

T.C.
İSTANBUL AYDIN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



RADYOTERAPİ İLE RETİNABLASTOMA TEDAVİSİNDE
GATE BENZETİMLERİ YOLUYLA YENİ DOZİMETRİK
YÖNTEMLERİN ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İbrahim Etem GÜL

Sağlık Fiziği Anabilim Dalı
Sağlık Fiziği Programı

ARALIK, 2022

T.C.
İSTANBUL AYDIN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



RADYOTERAPİ İLE RETİNABLASTOMA TEDAVİSİNDE
GATE BENZETİMLERİ YOLUYLA YENİ DOZİMETRİK
YÖNTEMLERİN ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İbrahim Etem GÜL
(Y1916.020013)

Sağlık Fiziği Anabilim Dalı
Sağlık Fiziği Programı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Ayşe KARADENİZ YILDIRIM

ARALIK, 2022

ONAY FORMU

ONUR SÖZÜ

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum “Radyoterapi ile Retinablastoma Tedavisinde Gate Benzetimleri Yoluyla Yeni Dozimetrik Yöntemlerin Araştırılması” adlı çalışmanın, tezin proje safhasından sonuçlanmasına kadarki bütün süreçlerde bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurulmaksızın yazıldığını ve yararlandığım eserlerin Bibliyografya da gösterilenlerden olduğunu, bunlara atıf yapılarak yararlanılmış olduğunu belirtir ve onurumla beyan ederim (23/09/2022).

İbrahim Etem GÜL

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın hazırlanmasında, bana her konuda rehberlik eden, desteğini, bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen ve her daim motive eden değerli tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Ayşe KARADENİZ YILDIRIM'a ve Doç. Dr. Sinan KUDAY'a

Süreç içersinde hep yanımda olan, doktor arkadaşım Ayhan ÇINAR'a ve bölümden arkadaşım Deniz ERKAL'a

Hayatım boyunca benden her türlü desteklerini esirgemeyen, aileme teşekkür ederim.

Aralık, 2022

İbrahim Etem GÜL

RADYOTERAPİ İLE RETİNABLASTOMA TEDAVİSİNDE GATE BENZETİMLERİ YOLUYLA YENİ DOZİMETRİK YÖNTEMLERİN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Retinablastoma kanseri, göz bölgesinde en çok görülen çocukluk çağı kanserleri arasındadır. Kanser hastalarını tedavi etmek amacıyla radyoterapi dünyada oldukça rağbet edilen bir yöntemdir. Proton radyoterapi tedavisi, işlem sırasında menzili boyunca protonların özgün özellikleri sebebiyle retinablastoma gibi çocukluk çağı tümörlerinde komşu organ ve dokuların büyümeye devam etmesinden, çocukların yaşam süresinin uzun beklentisinden ve ikincil kanser risklerine karşı başarısı nedeniyle avantajlı bir tedavi şeklidir. Bu çalışmada, Monte Carlo simülasyonu kullanarak GATE'de (vGATE 9.0) oluşturulan fantomda; göz küresi, lens, gözyaşı bezi, optik sinir, optik kiazma, retina, kanser doku, temporal ve nazal kemik dokularını ihtiva eden yekpare hacim tasarlanmıştır. Bu simülasyon ile DoseActor ve TLEDoseActor algoritmaları kullanılarak dokular tarafından absorbe edilen dozlar hesaplanmıştır. TLEDoseActor algoritması ile 20 MeV enerjideki proton demetleri için alan dışı dozlar ve ikincil dozlar belirlenmiştir. Mercek, optik sinir, optik kiazma, retina gibi görmeyi etkileyen dokuların radyasyon doz limitinin düşük olması nedeniyle sekonder radyasyon dozlarının belirlenmesi gerekmektedir. Hesaplama sırasında kullanılan radyasyonun ışının emittance (ışın kalınlığı), hedefe yönelik 4 farklı açı ve farklı enerjiler verilerek en iyi tedavi sonuçları alınmaya çalışılmıştır. Bu sonuçların, klinik uygulamalarda proton tedavisi için bir tedavi planı hazırlanırken sağlıklı doku ve sistemlerin korunmasına ve minimum radyasyon dozunun hesaplanmasına yardımcı olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: GATE, DoseActor, TLEDoseActor, Monte Carlo, Retinablastoma Kanseri, Proton Tedavi

INVESTIGATION OF NEW DOSIMETRIC METHODS THROUGH GATE SIMULATION IN THE TREATMENT OF RETINOBLASTOMA WITH RADIOTHERAPY

ABSTRACT

Retinoblastoma cancer is among the most common childhood cancers in the eye area. Radiotherapy is a very popular method in the world to treat cancer patients. Proton radiotherapy treatment is an advantageous form of treatment due to the unique properties of protons throughout the range during the procedure, the continued growth of neighboring organs and tissues in childhood tumors such as retinoblastoma, the long life expectancy of children and its success against secondary cancer risks. In our study, in the phantom we designed GATE (vGATE 9.0) using Monte Carlo simulation; A monolithic volume containing eyeball, lens, lacrimal gland, optic nerve, optic chiasm, retina, cancer tissue, temporal and nasal bone tissues is designed. With this simulation, the doses absorbed by the tissues were calculated using the DoseActor and TLEDoseActor algorithms. With the TLEDoseActor algorithm, out of field doses and secondary doses were determined for proton beams at 20 MeV energy. Determination of secondary radiations It is important to determine secondary radiation doses due to the low radiation dose limit of tissues and systems that affect vision such as lens, optic nerve, optic chiasm, retina. The best treatment results were tried to be obtained by giving the beam thickness of the radiation used in our study, 4 different angles towards the target and different energies. It is thought that these results will help protect healthy tissues and systems and calculate the minimum radiation dose while preparing a treatment plan for proton therapy in clinical applications.

Keywords: GATE, DoseActor, TLEDoseActor, Monte Carlo, Retinoblastoma Cancer, Proton Therapy

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ONUR SÖZÜ	i
ÖNSÖZ.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR LİSTESİ.....	viii
ÇİZELGELER LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
I. GİRİŞ.	1
II. GENEL BİLGİLER	3
A. Radyasyon.....	3
1. İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyon.....	3
a. Elektromanyetik Radyasyonlar.....	3
2. İyonlaştırıcı Radyasyon	3
a. Elektromanyetik Radyasyonlar.....	4
b. Parçacık Tipi Radyasyonları.....	5
B. Radyasyon Madde ile Etkileşimi	6
1. Foton Madde Etkileşimi.....	6
a. Rayleigh Saçılma.....	8
b. Fotoelektrik Olay	8
c. Compton Olayı	10

d. Çift Oluşumu.....	11
2. Parçacık Tipi Radyasyonlarının Madde ile Etkileşimleri	12
a. Alfa Parçacıklarının Etkileşimi	12
b. Beta Parçacıklarının Etkileşimi	13
c. Elektronların Madde ile Etkileşimi.....	13
d. Nötron Etkileşimleri	14
e. Protonların Madde ile Etkileşimi.....	15
C. Kanser	16
1. Retinablastoma Kanseri	17
2. Metastazlar Yayılım.....	17
3. Retinablastoma Kanserinde Tanı	18
4. Evreleme	18
5. Tedavi	19
a. Enükleasyon	20
b. Kemoredüksiyon.....	20
c. Oftalmik Arter Kemocerrahisi	20
d. Episkleral Plak Brakiterapi	21
e. Dışsal Işın Tedavisi (Radyoterapi).....	22
D. Proton Tedavi.....	25
1. Proton Tedavi'nin Tarihsel Gelişimi	26
2. Protonun Yapısı ve Etkileşimi	29
3. Radyosyon Biyolojisi.....	33
4. Proton Tedavisi Işın İletimi Ekipmanları.....	37
5. Proton Hızlandırıcıları	38
a. Siklotron	39
b. Sinkrotron	41

6. Proton Işını Taşınımı.....	42
a. Enerji Seçimi	43
b. Işın Optiği ve Boyutu Seçimi	45
7. Pasif Işın Yayılımı	48
8. Kalem Işını Tarama (PBS).....	49
III. YÖNTEM.....	52
A. Monte Carlo Benzetimi.....	52
1. GEANT4 Benzetim Yazılımı.....	52
2. Proton Radyasyonu Benzetimi Fantomunun Tanımlaması.....	54
3. Proton Işını Simülasyonu.....	55
4. DoseActor ve TLEDoseActor Algoritmaları	60
B. İstatistik.....	67
1. Student t Testi	67
a. Hipotezler:.....	68
b. Test İstatistiği:	69
c. Karar Modeli ve Karar:	70
IV. BULGULAR.....	71
V. ANALİZ.....	80
VI. SONUÇ VE TARTIŞMA	83
VII.KAYNAKLAR	87
ÖZGEÇMİŞ.....	96

KISALTMALAR LİSTESİ

3DCRT	: 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi
AJCC	: Amerikan Kanser Ortak Komitesi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CERN	: Avrupa Nükleer Araştırma Merkezi
CTV	: Klinik Hedef Hacim
HVL	: Yarı Değer Kalınlığı
ICRP	: Uluslararası Radyolojik Koruma Komisyonu
ICRU	: Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçümleri Komisyonu
IMPT	: Yoğunluk Modülasyonlu Proton Terapisi
IMRT	: Yoğunluk Modülasyonlu Radyoterapi
LET	: Lineer Enerji Transferi
MC	: Monte Carlo
OER	: Oksijen Artırma Oranı
PBS	: Kalem Işını Tarama
PSPT	: Pasif Saçılma Proton Tedavisi
PTV	: Planlanan Hedef Hacmi
RB	: Retinablastoma Kanseri
RBE	: Rölatif Biyolojik Etkinlik
RF	: Radyofrekans
RT	: Radyoterapi
SOBP	: Yayılmış Bragg Piki
TCP	: Tümör Kontrol Olasılığı
TLE	: Parçacık İzi Tahmin Edicisi

UICC : Uluslararası Kanser Kontrol Birliği

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

ÇİZELGELER LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 1.Farklı enerjilerde sırasıyla su, alüminyum, demir, kurşun ortamlarında gama ışınması soğurması.....	7
Çizelge 2.Farklı tipteki radyasyonların RBE çarpanları tablosu.	35
Çizelge 3.Hazırlanan göz fantomu, dokuların ve kanser dokusu hacimi ve vektörel doğrultusu.....	56
Çizelge 4. Tek yönlü ve çift yönlü student t testi kritik değerler tablosu.	70
Çizelge 5.DoseActor algoritmalarında organ ve dokularda soğurulan doz değerleri, yüzde değerleri, normalizasyon hesabı.....	71
Çizelge 6. TLEDoseActor algoritmalarında organ ve dokularda soğurulan doz değerleri, yüzde değerleri, normalizasyon hesabı.	71
Çizelge 7.Eşleştirilmiş t testi tablosunda, TLEDoseActor ve DoseActor yöntemlerinin tüm organların toplam doz değerleri, t anlamlılık değerlerini ve güven aralıklarını içeren tablo.....	72
Çizelge 8.Eşleştirilmiş t testi tablosunda, 4 mm ve 9 mm ışın kalınlığı için tüm organların toplam doz değerleri, t anlamlılık değerleri ve güven aralıklarını içeren tablo.	72
Çizelge 9.Eşleştirilmiş t testi tablosunda, farklı ışın doğrultuları için tüm organların toplam doz değerleri, t anlamlılık değerlerini ve güven aralıklarını içeren tablo.	73
Çizelge 10. Eşleştirilmiş t testi tablosunda, 15 MeV ve 30 MeV enerji değerleri için tüm organların toplam doz değerleri, t anlamlılık değerleri ve güven aralıklarını içeren tablo.....	73
Çizelge 11. Eşleştirilmiş t testi tablosunda, tüm parametreler için organların toplam doz değerleri, t anlamlılık değerleri ve güven aralıklarını içeren tablo.....	82

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.	Katot ışın tüpü gösterimi	4
Şekil 2.	Duman dedektörü şeması.....	5
Şekil 3.	Kolimatör ve dedektör yerleşim şeması	6
Şekil 4.	Alüminyum ortamdan geçen fotonun yoğunluğunun HVL değerinin 2 cm olduğunu gösteren şema	7
Şekil 5.	Koherent saçılma gösterimi	8
Şekil 6.	Bir fotoelektrik olay için fotoelektronların farklı metallere koparılabilecek elektronların enerji düzeyleri ile ilgili grafik	9
Şekil 7.	Fotoelektrik olay şeması.....	10
Şekil 8.	Foton ile elektron arasındaki momentum alışverişi şeması.....	11
Şekil 9.	Fotonun çift oluşumu, kinetik enerji kazanımı ve oluşturulan pozitronun anihilasyon gösterimi.....	12
Şekil 10.	Alfa ve Beta parçacıklarının iz menzilleri.....	13
Şekil 11.	Nötronun inelastik çarpışması	15
Şekil 12.	Proton etkileşimlerinin şematik gösterimi.....	16
Şekil 13.	Gözün enükleasyonunu icap eden E tipi hastalık (göz küresinin yarısından fazla hacimini kaplayan ur) gösterimi	18
Şekil 14.	Enternasyonal retinoblastom sınıflamasına göre gözdeki tümör gruplarının sağdan sola ve aşağıya doğru aşamaların görünümü.....	19
Şekil 15.	Brakiterapi için kullanılan radyasyon kaynakları	21
Şekil 16.	Göz küresinin meridyonel kesiti.....	23

Şekil 17. Fizikçi Ernest O. Lawrence, 1937'de 60 inçlik siklotronunun iyon kaynağını ayarlarken.....	27
Şekil 18. MEVION S250i model 15 tonluk dünyanın en küçük kompakt proton terapi hızlandırıcısı	28
Şekil 19. Baryonlardan proton ve nötron'un kuark birleşimi.....	30
Şekil 20. Kuvvete aracılık eden piyon ile, çekirdek kuvveti ile etkileşen proton ve nötron feyman diyagramı.....	30
Şekil 21. Japonya'da bulunan Süper Komiokande nötrino tesisi.....	31
Şekil 22. Farklı enerjiler için x ışınları, elektron, proton, karbon radyasyonlarının su ortamındaki derin doz eğrileri enerji aralıkları menzilleri gösterimi	32
Şekil 23. Varian Siklotron'un yapısının gösterimi	40
Şekil 24. Farklı alt sistemleri gösteren Süper İletken Bobin Siklotronunun 3D modeli	41
Şekil 25. Proton tedavisi için senkrotronun yapısı.	42
Şekil 26. Proton terapi sisteminin düzeni, tedavi kontrol odaları, ışın tedavi odası tedavi odaları gösterimi.	43
Şekil 27. Su ve Kurşundaki 25 MeV olay protonu için Bragg eğrisi	45
Şekil 28. Farklı enerjilerdeki protonların aynı dokudaki menzilleri grafiksel gösterimi	45
Şekil 29. Partiküllerin faz uzayında dağılımının simüle edilmiş hali.	47
Şekil 30. Odaklayıcı mıknatıstan ölçülen ışın profilleri şeması	46
Şekil 31. Pasif saçılma modu şeması.....	49
Şekil 32. Kalem ışını tarama (PBS) uygulama tekniğinin şematik çizimi	50
Şekil 33. PBS'da bir dipol alanıyla saptırarak taramanın şematik çizimi ve tümör hacmi üzerinde PBS'da 3 boyutlu olarak tarama sürecinin şeması.....	51
Şekil 34. GATE/GEANT4 Yazılım şeması	51
Şekil 35. GATE' de hazırlanan fantomun 4 farklı açı ile aynı enerjideki kaynaklarla, kanserli dokunun hedeflendiğini ışın görüntüleri.....	53

Şekil 36. GATE' de hazırlanan fantomun farklı açılardan görüntüleri	54
Şekil 37. Geometrinin görüntüsünü almamızı sağlayan yazılım görüntüsü.	55
Şekil 38. Fantom görüntüsünü almamızı sağlayan yazılım görüntüsü	55
Şekil 39. Göz küresi organının tanımlandığı yazılım görüntüsü	55
Şekil 40. TemporalBone dokusunun yazılım görüntüsü.....	55
Şekil 41. NazalBone dokusunun yazılım görüntüsü.	56
Şekil 42. Retina dokusunun yazılım görüntüsü	56
Şekil 43. Lens dokusunun yazılım görüntüsü.....	58
Şekil 44. OptikNerve dokusunun yazılım görüntüsü.....	59
Şekil 45. LacrimalGland dokusunun yazılım görüntüsü	59
Şekil 46. Cancer dokusunun yazılım görüntüsü.	59
Şekil 47. OpticChiasm dokusunun yazılım görüntüsü.	60
Şekil 48. Cornea dokusunun yazılım görüntüsü	60
Şekil 49. DoseActor, tanımlamasının yazılım görüntüsü	60
Şekil 50. TLEDoseActor, tanımlamasının yazılım görüntüsü.....	63
Şekil 51. Kalem Işını Tarama kaynaklarının tanımlamasının yazılım görüntüsü.....	62
Şekil 52. Hava ihtiva eden biyokimyasal bileşimi elementler.....	64
Şekil 53. Göz küresi ihtiva eden biyokimyasal bileşimi elementler.....	64
Şekil 54. Temporalkemik ve Nazalkemik ihtiva eden biyokimyasal bileşimi elementler	65
Şekil 55. Kornea ihtiva eden biyokimyasal bileşim elementleri	65
Şekil 56. Retina ihtiva eden biyokimyasal bileşim elementleri.....	65
Şekil 57. Kanser ihtiva eden biyokimyasal bileşim elementleri.....	66
Şekil 58. Lens doku ihtiva eden biyokimyasal bileşim elementleri	66
Şekil 59. Optiksindir ve Optikkiazma için ihtiva eden biyokimyasal bileşim elementleri	66
Şekil 60. Gözyaşıbezi dokusu ihtiva eden biyokimyasal bileşim elementleri.....	67

Şekil 61. Student t testi dağılımı grafiği	68
Şekil 62. Göz küresi için DoseActor algoritması benzetiminde üç, iki ve tek boyutlu radyasyon dağılımı ve TLEDoseActor algoritması benzetiminde üç, iki ve tek boyutlu radyasyon dağılımı	76
Şekil 63. Kanser dokusu için DoseActor algoritması benzetiminde üç, iki ve tek boyutlu radyasyon dağılımı ve TLEDoseActor algoritması benzetiminde üç, iki ve tek boyutlu radyasyon dağılımı	76
Şekil 64. Temporal kemik dokusu için DoseActor algoritması benzetiminde üç, iki ve tek boyutlu radyasyon dağılımı ve TLEDoseActor algoritması benzetiminde üç, iki ve tek boyutlu radyasyon dağılımı	76
Şekil 65. Retina dokusu için DoseActor algoritması benzetiminde üç, iki ve tek boyutlu radyasyon dağılımı ve TLEDoseActor algoritması benzetiminde üç, iki ve tek boyutlu radyasyon dağılımı	77
Şekil 66. Gözyaşı bezesi dokusu için DoseActor algoritması benzetiminde üç, iki ve tek boyutlu radyasyon dağılımı ve TLEDoseActor algoritması benzetiminde üç, iki ve tek boyutlu radyasyon dağılımı	77
Şekil 67. Lens dokusu için DoseActor algoritması benzetiminde üç, iki ve tek boyutlu radyasyon dağılımı ve TLEDoseActor algoritması benzetiminde üç, iki ve tek boyutlu radyasyon dağılımı	78
Şekil 68. Nazal kemik dokusu için DoseActor algoritması benzetiminde üç, iki ve tek boyutlu radyasyon dağılımı ve TLEDoseActor algoritması benzetiminde üç, iki ve tek boyutlu radyasyon dağılımı	78
Şekil 69. Optiksindir dokusu için DoseActor algoritması benzetiminde üç, iki ve tek boyutlu radyasyon dağılımı ve TLEDoseActor algoritması benzetiminde üç, iki ve tek boyutlu radyasyon dağılımı	79
Şekil 70. Optikiazma dokusu için DoseActor algoritması benzetiminde üç, iki ve tek boyutlu radyasyon dağılımı ve TLEDoseActor algoritması benzetiminde üç, iki ve tek boyutlu radyasyon dağılımı	79

I. GİRİŞ

Kanser, vücut hücrelerinin kontrolsüz bir şekilde çoğalmaları ile meydana gelen bir hastalıktır. Her hücrenin ömrü boyunca bölünebilen belirli bir sayısı vardır. Sağlıklı hücreler gerektiği gibi bölünür. Kanser hücreleri ise bu bilinci kaybeder ve kontrolsüz bir şekilde bölünerek çoğalmaya başlar. Kanser hücreleri, normal dokuyu sıkıştırabilen, istila edebilen veya yok edebilen tümörler oluşturmak üzere birikir. Retinoblastom çocuklarda en sık görülen göz içi tümörüdür. Ekseriyetle 4 yaşından önce ortaya çıkar. Büyük oranda genetik olarak ortaya çıkan hastalık anne veya babada hastalık olmasa da %60 oranında çıkabilmektedir (Abramson et al.,1994:32). Çocukluk çağı kanserlerinin %4'ünü oluşturur. Yaklaşık olarak 20000 canlı doğumda bir görülür. Ortalama tanı yaşı 18 aydır. Retinoblastom görülme sıklığı, cinsiyet, ırk, sağ veya sol göz tutulumu açısından anlamlı bir fark göstermemektedir. Çevresel faktörlerin de retinoblastom gelişiminde belirgin etkisi olmadığı bildirilmiştir. Gelişmiş ülkelerde hastaların yaşam oranı %95'in üzerindedir (Tuncer ve Özer, 2014:71).

Güncel olarak retinoblastomlu hastalar çok büyük oranda modern teşhis ve tedaviler kullanılarak tedavi edilebilmektedir. Kalıtsal retinoblastom, kalıtsal olmayan retinoblastomdan daha kötü bir prognoza sahiptir. Bunun nedeni, genetik bozuklukların, kullanılan tedaviden bağımsız olarak, genetik olarak belirlenmiş, malign sekonder tümör geliştirme riski taşımasıdır. Kalıtsal retinoblastoma hastaları, ilk kanserleri için başarılı tedaviden sonra sonraki primer tümörler için yüksek bir risk altındadır. Bu artan ikinci malignite insidansından iki mekanizma sorumlu olabilir: genetik yatkınlık (RB1 gen değişiklikleri) ve retinoblastom tedavisinde kullanılan tedaviler (R de Bree, et al. 2008: 982-985).

Radyoterapi, iyonlaştırıcı ışın veya parçacık kullanarak urlu bölge hedef alınarak istenmeyen bu hücrelerin DNA yapısını kırarak yok olmasını sağlamaya çalışmaktadır. Radyoterapide amaç, çevre dokularda minimum yan etki oluştururken, tümörü kontrol edecek maksimum dozu vermektir. Klasik foton radyoterapisine göre proton terapisinin fiziksel özellikleri enerji paketinin daha

hassas olarak ulaştırılmasını sağlayarak komşu doku ve kritik organlara en az doz verilmesini sağlamaktır. Çocukluk çağı tümörlü hastalarda sağkalım ve uzun yaşam beklentileri erişkinlere göre çok daha yüksektir. Gelişme çağındaki bu hastalarda radyoterapiye bağlı görülebilecek yan etkiler ve ikincil kanserler daha fazla önem kazanmaktadır. Proton tedavisinin fiziksel özellikleri nedeniyle bu risk minimum düzeye inmektedir.

Monte Carlo (MC) tekniklerinin medikal fizik alanında da kullanımı oldukça yaygındır. Oldukça pahalı olan proton terapinin MC benzetimi, klinik tesis planlama aşamasında önemli bir araçtır, ışın hatları ve iletim sistemlerinin ayrıntılı açıklamalarını sağlar ve potansiyel olarak tüm radyoterapi sistemlerini simüle etmek için kullanılır. Bu çalışma öncelikle bir simülasyonda tanımlanan dört proton kaynağından dokulardaki doz dağlımlarını gösterimini amaçlamaktadır.

GATE tıbbi fizik benzetimi için GEANT4 (Geometry And Tracking v4) kod kitaplığını kullanan, dünyanın önde gelen tıbbi fizik laboratuvarları tarafından ortaklaşa geliştirilen açık kaynaklı bir yazılımdır. Bu çalışmada, GATE kütüphanesinde tanımlanan materyaller ile elde edilen içi su dolu bir göz fantomu ve bu programın kütüphanesinde tanımlanan veya biyokimyasal içeriği literatür verilerinden referans alınan dokular ile elde edilen fantomu tanımlamak için GATE simülasyon programı kullanılmaktadır (<http://www.opengatecollaboration.org>, 2022).

II. GENEL BİLGİLER

A. Radyasyon

Radyasyon, enerjinin kaynaktan parçacık veya dalgalar halinde her yöne yayılması veya iletilmesidir. Temel olarak elektromanyetik, termal, akustik, parçacık tipli olarak ayrılıp, enerjilerine göre de iyonlaştırıcı olup iyonlaştırıcı olmadığına göre ayrılmaktadır.

1. İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyon

Enerjisi, iyonlaştırıcı radyasyona göre nispeten az olan menzil doğrultusundaki madde ile etkileşirken, bu maddenin atomlarında dögüsel, titreşimsel veya elektronik değerlerini değıştirme gücüne sahip olan radyasyondur. Mor ötesi ve daha kısa frekansa sahip spektrumdaki ışınlar iyonlaştırıcı olmayan radyasyonlardır.

a. Elektromanyetik Radyasyonlar

Dalgalar halinde ilerleyen ve kütlesi olmayan fotonlar tarafından enerji paketçikleri halinde madde ile etkileşime giren elektromanyetik radyasyonların enerjileri sahip oldukları frekans veya dalga boylarına göre değışir ve tüm fotonlar gibi ışık hızında yol alırlar. Radyo dalgaları, mikrodalgalar, kızılötesi ışık ile morötesi ışık arasındaki ışık spektrumu örnek verilebilir.

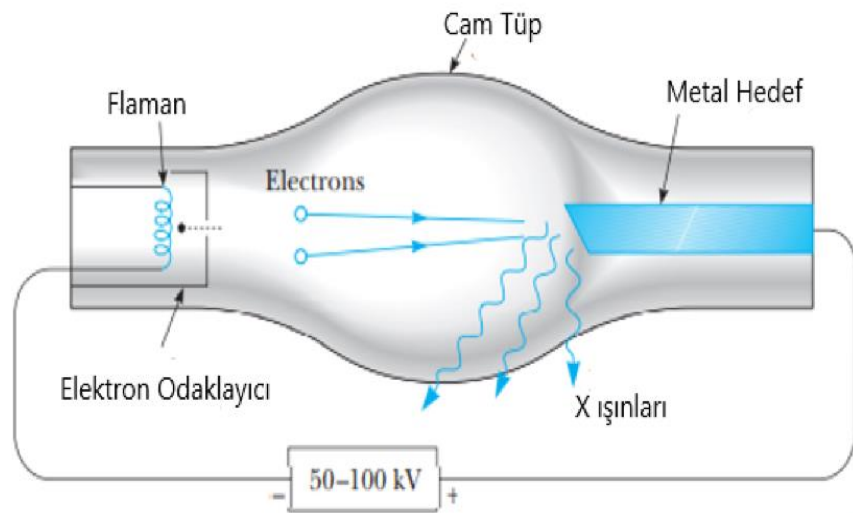
2. İyonlaştırıcı Radyasyon

İyonize radyasyon elementin bozunma sürecinde alfa ve beta gibi parçacıklarının veya gama gibi elektromanyetik dalgaların karşılaştıkları atom veya molekülleri iyonlaştırmasıdır. Bu yüksek enerjili radyasyonlar dokuda DNA' ları kırabilir, ciltte yanıklara, radyasyon hastalıklarına, kanserlere, mutajenik hastalıklara sebep olduğu bilinmektedir (Knight, 2013:1216).

a. Elektromanyetik Radyasyonlar

Enerjisi iyonlaştırıcı olmayan radyasyondan yüksek olan elektromanyetik radyasyonlardır. 0,1 nm dalga boyundan küçük spektrumdaki dalgalar örnek verilebilir. Gama ışınları kararsız olan atomun kararlı hale gelebilmek için genelde parçacık salınımından sonra çekirdek fazla enerjisini foton halinde atar frekansı yüksek olduğundan iyonlaştırıcı etkisi olur. Yüksüz olduklarından elektromanyetik alandan etkilemezler.

X ışınları ise atomdan değil çekirdekte dış elektronlarındaki yörüngelerinde elektromanyetik geçişlerinden istikrarlı olmak için salmasıdır. Katot ışın tüpü vasıtasıyla üretimi yüz yıldan uzun süredir yapılabilmektedir. Katot ışın tüpü veya crookes tüpü Wiliam Crookes tarafından icat edildi. Yapısı kısmen havası boşaltılmış bir cam tüpün uçlarına negatif tarafına anot ve pozitif tarafı katot ve kabın içerisinde flamanın meydana gelir. Şekil 1 'de şematik olarak gösterilen elektrik akımı flamanı ısıtır termiyonik yol ile anoda doğru elektronlar hızlanır burada anotta ısıya dayanıklı tungsten elementi kullanılır. Kinetik enerjiye sahip negatif yüklü elektronlar çekirdeğin pozitif yükü karşısında frenleme ışınması (Bremsstrahlung) yapıp bir foton yayınlamaları. İkinci yol ise hızla hedefe çarpan elektron tungstenin atomunun elektronlarını kopardığı enerji seviyesine (K, L, M) göre bu seviyeler farkı kadar foton yayılmasını sebep olur. Wilhelm Röntgen bu tüp sayesinde 1895' de X ışınlarını keşif etti.



Şekil 1. Katot ışın tüpü gösterimi.

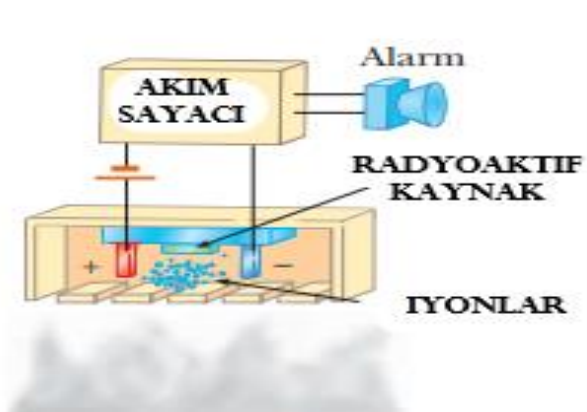
Her iki radyasyonda enerjisi yüksek olduğundan penetrasyonu yüksektir. Madde içinde soğurulup enerjisini verebilir veya parçacık gibi saçılabilirler. Fotonlar materyal ile karşılaştığında atomların çekirdek veya yörünge elektronlar ile etkileşirler. Başlıca olaylar fotoelektrik olay, Compton saçılması, koherent saçılma, çift oluşumdur. Sonucunda ise foton ilk yönünden enerjisini kaybedip sapabilir, enerjisini kaybetmeden yönü değişebilir veya tamamen enerjisini verip soğurulur (Adliene, 2017 :24).

b. Parçacık Tipi Radyasyonları

Parçacık tipli radyasyon momentuma sahip ışık hızına yakın hızlarla hareket edebilen parçacıklardır.

Alfa Parçacıkları: Çekirdek içerisinde iki proton ve iki nötron ihtiva eden helyum atomudur. Nötronun nötr ve protonun pozitif yükünden dolayı pozitif yüklüdür. Doğada Uranyum, Radium gibi kararsız ağır elementler kararlı hale gelebilmek ve fazla enerjilerinden kurtulmak için alfa ışınması yaparlar.

Alfa parçacıklarının bir özelliğide duman dedektörlerinde kullanılmasıdır. Şekil 2'de görüldüğü gibi dedektör bir iyon odası, akım sensörü ve alarmandan oluşur. Genelde Amerikyum kaynak küçük bir alanda havayı iyonize eder ve yüklü parçacıklar oluşur. İyon odasında küçük bir akım sağlanır. Tavana asılan dedektördeki iyonlar karbonmonoksit gazı ile bağlandığında hızları doğal olarak düşecek, oluşan akım azalacak böylece akıma duyarlı sensörde alarm aktif hale gelir (Serway and Beichner, 2005: 1458).



Şekil 2. Duman dedektörü şeması.

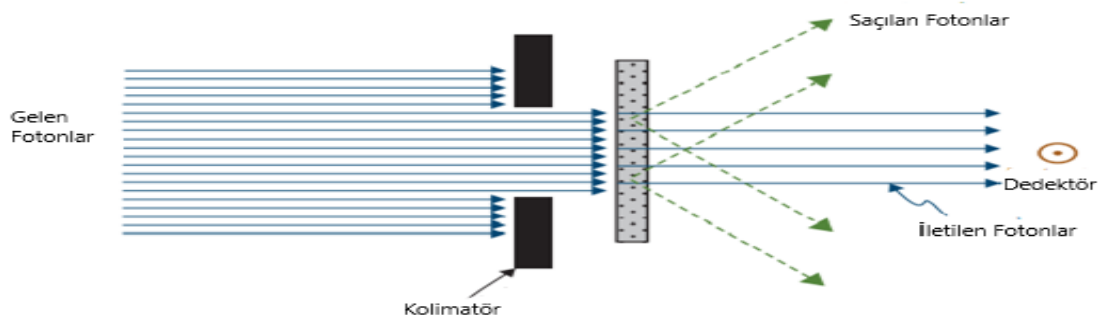
Beta Parçacıkları: Beta parçacıkları elektronun kütlesine sahip hafif, proton ve nötron gibi taneciklerden küçük ama hızlı parçacıklardır. Negatif yüklü olan elektron e^- ve pozitif yüklü pozitron e^+ sembolü ile gösterilir.

B. Radyasyon Madde ile Etkileşimi

1. Foton Madde Etkileşimi

Fotonlar dalga ve parçacık fiziksel özellikleri sergileyen doğaya sahiptir. Bir fotoelektrik deneyinde metal levhadan elektron koparabildiği gibi prizmadan geçerken kırınımında uğrayabilir. İki durumda fotonun karakterize özelliği ve tamamlayıcısıdır. Işık hareket halinde frekansı ile doğru orantılı olarak enerjiye sahiptir. (Serway and Beichner, 2005:1295)

X ve Gama ışınları hareket doğrultularında karşılaştıkları materyallerin atomları veya elektronlarıyla farklı varyasyonlarda etkileşebilirler. Bu fotonlardan bazıları madde içerisinde soğurulabilir, doğrultusundan sapabilir veya olduğu gibi geçebilirler. Şekil 3’de olduğu gibi iyonlaştırıcı fotonlar ideal bir geometride, kolimatörler fotonları tamamen absorbe etmesi için kullanılır. Dedektör ise saçılan fotonları ulaşamayacağı uzaklıkta konumlanır. (Khan ve Gibbons, 2014:59).



Şekil 3. Kolimatör ve dedektör yerleşim şeması

Bir ortam üzerine foton demeti geldiğinde burada nüfuz etme derinliği arttıkça yoğunluğu logaritmik olarak azalacaktır. Denklem 1’ de gösterildiği gibi; Burada ortamdaki maddenin lineer soğurma katsayısı ‘ μ ’ olarak gösterilir. Fotonların maddedeki aldığı yol “x”, ortama giren fotonların yoğunluğuna ‘ I_0 ’dır. Birimi $\text{foton}/m^2.\text{saniye}$ ve son olarak çıkan fotonların yoğunluğu da ‘I’ olarak tanımlanır.

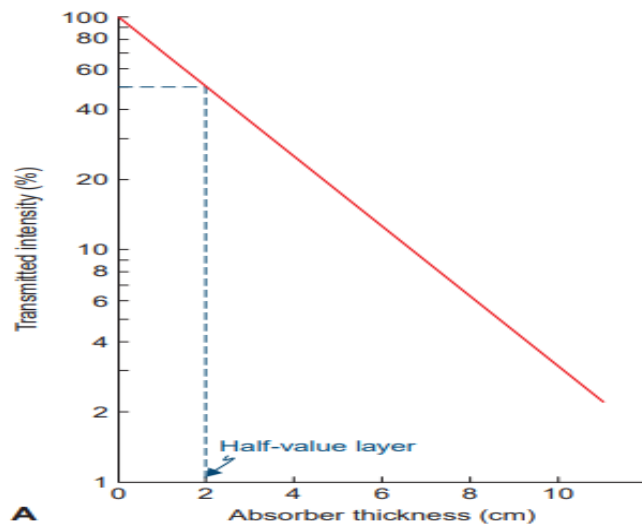
$$I = I_0 e^{-\mu x} \quad (\text{Denklem 1})$$

Çizelge 1’de farklı materyaller için aynı enerji düzeylerinde lineer absorpsiyon katsayısı kıyası verilmiştir. Lineer absorpsiyon katsayısı (cm^{-1}) biriminden verilmiştir (Serway and Beichner, 2005:1310).

Çizelge 1. Farklı enerjilerde sırasıyla su, alüminyum, demir, kurşun ortamlarında gama ışınması soğurması

Foton enerjisi MeV	Su	Alüminyum	Demir	Kurşun
0,1	0,167	0,432	2,69	59,8
0,15	0,149	0,359	1,43	20,8
0,2	0,139	0,324	1,08	10,1
0,3	0,118	0,278	0,833	3,79
0,4	0,106	0,249	0,722	2,35
0,5	0,0967	0,227	0,651	1,064
1	0,0706	0,166	0,468	0,772
2	0,0493	0,166	0,332	0,510
3	0,0396	0,0953	0,282	0,463
5	0,0302	0,0767	0,247	0,486
8	0,0242	0,0656	0,234	0,532
10	0,0221	0,0626	0,236	0,568

Yarı değer kalınlığı (HVL); ortama herhangi bir ortamdan giren fotonların yoğunluğunun yarı değere ulaştığı andaki maddenin kalınlığıdır. Şekil 4’de, grafikte anlaşılacağı gibi alüminyum ortamdan geçen fotonun HVL değeri 2 cm ’dir (Khan ve Gibbons, 2014:60).

