline bağlı olarak Bragg pik, FWHM değerleri ve FWHM değerinin deneysel sonuçlardan elde edilen hata aralığı hesaplanarak, simülasyon sonuçları deneysel verilerle karşılaştırılmıştır.

### 5.1. Su Fantomu

Simülasyon çalışmalarındaki her bir aşamada parçacık demetleri  $40 \times 40 \times 40 \text{ cm}^3$  boyutlarındaki kübik su fantomuna gönderilmiştir. Şekil 5.1.'de bu çalışma kapsamında yapılan simülasyonlarda kullanılan kübik su fantomu ile birlikte fantoma gönderilen ağır iyonların yaptığı etkileşmelere bir örnek gösterilmektedir. Geant4'teki mavi renkli çizgiler pozitif, kırmızı renkli çizgiler negatif ve yeşil renkli çizgiler yüksüz parçacıkları temsil etmektedir.

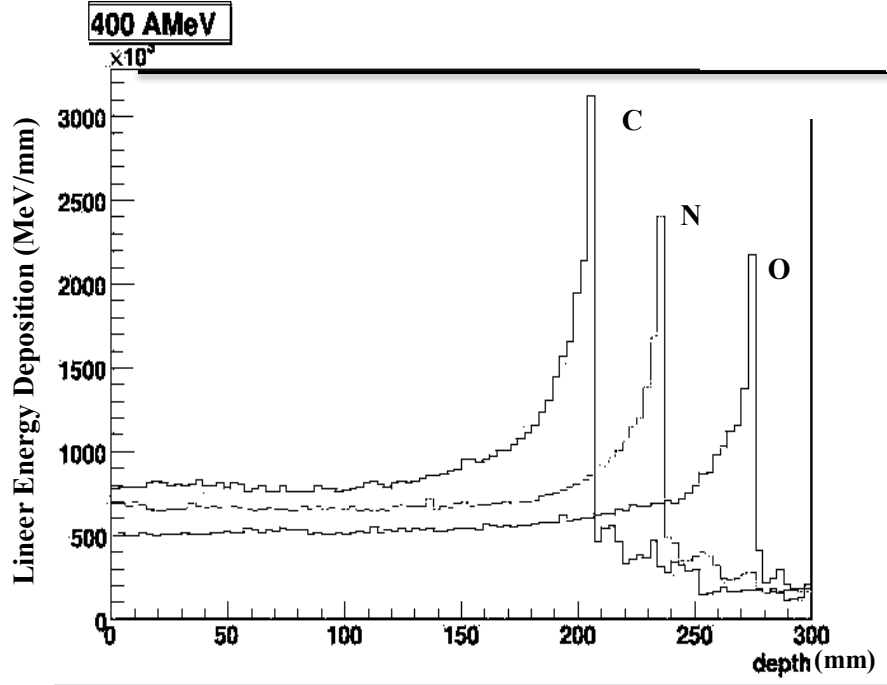


Şekil 5.1. Geant4 kübik su fantomu ve fantoma gelen parçacığın yaptığı etkileşmeleri gösteren bir örnek.

## 5.2. Su Ortamına Gönderilen Farklı Radyasyon Türlerinin Derin Doz Dağılımları

Proton demetleri ile yapılan simülasyon çalışmalarına geçmeden önce nükleon başına 400 MeV enerjiye sahip karbon (C), azot (N) ve oksijen (O) ağır iyonları, kübik su fantomuna ( $40 \times 40 \times 40 \text{ cm}^3$ ) gönderilmiştir. Gönderilen parçacık demetlerinin, yapacağı elektromanyetik etkileşmeler için EmStandardNR ve hadronik etkileşmeler için G4IonBinaryCascade ile G4Elastic modelleri kullanılmıştır (Bknz. Böl.4). EmStandardNR modeli ile iyonlar ve hadronlar için 100 TeV enerjiye kadar gerçekleşebilen elektromanyetik süreçler ele alınabilir. Medikal uygulamalarda kullanılabilen hadronik etkileşme modellerinden G4Elastic esnek olmayan hadronik etkileşmeler için kullanılırken, BinaryCascade 100 MeV ile 3 GeV aralığındaki inelastik hadronik etkileşmeler için kullanılabilen bir pakettir [106]. Yine çalışmanın bu kısmında menzil kesmesi 0.005 mm ve maksimum adım uzunluğu 0.05 mm olarak seçilmiştir.

Şekil 5.2.'de söz konusu iyonların derin doz dağılımlarının (*depth dose distribution*) elde edildiği simülasyon sonuçları verilmektedir.



Şekil 5.2. Su ortamına gönderilen 400 MeV/u enerjili farklı radyasyon türleri için derinliğin fonksiyonu olarak birim uzunluk başına depo edilen doz miktarları.

Şekil 5.2.'den görüldüğü gibi atom numarası daha büyük olan parçacık demetleri daha derin doz profili üretirler. Bunun nedeni Eşitlik 3.5.'te görüldüğü üzere durdurma gücünün, dolayısıyla nicelik olarak eşdeğeri olan LET'in gelen parçacığın yüküne kuadratik ( $Z_1^2$ ) olarak bağlılığıdır.

Fotonların aksine protonlar ve ağır iyonların yollarının sonuna doğru birim uzunluk başına depo ettikleri doz (*Linear Energy Deposition* - (MeV/mm)) artar. Bölüm 3'te bahsedildiği üzere karbon gibi ağır yüklü parçacıklar protonlardan farklı olarak etkileştikleri ortamlarda nükleer parçalanmalar sebebiyle çok sayıda nükleer parçacık oluştururlar. Hadron terapide nükleer parçalanma reaksiyonları sonucu oluşan ikincil parçacıklar birincil parçacıklardan daha uzun menzile sahip olup [107], radyasyon alanının değişmesine sebep olurlar ve gelen parçacığın kütle ve yükünün artmasıyla nükleer parçalanma reaksiyonları artar. Bu durum Şekil 5.2.'de ilgilenilen her bir iyonun ait Bragg pikinin arkasında doz kuyrukları olarak kendini göstermektedir. Bu

kuyrukların varlığı sağlıklı dokulara doz iletimine neden olması sebebiyle istenmeyen bir durumdur.

Karbon iyonları için bazı parçalanma reaksiyonları

- $^{12}\text{C} \rightarrow ^{11}\text{B} + ^1\text{H}$
- $^{12}\text{C} \rightarrow ^{11}\text{C} + \text{n}$
- $^{12}\text{C} \rightarrow ^{10}\text{B} + ^2\text{H}$
- $^{12}\text{C} \rightarrow ^{10}\text{B} + ^2\text{H}$
- $^{12}\text{C} \rightarrow ^4\text{He} + ^8\text{Be}$

şeklindedir. Parçalanma reaksiyonları sonucu oluşan ikincil parçacıklar, özellikle nötronlar kanser riskine sebep olur. Protonlarla yapılan kanser tedavisinde ikincil nötronların katkısı %1 civarında iken, C, N,O gibi ağır yüklü parçacıklar için katkı bu değer üzerinde [108]. Bu nedenle  $Z > 10$  olan ağır iyon demetlerinin hadron terapide kullanımı nispeten daha sınırlı olmakla birlikte karbon, azot, oksijen gibi neondan daha hafif kütleli parçacıklar için ( $Z < 10$ ) parçalanma reaksiyonları özellikle aktif tarama sistemlerinin kullanıldığı tedavilerde kabul edilebilir bir limittir. Ancak yine de ağır iyonlarda enerji arttıkça ikincil kanser riski artacağından, yüksek enerjilere ihtiyaç duyulan ( $E > 200$  MeV/u) derine yerleşmiş farklı tipteki tümörlerde proton demetleri ile radyasyon tedavisi daha güvenilir kabul edilebilir [109].

### **5.3. Farklı Geant4 Fizik Modellerinin Protonların Derin Doz Dağılımlarına Etkisi**

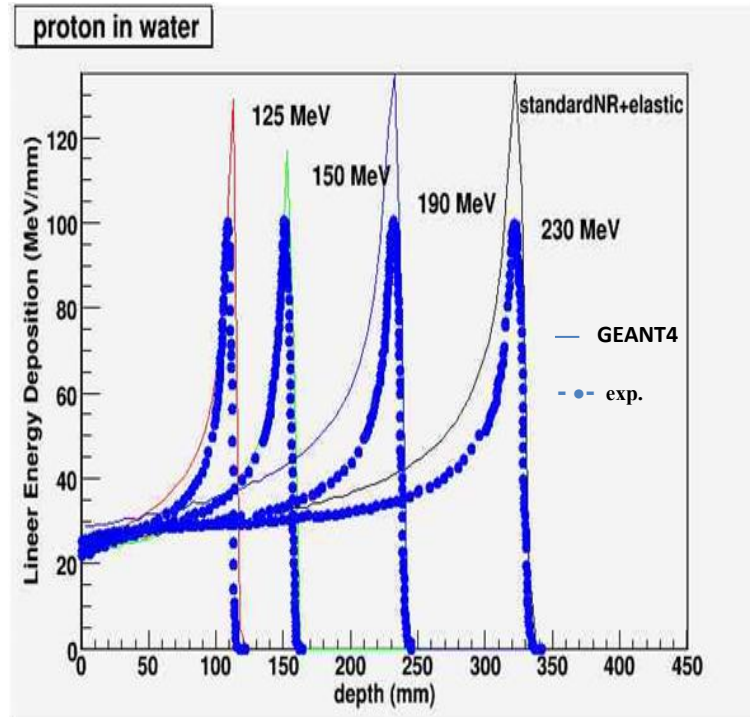
Geant4, demet parçacıkların maddeyle etkileşimlerinin simülasyonu için çok çeşitli sayıda fizik modelinin kullanımına olanak sağlar (Bknz. Bölüm 4.2). Proton ve proton demetlerinin ikincilleri (proton, alfa, gama, elektron gibi) tarafından depo edilen doz miktarı kullanılan modele göre farklılık gösterir. Bu durumu analiz etmek amacıyla çalışmanın bu kısmında farklı fizik modelleri kullanılarak çeşitli enerjilerdeki (125, 150, 190 ve 230 MeV) proton demetlerinin su ortamında

oluşturdukları doz dağılımları elde edilmiş ve simülasyon sonuçları Almanya'daki Rnicker Proton Terapi Merkezi'nden (*RPTC*) alınan deneysel veriyle [110] karşılaştırılmıştır.

### 5.3.1. StandardNR + elastic

Çalışmanın bu kısmında elektromanyetik etkileşme (EMI) için *standardNR* ve hadronik etkileşme (HI) için de *elastic (G4ELastic)* model kullanılmıştır (Bknz. Bölüm 5.2). StandardNR protonların atom çekirdeğiyle çoklu saçılmalarını ve protonların atom elektronlarıyla etkileşmelerini içerirken, elastic model esnek hadronik etkileşimleri içerir. Geant4 parametrelerinden menzil kesmesi ve maksimum adım uzunluğu için ise sırasıyla 0.001 mm ve 0.01 değerleri seçilmiştir.

Şekil 5.3.'te, yukarıda sözü edilen Geant4 fizik modelleri kullanılarak 4 farklı enerjideki proton demetinin su içindeki derin doz dağılımları verilmiştir. Ayrıca şekilde yine su ortamına gönderilen ve simülasyonlarda kullanılan her bir enerjideki proton demetlerinin deneysel doz dağılımları [110] gösterilmektedir. Simülasyonlarda kullanılan olay sayıları deneydeki olay sayılarından farklı olabileceğinden uygun bir karşılaştırma yapabilmek için tez boyunca simülasyonda elde edilen doz dağılımı ilgili enerjide deneyden elde edilen doz dağılımına fantomun giriş bölgesinde normalize edilmiştir.



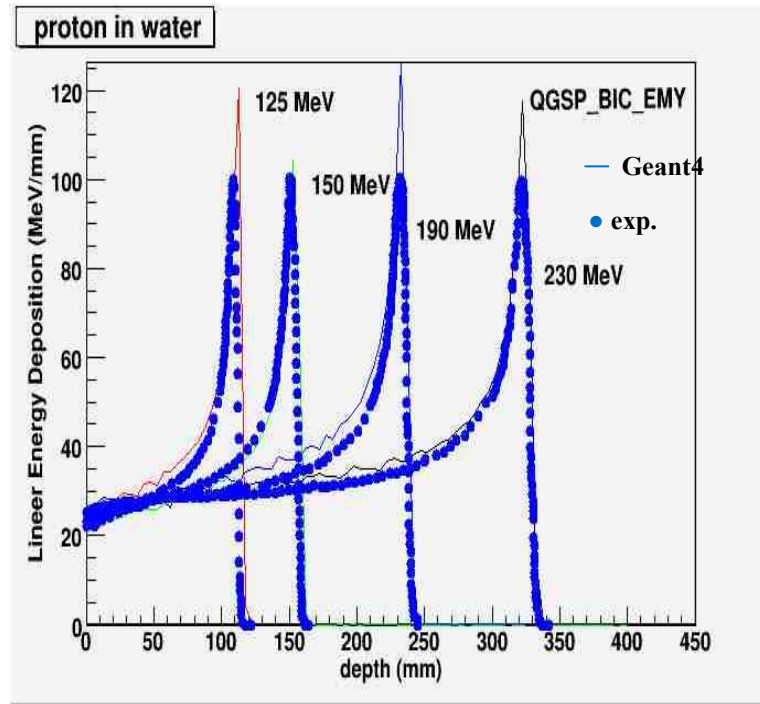
Şekil 5.3. Su ortamına gönderilen 125, 150, 190, 230 MeV enerjili protonların standardNR ve elastic modelleri kullanılarak elde edilen teorik derin doz dağılımlarının RPTC'den elde edilen deneysel veriyle [107] karşılaştırılması.

Şekilden görüldüğü üzere fizik modeli olarak standardNR ve elastic modellerinin kullanılmasıyla elde edilen doz dağılımları çalışılan tüm proton enerjileri için pik konumu itibarıyla deneyle uyumlu sonuç verseler de, piklerin yüksekliği ve doz giriş bölgesi açısından deneyle uyumsuzdurlar. Çünkü inelastik etkileşim geçiren ikinciller pik-giriş bölgesi oranını büyük ölçüde etkilerler. Bu aşamada sadece elektromanyetik ve esnek etkileşme modelleri kullanıldığından ikincillerin pik-giriş bölgesi oranına katkısı yoktur.

### 5.3.2. StandardNR + QGSP\_BIC\_EMY

Bu kısımda elektromanyetik etkileşmeler için ele almak için standardNR modeli ve hadronik etkileşmeler için de Quark-Gluon String Precompound (QGSP), Binary Ion Cascade (BIC) ve Electromagnetic Y (EMY) modellerini içeren QGSP\_BIC\_EMY modeli kullanılmıştır. QGSP (Quark-Gluon String Precompound) nükleonların hadronik etkileşmelerini tanımlarken, BIC iyonların inelastik etkileşmesini ve EMY tüm parçacıklar için elektromanyetik etkileşmeleri tanımlar (Bknz Bölüm 4). Söz

konusu modeller kullanılarak farklı enerjili proton demetleri için simülasyonlardan elde edilen derin doz dağılımları RPTC'den elde edilen deneysel veri ile birlikte Şekil 5.4.'te verilmiştir.

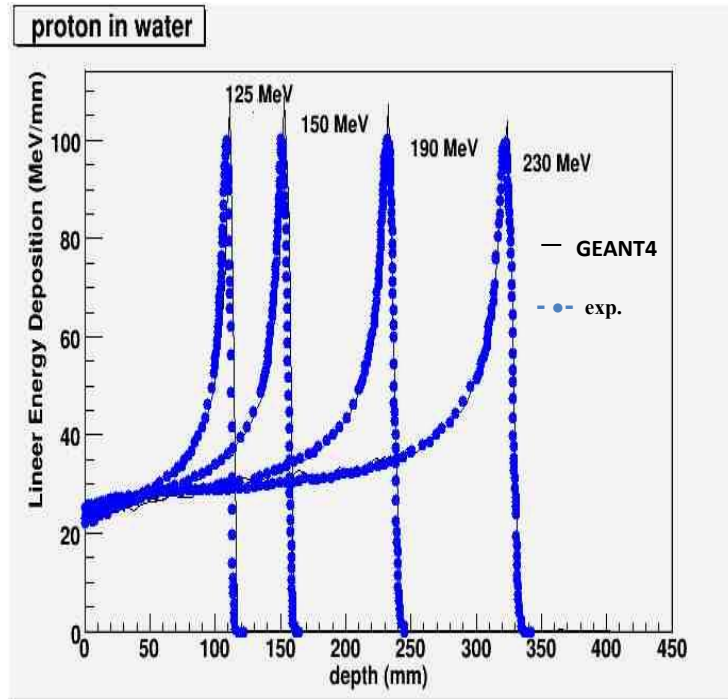


Şekil 5.4. Su ortamına gönderilen 125, 150, 190, 230 MeV enerjili protonun standardNR ve QGSP\_BIC\_EMY modelleri kullanılarak elde edilen teorik derin doz dağılımlarının RPTC'den elde edilen deneysel veriyle karşılaştırılması.

Simülasyonlarda standardNR ve QGSP\_BIC\_EMY modelleri kullanılarak elde edilen doz dağılımları farklı proton enerjileri için yine pik konumu bakımından deneyle uyumlu sonuç vermektedirler. Ancak piklerin yüksekliği açısından elastic modele göre QGSP\_BIC\_EMY, deneyle nispeten daha tutarlı sonuç verse de uyum sınırlı seviyede görünmektedir.

### 5.3.3. StandardNR + QGSP\_BIC\_EMY + elastic

Son olarak da elektromanyetik etkileşme için yine standardNR ve hadronik etkileşme için ise QGSP\_BIC\_EMY ve elastic modeller birlikte kullanılarak farklı proton enerjileri için derin doz dağılımları elde edilmiş ve sonuçlar RPTC'den alınan deneysel veri ile karşılaştırılmıştır (Şekil 5.5.).



Şekil 5.5. Su ortamına gönderilen 125, 150, 190, 230 MeV enerjili protonların standardNR, QGSP\_BIC\_EMY ve elastic modelleri kullanılarak elde edilen teorik derin doz dağılımlarının RPTC'den elde edilen deneysel veriyle karşılaştırılması.

Şekilden görüldüğü gibi standardNR, QGSP\_BIC\_EMY ve elastic modelleri birlikte kullanılarak elde edilen doz dağılımları çalışmaya konu olan tüm proton enerjileri için deneysel veriyle oldukça uyumlu sonuçlar vermektedirler.

