



**HADRON TERAPİDE BİYOMALZEMELERİN İKİNCİL NÖTRON
ÜRETİMİNE ETKİSİ**

Adem PEHLİVANLI

**DOKTORA TEZİ
FİZİK ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

ŞUBAT 2022

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Adem PEHLİVANLI

08/02/2022

HADRON TERAPİDE BİYOMALZEMELERİN İKİNCİL NÖTRON ÜRETİMİNE ETKİSİ

(Doktora Tezi)

Adem PEHLİVANLI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Şubat 2022

ÖZET

Hadron terapi hızlandırılmış iyonlarla tümörleri yok etmek için kullanılan bir yöntemdir. Hadron terapide dozun büyük kısmı, birincil parçacık tarafından tümör hacmine verilmesine rağmen, terapötik ışınlar ile hastanın dokuları arasındaki etkileşimlerle üretilen ikincil parçacıkların katkısı nedeniyle ihmal edilemeyecek miktarda ek doz bırakılmaktadır. Özellikle nötronlar, tedavi edilen alandan çok uzağa enerji aktararak ikincil kanser riskini artırabilmektedir. Bu nedenle hadronlarla tedavide üretilen ikincil nötronları karakterize etmek çok önemlidir. Üretilen ikincil nötronlar detektörler veya Monte Carlo (MC) benzetimi gibi yöntemlerle belirlenebilmektedir. Bu tez çalışmasında PHITS Monte Carlo benzetim kodu kullanılarak ilk önce protonlarla tedavide baş plaka fantomunda kranyum yerine kullanılan biyomalzemelerin, Bragg pik ve ikincil nötron verimine etkisi incelendi. Daha sonra kranyuma en yakın sonuç veren üç biyomalzemenin He ve C iyon ışınlarının Bragg pik ve ikincil nötron üretimine etkisi incelendi. Biyomalzemelerin derin doz eğrileri, ikincil nötron üretimi, ikincil nötron dozu ve toplam doz sonuçlarına etkisi kranyumdan elde edilen sonuçlarla karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Sonuç olarak baş plaka fantomunda kullanılan biyomalzemenin yoğunluğu arttıkça proton ışını menziline %2,28–70,51 arasında azalma gerçekleşirken, proton başına ikincil nötron verimlerindeki kranyuma göre artış % 8,74–391 arasında değişmektedir. Baş plaka fantomunda kullanılan biyomalzemeler için He iyon ışını menzilleri kranyuma göre %4,3–52 arasında azalırken, He iyonu başına ikincil nötron verimleri kranyuma göre %7–38,5 arasında artış göstermektedir. C iyon ışını menzilleri ise kranyuma göre %7,2–52 arasında azalırken, C iyonu başına ikincil nötron verimlerinin kranyuma göre %7,6–36 arasında artış gösterdiği bulunmuştur. İkincil nötron üretimi ve dozlarla ilgili değişimler göz önüne alındığında kranyuma en yakın sonuçlar veren biyomalzeme politetrafloroetilen (PTFE) olmuştur.

Bilim Kodu : 20216

Anahtar Kelimeler : Hadron terapi, ikincil nötron, Monte Carlo, PHITS

Sayfa Adedi : 128

Danışman : Doç. Dr. Mustafa Hicabi BÖLÜKDEMİR

THE EFFECT OF BIOMATERIALS ON SECONDARY NEUTRON PRODUCTION IN HADRON THERAPY

(Ph. D. Thesis)

Adem PEHLİVANLI

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

February 2022

ABSTRACT

Hadron therapy is a method used to destroy tumors with accelerated ions. Although the majority of the dose in hadron therapy is delivered to the tumor volume by the primary particle, a negligible amount of extra dose is left due to the contribution of secondary particles produced by the interactions between the therapeutic beams and the patient's tissues. In particular, neutrons can increase the risk of secondary cancer by transferring energy far away from the treated area. Therefore, it is very important to characterize the secondary neutrons produced in treatment with hadrons. The secondary neutrons produced can be detected by methods such as detectors or Monte Carlo (MC) simulation. In this thesis, using the PHITS Monte Carlo simulation code, firstly, the effect of biomaterials used instead of the cranium in the slab head phantom in the treatment with protons on the Bragg peak and secondary neutron yield was investigated. Then, the effects of the three biomaterials that give the closest results to the cranium on Bragg peak and secondary neutron production of He and C ion beams were examined. The effects of biomaterials on depth dose curves, secondary neutron production, secondary neutron dose, and total dose results were evaluated by comparing them with the results obtained from the cranium. As a result, as the density of the biomaterial used in the slab head phantom increased, while the proton beam range decreased by 2,28-70,51%, the increase in the secondary neutron yields per proton compared to the cranium ranged between 8,74-391%. For the biomaterials used in the slab head phantom, He ion beam ranges decrease between 4,3-52% compared to the cranium, while the secondary neutron yields per He ion increase between 7-38,5% compared to the cranium. Also, C ion beam ranges decreased by 7,2-52% compared to the cranium, while the secondary neutron yields per C ion increased by 7,6-36% compared to the cranium. Considering the changes in secondary neutron production and doses, the biomaterial that gave the closest results to the cranium was polytetrafluoroethylene (PTFE).