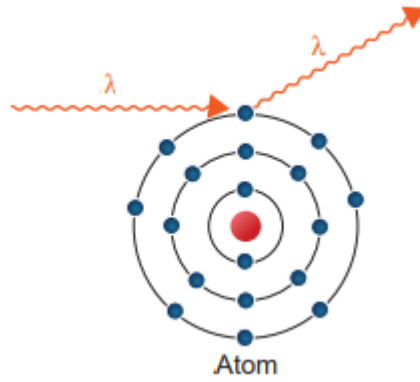


Şekil 4. Alüminyum ortamdan geçen fotonun yoğunluğunun HVL değerinin 2 cm olduğunu gösteren şema

Madde kalınlığına göre foton absorpsiyon değişimi pratikte hem bolus hem kontürleme(bloklama) yapılırken kullanılan alaşımın kalınlığını ve istenen dozu almamızı sağlar.

a. Rayleigh Saçılma

Rayleigh saçılma, koherent saçılma ya da klasik saçılma olarakta bilinir. Genelde düşük enerjili (birkaç yüz keV) ve atom numarası büyük atomlarda gerçekteşir. Daha yüksek enerjilerde baskın olaylar compton ve çift oluşumu olduğundan ihmal edilir. Şekil 5’de görüldüğü gibi gelen foton tüm atom yüzeyi ile karşılaşır ve enerjiside elektronu koparmaya yetmediğinden tüm enerjisi absorbe olur. Artık fazla enerjiye sahip elektron ise aynı enerji büyüklüğünde farklı açıda bir foton yayınlamasına Rayleigh saçılması denir (Nikjoo, 2012 :155).



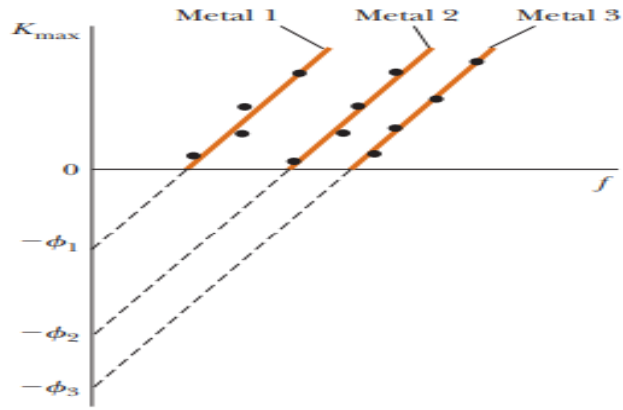
Şekil 5. Koharent saçılma gösterimi.

b. Fotoelektrik Olay

Wiliam Crookes’un yaptığı gibi (Crookes Tüpü) 19. Yüzyılı sonlarında yapılan deneylerde bazı metallerin üzerine ışık düşürüldüğünde elektronların yayımlandığı gözlenmeye başlandı. Bu elektronlara fotoelektron olayın kendisinde fotoelektrik olay olarak bilinir.

Her bir fotonun frekansı ile doğru orantılı olarak enerjisi vardır. Bu değer tam olarak planck sabitinin çarpılması ile hesaplanır. Dolayısı ile her dalga boyunda fotonun ayrı enerjisi olduğu gibi her atomunda elektron koparmak için minimum gerekli bir enerji miktarı vardır. Buna da iş fonksiyonu denir. Şekil 6’da farklı metallerin iş fonksiyonlarının farklı enerjide olduğu görülmektedir.

Kullanılan ışın enerjisi bu iş fonksiyonu veya kesilme frekansından küçük ise doğal olarak ışık şiddetinden bağımsız olarak fotoelektron oluşmayacaktır. Bir fotoelektronun enerjisi ise gelen fotonun enerjisinden iş fonksiyonunun enerjisinin çıkarılması ile hesaplanır bu enerji ile fotoelektronun hızıda kinetik enerji formülünden kolayca bulunabilir.

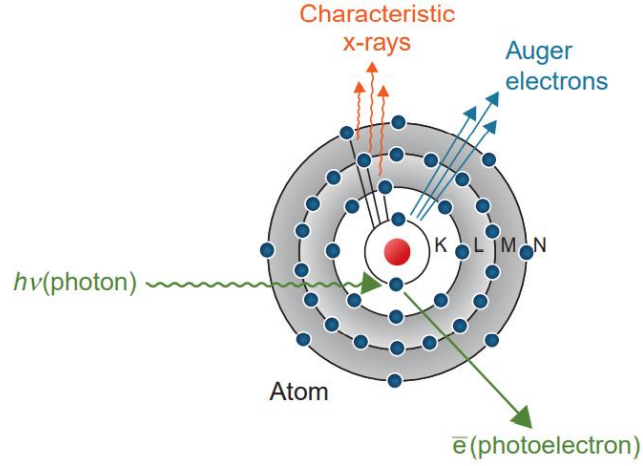


Şekil 6. Bir fotoelektrik olay için fotoelektronların farklı metallere koparılabilecek elektronların enerji düzeyleri ile ilgili grafik.

Fotoelektronların nerdeyse anında salınımı (10^{-9} saniyeden kısa) ışığın parçacık teorisi ile örtüşür. Bu teoriye göre enerji paketçikler halinde ulaşır ve fotonlarla ile fotoelektronlar arasında direk temas vardır. Bu temas sırasında foton tüm enerjisini fotoelektrona aktarır, böylece elektron iş fonksiyonunu yener. Bu enerjinin yüzeyin geniş bir alanına etki etmesi beklenen dalga kuramına göre uymaz (Serway and Beichner, 2005: 1295). Şekil 7’de olduğu gibi fotonun enerjisi atom tarafından absorbe edilir ve atomdan bir elektron fırlatılır. Elektronun toplam enerjisi ve iş fonksiyonu toplamı gelen fotonun enerjisine eşit olur.

Fotoelektrik olayda absorbe olma ihtimali karşılaşılan atomun atom numarası x^3 ile doğru diğer yandan foton enerjisinin x^{-3} ile ters orantılıdır. Yani büyük atomlarda daha yüksek ihtimaldir, düşük enerjilerde zayıf ihtimaldir. Gelen foton son 4 yörüngedeki enerji seviyesinden birinden elektron kopardığında istikrarsız atomun bir üst yörüngedeki elektronu bu boşluğu dolduracak elektron orbitaller arası enerji farkı kadar fazla enerjisini genelde

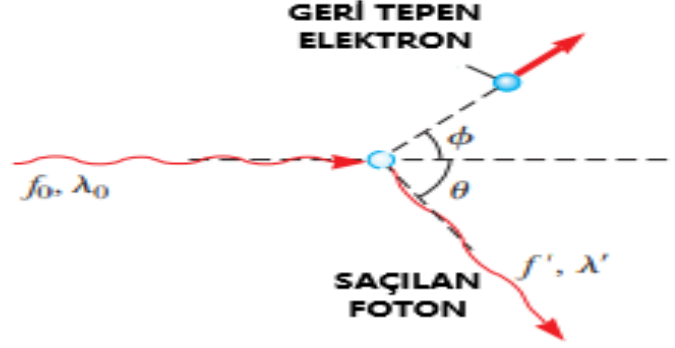
karakteristik X ışını olarak tekrar bırakacak bu sırada bu enerjide bir alt yörüngedeki elektronla etkileşip tekrar auger elektronu veya fotoelektrik olay meydana getirebilir, böylece en dış kabuktaki elektrona kadar bu olay tekrar edebilir (Khan and Gibbons, 2014:35).



Şekil 7. Fotoelektrik olay şeması

c. Compton Olayı

Kütlesi olmayan belli bir frekansta olan foton enerjisinin bir kısmını serbest haldeki elektrona aktarır ve elektron kinetik enerji kazanır. Bilardo topu gibi açısı değişen foton daha büyük dalga boyu ile başka bir doğrultuda yoluna devam eder. Saçılma sırasında toplam enerji ve açısal momentum korunacağından compton olayı fotonun parçacık gibi davrandığı ve başlangıçta stabil bir elektronla esnek çarpışma yaptığı varsayılarak compton kayma eşitliği türetilip formülize edilmiştir (Serway and Beichner, 2005:1298). Şekil 8' de gelen foton enerjisini bir kısmını elektron'a aktarıp geldiği doğrultudan sapsmasının şematik gösterimi verilmektedir.



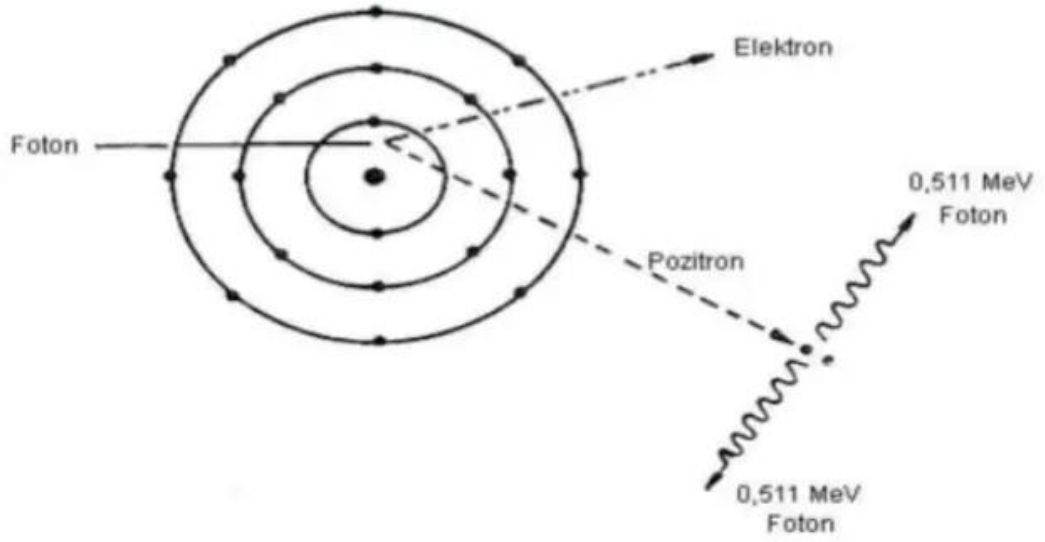
Şekil 8. Foton ile elektron arasındaki momentum alışverişi şeması

d. Çift Oluşumu

Kütle enerji arasındaki meşhur denklem 2'de c ışık hızı olarak durgun elektron enerjisi için yazarsak:

$$E = mc^2 \quad (\text{Denklem 2})$$

Çift oluşumu sırasında pozitron elektron çifti olduğundan minimum gereken enerji 1,022 MeV olmalıdır. En az bu enerjideki bir foton atom çekirdeğinin elektrik alanına girdiğinde pozitron ve elektron çifti olarak parçacık haline gelebilir. Bu sırada enerji korunum ilkesi sebebiyle 1,022 MeV enerjiden fazlası ise pozitron yükü çekirdekle aynı pozitif olduğundan bir miktar fazla olarak bu iki çift arasında kinetik enerjilerine aktarılır ve doğrultuları birbirinden zıt olur. Şekil 9'da gösterildiği gibi antimadde pozitron, kinetik enerjisini yitirdiğinde yakınındaki elektronla tekrar birleşip bir çift zıt yönde 511 keV enerjide anihilasyon fotonlarına dönüşür (Nikjoo, 2012 :162).



Şekil 9. Fotonun çift oluşumu, kinetik enerji kazanımı ve oluşturulan pozitronun anihilasyon gösterimi

2. Parçacık Tipi Radyasyonlarının Madde ile Etkileşimleri

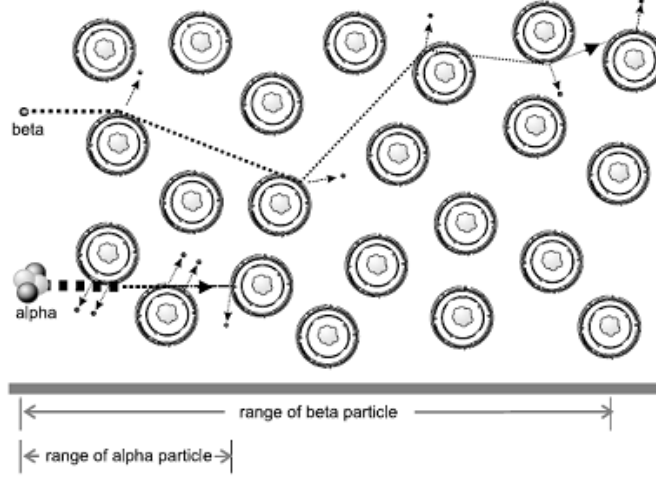
Kütlesi olan radyasyonların madde ile etkileşimleri helyum atomları olan alfa parçacıkları, pozitronlar, elektronlar, nötronlar ve proton etkileşimleridir.

a. Alfa Parçacıklarının Etkileşimi

Çekirdek içerisinde iki proton ve iki nötron ihtiva eden helyum atomudur. Nötronun nötr ve protonun pozitif yükünden dolayı +2 pozitif yüklüdür. Alfa parçacıkları büyük atom numaralı kararsız atomlardan, nükleer etkileşimler sırasında enerji fazlası olarak reaksiyon ile yayımlanabilirler. Pozitif yüklü olması sebebiyle nüfuz ettiği ortamda öncelikle atomların elektronları ile etkileşime girer. Bir α parçacığı yörünge elektronuyla çarpıştığında, yönü neredeyse değişmez ve enerjisinin yalnızca küçük bir kısmını kaybeder. M kütleli helyum parçacığın, m kütleli elektronla çarpıştığında maksimum fraksiyonel enerji kaybı yaklaşık $4 m/M$ 'dir. Yaklaşık %0,05'tir. Alfa parçacığı yolu boyunca çekirdeklerle nispeten az sayıda frenleme radyasyonunu meydana gelir. Doğal olarak, izleri düz çizgiler olma eğilimindedir ve çok sayıda bireysel çarpışmada az miktarda enerji kaybettiklerinden dolayı doğrusal bir yavaşlama yaşarlar. Bu etkileşimler, büyük enerji birikimi, alfa penetrasyonunu sınırlar. Alfa parçacıkları, Şekil 10' da görüldüğü gibi erimleri birkaç santimetre ile sınırlı olsada nüfuz ettiği ortamda tahribatı yüksektir.

b. Beta Parçacıklarının Etkileşimi

Eletronun kütlesine sahip proton, nötron gibi taneciklerden küçük ama hızlı parçacıklardır. Negatif yüklü olan elektron (e^-) ve pozitif yüklü pozitron (e^+) sembolü ile gösterilir. Pozitronlar madde ile benzer şekilde etkileşir. Pozitronlar çok kısa ömürlüdür ve elektron ile etkileşimle hızla yok olur. Parçacık çiftinin yok olması ile eşit enerjiye sahip iki gama üretir.



Şekil 10. Alfa ve Beta parçacıklarının iz menzilleri

c. Elektronların Madde ile Etkileşimi

Beta parçacıkları elektronun kütlesine sahip hafif proton, nötron gibi taneciklerden küçük ama hızlı parçacıklardır. Kararsız bir atomdan yüksek hızda fırlatılan bir elektronlar -1 elektrik yükü vardır.

Elektronlar ve ağır parçacıklar arasındaki bariz fark, sabit bir kinetik enerji miktarı için bir elektron diğer parçacıklara göre kütlesi çok daha az olduğundan daha hızlı hareket etmesidir. Bu nedenle, bir elektron, bir atomun çevresinde benzer enerjiye sahip bir alfa parçacığından çok daha kısa bir süre geçirir ve atomla etkileşime girme olasılığı daha düşüktür. Ayrıca, bir elektron α parçacıkları için iki birim elektrik yüküne karşılık yalnızca bir birim elektrik yükü taşır ve bu nedenle yörünge elektronları üzerinde daha zayıf kuvvetler uygular. Elektronlar, ağır parçacıklara göre daha az sıklıkta etkileşime girer ve enerjilerini daha yavaş kaybederler, nüfuz ettiği ortamda daha az iyonlaştırmaya yani daha az tahribata sebep olurlar. Elektronlar atomların yörünge elektronlarıyla çarpışmalarda geniş açılı sapmalara maruz kalabilirler ve bu çarpışmalarda enerjilerinin büyük bir kısmını kaybedebilirler. Elektronlar ayrıca,

geniş açılardan saptıkları ve frenleme radyasyonları yaydığı için çekirdeklerle nadiren etkileşime girer. Bu sebeplerle elektron doğruları düzgün olmayan şekil ve uzunlukları tahmin edilmesi zordur (Khan ve Gibbons, 2014:256).

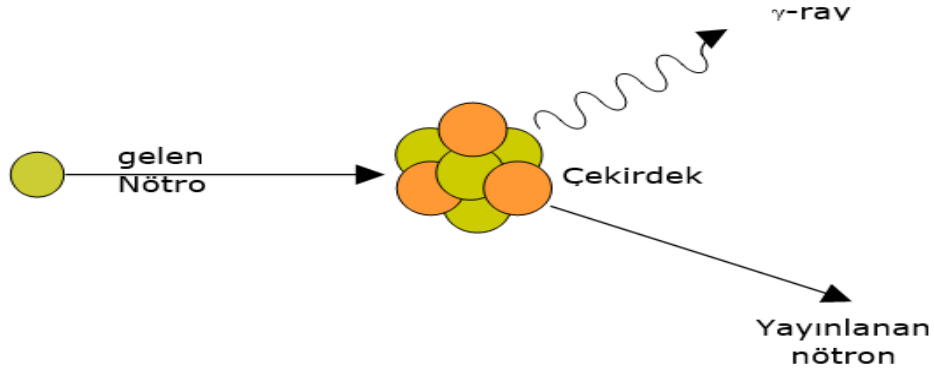
d. Nötron Etkileşimleri

Nötronun ve özelliklerinin keşfedilmesi, nükleer reaktörlerin kurulması atom fiziğindeki gelişmelerin merkezinde yer alır. WD Harkins, 1920'de nötronların varlığını doğru bir şekilde öngördü ve ilk olarak "nötron" kelimesini çekirdekle ilgili olarak kullandı. Harkins Parçacıkların berilyum, bor ve lityum elementlerinde beklenmedik radyasyon yaydığını keşfetti. Elektrik alanından etkilenmeyen ışınımı Bothe ve Becker gama radyasyonu olduğunu varsaydılar. Nötron parçacığını ve özelliklerini ilk defa 1932'de Irène Joliot Curie ve Frédéric Joliot Curie Paris'te gösterdiler. Bu "gama" radyasyonu parafin yardımı ile hidrojene ulaşır ve bu olaydan sonra yüksek enerjili protonlara ulaşır. Chadwick kısa süre sonra yeni radyasyonun protonlarla yaklaşık olarak aynı kütleye sahip yüksüz parçacıklardan oluştuğunu gösteren bir dizi deney yaptı. Nötronları keskin bir hesap ile kütlesi $1,674 \times 10^{-27}$ kg olan ve yüksüz parçacıklar olarak gösterdi. Nötronlar kütlesinden dolayı yaklaşık 939,5 MeV enerjiye sahip ve ortalama kare yarıçapı yaklaşık $0,8 \times 10^{-15}$ metredir. Çekirdeğin dışında, serbest nötronlar kararsızdır yarı ömrü yaklaşık 10 dakika, 10 saniyedir (Becker and Bothe ,1932: 421; Tanabashi, vd. 2018:3).

Nötronlar ve protonlar baryon adı verilen sınıfta ve kuark denilen bileşik sistemlerden oluşur 1963'te Gell-Mann ve George Zweig bağımsız olarak hadronların daha elementel bir alt yapıya sahiptir. Modellerine göre, tüm hadronlar kuark adı verilen iki veya üç temel bileşenden oluşan bileşik sistemlerdir. Orijinal kuark modelinde üç tane u, d ve s sembolleriyle gösterilen kuark türleri idi. Bunlar yaygın olarak yukarı, aşağı ve garip cisim isimleri verildi. Nötronlar bir yukarı $+2e/3$ yüklü ve 2 aşağı $- e/3$, yüklü kuarktan oluşur (Serway and Beichner, 2005:1531).

Nötronların kaynağı öncelikle fisyon reaksiyonlarıdır, bunun yanında radyoaktif nüklidlerin bozulması ve hızlandırıcılar ile de üretilirler. Yüksüz nötronun ortamdaki erimide fazladır. Başlıca 3 temel etkileşim onların hızını azaltır. Bunlar elastik saçılma, esnek olmayan saçılma ve absorpsiyondur. Elastik

saçılmada, kinetik enerjiye sahip nötron bir çekirdeğe çarpar. Bu reaksiyon sonucunda nötronun kinetik enerjisinin bir kısmı çekirdeğe geçer. Bu olay "bilyardo topu etkisi" olarak bilinir. Çekirdeğin kütlesi etkileşime girdiği nötronun kütlesine yaklaştıkça nötronun enerjisi daha da azalır. Hidrojen atomunda nötronları en iyi hızını yani nüfuzunu zayıflatır. Elastik olmayan saçılmada, elastik saçılmada olduğu gibi nötron çekirdek çarpışması gerçekleşir. Bunun gerçekleşmesi için nötronun 1 MeV ve üzerinde enerjiye sahip olması gerekir. Bu tepkimede çekirdek kinetik enerjinin yanı sıra bir miktar nükleer enerji de alır. Gerçekleşen çarpışma nötronu yavaşlatır, etkileşime girdiği çekirdeği kararsız bırakır. Çekirdek fazla enerjisini bir gama ışını yayınlamak için karalı hale gelir. Absorbsiyon reaksiyonunda, nötron bir atomun çekirdeği tarafından yakalanır, uyarılmış halde olan atom Şekil 11'de gösterildiği gibi X ışını yayınlamaya başlar. Hızları düşük yani enerjileri azalmış nötronlarda daha olası gerçekleşir.

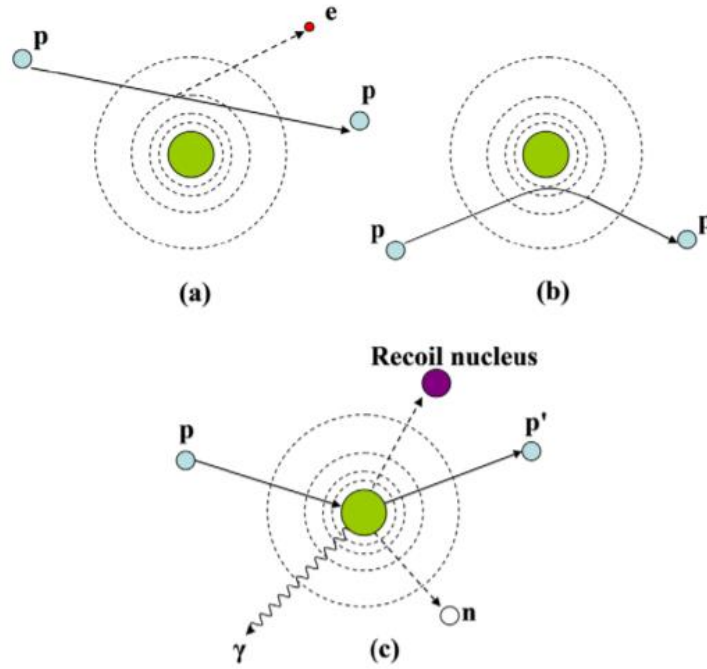


Şekil 11. Nötronun inelastik çarpışması

e. Protonların Madde ile Etkileşimi

Big Bang Teorisine göre, hidrojen ilk oluşan en hafif elementtir. Evren ilk genişleyip soğuduğu süresince ilk önce protonlardan ibaretti. Proton uzun zaman doğanın temel bölünmez parçacığı olarak kabul edildi. Standart modele göre parçacık fiziği gelişmesiyle kabul gören teoriye göre protonlar üç kuarktan oluşur iki up $+2e/3$ yüklü ve 1 aşağı- $e/3$ yüklü kuarktan oluşur ve Gluonlar tarafından güçlü çekirdek kuvveti tarafından bir arada tutulur. Protonlar doğada en kararlı parçacıktırlardır (yarı ömrü $>10^{32}$ yıl) bozduğunda ise pozitron ve nötrinoya dönüşür.

Protonlar atomun elektronları ile coulomb etkileşimleri, atom çekirdeği ile coulomb etkileşimleri, nükleer reaksiyonlar ve Bremsstrahlung ile girdikleri ortamda kinetik enerjilerini kaybederler. Protonlar ağır hadronlar olduğundan kendisi gibi yüklü elektronlara göre doğal menziline daha az sapar. Bu menzil sırasında kinetik enerjisi azaldıkça menziline sonuna yaklaşacaktır. Bu anda tüm kalan enerjisini verecektir. Bragg Peak denen pozitif ivmeli olarak vererek enerjisi sıfıra hızla düşerek biter. Şekil 12’de (a) enerji kaybı atomların yörünge elektronları ile elastik olmayan coulomb etkileşimleri yoluyla, (b) 2 pozitif yük çekirdek ile proton etkileşmesi sonucu protonun yörüngesinden sapması coulomb elastik saçılması, (c) birincil protonun uzaklaştırılması ve oluşturulması elastik olmayan çekirdek ile proton nükleer etkileşim yoluyla ikincil parçacıkların (p: proton, e: elektron, n:nötron, γ : gama ışınları) ürünlerinin çekirdekten kararlı hale gelmek için yayımlanması, enerjisi azalan proton doğrultusundan sapması gösterilmiştir.



Şekil 12. Proton etkileşimlerinin şematik gösterimi.

C. Kanser

Vücut hücrelerinin çoğalmayı kontrol eden genlerinin değişime uğrayıp olağan üstü şekilde fazla yayılması ile meydana gelen bir hastalıktır. Bu durumda

kontROLSÜZ çoğalarak hastalık çeşitli nükslerle farklı alanlarda da ortaya çıkıp organlara sıçrayıp hastanın hayatını kaybetmesine sebep olabilen bir hastalıktır.

1. Retinablastoma Kanseri

Retinoblastoma çocuklarda en sık görülen göz içi tümördür. Ekseriyetle 4 yaşından önce ortaya çıkar. Gözde görülen beyaz göz sendromu ve ağrı ile ortalama bir buçuk yaşında teşhis konulur. Dünyada görülme frekansı 20000/1'dir. Retinoblastom insidansı cinsiyet, ırk, sağ veya sol göz tutulumuna göre önemli ölçüde farklılık göstermez. Çevresel faktörlerin retinoblastom gelişimi üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir. (Tuncer ve Özer, 2014:71).

Tümörler iki tip metastaz sergiler. Somatik tip daha yaygındır (hastaların %66) Genellikle tek gözde görülür ve tek bir odak noktası olarak sunulur. İlk tedavilerde ortalama yaş 24 aydır. Öte yandan, daha nadir embriyonik tip (vakaların %33) ağırlıklı olarak bilateral ve multifokal lezyonlarla (tek taraflının %15'i) ortaya çıkar. Bu tip geçişte ikincil tümör gelişme ve mutojenik olarak nesillerinde görülme riski yüksektir (Meel, vd. 2008:80).

2. Metastazlar Yayılım

Metastazlar en çok bu hücrelerin ur'lu bölgeden dışarı sızması kan dolaşımına girmesi veya lenfatik sisteme ulaştığında gerçekleşir. Sıvı dolaşım sistemi tüm vücutta dolaşır ve taşındığı alanda yeni yaşam alanına yerleşir ve çoğalması ile yeni tümör alanları oluştururlar. Retinablastoma kanseri tedavi edilmediği durumda oluştukları retinadan çıkarak göz küresini dolduracak kadar büyüyebilirler. Tohumlama denen olguda farklı alanlarda birden çok alanda parça parça büyüyebilir, göz sıvısının içeride kanallarını tıkayarak iç basıncın artmasına görme duyusunun kaybına neden olan glokomaya sebep olabilir.

Çoğu vakada kanser göz dışına yayılmadan teşhis ve tedavi edilir. Aksi taktirde hasta hücreler optik sinir, optik kiazma yoluyla beyine kadar ulaşabilir. Komşu dokulardan göz yuvasına, göz kapaklarına orbita kemiklerine, yumuşak dokulara hatta lenf düğümleri yoluyla karaciğer gibi iç kısımdaki organlara yayılabilir.

3. Retinablastoma Kanserinde Tanı

Retinablastoma genelde küçük çocuklarda gerçekleştiğinden, bulgular kanser dokusu büyüdüğünde belirir bu aşamada ise görme duyusunda olumsuz etkilenebilir bu sebeple ebeveynler özellikle genetik olarak yatkınlık varsa dikkatli olmalıdırlar. En yaygın tanı şaşılık ve lekokeri (beyaz yansıma)'dır. Şekil 13'de olduğu gibi flaşlı fotoğraf çekildiğinde göz bebeğinin beyaz parlaması erken teşhisi için önemlidir. Ayrıca gözün enükleasyonunu(alınması) icap eden E tipi hastalık fotoğrafı verilmektedir. Bunlardan başka az görülen semptomlar görüş problemleri, göz ağrısı, göz akında kızarıklık, korneada kanama, gözde şişme, farklı iris renkleri gözde görülen rahatsızlıklarken kanser göz dışında metastaz yaptı ise iştahsızlık kilo kaybı, baş ağrısı, kusma, boyunda topaklar saptanan olağan dışı durumlardandır.



Şekil 13. Gözün enükleasyonunu icap eden E tipi hastalık (göz küresinin yarısından fazla hacimini kaplayan ur)

4. Evreleme

Retinoblastom kanserinde ilk sınıflandırma Reese-Ellsworth tarafından, tedavide dış ışın radyoterapinin kullanıldığı 1960'lı yılların başında yapılmıştır. (Reese ve Ellsworth ,1963:162-174). Aktüel olarak artık 2003 yılında düzenlenen "Enternasyonal Retinoblastom Sınıflaması"dır. Bu sınıflamada ise etkilenen gözlerdeki urlu bölgenin hacimi, bulunduğu yerin kritikliği ve tümör tohumlarının yayılması dikkate alınarak aşama (A) ile aşama (E) arasında beş kısımda taktir edilmiştir.

Buna göre;

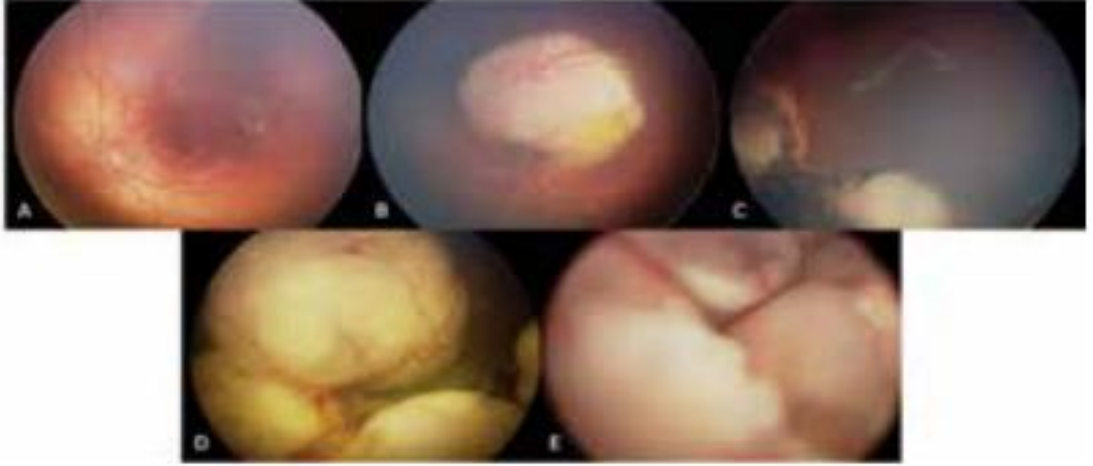
Aşama A urlar: Retinoblastom yarıçapı <1.5 mm.

Aşama B urlar: Retinoblastom yarıçapı ≥ 1.5 mm. Makula: Makulayı tutan ur'un (foveolaya mesafesi ≤ 3 mm). Jukstapapiller: Optik sinire yakın ur'un (optik diske mesafesi $\leq 1,5$ mm).

Aşama C Lokal tümör yayılımı (tümörden ≤ 3 mm mesafede retina altı/vitreous tümörcük oluşumları).

Aşama D Diffüz ur nüfuzu (tümörden >3 mm mesafede retina altı/vitreous tümörcük oluşumları). Şekil 14'de görsel Enternasyonel RB sınıflamasına göre gözdeki tümör gruplarının sağdan sola ve aşağıya doğru aşamalarının görüntüsü verilmektedir.

Aşama E Göz küresinin alınması gereken durumlar (Göz küresinin haciminin yarısından fazlasını kapayan optiksinirden beyine sıçrama ihtimali olan durumlar) (Shields, 2006: 228-234).



Şekil 14. Enternasyonel Retinoblastom Sınıflaması'na göre gözdeki tümör gruplarının sağdan sola ve aşağıya doğru aşamaların görünümü

5. Tedavi

Günümüzde artan tedavi çeşitliliği ve erken tanı ile retinoblastoma ölümcül bir kanserden olmaktan çıkmış hatta ikincil ve üçüncül önem sırasına göre gözü ve görme duyusunu kurtarılabilir. Retinoblastom tedavisinde ideal yöntem tümörü ivedi olarak hedef alınmalı, komşu dokuları korumalı, hasar bırakmamalı ayrıca tedavi sonrası ikincil yan etkilerden geç sekonder riskini azaltmalı ve estetiği mümkün mertebe korumalıdır. Retinoblastom tedavisi, göz içi ve dışı

hastalık durumuna, hastanın lateralitesine, germline RB1 gen olmasına görme duyusunun kurtarılma ihtimaline bağlıdır. Uygun tedavinin başlanabilmesi prognoz öngörülmesi tanı konmasının akabinde tümörün doğru sınıflandırılması evreleme kısmında bahsedildiği gibi tedaviye yön verir.

a. Enükleasyon

Göz küresinin fiziksel olarak çıkarılmasıdır. Genellikle tek taraflı ve ileri evre urlarda D-E ICRB'de, retinanın haciminin %75'inden çok tutulduğu durumda, vitreusu sıvısında tümör veya tümörcüklerin tutulması, optik sinir tutulumu olduğunu değerlendirilen, görüntülenme vaziyetinde uygulanır. Gözün metastaz yaparak yayılmasının önlenmesi amaçlanır aynı sebeple optik sinir en az 1 cm kadar kesilmelidir. Yerine protez göz küresi konur (Kıratlı ve Tarlan, 2014:22-28).

b. Kemoredüksiyon

Kemoredüksiyon 1990'ların ortalarından beri başarıyla kullanılmaktadır. Kemoterapi, grup B-D ICRB tümörlerinin lokal tedavisi ile hacim azalmasına izin verir (Gallie, Vd.1996:1321). Shields ve arkadaşları 2002 yılında yayımlanan çalışmada, kemoredüksiyon ve lokal tedavi ile AD grubundaki tümörlü hastaların %90 kadarı dış ışın radyasyonuna ihtiyaç duyduğunu bulmuşlardır. Bu durumlarda rezeksiyon gereklidir (Shields, vd. 2002: 657-664). Kemoredüksiyon binoküler retinoblastom için yaygın olarak kullanılmaktadır. B-D gruplarının tek taraflı tümörlerini kontrol etmek için de kullanılır. Kemoterapi genellikle 6 ay boyunca aylık bölümler olarak ard arda verilir. En çok tercih edilen kimyasallar, iyi geçirgenliğe sahip vinkristin, etoposid ve karboplatindir. Tedavinin olası yan etkileri arasında düşük kan sayımı, saç dökülmesi, işitme kaybı ve böbrek hasarı sayılabilir (Tuncer ve Özer, 2014:76).

c. Oftalmik Arter Kemocerrahisi

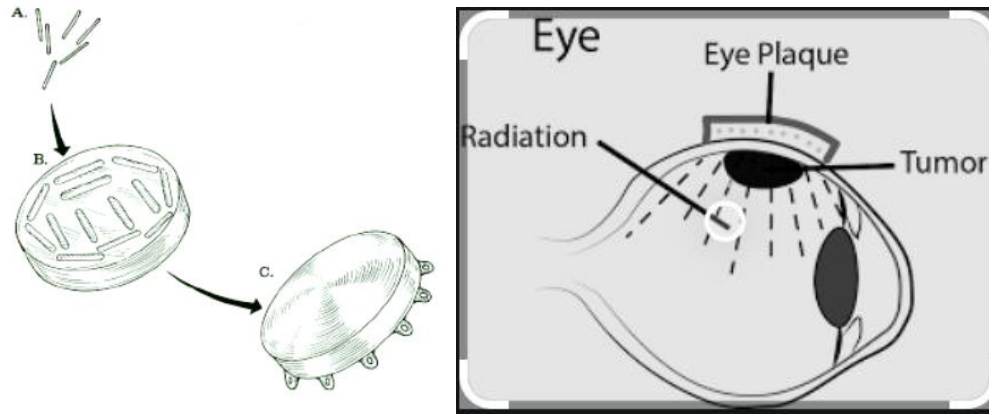
2010 yılından sonra sistemik kemoterapi ile tümör kontrolü sağlanamayan tek taraflı enükleasyonlu hastalarda, özellikle tek taraflı B, C ve D gruplarında kullanılan yöntemlerden biri olarak ortaya çıkmış ve kullanılmaya başlanmıştır. Bunun nedeni göz kurtarma oranının yüksek olmasıdır (Bramson, 2010: 396-399; Shields ,2010: 638-643). Sistemik kemoterapinin yan etkileri, maliyetleri ve

potansiyel uzun vadeli komplikasyonları da intraarteriyel kemoterapi ile karşılaştırılır. Bu noktada avantajlı olan yeni tedavi tercihleri artırmıştır. Femoral arterden ajanların enjekte edilerek yapılır etken maddenin dozu hastanın durumuna ve yaşına göre değişen madde miktarı ile kayda değer oranlarda başarılı olmaktadır (Muen, vd. 2012: 611).

d. Episkleral Plak Brakiterapi

Retinablantom kanser hücreleri radyasyona karşı nispeten savunmasızdır. Birincil tedavi grup B tümörlerinde uygulanır. Ur çapı olarak 1,5 cm yüksekliğinde ve 9 mm kısa olan tümörlerde ilk tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Başka tedavi yöntemlerinin yanında tedaviyi efektif kılmak için, farklı tedavilerin etkinliğinin artırılması ve kanserin nüks etmesi karşısında kullanılabilir (Abouzeid, vd. 2008: 821-828). Bazı özel lokasyonlara yakın lens ve korneaya yakın alanlarda brakiterapi uygun değildir. Tedavi sonrası canlı tohumların kaldığı durumlarda görmeyi etkileyen kritik organlarda ise özel endikasyonlardır. Tedavi planlaması tümörün 45-50 Gy doz almasına yetecek kaynak uzaklık göz önünde bulunur. Plak konumu urlu bölgenin kenarlarını en az 1 mm ötesinde olmalıdır.