#### 5.4. Doz Dağılımının Geant4 Parametrelerine Bağımlılığı

Bu aşamada Geant4 parametrelerinden menzil kesmesi ve maksimum adım uzunluğunun protonların derin doz dağılımı (Bragg eğrisi) ve parçacık menzili üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla başlangıç enerjileri 60, 90, 150, 230 ve 250 MeV olan monoenerjik 500000 proton demeti kübik su fantomuna gönderilmiştir. Ortama gönderilen parçacık sayısı dalgalanmayı azaltmak için yeterli büyüklükte olmakla birlikte, simüle edilen parçacık sayısı arttıkça işlem süresi (*computational time*) arttığında, süreyi kabul edilebilir düzeyde kısa tutmak için yeteri kadar azdır. Suyun iyonizasyon potansiyeli ICRU'nun (*International Commission on Radiation Units and Measurements*) tavsiye ettiği 75 eV olarak alınmıştır [111]. Protonun derin doz dağılımları elde edilirken medikal fizik

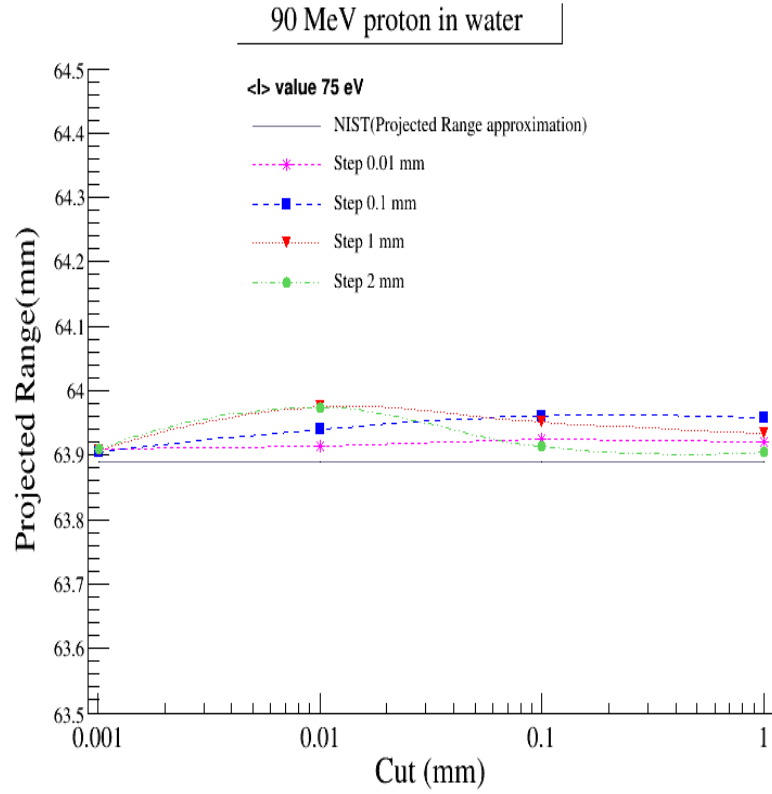


uygulamaları için Geant4 Elektromanyetik Standart çalışma grubu [112] tarafından önerilen emOption\_3 elektromanyetik etkileşme modeli ile esnek ve esnek olmayan etkileşmeler için sırasıyla elastik ile binary\_ion hadronik etkileşme modelleri kullanılmıştır. Farklı menzil kesmesi ve adım uzunluğu kullanıldığında konum değerleri ve derinlik doz dağılımları için elde edilen simülasyon sonuçları sırasıyla, Uluslararası Standard ve Teknoloji Enstitüsü (NIST) [64] ve RPTC deneysel verileri [110] ile karşılaştırılmıştır.

Bölüm 4'te bahsedildiği gibi maksimum adım uzunluğu gelen parçacığın madde içinde bir sonraki etkileşmeye kadar aldığı mesafe, menzil kesmesi ise ikincil parçacıkların (gama, elektron, pozitron) üretilmesi için minimum eşik değerine karşılık gelir. Geant4 simülasyonlarında iyonizasyon süreçleri sebebiyle her bir adım sonunda elektron emisyonu gerçekleşir [113]. Bu sebeple maksimum adım uzunluğu menzil kesmesine bağlıdır. Geant4'de prensip olarak, doğru bir simülasyon sağlamak amacıyla, küçük adım uzunlukları ve dolayısıyla küçük menzil kesmeleri kullanmak gerekir. Ancak bu durum büyük ölçüde işlem süresini uzatır. Bu sebeple üç farklı değerde adım uzunluğu (1, 0.1 ve 0.01 mm) ve dört farklı değerde menzil kesmesi (1, 0.1, 0.01 ve 0.001 mm) kullanılarak proton demetlerinin ilgili enerjilerdeki doz dağılımları ve işlem süresi üzerindeki etkisi analiz edilmiştir.

#### **5.4.1. 90, 150 ve 230 MeV enerjili proton demetleri kullanılarak yapılan simülasyonlar**

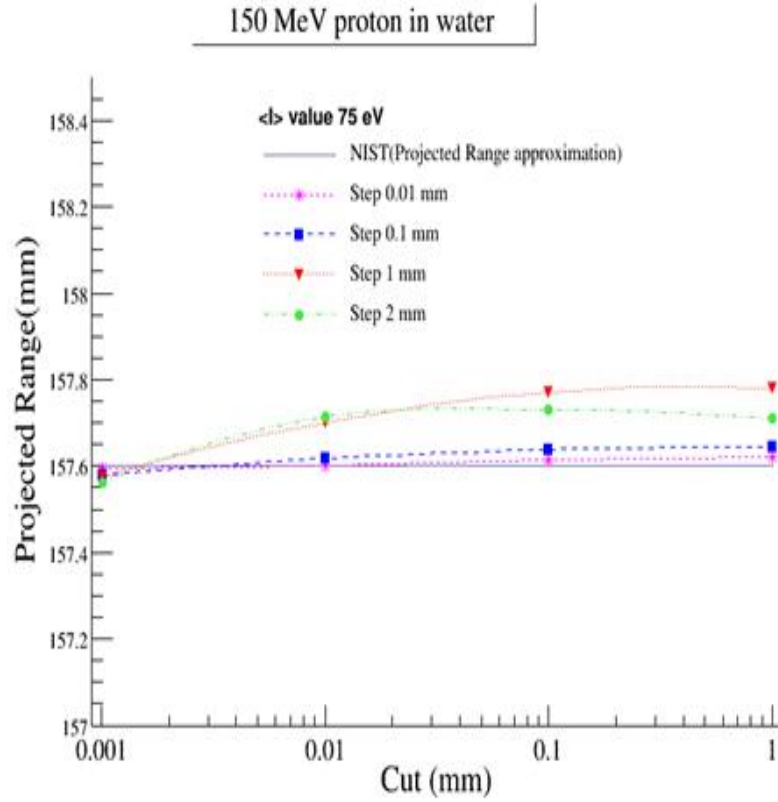
Maksimum adım uzunluğunun su ortamında protonun menzili üzerindeki etkisi menzil kesmesinin fonksiyonu olarak sırasıyla 90, 150 ve 230 MeV enerjili proton demetleri için incelenmiş olup sonuçlar Şekil 5.6. (a), (b) ve (c)'de verilmiştir. Şekillerde ayrıca NIST' ten alınan değer de gösterilmektedir.



Şekil 5.6. (a) Su ortamında 90 MeV enerjili proton demetleri için farklı adım uzunlukları kullanıldığında protonların ortalama menzilin (projected range) menzil kesmesine bağlı değişimi.

Şekil 5.6. (a)'da verilen simülasyon sonuçlarına göre, hem menzil kesmesinin hem de adım uzunluğunun değerlerinin değişmesinin 90 MeV gibi nispeten düşük enerjilerde proton menzili üzerinde önemli bir etkiye sahip olmadığı sonucuna varılabilir.

150 MeV gibi orta enerji düzeyinde proton demetleri için adım uzunluğunun etkisinin daha kayda değer olduğu Şekil 5.6. (b)'de elde edilen simülasyon sonucunda görünmektedir.

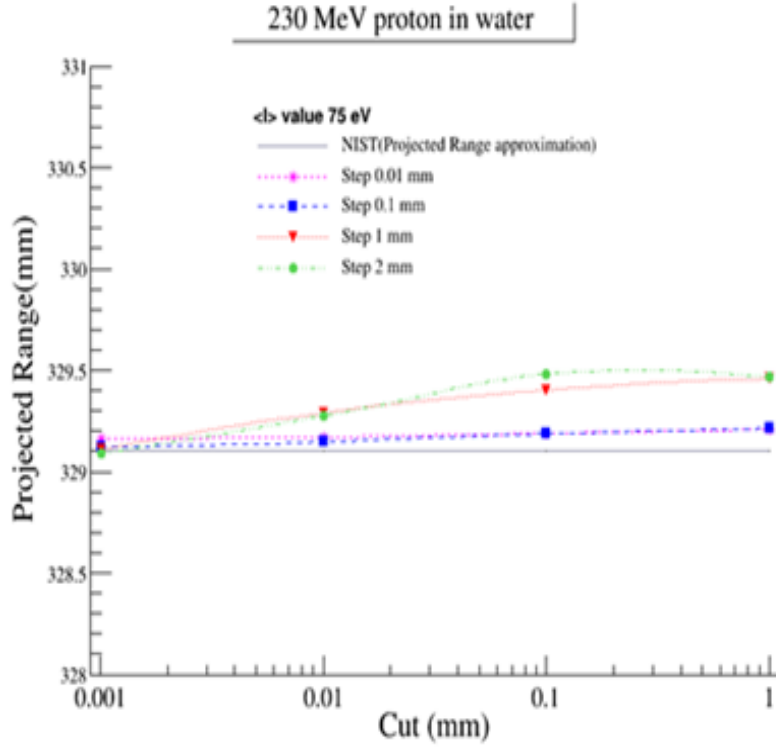


Şekil 5.6. (b) Su ortamında 150 MeV enerjili proton demetleri için farklı adım uzunlukları kullanıldığında protonların ortalama menzilin, menzil kesmesine bağlı değişimi.

Şekil 5.6. (b)'de görüldüğü gibi 150 MeV gibi orta enerjili proton demetleriyle gerçekleştirilen simülasyon sonuçları incelendiğinde, adım uzunluğunun 0.01 ve 0.1 mm alındığı durumlar için, menzil kesmesinden neredeyse bağımsız olarak protonların ortalama menzillerinin birbirine yakın sonuç verdiği anlaşılır. Ayrıca 1 ve 2 mm gibi daha büyük adım uzunlukları için elde edilen değerler birbirine yakın olmakla birlikte menzil kesmesinin en düşük olduğu 0.001 mm değerinde ortalama menzil değerinin her iki adım uzunluğu için NIST ile en uyumlu sonuç verdiği görülür.

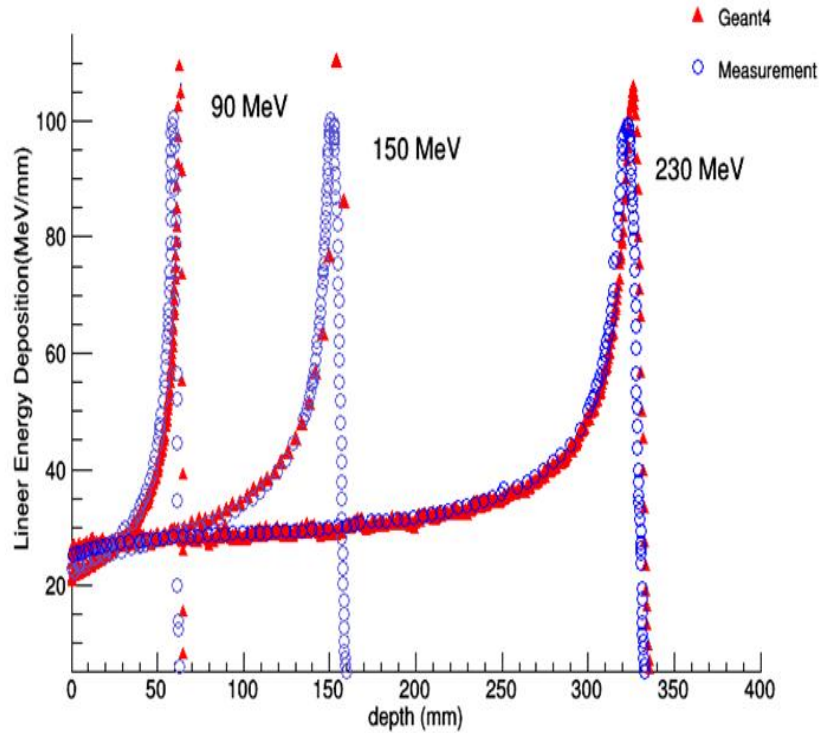
230 MeV enerjili proton demetleri için ortalama menzil değerlerinin, yine menzil kesmesine bağlı olarak değişimi Şekil 5.6. (c)'de verilmiştir. Şekilde daha düşük menzil kesmesi veya adım uzunluğu değerlerinde menzilin NIST verileri ile daha uyumlu olduğu görülmektedir. Ancak yukarıda belirtildiği gibi düşük kesme değerleri simülasyon süresini uzatmaktadır. Mevcut çalışmada menzil kesmesi ve

adım uzunluğu için 0.01 mm değerinin kullanılması sadece NIST değerleriyle uyum açısından değil, ayrıca işlem süresinin uygun olması açısından ideal gözükmektedir.



Şekil 5.6. (c) Su ortamında 230 MeV enerjili proton demetleri için farklı adım uzunlukları kullanıldığında protonların beklenen menzilin, menzil kesmesine bağlı değişimi.

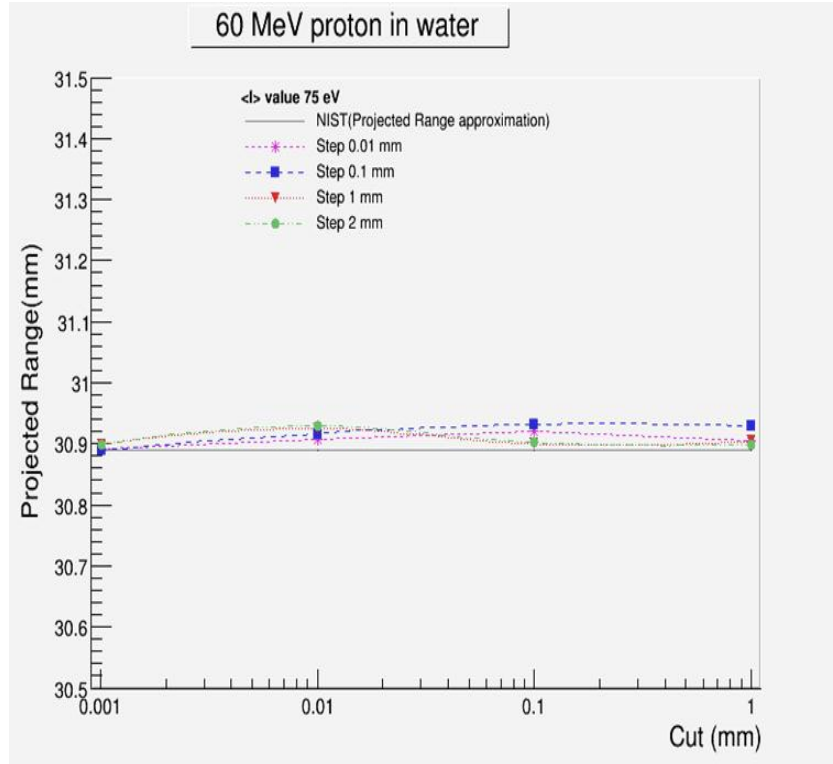
İdeal kesme değeri belirlendikten sonra 90, 150 ve 230 MeV enerjili proton demetleri için hem menzil hem de adım kesmesi 0.01 mm alınarak derin doz dağılımları elde edilmiştir. İlgili enerjiler için elde edilen derin doz dağılımları ve deneysel veri [107] ile karşılaştırılması Şekil 5.7.'de verilmektedir.



Şekil 5.7. Su ortamına gönderilen 90, 150 ve 230 MeV enerjili protonların emOption\_3, binary\_ion ve elastic modelleri kullanılarak elde edilen teorik derin doz dağılımlarının RPTC'den elde edilen deneysel veriyle karşılaştırılması.

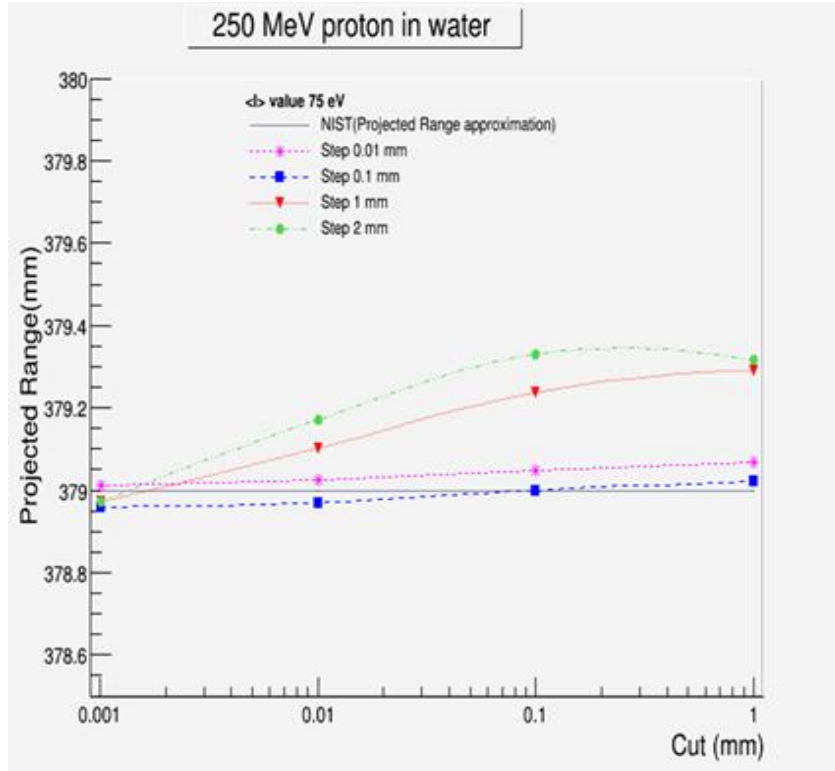
#### 5.4.2. 60 ve 250 MeV enerjili proton demetleri kullanılarak yapılan simülasyonlar

Onkoloji alanında, melanoma gibi hastalıklar için  $\sim 60$  MeV ve derine yerleşmiş tümörler için ise 250 MeV olmak üzere, bu aralıkta değişen enerjilerdeki proton demetlerinden yararlanılmaktadır. Çünkü kliniksel uygulamada bir hastadaki 2.19 cm'deki bir yüzeysel tümör için gerekli proton enerjisi 50 MeV iken, 37.6 cm'deki derine yerleşmiş bir tümör için gerekli enerji 250 MeV civarındadır [112]. Tedavi uygulamalarında kullanılan en düşük ve en yüksek enerjili proton demetlerinin farklı menzil kesmesi ve adım uzunlukları kullanıldığında ortalama menzillerinde meydana gelen değişim Şekil 5.8.'de verilmiştir.



Şekil 5.8. (a) Proton terapide kullanılan en düşük enerjili proton demetlerinin ortalama menzilin, menzil kesmesine bağlı olarak değişimi.

Şekil 5.8. (a)'da görüldüğü üzere proton terapide kullanılan en düşük enerjili proton demeti için tüm adım uzunluğu ve menzil kesmesi değerlerinde, proton menzilleri kullanılan kesmelerden bağımsız davranış sergilemekte ve her kesme için elde edilen menziller NIST'ten elde edilen değerle tutarlılık içinde görünmektedir. Buradan 90 MeV aşağısındaki enerjilerde menzil kesmesi ve adım uzunluğunun etkisinin önemsizlenecek kadar az olduğu sonucuna varılabilir. Şekil 5.8. (b)'de ise en yüksek protonla tedavi enerjisi olan 250 MeV değerinde söz konusu her iki parametrenin de etkisinin daha da belirginleştiği görülmektedir. Bu enerjide 0.01 ve 0.1 mm değerindeki adım uzunluklarında menzil kesmesinden neredeyse bağımsız olarak NIST değeriyle tutarlı bir sonuç elde edilirken, 1 ve 2 mm değerindeki adım uzunluklarında ancak 0.001 mm değerindeki menzil kesmesi için NIST değeriyle uyum sağlanmaktadır.