Bilim Kodu : 20216

Anahtar Kelimeler : Hadron therapy, secondary neutron, Monte Carlo, PHITS

Sayfa Adedi : 128

Danışman : Assoc. Prof. Dr. Mustafa Hicabi BÖLÜKDEMİR

TEŞEKKÜR

Doktora tez çalışmamda her zaman yardım ve desteklerini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden daima yararlandığım ayrıca akademik hayatım boyunca örnek alacağım danışmanım Doç. Dr. Mustafa Hicabi BÖLÜKDEMİR'e teşekkürlerimi sunarım. Tez izleme komitesinde yer alarak fikir ve önerileri ile çalışmalarımın gelişimine katkıda bulunan hocalarım Sayın Prof. Dr. Erhan ESER'e ve Sayın Prof. Dr. Şule UĞUR'a, doktora eğitim dönemim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım üzerimde emeği olan tüm hocalarıma teşekkürü borç bilirim. Ayrıca hayatımın her aşamasında yanımda olan ve beni destekleyen babam, annem, ağabeyim ve ablalarıma, daima bana inanan ve güvenen buraya ismini yazamadığım tüm arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	x
RESİMLERİN LİSTESİ	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER	7
2.1. Radyoterapi	7
2.2. Hadron Terapinin Tarihçesi.....	8
2.3. Hadron Terapi.....	11
2.4. Radyasyon Tedavisinin Fiziği	14
2.5. Hadron Terapinin Fiziği.....	18
2.6. İkincil Parçacıklar.....	29
2.7. Nötronların Madde ile Etkileşimi.....	30
2.8. Monte Carlo	33
2.8.1. Monte Carlo'nun temeli	35
2.8.2. Taşıma sınırlamaları.....	38
2.8.3. Varyans azaltma teknikleri.....	39
2.8.4. Deterministik yöntemler.....	43
2.8.5. Paralelleştirme.....	44

	Sayfa
2.9. Kraniyoplasti	44
2.9.1. Metalik biyomalzemeler	47
2.9.2. Polimerik biyomalzemeler	49
2.9.3. Biyoseramik biyomalzemeler.....	50
3. MATERYAL VE METOT	53
3.1. Fantomlar	53
3.2. Biyomalzemeler	55
3.3. PHITS MC Benzetim Kodu	56
4. BULGULAR.....	61
4.1. PHITS Benzetim Sonuçlarının Doğrulanması.....	61
4.2. Proton Işınlara Biyomalzemelerin Etkisi (Menzil ve İkincil Nötron)	69
4.3. Helyum İyonu Işınlara Biyomalzemelerin Etkisi (Menzil ve İkincil Nötron)	78
4.4. Karbon İyonu Işınlara Biyomalzemelerin Etkisi (Menzil ve İkincil Nötron) .	87
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	99
KAYNAKLAR	105
ÖZGEÇMİŞ	127

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Radyasyon ağırlık faktörleri.....	17
Çizelge 2.2. Doku/organ ağırlık faktörleri	18
Çizelge 3.1. Baş plaka fantomunda dokuların temel bileşimleri ve kütle yoğunluğu.....	55
Çizelge 3.2. Biyomalzemelerin atomik yüzdesi ve kütle yoğunluğu.....	56
Çizelge 4.1. PHITS kodu ile su fantomunda hesaplanan proton ve helyum iyonlarının Menzilinin GATE, SRIM ve NIST ile karşılaştırması	62
Çizelge 4.2. Biyomalzeme içeren baş plaka fantomunda proton ışın menzilleri ve kranyuma göre farkları	76
Çizelge 4.3. Biyomalzeme içeren baş plaka fantomunda proton başına ikincil nötron sayısı ve kranyuma göre farkları	78
Çizelge 4.4. Baş plaka fantomunda proton ve He iyon ışını menzilleri	79
Çizelge 4.5. Biyomalzeme içeren baş plaka fantomunda He iyon ışın menzilleri ve kranyuma göre farkları	82
Çizelge 4.6. Biyomalzeme içeren baş plaka fantomunda He iyonu başına ikincil nötron sayısı ve kranyuma göre farkları	84
Çizelge 4.7. Baş plaka fantomunda proton ve C iyon ışınlarının menzilleri	88
Çizelge 4.8. Biyomalzeme içeren baş plaka fantomunda C iyon ışın menzilleri ve kranyuma göre farkları	92
Çizelge 4.9. Biyomalzeme içeren baş plaka fantomunda C iyonları başına ikincil nötron sayısı ve kranyuma göre farkları	93
Çizelge 4.10. Baş plaka fantomunda proton, He ve C iyon ışınları başına ikincil nötron sayısı	94