Plak brakiterapide tedavi sonrası yan etkiler radyasyona bağlıdır ve 5 yıl içinde %27 proliferatif radyoretinopati, %26 radyooptik nöropati, %25 makülopati ve %31 katarakt gelişir. Şekil 15’de görüldüğü gibi brakiterapi için kullanılan radyasyon kaynakları, en ufak pirinç büyüklüğünde radyoaktif plaklar materyallerdir. Plaklar altın veya çelik bir kutucuk içine konur (Chawla, vd.2013: 482).



Şekil 15. Brakiterapi için kullanılan radyasyon kaynakları.

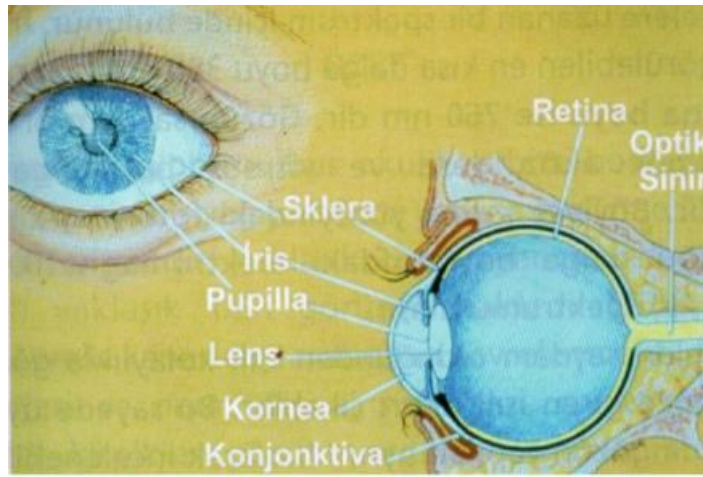
e. Dışsal Işın Tedavisi (Radyoterapi)

Dışsal ışın tedavisi uzun yıllar ilk akla gelen tedavi olarak uygulanmış tümörde başarı özellikle başlangıç evrelerinde çok yüksek, ilerlemiş evrelerde bu başarı düşmektedir. Doksanlarda tedavi edilen hastaların geriye dönük kontrolünde iki gözde de hastalık durumunda ikincil kanser oluşma olasılığı %51 olarak ortaya çıkmıştır (Kleinerman, Vd. 2005: 2272-2279). Radyasyon kanser hücrelerinin çoğalma süresini etkiler, söz konusu hücrelerin beslenmesi de bozulmaktadır. Tip D ve E gibi ileri evrelerde kritik makula ve optiksinire sıçramış durumlarda diğer tedavilerin yetersiz olduğu durumlarda, göz sıvısında çok sayıda tohumlama olduğunda, çok sayıda gerçekleşen kanser nüksü ve diğer tedavilere dirençli tümör varlığında optiksinirlere yayılımında dış ışın tedavisi endikasyonlarıdır. Uzun yıllar kullanılan fotonlarla veya elektronlarla 6 MeV linaklarla toplamda 45-50 MeV enerji 1,8 MeV'lik bloklar halinde periyodik olarak haftada 5 kez uygulanır. Tümörün küçülmesi, retina dekolmanında azalma tedavinin başarı kriterleridir (Munier, Vd. 2008: 78-89).

Dış ışın radyoterapisinin yan etkilerinden bazıları ikincil kanserler, cilt melenomu, osteosarkom, dermatit, keratopati, katarakt, göz kuruluğu, retinadekolmanı, retinopati, nazal tümörler, lenfoma, sakrom tümörler ve orbita gelişiminde durmadır (Abramson, Vd. 2004: 1316-1323). Tüm bu sebeplerden dolayı bir yaşının altındaki çocuklarda bu yöntem kullanılmaz ve normalde 45 Gy olan tedavi dozu 36 Gy değerlerinde de başarı sağlanmaktadır. Modern radyoterapi yöntemleri kullanılması yan etkileri sınırlandırmaktadır (Kıratlı ve Tarlan, 2014: 27). Bu yan etkiler parçacık tipi radyasyon kullanımını proton, karbon terapide parçacıkların fiziksel özelliği olarak daha hassas olarak lineer enerji transferinde Bragg Peak değerleri önemlidir.

Göz organı, kranyumda burun organı üzerinde 2 simetrik olarak sağ ve solda iki tanedir. Göz küresi yörüngedeki yağ dokusundan oluşan dokuda bulunur. Yörüngesinin yaklaşık %33'ünü kaplarlar. Sadece ön yüzü dış dünya ile temas halindedir ve yaklaşık %20 'si görünür durumdadır. Yetişkin bir insanın ortalama göz yarıçapı yaklaşık 12 milimetre'dir. 10-13 mm arası sıradan kabul edilir. Bu yarıçap yenidoğanda ortalama 8 milimetre'dir. 3 yaşına eriştiğinde 11,5 milimetreye kadar gelişir (Başmak, 2005: 8).

Beyin organından organlarla bağlantılı 12 çift sinirden (kranial sinirler) 6 tanesi göze bağlıdır. Göz hareketini düzenleyen ekstraoküler kaslar, parasempatik ve sempatik sinir sistemleri, gözyaşı sistemi, dolaşım ve emilim ile uyarılan pupiller ve siliyer kaslar, zengin bir damar ağı ve farklı ışık göz küresi ışığı kırarak temiz ortamı ayarlar ve en iyi görüş için kırma gücü ile birçok farklı sistemle ışığı retinaya doğru şekilde odaklar. Retinaya odaklanan ışık, fotokimyasal bir reaksiyonla elektrik enerjisine dönüştürülür ve bu sinyaller optik sinir yoluyla beyne iletilir. Şekil 16'da göz küresinde bulunan bazı hassas dokuların konumları şematik gösterimi verilmektedir.



Şekil 16. Göz Küresinin Meridyonel Kesiti.

Orbita, göz küresini, ilişkili kasları, sinirleri ve bağ dokusunu içeren, kafatasından oluşan ve kafatasının merkezinde alın ile burun arasında yer alan alandır. Burnun her iki tarafında iki tane vardır. Yörünge göz kasları, göz küresi, kan damarları ve sinirler ve bağ dokusu ile çevrili yağ dokusu ile doldurulur (Başmak., 2005:9). Kemik, ömür boyu kapsamlı olarak sürekli yenilenen çok dinamik ve karmaşık bir dokudur. Kemik yapısı olarak temporal kemikler ve nazal kemik yapısına komşu olduklarından radyoterapi tedavilerinde belli miktar üzeri doz olan bu kemikler özellikle RB gibi çocukluk çağı kanserlerinde ayrı öneme sahiptir. İyonize radyasyon kemiklerde yenileme görevini üstlenen osteoplastlara zarar verebilir. Tedavi sonrası hem fazla doza maruz kalan kemikler hem ikincil kanserlere, hemde büyüme hızlarında normal komşu dokulara (alın bölgesi gibi) oranla yavaşlamasından kaynaklanan ileriki yaşlarda hastalarda yapısal bozukluklara yol açabilmektedir. 1 yaşından küçük çocuklarda RT verildiğinde büyümenin en yüksek gerilediği yaşandığı oran 0-2 yaşta orbita

%133 artarken, 6-8 yaş aralığında %25 artar. İlk altı ay maksimum büyüme sağlandığından RT önerilmez (Imhof, Vd., 1996; 263-268). Yetişkin kemik ve kırıkta oldukça radyotoleranttır ve hasar yetişkinlerde 50 Gy'nin üzerinde başlar. Büyüme çağında ise 25 Gy geçmemelidir (Stewart, vd. 2012: 293).

Optik sinir, ikincil kraniyal sinir, retinanın 1,2 milyondan fazla gangliyon hücresinin kesişmesi ile göz küresinin arkasında bulunurlar ve iletilen sinyalleri oldukça karmaşık olan beyindeki görme merkezlerine taşırlar. Optik sinirler büyük çoğunluğu merkezi görme ile ilgili bilgileri iletir. Optik sinir yaklaşık 0,75mm yarıçaplı, 1mm uzunluğunda ve makulanın 3 mm medialindedir. Bu çalışmada tasarlanan modelde de benzer boyutlarda göz fantomu kullanıldı (Dobler and Bendl, 2002 :593). Sinir, gözün arkasından çıktığında, arka yörüngenin (göz yuvası) geri kalanından ve kemikli optik kanaldan geçerek beynin önünün alt tarafında intrakranial olarak ortaya çıkar. İki gözden gelen sinir X şeklinde bir yapı oluşturur ve bu sinir topluluğuna da optik kiazma denir.

Retina, optik disk, optik sinir, optik kiazma, optik yollar, görme merkezleri, görme alanının belirli alanlarına karşılık gelecek şekilde olarak düzenlenmiştir. Bu sebeple bu yapıların kritik kısımlarına verilen zararlar, hastanın görme duyusunda karakteristik kusurlar oluşturabilir (Başmak, 2005: 41-45). Optik sinir için radyoterapide doz sınırı ise 10 Gy kabul edilir (Jonas and Errington, 2000: 802-805).

Kornea, göz küresinde görünen kısmının büyük bölümünde bulunan homojen kalınlığı olmayan, şeffaf bir yapıdır. 43 diyoptrilik kırıcılığa sahip olduğundan organın en önemli dokularındandır. Biyokimyasal yapıda su bulunma oranı %75 oranındadır ve bu sabit su içeriği endoteldeki devir daim olan bir sistem ile sağlanır. Korneanın şeffaflığını sağlayan yapı, bu sabit su içeriği ve kolajen tabakalarının gerçek düzenliliğidir. Korneanın elementel bileşenleri ICRP yayınından alınmıştır. (Valentin , 2002: 322).

Optik kiazma, beynin ön lobunun altında, sağ ve sol gözlerden gelen sinirlerin kesiştiği X şeklinde bir yapıdır. Her bir retinanın iç yarısından gelen sinir lifleri, iki görsel yol oluşturmak üzere kesişir; sağ yol solda ve sol yol sağda, görme alanından gelen duyguları iletir. Gözden gelen optik sinirlerin kısmen

kesiştiği beynin bölümü hipofiz bezinin hemen üstünde bulunur. Absorbe edilebilecek en fazla doz değeri 10 Gy'dir. (Stafford, vd. 2003: 71).

Gözyaşı bezi, büyük bir orbital kısımdan ve küçük bir göz kapağı kısmından oluşur. Her iki parça arasında, bezi tam olarak iki parçaya blmeyen kas tendonu bulunur. Gözyaşı bezi gözde sürekli salgılanarak göze kaçan toz gibi zericiklerin temizlenmesi sağlar. Ayrıca göz küresinin kaygan kalmasını, retinanın sağlıklı işlemesinde görev alır. Gözyaşı bezesinin sağlıklı işlememesi göz kuruluğun, gözde yanma batma, hissine, gözde hassasiyet gibi sorunlara sebep olabilir. Gözyaşı bezesi uzunluğu 10-12 mm, yarıçapı 1,5-4 mm 'dir. Radyasyona bağlı kuru göz insidansının 30 Gy'nin altındaki dozlarda kuru göz olmadığı tespit edilmişken, ancak insidansın 57 Gy'nin üzerindeki dozlarda %100'e ulaştığını göstermişlerdir (Grgoire, vd. 2007: 555).

Lens, iris yapının ardında saydam ve bikonveks geometriye sahip yapıdır. Göze gelen fotonları retinaya iletir. Diğer görevleri: kendi şeffaflığını korur, gözün optik sisteminde refraktr görevi görür ve ultraviyole işığı emmesi başlıcalarıdır. Korneadan sonra gelen fotonları kırıp odaklayan ikinci dokudur. Işınları mercek gibi bkmesi 20 diyoptridir. Yetişkin insanlarda 5 milimetre yarıçapında ve kalınlığı 4 milimetre olsada homojen değildir. Merkezde hacimi kenarlara göre fazladır (Başmak, 2005:107). Bu çalışmada lens geometrisini tıpkı göz geometrisinde olduğu gibi ocuk lens anatomisine benzeterek fantom oluşturuldu (Hana, vd. 2021:2).

Birçok alışmada 8 Gy olan lens dozu limitinin en son retinablastoma ile ilgili çalışmada 7 Gy altında tutmak katarak riskini %25'in altında tuttuğu gözlemlenmiştir (Nguyen, vd. 2019: 1143).

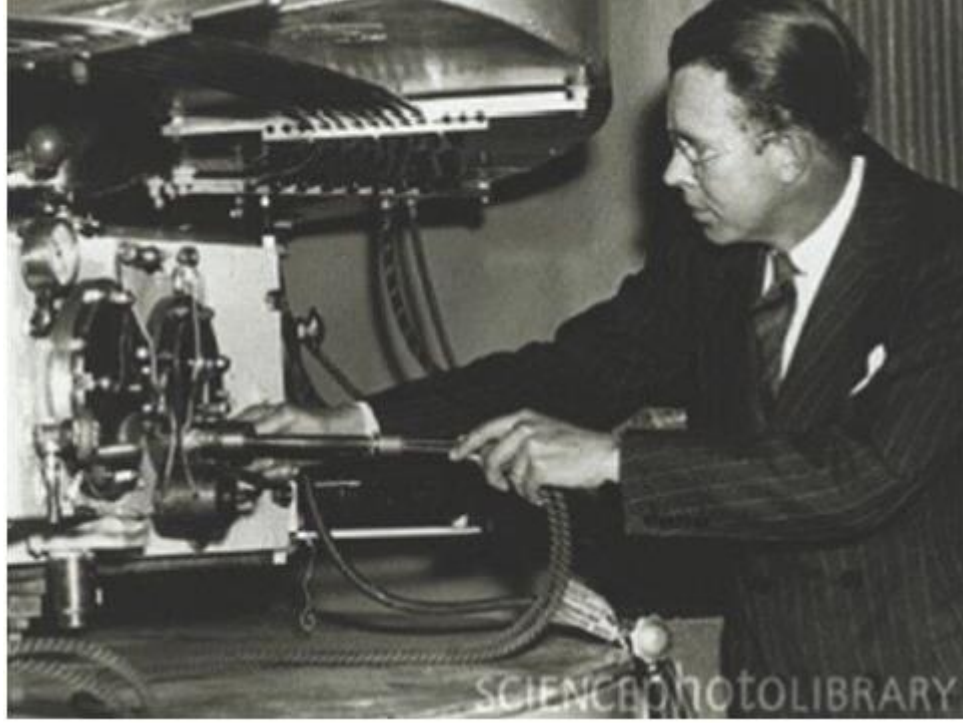
D. Proton Tedavi

Proton tedavisi, kanser hücrelerinin DNA sarmallarını kırmak bu istenmeyen hücrelerin çoğalmasını durdurmak veya yok etmek için kullanılan bir dışsal işın radyoterapisidir. Proton işınlarını kanser tedavisi için kullanma fikri ilk olarak 1946 yılında Dr. Robert Rathburn Wilson tarafından önerildi. Proton işınının biyolojik etkilerini anlamak için klinik öncesi araştırma, Ernest O'nun küçük kardeşi Cornelius Anthony Tobias ve Dr. John Hundale Lawrence

tarafından yapıldı. Lawrence, 1940 ve 1950 yıllara kadar Lawrence Berkeley Laboratuvarı'nda 184 inçlik bir senkrosiklotron hızlandırıcı kullanıyordu. Dünyadaki ilk Proton radyoterapi ile tedavi edilen hasta, hipofiz bezi bölgesinde ışın radyasyonu alan metastatik bir meme kanseri vakasıydı. John H. Lawrence hastayı 1954'te Berkeley'deki California Üniversitesi'nde tedavi etti.

1. Proton Tedavi'nin Tarihsel Gelişimi

20. yüzyıl ilk çeyreğinde az enerjili verimli X-ışını tüplerinin keşfi, klinik görüntüleme ve radyoterapi bulunmasına yol açtı. 1922'de Paris'te yapılan Uluslararası Onkoloji Kongresi'nde "klinik radyoterapi"nin deva olarak kabul edildi ve tedavisi uygulaması hızla yayıldı. 1934'te Cautard, parçalı bir radyoterapi sistemi geliştirdi. Bu süre zarfında radyasyon kaynakları (Kobalt-60 gibi) ve düşük kilovolt cihazlar marifetiyle radyoterapi uygulandı. 1930'lu yıllarda biyolojik etkiler göz önünde bulundurularak radyasyonun nasıl uygulandığına ilişkin olarak, teknik gelişmeler esas alınarak dozun sağlıklı dozlara minimuma indirilmesini amaçlamıştır. Bu noktada geleneksel foton radyoterapisi ile karşılaştırıldığında proton radyasyon tedavisinin avantajlarını ilk olarak 1946 yılında Dr. Robert Wilson tarafından tanımlanmıştır. Protonun Bragg zirvesindeki avantajını kullanma fikrini sundu. Derin tedavi hedeflerini hedeflerken sağlıklı dokuları korumak için proton parçacıklarının potansiyelini tanımladı. Wilsonun protonları kullanma önerisi, kinetik enerjisi azalan protonların doku penetrasyonunda tüm enerjisini kısa bir menzilde vermesine dayanıyordu. Şekil 17'de Amerikalı fizikçi Lawrence, 1929'da siklotronu icat etti ve 1930 yılı başında parçacık hızlandırıcı geliştirdi ve 1939'da Nobel Fizik Ödülü'nü kazandı.



Şekil 17. Fizikçi Ernest O. Lawrence, 1937'de 60 inçlik siklotronunun iyon kaynağını ayarlarken.

1954'de Berkeley Radyasyon Laboratuvarı'nda protonlarla tedavi ilk defa gerçekleşti. 1957'de, İsveç Uppsalada kanser hastalarına tedavi başarıyla uygulandı. 1950'lerde Lawrence, UC Davis'teki Crocker Nükleer Laboratuvarında 60 inçlik siklotron hızlandırıcı kuruldu. Washington'da Oak Ridge Ulusal Laboratuvarında Berkeley makinesi 76 inçlik bir siklotron hızlandırıcı geliştirildi. 1961'de Harvard'da ilk hastayı tedavi ediyor. 1964'de Berkeley Radyasyon Laboratuvarında inşa edilen dev mıknatıslar Davis'e taşındı. UC Davis'teki Crocker Nükleer Laboratuvarı 1966'da kuruldu. 1972'de UC Davis siklotron ekibi, tiroid görüntülemeye kullanılan ve tümörleri tespit eden saf iyot-123 yapmak için ilk yöntemi geliştirdi. 1975'de Harvard siklotronu kullanan bilim adamları ekibinin öncülük ettiği göz kanserlerini tedavi etmek için iyonize parçacık ışınlarının kullanılmasına başlandı. 1990'da Loma Linda Üniversitesi, hastane tabanlı ilk proton ışın kliniğini açtı. 250 MeV enerjili hızlandırıcısı, Wilson'un kurucu direktör olduğu Fermilab tarafından 19,6 milyon dolarlık bütçe ile üretildi. 1994'de UC Davis'teki Crocker Nükleer Laboratuvarında Proton Göz Tedavi Tesisi kuruldu (<https://www.health.ucdavis.edu>, 2021). Kronolojik olarak gelişmeler değerlendirildiğinde köşe taşları genelde ABD'de gerçekleşmiş tedavi merkezleri kurulduğunda Japonya 21. yüzyıl başlarından sonra 10'dan fazla PT

kurulmuştur. Avrupa'da ise Almanya başta olmak üzere birçok ülkede mevcuttur. Bunun yanında uzak doğuda Güneykore, Çin gibi zenginleşen ülkelerde parçacık tipi radyoterapi merkezleri yapımı ve yeni planları hızla artmaktadır.

Önümüzdeki 10 yılda, proton tedavisinde önemli gelişmeler bekleniyor. Tahminler arasında: proton tedavisi sistemleri hacimleri küçülmeye devam edecek, proton dozimetri daha sofistike ve çok yapraklı kolimatörler gibi proton demetinin boyutunu ve şeklini değiştiren cihazlar, karmaşık tümörlerin tedavisine izin verecek, bunlardan başka göz tümörleri gibi çok küçük lezyonlarda da daha etkili olacak. Yüksek maliyeti ve geniş boyutu nedeniyle ilk zamanlar sınırlı sayıda olan proton tedavisi donanımı, 1990'larda daha konsantre teknolojiye dönüşerek daha erişilebilir hale geldi. Son gelişmeler, proton tedavisi teknolojisinin hacimlerini yüzde 40'a kadar düşürmüştür. Özellikle süper iletken mıknatıs teknolojisinin gelişimi, proton ışını üreten siklotronun boyutunda etkili oldu. Bunun yanında üç katlı bir bina hacimindeki döner portal, önemli ölçüde küçültülebildi. Böylece proton tedavisini daha uygun maliyetli ve farklı kanser türlerinin tedavisinde değerlendirilecek ve işletme maliyetlerinde önemli bir azalma gerçekleşecektir. Bilim insanları, ikincil radyasyonda payı yüksek olan nötron üretimini azaltmak için farklı malzemelerden yapılmış çok hassas ayarlanmış, kolimasyon sistemleri üzerinde çalışıyor. Bu özellikle tekrar proton terapi alan hastalarda büyük öneme sahip olacaktır (<https://www.itnonline.com/article/proton-therapy-predictions-next-decade>, 2021). Şekil 18'de PT hızlandırıcısının Mercy St. Louis'deki David C. Pratt Kanser Merkezi'ne kurulumu sırasında.



Şekil 18. MEVION S250i model 15 tonluk dünyanın en küçük kompakt proton terapi hızlandırıcısı.

2. Protonun Yapısı ve Etkileşimi

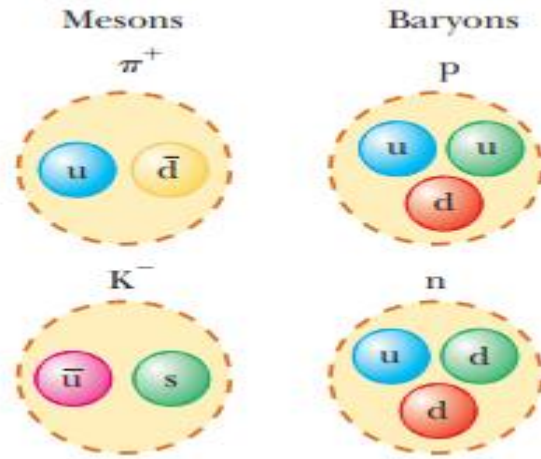
J Thomson'un elektronu 1897'de keşfinden 22 yıl sonra Cambridge'ten onun asistanı ve doktora öğrencisi Ernest Rutherford fiziğin altın çağında atom modelindeki eksik tanımlanan protonun varlığını gösterildi. Rutherford'un altın folyo modelinde radon kaynak bozunurken yayımladığı alfa parçacıklarını kullandı. Levhayla ulaşan alfa parçacıklarının hareketini ise tespit etmek için sintilasyon dedektörü gibi ışımaya yapabilecek çinkosülfat ile kapladı. Küçük bir kaynaktan çıkan parçacıklar 60 nm kalınlığındaki altın levhaya odakladı. Helyum atomlarının 8000/1 oranında zıt yönde geri sapışını gözlediğinde atomun ortasında küçük hacimli pozitif yüklü parçacığın olması sonucuna vardı ve çekirdek adını verdi. Benzer bir deneyi aynı kaynağı bu sefer nitrojen gazına yöneltti. Hidrojen atomlarının ışımaya sebep olduğunu gözlemledi. Bu durumda nitrojenin iyonlaştırdığı hidrojen atomlarının pozitif yüklü olabileceğini tespit etti daha sonra proton olarak isimlendirdi.

Big Bang Teorisine göre, hidrojen ilk oluşan en hafif elementtir. 2019 yılında yapılan çalışmada da hidrojenin çapını $\pm 0,020$ fermi belirsizlikle 1,666 fermi olarak hesaplandı. 1930'lu yıllarda bilinen maddenin yapı taşları elektron, nötron, proton, pozitron, nötrino ve foton idi. Cevaplanamayan soru ise çekirdekteki pozitif yüklü protonları birbirlerini itmesi gerekirken çok küçük bir hacimde nasıl bir arada bulunabilmekteydiler. Bilim insanları bu kuvvetin diğer temel kuvvetlerden daha kuvvetli olması gerektiğini kabul ettiler. Bu güçlü çekerek kuvvetinin yapısını açıklayan ilk kuram 1935'de Hideki Yukawa tarafından getirildi. Temel kuvvetlerde etkileşen parçacıkların birbiriyle etkileşirken bunlar arasında parçacıkların paketlerinin aralarının değiş tokuş yaptığı gibi çekirekte de benzer olarak bu güçlü etkileşime sebep olacak aracı parçacıkların olacağını düşündü. Kuvvetin menzilinin (10^{-15} metre ya da 1 fm) aracı parçacığın kütlesi ile ters orantılı olması gerektiğini buldu ve kütesinin elektron kütesinin yaklaşık 200 katı olması gerektiğini hesapladı ve adını proton ve elektron kütleleri arasında olduğundan yunanca orta anlamına gelen mezon denildi. Bu düşünce 1947'de pi mezunu veya piyon keşfedilmesi ile doğrulandı. Yük çeşitine bağlı 3 çeşit piyon bulunur bunlar, π^- , π^+ , π^0 ve pozitif ve negatif

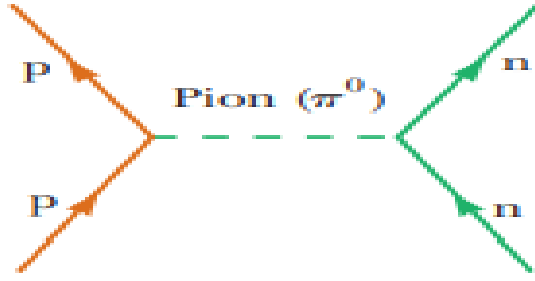
yüklü piyonların antiparçacıkları bulunur. Yüklü arcacıkların enerjisi $139,6 \frac{\text{MeV}}{c^2}$ ve yüksüz piyon ise $135 \frac{\text{MeV}}{c^2}$ dir (Xiong, vd. 2019: 147).

Çekirdek kuvveti yoluyla etkileşen parçacıklara hadronlar olarak adlandırılır. Bunlar mezonlar ve baryonlar olarak sınıflandırılırken kütle ve spinleri ile birbirlerinden ayırtebilirler. Mezonların spin sayısı 0 veya 1 dir. Baryonlar ise kütleleri protondan büyük veya eşit olarak yunanca ağır anlamına gelir. Spin değerleri buçuklu sayılardır. Bilinen baryonlardan proton, nötronlar artık temel parçacık olmadığı, kuark denilen birimlerden oluştuğu bilinmektedir. Bunlardan başka Leptonlar ise çekirdek kuvvetiyle etkileşmeyen parçacıklardır.

1963'de Gell-Mann ve George Zweig birbirlerinden bağımsız olarak hadronlar için model önerdiler. Buna göre hadronlar kuark denilen parçacıklardan oluşmaktaydılar. Üç temel parçacık yukarı, aşağı ve acaip olarak isimleri verildi. Sırasıyla yukarı, aşağı ve acaip olarak elektrik yükleri $+\frac{2}{3}$, $-\frac{1}{3}$ ve $-\frac{1}{3}$ 'tür. Spinleri ise $\frac{1}{2}$ değerindedir. Bunlardan başka 3 tanede antikuark bulunmaktadır. Şekil 19'da proton ve nötronun kuark bileşimi verilmiştir. Şekil 20'de çekirdek kuvveti ile etkileşen proton ve nötron feyman diyagramı görölmektedir. Çekirdek kuvveti sadece proton ve nötronları değil hadronları'da bir arada tutar (Serway and Beichner, 2005: 1530).

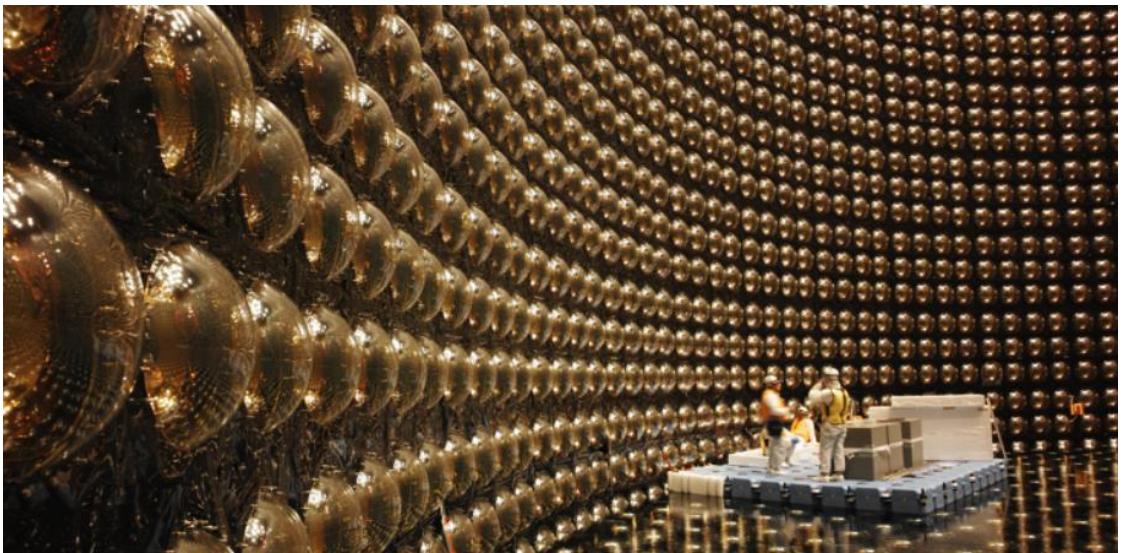


Şekil 19. Baryonlardan p proton ve n nötron olmak üzere 2 baryon ve 2 mezonun kuark birleşimi.



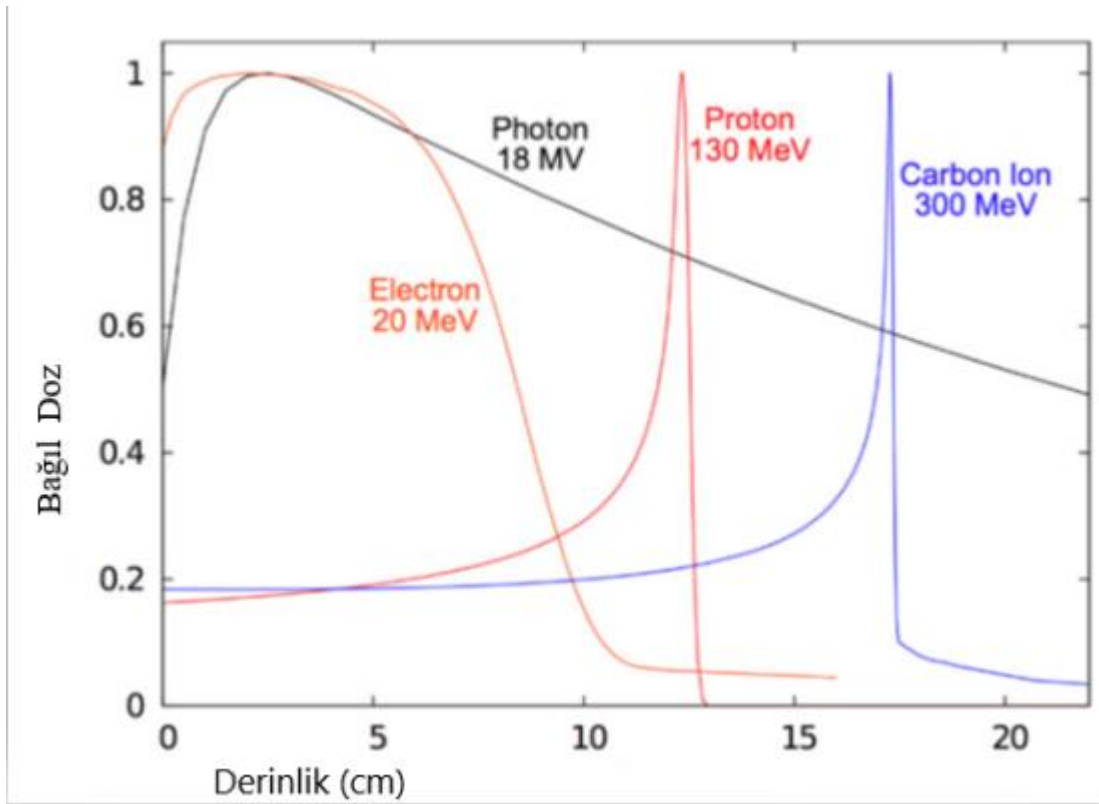
Şekil 20. Kuvvete aracılık eden piyon ile, çekirdek kuvveti ile etkileşen proton ve nötron feyman diyagramı.

Serbest haldeki protonların kendiliğinden bozunması olayı daha önce gözlemlenmemiştir. Standart modele göre protonlar kararlı parçacıklar olarak kabul edilir. Bununla birlikte, parçacık fiziğinin birkaç büyük birleşik teorisine göre, proton bozunması 10^{31} ile 10^{36} yıl arasındaki ömürlerle gerçekleşmesi gerektiğini tahmin eder. Japonya'daki Super-Kamiokande dedektöründe yapılan deneylere göre, protonun bir antimuon ve bir nötr pion'a bozunma için ömrü için gereken zaman $6,6 \times 10^{33}$ yıl ve bir pozitron ve bir nötr pion'a bozunma için ise ortalama $8,2 \times 10^{33}$ yıl geçmesi gerekmektedir. Şekil 21'de gösterimi olan Japonyada bulunan Süper Komiokande nötrino tesisindeki foton ve nötrinoları incelemek üzere 13 bin adet ışımaya duyarlı dedektör bulunmaktadır. Tesiste 50 bin ton yüksek oranda saflaştırılmış su bulunmaktadır.



Şekil 21. Japonya'da bulunan Süper Komiokande nötrino tesisi.

Proton etkileşimleri coulomb kuvveti ile atom yörünge elektronları sayısız sayıda etkileşimler ile yavaşlarlar. Atom çekirdeği ile sayısız çarpışma sonucu doğrultularından saparlar. Bunlardan başka çekirdekle kafa kafaya çarpışarak ikincil radyasyonları harekete geçirir. Bu üç olaydan protonun pozitif yükünden kaynaklanan durdurma ve saçılma, atom elektronların yükü arasındaki elektromanyetik etkileşmesi ile gerçekleşir. Nükleer etkileşimler ara sıra meydana gelen esnek olmayan çarpışmalarda proton çekirdekte bir veya daha fazla protonla çarpışarak serbest bırakır, bu sayede ikincil radyasyonlar özellikle nötronlar açığa çıkarlar. 160 MeV enerjili proton bu enerjinin yaklaşık %20'si hızını kaybetmeden önce bu tepkimeler ile azalır. İstenmeyen nötron dozu, olası uzun vadeli etkiler nedeniyle proton tedavisinde olumsuz olarak değerlendirilir. Hızı azalan parçacık menzilin sonuna doğru atomların elektronlarıyla etkileşimleri artar iyon çığları oluşturur ve söz konusu durum bir mesafede en yüksek değeri kazanır. Tüm enerjisini bu kısa mesafe yayınlar bu noktaya Bragg Peak denir. Şekil 22’de Farklı radyasyon tiplerinin Bragg Peak eğrileri verilmiştir (Paganetti and Boldfelt, 2005: 20-24).



Şekil 22. Farklı enerjiler için X ışınları, elektron, proton, karbon radyasyonlarının su ortamındaki derin doz eğrileri enerji aralıkları menzilleri gösterimi.

3. Radyasyon Biyolojisi

Radyasyon gerek yapay insan eliyle gerek kozmik olarak tüm evreni sarmakta olduğundan radyasyon maddeye nüfuz ettiği içinden geçtiği durumlarda farklı zararlar verebilmektedir.