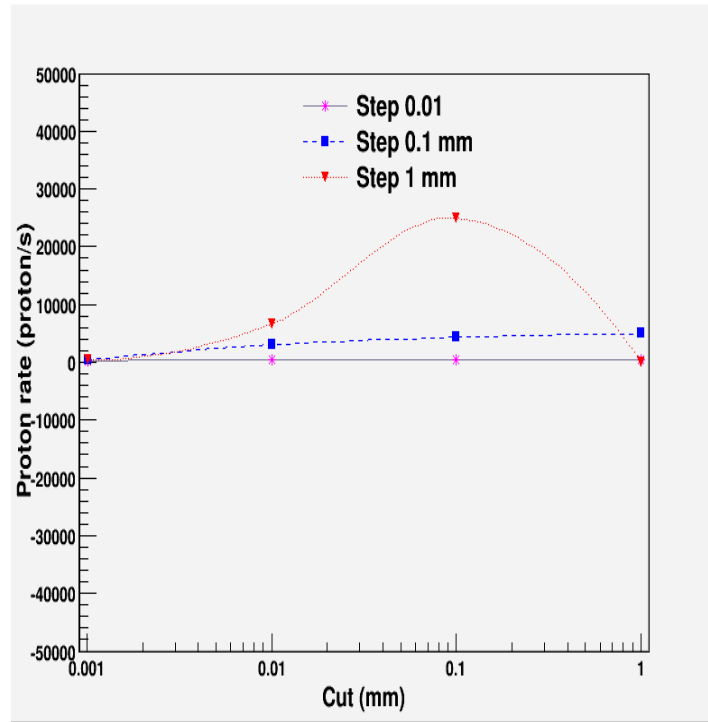


Şekil 5.8. (b) Proton terapide kullanılan en yüksek enerjili proton demetlerinin menzilin kesmesine bağlı olarak değişimi.

Sonuç olarak, farklı enerjilerdeki proton demetleriyle yapılan simülasyon sonuçlarına göre, düşük enerjili proton demetlerinde adım uzunluğu ve menzil kesmesinin önemli bir etkisi olmadığı sonucuna varılabilir. Proton enerjisi artmasıyla, Geant4 parametrelerinin beklenen menzil üzerindeki etkisi daha kayda değerdir. Genel olarak tüm durumlar için, küçük adım uzunluğu ve menzil kesmesi değerlerinde NIST verileri ile uyum sağlanır.

### 5.5. Simülasyon Süresi

Yukarıda belirtildiği gibi simülasyon süresi küçük kesme değerlerinde önemli ölçüde artar. Aynı zamanda maksimum adım uzunluğu menzil kesmesi ile ilişkili olduğundan, küçük adım uzunluğu değerleri de simülasyon süresini uzatır. Farklı değerlerdeki menzil kesmesi ve adım uzunluğu değerlerinin birim zamandaki proton sayısı üzerindeki etkisi Şekil 5.9.'da verilmiştir.



Şekil 5.9. Farklı menzil kesmeleri ve adım uzunluklarının, birim zamandaki proton sayısı, dolayısıyla simülasyon süresi üzerindeki etkisi.

Şekilden görüldüğü üzere birim zamanda etkileşmeye giren proton sayısı 0.01 mm değerindeki adım uzunluğu için, menzil kesmesinden bağımsız olmakta, 0.1 mm değerindeki adım uzunluğu için azalan menzil kesmesiyle azalmakta, 1 mm değerindeki adım uzunluğu için ise en küçük menzil kesmesi olan 0.001 mm'de en az olacak şekilde dalgalanmaktadır. Buna göre küçük kesme değerlerinde simülasyon süresi önemli ölçüde artacağından, hem simülasyon süresi uygunluğu hem de deneysel datayla uyumlu olması sebebiyle menzil kesmesinin 0.01 mm seçilmesinin ideal olacağı sonucuna varılabilir.

### 5.6. Farklı Ortalama İyonizasyon Potansiyeli ( $\langle I \rangle$ ) Değerlerinde Proton Demetlerinin Doz Dağılımları ve Bragg Pik Konumları Üzerine Etkisi

Bölüm 3 Eşitlik 3'te verildiği üzere, durdurucu bir ortamda iyonların aldıkları yol ortamın ortalama iyonizasyon potansiyeline ( $\langle I \rangle$ ) bağlı olup, yüklü parçacıkların enerji kayıpları ortamın  $\langle I \rangle$  değeri ile ters ilişkilidir.  $\langle I \rangle$  değerinin teorik hesaplaması [114,115] referanslı kaynaklarda ayrıntılı olarak verilmiştir.



Elementlerin atom numarasına bağılı olarak  $\langle I \rangle$  değerinin eV biriminde tahmini için aşağıdaki deneysel formül [116] kullanılabilir:

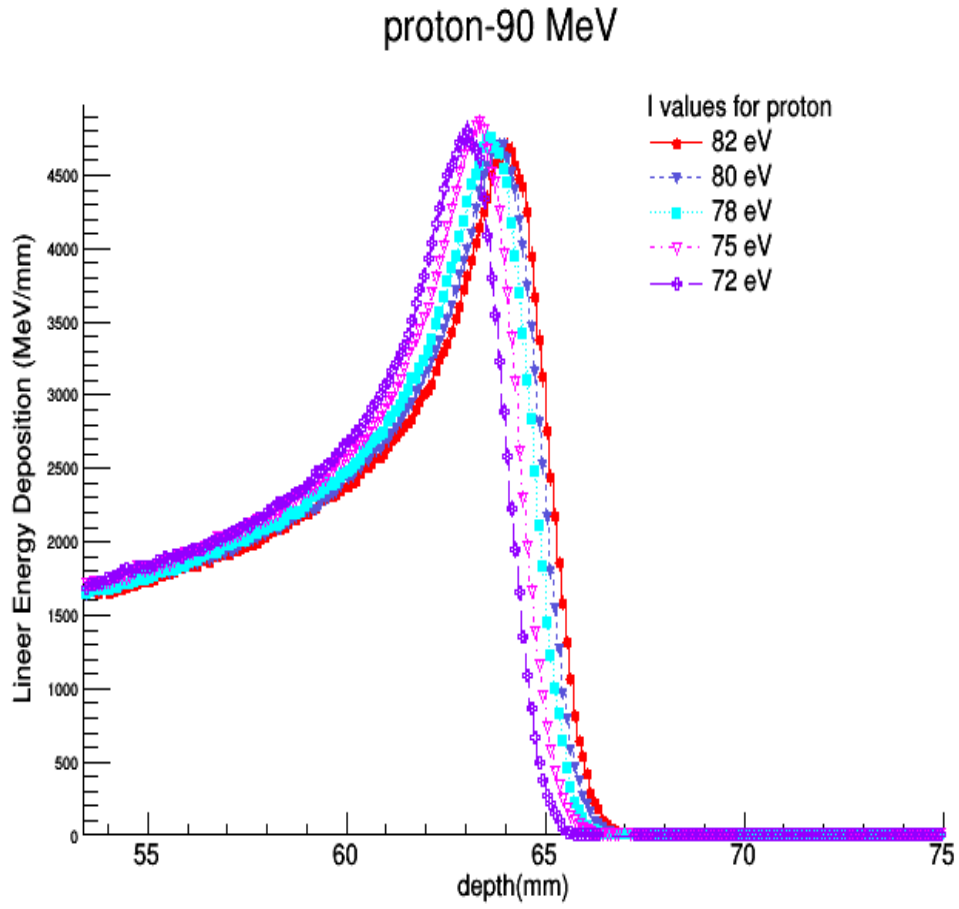
$$\begin{aligned} I &\approx 19.0 & Z &= 1 \\ I &\approx 11.2 + 11.7 \cdot Z & 2 \leq Z \leq 13 \\ I &\approx 52.8 + 8.71 \cdot Z & Z > 13 \end{aligned} \quad (5.1)$$

Bileşik ve karışımlar için her bir bileşenin katkısı eklenmelidir.

$\langle I \rangle$  değeri genellikle deneysel verilerle en uyumlu Bragg eğrisini elde etmek amacıyla değiştirilir. Bu sebeple çalışmanın bu aşamasında literatürde kayıtlı farklı  $\langle I \rangle$  değerleri (72, 75, 78, 80 ve 82 eV) için [117], Bragg eğrisinin iyonizasyon potansiyeline bağlılığı sistematik olarak çalışılmıştır. Çalışmada kullanılan proton demetlerinin doz dağılımları ve pik konumları analiz edilirken enerji aralığı (E) düşük enerji ( $E \leq 120$  MeV), orta enerji ( $120 \text{ MeV} < E \leq 150$  MeV) ve yüksek enerji ( $E > 150$  MeV) olarak ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

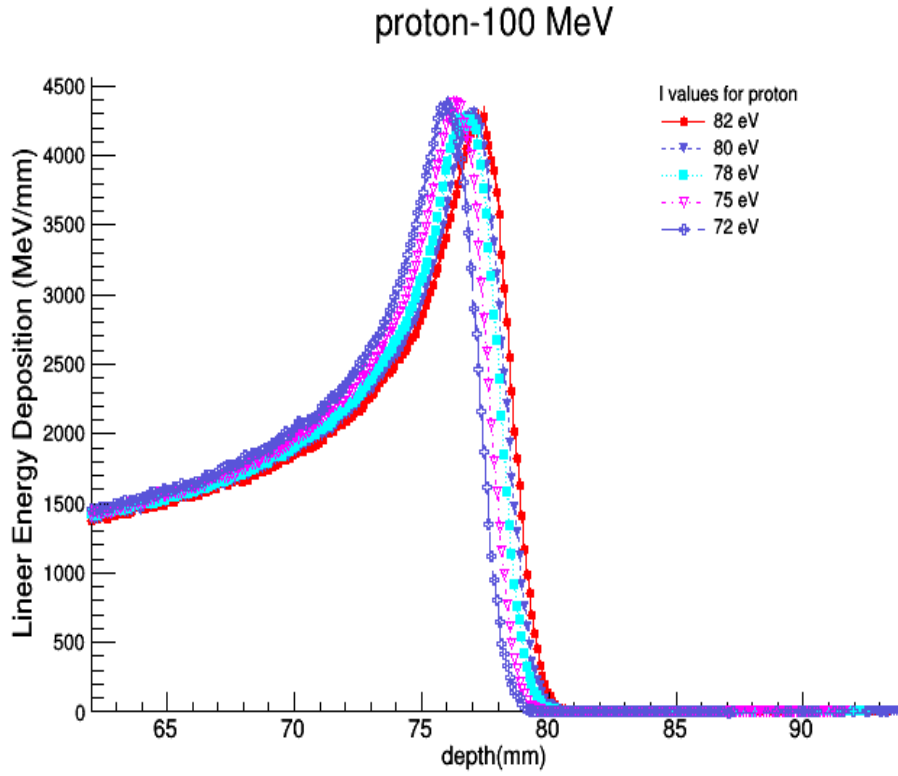
### 5.6.1. Düşük enerjili proton demetleri

Bu kısımda düşük enerji aralığındaki (90, 100, 110 ve 120 MeV) proton demetlerinin doku benzeri ortam olan sudaki derin doz dağılımları farklı ortalama iyonizasyon potansiyellerine bağlı olarak Geant4 simülasyon paketi ile simüle edilmiş, sonuçlar Şekil 5.10'da verilmiştir.

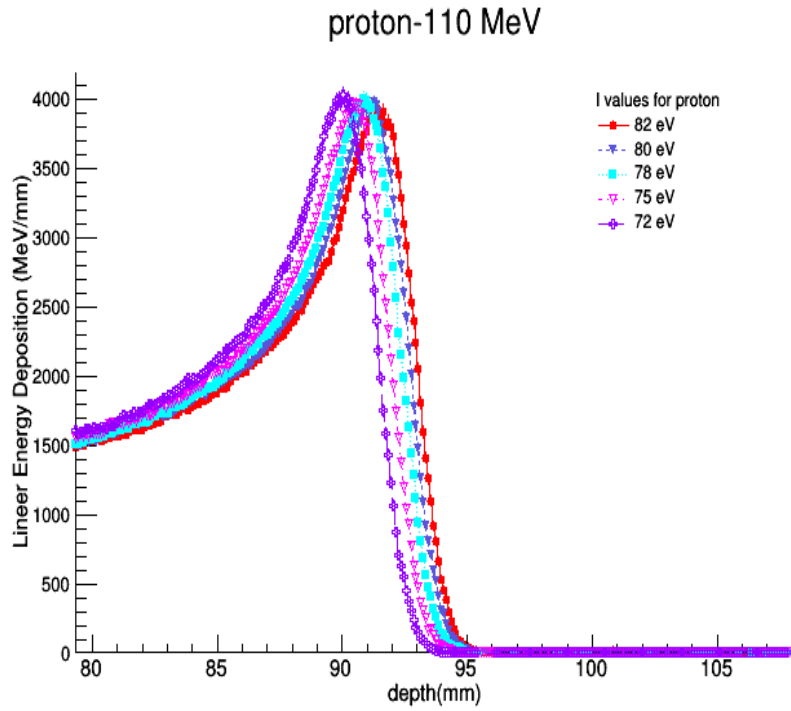


Şekil 5.10. (a) Düşük enerji aralığındaki 90 MeV enerjili proton demetlerinin birim uzunluk başına düşen doz miktarlarının farklı ortalama iyonizasyon potansiyelleri için derinliğin fonksiyonu olarak değişimi.

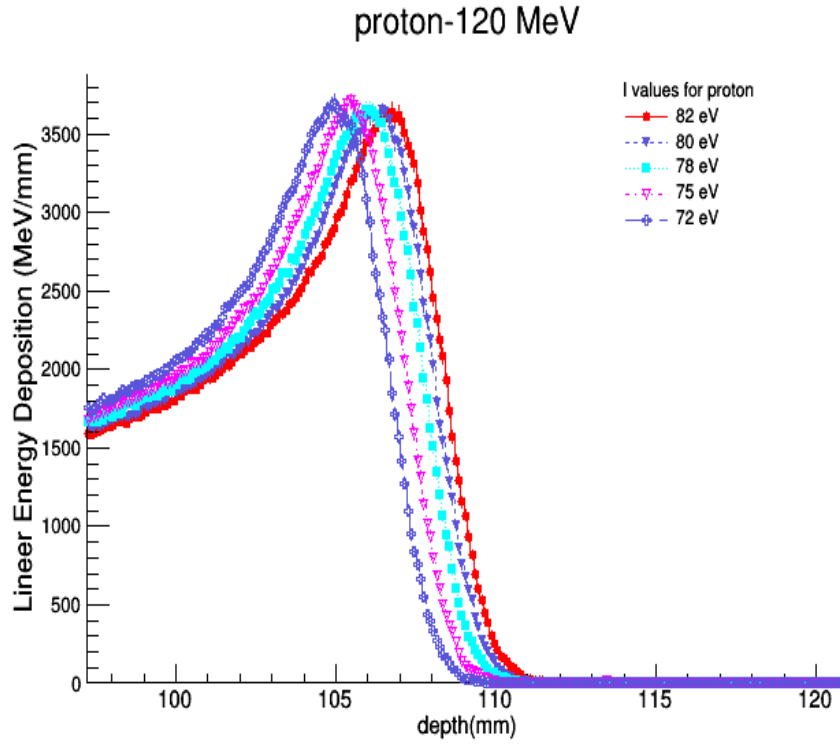
Söz konusu her bir enerji için verilen şekiller incelendiğinde tüm enerjiler için ortalama iyonizasyon potansiyelinin artmasıyla Bragg pik konumunun ötelendiği ve yükseltinin azaldığı görülür.



Şekil 5.10. (b) Düşük enerji aralığındaki 100 MeV enerjili proton demetlerinin birim uzunluk başına düşen doz miktarlarının farklı ortalama iyonizasyon potansiyelleri için derinliğin fonksiyonu olarak değişimi.

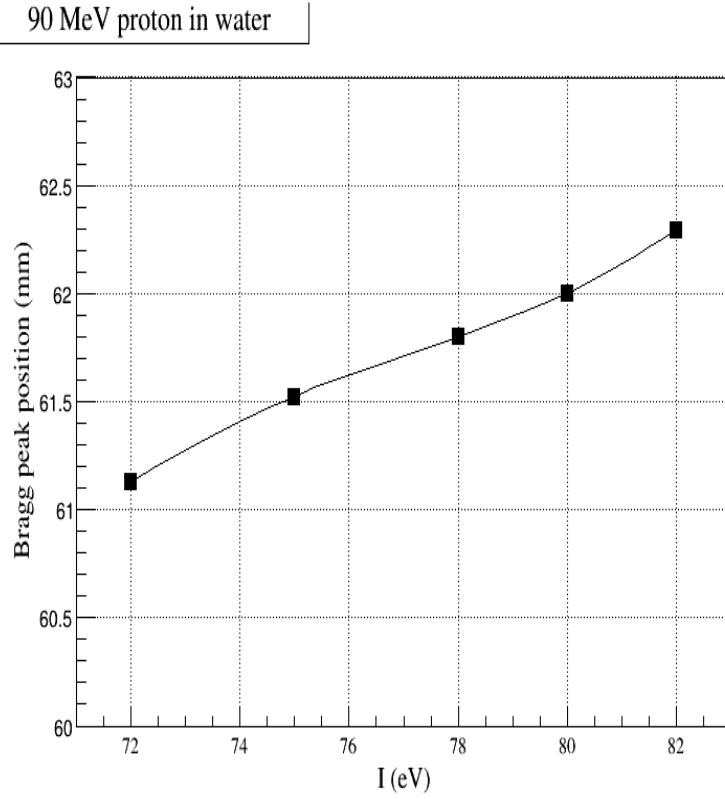


Şekil 5.10. (c) Düşük enerji aralığındaki 110 MeV enerjili proton demetlerinin birim uzunluk başına düşen doz miktarlarının farklı ortalama iyonizasyon potansiyelleri için derinliğin fonksiyonu olarak değişimi.