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Radyasyon tedavisinde kullanılan cihazlar ve görüntü örnekleri	7
Şekil 2.2. Hadron terapinin tarihsel süreci	11
Şekil 2.3. Tümörü geçip giden foton ışını ile tümör hacminde aniden duran proton ışının karşılaştırması	12
Şekil 2.4. Pasif saçılma ve aktif tarama ışın iletim sistemleri	14
Şekil 2.5. 140 MeV’lik proton ışını ve tek bir proton için dokudaki hesaplanan derin doz eğrisi	19
Şekil 2.6. Yayılmış Bragg pik oluşturmak için kullanılan menzil modülatör çarkı	20
Şekil 2.7. Tek enerjili ışınların Bragg pik noktaları ile elde edilen SOBP	21
Şekil 2.8. Proton Bragg pik noktalarının enerjiye bağlı değişimi	22
Şekil 2.9. Proton, helyum, karbon, oksijen ve neon iyonların sudaki menzili	23
Şekil 2.10. Su fantomunda 100 MeV enerjili proton ışınının Bragg pik genişliği (PHITS’ten elde edilmiştir)	24
Şekil 2.11. Radyasyonun doğrudan ve dolaylı etkisinin gösterimi	28
Şekil 2.12. Gelen proton ve ağır iyonların atom çekirdeği ile esnek olmayan çarpışmaları sonucu oluşan ikincil parçacıklar	30
Şekil 2.13. Nötronun enerjisine göre ağırlık faktörleri (W_R)	33
Şekil 2.14. π ’in Monte Carlo tahmini: işaretlerin kare ve çeyrek daire içine rastgele yerleştirilmesi sonucu birim daire içine giren oranın belirlenmesi	35
Şekil 2.15. Deneme sayısının fonksiyonu olarak π ’nin gösterimi	36
Şekil 2.16. Parçacık bölünmesi şeması	40
Şekil 2.17. Rus ruleti şeması	41
Şekil 2.18. Etkileşim zorlaması yönteminin şematik gösterimi	42
Şekil 2.19. Kranioyoplastinin tarihsel evrimi	46
Şekil 2.20. İmplant tasarlama aşaması	51

Şekil	Sayfa
Şekil 3.1. Doku eşdeğeri katı su fantomu	54
Şekil 3.2. PHITS'den alınan proton kalem ışını ile başkesiti fantom geometrisinin görünüşü	55
Şekil 3.3. Nükleer ve atomik çarpışmaların PHITS'de kullanılan fizik modelleri ve veri kütüphanelerinin şeması.....	58
Şekil 3.4. Yerleşik olarak kalem ışın taraması için kullanılan proton ışın hattı. (1) çıkış penceresi, (2) birinci iyon odası, (3-4) tarama mıknatısları, (5) ikinci iyon odası, (6-7) snout tutucu ve snout, (8) su fantomu (izosentr)	60
Şekil 4.1. Baş plaka fantomunda 40-140 MeV enerjili proton ışınları için derin doz eğrilerinin karşılaştırılması.....	64
Şekil 4.2. Baş plaka fantomunda beyin bölgesinde depolanan enerjinin karşılaştırması	65
Şekil 4.3. Baş plaka fantomunda beyin bölgesinde depolanan enerjinin gelen proton enerjisine oranının karşılaştırması.....	65
Şekil 4.4. Baş plaka fantomunda gelen proton enerjisine bağlı farklı dokularda depolanan enerjinin karşılaştırması	66
Şekil 4.5. Su fantomunda 60-220 MeV enerjili proton başına nötron sayısının karşılaştırması.....	66
Şekil 4.6. Baş plaka fantomunda 40-140 MeV enerjili proton başına nötron sayısının karşılaştırılması	67
Şekil 4.7. Baş plaka fantomunda gelen proton ışını başına nötron veriminin derinlikle değişiminin karşılaştırılması.....	68
Şekil 4.8. Su fantomunda 135 ve 330 MeV/u karbon iyonları ile 200 MeV'lik proton ışınları tarafından üretilen ikincil nötronların enerji spektrumlarının karşılaştırılması	69
Şekil 4.9. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 40 MeV enerjili proton ışınının derin doz eğrisine etkisi.....	70
Şekil 4.10. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 50 MeV enerjili proton ışınının derin doz eğrisine etkisi	71
Şekil 4.11. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 60 MeV enerjili proton ışınının derin doz eğrisine etkisi.....	71
Şekil 4.12. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 70 MeV enerjili proton ışınının derin doz eğrisine etkisi	72