Zararın durumu etkileşimdeki radyasyonun cinsine, enerjisine ve geçtiği maddenin özelliğine göre değişir. Nükleer reaktörlerdeki hızlı nötronlar metal yapı malzemelerin aşınmasına yol açabildiği metalin iç yapısındaki atomları yerdeğiştirdiği durumlar olabildiği gibi atom elektronlarını iyonlaştıran elektronmanyetik radyasyonlarda tahrip edebilir.

Doku hücrelerinde radyasyon hasarı, başta iyonlaşmadan kaynaklıdır. Hücrelerin normal yaşam koşulları aldıkları radyasyon sonucunda reaktif iyonlar tarafından bozulabilir. Örneğin su molekülü ihtiva eden hidrojen ve hidroksiller proteinler gibi önemli DNA, RNA bağlarına zarar veren kimyasal reaksiyonları indükleyebilir. Üstelik iyonize radyasyon bu önemli bağlardaki elektronları kopararak ilk elden zarar verebilir. Yüksek dozdaki radyasyon hücredeki bu moleküllere çok fazla zarar verip ölmesine neden olabilir. Bu hücreler çok sayıda öldüğünde elbette doku kaybına sebep olabilir. Saç dipleri hızlı bölünen hücreler daha hassas olduğundan çabuk etkilenirler. Bunun yanında yine ölmeyen ama yapısal dokuları bozulan hücreler bölünmeye bağlı olarak daha çok çabuk bölünebilen hücreler yaratarak kansere sebep olabilir.

Biyolojik sistemlerde radyasyon zararı genelde somatik ve genetik olarak iki kısma ayrılır. Somatik zararlar kendini yenilemeyen hücrelerde sinir hücreleri gibi yapılarda görülür. Yüksek oranlarda yoğun radyasyon maruziyetlerinde kansere yol açabilir veya doku karakterini bozabilir. Genetik zararda ise somatik hariç kendini yenileyen hücrelerde mutajenik olarak sonraki nesillerde bozuk olmasına sebep olur.

Madde ile radyasyon dozunu belirlemek için çeşitli birimler mevcuttur. Röntgen (R) normal koşullarda 1 cm³ havada, 3,33x10⁻¹⁰ C kadar elektrik yükü iyonlaştıracak radyasyon miktarıdır. Enerji birimi olarak 1 kg firmada 8,76 x 10⁻³ joule kadar enerji biriktiren radyasyon miktarı olarak tanımlanabilir. Daha genelde röntgen yerine rad (radyasyon soğurma dozu) kullanılır. Bir rad

radasyonu absorbe eden materyalin bir kilogramında 10^{-2} joule kadar enerji biriktiren radyasyon miktarıdır.

Rad enerji birikimini fiziksel olarak harikulade tanımlamasına karşı radyasyonun yarattığı tahribatı tanımlada yetersizdir. Biyolojik hasarın seviyesini hesaplamada sadece doz değil bunun sebep olduğu radyasyonun tipi de önemlidir. Örneğin aynı dozda proton parçacıkları, aynı dozda X ışınlarına kıyasla 10 kat fazla hücre zararına neden olur. Herhangi bir radyasyon tipinin RBE (Bağıl Biyolojik Etki) çarpımı mevcut radyasyonun 1 rad'lık kısmının verdiği zararı tanımlamak için kullanılır. Çizelge 2'de elektromanyetik ve parçacık tipi radyasyonların RBE çarpan değerleri verilmiştir. Tahribat, canlı dokunun geometrisine göre değişir.

Çizelge 2. Farklı tipteki radyasyonların RBE çarpanları tablosu.

Radyasyon	RBE Çarpanı
X ve Gamma Işınları	1
Beta Parçacıkları	1-1,7
Alfa Parçacıkları	10-20
Yavaş Nötronlar	4-5
Hızlı Nötronlar ve Protonlar	10
Ağır İyonlar	20

RBE radyasyonun gerçek etkisinin anlaşılmasının ilk yaklaşımı olarak değerlendirilmelidir.

REM ise (İnsandaki Radyasyon Eşdeğeri) RAD ve RBE nin çarpımının sonucu olarak tanımlanır (Serway and Beichner, 2005: 1493-1496).

En genel anlamıyla radyobiyojoloji, elektromanyetik radyasyonun biyolojik sistemler üzerindeki etkisi olarak açıklanabilir. Bu tanımın çeşitli yönleri özel olarak anılmayı hak ediyor. İlk etki DNA hasarından genetik mutasyonlara, kromozomal anormalliklere, hücre ölümüne ve vücuttaki bozukluklara kadar içerebilirler. Hücre döngüsü geçişleri ve hücre çoğalması, neoplastik dönüşüm normal dokularda erken ve geç etkiler, malformasyon, katarakt ve kanser bunlardan sadece birkaçı. Elektromanyetik radyasyon, herhangi bir radyan enerji türüdür. Dalga veya parçacık özellikli hareket enerjinin bir kısmını veya tamamını çevreye yayma yeteneği içinden geçtiği çevreyi etkiler. Bu etki enerji miktarına bağlıdır. Elektromanyetik radyasyonun türüne göre değişiklik gösterebilir. Örneğin 1 kHz radyo dalgalarının enerjileri 10–11 eV ila 10–12 eV aralığındadır. X-ışınları veya gama ışınlarının enerjileri 10 MeV'in üzerinde olabilir. Elektromanyetik radyasyonun bir enerji formu olan iyonlaştırıcı radyasyon, seyahat ederken enerjiyi depolar. İkincil parçacıkları aktive ederek geçtiği elementleri iyonize eder. Radyoterapi odaklı radyobiyojoloji, elektromanyetik spektrumun bu kısmına odaklanır. Atom iyonizasyonu önemli biyomoleküllerin kimyasal bağlarına zarar vermek için yeterli enerji verebilir. İyonlaştırıcı radyasyonun bu problem üzerindeki ana etkileri doğrudan veya dolaylı hücre ölümüne sebep olabilir. Radyasyondan korunma standartlarının çoğu ilgili riskleri en aza indirmeye dayanmaktadır. İyonlaştırıcı radyasyona gelince, genel halk için potansiyel risklerin ve faydaların tam olarak neler olduğunun farkında olmak gerekir (Zeman, 2016: 18-44).

Bağıl biyolojik verimlilik (RBE) radyasyon türünün lineer enerji kalitesi (LET) olmak üzere biyolojik etkinliği belirleyen iki parametre vardır. İlk olarak, mikrodozimetrik enerji biriktirme modellerindeki görünüşte çok farklı biyolojik sonuçlara yol açar. Yüksek LET radyasyonu düşük LET radyasyondan daha güçlü iyonize olduğundan, belirli bir "mikro" hedef hacimde daha fazla enerji birikimi ve biyomoleküllerde daha ciddi hasar beklenir. Bu durumda, ölümcül olmayan onarılamaz ve geri dönüşü olmayan DNA hasarına bağlı hücre ölüm oranı artar. Bu nedenle, düşük LET radyasyonu ile yaygın olarak ilişkilendirilen birçok radyobiyolojik fenomen, yüksek LET radyasyonu tarafından azaltılır veya ortadan kaldırılır. Hipoksik ve oksijenli hücrelerin radyosensitivitesindeki farklılıklar artan LET ile azalır. LET'de, hipoksik hücrelerin göreceli radyasyon direnci ortadan kalkar. Yüksek LET ve düşük LET radyasyonu arasındaki bu farklılıkları göz önünde bulundurarak, farklı LET'lerden gelen iki radyasyon ışını karşılaştırmak ve karşılaştırmak için bağıl biyolojik aktivite (RBE) terimini kullandık. RBE, aynı biyolojik son noktaya ulaşmak için yüksek LET radyasyon dozunun, bilinen tipteki düşük LET radyasyona oranı olarak tanımlanır (geçmişte 250 kVp X-ışınları standarttı, ancak 60 Co gama ışınları da yaygındır). Bununla birlikte, RBE, artan LET ile süresiz olarak artmaz, yaklaşık 100 keV/μm'de bir maksimuma ulaşır ve daha sonra tekrar neredeyse çan şeklinde bir eğriye düşer. Biyolojik aktivite ile ilişkili 100 keV/μm maksimum LET için bir açıklama, bu iyonizasyon kuvvetinde iyonlaşma olayları arasındaki ortalama mesafenin yaklaşık olarak DNA çift sarmalının çapı (~2 nm) olmasıdır. Bu nedenle, bu LET ile karakterize edilen radyasyonun, DNA'da, tek yüklü parçacıkların geçişinde varsayılan öldürücü lezyonlar üretmesi daha olasıdır. Daha düşük LET radyasyonunun, tek bir parçacık izinden bu tür "iki vuruşlu" lezyonlar üretme olasılığı daha düşüktür ve bu nedenle biyolojik olarak daha az etkilidir. Optimum dozdan daha yüksek LET değerine sahip bir radyasyon ışını, biyolojik olarak daha az verimlidir, çünkü gereken minimumdan daha fazla iyonizasyon olayı aynı yerel alanda birikir ve böylece bir miktar enerji israfı olur. Bu fenomene "overkill effect" denir. Bağıl biyolojik verimliliği etkileyen faktörler göreceli biyolojik etkiler oldukça değişkendir ve radyasyon tipi, toplam doz, doz hızı, doz fraksiyonasyon modeli ve analiz edilen biyolojik etkiler dahil olmak üzere çeşitli maruz kalma parametrelerine bağlıdır. Tek doz RBE, azalan dozla birlikte artar, çünkü LET'in artması, yüksek doz üstel veya üstel bölgeye yakın bölgeye kıyasla

radasyon sağkalım eğrisinin farklı şekilde azaltır. İkincisi, eşit etkili iki akut dozun karşılaştırılmasıyla belirlenen RBE, çoklu fraksiyonlarda veya düşük doz oranlarında uygulanan iki eşit etkili (toplam) dozdan hesaplanan RBE'den daha düşüktür. Bunun nedeni, fraksiyonlamanın koruyucu etkilerinin, hücre sağkalımı veya doku doz yanıt eğrilerinin taban çizgisi eğimlerinde farklılıkları büyütmesidir (Zeman, 2016:18-44).

Serbest radikaller DNA kırılmalarına neden oluyorsa bu kırılmalar tamir edilebilir. Ortamda oksijen olmadığında kırıkların tamiri daha kolaydır. Lokal oksijen ile hasarın tamiri o kadar kolay değildir. Genellikle LD50 (nüfusun %50'si için öldürücü doz) oksijen geri kazanımının (OER) önemini anlamak için bazı eğri püf noktaları vardır. Örneğin, oksijen elementi oranı yüksek ortamda %50 hücre ölümünü indüklemek yaklaşık 3 Gy alır. Aynı koşullarda hipoksik bir ortamda yaklaşık 6 Gy gerekir. Daha sonra Oksijen Evrim Hızı (OER) hesaplanabilir. Havadaki LD50'yi ve oksijensiz gerekli doza (bu duruma hipoksi denir). Gerekli oksijen dozuna oranı hipokside gereken doz, havada gereken dozun yaklaşık yarısı kadardır. Bu nedenle, bu durumda oksijen oluşum hızı 2'dir. Oksijen oranı yüksek bir ortamda yaklaşık iki kat daha fazla hasar meydana gelir.

4. Proton Tedavisi Işın İletimi Ekipmanları

Proton tedavisi için gerekli ekipman karmaşık ve pahalıdır. Sistemin ana bileşenleri hızlandırıcı, enerji seçim sistemi, ışın iletim sistemi, tedavi nozulu, hasta konumlandırma ve görüntüleme ekipmanıdır. Proton tedavisi, hastanın vücuduna 30-35 cm nüfuz eden bir proton ışını gerektirir. Proton demeti enerjisi maksimum 250 MeV kadar hızlandırır. Bu protonların 250 milyon volt (MV) voltajla iki plaka arasından geçmesi gerektiği anlamına gelir. Parėacıđın enerjisinin arttırılması, mıknatısın parėacıđı dairesel bir yolda bükmesini zorlaştırır böylece parėacık daha büyük bir yarığapa hareket eder. Bununla birlikte artan enerji aynı zamanda parėacıkların daha hızlı hareket etmesi anlamına gelir. Yeni yarığapta kat etmesi gereken artan mesafe artan hız tarafından dengelenir bu nedenle daha yüksek enerjide bir manyetik alanda daha düşük enerjide olduğu kadar dönmek için aynı miktarda zaman alır. Mıknatıs ve uygun frekansta değişen bir voltaj uygulayarak her bir dönüş daha büyük bir yarığapa hareket ettikçe protonları enerji kazanması sağlanır. Voltaj bir radyo

vericisi tarafından sağlanabilir. Lawrence siklotronu icat etti. Küçük bir voltajla protonları birkaç kez hızlandırmanın bir yolunu buldu (<https://www.oncolink.org/healthcare-professionals/oncolink-university/proton-therapy-professional-education/oncolink-proton-education-modules/proton-therapy-delivery-the-equipment> , 2022).

5. Proton Hızlandırıcıları

Parçacık hızlandırıcılar farklı geometride ve boyutta mevcuttur ancak küçük hızlandırıcılar (katot ışın tüpü gibi), daha büyük cihazlarla ortak paydaları vardır. Tüm hızlandırıcılar, parçacıkları kinetik enerjilerini artırmak için elektrik alanına ve parçacıkların menzillerinde kontrol etmek için manyetik alana ihtiyaç vardır. Ayrıca parçacıklar iyi bir vakumdan, katot ışın tüpünde olduğu gibi hava moleküllerine çarpmayacak ortamda hareket etmelidir. Son olarak tüm hızlandırıcılar, parçacıkları hızlandırıldıktan parçacıkları algılamak, saymak ve ölçmek için dedektörler ihtiva etmelidir. Protonlarda hidrojen gazı proton hızlandırıcıları için parçacıkların kaynağıdır. Elektrik alanda hidrojen gazı iyonize olur böylece elektronlar ve protonlar ayrılır ve protonlar yönlendirilen bir delikten hızlandırılır. Yüksek enerjili parçacık hızlandırıcılarda protonlar genelde negatif hidrojen formunda üretilir. Bunlar, iki atomlu moleküller biçimindeki gaz iyonlaştırıldığında da oluşan fazladan bir elektrona sahip hidrojen atomlarıdır. Daha sonra protonlar hızlanmanın son aşamasına geçmeden önce elektronları elemek için ince folyolardan geçirilirler.

Protonlar, lineer hızlandırıcı, siklotron veya senkrotron kullanılarak yüksek enerjilere hızlandırılabilir, hangi tıbbi müdahale ve enerjide ihtiyaç duyulmasına göre hangi sistemin kullanılması uygun olacağı belirlenir. Kısa sürede bir tedavi sağlamak için yeterince yüksek ışın yoğunluğu (flash proton radyoterapi gibi) herhangi bir derinlik için SOBP (Spread Out Bragg Peak) ışınları iletmek için yeterince yüksek enerji (hızlandırıcılarda enerji aralığı genellikle 70-250 MeV aralığındadır) sağlar. Geleneksel lineer hızlandırıcılar, yüklü parçacıkları radyoterapi için gerekli olan yüksek enerjilere çıkarmak için gerekli elektrik alan kuvvetine sahip değildir. Proton ışını tedavisi için klinik olarak yararlı proton radyasyonu oluşturmak için yeterli büyüklükte enerji aralığı günümüzde siklotronlar ve senkrotronlar ile gerçekleştirilmektedir. Bunun yanında yeni

teknolojiler yüksek dereceli elektrostatik hızlandırıcılar ve lazer plazma parçacığı içeren hızlandırıcılar gelecekte proton ışını tedavisi için umut veren gelişmelerdendir (Khan and Gibbons, 2014: 539).

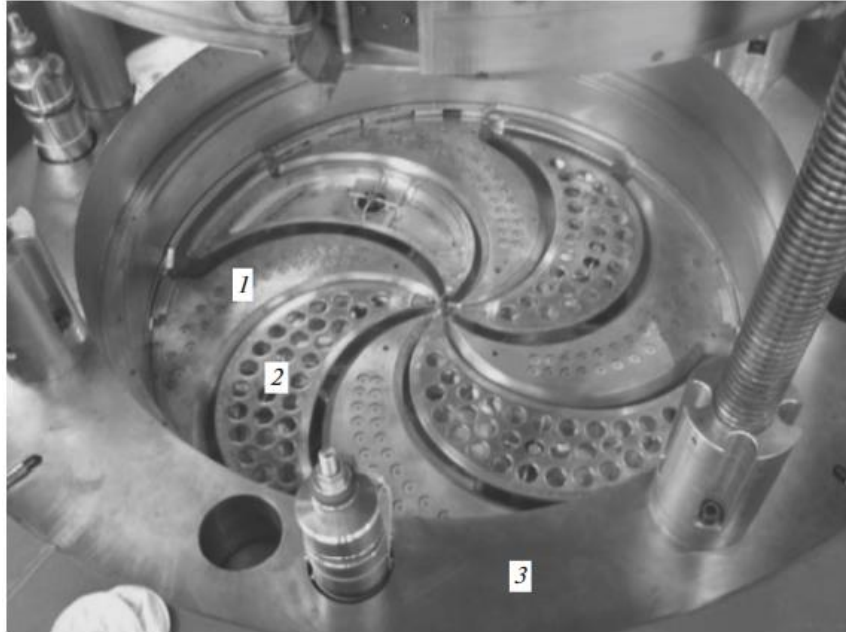
a. Siklotron

Proton tedavisi için üretilen modern eşzamanlı siklotronlar, protonları 230 veya 250 MeV maksimum enerjiye kadar hızlandırır. Siklotronlar, süperiletken mıknatısların kullanımı ile son yıllarda kütle ve hacim kayda değer olarak kompakt hale geldiler. Bir siklotronun en önemli avantajları dalga yoğunluğunun çok hızlı bir şekilde ayarlanabilmesidir. Tasarımın sadeliği, az sayıda bileşeni, hızlandırıcının güvenilirliği ve kullanılabilirliği açısından avantajlıdır. Hızlandırıcı bileşenleri ise başlıca:

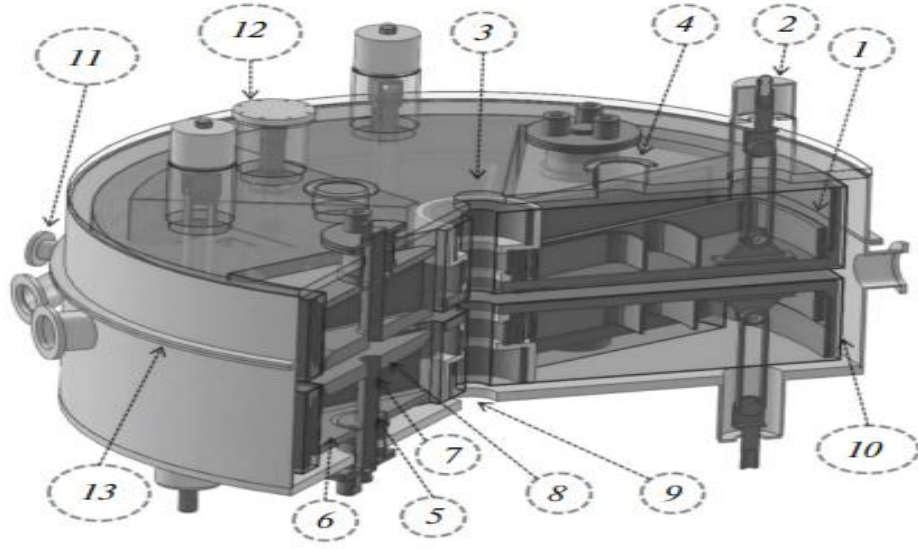
- Protonların hızlandırıldığı güçlü elektrik alanları sağlayan bir radyo frekansı (RF) sistemi.
- Protonları menzillerini spiral şekilli bir yörüngede tutan güçlü bir mıknatıs, böylece radyo frekansı potansiyeli ile istenen enerjiye ulaşıncaya kadar hızlandırılabilirler.
- Siklotronun merkezinde hidrojen gazının iyonlaştığı proton kaynağı.
- İstenen enerjiye ulaşan parçacıkları siklotrondan ışın aktarımına ileten sistem.

Maksimum enerjileri siklotrondan proton yönlendiren bir ışın aktarımına sistemi iki veya dört elektrottan oluşur. Dee, siklotrondaki parçacıkları hızlandırmak için içi boşluklu bir elektrot siklotronlarda her dee 50-100 MHz aralığında sabit frekans salımlı potansiyel sağlayan RF jeneratörü ile siklotronun merkezine yakın ve siklotronun dış yarıçapı arasında bir çift bakır levhanın plakadan oluşur. Dee'ler dipol mıknatıs kutupları arasında yerleştirilmiştir. Protonlar Dee ile manyetik bölge arasındaki boşluğu geçtiğinde dee voltajı negatif tarafa gectiginde olduğunda ivmelenirler. Manyetik alan yüklü parçacıkların yönünü değiştirebildikleri için protonlar demetleri dairesel bir yol etrafında döner, böylece aynı hızlanma bölgelerinden tekrar tekrar geçerler. Düzgün bir manyetik alanın yönüne dik yönde hareket eden yüklü bir parçacık hem parçacığın yönüne hem de alana dik açılarda bir kuvvet hisseder. Kuvvetin etkisi, parçacığı manyetik alandan ayrılana veya başka bir kuvvet etki edene

kadar alana dik dairesel bir yol üzerinde siklatronda hareket ettirmektedir (Paganetti and Boldfelt, 2005: 82-90). Şekil 23’de Siklotronun bileşimleri sırasıyla 1 no’lu kısımda tutucu şimi, 2 no’lu kısım dee ve 3 no’lu kısım ise mıknatıs boyunduruğudur. Şekil 24’de ise süper iletken siklotron’un 3 boyutlu modelinde 1 no’lu kısımdan, 13 no’lu kısım’a doğru sırasıyla bileşimleri; bobin kriyostat (düşük sıcaklık kabı), destek bağlantısı, ışın verici port, vakum portu, dış ve iç iletkenler arasında boşluk, dış radyo frekans iletkeni, dee sapı, dee, spiral enflektör için bağlantı noktası, sıvı nitrojen kalkanı, ışın çıkarma için medyan düzlem portları, kriyo soğutucu için bağlantı noktası, düzlem O-ring bağlantısı’dır (Smirnov and Vorozhtsov, 2016: 863-883).



Şekil 23. Varian Siklotronun yapısının gösterimi.



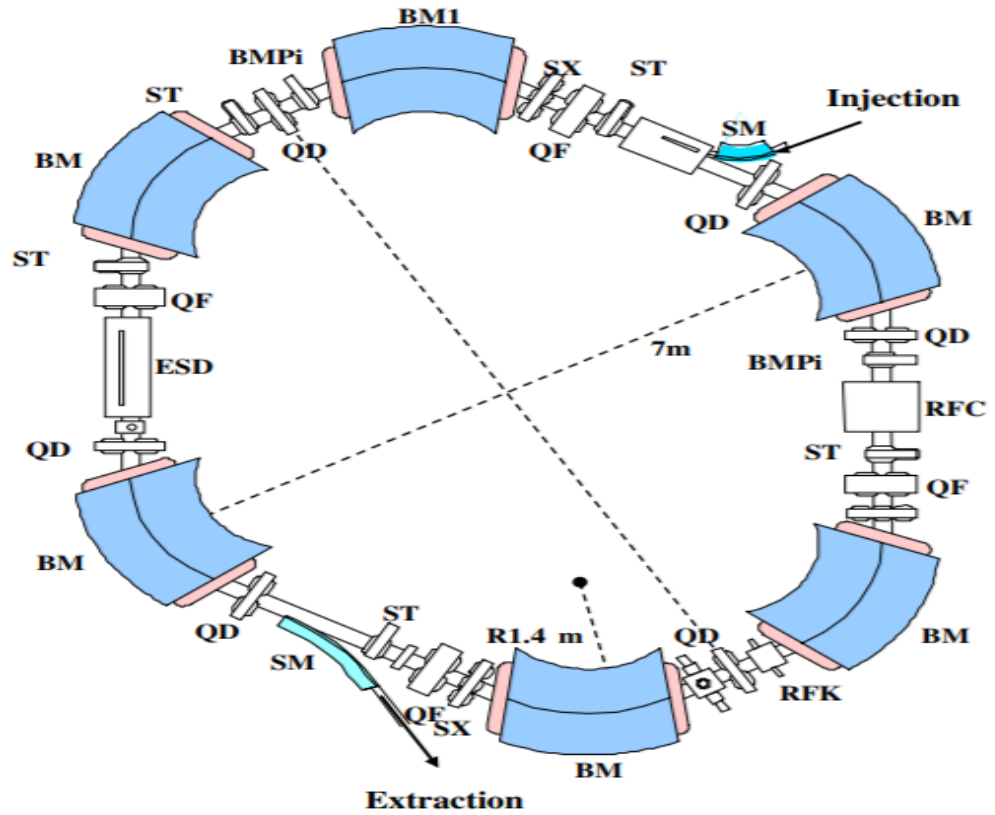
Şekil 24. Farklı alt sistemleri gösteren Süper İletken Bobin Siklotronunun 3D modeli.

b. Sinkrotron

Proton tedavisinde sinklotronlar, siklatronlara göre boyutları daha küçük olduğundan kompakt sinklotronlar tercih edilir. Protonlar sinkrotron içerisinde hızlandırıcıda manyetik alan mevcut olduğundan önceden enjektör denen doğrusal iyon kaynağı mikrodalga uygulayarak 2,45 GHz frekansı uygulayarak protonlar sinklatrona hazırlamak için önce hızlandırılır sonra sabit hıza ulaşır daha sonra yavaşlatılarak protonları yaklaşık 7 MeV enerjiye kadar hızlandırır. Enjeksiyondan sonraki hızlanma için Hitachi, hızlandırma sistemini kontrolünü basit ve güvenilir hale getirmek için radyofrekans boşluğu geliştirdi. Şekil 25’de Şematik gösterilen RF boşluğu FINEMET adı verilen manyetik çekirdeklerden oluşur. Şematik gösterimde kısaltmalar ise; BM: Eğik mıknatıs, BMPi: Enjeksiyon için Eğik mıknatıs, QF: Odaklama için Dört Kutuplu Mıknatıs, QD: Odaksızlaştırma için Dört Kutup Mıknatısı, RFC: Radyo Frekans Boşluğu RF, RfK: Radyo Frekansını Çıkarmak için itici, SM: Tutucu Mıknatısı, ST: Yönlendirici Mıknatıs, SX: altı kutuplu mıknatıs’dır. Manyetik geçirgenlik özelliğine sahip ve frekans aralığı ise yüksek ve neredeyse sabittir. Mevcut RF boşluğu uygulanan frekans ve voltajın kontrolü gereklidir. Ayrıca RF gücü her FINEMET çekirdeği için ayrı ayrı beslenebilir. FINEMET çekirdeğinin yüksek sıcaklığa çıktığından tıbbi uygulama için sıvı nitrojen kullanılabilir. Işın kaybına neden olan hızlanma işlemi sırasında çoklu harmonik frekansları kullanan hızlandırma sistemi kullanılır. Sinkrotronda ise 70-250 MeV enerjiye kadar

hızlandırılır. Sinkratron içerisinde 0,5 saniyede 10^6 tur yapan protonlar genelde istenen enerjiye ulaşır. Sinkrotronlar, varisi siklotronlara göre avantajları proton terapi için gereken kısa bir zamanda SOBP ışınlarını üretmek için çalıştırılır (Hiramoto, vd. 2007:786).

Sinklotronlar enerji düşürücülere kullanmadan istenen derinlik için gereken protonları üretir. Siklotron, sabit bir maksimum enerjide çalışır, enerji düşücü sistemi kullanmaz ve göz gibi pediatrik yüzeysel olabilecek tümörleri tedavi etmek daha avantajlıdır. Enerji düzenleyici veya düşücülerdeki enerji düzenleyicide bulunan metal kolimatörler ise istenmeyen ikincil radyasyonlardan özellikle daha fazla nötron kontaminasyonundan dolayı, ışın üreten ekipmanın etrafında daha fazla koruma gerektirir dolayısı ile tedavi sonrası daha fazla hasta daha fazla doz alır. (Khan ve Gibbons, 2014: 539-542).



Şekil 25. Proton tedavisi için senkrotronun yapısı

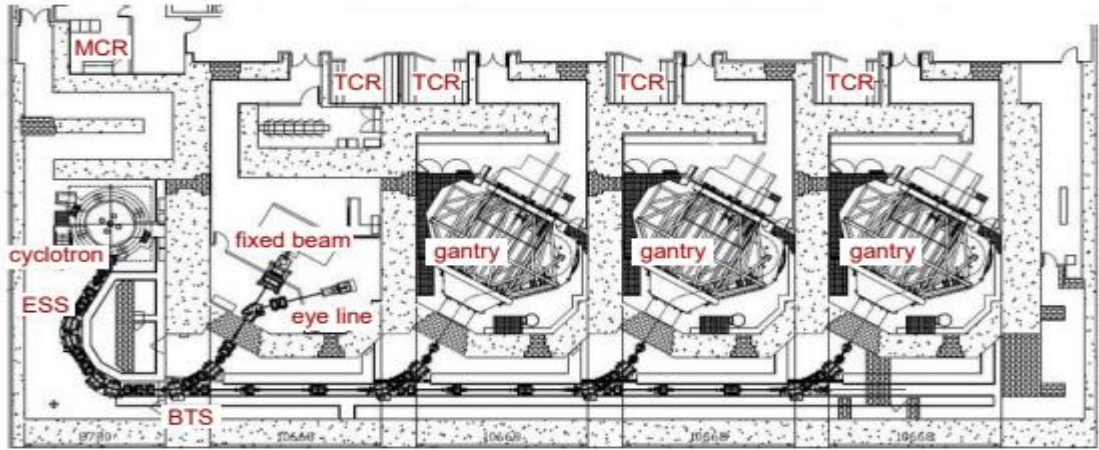
6. Proton Işını Taşınımı

Proton ışının taşınımı proton parçacıklarını kaynaktan hastaya yönlendiren sistemlerdir. Hızlandırıcıdan çıkan monoenerjik gaussian geometriye sahip ışınlar mümkün olduğu kadar optimum incelikte hüzmeler ışına kılavuzluk edecek dipol

mıknastislarla manyetik alanda iletilirler. Daha sonra ışın gölgeleri oluşması ve düzenlemeler için 4 kutuplu mıknastislerle ışın iletilmek üzere izomerkeze iletilirler.

Tek bir hızlandırıcı, birkaç tedavi odasında proton ışını sağlayabildiği gibi bir hızlandırıcıdan birden fazla gantryye de ileten sistemlerde vardır. Fakat hem maliyet hemde kompakt ürünlerin tercih edilmesinden dolayı yeni nesil cihazlarda tercihi azalmaktadır. Tedavi için en çok kullanılan yöntem ise kalem ışını taraması yöntemidir.

Tedavi planı tümörün tipine, boyutuna, konumuna ve karmaşıklığına bağlı olarak birkaç dakikadan yarım saate kadar sürebilir. Hazırlık sırasında hastaya (hareketsizleştirme, görüntüleme, iletim vb.) dahil ekipmanla ilgili kontroller (koltuk konumlandırma, ışın kontrolleri, ışın hazırlığı cihazları vb.) belirlenir. Bunun yanında tedavide proton ışının parametrelerinden bazılarını inceleyeceğiz (Yap, vd. 2021: 11). Şekil 26'da bulunan gösterimde kısaltmalar; Ana kontrol odasını (MCR) gösteren IBA proton terapi sisteminin düzeni, tedavi kontrol odaları (TCR'ler), siklotron, enerji seçim sistemi (ESS), ışın aktarımı ve giriş sistemi (BTS), tek bir giriş hattı ve üç portal içeren sabit ışın tedavi odası tedavi odalarıdır.



Şekil 26. Proton terapi sisteminin düzeni, tedavi kontrol odaları, ışın tedavi odası tedavi odaları gösterimi.

a. Enerji Seçimi

Tedavi planı yapılırken en önemli parametrelerden biri seçilecek enerjiyi belirlemektir. Enerjinin hızlandırıcıdan nasıl yönlendirildiğini hızlandırıcılar kısmında açıklanmıştı. Tedavi edilecek alanın derinliği ve ışının nüfuz ettiği

ortamın yoğunluğunun protonların madde ile etkileşimlerinden dolayı protonların kinetik enerjisini sürekli azaltacaktır. Etkili tedavi için kanserli hücrelerin en fazla enerjiyi absorbe etmesi gerekecektir.

Denklem 3'de Enerji kaybı oranı: İyonların enerji kaybı oranı, dE ve dx 'in bölümü olarak tanımlanır; burada E , protonların ortalama enerjisi kaybı ve x mesafedir. Enerji kayıp oranını kütle yoğunluğundan bağımsız bir şekilde ifade etmek gerekirse kütle durdurma gücü olarak tanımlanır. ρ absorbe eden malzemenin kütle yoğunluğudur.

$$\frac{S}{\rho} = -\frac{dE}{\rho dx} \quad (\text{Denklem 3})$$

Enerji kaybı oranı birkaç matematiksel formülle tanımlanabilir.

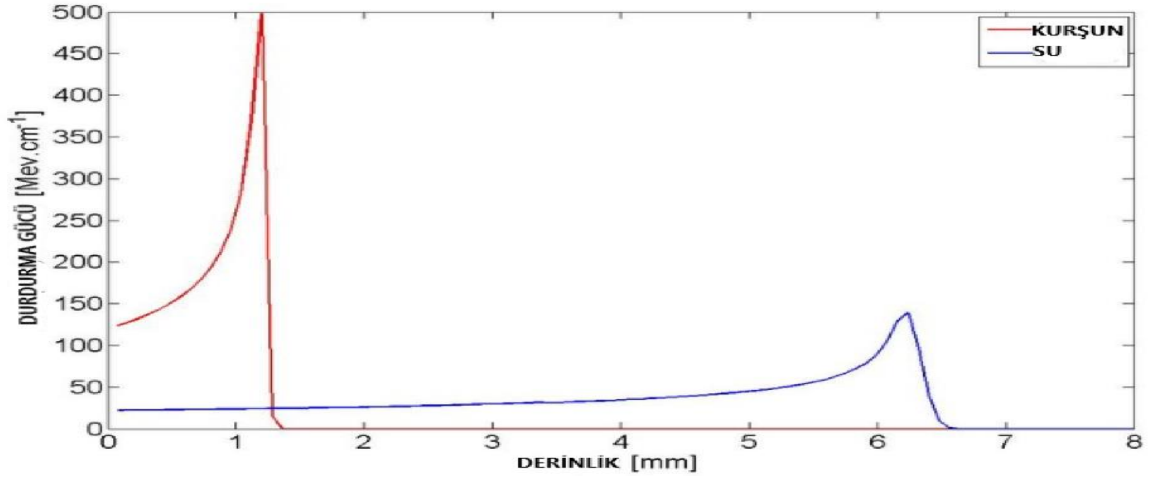
$$\frac{S}{\rho} = -\frac{dE}{\rho dx} \approx \frac{E^{1-p}}{\rho a p} \quad (\text{Denklem 4})$$

Denklem 4'de a malzemeye bağlı katsayı, E proton demetinin enerjisi ve p üssü protonun enerjisinin hızının bağımlılığını hesaba katan sabittir. a ve p değerleri, ölçümlerden veya teoriden elde edilebilir.

Özet olarak durdurma gücü, kütle yoğunluğu ile doğru orantılıdır. Coulomp etkileşimlerinden dolayı soğurucu maddenin ihtiva ettiği elektronların sayısı ile orantılıdır. Kurşun gibi atom ağırlığı yüksek metaller çok bulunması kolay şekil verilmesi gibi nedenlerle koruyucu materyal olarak uzun yıllardır kullanılması bu sebepledir. Tedavi sırasında proton enerji kayıp 3 katogoride değerlendirilir. Akciğer hava boşluklarından dolayı en az yoğun ve kortikal kemik ise en yoğun olarak değerlendirilir. Şekil 27'de 25 Mev enerjili proton demetlerinin, su ortamında menzili 7 mm kadar, kurşun içeren ortamda ise yaklaşık 1mm olduğunu gösteren Bragg Peak eğrisi verilmiştir. Şekil 28'de ise farklı enerjilere sahip proton demetlerinin aynı ortamdaki erimlerinin kıyaslamasını içerir.