Şekil 5.10. (d) Düşük enerji aralığındaki 120 MeV enerjili proton demetlerinin birim uzunluk başına düşen doz miktarlarının farklı ortalama iyonizasyon potansiyelleri için derinliğin fonksiyonu olarak değişimi

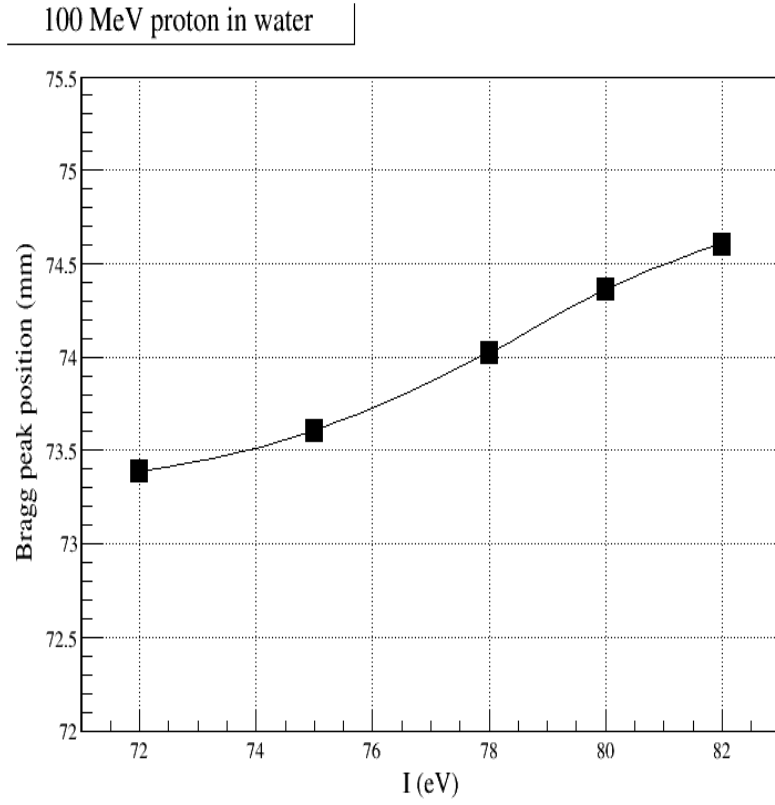
Şekil 5.11. (a), (b), (c) ve (d)'de sırasıyla 90, 100, 110 ve 120 MeV enerjili proton demetleri için elde edilen Bragg pik konumlarının farklı ortalama iyonizasyon potansiyeline bağlı değişimleri verilmiştir.



Şekil 5.11. (a) 90 MeV enerjili proton demetleri için Bragg pik konumunun ortalama iyonizasyon potansiyeline göre değişimi (Çizgiler göze rehberlik yapması içindir).

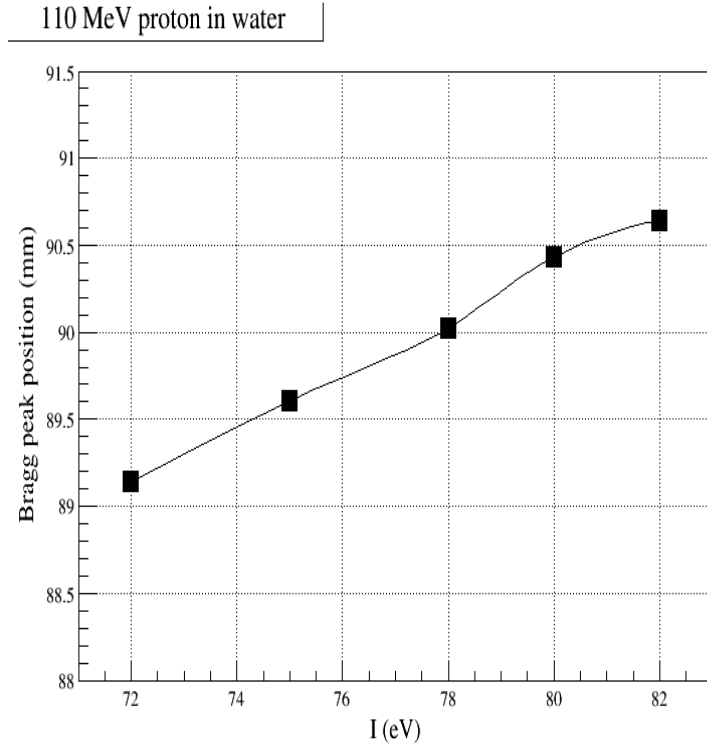
90 MeV enerjili proton demeti için iyonizasyon potansiyelinin 72 eV'dan 82 eV'a değiştirilmesiyle Bragg pik konumunda 61.13 mm'den 62.29 mm değerine artış gözlenmiştir.

Şekil 5.11. (b)'de 100 MeV enerjili proton demetleri için söz konusu ortalama iyonizasyon potansiyel aralığında, Bragg pik konumunda 73.39'dan 74.6 mm'ye ötelenme meydana gelmiş ve 72 ve 75 eV değerinde pik konumlarının oldukça yakın değerlerde olduğu gözlenmiştir.

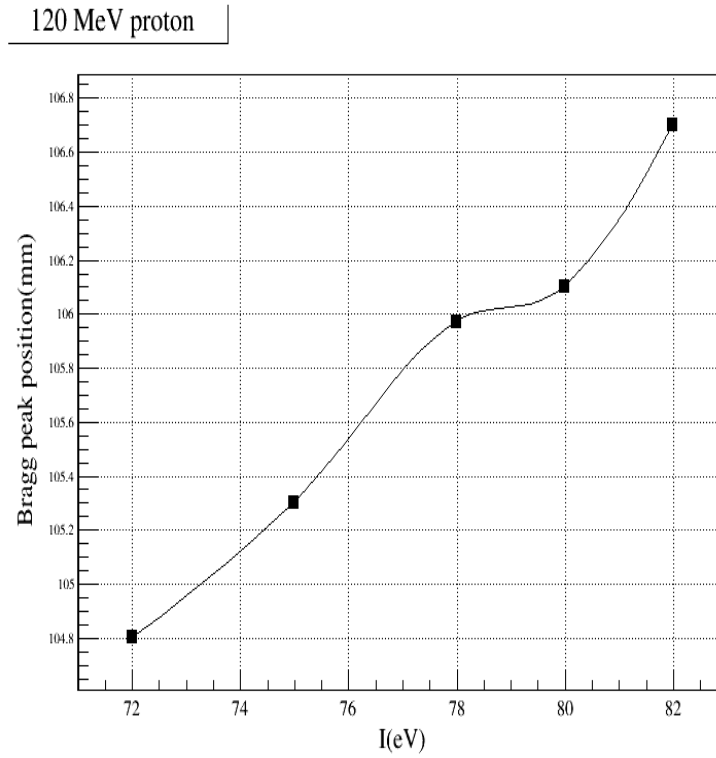


Şekil 5.11. (b) 100 MeV enerjili proton demetleri için Bragg pik konumunun iyonizasyon potansiyeline göre değişimi (Çizgiler göze rehberlik yapması içindir).

Şekil 5.11. (c)'de 110 MeV enerjili proton demetleri için söz konusu ortalama iyonizasyon potansiyel aralığı için, Bragg pik konumunda 89.14'ten 90.64 mm değerine ötelenme meydana gelmiştir.



Şekil 5.11. (c) 110 MeV enerjili proton demetleri için Bragg pik konumunun iyonizasyon potansiyeline göre değişimi (Çizgiler göze rehberlik yapması içindir).



Şekil 5.11. (d) 120 MeV enerjili proton demetleri için Bragg pik konumunun iyonizasyon potansiyeline göre değişimi (Çizgiler göze rehberlik yapması içindir).

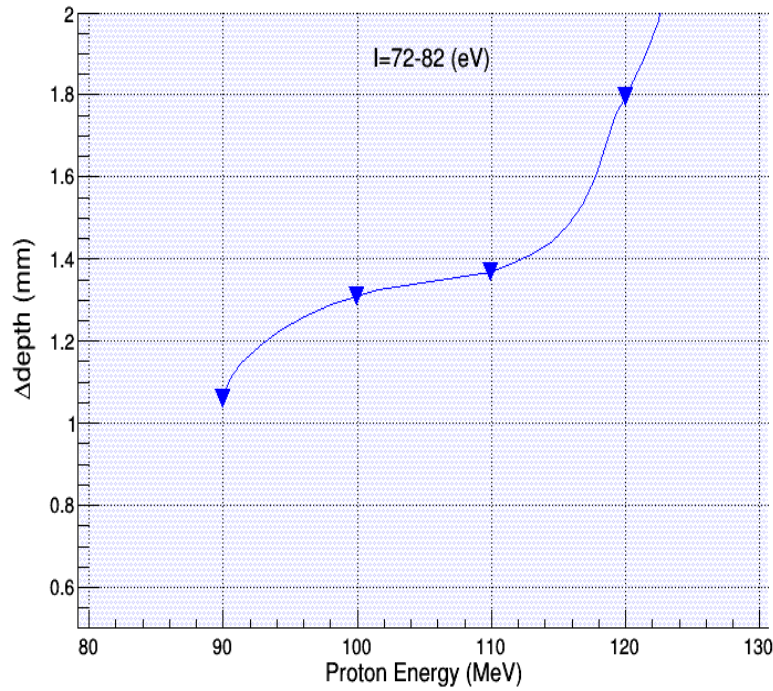
Şekil 5.11. (d)'de 120 MeV enerjili proton demetleri için 78 ve 80 eV değerlerinde pik konumu birbirine oldukça yakın değerdedir. Şekil 5.11. (d)'de 120 MeV enerjili proton demetleri için yine söz konusu ortalama iyonizasyon potansiyel aralığı için, Bragg pik konumu ötelenerek 104.8'den 106.7 mm değerine arttığı gözlenmiştir. Her bir proton enerjisi için Bragg pik konumlarındaki ortalama iyonizasyon potansiyeline bağlı değişim Tablo 1'de verilmektedir.

Tablo 5.1. İlgilenilen düşük enerji aralığındaki proton demetleri için Bragg pik konumlarının ortalama iyonizasyon potansiyeline göre değişimi.

$\langle I \rangle$ eV E(MeV)	72	75	78	80	82	Deney
	Bragg pik konumu (mm)					
90	61.13	61.53	61.80	62	62.29	59.91
100	73.39	73.6	74.02	74.36	74.6	70.7
110	89.14	89.6	90.02	90.43	90.64	87.2
120	104.8	105.3	105.97	106.1	106.7	99.58

Şekil 5.12.'de en düşük (72 eV) ve en yüksek (82 eV) değerindeki iyonizasyon potansiyellerinin kullanılmasıyla elde edilen Bragg pik konumları arasındaki fark mm cinsinden düşük enerji bölgesinde ilgilenilen her bir enerji için gösterilmektedir.

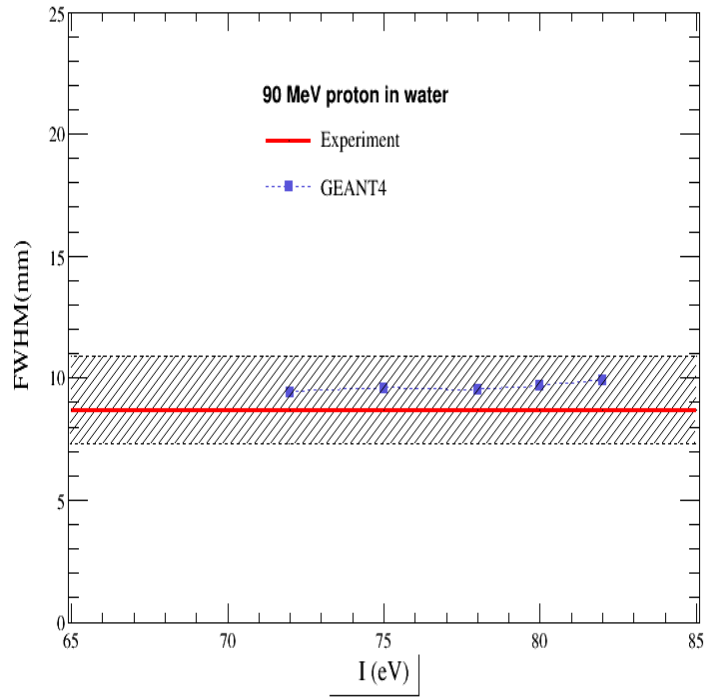




Şekil 5.12. Farklı iyonizasyon potansiyellerinin en düşük (72 eV) ve en yüksek (82 eV) değerlerinin kullanılmasıyla elde edilen Bragg pik konumları arasındaki farkın ilgili proton enerjilerine göre değişimi.

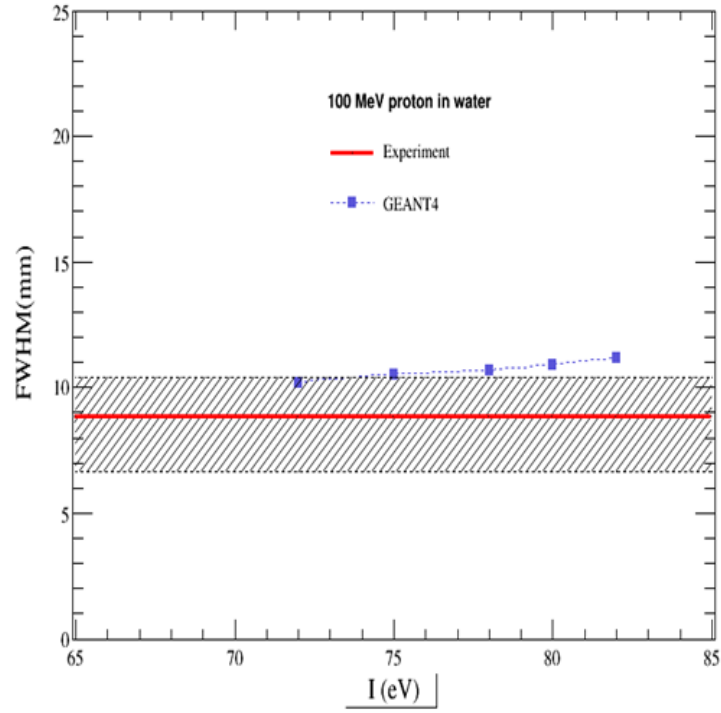
Su ortamına gönderilen 90, 100, 110 ve 120 MeV enerjili proton demetinin RPTC verilerinden elde edilen deneysel pik konumları Tablo 1’de görüldüğü gibi sırasıyla 59.91, 70.7, 87.2 ve 99.58 mm olarak verilmiştir. Bu aşamada konum değeri itibarıyla deneysel konuma en yakın değer  $\langle I \rangle = 72$  eV ‘ta elde edilmiştir. Fakat bu sonuç deneyle en iyi uyumu elde edebilmek için yeterli değildir. Çünkü simülasyon sonuçlarının deneyle uyumlu olabilmesi, proton demetlerinin pik konumu, menzili, giriş bölgesi (plateau), penumbra genişliği (doz seviyesinin %80 - %20 olduğu noktalar arasındaki genişlik) ve FWHM değerinin büyük ölçüde uyumuna bağlıdır.

FWHM pikin yarı yükseklikteki genişliğini tanımlayan önemli bir Bragg pik biçim parametresidir. Bu sebeple her bir  $\langle I \rangle$  değeri için FWHM’nin incelenmesi de önemli bir analizdir. Şekil 5.13. (a), (b), (c) ve (d)’de düşük enerji aralığındaki ilgili proton demetleri için RPTC’den [109] elde edilen FWHM değerinin deneysel değeri (kırmızı çizgi) ile deneysel belirsizlik (taralı alan) ve her bir  $\langle I \rangle$  değeri için simülasyonla elde edilen FWHM değerleri (mavi noktalar) verilmiştir.



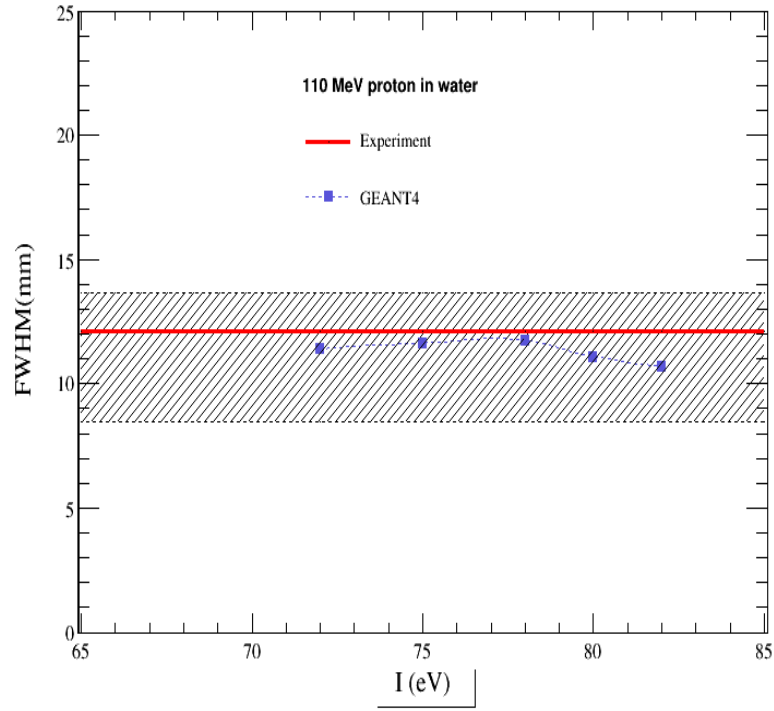
Şekil 5.13. (a) 90 MeV enerjili proton demetlerinin iyonizasyon potansiyelinin fonksiyonu olarak FWHM değerleri ve deneysel verilerden elde edilen FWHM değerleri ve istatistiksel belirsizliğiyle beraber deneysel FWHM değeri (Çizgiler göze rehberlik yapması içindir).

Şekil 5.13. (a)'da görüldüğü üzere iyonizasyon potansiyelinin değişmesi 90 MeV'lik protonların oluşturduğu Bragg pikinin FWHM değerlerinde önemli bir etkisi olmamakta ve simülasyonla elde edilen FWHM değerleri deneysel belirsizlik sınırları içinde deneyle tutarlılık göstermektedir.

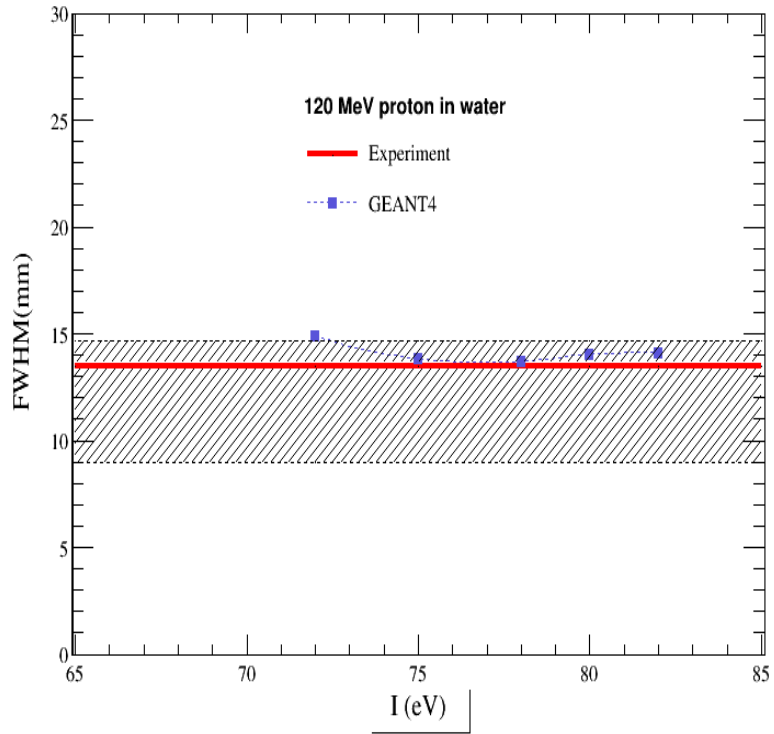


Şekil 5.13. (b) 100 MeV enerjili proton demetlerinin iyonizasyon potansiyelinin fonksiyonu olarak FWHM değerleri ve deneysel verilerden elde edilen FWHM değerleri ve istatistiksel belirsizliğiyle beraber deneysel FWHM değeri (Çizgiler göze rehberlik yapması içindir).