Şekil	Sayfa
Şekil 4.13. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 80 MeV enerjili proton ışınının derin doz eğrisine etkisi	72
Şekil 4.14. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 90 MeV enerjili proton ışınının derin doz eğrisine etkisi	73
Şekil 4.15. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 100 MeV enerjili proton ışınının derin doz eğrisine etkisi	73
Şekil 4.16. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 110 MeV enerjili proton ışınının derin doz eğrisine etkisi	74
Şekil 4.17. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 120 MeV enerjili proton ışınının derin doz eğrisine etkisi	74
Şekil 4.18. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 130 MeV enerjili proton ışınının derin doz eğrisine etkisi	75
Şekil 4.19. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 140 MeV enerjili proton ışınının derin doz eğrisine etkisi	75
Şekil 4.20. Baş plaka fantomunda proton enerjisine göre ikincil nötron sayısı.....	77
Şekil 4.21. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 50 MeV/u'lık He iyonu ışınının derin doz eğrisine etkisi.....	79
Şekil 4.22. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 60 MeV/u'lık He iyonu ışınının derin doz eğrisine etkisi	80
Şekil 4.23. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 70 MeV/u'lık He iyonu ışınının derin doz eğrisine etkisi	80
Şekil 4.24. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 80 MeV/u'lık He iyonu ışınının derin doz eğrisine etkisi	81
Şekil 4.25. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 90 MeV/u'lık He iyonu ışınının derin doz eğrisine etkisi	81
Şekil 4.26. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 100 MeV/u'lık He iyonu ışınının derin doz eğrisine etkisi	82
Şekil 4.27. Baş plaka fantomunda He iyonu başına üretilen ikincil nötron sayısı.....	84
Şekil 4.28. Baş plaka fantomunda oluşan ikincil nötron dozunun He ve proton ışınına göre değişimi	85
Şekil 4.29. Baş plaka fantomunda toplam dozun He ve proton ışınına göre değişimi ...	86

Şekil	Sayfa
Şekil 4.30. Baş plaka fantomunda proton ve He iyonları için ikincil nötron dozunun toplam doza oranı	87
Şekil 4.31. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 90 MeV/u'lık C iyonu ışınının derin doz eğrisine etkisi	89
Şekil 4.32. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 110 MeV/u'lık C iyonu ışınının derin doz eğrisine etkisi	89
Şekil 4.33. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 130 MeV/u'lık C iyonu ışınının derin doz eğrisine etkisi	90
Şekil 4.34. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 150 MeV/u'lık C iyonu ışınının derin doz eğrisine etkisi	90
Şekil 4.35. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 165 MeV/u'lık C iyonu ışınının derin doz eğrisine etkisi	91
Şekil 4.36. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 185 MeV/u'lık C iyonu ışınının derin doz eğrisine etkisi	91
Şekil 4.37. Baş plaka fantomunda C iyonu başına üretilen ikincil nötron sayısı.....	93
Şekil 4.38. Baş plaka fantomunda oluşan ikincil nötron dozunun C ve proton ışınlarına göre değişimi	95
Şekil 4.39. Baş plaka fantomunda soğurulan toplam dozun C ve proton ışınlarına göre değişimi	96
Şekil 4.40. Baş plaka fantomunda proton ve C iyonları için ikincil nötron dozunun toplam doza oranı.....	97

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 2.1. Berkeley Laboratuvarında 27 inçlik siklotronun yanında duran E. O. Lawrence (sağda) ve M.S. Livingston (solda)	9

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
A	Kütle numarası
Al	Alüminyum
Al₂O₃	Alümina
C	Karbon
CCM	Kobalt-Krom-Molibden
CrNiFe	Paslanmaz çelik
D	Doz
E	Enerji
eV	Elektronvolt
Fe	Demir
Gy	Gray
H	Hidrojen
He	Helyum
H₂O	Su
kV	Kilovolt
keV	Kilo elektronvolt
kg	Kilogram
m²	Metrekare
m³	Metreküp
MeV	Milyon elektronvolt
N	Azot
n	Nötron
D_N	Nötron dozu
NiTi	Nikel-Titanyum
O	Oksijen
OH⁻	Hidroksil
p	Proton

Simgeler**Açıklamalar**

Pb	Kurşun
R	Menzil
s	Saniye
Sv	Sievert
Ta	Tantal
Ti	Titanyum
Ti₆Al₄V	Ti alaşım
W	Radyasyon ağırlık faktörü
D_T	Toplam doz
Z	Atom numarası
γ	Gama

Kısaltmalar**Açıklamalar**

CAD	Bilgisayar Destekli Tasarım
CAM	Bilgisayar Destekli Üretim
CIRT	Karbon İyon Radyasyon Tedavisi
CPU	Merkezi İşlem Birimi
CNAO	Ulusal Onkolojik Hadroterapi Merkezi
CSDA	Sürekli yavaşlama yaklaşımı
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
EGM	Olay Üretici Modu
FWHM	Yarı Yükseklikteki Tam Genişlik
GEANT	GEometry ANd Tracking
GG	Genel Geometri
HIMAC	Ağır İyon Medikal Hızlandırıcı
HIBMC	Hyogo İyon Işını Tıp Merkezi
HIT	Heidelberg İyon Işını Tedavi Merkezi
HT	Hadron Terapi
IAEA	Uluslararası Atom Enerjisi Kurumu
ICRP	Uluslararası Radyolojik Koruma Komisyonu
ICRU	Uluslararası Radyasyon Birimleri Komisyonu