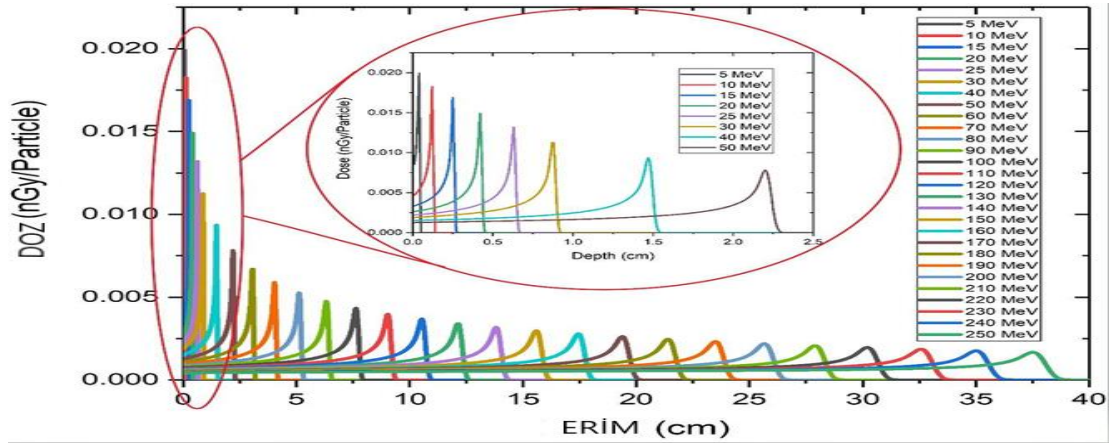
Ortalama olarak protonun madde içerisindeki menzili düz bir çizgidir. Bu düzgün yol protonların izlediği yolu hesaplamasını analitik yaklaşımlarla bulmayı kolaylaştırır. Protonların nüfuz sırasında sürekli istikrarlı enerji kaybetmesini 1 boyutlu olarak hesaplama klinik olarak uygundur. Bu durumda R menzil hesabı: E simgesi proton enerjisidir. Denklem 5 klinik olarak menzil tahminlerinde kullanılmaktadır (Newhauser and Zhang, 2015: 8).

$$R(E) = \int_0^E \left(\frac{dE}{dx}\right)^{-1} d\dot{E} \approx \sum_0^E \left(\frac{dE}{dx}\right)^{-1} \Delta E \quad (\text{Denklem 5})$$



Şekil 27. Su ve kurşundaki 25 MeV olay protonu için Bragg eğrisi.

Protonların kinetik enerjisi arttıkça menzili artmaktadır. Protonlar atomlarla esnek veya elastik etkileşimlerle enerjisi azaldığında toplam enerjisinin yaklaşık %80 kaldığı noktada Bragg Peak noktasına gelir. Bu noktaya d 80 bölgesi denir. Enerjinin bu bu büyük kısmını aktardığı alanda kanserli hücrelerin olmasını isteriz. Böylece sağlıklı dokuları korurken enerjinin deşarj olduğu bu alanda kanserli hücreler etkilenir.



Şekil 28. Farklı enerjilerdeki protonların aynı dokudaki menzilleri grafiksel gösterimi.

b. Işın Optiği ve Boyutu Seçimi

Işın parçacıkları Maxwell denklemlerinin ön gördüğü gibi elektrik alan yüklü parçacıkları hızlandırır. Manyetik alan ise parçacıkları yönlendirmede

kullanılır. Daha önce ışın iletim sistemlerinde mıknatısların kullanıldığından bahsetmiştik. Burada ise Lorentz kuvvetleri etkilidir. Denklem 6'da parçacık üzerinde etki eden kuvvet \vec{F} , Elektrik alan \vec{E} , bulunduğu ortamdaki manyetik alan \vec{C} veya B, parçacığın anlık hızı \vec{v} ve q elektrik yükünü temsil eder.

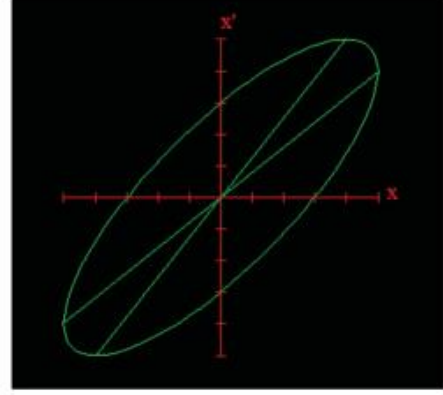
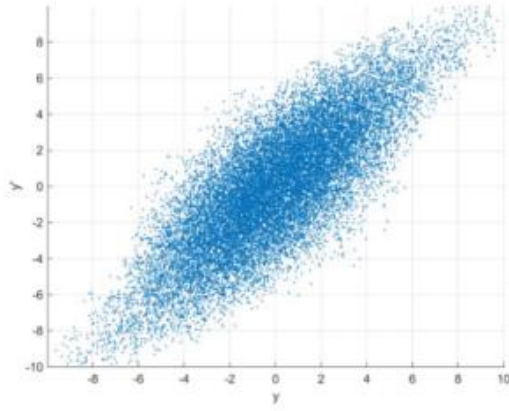
$$\vec{F} = q(\vec{E} + \vec{v} \times \vec{C}) \quad (\text{Denklem 6})$$

Elektrik alanı olmadığında ise denklem 7'de olduğu gibidir. Böylece manyetik alan ile momentum indüklenir, \vec{B} proton akısının yönünü belirtir.

$$\vec{F} = \frac{d\vec{p}}{dt} = q\vec{v} \times \vec{B} \quad (\text{Denklem 7})$$

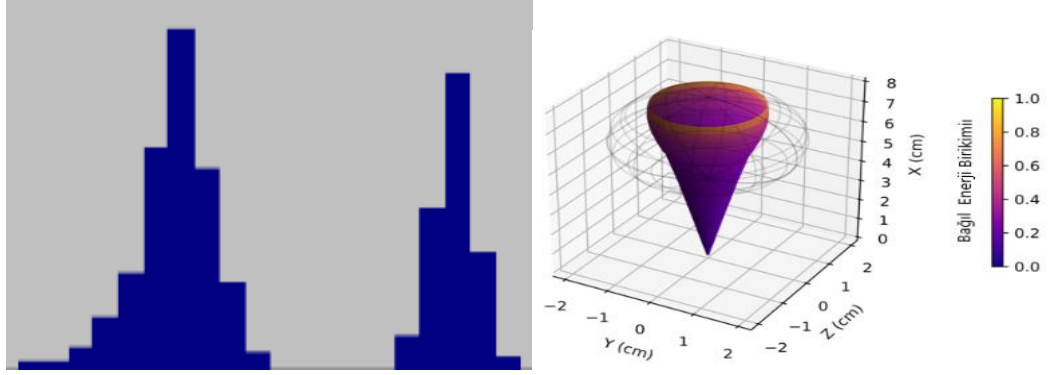
Momentumu \vec{p} olan protonun manyetik alanda r yarıçaplı dairesel yolda merkezci kuvveti ise: Göreli momentum p ve yük q ise e protonların enerjisini belirler.

Işın iletim sistemlerinde odaklayıcı 4 kutuplu mıknatıslara değinilmişti. Burada hedefe odaklanmak üzere X ve Y koordinatlarında iki düzlenme ışın hüzmesi tanımlanır. Bu iki koordinat sigma (σ) mm cinsinden ışın yüksekliğini tanımlar. X yatay eksenin parçacık boyutunu ve Y dikey ekseninde parçacık boyutunu tanımlar. Ayrıca proton ışınlarını tanımlamak için ayrı iki parametreden biri ışın demetinin uzunluğu ve ışın demetinin enerji paketi (δ) enerji paketleri veya yayımı ışın arçacıklarının önemli bir özelliğidir. Koordinat sisteminde enine enerji kayıplarını ve sapmalarını gauss dağılımdaki gibi tanımlanabilir. Yörünge boyunca proton ışınları boyutu ve ışın demetinin enerji yayımı (δ) değişmez. Şekil 29'da partiküllerin uzayda elips şeklinde yayıldığı görülmektedir (Pant and Cambell, 2020: 3).



Şekil 29. Partiküllerin faz uzayında dağılımının simüle edilmiş hali.

Hedef hacimde bu ışın paketçikleri tedavi edilecek alanı hedef olarak taraması gerekmektedir. Hedef ışınları boyutları ise geleneksel olarak 3-4 mm'den 9 mm kadar değişmektedirler. Özellikle pediatrik hastalarda beyin lezyonlarında kritik organlar ve dokuların olduğu alanlarda daha hassas tedavi planlaması yapılması ışınların yol boyunca gölge diye bilinen ve enerjine göre değişen yüzdelerde hedeften sapmaların gerçekleşmesi sebebiyle daha küçük ışınçıklar daha üstün tedavi şekillendirme sunarlarken dezavantajları da vardır. Öncelikle daha ince ışın demetleri hedefi ışınlarken tedavi süresinin artmasına maliyetin artmasına neden olur, flash tedavi gibi yeni nesil tedavilerin gelişmesi ile bu sorun giderilebilmesi beklenmektedir. Ayrıca yeni nesil cihazlarda nefes alışverişi ile entegre ışın teslimat yapan cihazlar denenmeye başladığında daha ince ışın teslimatı organ hareketlerine karşı daha duyarlı olmaktadır Şekil 30'da sağda odaklayıcı mıknatıstan ışın profilleri sol grafik $\sigma_y = 2,3$ mm, $\sigma_x = 5,4$ mm ve sağ grafik $\sigma_y = 1,5$ mm, $\sigma_x = 3,3$ mm; solda renklendirilmiş yüzey, belirli bir derinlikte (x koordinatı) biriken enerjinin %80'ini içerir ve bu derinlikteki bağlı enerji toplamı yüzey rengiyle temsil edilmesi şemasıdır (Paganetti, 2011: 165-172).



Şekil 30. Odaklayıcı mıknatıstan ölçülen ışın profilleri şeması

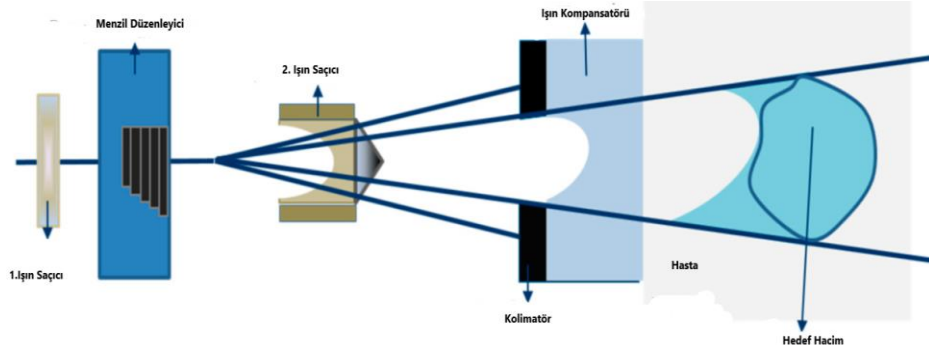
7. Pasif Işın Yayılımı

Günümüzde genel olarak proton tedavisi için iki tip ışın iletim tekniği mevcuttur: pasif saçılma modu ve kalem ışın taraması (PBS). Pasif saçılma modu, protonları parçacıklarını saçıcılar marifetiyle şekillendiren, küçük boyutlu proton ışınlarını yayılmasını kullanarak istenen blok halindeki tümör hacimlerini tedavi eder, Proton parçacıklarını istenen doğrultuda manyetik alanla yönlendirmek gerekmektedir. Bu noktada yalın olarak yüksek atom numaralı saçıcı foilin kullanılmasıdır.

Proton parçacıkları yarı gölge denen ışının yatayda kayması dışında yaklaşık %5 homojenlik içinde yatay doğrulukta toplanması sağlanır. Burada %5'lik homojeniteyede ışınların hedef hacim için çift saçıcı foillere ihtiyaç duyar. Değişmeyen sabit yapıdaki ilk foil, gelen parçacıkları tek boyuta yayar değişken kalınlıklı yapıdaki ikinci foilde gelen proton ışınlarını homojen bir düzene dönüştürür. Pasif sistemlerde, PBS den ayrı olarak tedavi edilecek alana özgü olarak ışınları düzenlemek için özel engelleyici blok materyallere gerek duyulur. Tedavi planlaması için toplanan veriler, bloklama ekipmanlarında istenen alan açıklıklarını düzenlemek için dijitalleştirilir.

Pasif ışın yayma sistemlerinde ayrıca Bragg Peak için zirvesini, ışın doğrultusunda hedef hacimde kalınlığı üzerine tamamen homojen olarak kaplamak için menzil modülatörlerini içerir. Menzil modülatörü, proton hüzmelerini peş peşe tabakaları koyarak dairesel hareket eden çemberdir. Tüm segmentlerde ve radyasyonu sıraya koyma rölesi olarak düzenleyerek tedavi edilecek alanı gerekli doz ile kaplayarak SOBP elde edilir. Kanserli bölgenin uzak bölgelerine radyasyon alanının uzak kısmı dozu doğru eşleştirmek için ise

hastalara özel kompensatörler kullanılır. Şekil 31’de Pasif ışın yayılımı için kullanılan aparatlar ve çalışma düzenini içeren görsel bulunmaktadır. (Khan ve Gibbons, 2014: 541-542).



Şekil 31. Pasif saçılma modu.

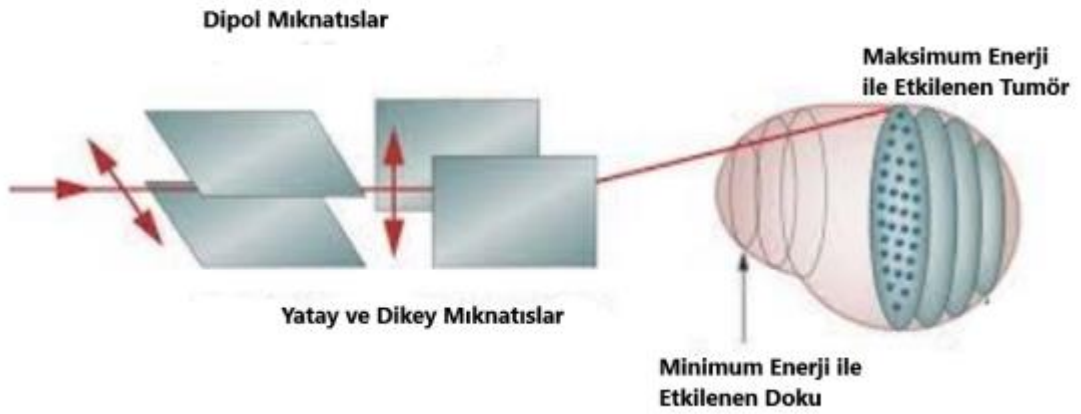
8. Kalem Işın Tarama (PBS)

Kalem ışın taraması (PBS), veya PMRT hedef alana ışın verirken şekil ve doğrultu sağlayan özel materyaller (açıklıklar ve kompensatörler) ihtiyacını azaltabilen yeni nesil cihazlarda kullanımına gerek duyulmayan hedef hacime daha doğru doz uyumu sunan proton terapisinde teknolojidir. PBS proton demetleri iletim sistemlerinde 3 boyutlu bir hedef, kullanıcı tanımlı bir aralıkta konumlanan segmentlere bölünür. Doz en uzak katmandan en yakın segmentlere sırayla verilir. Her katman içinde doz, izleyeceği menzildeki mesafe derinliğine ve doğrultu boyunca karşılaşacakları dokuların cinsine göre benzersiz yoğunluklara konumlara sahip olabilen ayrı demet ışınları ile aracılığıyla biriktirilir. PBS'nin bir avantajı ters planlamanın tek bir alanda bir hedefte çoklu doz seviyelerine sahip olma yeteneği sağlamasıdır. Ek olarak, PBS ışınları, hedeflenen hasta bölgeye hem uzak hem de yakın doz uyumu sağlamak için ayarlanabilir olmasıdır.

Işın parçacıklarının şekillendirilmesi küçük Gauss şeklindeki ışınlarını Bragg eğrileri manyetik olarak taranmasıyla yapılır. Genişliği (sigma) birkaç mm (ışın enerjisine ve iletim sistemine bağlı olarak yaklaşık 2-10 mm) olan bireysel proton ışınları, x ve y yönlerinde değişen bir manyetik alanla tümörü dilim dilim tarar. Tümör küçük kalem ışınlarıyla tarandığından alanı yanal olarak genişletmek için bir saçılma sistemine gerek yoktur (pasif saçılma tekniğinde olduğu gibi). Bu ışında daha az saçılan malzemeye ve dolayısıyla ışın taramasında pasif saçılan ışınlara göre daha keskin bir Bragg zirvesine neden olur. Ayrıca dağıtım

sisteminin verimliliği oldukça yüksektir. Şekil 32’de kalem ışını tarama tekniğinin şematik çizimi verilmiştir. Şekil 33’de sol kısımda PBS’da bir dipol alanıyla saptırılan taramanın, sağda tümör hacmi üzerinde PBS’da 3 boyutlu olarak taramanın şematik çizimi verilmiştir (Saini, vd. 2016: 51-60).

Kalem Işını Tarama (PBS)

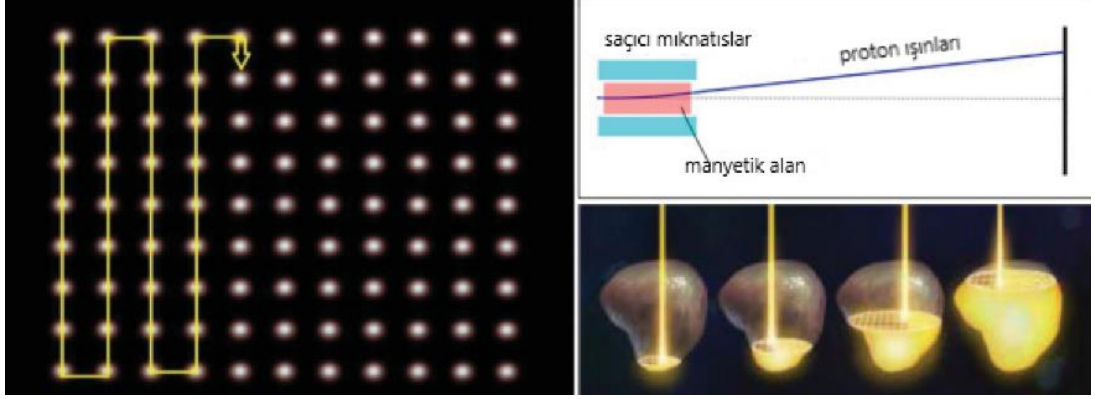


Şekil 32. Kalem ışını tarama (PBS) uygulama tekniğinin şematik çizimi

Hedef hacmin derinlik boyutu, pasif saçılmada olduğu gibi ışın enerjisindeki bir dipol miknatıslar tarafından odaklanır. Bununla birlikte bir modülatör, her bir kalem demetini ayrı ayrı kontrol edilir. Işın enerjisi tedavi odasının dışında planlama aşamasında seçilir. Enerjiyi seçmek için gereken süre, hızlandırıcı ve iletim sistemine bağlıdır ve potansiyel hasta hareketinden dolayı tedavilerin süresini ve doz homojenliğini belirlediği için önemli bir klinik parametredir. Çok düşük enerjiler veya enerjiyi düzenlemek için, tedavi başlığına kompensatörler de dahil edilebilir. Işın taramasında açıklıklara ihtiyaç duyulmasa da bazı tedavilerde tedavi bölgesinde saçılma gölgesini azaltmak için kullanılırlar.

Enerjinin bir fonksiyonu olarak ışın demeti boyutu, bireysel ışınıcıkların aralığı, her Bragg zirvesinin genişliğini belirleyen enerji yayılımı, tarama hızı ve sistemin sırayla ışın enerjisini değiştirmek için ihtiyaç duyduğu süre ile tanımlanır. Çoğu zaman, tedavi planlamasında çeşitli ışın demetleri, alanda hedef doz ve doz kısıtlamalarını karşılar. IMPT için ışın açılarının tedavi planlayıcı

tarafından manuel olarak hesaplanmaktadır. Pasif saçılmada olduğu gibi, tedavi başlığı ışın takibi dedektörleri içerir. Kalite güvencesi açısından ışın demeti teslimatının zamana bağlılığı sebebiyle cihazlar için gerekli kalite kontrol adımları ışın taraması için farklı olabilir (Paganetti, 2017: 108-109).



Şekil 33. PBS'da bir dipol alanıyla saptırarak taramanın şematik çizimi ve tümör hacmi üzerinde PBS'da 3 boyutlu olarak tarama sürecinin şeması.

III. YÖNTEM

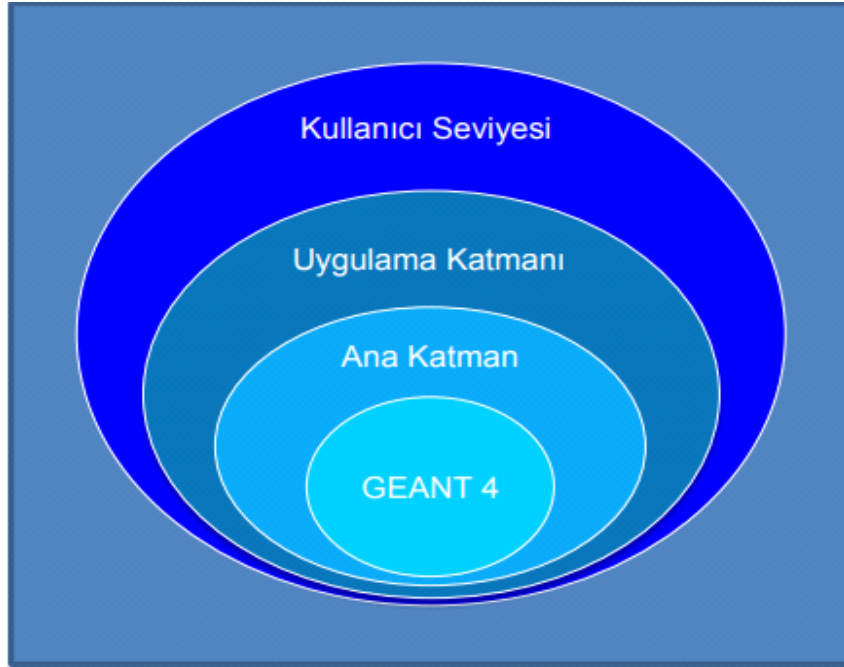
A. Monte Carlo Benzetimi

Monte Carlo tekniğinde parçacıkların özelliklerine göre girdikleri ortamları tanımlanarak gerçekleşecek olayları önceden tahmin edilmesini sağlayan bir dizi koddan oluşan bir programdır. Gerçekleşecek olayları etkileşimleri fizik kuralları ve istatistik kullandığından doğal olarak olay sayısı arttıkça sonuçlar daha doğru çıkacaktır. Programda doz dağılımları hesabında seçilen alanlara doz aktörler yerleştirilir ve seçilen alanlarda istenen boyutlarda kutucuklarda biriken enerjiler integral hesabı koduyla tüm alandaki toplam doz hesaplanabilir. Programdaki hesaplama süresindeki belirsizlik, olay sayısının artırılması ve kullanılan bilgisayarın işlemci gücünden etkilemektedir. Günümüzde güçlü işlemciler sayesinde tedavi planlamasında Monte Carlo yöntemi tedavi kodları rutin olarak kullanılmakta ve kullanılan kodlar arasından yaygın olarak, PENELOPE ve PEREGRINE ve GEANT 4 sayılmaktadır.

1. GEANT4 Benzetim Yazılımı

GEANT4 (Geometry And Tracking v4); Monte Carlo programını kullanarak parçacıkların geçtiği ortam içerisindeki menziline ve gerçekleşen etkileşimleri benzeten simülasyon platformudur. Yazılım dili olarak C++ kullanır. Sürekli güncellenen, iyileştirilen platform GEANT4 ile yapılandırılır. Uygulama alanları yüksek enerji fiziği, nükleer deneyler, tedavi amaçlı kullanılan radyasyon etkileşimlerinin simüle edildiği tıbbi uygulamalar, hızlandırıcılar, uzay çalışmalarıdır. Açık kaynak olarak tüm dünyada kullanılmaktadır. Şekil 34'de GATE yazılımını oluşturan katmanlar gösterilmiştir. GATE, parçacıklar ve madde arasındaki etkileşimleri simüle eden GEANT4 araç setine dayalı bir uygulamadır. Bu programın kullanımında 3 ana dosya tanımlanmıştır. Bu dosyalar simülasyon kodlarını içeren mac dosyası, malzeme bilgilerinin bulunduğu veri dosyası ve simülasyon işlemi sonunda verilerin alındığı ve analizinin yapıldığı output dosyasıdır.

Hazırlanan geometri ile dedektörler, absorbe edilen materyaller olmak üzere tanımlanan deney düzeneğinde parçacıkların yolunun nasıl etkilenebileceği enerji kayıpları hesaplanır. İzleme seçilen parçacığın maddeden geçerken menziline simüle eder bu sırada etkileşimler ve fiziksel özelliklerinden bozunma süreçleri dikkate alınır. Dedektör sayımında dedektör haciminden geçerken kayıt alınan gerçek olayların tahminini yapar. GEANT4, MacOS veya Linux gibi Unix tabanlı işletim sisteminde veya ekran kartı güçlü Windows içerisinde kurulabilir.



Şekil 34. GATE yazılım şeması.

Benzetimde belirlediğimiz değişkenler;

Kaynak: Kalem Işını Kaynağı

Parçacık: Proton Işını

1. Kaynak: 20 MeV – 4 mm Işın Kalınlığı- 315 Derece Açısı
2. Kaynak: 20 MeV – 4 mm Işın Kalınlığı- 0 Derece Açısı
3. Kaynak: 20 MeV – 4 mm Işın Kalınlığı- 225 Derece Açısı
4. Kaynak: 20 MeV – 4 mm Işın kalınlığı- 270 Derece Açısı

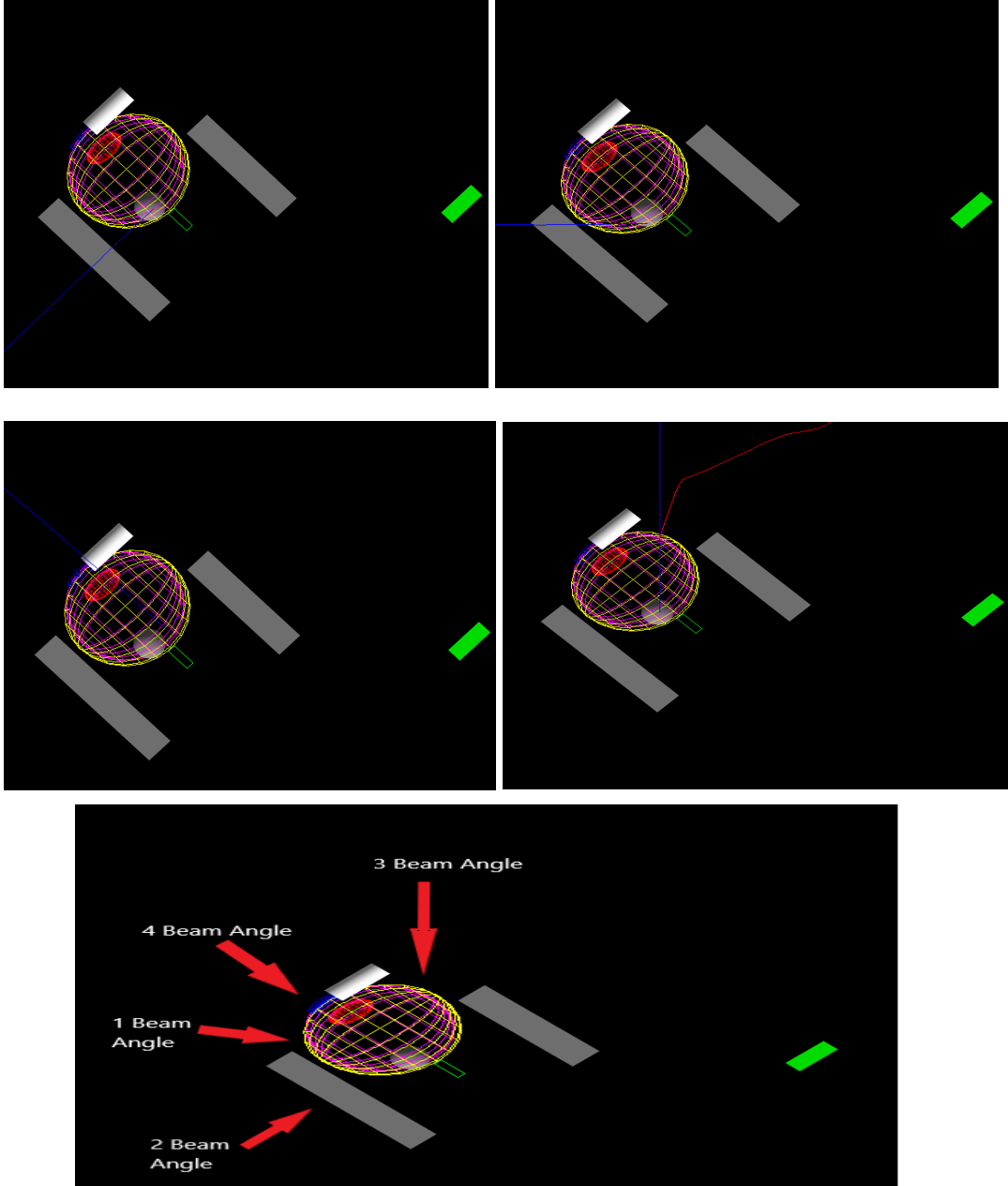
Fantom İçerisinde Tanımlanan Organlar: Temporal ve Nazal Kemikler, Retina, Kornea, Optiksiner, Optik kiazma, Gözyaşı Bezisi, Göz küresi, Lens ve Tümör

2. Proton Radyasyonu Benzetimi Fantomunun Tanımlaması

Bu çalışmada GATE'nin vGATE sürüm 9.0 kullanıldı ve proton ışını benzetiminde sunulan tüm göreceli sonuçlar, QGSP_BERT_HP_EMY referans fizik listesi kullanılarak elde edildi. Bu çalışma öncelikle bir simülasyonda tanımlanan dört proton kaynağından dokulardaki doz dağılımlarını gösterimini amaçlamaktadır. Proton kaynağı olarak kalem ışını taraması (PBS) kullanıldı.

Dikdörtgenler prizması şeklinde materyali hava ile dolu dünya hacmi tanımladı ve bu hacmin içerisine küre şeklinde göz fantomu su ile dolu olarak yerleştirilmiştir. Göz dışında Temporal kemik ve Nazal kemik belirtilen gerçek boyutlarda dikdörtgenler prizması seçildi. Gatemateryals.db kütüphanesinden Ripbone materyali seçtiğimiz kemik yapısıyla doldurup tanımlandı. Göz dışında Gözyaşı bezi gerçeğe yakın silindir şeklinde Gatemateryals.db veritabanından SoftTissus_1043 materyali ile doldurulmuştur. Optiksinir ve Optikkiazma ise gerçek boyutlara yakın hacimlerde ve optiksinir biyokimyasal bileşimleri GATE veritabana işlenip yerleştirilmiştir. Lens elipsoid olarak hazırlanmış fantomdan boyutları gerçek boyutlarda seçilmiş biyokimyasal bileşimleri GATE veritabana işlenip yerleştirilmiştir. Retina dokusu göz küresini büyük kısmını saracak şekilde yarım küre kabuk olarak gerçeğe yakın modellenmiş, bileşimi Gatemateryals.db kütüphanesinden Blood_1064 seçilmiştir. Kornea gerçeğe yakın boyutlarda göz kapağının sakladığı alanda kabuk küre ve 0,6 mm kalınlığında bir hacim kaplar ve biyokimyasal bileşimleri GATE veritabana işlenip yerleştirilmiştir. Kanser dokusu Retinablastoma hastalığında kritik olan 3 mm yarıçapında küre hacminde modellenmiş kas yapısı ile doldurulmuştur.

Şekil 35'de GATE'de hazırlanan fantomun göz boşluğuna içine yerleştirilen tümör hacmi, göz korneasını merkez kabul edersek tam dik olarak, korneanın 45 derece sağından ve solundan ve solundan 90 derece temporal kemiğe dik olarak dört farklı açı ile 20 MeV enerjili 4mm ışın kalınlığına sahip ve 800.000 hızlandırılmış proton ışını tarafından oluşturulan proton demetleri tarafından hedeflendiği ışın ekran görüntüleri verilmiştir.



Şekil 35. GATE’ de hazırlanan fantomun 4 farklı açı ile aynı enerjideki kaynaklarla, kanserli dokunun hedeflendiğini ışın görüntüleri.

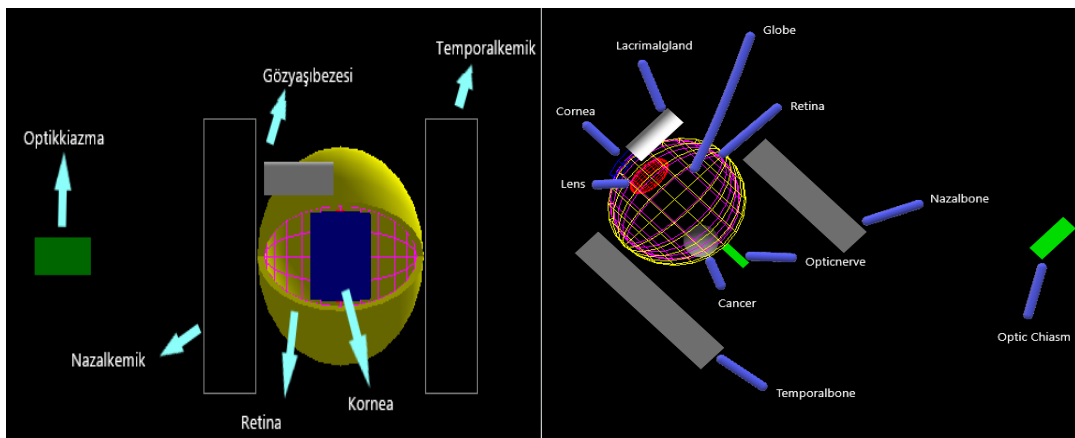
3. Proton Işını Simülasyonu

Çizelge 3’de dokuların konumları ve geometrisinin ayrıntılı olarak verilmiştir. Şekil 36’da ise hazırlanan fantomun farklı açılardan görüntüsü bulunmakta ayrıca dokular tanıtılmıştır. Şekil 37 ve şekil 38’de oluşturulan fantomun görüntülerinin alınmasını sağlayan kodlar bulunmaktadır. Şekil 39-48 arasında dokuların konumlarının, renginin, doldurulduğu materyalin biyokimyasal içeriğinin, geometrisinin gibi detayların işlendiği kodlar bulunmaktadır. Göz küresi su ile doldurulmuş ve kırmızımsı renk ile boyanmıştır.

Temporal kemik ve nazal kemik materyal olarak RibBone kullanılmış ve gri renk ile boyanmıştır. Retina dokusu Blood_1064 materyali ile doldurulmuş ve sarı renk ile boyanmıştır. Lens dokusu Lens dokusunun biyokimyasal içeriği ile doldurulup, kırmızı renk ile boyanmıştır. Optik sinir ve optik kiazma ise sinir hücresi biyokimyasal içeriği ile doldurulmuş ve yeşil renk ile boyanmıştır. Gözyaşıbezesi SoftTissus ile doldurulmuş ve beyaz renk ile boyanmıştır. Kanser dokusu Muscle dokusu ile doldurulmuş ve siyah renk ile boyanmıştır. Kornea dokusu kornea biyokimyasal içeriği ile doldurulmuş ve mavi renk ile boyanmıştır.