Şekil 5.13. (b)'de görüldüğü gibi 100 MeV enerjili proton demetlerinin simülasyonla elde edilen FWHM değerleri için iyonizasyon potansiyeliyle doğru orantılı bir artış gözlenmekte ve yüksek iyonizasyon potansiyeli değerinde simülasyonun verdiği FWHM değerleri deneysel belirsizliğin dışına çıkmaktadır.



Şekil 5.13. (c) 110 MeV enerjili proton demetlerinin ionizasyon potansiyelinin fonksiyonu olarak FWHM değerleri ve deneysel verilerden elde edilen FWHM değerleri ve istatistiksel belirsizliğiyle beraber deneysel FWHM değeri (Çizgiler göze rehberlik yapması içindir).

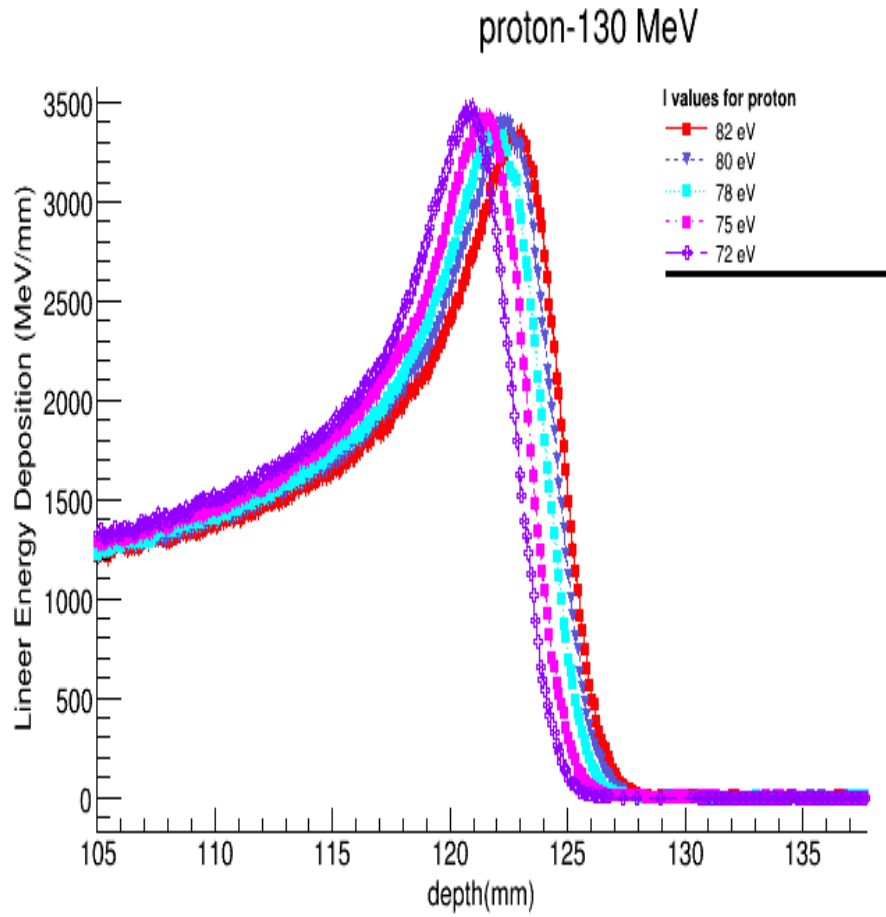


Şekil 5.13. (d) 120 MeV enerjili proton demetlerinin ionizasyon potansiyelinin fonksiyonu olarak FWHM değerleri ve deneysel verilerden elde edilen FWHM değerleri ve istatistiksel belirsizliğiyle beraber deneysel FWHM değeri (Çizgiler göze rehberlik yapması içindir).

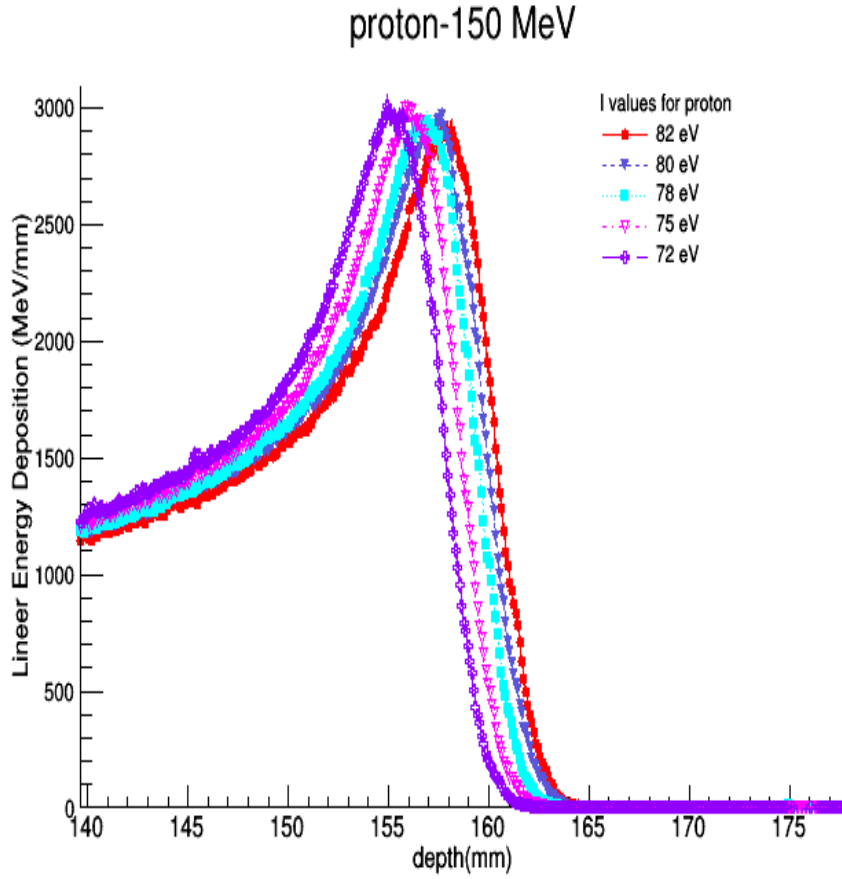
Son olarak Şekil 5.13. (c) ve (d)'de ise iyonizasyon potansiyelinin değişmesiyle simüle edilen FWHM değerleri hafif bir dalgalanmayla birlikte deneysel FWHM 'nin sınırları içinde kalmaktadır.

### 5.6.2. Orta enerji aralığı

Bu kısımda Geant4 simülasyonu kullanılarak orta enerji aralığındaki (130 ve 150 MeV) proton demetlerinin doku benzeri ortam olan sudaki derin doz dağılımları farklı iyonizasyon potansiyellerine bağlı olarak simüle edilmiştir.



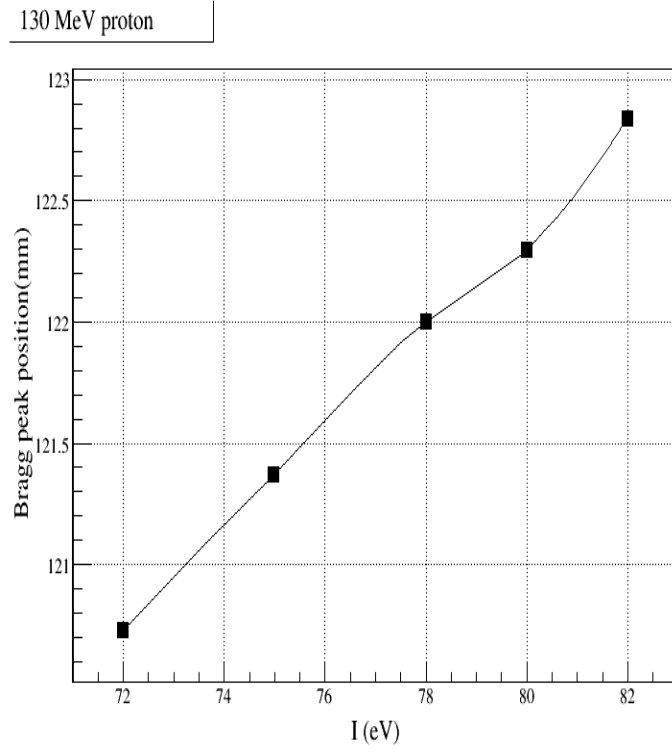
Şekil 5.14. (a) Orta enerji aralığındaki 130 MeV enerjili proton demetlerinin birim uzunluk başına düşen doz miktarlarının farklı ortalama iyonizasyon potansiyelleri için derinliğin fonksiyonu olarak değişimi



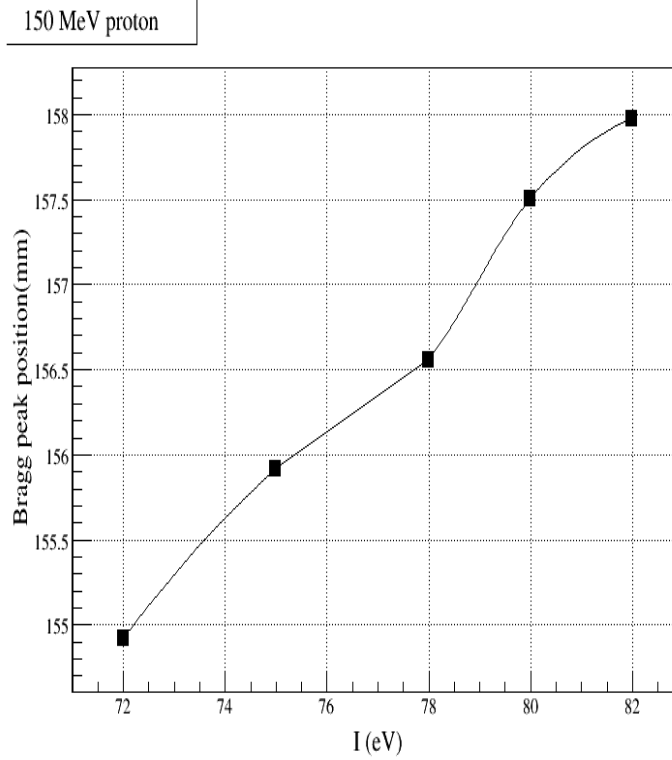
Şekil 5.14. (b) 150 MeV enerjili proton demetlerinin birim uzunluk başına düşen doz miktarlarının farklı ortalama iyonizasyon potansiyelleri için derinliğin fonksiyonu olarak değişimi.

Şekil 5.14. (a) ve (b)'de görüldüğü üzere orta enerji aralığında iyonizasyon potansiyelinin değişimi Bragg pik konumlarında ve yükseltisinde düşük enerji aralığındakine benzer seviyede değişikliğe sebep olur.

Şekil 5.15. (a) ve (b)'de sırasıyla 130 ve 150 MeV enerjili proton demetleri için simülasyonlardan elde edilen Bragg pik konumlarının iyonizasyon potansiyeline bağlı değişimleri verilmiştir.



Şekil 5.15. (a) 130 MeV enerjili proton demetleri için Bragg pik konumunun ortalama iyonizasyon potansiyeline göre değişimi (Çizgiler göze rehberlik yapması içindir).

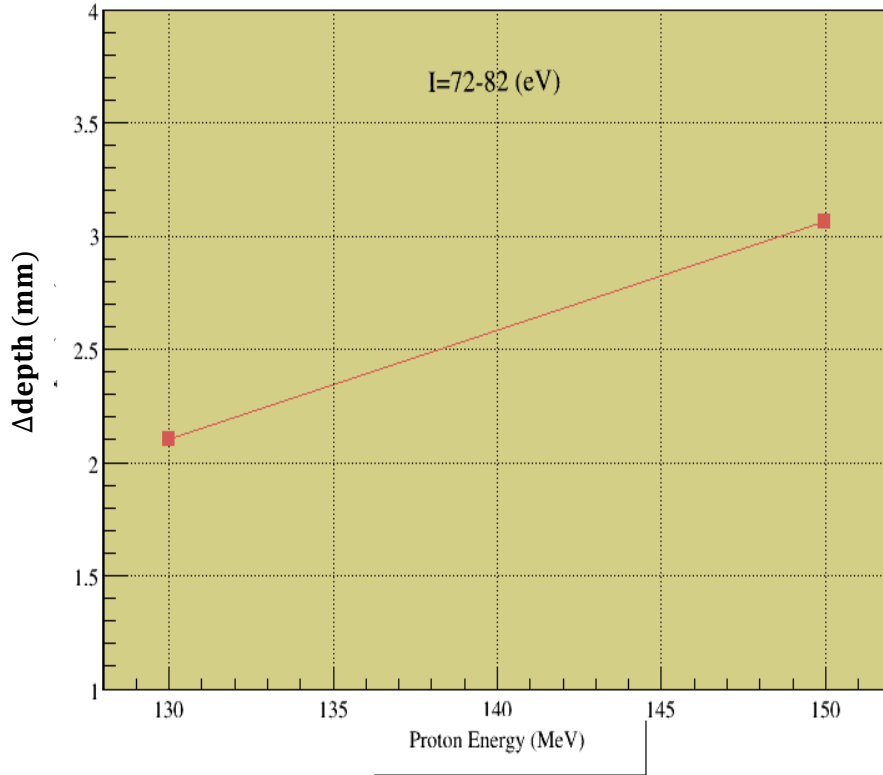


Şekil 5.15. (b) 150 MeV enerjili proton demetleri için Bragg pik konumunun ortalama iyonizasyon potansiyeline göre değişimi (Çizgiler göze rehberlik yapması içindir).

Şekil 5.15. (a) ve (b)'de gösterilen her bir proton enerjisi için Bragg pik konumlarındaki iyonizasyon potansiyeline bağlı değişim değerleri Tablo 2'de ve bu değerlere göre belirlenen pik konumları arasındaki fark ise Şekil 5.16.'da verilmektedir.

Tablo 5.2. İlgilenilen orta enerji aralığındaki proton demetleri için Bragg pik konumlarının ortalama iyonizasyon potansiyeline göre değişimi.

$I(eV)$ $E(MeV)$	72	75	78	80	82	Deney
	Bragg piki konumu(mm)					
130	120.729	121.365	122	122.296	122.835	117.12
150	154.916	155.917	156.55	157.499	157.973	151.384

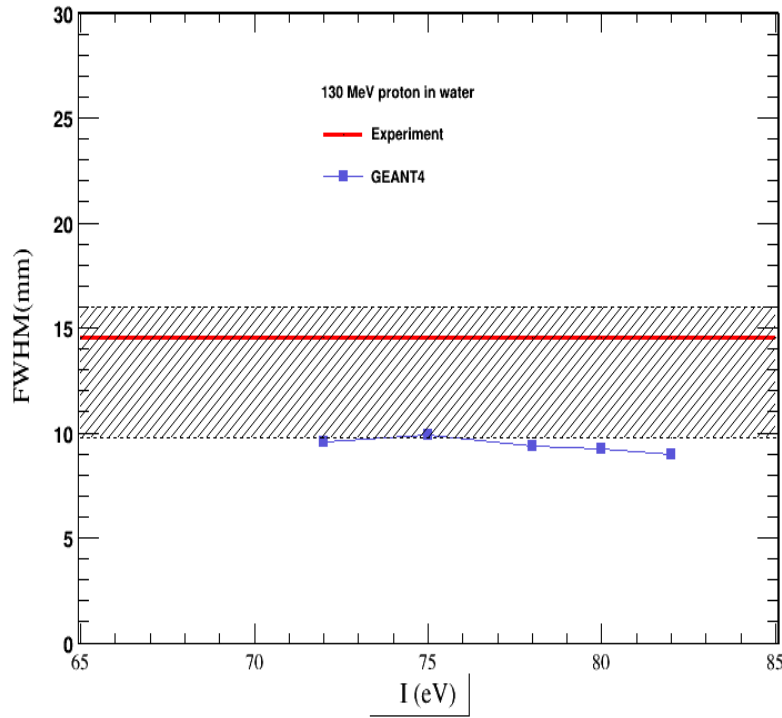


Şekil 5.16. Farklı iyonizasyon potansiyellerinin en düşük (72 eV) ve en yüksek (82 eV) değerlerinin kullanılmasıyla elde edilen Bragg pik konumları arasındaki farkın ilgili proton enerjilerine göre değişimi.

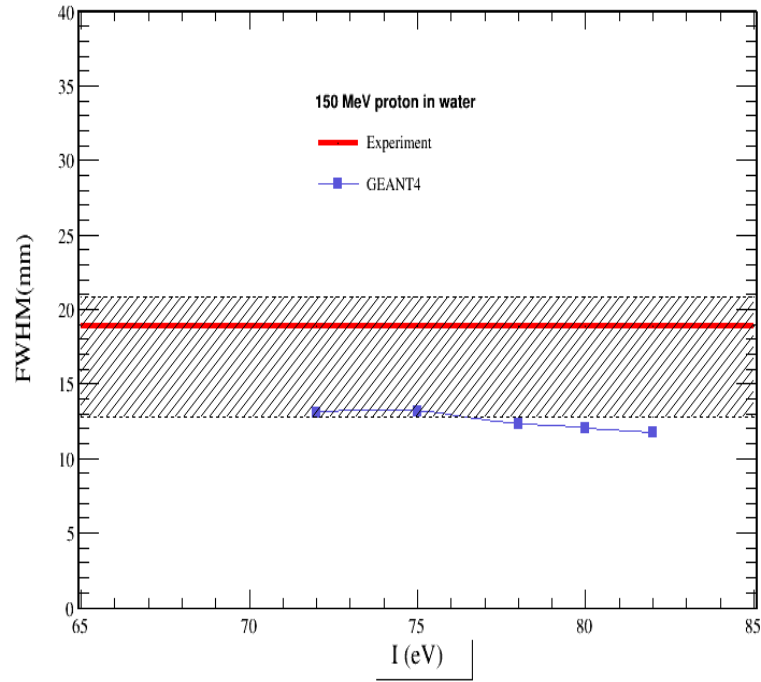


Şekil 5.16.'da en düşük (72 eV) ve en yüksek (82 eV) değerindeki iyonizasyon potansiyellerinin kullanılmasıyla elde edilen Bragg pik konumları arasındaki fark mm cinsinden orta enerji bölgesinde ilgilenilen 130 ve 150 MeV için gösterilmiştir. Şekilde görüldüğü gibi, enerji arttıkça derinlik farkında artış meydana gelmektedir.

Şekil 5.17.'de orta enerji aralığındaki ilgili proton demetleri için FWHM değerinin deneysel değeri (kırmızı çizgi) ile deneysel belirsizlik oranı (taralı alan) ve her bir  $\langle I \rangle$  değeri için simülasyonla elde edilen FWHM değerleri (mavi noktalar) verilmiştir.



Şekil 5.17. (a) 130 MeV enerjili proton demetlerinin iyonizasyon potansiyelinin fonksiyonu olarak FWHM değerleri ve deneysel verilerden elde edilen FWHM değerleri ve istatistiksel belirsizliğiyle beraber deneysel FWHM değeri (Çizgiler göze rehberlik yapması içindir).