Kısaltmalar**Açıklamalar**

INCL	Intra-Nuclear Cascade of Liège
IR	İyonlaştırıcı Radyasyon
JENDL	Japon Ölçülmüş Nükleer Veri Kütüphanesi
LA	Doğrusal Hızlandırıcı
LBL	Lawrence Berkeley Laboratuvarı
LC	Lokal Kontrol
LET	Lineer Enerji Transferi
MC	Monte Carlo
MMA	Metil metakrilat
MIRD	Tıbbi İç Radyasyon Dozu
MPI	Mesaj Geçiş Arayüzü
NIST	Ulusal Standartlar ve Teknoloji Enstitüsü
NRF	Nükleer Rezonans Floresansı
OAR	Risk Altındaki Organ
OER	Oksijen Geliştirme Oranı
OpenMP	Açık Çoklu İşlem
ORNL	Oak Ridge Ulusal Laboratuvarı
PBS	Kalem Işın Tarama
PEEK	Polietereterketon
PE	Polyethylene
PMMA	Poli metil metakrilat
PTFE	Politetrafloroetilen
PHITS	Particle and Heavy Ion Transport Code System
QA	Kalite Kontrol
RBE	Bağıl Biyolojik Etkinlik
SOBP	Yayılmış Bragg Pik
SRIM	The Stopping and Range of Ions in Matter
TPS	Tedavi Planlama Sistemi
UV	Ultraviyole

1. GİRİŞ

Hadron terapi (HT), tümörleri yok etmek için hızlandırılmış iyonlardan (proton ve karbon gibi) yararlanan bir tedavi yöntemidir (Giacometti ve diğerleri, 2018). HT’de genellikle birkaç yüz MeV/u seviyesindeki protonlar ve C iyonları kullanılmaktadır. Bununla birlikte, farklı bağıl biyolojik etkinliğe (RBE) ve oksijen geliştirme oranına (OER) sahip parçacıkların potansiyelini ve sınırlamalarını belirlemek için He gibi düşük Z’li iyonların kullanımı da araştırılmaktadır (Tommasino ve diğerleri, 2015). HT’nin karbon iyonları ve protonlar gibi yüklü parçacıklarla tedavi, hedef hacmin çevresindeki sağlıklı dokuların daha iyi korunmasını sağlamaktadır. Bu yüzden HT, foton radyoterapisine kıyasla hedef hacimde daha iyi doz dağılımına sahip olduğu için yerleşik tümörlerin yok edilmesinde hem fiziksel hem de biyolojik olarak avantaj sağlamaktadır (Lodge ve diğerleri, 2007). Ancak bir HT tesisi için yatırım maliyetleri ve gerekli alan, geleneksel foton radyoterapisinden çok daha büyüktür (Peeters ve diğerleri, 2010). Örneğin, suda 25 cm derinliğe 200 MeV’lik protonlar ile ulaşılırken, karbon iyonlarında aynı derinliğe ulaşmak için 4800 MeV’e (400 MeV/u) ihtiyaç vardır. Bu enerjik protonlar, çapı 6–7 metre olan sinkrotronlarla (normal veya süper iletken) elde edilirken, 400 MeV/u karbon iyonu için çapı 20 metre sinkrotron gereklidir (Amaldi ve Kraft, 2007). Buna rağmen yüklü parçacıklarla tedavi yapan merkezlerin sayısı gün geçtikçe artmaktadır (PTCOG, 2021). Protonlar ve karbon iyonları HT kliniklerinde rutin olarak kullanılmasına rağmen son zamanlarda, helyum gibi iyon ışınlarının potansiyel uygulamasına olan ilgi de artmaktadır (Mattei ve diğerleri, 2017).

HT’nin, kafa (baş) tümörlerinin tedavisinde fiziksel olarak avantajlı olduğu bilinmektedir (Rtner ve diğerleri, 2004). 1977 ve 1992 yılları arasında Lawrence Berkeley Laboratuvarı’nda özellikle helyum, karbon ve neon iyonları ile ilk klinik deneyim gerçekleşmiş ve özellikle kafa tümörlerinde %68 hayatta kalma oranı gibi önemli sonuçlar elde edilmiştir (Castro ve diğerleri, 1994). Ayrıca HT’de bölgesel RBE değerleri bakımından kafa tümörlerinde, foton radyoterapisine göre daha etkili olduğu ve bunun tedavi planlaması sırasında ele alınması gereken birçok faktöre bağlı olduğu ifade edilmektedir (Ertner ve Tsujii, 2007). HT’de dozun büyük kısmı, birincil parçacıklar tarafından tümör hacmine verilmesine rağmen, terapötik (tedavi edici) ışınların etkileşimleri ile üretilen yüklü ve nötr ikincil parçacıklar nedeniyle ihmal edilemeyecek miktarda ek doz bırakılmaktadır (Hälg ve diğerleri, 2014). İkincil radyasyonla ilgili temel endişe, ikincil nötronların yüksek RBE ve

etkileşim noktasından çok uzak mesafelere etki etme özelliklerine sahip olmalarıdır (Kaderka ve diğerleri, 2012). Ayrıca ikincil nötronların, hasta tedaviye girdikten yıllar sonra bile ikincil kanserlere sebep olabileceği bilinmektedir (Gioscio ve diğerleri, 2020). Bu nedenle radyasyon tedavisinde yüklü parçacıkları kullanmak için ikincil nötron verimleri ve dolayısıyla nötronlardan kaynaklanan dozları iyi belirlemek çok önemlidir.