Çizelge 3. Hazırlanan göz fantomu, dokuların ve kanser dokusu hacimi ve vektörel doğrultusu

Organ /Doku (x-y-z)	Organ/Doku Boyutları (mm) Küre/Silindir/Dikdörtgenler Prizması /Silindir/Elipsoid/ (x y z)	Organ/Doku Konumları(xyz) (mm)
Göz Küresi	Küre / Yarıçapı: 11	(0 0 0)
Temporal Kemik	Dikdörtgenler Prizması / (30- 30- 5,5)	(10 0 16)
Nazal Kemik	Dikdörtgenler Prizması / (24- 30- 5,5)	(15 0 -16)
Retina	Kabuk Küre/11mm<Yarıçap<12mm	(0 0 0)
Kornea	Yarım Kabuk Küre /11mm<Yarıçap<11,6mm	(0 0 0) / 25 derece
Lens	Elipsoid/(2,1- 5- 4)	(-0,6 0 0)
Optik Sinir	Dikdörtgenler Prizması / (5,1- 5,1-5)	(14,5 0 0)
Gözyaşı Bezesi	Silindir/ Yarıçapı:1.9 Yüksekliği: 10	(-10,8 8,5 -6)
Optik Kiazma	Dikdörtgenler Prizması / (3- 4- 8)	(5 0 -4)
Kanser Doku	Küre / Yarıçapı: 3	(8,5 -1 2,2)



Şekil 36. GATE’ de hazırlanan fantomun farklı açılardan görüntüleri.

```

1
2 #-----
3 # VISUALISATION
4
5 /vis/open OGLIQt
6 #/vis/open OGLSQt
7 /vis/drawVolume
8 /vis/viewer/flush
9 /tracking/storeTrajectory 1
10 /vis/scene/add/trajectories
11 #/vis/scene/endOfEventAction accumulate
12 /vis/viewer/set/viewpointThetaPhi 90 90
13 /vis/viewer/zoom 1
14 /vis/viewer/set/style surface
15 /gate/world/vis/setVisible false

```

Şekil 37. Geometrinin görüntüsünü almamızı sağlayan yazılım görüntüsü.

```

24 # WORLD
25 /gate/world/setMaterial Air
26 /gate/world/geometry/setXLength 5 m
27 /gate/world/geometry/setYLength 5 m
28 /gate/world/geometry/setZLength 5 m
29 /gate/world/placement/setTranslation 0 0 0 mm
30 #/gate/world/vis/viewer/zoom 3
31

```

Şekil 38. Fantom görüntüsünü almamızı sağlayan yazılım görüntüsü.

```

8
9 # Kure
0 /gate/world/daughters/name Kure
1 /gate/world/daughters/insert sphere
2 /gate/Kure/setMaterial Water
3 /gate/Kure/geometry/setRmin 0.0 cm
4 /gate/Kure/geometry/setRmax 1.1 cm
5 /gate/Kure/geometry/setPhiStart 0 deg
6 /gate/Kure/geometry/setDeltaPhi 360 deg
7 /gate/Kure/geometry/setThetaStart 0 deg
8 /gate/Kure/geometry/setDeltaTheta 360 deg
9 /gate/Kure/placement/setTranslation 0.0 0.0 0.0 cm
0 /gate/Kure/vis/setColor magenta
1 /gate/Kure/vis/forceWireframe
2
3

```

Şekil 39. Göz küresi organının tanımlandığı yazılım görüntüsü.

```

31
32 # TemporalBone
33 /gate/world/daughters/name TemporalBone
34 /gate/world/daughters/insert box
35 /gate/TemporalBone/setMaterial RibBone
36 /gate/TemporalBone/geometry/setXLength 3 cm
37 /gate/TemporalBone/geometry/setYLength 3 cm
38 /gate/TemporalBone/geometry/setZLength 0.75 cm
39 /gate/TemporalBone/placement/setTranslation 1 0.0 1.6 cm
40 /gate/TemporalBone/vis/setColor gray
41 /gate/TemporalBone/vis/forceWireframe
42

```

Şekil 40. TemporalBone dokusunun yazılım görüntüsü.

```
# NazalBone
/gate/world/daughters/name NazalBone
/gate/world/daughters/insert box
/gate/NazalBone/setMaterial RibBone
/gate/NazalBone/geometry/setXLength 2.4 cm
/gate/NazalBone/geometry/setYLength 3 cm
/gate/NazalBone/geometry/setZLength 0.75 cm
/gate/NazalBone/placement/setTranslation 1.5 0.0 -1.60 cm
#/gate/NazalBone/placement/setRotationAxis 1 0 0
#/gate/NazalBone/placement/setPhiOfTranslation -45 deg
/gate/NazalBone/vis/setColor gray
/gate/NazalBone/vis/forceWireframe
```

Şekil 41. NazalBone dokusunun yazılım görüntüsü.

```
# Retina
/gate/world/daughters/name Retina
/gate/world/daughters/insert sphere
/gate/Retina/setMaterial Blood_1064
/gate/Retina/geometry/setRmin 1.1 cm
/gate/Retina/geometry/setRmax 1.2 cm
/gate/Retina/geometry/setPhiStart 210 deg
/gate/Retina/geometry/setDeltaPhi 300 deg
/gate/Retina/geometry/setThetaStart 0 deg
/gate/Retina/geometry/setDeltaTheta 270 deg
/gate/Retina/placement/setTranslation 0.0 0.0 0.0 cm
/gate/Retina/vis/setColor yellow
# /gate/Retina/vis/forceWireframe
```

Şekil 42. Retina dokusunun yazılım görüntüsü

```
# lens-d1 ellipsoid
/gate/Kure/daughters/name Lens-d1
/gate/Kure/daughters/insert ellipsoid
/gate/Lens-d1/setMaterial Lens
/gate/Lens-d1/geometry/setXLength 0.21 cm
/gate/Lens-d1/geometry/setYLength 0.5 cm
/gate/Lens-d1/geometry/setZLength 0.4 cm
#/gate/Lens-d1/geometry/setZTopCut 0.6 cm
/gate/Lens-d1/placement/setTranslation -0.6 0.0 0.0 cm
/gate/Lens-d1/vis/setColor red
/gate/Lens-d1/vis/forceWireframe
/gate/Lens-d1/enable
#/gate/Lens-d1/vis/viewer/zoom 3
```

Şekil 43. Lens dokusunun yazılım görüntüsü

```
# OpticNerve
/gate/world/daughters/name OpticNerve
/gate/world/daughters/insert box
/gate/OpticNerve/setMaterial OpticNerve_1061
/gate/OpticNerve/geometry/setXLength 5 mm
/gate/OpticNerve/geometry/setYLength 1.5 mm
/gate/OpticNerve/geometry/setZLength 1.5 mm
/gate/OpticNerve/placement/setTranslation 1.45 0.0 0.0 cm
/gate/OpticNerve/vis/setColor green
/gate/OpticNerve/vis/forceWireframe
```

Şekil 44. OpticNerve dokusunun yazılım görüntüsü

```
# LacrimalGland cylinder
/gate/world/daughters/name LacrimalGland
/gate/world/daughters/insert cylinder
/gate/LacrimalGland/setMaterial SoftTissus_1043
/gate/LacrimalGland/geometry/setRmin 00 cm
/gate/LacrimalGland/geometry/setRmax 1.9 mm
/gate/LacrimalGland/geometry/setHeight 10 mm
/gate/LacrimalGland/geometry/setPhiStart 0 deg
/gate/LacrimalGland/geometry/setDeltaPhi 360 deg
/gate/LacrimalGland/placement/setTranslation -1.08 0.85 -0.6 cm
/gate/LacrimalGland/vis/setColor white
```

Şekil 45. LacrimalGland dokusunun yazılım görüntüsü

```
# Cancer
/gate/Kure/daughters/name Cancer
/gate/Kure/daughters/insert sphere
/gate/Cancer/setMaterial Muscle_1053
/gate/Cancer/geometry/setRmin 0 cm
/gate/Cancer/geometry/setRmax 3 mm
/gate/Cancer/geometry/setPhiStart 0 deg
/gate/Cancer/geometry/setDeltaPhi 360 deg
/gate/Cancer/geometry/setThetaStart 0 deg
/gate/Cancer/geometry/setDeltaTheta 360 deg
/gate/Cancer/placement/setTranslation 8.5 -1 2.2 mm
#/gate/Cancer/vis/setColor black
/gate/Cancer/enable
```

Şekil 46. Cancer dokusunun yazılım görüntüsü

```
# OpticChiasm
/gate/world/daughters/name OpticChiasm
/gate/world/daughters/insert box
/gate/OpticChiasm/setMaterial OpticNerve_1061
/gate/OpticChiasm/geometry/setXLength 3 mm
/gate/OpticChiasm/geometry/setYLength 4 mm
/gate/OpticChiasm/geometry/setZLength 8 mm
/gate/OpticChiasm/placement/setTranslation 5 0.0 -4 cm
/gate/OpticChiasm/vis/setColor green
#/gate/OpticChiasm/vis/forceWireframe
```

Şekil 47. OpticChiasm dokusunun yazılım görüntüsü

```
# Cornea
/gate/world/daughters/name Cornea
/gate/world/daughters/insert sphere
/gate/Cornea/setMaterial Cornea_1063
/gate/Cornea/geometry/setRmin 1.1 cm
/gate/Cornea/geometry/setRmax 1.16 cm
/gate/Cornea/geometry/setPhiStart 155 deg
/gate/Cornea/geometry/setDeltaPhi 50 deg
/gate/Cornea/geometry/setThetaStart 68 deg
/gate/Cornea/geometry/setDeltaTheta 43 deg
/gate/Cornea/placement/setTranslation 0.0 0.0 0.0 cm
/gate/Cornea/vis/setColor blue
/gate/Cornea/vis/forceWireframe
```

Şekil 48. Cornea dokusunun yazılım görüntüsü

4. DoseActor ve TLEDoseActor Algoritmaları

2014 yılında yapılan GATE 6.2 güncellemesiyle DoseActor üç boyutlu doz hesabının yapılmasının önü açılmıştır. DoseActor belirli bir alanda toplanan enerjinin üç boyutlu görüntülerini ve dağılımını vermektedir. DoseActor parametreleri belirlenirken ihtiyaçta göre voksel boyutları seçmek seçilen hacimin büyüklüğü ve kaynaktan çıkan ışın emittance göre ayarlanması önemlidir. Ayrıca çözünürlük ve konum seçilmesine izin verir. DoseActor kütüphanesi istenen hacime eklendiğinde, dosel adı verilen parçacıklara böler, bu hacimde toplanan tüm enerjilerileri, depolanan enerjideki ve dozdaki belirsizlikleri, depolananan enerji ve doz verilerindeki değerlerin karesini, etkileşime giren parçacık sayısı gibi değerleri ROOT dosyası ile saklar. Bu çalışmada belirlediğimiz hacimlerde önceden malzemenin biyokimyasal bileşimi belirlenmiştir. Yerleştirtirilen DoseActorler bulunduğu materyaldeki toplam enerjinin toplam hacim ve yoğunluğa bölünmesi ile hesaplanır (<http://opengatecollaboration.org>, 2022).

The track length estimator (TLE), birincil etkileşimlerden sonra gerçekleşen ikincil radyasyonların (Rayleigh, Compton saçılması) değerlerini hibrit bir algoritma kullanarak deterministik olarak hesaplar. Parçacıkların izlediği yolu, absorbe edilen dozu hesaplar. Bu hesaplama klasik yöntemlerden çok daha hızlı

yapılmaktadır. Ulaşılan görüntüler daha açık görülebilmektedir. MCNPX ve MC kodlarında kullanılır. TLEDoseActor yöntemi, foton menzili boyunca karşılaştığı hacimlerdeki tüm voksellerde enerjisinin bırakması temeline dayanır. GATE için TLE uygulamasında EPDL97 isimli bir algoritma kullanılmıştır. Her bir element için seçilen enerji aralığı, simülasyon başlamadan tabloda çekilen katsayılar yüklenir, determinist olarak bu değerler hesaplanır (Baldacci, vd. 2015: 36-47). Şekil 49 ve şekil 50’de DoseActor ve TLEDoseActor algoritmalarının dokular içine yerleştirilen dozimetrelerin olduğu yazılım bulunmaktadır. Şekil 51’de 4 farklı açıdan diğer parametreleri aynı özelliklerde PBS kaynaklarının yazılım görüntüsü bulunmaktadır.

/gate/actor/addActor	DoseActor dose0	/gate/actor/addActor	DoseActor dose1
/gate/actor/dose0/attachTo	Kure	/gate/actor/dose1/attachTo	TemporalBone
/gate/actor/dose0/stepHitType	random	/gate/actor/dose1/stepHitType	random
/gate/actor/dose0/setPosition	0 0 0 cm	/gate/actor/dose1/setPosition	0 0 0 cm
/gate/actor/dose0/setResolution	1 1 300	/gate/actor/dose1/setResolution	1 1 300
/gate/actor/dose0/enableDose	true	/gate/actor/dose1/enableDose	true
/gate/actor/dose0/enableDoseToWater	true	/gate/actor/dose1/enableDoseToWater	true
/gate/actor/dose0/save	output/Kure.root	/gate/actor/dose1/save	output/TemporalBone.root
/gate/actor/dose0/saveEveryNSeconds	360	/gate/actor/dose1/saveEveryNSeconds	360
/gate/actor/addActor	DoseActor dose2	/gate/actor/addActor	DoseActor dose3
/gate/actor/dose2/attachTo	NazalBone	/gate/actor/dose3/attachTo	Retina
/gate/actor/dose2/stepHitType	random	/gate/actor/dose3/stepHitType	random
/gate/actor/dose2/setPosition	0 0 0 cm	/gate/actor/dose3/setPosition	0 0 0 cm
/gate/actor/dose2/setResolution	1 1 300	/gate/actor/dose3/setResolution	1 1 300
/gate/actor/dose2/enableDose	true	/gate/actor/dose3/enableDose	true
/gate/actor/dose2/enableDoseToWater	true	/gate/actor/dose3/enableDoseToWater	true
/gate/actor/dose2/save	output/NazalBone.root	/gate/actor/dose3/save	output/Retina.root
/gate/actor/dose2/saveEveryNSeconds	360	/gate/actor/dose3/saveEveryNSeconds	360
/gate/actor/addActor	DoseActor dose4	/gate/actor/addActor	DoseActor dose5
/gate/actor/dose4/attachTo	Lens-d1	/gate/actor/dose5/attachTo	OpticNerve
/gate/actor/dose4/stepHitType	random	/gate/actor/dose5/stepHitType	random
/gate/actor/dose4/setPosition	0 0 0 cm	/gate/actor/dose5/setPosition	0 0 0 cm
/gate/actor/dose4/setResolution	1 1 300	/gate/actor/dose5/setResolution	1 1 300
/gate/actor/dose4/enableDose	true	/gate/actor/dose5/enableDose	true
/gate/actor/dose4/enableDoseToWater	true	/gate/actor/dose5/enableDoseToWater	true
/gate/actor/dose4/save	output/Lens-d1.root	/gate/actor/dose5/save	output/OpticNerve.root
/gate/actor/dose4/saveEveryNSeconds	360	/gate/actor/dose5/saveEveryNSeconds	360
/gate/actor/addActor	DoseActor dose8	/gate/actor/addActor	DoseActor dose7
/gate/actor/dose8/attachTo	Cornea	/gate/actor/dose7/attachTo	Cancer
/gate/actor/dose8/stepHitType	random	/gate/actor/dose7/stepHitType	random
/gate/actor/dose8/setPosition	0 0 0 cm	/gate/actor/dose7/setPosition	0 0 0 cm
/gate/actor/dose8/setResolution	1 1 300	/gate/actor/dose7/setResolution	1 1 300
/gate/actor/dose8/enableDose	true	/gate/actor/dose7/enableDose	true
/gate/actor/dose8/enableDoseToWater	true	/gate/actor/dose7/enableDoseToWater	true
/gate/actor/dose8/save	output/Cornea.root	/gate/actor/dose7/save	output/Cancer.root
/gate/actor/dose8/saveEveryNSeconds	360	/gate/actor/dose7/saveEveryNSeconds	360
#-----			
/gate/actor/addActor	DoseActor dose6	/gate/actor/addActor	DoseActor dose9
/gate/actor/dose6/attachTo	LacrimalGland	/gate/actor/dose9/attachTo	OpticChiasm
/gate/actor/dose6/stepHitType	random	/gate/actor/dose9/stepHitType	random
/gate/actor/dose6/setPosition	0 0 0 cm	/gate/actor/dose9/setPosition	0 0 0 cm
/gate/actor/dose6/setResolution	1 1 300	#/gate/actor/dose9/setResolution	1 1 300
/gate/actor/dose6/enableDose	true	/gate/actor/dose9/setVoxelSize	1 1 1 mm
/gate/actor/dose6/enableDoseToWater	true	/gate/actor/dose9/enableDose	true
/gate/actor/dose6/save	output/LacrimalGland.root	/gate/actor/dose9/enableDoseToWater	true
/gate/actor/dose6/saveEveryNSeconds	360	/gate/actor/dose9/save	output/OpticChiasm.root
		/gate/actor/dose9/saveEveryNSeconds	360

Şekil 49. DoseActor, tanımlamasının yazılım görüntüsü

<code>/gate/actor/addActor</code>	TLEDoseActor tle1	<code>/gate/actor/addActor</code>	TLEDoseActor tle2
<code>/gate/actor/tle1/attachTo</code>	TemporalBone	<code>/gate/actor/tle2/attachTo</code>	Retina
<code>/gate/actor/tle1/stepHitType</code>	random	<code>/gate/actor/tle2/stepHitType</code>	random
<code>/gate/actor/tle1/setVoxelSize</code>	1 1 1 mm	<code>/gate/actor/tle2/setVoxelSize</code>	1 1 1 mm
<code>#/gate/actor/tle1/setResolution</code>	1 1 300	<code>#/gate/actor/tle2/setResolution</code>	1 1 300
<code>/gate/actor/tle1/enableDose</code>	true	<code>/gate/actor/tle2/enableDose</code>	true
<code>/gate/actor/tle1/enableUncertaintyDose</code>	true	<code>/gate/actor/tle2/enableUncertaintyDose</code>	true
<code>/gate/actor/tle1/save</code>	output/dose-tle1.root	<code>/gate/actor/tle2/save</code>	output/dose-tle2.root
<code>/gate/actor/addActor</code>	TLEDoseActor tle3	<code>/gate/actor/addActor</code>	TLEDoseActor tle4
<code>/gate/actor/tle3/attachTo</code>	Lens-d1	<code>/gate/actor/tle4/attachTo</code>	NasalBone
<code>/gate/actor/tle3/stepHitType</code>	random	<code>/gate/actor/tle4/stepHitType</code>	random
<code>/gate/actor/tle3/setVoxelSize</code>	1 1 1 mm	<code>/gate/actor/tle4/setVoxelSize</code>	1 1 1 mm
<code>#/gate/actor/tle3/setResolution</code>	1 1 300	<code>#/gate/actor/tle4/setResolution</code>	1 1 300
<code>/gate/actor/tle3/enableDose</code>	true	<code>/gate/actor/tle4/enableDose</code>	true
<code>/gate/actor/tle3/enableUncertaintyDose</code>	true	<code>/gate/actor/tle4/enableUncertaintyDose</code>	true
<code>/gate/actor/tle3/save</code>	output/dose-tle3.root	<code>/gate/actor/tle4/save</code>	output/dose-tle4.root
<code>/gate/actor/addActor</code>	TLEDoseActor tle5	<code>/gate/actor/addActor</code>	TLEDoseActor tle6
<code>/gate/actor/tle5/attachTo</code>	Cornea	<code>/gate/actor/tle6/attachTo</code>	Cancer
<code>/gate/actor/tle5/stepHitType</code>	random	<code>/gate/actor/tle6/stepHitType</code>	random
<code>/gate/actor/tle5/setVoxelSize</code>	0.1 0.1 0.1 mm	<code>/gate/actor/tle6/setVoxelSize</code>	1 1 1 mm
<code>#/gate/actor/tle5/setResolution</code>	1 1 300	<code>#/gate/actor/tle6/setResolution</code>	1 1 300
<code>/gate/actor/tle5/enableDose</code>	true	<code>/gate/actor/tle6/enableDose</code>	true
<code>/gate/actor/tle5/enableUncertaintyDose</code>	true	<code>/gate/actor/tle6/enableUncertaintyDose</code>	true
<code>/gate/actor/tle5/save</code>	output/dose-tle5.root	<code>/gate/actor/tle6/save</code>	output/dose-tle6.root
<code>/gate/actor/addActor</code>	TLEDoseActor tle7	<code>/gate/actor/addActor</code>	TLEDoseActor tle8
<code>/gate/actor/tle7/attachTo</code>	OpticNerve	<code>/gate/actor/tle8/attachTo</code>	LacrimalGland
<code>/gate/actor/tle7/stepHitType</code>	random	<code>/gate/actor/tle8/stepHitType</code>	random
<code>/gate/actor/tle7/setVoxelSize</code>	1 1 1 mm	<code>/gate/actor/tle8/setVoxelSize</code>	1 1 1 mm
<code>#/gate/actor/tle7/setResolution</code>	1 1 300	<code>#/gate/actor/tle8/setResolution</code>	1 1 300
<code>/gate/actor/tle7/enableDose</code>	true	<code>/gate/actor/tle8/enableDose</code>	true
<code>/gate/actor/tle7/enableUncertaintyDose</code>	true	<code>/gate/actor/tle8/enableUncertaintyDose</code>	true
<code>/gate/actor/tle7/save</code>	output/dose-tle7.root	<code>/gate/actor/tle8/save</code>	output/dose-tle8.root
<code>/gate/actor/addActor</code>	TLEDoseActor tle9	<code>/gate/actor/addActor</code>	TLEDoseActor tle10
<code>/gate/actor/tle9/attachTo</code>	OpticChiasm	<code>/gate/actor/tle10/attachTo</code>	Kure
<code>/gate/actor/tle9/stepHitType</code>	random	<code>/gate/actor/tle10/stepHitType</code>	random
<code>/gate/actor/tle9/setVoxelSize</code>	1 1 1 mm	<code>/gate/actor/tle10/setVoxelSize</code>	1 1 1 mm
<code>#/gate/actor/tle9/setResolution</code>	1 1 300	<code>#/gate/actor/tle10/setResolution</code>	1 1 300
<code>/gate/actor/tle9/enableDose</code>	true	<code>/gate/actor/tle10/enableDose</code>	true
<code>/gate/actor/tle9/enableUncertaintyDose</code>	true	<code>/gate/actor/tle10/enableUncertaintyDose</code>	true
<code>/gate/actor/tle9/save</code>	output/dose-tle9.root	<code>/gate/actor/tle10/save</code>	output/dose-tle10.root

Şekil 50. TLEDoseActor, tanımlamasının yazılım görüntüsü.

/gate/source/addSource	PBS PencilBeam	/gate/source/addSource	PBS2 PencilBeam
/gate/source/PBS/setPosition	8.5 -1 2.2 mm	/gate/source/PBS2/setPosition	8.5 -1 2.2 mm
/gate/source/PBS/setEnergy	20 MeV	/gate/source/PBS2/setEnergy	20 MeV
/gate/source/PBS/setSigmaEnergy	0.1 MeV	/gate/source/PBS2/setSigmaEnergy	0.1 MeV
/gate/source/PBS/setSigmaX	2 mm	/gate/source/PBS2/setSigmaX	2 mm
/gate/source/PBS/setSigmaY	2 mm	/gate/source/PBS2/setSigmaY	2 mm
/gate/source/PBS/setSigmaTheta	1 mrad	/gate/source/PBS2/setSigmaTheta	1 mrad
/gate/source/PBS/setSigmaPhi	1 mrad	/gate/source/PBS2/setSigmaPhi	1 mrad
/gate/source/PBS/setEllipseXThetaEmittance	4 mm*mrad	/gate/source/PBS2/setEllipseXThetaEmittance	4 mm*mrad
/gate/source/PBS/setEllipseXThetaRotationNorm	positive	/gate/source/PBS2/setEllipseXThetaRotationNorm	positive
/gate/source/PBS/setEllipseYPhiEmittance	4 mm*mrad	/gate/source/PBS2/setEllipseYPhiEmittance	4 mm*mrad
/gate/source/PBS/setEllipseYPhiRotationNorm	positive	/gate/source/PBS2/setEllipseYPhiRotationNorm	positive
/gate/source/PBS/setParticleType	proton	/gate/source/PBS2/setParticleType	proton
/gate/source/PBS/setRotationAxis	0 1 0	/gate/source/PBS2/setRotationAxis	0 1 0
/gate/source/PBS/setRotationAngle	315 deg	/gate/source/PBS2/setRotationAngle	0 deg
/gate/source/addSource	PBS3 PencilBeam	/gate/source/addSource	PBS4 PencilBeam
/gate/source/PBS3/setPosition	8.5 -1 2.2 mm	/gate/source/PBS4/setPosition	8.5 -1 2.2 mm
/gate/source/PBS3/setEnergy	20 MeV	/gate/source/PBS4/setEnergy	20 MeV
/gate/source/PBS3/setSigmaEnergy	0.1 MeV	/gate/source/PBS4/setSigmaEnergy	0.1 MeV
/gate/source/PBS3/setSigmaX	2 mm	/gate/source/PBS4/setSigmaX	2 mm
/gate/source/PBS3/setSigmaY	2 mm	/gate/source/PBS4/setSigmaY	2 mm
/gate/source/PBS3/setSigmaTheta	1 mrad	/gate/source/PBS4/setSigmaTheta	1 mrad
/gate/source/PBS3/setSigmaPhi	1 mrad	/gate/source/PBS4/setSigmaPhi	1 mrad
/gate/source/PBS3/setEllipseXThetaEmittance	4 mm*mrad	/gate/source/PBS4/setEllipseXThetaEmittance	4 mm*mrad
/gate/source/PBS3/setEllipseXThetaRotationNorm	positive	/gate/source/PBS4/setEllipseXThetaRotationNorm	positive
/gate/source/PBS3/setEllipseYPhiEmittance	4 mm*mrad	/gate/source/PBS4/setEllipseYPhiEmittance	4 mm*mrad
/gate/source/PBS3/setEllipseYPhiRotationNorm	positive	/gate/source/PBS4/setEllipseYPhiRotationNorm	positive#
/gate/source/PBS3/setParticleType	proton	/gate/source/PBS4/setParticleType	proton
/gate/source/PBS3/setRotationAxis	0 1 0	/gate/source/PBS4/setRotationAxis	0 1 0
/gate/source/PBS3/setRotationAngle	225 deg	/gate/source/PBS4/setRotationAngle	270 deg

Şekil 51. PBS kaynaklarının tanımlamasının yazılım görüntüsü.

Benzetimde uyarladığımız dokular için biyokimyasal bileşimler GATE kütüphanesinde bulunan GateMaterials.db, “patient HUmaterials.db” kütüphanesinden çekilmiştir. Kornea, Lens, Optiksinir, Optikiazma gibi dokular çeşitli makalelerden elementel bileşimleri alınmıştır. Şekil 52 ile şekil 60 arasında ise kullanılan dokuların biyokimyasal bileşimi yazılım görüntüsü bulunmaktadır. (LoPachin, vd. 1991: 253-259), (Kim, vd. 2020: 36-47)

```
Air: d=1.29 mg/cm3 ; n=4 ; state=gas
+el: name=Nitrogen; f=0.755268
+el: name=Oxygen; f=0.231781
+el: name=Argon; f=0.012827
+el: name=Carbon; f=0.000124
```

Şekil 52. Hava ihtiva eden biyokimyasal bileşimi elementler.

```
Water: d=1.00 g/cm3; n=2 ; state=liquid
+el: name=Hydrogen ; n=2
+el: name=Oxygen; n=1
```

Şekil 53. Göz küresi ihtiva eden biyokimyasal bileşimi elementler.

```

RibBone: d=1.92 g/cm3 ; n=11
+el: name=Hydrogen ; f=0.034
+el: name=Carbon ; f=0.155
+el: name=Nitrogen ; f=0.042
+el: name=Oxygen ; f=0.435
+el: name=Sodium ; f=0.001
+el: name=Magnesium ; f=0.002
+el: name=Phosphor ; f=0.103
+el: name=Sulfur ; f=0.003
+el: name=Calcium ; f=0.225
+el: name=Scandium ; f=0.0
+el: name=Titanium ; f=0.0

```

Şekil 54. Temporalkemik ve Nazalkemik ihtiva eden biyokimyasal bileşimi elementler.

```

# Material 1063 corresponding to H=[ 48.4626;49.3833 ]
Cornea_1063: d=1.1 g/cm3 ; n=8;
+el: name=Hydrogen ; f=0.101
+el: name=Carbon ; f=0.125
+el: name=Nitrogen ; f=0.037
+el: name=Oxygen ; f=0.732
+el: name=Sodium ; f=0.001
+el: name=Phosphor ; f=0.001
+el: name=Sulfur ; f=0.002
+el: name=Calcium ; f=0.001

```

Şekil 55. Kornea ihtiva eden biyokimyasal bileşim elementleri.

```

# Material 1064 corresponding to H=[ 49.3833;50.304 ]
Blood_1064: d=1.06 g/cm3 ; n=11;
+el: name=Hydrogen ; f=0.102
+el: name=Carbon ; f=0.11
+el: name=Nitrogen ; f=0.033
+el: name=Oxygen ; f=0.745
+el: name=Sodium ; f=0.001
+el: name=Phosphor ; f=0.001
+el: name=Sulfur ; f=0.002
+el: name=Chlorine ; f=0.003
+el: name=Potassium ; f=0.002
+el: name=Iron ; f=0.001
+el: name=Cobalt ; f=0.0

```

Şekil 56. Retina ihtiva eden biyokimyasal bileşim elementleri.

```
# Material 1053 corresponding to H=[ 39.2555;40.1762 ]
Muscle_1053: d=1.05 g/cm3 ; n=9;
+el: name=Hydrogen ; f=0.102
+el: name=Carbon ; f=0.143
+el: name=Nitrogen ; f=0.034
+el: name=Oxygen ; f=0.71
+el: name=Sodium ; f=0.001
+el: name=Phosphor ; f=0.002
+el: name=Sulfur ; f=0.003
+el: name=Chlorine ; f=0.001
+el: name=Potassium ; f=0.004
```

Şekil 57. Kanser ihtiva eden biyokimyasal bileşim elementleri.

```
# Material 1062 corresponding to H=[ 47.5419;48.4626 ]
Lens_1062: d=1.06 g/cm3 ; n=8;
+el: name=Hydrogen; f=0.096
+el: name=Carbon; f=0.195
+el: name=Nitrogen; f=0.057
+el: name=Oxygen; f=0.646
+el: name=Sodium; f=0.001
+el: name=Phosphor; f=0.001
+el: name=Sulfur; f=0.003
+el: name=Calcium; f=0.001
```

Şekil 58. Lens doku ihtiva eden biyokimyasal bileşim elementleri.

```
# Material 1061 corresponding to H=[ 46.6212;47.5419 ]
OpticNerve_1061: d=1.04 g/cm3 ; n=10;
+el: name=Hydrogen; f=0.1006
+el: name=Carbon; f=0.1078
+el: name=Nitrogen; f=0.0276
+el: name=Oxygen; f=0.7547
+el: name=Sodium; f=0.0007
+el: name=Phosphor; f=0.0018
+el: name=Sulfur; f=0.0024
+el: name=Chlorine; f=0.0007
+el: name=Potassium; f=0.003
+el: name=Calcium; f=0.0007
```

Şekil 59. Optiksınır ve Optikiazma için ihtiva eden biyokimyasal bileşim elementleri.

```
# Material 1043 corresponding to H=[ 30.0485;30.9692 ]
SoftTissus_1043: d=1.03967 g/cm3 ; n=9;
+el: name=Hydrogen; f=0.103
+el: name=Carbon; f=0.134
+el: name=Nitrogen; f=0.03
+el: name=Oxygen; f=0.723
+el: name=Sodium; f=0.002
+el: name=Phosphor; f=0.002
+el: name=Sulfur; f=0.002
+el: name=Chlorine; f=0.002
+el: name=Potassium; f=0.002
```

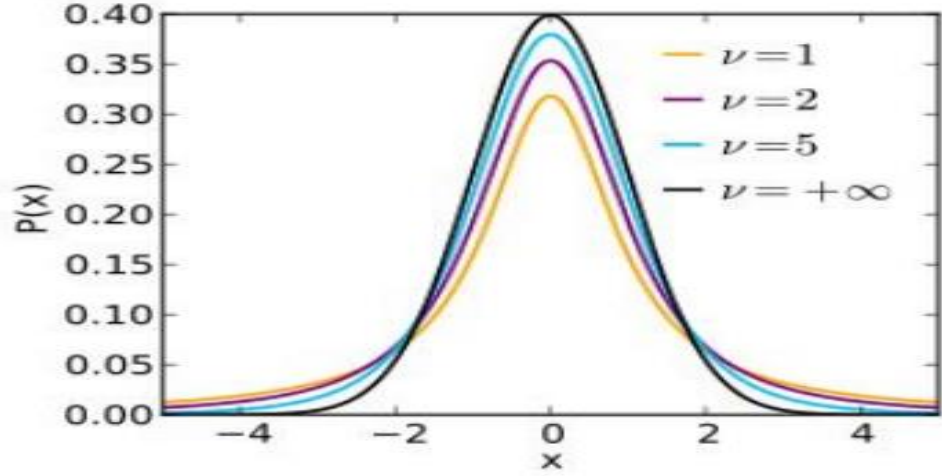
Şekil 60. Gözyaşıbezi dokusu ihtiva eden biyokimyasal bileşim elementleri.

B. İstatistik

1. Student t testi

T-testi “student t testi” ismi ile tanımlanan W.S. Gosset tarafından 1908 yılında Biometrika dergisinde tanımladığı hipotetik dağılımına dayanır. T-değerleri ile çizilen t-f(t) grafiği sayesinde t-dağılımı ortaya çıkar ve standart normal dağılıma gibi bu dağılımda bulunan t-değerlerinin ortalaması 0'dır. T-dağılımı 0 ortalama sağında ve solunda simetrik bir eğridir. Standart normal dağılımda birleşen z-değerlerinin standart sapması 1 iken t-dağılımında t-değerlerinin standart sapması göre 1'den büyük sayılardır. Bu bakımdan t-dağılımı eğrisi standart normal dağılıma geniş ve kısadır. Veri sayısı arttıkça standart sapma da 1 değerine yaklaşır, t-dağılımı standart normal dağılıma yaklaşır.

Sürekli değişkenlerde zengin örneklem sınır değeri 20 veya 30'dur. 20 sayısından az verilerde sürekli bir özelliğin açıklanması veya sürekli değişkenlere yönelik ortalama ve standart sapma gibi istatistiklerin belirlenmesi yeterli değildir. T dağılımı ise küçük örneklendirmelerde Z dağılımına kıyasla daha güvenilir veriler veren özel bir dağılımdır. T dağılımının grafiği normal grafiğinden farkı t dağılımında evren ortalaması ve serbestlik derecesidir. V harfi ile veya sd olarak ifade edilen serbestlik derecesi tek örneklerde bir eksiği iki örnekleme 2 eksiği olarak bulunur. Şekil 62'de student t testi dağılımı grafiği bulunmaktadır. (Dökme, Uygulamalı Temel İstatistik, Ders notları).



Şekil 61. Student t testi dağılımı grafiği

a. Hipotezler:

Birinci istatistiksel değerlendirmede ise farklı dozimetrik yöntemler değerlendirildi.

H_0 : 800 Bin Toplam Uygulama Sayısı, 4 mm Işın Kalınlığı, 20 MeV-1,2,3,4. Işın açısı değerleri için DoseActor ve TLEDoseActor verileri kıyasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

H_1 : 800 Bin Toplam Uygulama Sayısı, 4 mm Işın Kalınlığı, 20 MeV-1,2,3,4. Işın açısı değerleri için DoseAktor ve TLEDoseAktor verileri kıyasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır.

İkinci istatistiksel değerlendirmede ise farklı ışın kalınlıkları değerlendirilmiştir.

H_0 : 4 mm ve 9 mm ışın kalınlıkları değerleri verileri kıyasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

H_1 : 4 mm ve 9 mm ışın kalınlıkları değerleri verileri kıyasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır.

Üçüncü İstatistiksel değerlendirmede farklı ışın açılarının dozimetrik olarak fark yaratıp yaratmadığı değerlendirilmiştir.

H_0 : Sadece 2 numaralı ışın açısı ile sadece 4 numaralı ışın açısı değerleri farklı diğer parametreleri sabit olduğunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

H_1 : Sadece 2 numaralı ışın açısı ile sadece 4 numaralı ışın açısı değerleri farklı diğer parametreleri sabit olduğunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır.

Dördüncü istatistiksel değerlendirmede sadece enerji parametreleri farklı olduğundaki istatistiksel fark değerlendirilmiştir.

H_0 : 15 MeV ve 30 MeV değerleri verileri kıyasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

H_1 : 15 MeV ve 30 MeV değerleri verileri kıyasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

b. Test İstatistiği:

Bağımsız t -test kıyaslaması matematik hesabında parametreler şunlardır;

İki örnek ortalaması arasındaki farkın kullanılması; X_1 toplam – X_2 toplam

Bağımsız iki örneklem t-testi için test değerindeki farkı bulabilmek için denklem 8'deki gibi kullanılır. Burada \bar{x}_1 ve \bar{x}_2 sırayla 1. ve 2. örneklemin ortalaması, μ_1 ve μ_2 sırayla 1. ve 2. evren ortalaması, n_1 ve n_2 sırayla 1. ve 2. örneklem sayısı ve $S_{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}$ ortalama farkının olası standart hatasıdır. s_{ort}^2 ise ortak ortalamanın varyansı olup denklem 9' da verilmiştir.

$$(t), t = \frac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) - (\mu_1 - \mu_2)}{S_{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}} \quad (\text{Denklem 8})$$

$$s_{ort}^2 = \frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{(n_1 - 1) + (n_2 - 1)} \quad (\text{Denklem 9})$$

c. Karar Modeli ve Karar:

Burada \bar{x} ve μ sırayla örneklem ve evrenin ortalaması, Sx^2 örneklem varyansı ve $S\bar{x}^2$ ortalamasının olası standart hatasıdır. Hesaplanan test değeri tablo değeri (kritik değer) ile karşılaştırılır. Tablo değeri (kritik) “Student t Dağılım” tablosu kullanılarak bulunur: Bunun için serbestlik derecesi ($sd = n - 1$) ve anlamlılık düzeyi (α) belirlenmelidir. Sd değerine denk gelen satırla çift yönlü $\alpha=0,05$ 'e denk gelen sütun kesiştirilirse kritik değer bulunmalıdır. Çizelge 4’de t testi kritiklik tablosu bulunmaktadır. Eğer test değeri tablo değerinden küçük çıkarsa Null hipotezi kabul edilir. Yani örneklem ve evrenin ortalamaları arasında anlamlı bir farkın olmadığı sonucuna ulaşılır. Bununla birlikte test değeri tablo değerine eşit veya büyük çıkarsa Null hipotezi red edilir. Yani örneklem ve evrenin ortalamaları arasında anlamlı bir farkın olduğu sonucuna ulaşılır.

Çizelge 4. Tek yönlü ve çift yönlü student t testi kritik değerler tablosu.

2 Yönlü t testi / 1 Yönlü t testi Serbestlik derecesi	0.2	0.1	0.05	0.02	0.01	0.001
5	1,476	2,015	2,571	3,365	4,032	6,869
6	1,440	1,943	2,447	3,143	3,707	5,959
7	1,415	1,895	2,365	2,998	3,499	5,408
8	1,397	1,860	2,306	2,896	3,355	5,041
9	1,383	1,833	2,262	2,821	3,250	4,781
10	1,372	1,812	2,228	2,764	3,169	4,587
11	1,363	1,796	2,201	2,718	3,106	4,437

IV. BULGULAR

Bu çalışmada PBS yöntemiyle proton radyoterapide farklı doz algoritmaları ile hesaplanan değerleri kıyaslamak ve farklı parametrelerde optimum doz değerlendirilmesi yapılmıştır. Konum ve biyokimyasal yapıları farklı 10 doku için dokularda absorbe edilen kümülatif doz değerleri toplam dozda yüzde değerleri gerekli dozlarda normalizasyondaki aldığı doz değerleri DoseActor Çizelge 5 'de ve TLEDoseActor değerleri Çizelge 6 'da verilmiştir.