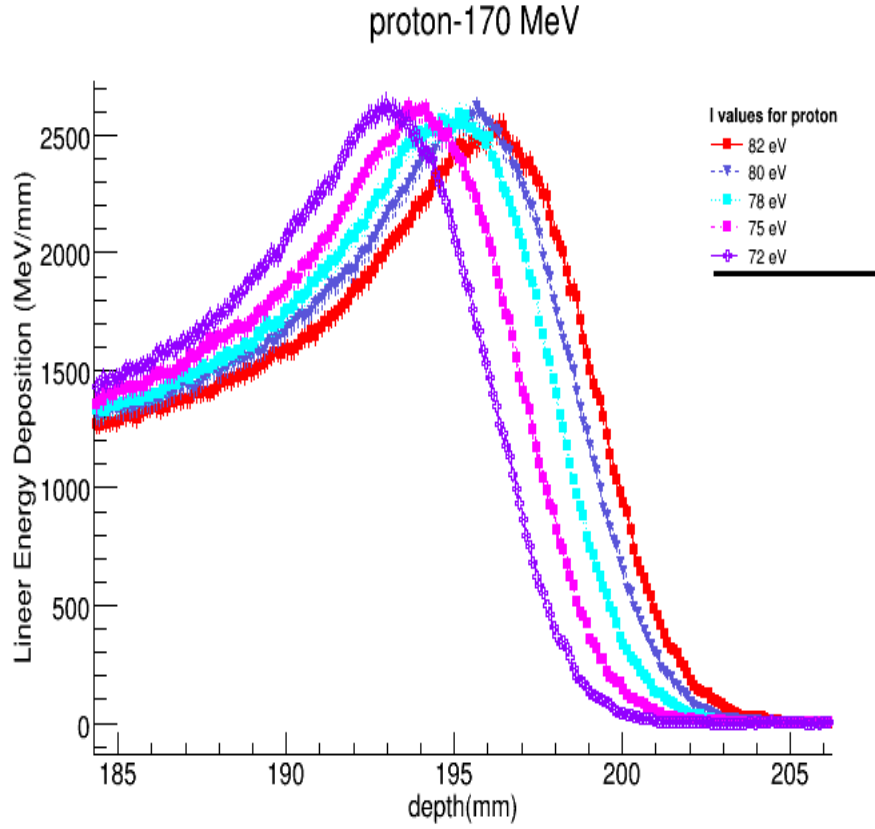


Şekil 5.17. (b) 150 MeV enerjili proton demetlerinin iyonizasyon potansiyelinin fonksiyonu olarak FWHM değerleri ve deneysel verilerden elde edilen FWHM değerleri ve istatistiksel belirsizliğiyle beraber deneysel FWHM değeri (Çizgiler göze rehberlik yapması içindir).

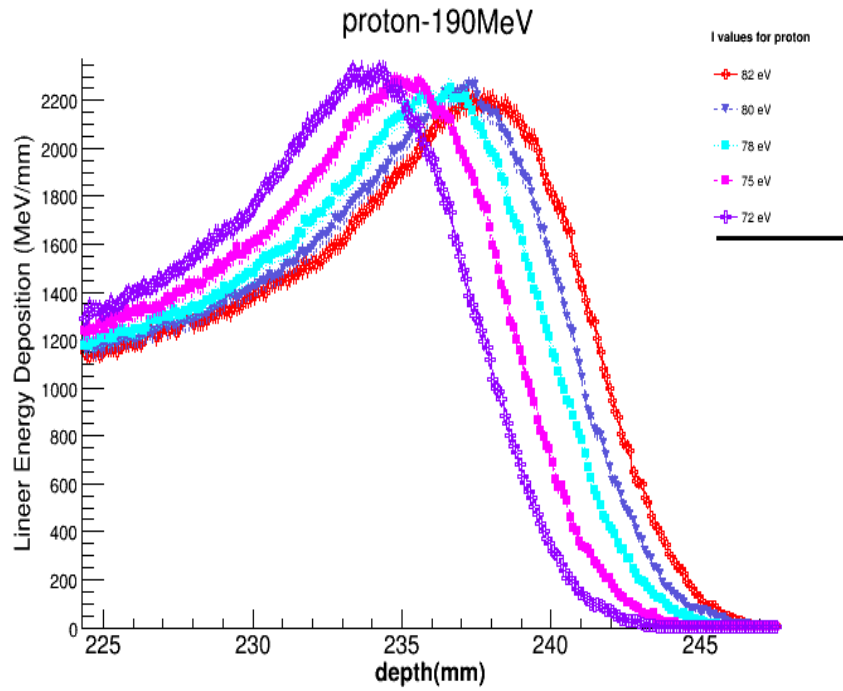
Şekil 5.17. (a) ve (b)'de görüldüğü gibi 130 MeV ve 150 MeV'lik proton enerjileri için simüle edilen FWHM değerleri artan iyonizasyon potansiyeline zayıf bir bağımlılık göstererek azalmakta ve nispeten küçük  $\langle I \rangle$  değerlerinde (72 ve 75 eV) deneysel FWHM ile tutarlılık sergilerken, yüksek  $\langle I \rangle$  değerlerinde (78, 80 ve 82 eV) deneysel belirsizliğin dışında kalmaktadır.

### 5.6.3. Yüksek enerji aralığı

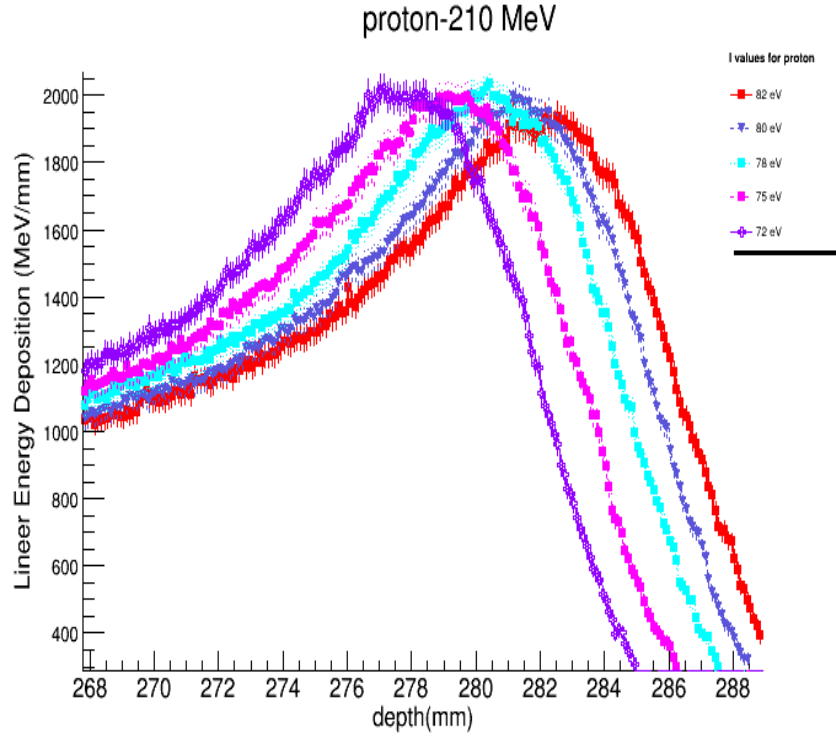
Bu kısımda yüksek enerji aralığındaki (170, 190, 210, 230 MeV) proton demetlerinin sudaki derin doz dağılımlarının farklı ortalama iyonizasyon potansiyellerine bağlı değişimi incelenmiştir.



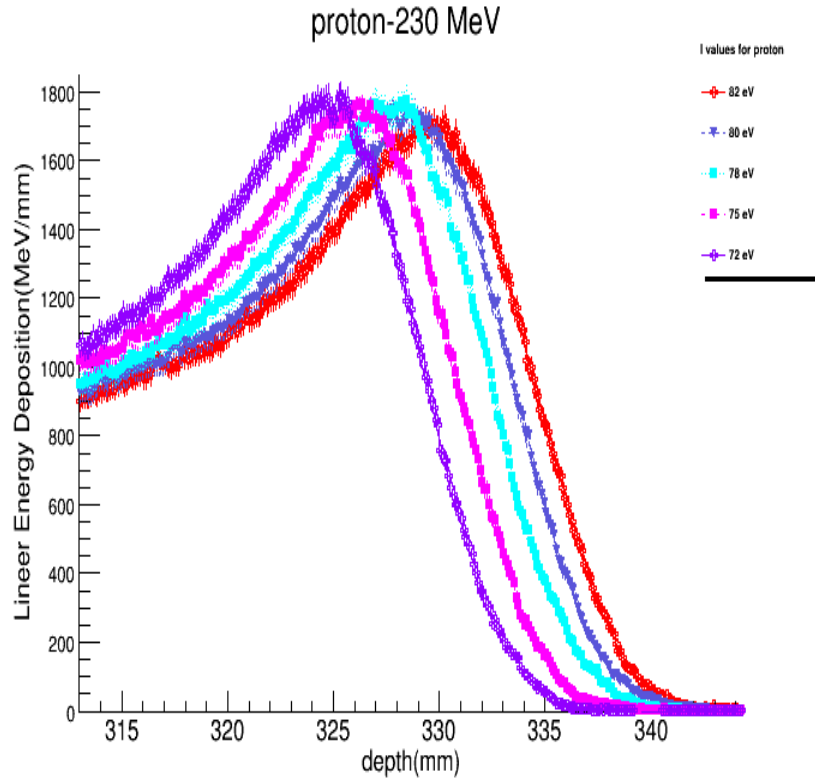
Şekil 5.18. (a) Yüksek enerji aralığındaki 170 MeV enerjili proton demetlerinin birim uzunluk başına düşen doz miktarlarının farklı ortalama iyonizasyon potansiyelleri için derinliğin fonksiyonu olarak değişimi



Şekil 5.18. (b) Yüksek enerji aralığındaki 190 MeV enerjili proton demetlerinin birim uzunluk başına düşen doz miktarlarının farklı ortalama iyonizasyon potansiyelleri için derinliğin fonksiyonu olarak değişimi.

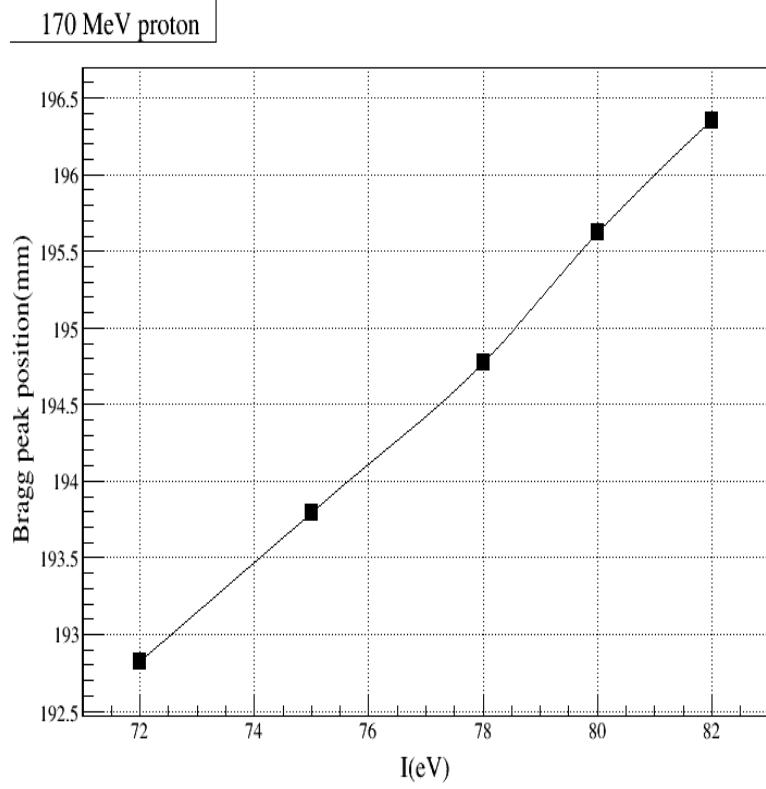


Şekil 5.18. (c) Yüksek enerji aralığındaki 210 MeV enerjili proton demetlerinin birim uzunluk başına düşen doz miktarlarının farklı ortalama iyonizasyon potansiyelleri için derinliğin fonksiyonu olarak değişimi.



Şekil 5.18. (d) Yüksek enerji aralığındaki 230 MeV enerjili proton demetlerinin birim uzunluk başına düşen doz miktarlarının farklı ortalama iyonizasyon potansiyelleri için derinliğin fonksiyonu olarak değişimi.

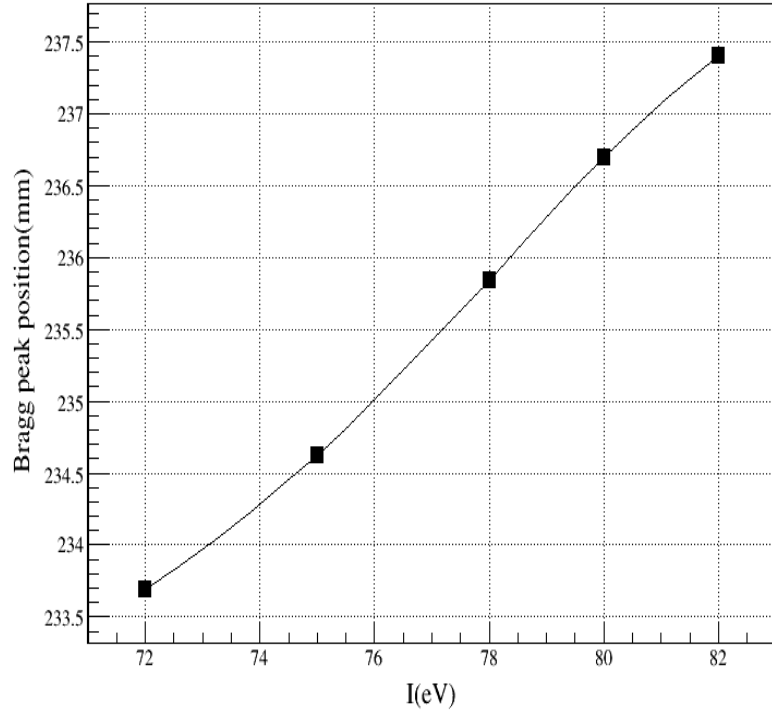
Şekil 5.19. (a), (b), (c) ve (d)'de sırasıyla 170, 190, 210 ve 230 MeV enerjili proton demetleri için elde edilen Bragg pik konumlarının iyonizasyon potansiyeline bağlı değişimleri verilmiştir.



Şekil 5.19. (a) 170 MeV enerjili proton demetleri için Bragg pik konumunun ortalama iyonizasyon potansiyeline göre değişimi (Çizgiler göze rehberlik yapması içindir).

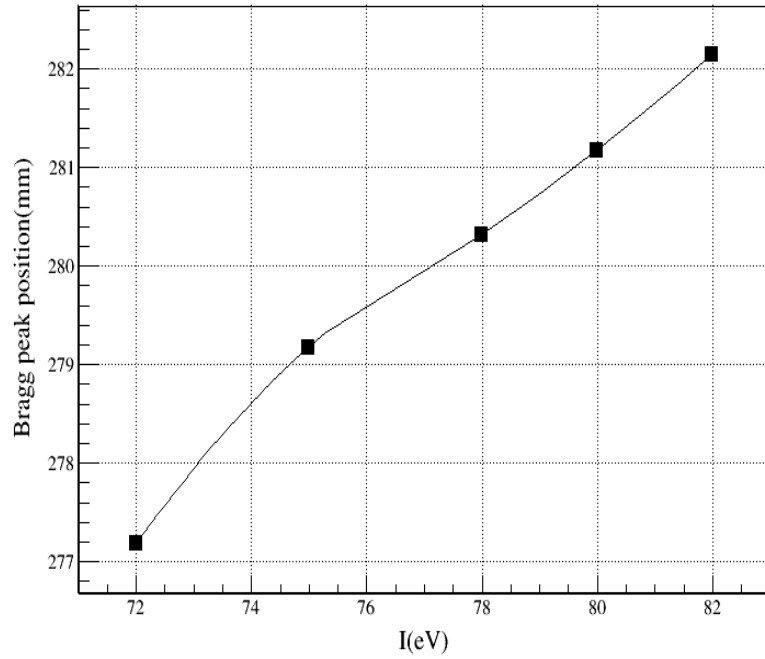
170 MeV enerjili proton demeti için iyonizasyon potansiyelinin 72 eV'dan 82 eV'a değiştirilmesiyle Bragg pik konumundaki artış düşük ve orta enerjili durumlara nazaran nispeten daha fazladır. Enerjinin artırılmasıyla bu fark daha da belirgin hale gelir.

## 190 MeV proton



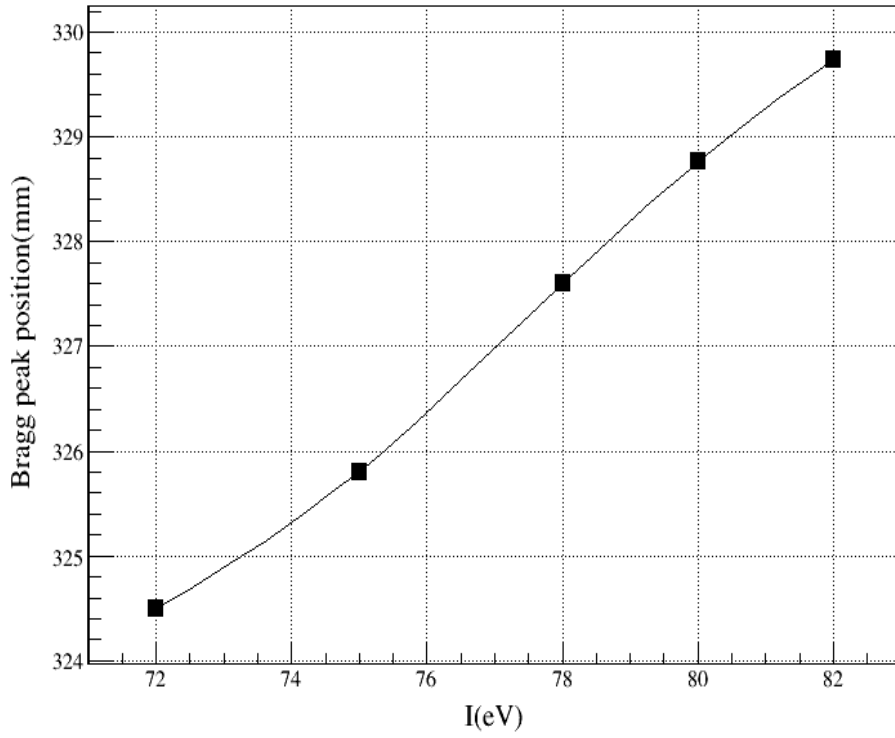
Şekil 5.19. (b) 190 MeV enerjili proton demetleri için Bragg pik konumunun ortalama iyonizasyon potansiyeline göre değişimi (Çizgiler göze rehberlik yapması içindir).

## 210 MeV proton



Şekil 5.19. (c) 210 MeV enerjili proton demetleri için Bragg pik konumunun ortalama iyonizasyon potansiyeline göre değişimi (Çizgiler göze rehberlik yapması içindir).