Nükleon başına aynı enerjiye sahip olan iyonların menzili yaklaşık olarak $R \sim A/Z^2$ ile orantılıdır. Buradan yola çıkarak, helyum iyonları, nükleon başına aynı enerjide protonlarla aynı menzile sahip iken (Jäkel, 2019; Ströbele ve diğerleri, 2012) karbon iyonları, proton menzilinin üçte birine sahiptir (Jäkel, 2019). Bir iyon demetinde üretilen ikincil nötronlar, genellikle ağır iyon ışınlarında olduğu gibi çok daha yüksek enerjilere ve orijinal ışın yönünde bir momentuma sahiptir. Gelen parçacık başına ikincil nötron verimi, karbon için protonlardan önemli ölçüde daha yüksek olsa da, RBE düşünüldüğünde, toplam nötron sayısı aynı değildir. Bunun nedeni, iyonların durdurma gücünün protonlardan daha yüksek olması ve protonlara kıyasla aynı RBE ağırlıklı dozu iletmek için gereken iyon sayısının yaklaşık iki kat daha düşük olmasıdır (Jäkel, 2019).

Proton terapi merkezlerinde analitik veya yarı ampirik doz algoritmalarını kullanan standart yöntemlere göre doz tahminlerini iyileştirmek için farklı MC benzetim kodları kullanılmaktadır (Baiocco ve diğerleri, 2016; Kajimoto ve diğerleri, 2021; Kurosu ve diğerleri, 2016; Lund ve diğerleri, 2020; Titt ve diğerleri, 2012). Proton terapi uygulamalarında GEANT4 ve MCNPX MC benzetim kodları, basit su fantomları, karmaşık yapılara sahip fantomlar ve klinik bilgisayarlı tomografi (BT) verilerine dayalı vokseleştirilmiş geometriye sahip fantomlarda enerji dağılımlarını karşılaştırmak amacıyla kullanılmaktadır (Titt ve diğerleri, 2012). FLUKA, GATE ve PHITS gibi MC kodları ile en uygun proton ışını parametreleri belirlenebilmektedir (Kurosu ve diğerleri, 2016). İnsan dokusu özelliklerindeki fantomda 1 eV ile 10 MeV aralığında başlangıç enerjilerine sahip nötronların farklı derinliklerdeki dağılımı GEANT4 MC kodu ile incelenmiştir (Lund ve diğerleri, 2020). Nötronun biyolojik etkisi, alan özelliklerinin bir fonksiyonu olarak Particle and Heavy Ion Transport Code System (PHITS) benzetim koduyla incelenmiştir (Baiocco ve diğerleri, 2016). 135 ve 180 MeV protonlarla nötron üretiminin tesir kesitleri, proton terapide nötron dozlarının hesaplanmasında kullanmak üzere doku eşdeğeri plastik fantomda hesaplanmış ve sonuçları PHITS, FLUKA ve GEANT4 benzetim kodları kullanarak karşılaştırılmıştır (Kajimoto ve diğerleri, 2021). Ayrıca insan benzeri fantom ile yapılan

proton tedavisi deneyinde detektör kullanılarak ikincil nötron alanı incelenmiştir (Mares ve diğerleri, 2016).

Pek çok çalışmada farklı enerjilere sahip He iyonları ile bombardıman edilen farklı kalınlıklardaki hedeflerde üretilen ikincil nötronların açısal ve enerji dağılımları detektörler ile tespit edilmiştir (Cecil ve diğerleri, 1980; Heilbronn ve diğerleri, 1999, 2007; Kurosawa, Nakamura, ve diğerleri, 1999; Kurosawa, Nakao, ve diğerleri, 1999; Sato ve diğerleri, 2001). Japonya HIMAC (Heavy Ion Medial Accelerator - Ağır İyon Medial Hızlandırıcı) tesisinde He iyonları ile farklı hedefler bombardıman edilerek iyonların ilerleme yönüne göre farklı açılarda ikincil nötronların akısı hesaplanmış, daha önce yayınlanmış deneysel verilerle ve MCPNX MC kodu ile karşılaştırılmıştır (Ortego, 2005). ICRU yumuşak doku özelliğindeki $30 \times 30 \times 30 \text{ cm}^3$ su fantomunda proton Bragg pik enerjilerinde termal ve toplam nötron akıları MCNP MC kodu ile hesaplanmıştır (Delinder ve diğerleri, 2020). 10 cm yarıçapında 30 cm uzunluğunda silindir su fantomunda proton ve He iyonları gibi farklı parçacıklar tarafından üretilen nötronlar SHIELD-HIT MC benzetim kodu ile hesaplanmıştır (Gudowska ve Sobolevsky, 2005). Yukarıda bahsedilen çalışmalarda He iyonlarının meydana getirdiği ikincil nötron verimleri araştırılmış, ancak bu konudaki deneysel verilerin sınırlı olduğu ifade edilmiştir (Tsai ve diğerleri, 2019).