Çizelge 5. DoseActor algoritmalarında organ ve dokularda soğurulan doz değerleri, yüzde değerleri, normalizasyon hesabı.

Dose Aktör, 800 Bin Toplam Uygulama Sayısı, 4 mm Işın Kalınlığı, 20 MeV- 1,2,3,4. Işın Açısı			
Organ veya Doku	Doz Değerleri Toplamı	Doz Değeri Yüzde Değerleri	Gy Cinsinden Normalizasyon Hesapları
Göz Küresi	$6,493 \times 10^{-2}$	8,34%	4,974 Gy
Kanser doku	$5,872 \times 10^{-1}$	75,43%	45 Gy
Retina	$2,212 \times 10^{-2}$	2,84%	1,694 Gy
Temporalkemik	$9,594 \times 10^{-2}$	12,32%	7,348 Gy
Nazalkemik	$1,182 \times 10^{-5}$	<0,01%	6 mGy
Optiksinir	$1,238 \times 10^{-3}$	0,16%	9,54 mGy
Gözyaşıbezesi	$1,050 \times 10^{-5}$	<0,01%	6 mGy
Lens	$6,947 \times 10^{-3}$	0,89%	0,53 Gy
Optikkiazma	$2,705 \times 10^{-8}$	<0,01%	<0,01 mGY
Kornea			

Çizelge 6. TLEDoseActor algoritmalarında organ ve dokularda soğurulan doz değerleri, yüzde değerleri, normalizasyon hesabı.

TLEDose Aktör, 800 Bin Toplam Uygulama Sayısı, 4 mm Işın Kalınlığı, 20 MeV- 1,2,3,4. Işın Açısı			
Organ veya Doku	Doz Değerleri Toplamı	Doz Değeri Yüzde Değerleri	mGy Cinsinden Normalizasyon Hesapları
Göz Küresi	$1,216 \times 10^{-5}$	26,29%	0,932 mGy
Kanser doku	$1,390 \times 10^{-5}$	30,03%	1,065 mGy
Retina	$4,866 \times 10^{-6}$	10,51%	0,373 mGy
Temporalkemik	$9,750 \times 10^{-6}$	21,07%	0,747 mGy
Nazalkemik	$4,342 \times 10^{-6}$	9,38%	0,332 mGy
Optiksinir	$1,555 \times 10^{-10}$	<0,01%	<0,01 mGY
Gözyaşıbezesi	$8,259 \times 10^{-8}$	0,02%	<0,01 mGY
Lens	$1,161 \times 10^{-6}$	2,51%	0,088 mGy
Optikkiazma	$8,031 \times 10^{-9}$	<0,01%	<0,01 mGY
Kornea			

Çizelge 7. Eşleştirilmiş t testi tablosunda, TLEDoseActor ve DoseActor yöntemlerinin tüm organların toplam doz değerleri, t anlamlılık değerlerini ve güven aralıklarını içeren tablo

800 Bin Toplam Uygulama Sayısı, 4 mm Işın Kalınlığı, 20 MeV- 1,2,3,4. Numaralı Işın Açısı				
Organ veya Doku	DoseActor	TLE DoseActor	D	D²
Göz Küresi	6,493 x 10 ⁻²	1,216 x 10 ⁻⁵	0,064	4,214 x 10 ⁻³
Kanser doku	5,872 x 10 ⁻¹	1,390 x 10 ⁻⁵	0,587	0,344
Retina	2,212 x 10 ⁻²	4,866 x 10 ⁻⁶	0,022	4,891 x 10 ⁻⁴
Temporalkemik	9,594 x 10 ⁻²	9,750 x 10 ⁻⁶	0,095	9,203 x 10 ⁻³
Nazalkemik	1,182 x 10 ⁻⁵	4,342 x 10 ⁻⁶	7,481 x 10 ⁻⁶	5,596 x 10 ⁻¹¹
Optiksinir	1,238 x 10 ⁻³	1,555 x 10 ⁻¹⁰	1,238 x 10 ⁻³	1,534 x 10 ⁻⁶
Gözyaşıbezesi	1,050 x 10 ⁻⁵	8,259 x 10 ⁻⁸	1,042 x 10 ⁻⁵	1,086 x 10 ⁻¹⁰
Lens	6,947 x 10 ⁻³	1,161 x 10 ⁻⁶	6,946 x 10 ⁻³	4,825 x 10 ⁻⁵
Optikkiazma	2,705 x 10 ⁻⁸	8,031 x 10 ⁻⁹	1,902 x 10 ⁻⁸	3,620 x 10 ⁻¹⁶
Kornea	0	0	0	0
TOPLAM	0,778	4,619 x 10 ⁻⁵	0,7783	0,3589
VERİLER	\bar{D}	SD	t hesap/ t 8-0,05 tablo	Güven Aralığı
VERİLER	0,0875	0,1903	1,381 / ± 2.306	-0,3515 ≤ μD ≤ 0,5266

Çizelge 8. Eşleştirilmiş t testi tablosunda, 4 mm ve 9 mm ışın kalınlığı için tüm organların toplam doz değerleri, t anlamlılık değerleri ve güven aralıklarını içeren tablo

TLE DoseActor+DoseActor 200 Bin Toplam Uygulama Sayısı, 1 Numaralı Işın Açısı, 15 MeV				
Organ veya Doku	4mm Işın Kalınlığı Toplam Doz	9mm Işın Kalınlığı Toplam Doz	D	D²
Göz Küresi	2,721 x 10 ⁻⁸	4,400 x 10 ⁻³	-4,400	1,936 x 10 ⁻⁵
Kanser doku	1,482 x 10 ⁻²	1,234 x 10 ⁻³	0,0135	1,845 x 10 ⁻⁴
Retina	0	4,802 x 10 ⁻⁵	-4,802 x 10 ⁻⁵	2,306 x 10 ⁻⁹
Temporalkemik	8,783 x 10 ⁻⁹	3,475 x 10 ⁻⁵	-3,474 x 10 ⁻⁵	1,206 x 10 ⁻⁹
Nazalkemik	0	9,252 x 10 ⁻⁹	-9,252 x 10 ⁻⁹	8,559 x 10 ⁻¹⁷
Optiksinir	0	6,918 x 10 ⁻¹¹	-6,918 x 10 ⁻¹¹	4,785 x 10 ⁻²¹
Gözyaşıbezesi	2,924 x 10 ⁻⁹	2,346 x 10 ⁻¹¹	-2,053 x 10 ⁻⁸	4,217 x 10 ⁻¹⁶
Lens	1,007 x 10 ⁻⁹	7,316 x 10 ⁻⁸	-6,308 x 10 ⁻⁸	3,979 x 10 ⁻¹⁵
Optikkiazma	0	0	0	0
Kornea	0	0	0	0
TOPLAM			9,102 x 10 ⁻³	2,039 x 10 ⁻⁴
VERİLER	\bar{D}	SD	t hesap/ t 7-0,05 tablo	Güven Aralığı
VERİLER	1,137 x 10 ⁻³	1,197 x 10 ⁻³	2,6796 / ± 2.365	-2,8306 ≤ μD ≤ 2,8329

Çizelge 9. Eşleştirilmiş t testi tablosunda, farklı ışın doğrultuları için tüm organların toplam doz değerleri, t anlamlılık değerleri ve güven aralıklarını içeren tablo.

TLE DoseActor+DoseActor 200 Bin Toplam Uygulama Sayısı, 4 mm Işın Kalınlığı, 30 MeV Enerji				
Organ veya Doku	2 Numaralı Işın Açısı Dozu	4 Numaralı Işın Açısı Dozu	D	D ²
Göz Küresi	4,017 x 10 ⁻⁶	3,783 x 10 ⁻²	-3,782 x 10 ⁻²	1,431 x 10 ⁻³
Kanser doku	7,678 x 10 ⁻³	5,273 x 10 ⁻³	2,404 x 10 ⁻²	5,782 x 10 ⁻⁶
Retina	4,038 x 10 ⁻⁹	1,396 x 10 ⁻⁸	9,927 x 10 ⁻⁹	9,856 x 10 ⁻¹⁷
Temporalkemik	8,353 x 10 ⁻³	3,475 x 10 ⁻⁵	8,353 x 10 ⁻³	6,977 x 10 ⁻⁵
Nazalkemik	0	4,003 x 10 ⁻⁸	-4,003 x 10 ⁻⁸	1,602 x 10 ⁻¹⁵
Optiksinir	3,919 x 10 ⁻⁸	1,497 x 10 ⁻⁸	2,422 x 10 ⁻⁸	5,867 x 10 ⁻¹⁶
Gözyaşıbezesi	1,426 x 10 ⁻⁸	5,525 x 10 ⁻⁸	-4,099 x 10 ⁻⁸	1,680 x 10 ⁻¹⁵
Lens	2,502 x 10 ⁻⁸	4,134 x 10 ⁻⁸	-1,632 x 10 ⁻⁸	2,663 x 10 ⁻¹⁶
Optikkiazma	0	0	0	0
Kornea	0	0	0	0
TOPLAM			-2,706 x 10 ⁻²	1,506 x 10 ⁻³
VERİLER	\bar{D}	SD	t hesap/ t 7-0,05 tablo	Güven Aralığı
VERİLER	-3,383 x 10 ⁻³	1,421 x 10 ⁻²	-0,6711 / ± 2.365	-0,035 ≤ μD ≤ 0,028

Çizelge 10. Eşleştirilmiş t testi tablosunda, 15 MeV ve 30 MeV enerji değerleri için tüm organların toplam doz değerleri, t anlamlılık değerleri ve güven aralıklarını içeren tablo.

TLE DoseActor+DoseActor 200 Bin Toplam Uygulama Sayısı,4mm Işın Kalınlığı, 2 Numaralı Işın Açısı				
Organ veya Doku	15 MeV Enerji	30 MeV Enerji	D	D ²
Göz Küresi	8,454 x 10 ⁻⁷	3,951 x 10 ⁻⁶	-3,106 x 10 ⁻⁶	9,651 x 10 ⁻¹²
Kanser doku	0,0177	7,678 x 10 ⁻³	0,0101	1,020 x 10 ⁻⁴
Retina	0	4,038 x 10 ⁻⁹	-4,038 x 10 ⁻⁹	16,307 x 10 ⁻¹⁸
Temporalkemik	1.038 x 10 ⁻⁵	8,353 x 10 ⁻³	-8,348 x 10 ⁻³	6,960 x 10 ⁻⁵
Nazalkemik	3,347 x 10 ⁻⁹	0	-3,347 x 10 ⁻⁹	11,203 x 10 ⁻¹⁸
Optiksinir	5,246 x 10 ⁻¹⁰	3,919 x 10 ⁻⁸	-3,867 x 10 ⁻⁸	14,955 x 10 ⁻¹⁵
Gözyaşıbezesi	0	1,426 x 10 ⁻⁸	-1,426 x 10 ⁻⁸	2,0335 x 10 ⁻¹⁶
Lens	2,139 x 10 ⁻⁸	2,502 x 10 ⁻⁸	-0,363 x 10 ⁻⁹	0,1318 x 10 ⁻¹⁸
Optikkiazma	0	0	0	0
Kornea	0	0	0	0
TOPLAM			1,756322 x 10 ⁻³	1,7161x 10 ⁻⁴
VERİLER	\bar{D}	SD	t hesap/ t 7-0,05 tablo	Güven Aralığı
VERİLER	2,1954 x 10 ⁻⁴	2,1408 x 10 ⁻⁵	29,533 / ± 2.365	1,7 x 10 ⁻⁴ ≤ μD ≤ 2,6 x 10 ⁻⁴

Çizelge 7’de TLEDoseActor ve DoseActor algoritmalarının student t test ile ayrıntılı kıyaslaması verilmiştir. Çizelge 8’de farklı ışın kalınlıkları, Çizelge 9’da farklı ışın açıları ve Çizelge 10’da farklı enerji düzeyleri student t test tekniği ile karşılaştırılması ayrıntılı olarak paylaşılmıştır.

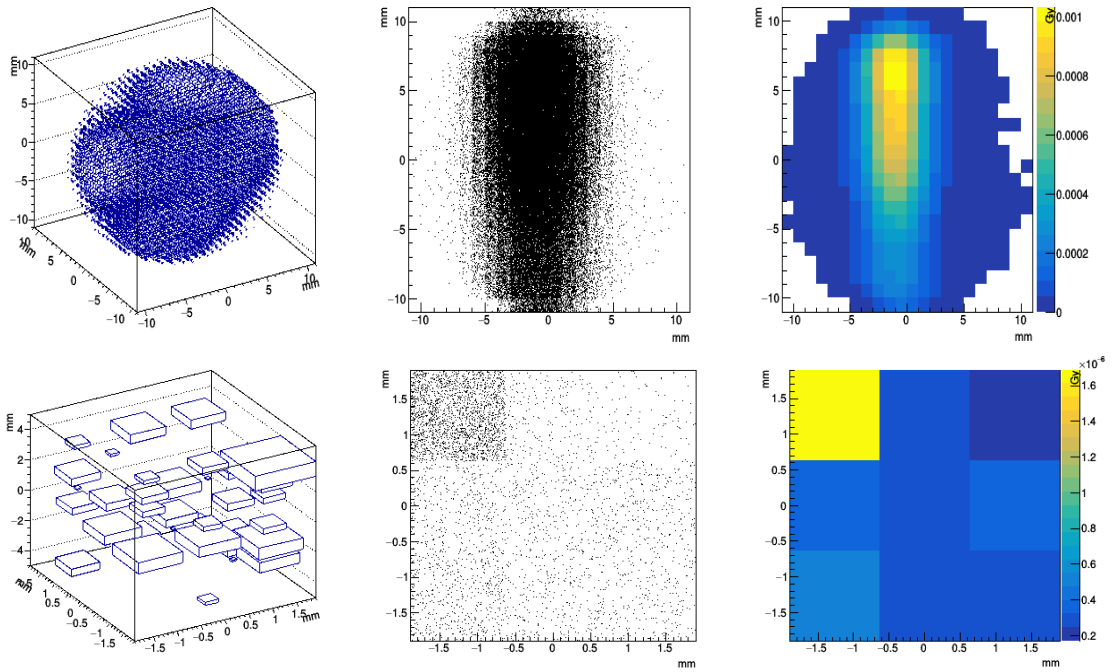
Dokularda absorbe edilen doz değerleri belirlenmiş ve toplam dozun %75,44'ü tümörde absorbe edilmiştir. Absorbe edilen dozun %12,32'si temporal kemik tarafından, %8,34' ise göz küresi, %2,84' retina tarafından absorbe edilmiştir. Hedef dışı dokulardaki doz yüzdeleri %1'in altında kalmıştır. Bunun yanında menzil dışı optik kiazma dokusunda çok az radyasyon dozu tespit edilmişken hacim olarak çok küçük ve ışın doğrultusundan sakınılan kornea da doz değeri alınmamıştır. Bu çalışmada protonun Spread-Out Bragg Peak (SOBP)'un hedef hacime yüksek dozlar sağladığı, alan dışı organlardaki dozların ise doz limit değerlerinde olduğu tespit edilmiştir. Klinik olarak, retinablastoma tümörünün tedavisi 2003 yılında düzenlenen enternasyonal retinoblastom sınıflamasına göre tümör hacmine, tutulduğu yere, öncelikli olarak kanserin hayati organlara nüks etmesi ve ikincil olarak görülen kanserler görme duyusunu etkilemesinden sakınmak için geleneksel olarak günde yaklaşık 1,8 Gy soğurulan radyasyonla, yaklaşık 4-5 hafta boyunca haftada sadece 5 gün tedavi edilmesi planlanmaktadır. Tedavi sonunda tümöre yaklaşık 45 Gy doz verilmesi hedeflenir (Munier, Vd.2008:78-89). Bu çalışmada ur gölgesine tedavi için verilen 45 Gy toplam dozda en çok doz alan sağlıklı yapı olan temporal kemiğin maruz kaldığı değer 7,34 Gy olarak hesaplanmıştır. Temporal kemiğin gelişim çağındaki çocuklarda ise external ışın tedavilerde maksimum alması gereken toplam doz 25 Gy'dir (Stewart, F., Vd.,2012:300). Optik sinir için radyoterapide doz sınırı ise 10 Gy kabul edilir (Jonas and Errington, 2000: 802-805). Lens dozu limitinin en son retinablastoma ile ilgili çalışmada 7 Gy altında tutmak katarak riskini %25' in altında tuttuğu gözlemlenmiştir. (Nguyen.Vd.2019:1143)

Diğer hassas dokularda ise doz limit değerlerinin oldukça altında kalmıştır. Diğer dokulardan göz sıvısı veya globe da 4,97 Gy, retinada 1,69 Gy ve diğer dokularda ise 0,01 mGy ile 0,53 Gy arasında doz absorbe edildiği hesaplanmıştır.

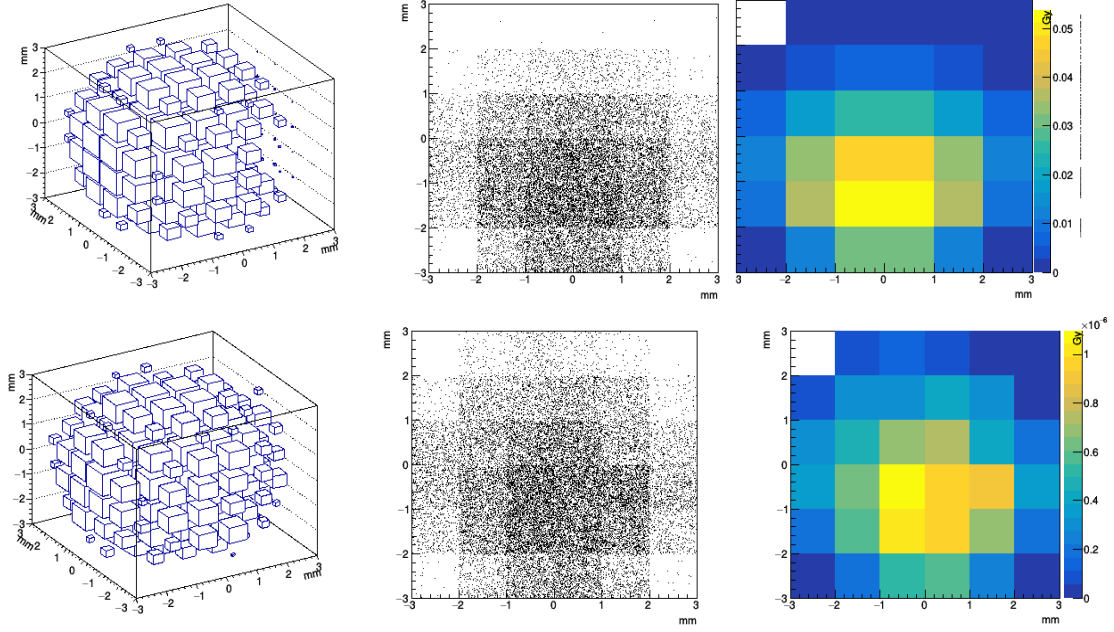
Simülasyonda toplam absorbe edilen dozlara ek olarak istenmeyen ikincil dozlarda ise dokularda soğurulan toplam dozlarda ise en fazla doz kanserli dokuda ve 1,065 mGy hesaplanmış görme duyusu için kritik ve radyasyon hassasiyeti fazla olan lens, retina, optik sinir ve optik kiazma dokuları için sırasıyla 0,088 mGy, 0,373 mGy, <0,001 mGy, <0,001 mGy olarak ölçülmüştür. Tıpkı DoseActor'de olduğu gibi TLE DoseActor de de kornea da doz değeri alınmamıştır. Bu değerlerin proton tedavisinin sekonder kanser oluşumunda ve

radasyon hassasiyeti yüksek olan dokularda etkisinin düşük olduğu radyasyon dağılımlarıdır.

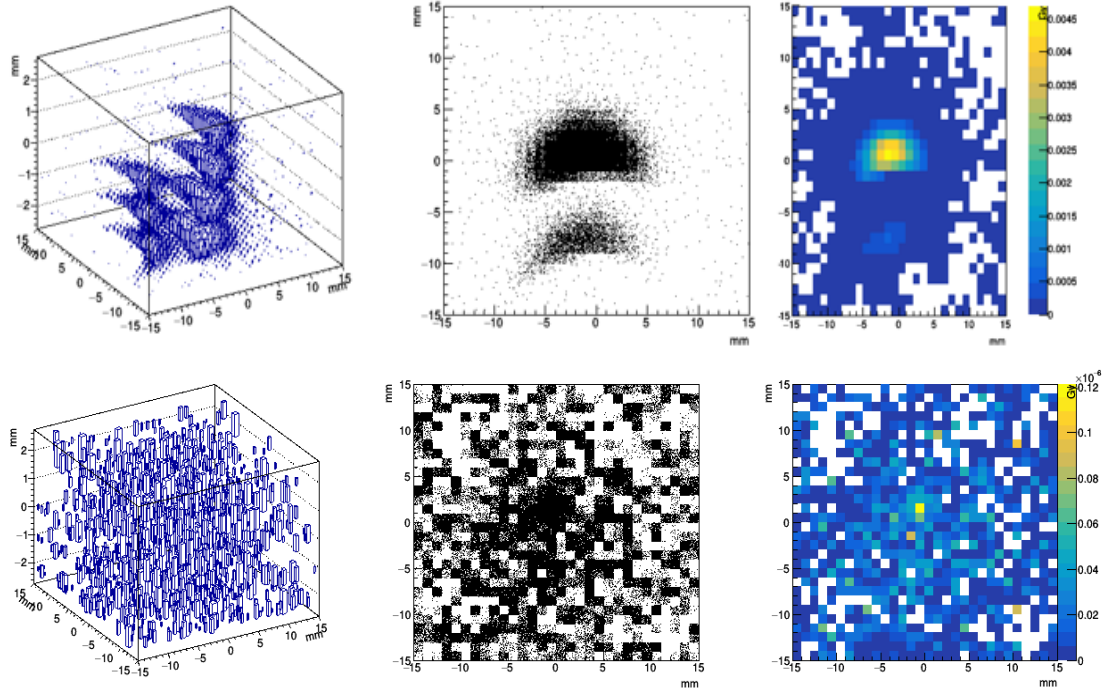
Şekil 62-70 arasında ise doku ve organların DoseActor ve TLEDoseActor algoritmalarında tek, iki ve üç boyutlu dokuların radyasyon dağılımları değeri grafiklerle verilmiştir. Şekillerde doz dağılımları verilen kutucukların hacimi absorblanan doz ile orantılıdır. Grafiklerde koyu renkten açık renke doğru sağurulan doz artması grafiklerde en sağda görülmektedir. Hedef doku urlu bölge olduğundan en iyi dağılımlar ve görüntü göz küresi, kanser doku ve retinada görülürken optik kiazma hedefe en uzak doku olduğundan en az dozu absorblamıştır. Genelde grafiklerde TLEDoseActor dağılımları daha ayrıntılı görüntü vermiştir.



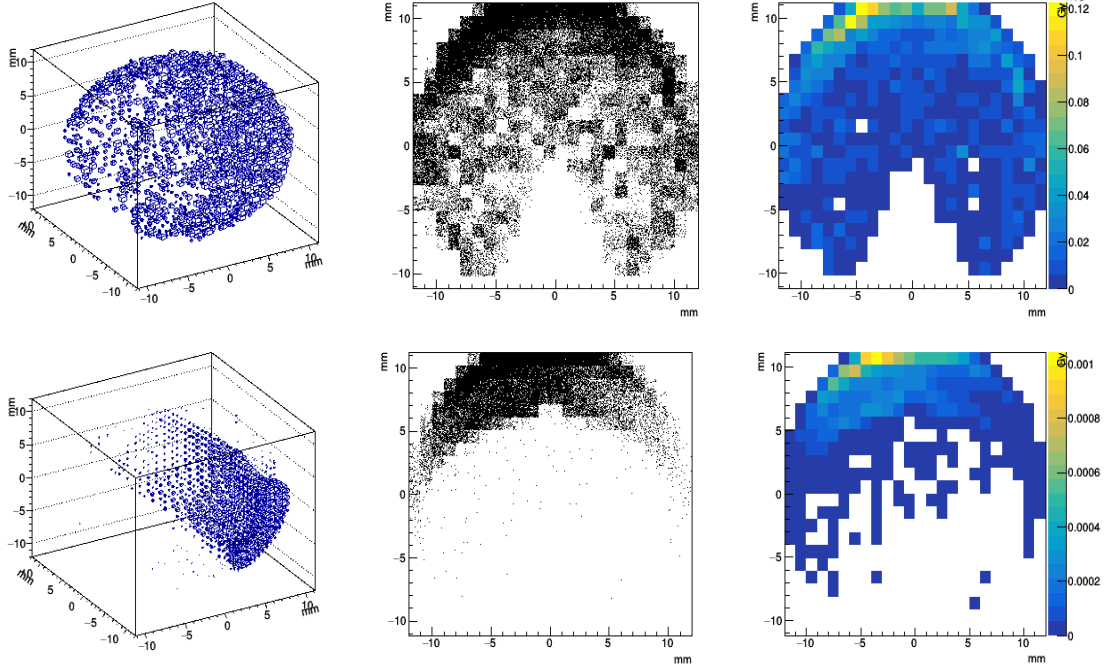
Şekil 62. Göz küresinde DoseActor algoritması (üst kısım) benzetiminde üst sırada soldan sağa doğru sırasıyla üç, iki ve tek boyutlu radyasyon dağılımı ve TLEDoseActor algoritması (alt kısım) benzetiminde sırada soldan sağa doğru sırasıyla üç, iki ve tek boyutlu radyasyon dağılımı.



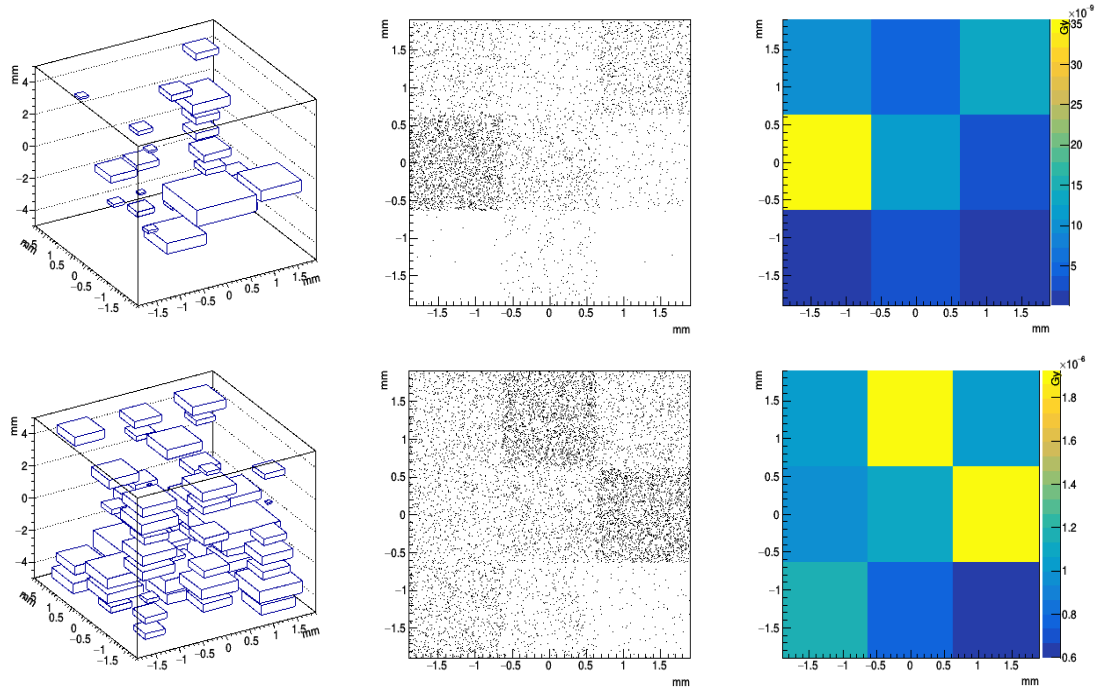
Şekil 63.Kanser dokusunda DoseActor algoritması (üst kısım) benzetiminde üst sırada soldan sağa doğru sırasıyla üç, iki ve tek boyutlu radyasyon dağılımı ve TLEDoseActor algoritması (alt kısım) benzetiminde sırada soldan sağa doğru sırasıyla üç, iki ve tek boyutlu radyasyon dağılımı.



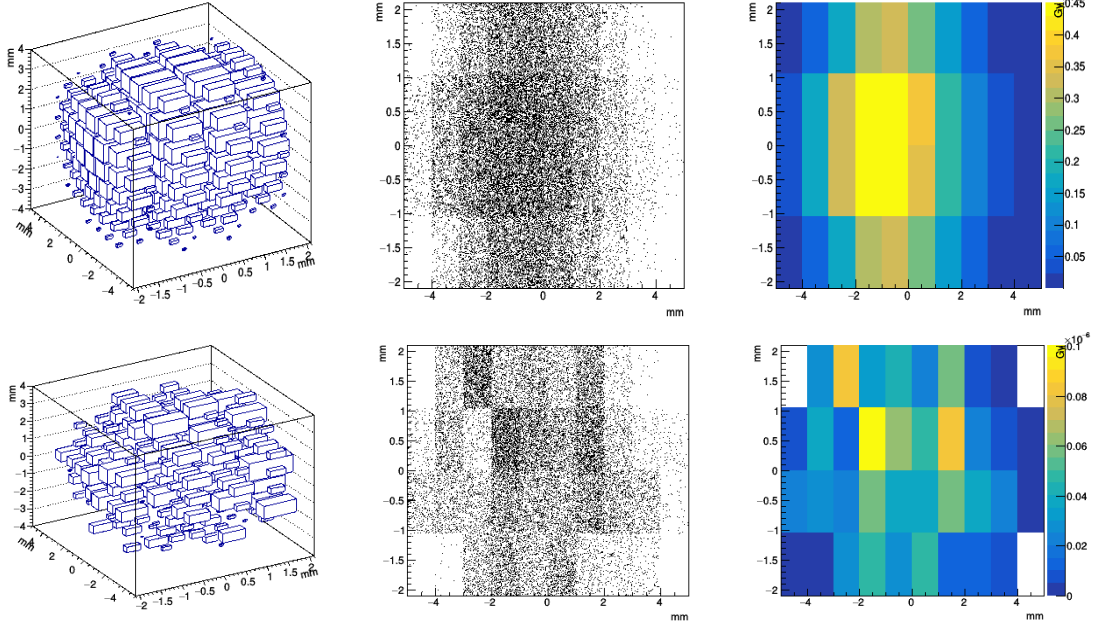
Şekil 64.Temporal kemik dokusunda DoseActor algoritması (üst kısım) benzetiminde üst sırada soldan sağa doğru sırasıyla üç, iki ve tek boyutlu radyasyon dağılımı ve TLEDoseActor algoritması (alt kısım) benzetimde sırada soldan sağa doğru sırasıyla üç, iki ve tek boyutlu radyasyon dağılımı.



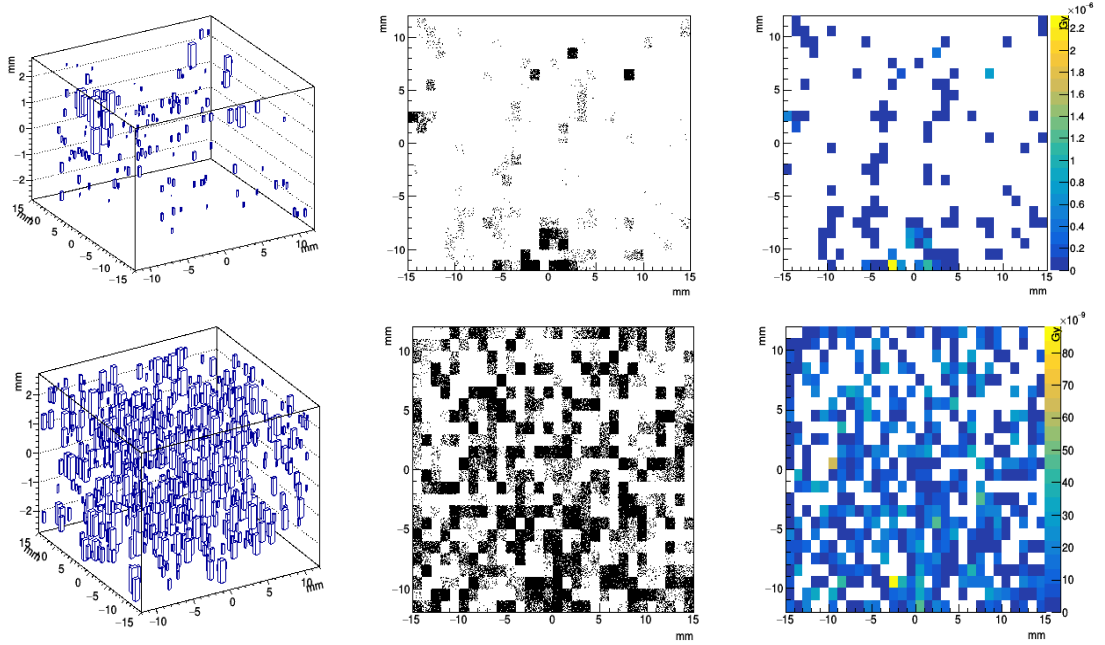
Şekil 65. Retina dokusunda DoseActor algoritması (üst kısım) benzetiminde üst sırada soldan sağa doğru sırasıyla üç, iki ve tek boyutlu radyasyon dağılımı ve TLEDoseActor algoritması (alt kısım) benzetiminde sırada soldan sağa doğru sırasıyla üç, iki ve tek boyutlu radyasyon dağılımı.



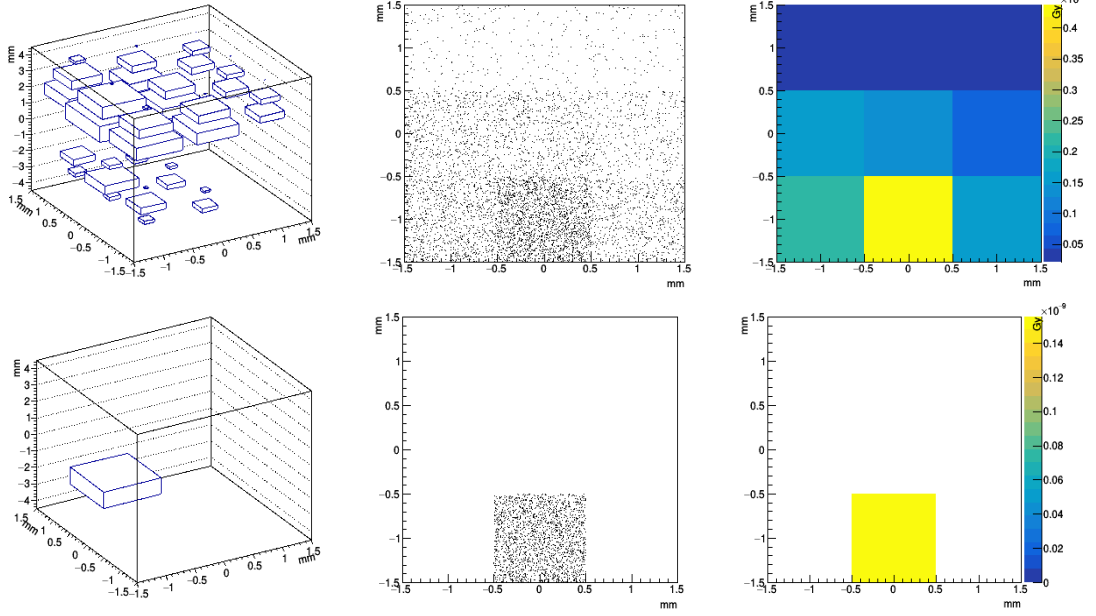
Şekil 66. Gözyaşı bezesinin DoseActor algoritması (üst kısım) benzetiminde üst sırada soldan sağa doğru sırasıyla üç, iki ve tek boyutlu radyasyon dağılımı ve TLEDoseActor algoritması (alt kısım) benzetiminde sırada soldan sağa doğru sırasıyla üç, iki ve tek boyutlu radyasyon dağılımı.