## 230 MeV proton



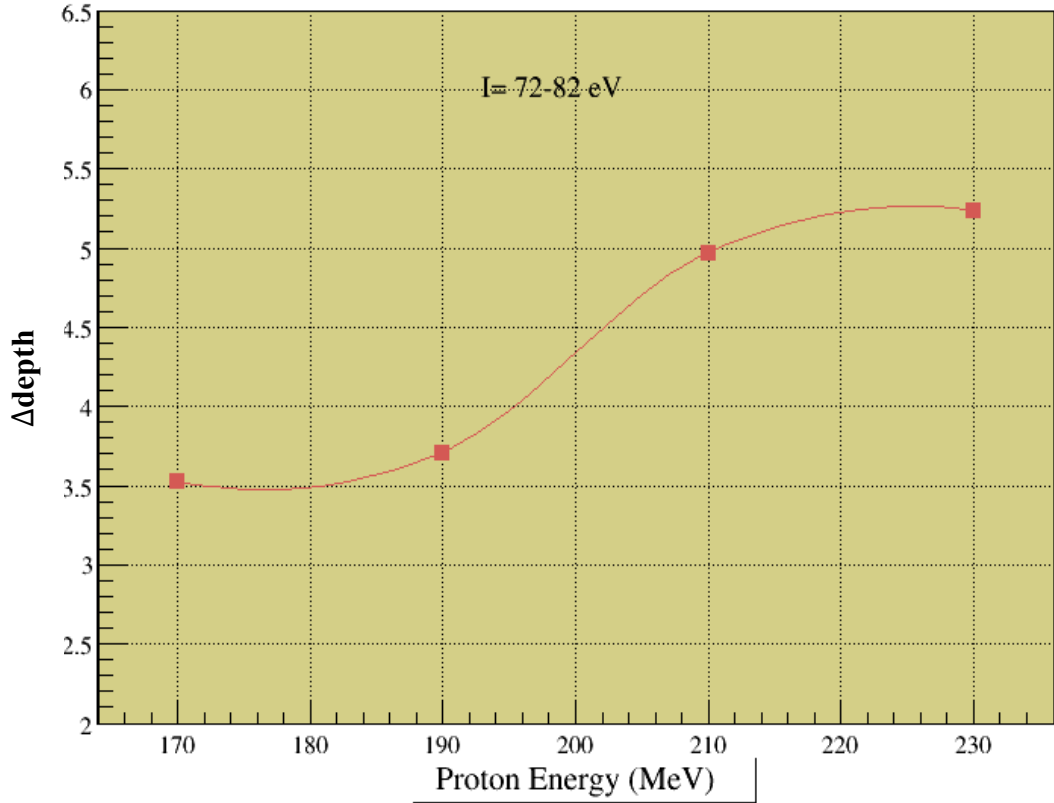
Şekil 5.19. (d) 230 MeV enerjili proton demetleri için Bragg pik konumunun ortalama iyonizasyon potansiyeline göre değişimi (Çizgiler göze rehberlik yapması içindir).

Yüksek enerji aralığında çalışılan her bir proton enerjisi için Bragg pik konumlarındaki iyonizasyon potansiyeline bağlı değişim değerleri Tablo 3'te verilmektedir.

Tablo 5.3. İlgilenilen yüksek enerji aralığındaki proton demetleri için Bragg pik konumlarının ortalama iyonizasyon potansiyeline göre değişimi

$I(eV)$ $E(MeV)$	72	75	78	80	82	Deney
	Bragg pik konumu(mm)					
170	192.825	193.797	194.77	195.62	196.35	188.669
190	233.693	234.623	235.846	236.7	237.4	232.418
210	277.178	279.173	280.319	281.168	282.145	274
230	324.5	325.8	327.6	328.762	329.733	322.9

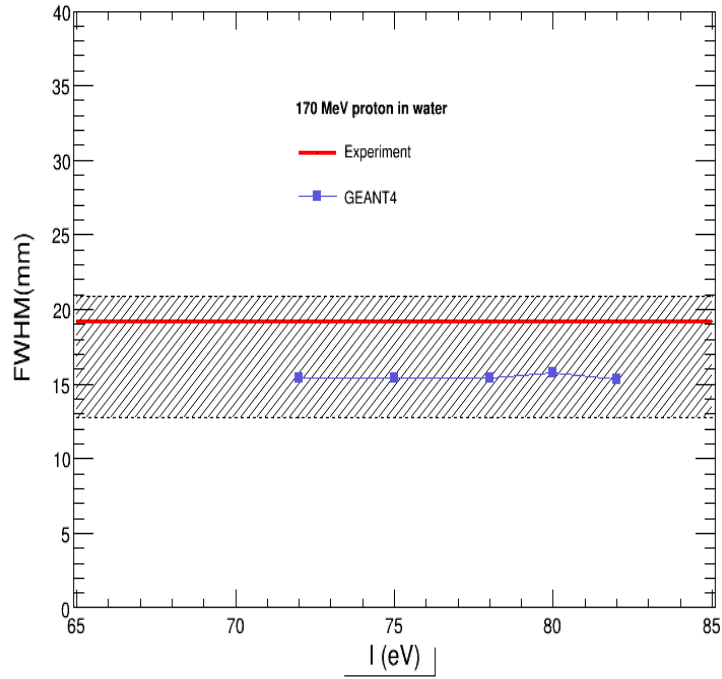
Şekil 5.20.'de en düşük (72 eV) ve en yüksek (82 eV) değerindeki iyonizasyon potansiyellerinin kullanılmasıyla elde edilen Bragg pik konumları arasındaki fark mm cinsinden düşük enerji bölgesinde ilgilenilen her bir enerji için gösterilmektedir.



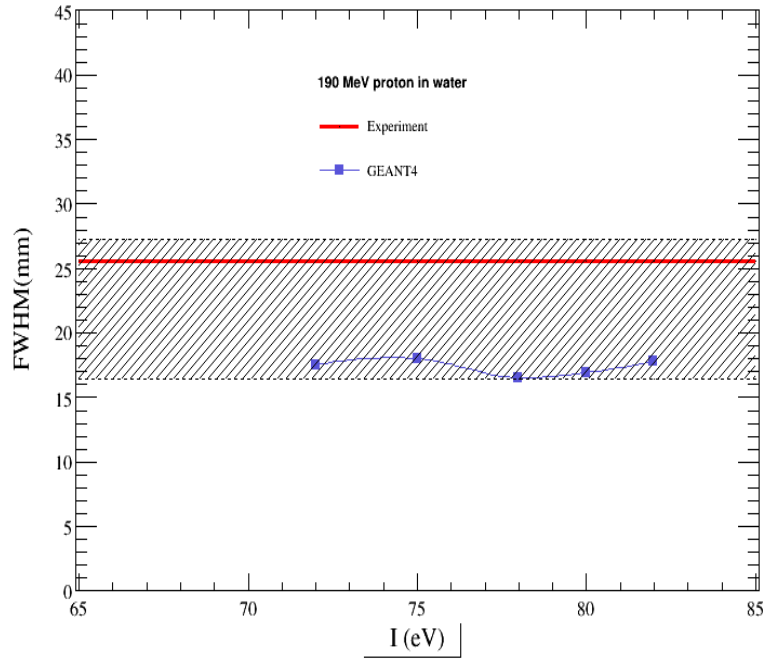
Şekil 5.20. Farklı iyonizasyon potansiyellerinin en düşük (72 eV) ve en yüksek (82 eV) değerlerinin kullanılmasıyla elde edilen Bragg pik konumları arasındaki farkın ilgili proton enerjilerine göre değişimi.

Yüksek enerji aralığı için iyonizasyon potansiyellerine göre çizilen doz dağılımlarında düşük enerji aralığındakilere nazaran Bragg pik konumları açısından nispeten daha belirgin bir farklılık ortaya çıkmaktadır. Şekil 5.21.'de simülasyon sonucu elde edilen, her bir iyonizasyon potansiyeline karşılık gelen FWHM değerleri verilmiştir.

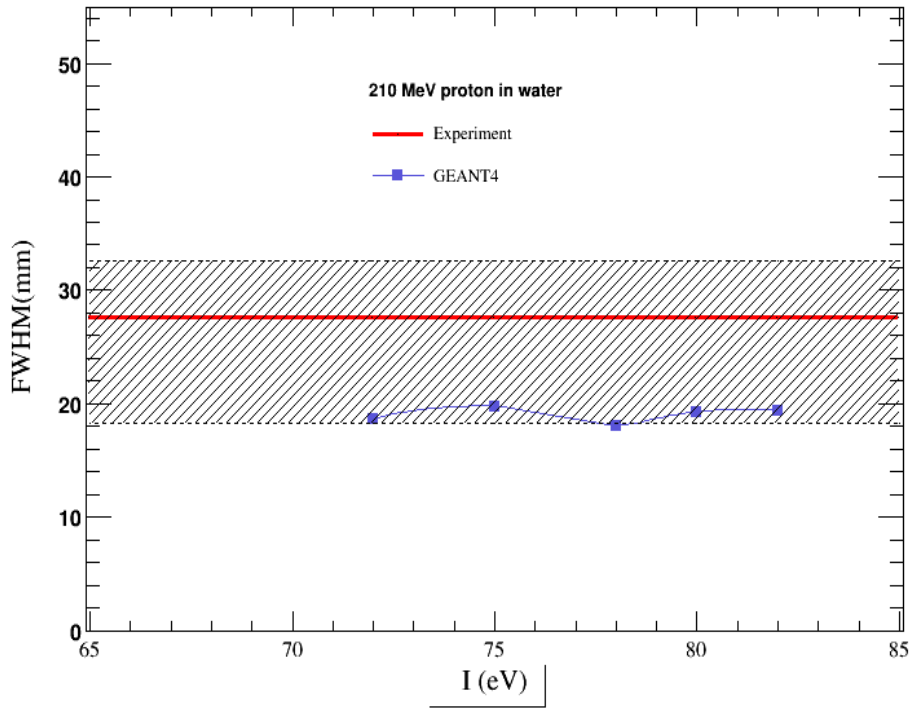




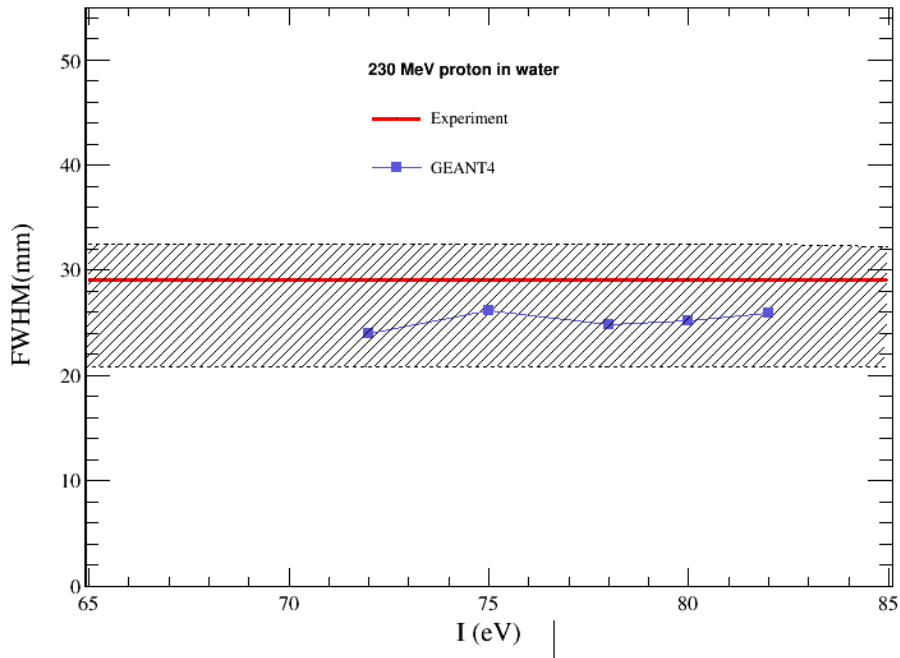
Şekil 5.21. (a) 170 MeV enerjili proton demetlerinin ionizasyon potansiyelinin fonksiyonu olarak FWHM değerleri ve deneysel verilerden elde edilen FWHM değerleri ve istatistiksel belirsizliğiyle beraber deneysel FWHM değeri (Çizgiler göze rehberlik yapması içindir).



Şekil 5.21. (b) 190 MeV enerjili proton demetlerinin ionizasyon potansiyelinin fonksiyonu olarak FWHM değerleri ve deneysel verilerden elde edilen FWHM değerleri ve istatistiksel belirsizliğiyle beraber deneysel FWHM değeri (Çizgiler göze rehberlik yapması içindir).



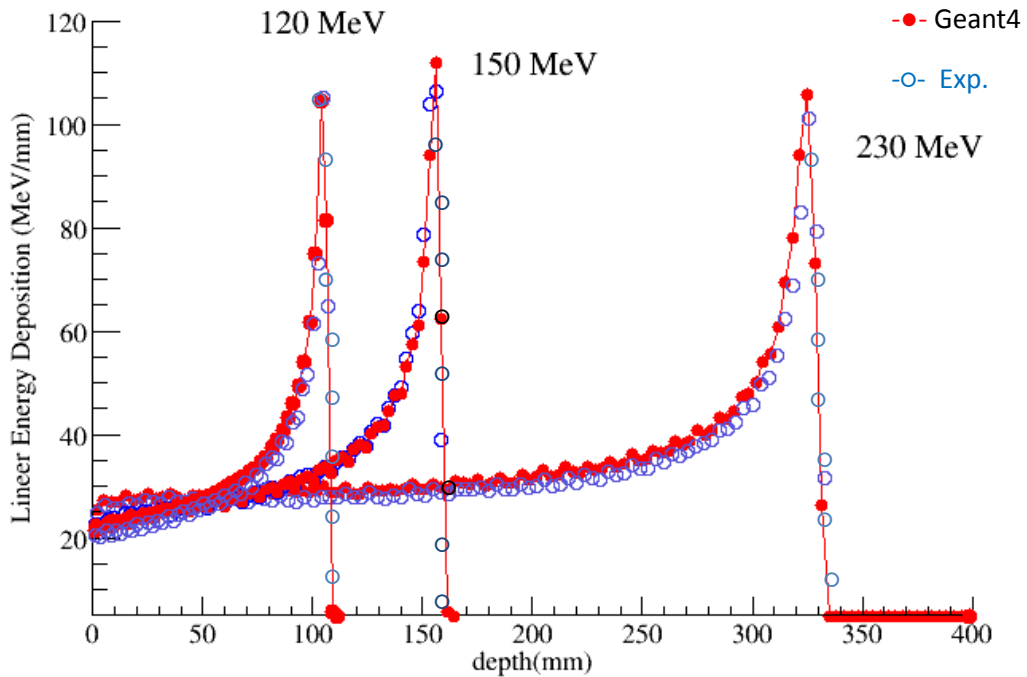
Şekil 5.21. (c) 210 MeV enerjili proton demetlerinin ionizasyon potansiyelinin fonksiyonu olarak FWHM değerleri ve deneysel verilerden elde edilen FWHM değerleri ve istatistiksel belirsizliğiyle beraber deneysel FWHM değeri (Çizgiler göze rehberlik yapması içindir).



Şekil 5.21. (d) 230 MeV enerjili proton demetlerinin ionizasyon potansiyelinin fonksiyonu olarak FWHM değerleri ve deneysel verilerden elde edilen FWHM değerleri ve istatistiksel belirsizliğiyle beraber deneysel FWHM değeri (Çizgiler göze rehberlik yapması içindir).

Şekil 5.21.'de görüldüğü üzere yüksek enerji aralığındaki proton demetlerinin oluşturduğu simülasyon doz dağılımlarından hesaplanan FWHM değerleri iyonizasyon potansiyeline zayıf bir bağımlılık göstermekte ve ilgilenilen tüm enerji değerlerinde deneysel belirsizlik içinde deney sonuçlarıyla tutarlılık göstermektedir.

Sonuç olarak, çalışılan tüm enerji aralıkları dikkate alındığında, çalışılan aralıktaki ortalama iyonizasyon potansiyelinin artmasıyla, daha kapsamlı istatistiksel analiz gerekmektedir birlikte, deneysel değerinden uzaklaşacak şekilde Bragg pik konumunda artış gerçekleştiği, bu nedenle literatürde su ortamı için önerilen en küçük ortalama iyonizasyon potansiyellerinin (72eV ve 75 eV) deneyle daha uyumlu sonuç verdikleri söylenebilir. Bu nedenle ICRU [111] tarafından da önerilen  $\langle I \rangle = 75$  eV değeri ile birlikte, menzil kesmesi ve adım uzunluğunun her biri için 0.01 mm kullanılarak her bir enerji aralığını (düşük, orta ve yüksek) temsil edecek şekilde sırasıyla 120, 150 ve 230 MeV enerjili protonlar için derin doz dağılımları elde edilmiş ve sonuçlar RPTC'nin sonuçlarıyla karşılaştırmıştır. Sonuçlar 5.22'de gösterilmektedir. Bu sonuçlara göre, yukarıda sözü geçen parametrelerin kullanılmasıyla elde edilen simülasyon sonuçları, deneysel sonuçlarla oldukça tutarlılık göstermektedir.



Şekil 5.22. Su ortamına gönderilen 120, 150 ve 230 MeV enerjili proton demetlerinin simülasyonla elde edilen derin doz dağılımlarının RPTC'den elde edilen deneysel veriyle karşılaştırılması.

## BÖLÜM 6. SONUÇ

Bu tez çalışmasında proton terapi için uygun enerji aralığındaki proton demetlerinin su ortamındaki derin doz dağılımları Geant4 simülasyon programından yararlanılarak elde edilmiştir. Tez kapsamında Geant4'te kullanılan fizik modelleri, çeşitli Geant4 parametreleri (menzil kesmesi ve adım uzunluğu) literatürde su ortamı için önerilen aralıktaki ortalama iyonizasyon potansiyelleri kullanılarak simülasyon çalışmaları yapılmış ve sonuçlar mevcut deneysel veriyle karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre simülasyonlarda kullanılan fizik modellerinin doz dağılımı üzerinde önemli etkisi olduğu görülmüş, elektromanyetik etkileşmeler için standardNR, hadronik etkileşmeler için elastic ve QGSP\_BIC\_EMY modellerinin kullanımıyla deneyle uyumlu sonuçlar verdiği anlaşılmıştır. Ayrıca, Geant4 parametrelerinden menzil kesmesi ve adım uzunluğunun doz dağılımına etkisi araştırılmış ve hem deneysel uyum hem de simülasyon zamanı açısından, söz konusu parametrelerden her ikisi için 001 mm'nin uygun olduğu sonucuna varılmıştır. Son olarak da farklı ortalama iyonizasyon potansiyelleri kullanılarak, çeşitli enerjilerdeki proton demetleri için simülasyonlar yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre ortalama iyonizasyon potansiyelinin artmasıyla, çalışılan tüm enerji aralıkları için deneysel değerinden uzaklaşacak şekilde protonların Bragg pik konumlarında artış meydana gelmiştir. Bu nedenle literatürde su için önerilen en küçük ortalama iyonizasyon potansiyellerinin (72 eV ve 75 eV) deneysel veriyle daha uyumlu sonuç verdikleri ve tüm enerji aralıkları için kullanımının önerilebileceği sonucuna varılmıştır.