Karbon iyonları tarafından üretilen ikincil parçacıkların soğurulan doza katkısı pleksiglas fantomda incelenmiştir (Jadrníčková ve diğerleri, 2007). Karbon iyonları tarafından su fantomunda nükleer reaksiyonlar sonucu ileri yönde ortaya çıkan ikincil nötronlar detektörler ile ölçülmüştür (Gunzert-Marx ve diğerleri, 2008). HIMAC tedavi odasında pasif karbon iyon tedavisinde üretilen ikincil nötronlar detektörlerle ölçülmüş, sonuçlar PHITS MC benzetim kodu ile karşılaştırılmıştır (Yonai ve diğerleri, 2012). Japonya Ulusal Radyolojik Bilimler Enstitüsü'nde karbon iyon tedavi sistemi ışın iletim hattı kaynaklı nötronların ortam doz eşdeğerleri detektörler ile ölçülmüştür (Yonai ve diğerleri, 2013). Proton ve karbon iyonları tarafından ışınlanan insan benzeri fantomda üretilen ikincil nötronlar detektörler ile fantomun içinde ve yüzeyinde ölçülmüştür (Tessa ve diğerleri, 2014). Karbon iyonları tarafından üretilen ikincil nötronlar detektörler ile ölçülmüş FLUKA MC benzetim kodu ile karşılaştırılmıştır (Marafini ve diğerleri, 2017). Karbon iyon tedavisinde demet hattında ve hastada üretilen ikincil nötronların neden olduğu eşdeğer ortam dozu, detektörler ile ölçülmüştür (Matsumoto ve Yonai, 2021). PHITS MC benzetim koduyla karbon iyonları tarafından bazı hedeflerde (PMMA, C, Al, Fe, Ta, Pb) üretilen

ikincil nötronlar belli uzaklıklarda hesaplanmıştır (Yonai ve Matsumoto, 2020). GEANT4 MC benzetim kodu ile karbon iyonları tarafından üretilen ikincil nötronlar hesaplanmıştır (Pshenichnov ve diğerleri, 2005).

Sert dokular genellikle çeşitli dış sebeplerden veya özellikle kanserden dolayı zarar görebilmektedir. Cerrahi bir ameliyatla zarar görmüş sert dokuların yerine biyomalzemelerin yerleştirilmesi pratikte çok uygulanan bir yöntemdir. Biyomalzemeler, yerleştirildikleri yer ve kullanılan malzemenin özelliklerine göre farklılık göstermektedir (Cui ve diğerleri, 2011). Sert doku yerine kullanılan biyomalzemenin yerleştirildiği bölgeye biyouyumlu olması gerekmektedir (Oshida ve diğerleri, 1994).

Proton terapide ışın iletim hattında kullanılan düşük yoğunluklu plastik kolimatörün, metallere kıyasla daha az ikincil nötrona neden olduğu ve malzeme yoğunluğu arttıkça üretilen nötronlardan kaynaklanan dozun arttığı ifade edilmektedir (Brenner ve diğerleri, 2009). Yüksek atom numaralı malzemelerin protonlarla etkileşim tesir kesiti insan dokusu elementlerinden çok daha yüksek olduğundan (Barschall ve diğerleri, 2000) HT uygulanan hastalara ışın hattında üretilen ikincil radyasyonların etkisini belirlemek önem arz etmektedir. Fakat, biyomalzeme taşıyan hastalar göz önüne alındığında vücut kaynaklı ikincil radyasyon da göz ardı edilmemelidir. Tedavi cihazı aparatlarında üretilen ikincil nötronlar detektörler ve Monte Carlo (MC) benzetimi gibi yöntemlerle belirlenebilirken, doku içinde oluşabilecek ikincil nötronlar daha çok MC tekniği ile tahmin edilmektedir. Baş plaka fantomunda terapötik enerjili protonların oluşturduğu ikincil nötron verimi %0,27-%10,14 arasında değişmektedir (Jia ve diğerleri, 2014). Baş plaka fantomunda kranyum yerine bazı biyomalzemeler kullanıldığı zaman protonların Bragg pik noktalarında %0,4-%30,5 arasında ciddi değişimler gözlenmektedir (Ekinci ve Bölükdemir, 2019). İnsan vücudunda doku yerine kullanılan malzemelerden kaynaklanan ikincil nötronları belirleme çalışmaları yok denecek kadar azdır. Bu nedenle tez çalışması kapsamında kraniyoplasti uygulanan hastalarda kullanılan biyomalzemenin yoğunluğuna ve atomik özelliklerine bağlı olarak ikincil nötron üretimine etkisi araştırılmıştır.