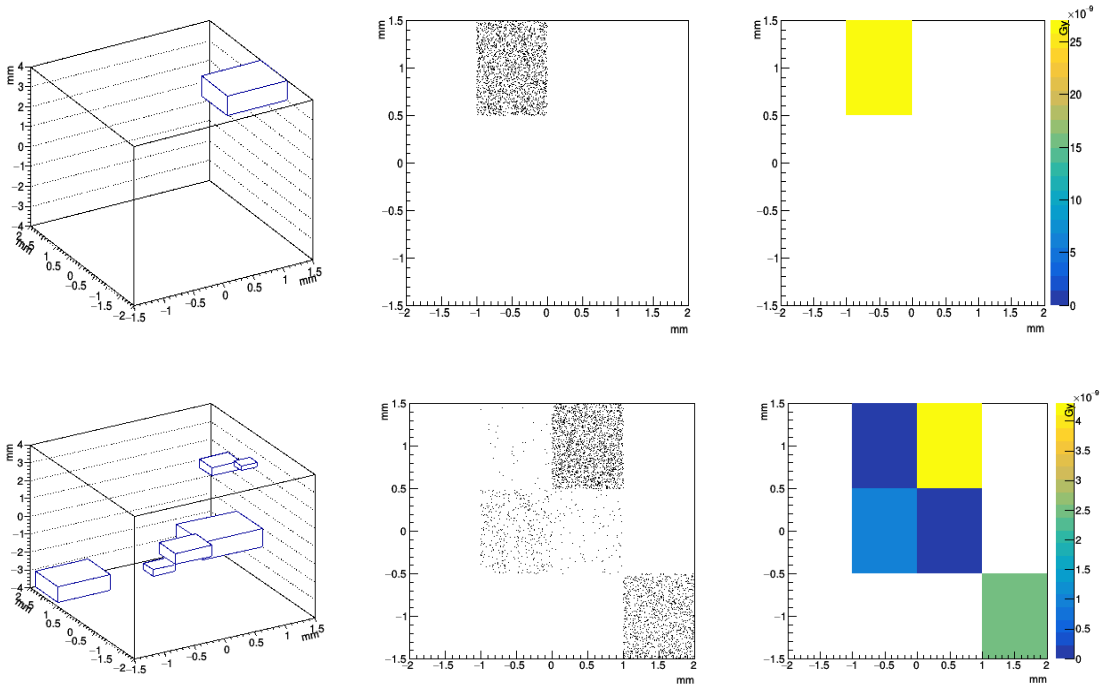
Şekil 67. Lens Dokusunun DoseActor algoritması (üst kısım) benzetiminde üst sırada soldan sağa doğru sırasıyla üç, iki ve tek boyutlu radyasyon dağılımı ve TLEDoseActor algoritması (alt kısım) benzetiminde sırada soldan sağa doğru sırasıyla üç, iki ve tek boyutlu radyasyon dağılımı.



Şekil 68. Nazal kemik dokusunun DoseActor algoritması (üst kısım) benzetiminde üst sırada soldan sağa doğru sırasıyla üç, iki ve tek boyutlu radyasyon dağılımı ve TLEDoseActor algoritması (alt kısım) benzetiminde sırada soldan sağa doğru sırasıyla üç, iki ve tek boyutlu radyasyon dağılımı.



Şekil 69. Optiksiner dokusunun DoseActor algoritması (üst kısım) benzetiminde üst sırada soldan sağa doğru sırasıyla üç, iki ve tek boyutlu radyasyon dağılımı ve TLEDoseActor algoritması (alt kısım) benzetiminde sırada soldan sağa doğru sırasıyla üç, iki ve tek boyutlu radyasyon dağılımı.



Şekil 70. Optikkiazma dokusunun DoseActor algoritması (üst kısım) benzetiminde üst sırada soldan sağa doğru sırasıyla üç, iki ve tek boyutlu radyasyon dağılımı ve TLEDoseActor algoritması (alt kısım) benzetiminde sırada soldan sağa doğru sırasıyla üç, iki ve tek boyutlu radyasyon dağılımı.

V.ANALİZ

Bu çalışmada kullandığımız simülasyon programında birçok parametre için geniş bir perspektif kullanarak farklı dozimetri yöntemleri, parçacık ışın kalınlığı, farklı enerji kalınlığı ve ışın açıları açısından değerlendirmek için student t test kullanılmıştır. Serbestlik dereceleri tüm değerler veriler bölümünde ayrıntılı olarak tablolarda güven aralıkları ile verilmiş ve 0,05 güven aralığında değerlendirilmiştir.

H₀: 800 Bin Toplam Uygulama Sayısı, 4 mm Işın Kalınlığı, 20 MeV-1,2,3,4. Işın açısı değerleri için DoseAktor ve TLEDoseAktor arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

H₁: 800 Bin Toplam Uygulama Sayısı, 4 mm Işın Kalınlığı, 20 MeV-1,2,3,4. Işın açısı değerleri için DoseAktor ve TLEDoseAktor arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır.

İlk istatistik karşılaştırmamızda farklı dozimetrik yöntemler TLEDoseAktor ve DoseAktor için 0,05 anlamlılık düzeyinde fark görülmemiştir.

H₀: Sabit diğer parametreler için 4 mm ve 9 mm ışın kalınlıkları değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

H₁: Sabit diğer parametreler için 4 mm ve 9 mm ışın kalınlıkları değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır.

İkinci istatistiksel değerlendirmede ise farklı ışın kalınlıkları değerlendirildi. 0,05 anlamlılık düzeyinde fark görülmüştür.

H₀: Sabit diğer parametreler için sadece 2 numaralı ışın açısı ile sadece 4 numaralı ışın açısı değerleri farklı diğer parametreleri sabit olduğunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

H₁: Sabit diğer parametreler için sadece 2 numaralı ışın açısı ile sadece 4 numaralı ışın açısı değerleri farklı diğer parametreleri sabit olduğunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır.

Üçüncü İstatistiksel değerlendirmede farklı ışın açılarının dozimetrik olarak fark yaratıp yaratmadığı değerlendirildi. 0,05 anlamlılık düzeyinde fark görülmemiştir.

H0: Sabit diğer parametreler için 15 MeV ve 30 MeV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

H1: Sabit diğer parametreler için 15 MeV ve 30 MeV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

Dördüncü istatistiksel değerlendirmede sadece enerji parametreleri farklı olduğunda istatistiksel fark değerlendirildi. 0,05 anlamlılık düzeyinde fark görülmüştür.

Tanımlanan dört proton kaynağında elde edilen doz verileri analiz edilmiş ve GATE yazılım paketi kullanılarak tanımlanan tümörler, organlar ve yapılarda saklanmıştır. İstatistik karşılaştırmalarda Student t-testi analizi kullanılmıştır. Belirlediğimiz hipotezler açısından uygunluk testine bakılmıştır. Student t test için farklı dozimetre için tüm doku ve organlarda hesaplanan doz değerleri farkı ile hesaplanan bir yoldur. Diğer hesapladığımız parametreleride bu yol ile enerji, ışın kalınlığı ve farklı ışın açıları için ayrı ayrı hesaplanmıştır. Student t test için herbir parametre için serbestlik dereceleri tespit edilmiş hesaplamalar ile tablo değerlerinde parametrelerin anlamlı olup olmadığı ve güven aralıkları hesaplanmış ve ayrıntılı olarak çizelge 11'de belirtilmiştir.

Çizelge 11. Eşleştirilmiş t testi tablosunda, tüm parametreler tüm organların toplam doz değerleri, t anlamlılık değerleri ve güven aralıklarını içeren tablo.

TLE DoseActor+DoseActor 800 Bin Toplam Uygulama Sayısı, 4 mm Işın Kalınlığı, 20 MeV Enerji-1,2,3,4. Işın Açısı				
Organ ve Doku	DoseActor	TLEDoseActor	D toplam	D ² toplam
Toplam Doz	0,778	4,619 x 10 ⁻⁵	0,7783	0,3589
Veriler	\bar{D}	SD	t hesap/ t 8-0,05	Güven aralığı
Değerler	0,0875	0,1903	1,381 / \pm 2,306	-0,3515 \leq μ D \leq 0,5266
TLE DoseActor+DoseActor 200 Bin Toplam Uygulama Sayısı, 1 Numaralı Işın Açısı, 15 MeV Enerji				
Organ ve Doku	4mm Işın Kalınlığı Toplam Doz	9mm Işın Kalınlığı Toplam Doz	D toplam	D ² toplam
Toplam Doz	0,0148	5,717 x 10 ⁻³	9,102 x 10 ⁻³	2,039 x10 ⁻⁴
Veriler	\bar{D}	SD	t hesap / t 7-0,05	Güven aralığı
Değerler	0,00113	1,197 x 10 ⁻³	2,6796 / \pm 2,365	-2,8306 \leq μ D \leq 2,8329
TLE DoseActor+DoseActor 200 Bin Toplam Uygulama Sayısı,4mm Işın Kalınlığı,30MeV Enerji				
Organ ve Doku	2.Işın Açısı Dozu	4. Işın Açısı Dozu	D toplam	D ² toplam
Toplam Doz	0,0160	0,0431	9,102 x 10 ⁻³	2,039 x 10 ⁻⁴
Veriler	\bar{D}	SD	t hesap / t 7-0,05	Güven aralığı
Değerler	-0,003383	0,0142165	-0,6711 / \pm 2,365	-0,0355 \leq μ D \leq 0,02877
TLE DoseActor+DoseActor 200 Bin Toplam Uygulama Sayısı,4mm Işın Kalınlığı, 2 Numaralı Işın Açısı				
Organ ve Doku	15 MeV Enerji	30 MeV Enerji	D toplam	D ² toplam
Toplam Doz	0,0177	0,0166	1,756 x 10 ⁻³	1,716 x 10 ⁻⁴
Veriler	\bar{D}	SD	t hesap / t 7-0,05	Güven aralığı
Değerler	2,195 x 10 ⁻⁴	2,140 x 10 ⁻⁵	29,533 / \pm 2,365	1,7x10 ⁻⁴ \leq μ D \leq 2,6 x10 ⁻⁴

VI. SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışmada GATE yazılımının proton ve etkileşimlerinin fiziksel özelliklerinin farklı varyasyonlarda elde ettiğimiz doz dağılımları hesap edilmiştir. GATE’de planladığımız göz fantomunda tüm dokular ve kanserli dokuda biriken dozlar ayrıntılı olarak farklı açılarla, farklı enerji değerleriyle ve ışın kalınlıkları ile; 200000 olay sayısı ve 32 varyasyon arasından en verimli değerlere ulaşılan parametreler ile 800000 olay sayısı ile yapılan çalışmanın değerleri, çizelge 7’de analizi ile paylaşılmıştır. Bu çalışmada kanser dokusunda yeterli doz değerlerine ulaşıldı ve hedef dışı dokularda biriken doz değerleri limit değerlerin altında hesaplandı. DoseActor uygulamasında hedef hacimde biriken dozlar hesaplanırken TLEDoseActor uygulamalarında ise radyasyonun izlediği menzilde etkileşimlerde hesaplanarak hacimciklerin kümülatif olarak hesaplanması ile bulundu. İkincil radyasyonların sebebi TLEDoseActor hesabında başlıca foton ve nötronlardır, güncel çalışmalarda %90 oranında nötronlardan kaynaklandığı verilmiştir. Bu çalışmada student t test analizinde %5 anlamlılık seviyesinde iki analizin anlamlı bir fark olmadığı literatür çalışmaları ile paralellik gösterdi (F Smekens, vd.,2014). Ayrıca TLEDoseActor algoritması aynı sayım sayılarında DoseActor algoritmasına kıyasla çok daha hızlı şekilde analizi tamamlanmıştır. Bu çalışmada ayrıca yüzeye yakın kanserlerde Bragg Peak zirvesi ile uyumlu olarak küçük enerji değerlerinin seçiminin önemini ve ışın kalın kritiğinde ise ışın kalınlığının çapının küçüldükçe hedef doz hassasiyetinin arttığını student t test ile hesaplanmıştır. 4 Farklı doğrultudan hedefe ışın gönderilmesi ile alan dışı organları daha iyi koruduğu bu çalışmada gözlenmiştir.

Smekens ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (F Smekens, vd.,2014). Lyon üniversitesinde (Fransa) GEANT4 algoritması ile küçük hayvanlar için iz uzunluğu tahmin edicisi TLE yönteminin verimi araştırılmıştır. Fare ve sıçan gibi iki küçük hayvan ile klinik olarak analiz yaptıkları çalışmada geleneksel analog Monte Carlo ile TLE doz hesap yöntemleri doz yakınsaması açısından

değerlendirildi ve hedef izomerlerde normalize edilen değerlerde farklar sırasıyla %14 ve %2 saptanmıştır. Kümülatif toplam doz farkları açısından seTLE, TLE ve analog MC yöntemleri kıyaslandığında farklılıklar %0,5 altında bulunmuştur. Aynı çalışmada TLE yönteminin türetilmiş yöntemlerinden seTLE yöntemi ile TLE yöntemi kıyaslandığında ise simülasyonu 13 -15 kata kadar hızlı hesapladığı tespit edilmiştir. seTLE ile analog MC kıyaslandığında 50-100 kat süre farkı olduğu tespit edilmiştir. Benzer küçük enerji ve hacimde çalıştırmızdan hız olarak bu çalışmadaki sonuçlara benzer sonuçlar aldık. Yeni dozimetrik yöntemlerin klasik yöntemlere kıyasla hesaplamalar yaparken işlemcisi güçlü bilgisayarlar mecburiyetini kaldırabilir.

Baldacci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (Baldacci, Vd. 2015: 36-47) ise Lyon üniversitesinde (Fransa) amaç olarak TLEDoseActor yönteminin klasik MC simülasyonuna göre verimlilik avantajının istatistiksel olarak belirleyen parametreler belirlenmeye çalışılmıştır. Bu çalışmada Stereotatik Senkrotron Radyasyon Tedavisi (SSRT) ve Koni Işınlı Bilgisayarlı Tomografi (CBCT) radyoterapi hesabı için TLEDoseActor yöntemi MC'ye kıyasla küçük hacim kutucuklarında biriken enerjileri daha hassas analiz ettiği tespit etti. Varyans Azaltma Faktörü (VRF) geometrik parametrelerden voksel boyutu, enerji spektrumu, içerdiği elementel bileşim bağlıdır. Tüm bu parametrelerde hesaplamalarda ters orantılı olarak TLEDoseActor yöntemi MC hesaplamalarını ayrıntı açısından avantajlı bulunmuştur.

El Kanawati ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (El Kanawati, vd. 2015: 66) Lyon üniversitesinde (Fransa) çalışmasında hızlı gama ışınlarının MC simülasyonunda proton terapisinde TLE yönteminin emisyonu çalışmasında da Varyans Azaltma Faktörü (VRF) yöntemi tavsiye edilmiş ayrıntılı fiziksel (doğrusal gama spektrumu) ve geometrik (iz uzunluğunun dağılımı) istatistiksel analizi yapılmıştır. Klasik MC yöntemlerine kıyaslandığında proton ışınlarının ışının menziline sırasında ve absorpsiyonunda doku heterojenliği, protonların nükleer etkileşimlerinin hesabı, ikincil protonların tayininde, gama spektrumu tespitinde daha avantajlı olduğu hesaplandı. Bu parametrelerin toplam doz hesaplamaları gibi karmaşık ayrıntılı hesaplamalarda başarılı olduğu görülmüştür.

Young Kim ve Younghee Park yaptığı çalışmada (Kim and Park, 2015: 6) National Cancer Center (Güney Kore) çalışmasında dış ışın radyoterapisinin retinablastoma kanserindeki rolü isimli çalışmasında detaylı klinik çalışmasında RB1 gen mutasyonun olduğu çocuklarda her zaman ikincil kanser riski olduğu bilinmektedir (Kıratlı ve Tarlan, 2014: 22-28). RB1 gen'i kanserle mücadele eden bir gen iken mutasyonunda kanserin tekrar ortaya çıkması muhtemel görünmekte ve bu gen bozukluğu büyük ölçüde kalıtsal olarak geldiği bilinmektedir. Çalışmada bu vurgulanmış öncelikle sadece kemoterapi uygulanan hastaların yalnızca %25 başarı alındığı tespit edilmiştir. Proton radyoterapi ise katarak için korneanın korunduğu bir tedavi planı genelde gözü kurtarmak için ilerlemiş düzey kanserlerde tohumlanma varsa ve hasta kemoterapiye cevap vermediğinde kullanıldığı belirtilmiştir. Bu durumlarda PRT ardından kriyoterapi, lazer tedavi tekniği kullanıldığında daha etkili olduğu belirtilmiştir. Kore Ulusal Kanser Merkezinde yapılan PRT sonuçlarında hem çevre dokuların korunabildiği hemde ikincil kanser riskinin azaltıldığı vurgulanmıştır. Tedavide amaç kanser boyutunu önce küçültmek daha sonra yok etmek amaçlanır. Retinablastoma kanseri multidisipliner tedaviler ile hastaların %80 oranından fazlası için olumlu sonuçlandığı görülmüştür. (Kim and Park, 2015:6)

Sardaro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (Sardaro, vd. 2019, 45–170) Bari onkoloji üniversitesinde (İtalya) sinir sistemine tutulan pediatrik kanserlerin proton terapi ile tedavisini araştırdığı çalışmasında RB1 tümör baskılıyıcı genin mutasyonu durumundaki vakalarda analizinde ikincil kanserlerde geleneksel IMRT'ye göre PT'nin avantajı erken dönem retinablastom tedavisi onkoloğların tercih etmesini sağlamıştır. Bu avantajlardan biriside en önemli ikincil radyasyonlar olan nötranların kalem ışın taraması ve IMPT modeliteleri ile kontaminasyonları azalmıştır. Uzun vadeli klinik deneyimlerinde de proton terapinin tümör kontrolü ve sağ kalım oranları yüksek bulunmuştur.

Bu çalışmada GEANT4 program setini kullanarak retinablastoma kanserinde hedef hasta dokuyu ışınlarken biriken dozu farklı dozimetrik yöntemlerle hesaplarken, tüm hacimde biriken kümülatif doz birikiminin hesabının 0,05 anlamlılık düzeyinde farklı olmadığını tespit edilmiştir. Doz hesabının tedavi öncesinde simülasyonun önemi bilinmektedir. Gerçekçi biyokimyasal yapı ve geometriyi fantom oluşturan Mevion, Siemens, Hitachi gibi

büyük firmalar yeni nesil hızlandırıcı cihazlarını tasarlarken bu konuya önem vermekte ve rekabet sayesinde sürekli daha gelişmiş simülasyon sistemleri tasarlanmaktadır. Bunun yanında doz hesabında expTLE'den seTLE kadar doz hesaplarıda gelen her güncelleme ile iyileştirilmektedir. Ayrıca çalışmada yaptığımız tedavi planı değeri başarılı sonuçlar almıştır. Işın kalınlığının çapını azaltmanın daha başarılı tedavi için biriken doz değerleri tespit edilmiştir. Bu çalışmada ikincil radyasyon etkileşimlerinin toplam doz birikiminin etkisinin oldukça az olduğu görülmüştür. Buna rağmen alan dışı radyasyona maruz kalan radyoterapi profesyonellerinin uzun vade de dozimetre kullanmalarının önemi görülmüştür.

VII. KAYNAKLAR

MAKALELER

- ABOUZEİD, H., MOECKLİ, R., GAİLLARD, M.C. (2008). “106-Ru Brachytherapy For Retinoblastoma”, **International Journal Radiation Oncology Biology Physics**, cilt 71, ss. 821-828.
- ABRAMSON, D.H., BEAVERSON, K.L., CHANG, S.T., Vd. (2004). “Outcome Following Initial External Beam Radiotherapy in Patients With Reese-Ellsworth Group Retinoblastoma”, **Arch Ophthalmol Journal**, cilt 122, ss.1316-1323.
- ABRAMSON, P., NİKSARLİ, K., ELLSWORTH, R.M. (1994). “Changing Trends in the Management of Retinoblastoma”, **Journal Pediatric Ophthalmology Strabismus**, cilt 31, ss.32–37.
- ALLİSY, A., Vd. (1992). “Reports of the International Commission on Radiation Units and Measurements”, **ICRU Publication 46**, cilt 24, sayı 1, ss. 19-24.
- BALDACCİ, F., MİTTONE, A., BRAVİN, A., COAN, P., DELAİRE, F., FERRERO, C., GASİLOV, S., LETANG, J. M., SARRUT, D., SMEKENS, F., FREUD, N. (2015). “A Track Length Estimator Method For Dose Calculations in Low-Energy X-Ray Irradiations”, **Implementation, Properties and Performance, Zeitschrift Für Medizinische Physik**, cilt 25, sayı 1, ss. 36-47.
- BECKER, H. ve BOTHE, W. (1932). “Die in Bor and Beryllium Erregten γ -Strahlen., Rays Excited in Boron and Beryllium”, **Z. Physik**, cilt 76, sayı 8, ss. 421–438.
- BRAMSON, D.H. (2010). “Super Selective Ophthalmic Artery Deivery of Chemotherapy For Intraocular Retinoblastoma: Chemosurgery”, **British Journal Ophthalmology**, cilt 94, ss:396-399.

- CHARLWOOD, F.C, AITKENHEAD, A.H., MACKAY, R.I. (2016). “A Monte Carlo Study on The Collimation Of Pencil Beam Scanning Proton Therapy Beams”, **Medical Physics**, cilt 43, sayı 3, ss.1462-1472.
- CHAWLA, B., JAİN, A., AZAD, R. (2013). “Conservative Treatment Modalities in Retinoblastom”, **Indian Journal Ophthalmology**, cilt 61, ss.479-485.
- DE BREE, R., MOLL, A.C., IMHOF, S.M., BUTER, J., LEEMANS, C.R. (2008). “Subsequent Tumors in Retinoblastoma Survivors: The Role of The Head and Neck Surgeon”, **Oral Oncology**, cilt,44, sayı 10, ss.982-985.
- DOBLER, B., BENDL, R. (2002). “Precise Modelling of The Eye For Proton Therapy of Intraocular Tumours”, **Physics Medical Biology**, cilt 47, ss.593–613.
- EL KANAWATİ, W., LÉTANG, J.M., DAUVERGNE, D., PÍNTO, M., SARRUT, D., TESTA, É., FREUD, N. (2015). “Monte Carlo Simulation of Prompt γ -Ray Emission in Proton Therapy Using a Specific Track Length Estimator”, **Physics Medical Biology**, cilt 21, sayı 60(20), ss.8067-86.
- ERRINGTON, R.D. (2000). “Proton Beam Radiotherapy”, **British Journal of Radiology**, cilt 73, sayı 872, ss. 802-805.
- GALLİE, B.L., BUDNİNG, A., DEBOER, G., THİESSEN, J.J., KOREN, G., VERJEE, Z., LİNG, V., CHAN, H.S. (1996). “Chemotherapy With Focal Therapy Can Cure Intraocular Retinoblastoma Without Radiotherapy”, **Arch Ophthalmol**, cilt 114, ss.1321-1356.
- GRÉGOİRE. V., DE NEVE, W., EİSBRUCH, A., LEE, N., VAN DEN WEYNGAERT, D., VAN GESTEL, D. (2007). “Intensity Modulated Radiation Therapy For Head and Neck Carcinoma.”, **Oncologist**, cilt 12, sayı 5, ss.555-564.

- HAEGİN, H., YEON, Y., THANG, N., CHANSOO, C., HANJİN, L., BANGHO, S., CHAN, H. K. (2017). “Development of Detailed Eye Models for Pediatric Phantoms”, **Transactions of the Korean Nuclear Society Autumn Meeting Gyeongju**, cilt 103, ss. 6.
- HANA, H., YEOM, Y.S., NGUYEN, T.T., CHOI, C., SHİN, B., MOON, S., AUGUSTEYN, R., KİM, C.H. (2021). “Development of Detailed Pediatric Eye Models for Lens Dose Calculations”, **Journal Radiology**, cilt 41, sayı 2, ss.43.
- HİRAMOTO, K., Vd. (2007). “ Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms”, **Journal of Physics**, cilt 261, sayı 2, ss.786-790.
- IMHOF, S.M., MOURİTS, M.P., HOFMAN, P., ZONNEVELD, F.W., SCHİPPER, J., MOLL, A.C., TAN, K.E. (1996). “Quantification of Orbital and Mid Facial Growth Retardation After Megavoltage External Beam Irradiation in Children With Retinoblastoma”, **Ophthalmology**, cilt 103, sayı 2, ss.263-268.
- KAİSER, A., ELEY, J.G., ONYEUKU, N.E., RİCE, S.R., WRİGHT, C.C., Vd. (2019). “Proton Therapy Delivery and Its Clinical Application in Select Solid Tumor Malignancies”, **Journal Visualized Experiments**, cilt 144, ss.33-38.
- KIRATLI, H., TARLAN, B. (2014). “Retinoblastom Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar”, **Turk Journal Ophthalmol**, cilt 44, ss.22-28.
- KİM, J.Y., PARK, Y. (2015). “Treatment of Retinoblastoma: The Role of External Beam Radiotherapy”, **Yonsei Medical Journal**, cilt 56, sayı 6.
- Kim, C.H., Yeom, Y.S, Petoussi-Henss, N., Zankl, M., Bolch, W.E., Lee, C., Choi, C., Nguyen, T.T., Eckerman, K., Kim, H.S., Han, M.C., Qiu, R., Chung, B.S., Han, H., Shin, B. (2020). “Adult Mesh-Type Reference Computational Phantoms”, **ICRP Publication 145**, cilt 49, sayı 3, ss.13-201.

- KLEINERMAN, R., TUCKER, M., TARONE, R. (2005). “Risk of New Cancers After Radiotherapy in Long-Term Survivors of Retinoblastoma”, **Journal Clinical Oncology**, cilt 23, ss .2272-2279.
- KRÄMER, M., DURANTE, M. (2010). “Ion Beam Transport Calculations and Treatment Plans in Particle Therapy”, **The European Physical Journal** , sayı 60, ss.195–202.
- LEE, C.T., BILTON, S.D., FAMİGLİETTİ, R. (2005). “Treatment Planning With Protons For Pediatric Retinoblastoma, Medulloblastoma, and Pelvic Sarcoma: How do Protons Compare With Other Conformal Techniques”, **Internation Journal Radiation Oncology Biology Physics**, cilt 36, ss.362–372.
- LoPachin, R.M., Castiglia, C.M., Saubermann, A.J. (1991). “Elemental Composition and Water Content of Myelinated Axons and Glial Cells in Rat Central Nervous System”. **Brain Research**, cilt 549, sayı 2, ss.253-259.
- MEEL, R., RADHAKRİSHNAN, V., BAKHSHİ, S. (2012). “Current Therapy and Recent Advances in The Management of Retinoblastoma”, **Indian Journal Medican Paediatry Oncology**, cilt 33, ss.80-88.
- MUEN, W.J., KİNGSTON, J.E., ROBERTSON, F. (2012). “Efficacy and Complications of Super-Selective Intra Ophthalmic Artery Melphalan For The Treatment of Refractory Retinoblastoma”, **Ophthalmology**, cilt 119, ss.611.
- MUNIER, F.L., VERVEY, J., PİCA, A. (2008). “New Developments in External Beam Radiotherapy For Retinoblastoma, From Lens to Normal Tissue-Sparing Techniques”, **Clinical Experiments Ophthalmology**, cilt 36, ss.78-89.
- NEWHAUSER, W., ZHANG, R. (2015). “The Physics of Proton Therapy”, **Physics Medical Biology**, cilt 60, sayı 8

- NGUYEN, S.M., SÍSON, J., JONES, M., BERRY, J.L., KİM, J.W., WONG, K.K., (2019). “Lens Dose-Response Prediction Modeling and Cataract Incidence in Patients With Retinoblastoma After Lens-Sparing or Whole-Eye Radiation Therapy”, **Internation Journal Radiation Oncology Biology Physics**, cilt 103, sayı 5, ss.1143-1150.
- PANT, K., CAMBELL, C. (2020). “Optimal Targeting of a Tumor Through Proton Beam Therapy”, **Journal of Young Investigators**, cilt 37, ss.3.
- REESE, A.B., ELLSWORTH, R. (1963) “The Evaluation and Current Concept of Retinoblastoma Therapy”, **Trans American Academy Ophthalmology Otolaryngology**, cilt 67, ss.164-172.
- REMCO, D. B. , ANNETTE, M. , SASKIA, I. , RENÉ, L. (2008). “Subsequent Tumors in Retinoblastoma Survivors: The Role of The Head and Neck Surgeon”, **Oral Oncology**, cilt 44, sayı 10, ss.982-985.
- SAİNÍ, J., CAO, N., BOWEN, S.R., HERRERA, M., NICEWONGER, D., WONG, T., BLOCH, C.D. (2016). “Clinical Commissioning of a Pencil Beam Scanning Treatment Planning System for Proton Therapy”, **Internation Journal Part Ther**, cilt 3, sayı 1, ss.51-60.
- SARDARO, A., CARBONARA, R., PETRUZZELLÌ, M.F., TURÌ, B., MOSCHETTA, M., SCARDAPANE, A., STABÌLE, A.A. (2019). “Proton Therapy in the Most Common Pediatric Non-Central Nervous System Malignancies: An Overview of Clinical and Dosimetric Outcomes”, **Italian Journal Pediatrics**, cilt 27, sayı 45, ss.170.
- SHIELDS, C.L., HONAVAR, S.G., MEADOWS, A.T., SHIELDS, J.A., DEMİRCİ, H., SİNGH, A., FRIEDMAN, D.L., NADUVİLATH, T.J. (2002). “Chemoreduction Plus Focal Therapy for Retinoblastoma: Factors Predictive of Need For Treatment With External Beam Radiotherapy or Enucleation”, **American Journal Ophthalmology**, cilt133, ss.657-664.
- SHIELDS, C.L., SHIELDS, J.A. (2006). “Basic Understanding of Current Classification and Management of Retinoblastoma”, **Curr Opin Ophthalmol**, cilt 17, ss.228-234.

- SHIELDS, C.L., SHIELDS, J.A. (2010). “Intra-Arterial Chemotherapy for Retinoblastoma: The Beginning of a Long Journey”, **Clinical Experimental Ophthalmology**, cilt 38, ss.638-643.
- SMEKENS, F. N., FREUD, J.M., LÉTANG, J.F., ADAM, C., FERRERO, H., ELLEAUME, A., BRAVIN, F. (2009). “Simulation of Dose Deposition in Stereotactic Synchrotron Radiation Therapy”, **A Fast Approach Combining Monte Carlo And Deterministic Algorithms**, cilt 54, sayı 15, ss .4671-4685.
- SMIRNOV, V., VOROZHTSOV, S. (2016). “Modern Compact Accelerators of Cyclotron Type For Medical Applications”, **Physics of Particles and Nuclei** ,cilt 47, ss. 863–883.
- SON, J., LEE, S.B., LIM, Y., PARK, S.Y., CHO, K., YOON, M., SHIN, D. (2018). “Development of Optical Fiber Based Measurement System for the Verification of Entrance Dose Map in Pencil Beam Scanning Proton Beam”, **Sensors (Basel)**, cilt 15, sayı 18, ss.227.
- STAFFORD, S.L., POLLOCK, B.E., LEAVITT, J.A. (2003). “A Study of the Radiation Tolerance of yhe Optic Nerves and Chiasm After Stereotactic Radiosurgery”, **International Journal Radiation Oncology Biology Physics**, cilt 55, ss 77-81.
- STEVEN, M.N., JULIAN, S., MARJORIE, J., JESSE, L.B., (2019). “Lens Dose-Response Prediction Modeling and Cataract Incidence in Patients With Retinoblastoma After Lens-Sparing or Whole-Eye Radiation Therapy”, **International Journal Radiation Oncology Biology Physics**, cilt 103 sayı 5, ss:1143-1150.
- STEWART, F.A., AKLEYEV, A.V., HAUER, M., HENDRY, J.H., KLEIMAN, N.J., MACVITTIE, T.J., ALEMAN, B.M., EDGAR, A.B., MABUCHI, K., MUIRHEAD, C.R., SHORE, R.E., WALLACE, W.H. (2012). “ICRP Statement on Tissue Reactions and Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs Threshold Doses for Tissue Reactions”, **ICRP Publication**, cilt 41, sayı 2, ss.293-300.

- TANABASHI M., Vd. (2018).”The Review of Particle Physics”, **Regents of the University of California**, cilt 98, sayı 3
- TUNCER S., ÖZER D. (2015). “Retinoblastom Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar”, **Turk Journal Ophthalmology**, cilt 45, ss.71-76.
- VALENTIN J., Vd. (2002). “Internation Commission on Radiological Protection Basic Anatomical and Physiological Data for use in Radiological Protection Reference Values”, **ICRP Publication 89**, cilt 32, sayı 3-4, ss. 217-220.
- VINCENT, G. , WILFRIED, N. , AVRAHAM, E. ,DANIELLE, V. D. W. , DIRK, V. G. (2007). “Intensity-Modulated Radiation Therapy for Head and Neck Carcinoma”, **Oncologist**, cilt 12, sayı 5, ss. 555–564.
- XIONG, W., GASPARIAN, A., GAO, H., DUTTA, D., KHANDAKER. M., LIYANAGE, N., PASYUK, E., PENG, C. (2019). “A Small Proton Charge Radius From an Electron Proton Scattering Experiment”, **Nature**, cilt 575, sayı 7781, ss.147-150.
- YAP, J., DE FRANCO, A., SHEEHY, S. (2021). “Future Developments in Charged Particle Therapy: Improving Beam Delivery for Efficiency and Efficacy”, **Front Oncology**, ss.11.
- ZARIFI, S., TALESHI, A., JIA, S., (2020). “Bragg Peak Characteristics of Proton Beams Within Therapeutic Energy Range and Tje Compariston of Stopping Power Using the Gate Monte Carlo Similation and the NIST Data”, **Journal of Radiotherapy in Practice**, cilt 19, sayı 2, ss. 173-181.

KİTAPLAR

- BAŞMAK, H. (2005). **Gözün Anatomisi ve Fizyolojisi**. Eskişehir Üniversitesi Yayınları, 1. Baskı
- KHAN, P. F., GIBBONS, J.M. (2014). **The Physics of Radiation Therapy**, Pensilvanya, Wolters Kluwer Health Press, 5.Baskı

- NİKJOO H., UEHARA S., EMFİETZOGLOU D. (2012). **Interaction of Radiation with Matter**, Florida, CRC Press, 1.Baskı
- PAGANETTİ, H. (2012). **Proton Therapy Physics**, Florida, CRC Press, 1. Baskı
- PAGANETTİ, H. (2018). **Proton Therapy Physics**, Florida, CRC Press, 2. Baskı
- PRESTON, M.A. (1962). **Nuclear Physics**, Boston, Addison-Wesley Press, 1. Baskı
- RANDALL, D. KNİGHT (2013). **Physics for Scientists and Engineers: A Strategic Approach**. Glenview, Londra, Pearson, 3. Baskı
- SERWAY, A. ve BEİCHNER, J. (2005). **Modern Physics**, Boston, Cengage Learning Press, 3. Baskı
- ZEMAN, M. E. (2016). **Clinical Radiation Oncology**, Philadelphia, Saunders, 4. Baskı

İNTERNET SİTELERİ

- “Fotonun çift oluşumu”,<https://www.slideshare.net/erletshaqe1/lecture-1-30005220>, (Erişim Tarihi: 03.05.2021)
- “GateOpenGateCollaborationAvailableat”,https://opengate.readthedocs.io/en/latest/introduction/html?statfacts_page=corp, (Erişim Tarihi:07.08.2021.)
- “Katot Işın Tüpünün Gösterimi”,<https://as.nyu.edu/physics.html>, (Erişim Tarihi:03.05.2021)
- MEHTA, M.” Proton Therapy Predictions for the Next Decade”, Miami Cancer Institute, <https://www.itnonline.com/article/proton-therapy-predictions-next-decade> , (Erişim Tarihi:07.08.2021)
- “Proton Therapy Delivery Thee Equipment”,
[https://www.oncolink.org/healthcare-professionals/oncolink-university/proton-therapy-professional-education-modules/proton-therapy-delivery-the-equipment](https://www.oncolink.org/healthcare-professionals/oncolink-university/proton-therapy-professional-education/oncolink-proton-education-modules/proton-therapy-delivery-the-equipment), (Erişim Tarihi:24.03.2022)
- “Proton Therapy Delivery the Equipment”, <https://www.oncolink.org/healthcare-professionals/oncolink-university/proton-therapy-professional->

education/oncolink-proton-education-modules/proton-therapy-delivery-the-equipment , (Erişim Tarihi:17.08.2022)

“GEANT4 A Similation Toolkit Available at”, [https://geant4.web.cern.ch?statfacts_page=corp](https://geant4.web.cern.ch/statfacts_page=corp), (Erişim Tarihi:17.08.2022)

PIETRZYK, U. “Users Guide V8.0”, <http://opengatecollaboration.org>, (Erişim Tarihi:17.08.2022)

TEZLER

CHEYMOL, B. (2011), “Development of Beam Transverse Prole and Emittance Monitors for the CERN LINAC4” (Doktora Tezi), Clermont Auvergne University

DERS NOTLARI

ADLIENÉ, D. (2017). “Basic Radiation Physics and Sources of Radiation”, Kaunas University of Technology, Physics Department

DÖKME, İ. (2005). “Uygulamalı Temel İstatistik”, Gazi Üniversitesi, İstatistik Bölümü

MERİÇ, N. (2011). “Radyasyon Fiziği”, Ankara Üniversitesi, Nükleer Bilimler Enstitüsü

YALÇIN, L. (2004). “Parçacıklar ve Radyasyonun Madde ile Etkileşmesi”, İstanbul Üniversitesi, Fizik Bölümü

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad: İbrahim Etem GÜL

ÖĞRENİM DURUMU

- **LİSE:** 2006, İstanbul Şişli Lisesi
- **LİSANS:** 2012 Sakarya Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Fizik
- **YÜKSEK.LİSANS:**2014 Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İş Sağlığı Güvenliği
- **YÜKSEK LİSANS:** 2022, İstanbul Aydın Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sağlık Fiziği YL