## **KAYNAKLAR**

- [1] Surdutovich, E. et al., Ion-induced electron production in tissue-like media and DNA damage mechanisms, *Eur. Phys. J. D*, vol. 51, 63–71, 2009.
- [2] Jackson, S., Sensing and repairing DNA double-strand breaks, *Carcinogenesis*, vol. 23, 68-696, 2002.
- [3] Dizdaroglu, M., Jaruga, P., Birincioglu, M., Rodriguez, H., Free radical-induced damage to DNA: mechanisms and measurement, *Free Radic Biol Med.*, vol. 32, 1102-15, 2002.
- [4] Rubin, P. and Casarett, G.W., *Clinical Radiation Pathology*, Philadelphia, WB Saunders, 396-422, 1968.
- [5] Juan, C.C. et al., Depth-Dose distribution of proton beams using inelastic-collision cross sections of liquid water, *Nucl. Instr. and Meth. in Phys. Research B*, vol. 269, 189-196, 2011.
- [6] Roentgen, W.C.: Ueber eine neue Art von Strahlen, *Sitzungs Berichte der Physikalisch-medizineschen, Gessellschaft zu WURZBURG.*, Sitzung 30, 132-141, Jahrgang, 1895.
- [7] D., Schulz-Ertner and Tsujii, H., Particle radiation therapy using proton and heavier ion beams, *J. Clin. Oncol.*, vol. 25, 953–964, 2007.
- [8] Becquerel, A.H., Sur les radiations emises par phosphorescence, *Compt. Rend. Acad. Sci.*, vol. 122, 420–421, 1896.
- [9] Alpen, E. L., *Radiation Biophysics*, Academic, San Diego, 1998.
- [10] Curie, P., Curie, M., Sur une substance nouvelle radioactive, contenue dans la pechblende, *Compt. Rend. Acad. Sci.*, vol. 127, 175, 1898.
- [11] Lyon, T.G., *The Roentgen rays as a cure for disease*, vol. 1, 326, 1896.
- [12] C. Beck, *Roentgen Ray Diagnosis and Therapy*, Appleton, London, 1904.
- [13] L. Freund, *Elements of General Radiotherapy for Practitioners*, Rehman, New York, 1904.

- [14] Kaplan, H.S., Basic principles in radiation oncology., vol. 39, 689–693, 1977.
- [15] Bergonie, J. and Tribondeau, L., Interpretation of some results of radiotherapy and an attempt at determining in logical technique of treatment, *Radiat. Res.*, vol. 11, 587, 1959.
- [16] Coolidge, W.D., A powerful Roentgen ray tube with a pure electron discharge, *Phys. Rev.*, vol. 2, 409–413, 1913.
- [17] Prasad, Kedar N. , *Handbook of Radiobiology*, Boca Raton : CRC handbook of radiology, 1995.
- [18] Regaud,C. and Ferroux,R., Discordance des effets de rayons X, d’une part dans la peau, d’autre part dans le testicule, par le fractionnement de la dose. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, vol. 97, 431–434, 1927.
- [19] Coutard, H., *Principles of X-ray therapy of malignant disease*, vol. 2, 1–12, 1934.
- [20] Tubiana, Maurice et al., *Introduction To Radiobiology*, 1990.
- [21] Slater, J.M.: From x-rays to ion beams: A short history of radiation therapy. In: Linz U (ed): *Ion Beam Therapy, Biological and Medical Physics, Biomedical Engineering Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag*, 3-1.
- [22] Beaulieu, Luc et al., TG-186: Model-based dose calculation techniques in brachytherapy, *Med. Phys.*, vol. 39, 2012.
- [23] International Commission on Radiation Units and Measurements, “Tissue substitutes in radiation dosimetry and measurement, ICRU Report No. 44, ICRU Publications, Bethesda, MD, 1989.
- [24] International Commission on Radiological Protection, *Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: Reference values*, ICRP Publication No. 89, Pergamon, Oxford, 2002.
- [25] Goitein, M., Jermann, M., The relative costs of proton and X-ray radiation therapy, *Clinical Oncology*, vol. 15, 37-50, 2003.
- [26] Hendee, William R., Ibbott, Geoffrey S., Hendee , Eric G., *Radiation Therapy Physics*,1997.
- [27] Ravichandran, R., Has the time come for doing away with Cobalt-60 teletherapy for cancer treatments, *Journal of Medical Physics* 34, vol. 2, 63, 2009.

- [28] Amaldi, U., Kraft, G., Radiotherapy with beam of carbon ions, *Rep. Prog. Phys.*, vol. 68, 1861-1882, 2005.
- [29] Hainfeld, James F. et al., Radiotherapy enhancement with gold nanoparticles, *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 60, vol. 8, 977-985, 2008.
- [30] Woodard, H.Q. and D. R., White, The composition of body tissues, *The British journal of radiology*, vol.59, 1209-1218, 1986.
- [31] Paris, O. et al., Analysis of the hierarchical structure of biological tissues by scanning X-ray scattering using a micro-beam, *Cellular and molecular biology*, Noisy-le-Grand, France, vol.46, 993-1004, 2000.
- [32] Pawlicki, Todd et al., *Hendee's Radiation Therapy Physics*, John Wiley & Sons, 2016.
- [33] Popovtzer, Aron and Eisbruch, A., *Radiotherapy for Head and Neck, Cancer, Cummings Otolaryngology*, vol. 76, 1088-1109, 2015.
- [34] Raju, M. R., *Heavy particle radiotherapy*, Elsevier, 2012.
- [35] Gray, L.H., Conger, A.D. et al., *Brit. J. Radiol.*, vol.26, 638, 1953.
- [36] Thomlinson, R.H., Gray, L.H., *Br. J. Cancer*, vol.11,539–549, 1955.
- [37] Durante, M. and J. S., Loeffler, Charged particles in radiation oncology, *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, vol. 7, 37–43, 2010.
- [38] Smith, A.R., Vision 20/20: proton therapy, *Med. Phys.*, vol. 36, 556–568 2009.
- [39] Jakel, O., Karger, C.P. and Debus, J., The future of heavy ion radiotherapy, *Med. Phys.*, vol. 35, 5653–5663, 2008.
- [40] Gunma University Heavy Ion Medical Center, webpage, <http://heavy-ion.showa.gunma-u.ac.jp/en/index.html>, Erişim tarihi: 20.10.2015.
- [41] Wilson, RR, Radiological use of fast protons, *Radiol.* 47: 487-491 (1946); also see, Wilson, RR, Foreword to the Second Int. Symp. on Hadron-therapy, in *Adv. in Hadrontherapy*, (U Amaldi, B Larsson, Y Lemoigne, eds.), Excerpta Medica, Elsevier, Int. Congress Series 1144: ix-xiii, 1995.
- [42] Tobias, C.A, Anger, H.O. and Lawrence, J.H, Radiological Use of High Energy Deuterons and Alpha Particles, *Am. J. Roentgenol*, vol.67, 1-27, 1952.
- [43] Chen, G. T. et al., Heavy charged particle radiotherapy, *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.*, vol. 10, 499–529, 1981.

- [44] These early clinical studies were reviewed in: RAJU, MR, The History of Ion Beam Therapy, in *Ion Beams in Tumor Therapy* (Ute Lintz, ed.), Chapman & Hall, 3-9, 1995.
- [45] Slater, JM et al., An integrated hospital-based facility for proton beam radiation therapy, *Proc. of the NIRS International Workshop on Heavy Charged Particle Therapy and Related Subjects* (ed. by A. Itano and T. Kanai), July 1991, Chiba, Japan, 82-91, 1991.
- [46] Castro J. R. et al., Experience in charged particle irradiation of tumors of the skull base: 1977–1992, *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.*, vol. 29, 647–655, 1994.
- [47] Particle Newsletter 36, edited by J. Sisterson, Harvard Cyclotron Laboratory, Harvard University, Boston, 2005.
- [48] Castro, J.R., Results of heavy ion radiotherapy, *Radiat. Environ. Biophys.* <http://dx.doi.org/10.1007/BF01210545>, vol. 34, 45–48, 1995.
- [49] Smith, Alfred R., Proton Therapy, *Phys. Med. Biol.*, vol.51, R491–R504, 2006.
- [50] Hirao, Y, et al., Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba – A Design Summary and Update –Division of Accelerator Research, Report NIRS-M-89, HIMAC-001, National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan, 1992.
- [51] Bert, C., S. O., Grözinger, and E., Rietzel, Quantification of interplay effects of scanned particle beams and moving targets, *Phys. Med. Biol.*, vol. 53, 2253–2265, 2008.
- [52] Bragg, W., 1905, “On the  $\alpha$ -particles of radium and their loss of range in passing through various atoms and molecules,” *Philos. Mag.* 10, 318–340.
- [53] Park, So-Hyun et al., Variation of Bragg Curve Characteristic Induced by Changing the Position of Inhomogeneous Material: Geant4 Simulation Study, *Journal of the Korean Physical Society*, vol. 58, 187-197, 2011.
- [54] Auburger, The need for hadron Therapy: An historical overview <http://enlight.web.cern.ch/enlight/Meeting3-4May07/Presentations/07-Auberger.pdf>.
- [55] Lee, Michael, An empirical method to build up a model of proton dose distribution for a radiotherapy treatment-planning package, *Phys. Med. Biol.*, vol. 38, 989-998, 1993.



- [56] Cirrone, G.A.P., Monte Carlo Based Implementation of an Energy Modulation System for Proton Therapy, IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, vol. 4, 2133-2137, 2004.
- [57] Paganetti, Harald, Proton Therapy Physics, CRC Press, 2011.
- [58] Karger, C.P. and Jakel, O., Current status and new developments in ion therapy, *Strahlenther. Onkol.*, vol. 183, 295–300, 2007.
- [59] Minohara, S. et al., Respiratory gated irradiation system for heavy-ion radiotherapy, *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.*, vol. 47, 1097-1103, 2000.
- [60] Chu, W. T. et al., Instrumentation for treatment of cancer using proton and light-ion beams, *Rev. Sci. Instrum.*, vol.64, 2055-2122, 1993.
- [61] Kraft, G., Tumor Therapy with heavy charged particles, *Prog. Part. Nucl. Phys.*, vol. 45, 473-544, 2000.
- [62] ICRU, ICRU Report 51, quantities and Units Radiation Protection Dosimetry (International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD), 1993.
- [63] Paul, H. et al., The ratio of stopping powers of water and air for dosimetry applications in tumor therapy, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B*, vol. 256, 561–564, 2007.
- [64] Berger, M.J. et al., ESTAR, PSTAR and ASTAR: Computer Programs for Calculating Stopping-Power and Range Tables for Electrons, Protons and Helium Ions (Version 1.2.2), Gaithersburg, MD: National Institute of Standards and Technology, 2000.
- [65] Bichsel, H. and T., Hiraoka, Energy loss of 70 MeV protons in elements, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B*, vol. 66, 345-351, 1992.
- [66] Kumazaki, Y. et al., Determination of the mean excitation energy, of water from proton beam ranges, *Radiat. Meas.*, vol. 42, 1683-1691, 2007.
- [67] Schardt, Dieter et al., Heavy-ion tumor therapy: Physical and radiobiological benefits, *Rev. of Modern Phys.*, vol. 82, 383-425, 2010.
- [68] Bethe, H., Zur theorie des durchgangs schneller korpuskularstrahlen durch materie, *Ann. Phys.*, vol. 397, 325–400, 1930.
- [69] Fano, U., Penetration of protons, alpha particles, and mesons, *Annu. Rev. Nucl. Sci.*, vol. 13, 1–66, 1963.
- [70] Ziegler, J.F., The Stopping Energetic Light Ions in Elemental Matter, *J. Appl. Phys / Rev. Appl. Phys.*, vol. 85, 1249-1272, 1999.

- [71] Schwab, T., Ph.D. Thesis, GSI Report 91-10, 1991.
- [72] Malathi, Y., Recent Advancements in System modelling Applications: Proceedings of National System Conference 2012, Springer Publishing Company, Incorporated, 2013.
- [73] Paganetti, Harald, Technol. Cancer Res. Treat, vol. 2, 413-426, 2003.
- [74] Weber, U. and Kraft, G., Comparison of carbon ions versus protons, Cancer J. vol. 15, 325–332, 2009.
- [75] Hollmark, M. and Uhrdin, J. et al., Influence of multiple scattering and energy loss straggling on the absorbed dose distributions of therapeutic light ion beams: I. Analytical pencil beam model. Phys. Med. Biol., vol. 49, 3247–3265, 2004.
- [76] Linz, U.(ed.), Ion Beam Therapy, Biological and Medical Physics, Physical and Biological Rationale for using Ions in Therapy, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2012.
- [77] Fausti, Federico, Development of the readout for an innovative monitor chamber for Hadrontherapy applications, PhD thesis, 2012.
- [78] Gora, Joanna, WP13- D.2. Dose computation for light ions, April 2011.
- [79] IAEA, Dose Reporting in Ion Beam Therapy, June, 2007.
- [80] Haettner, E., Master of Sci. Thesis, KTM, Stockholm, 2006.
- [81] Mairani, Andrea, Nucleus-Nucleus Interaction Modelling and Applications in Ion Therapy Treatment Planning, PhD Thesis, Pavia, Italy, 2007.
- [82] Matsufuji, N. Et al., Spatial fragment distribution from a therapeutic pencil-like carbon beam in water, Phys. Med. Biol., vol. 50, 3393–3403, 2005.
- [83] [www.med.harvard.edu.tr](http://www.med.harvard.edu.tr), Erişim Tarihi: 18.05.2016.
- [84] Linear Energy Transfer, Technical Report 16, International Commission on Radiation Units and measurements (ICRU), Washington DC, 1970.
- [85] Berger, M.J., Penetration of Proton Beams Through Water I. Depth-dose Distribution, Spectra and LET Distribution, NISTIR Publication 5226, National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD, 1993.
- [86] Belli, M. et al., RBE-LET relationship for the survival of V79 cells irradiated with low-energy protons, Int. J. Radiat. Biol., vol. 55, 93-104, 1989.

- [87] Majrabi, M.M., Hadron Therapy for Cancer Using Heavy Ions, dissertation, University of Surrey, 2009.
- [88] Tobias, C.A. et al., Molecular and cellular radiobiology of heavy ions, *Int. J. Radiat. Biol. Phys.*, vol.8, 2109–2120, 1982.
- [89] Tilikidis, A. et al., Influence of radiation quality changes on microdosimetric variance and dose-response relations. *Radiat. Protect. Dosim.*, vol. 52, 43-49, 1994.
- [90] Wambersie, A. et al., The RBE issues in ion-beam therapy: Conclusions of a joint IAEA/ICRU working group regarding quantities and units, *Radiat. Prot. Dosim.*, vol. 122, 463–470, 2006.
- [91] Purdy, J.A et al., *Technical Basis of Radiation Therapy: Practical Clinical Applications*, Springer Science & Business Media, 2012.
- [92] Gray, L.H. Radiobiologic basis of oxygen as a modifying factor in radiation therapy. *Am. J. Roentgenol*, vol.85, 803-815, 1961.
- [93] Churchill-Davidson, I., The oxygen effect in radiotherapy *Proc. Roy. Soc. Med.*, vol. 57, 635-638, 1964.
- [94] Ulam, S.M., *Adventures of Mathematician*, Scribner, p. 148, 1976.
- [95] Neumann, J. von and Ulam, On Combination of Stochastic and Deterministic Processes: Preliminary Report, *Bull of the Am. Mathematical Soc.*, vol. 53, 11-20, 1947.
- [96] Haigh, Thomas et al., *Los Alamos Bets on ENIAC: Nuclear Monte Carlo Simulations*, 1947-1948.
- [97] Carter, L.L. and Cashwell E.D., Particle transport simulation with the Monte Carlo method, TID-26607, Published by the US National Technical Information Center, Energy Research and Development Administration, 1975.
- [98] Agostinelli, S. et al., Geant4—a simulation toolkit, *Nucl. Instrum. Meth. A*, vol. 506, 250–303, 2003.
- [99] MCNP web site, available online at: “<https://mcnp.lanl.gov>”, Erişim Tarihi: 18.04.2015.
- [100] Amako, K. et al., Proceedings of CHEP94, San Francisco, CA, USA, LBL-35822 CONF-940492.
- [101] GEANT—Detector description and simulation tool, CERN Program Library Long Write-up W5013, CERN, Geneva.

- [102] Dellacqua, A. et al., Geant4: an object-oriented toolkit for simulation in HEP, CERN/DRDC/94-29 DRDC/P58, 1994.
- [103] Apostolakis, J. et al., Geometry and physics of the Geant4 toolkit for high and medium energy applications, *Radiat. Phys. Chem.*, vol. 78, 859–873, 2009.
- [104] Geant4 web site, available online at; “<http://geant4.cern.ch>”, Erişim tarihi: 17.03.2014.
- [105] Burkhardt, H. et al., Geant4 standard electromagnetic package for HEP applications, Nuclear Science Symposium Conference Record 2004, IEEE, vol. 3, 1907-1910, 2004.
- [106] Folger G, Ivanchenko V. N. and Wellisch J.P., *Eur. Phys. J. A*, vol. 21, 404-17, 2004.
- [107] Brons, S. et al., The role of nuclear reactions in Monte Carlo calculations of absorbed and biological effective dose distributions in hadron therapy, 12th International Conference on Nuclear Reaction Mechanisms, 15 - 19 Jun, Villa Monastero, Varenna, Italy, 2009.
- [108] Pshenichnov, Igor, Mishustin, Igor and Greiner, Walter, Neutrons form fragmentation of light nuclei in tissue-like media: a study with Geant4 toolkit, *Phys. Med. Biol.*, vol. 50, 5493-5507, 2005.
- [109] Chu, W.T, Ludewigt, B.A. and Renner, T.R., Instrumentation for treatment of cancer using proton and light-ion beams, *Rev. Sci. Instrum.*, vol. 64, 2055–122, 1993.
- [110] <http://www.rptc.de/fileadmin>, Erişim Tarihi: 25.01. 2012.
- [111] Bethesda, MD : ICRU Report 49 : Stopping Powers and Ranges for Protons and Alpha Particles, 1993.
- [112] Geant4 Electromagnetic Standard Working Group, 2009.
- [113] Zahra, N. et al., Influence of Geant parameters on dose distribution and computation time for carbon ion therapy simulation, *Phys. Med.*, vol. 26, 202-208, 2010.
- [114] Fano, U., Chr., Studies in Penetration of Charged Particles in Matter, *Nucl. Sci. Rpt. 39*, U.S., National Academy of Sciences, Washington, 1–338, 1964.
- [115] J.F. Ziegler, Handbook of Stopping Cross-Sections for Energetic Ions in All Elements, Pergamon Press, 1980.

- [116] Paul, H. and Schinner, A., Empirical stopping power tables for ions from  ${}^3\text{Li}$  to  ${}^{18}\text{Ar}$  and from 0.001 to 1000 MeV/nucleon in solids and gases, *Atom. Data Nucl. Data Tables*, vol. 85, 377–452, 2003.
- [117] Nabipour, J., Soltani et al., Sensitivity of the Bragg peak curve to the Average Ionization potential of the stopping medium, *Rom. J. Phys.*, vol. 54, 321–330, 2008.

## **ÖZGEÇMİŞ**

Asiye TOK Sakarya'da dünyaya geldi. Ortaokul ve lise öğrenimini Adapazarı İmam Hatip Lisesi'nde tamamladı. 2008 yılında Sakarya Üniversitesi Fizik Bölümü'nden birincilikle mezun oldu. Aynı yıl Sakarya Üniversitesi Fizik Bölümü'nde başladığı yüksek lisans eğitimini 2010 yılında tamamladı. Akabinde lisansüstü eğitime devam ederek, 2010 yılında Sakarya üniversitesi Nükleer Fizik Anabilim dalında doktora eğitimine başladı.