İlk olarak literatürde daha önce yapılan çalışmaların hesaplama sonuçlarıyla, aynı koşullardaki kendi MC benzetim sonuçlarımız karşılaştırılarak doğrulama yapılmıştır. PHITS'den elde edilen proton menzil değerlerinin MCNPX, GEANT4, FLUKA ve SRIM sonuçları ile uyum içinde olduğu görülmüştür. Daha sonra baş plaka fantomuna protonlar

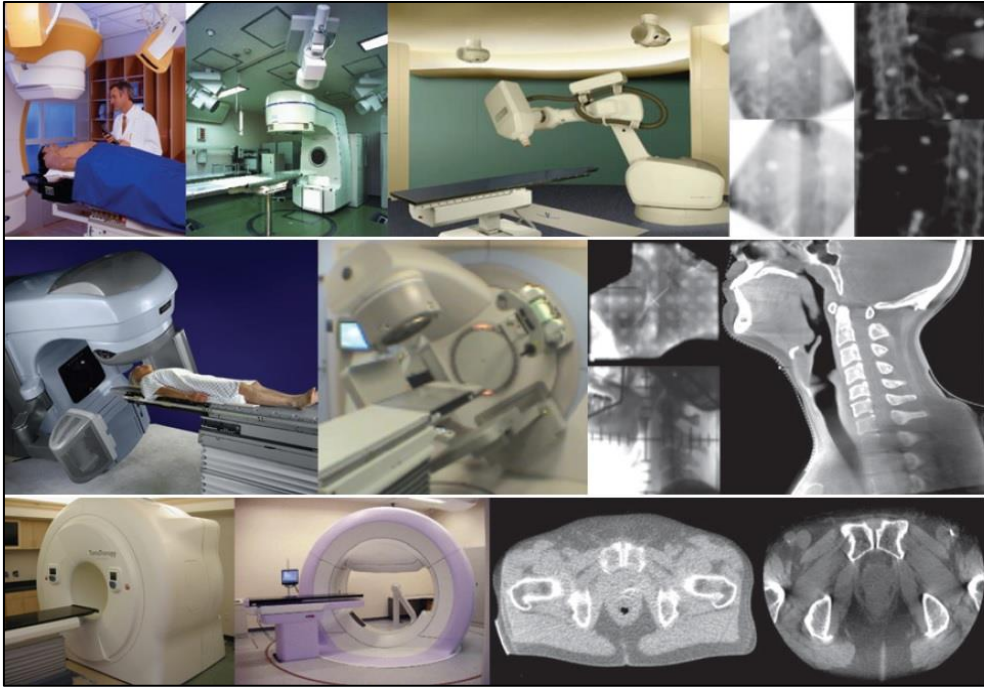
gönderildiğinde aktif kullanılan veya kullanılma potansiyeli olan 6 farklı biyomalzemenin (PTFE, alümina, Ti alaşım, NiTi alaşım, paslanmaz çelik ve CCM alaşım) Bragg eğrisine ve ikincil nötron üretimine etkisi incelenmiştir. Son olarak kranyuma en yakın sonuçlar veren PTFE, alümina ve Ti alaşım biyomalzemeleri için aynı menzile sahip (1,7, 2,5, 3,4, 4,5, 5,6 ve 6,9 cm) He ve C iyonlarının enerjileri belirlenmiştir. Bu enerjilerdeki ışınlardan baş plaka fantomunda Bragg eğrileri, üretilen ikincil nötron sayıları, ikincil nötronlar ve tüm parçacıklar tarafından toplam hacimde depolanan dozlar hesaplanmıştır. Böylece, hem parçacıkların hem de biyomalzemelerin ikincil nötronlara etkisi PHITS (Sato ve diğerleri, 2018) MC benzetimi ile incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar, HT’de doz üstünlüğü sağlama ve ikincil nötronlardan gelen dozun katkısı açısından, kullanılacak parçacık ve biyomalzeme konusunda bilgi sahibi olmamızı sağlayacaktır.

Çalışmanın GİRİŞ bölümünde, tez kapsamında ele alınan problemin literatürle olan ilişkisi ve sonuçların literatüre katkısı özetlenmiştir; KURAMSAL TEMELLER kısmında, önemli tanım ve temel kavramlara değinilmiştir; MATERYAL VE METOT bölümünde, gerçekleştirilen çalışmada kullanılan materyallerin ve yöntemin detaylı bilgisi, PHITS MC benzetim kodunun detaylı açıklaması sunulmuştur; ardından BULGULAR bölümünde, benzetimlerden elde edilen hesaplama sonuçları ve karşılaştırmalar verilmiştir; son olarak SONUÇ VE ÖNERİ bölümünde, elde edilen tüm sonuçların genel değerlendirmesi yapılmış ve önerilerde bulunulmuştur.

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1. Radyoterapi

Radyasyon tedavisi veya radyoterapi, tümörlerin oluşumuna neden olan kötü huylu hücreleri yok ederek kanseri tedavi etmek amacıyla iyonlaştırıcı radyasyondan yararlanmayı ifade etmektedir. Radyoterapinin amacı, tümör hacmine maksimum seviyede iyonlaştırıcı radyasyon dozunu verirken aynı zamanda tümöre en yakın konumdaki sağlıklı dokuları minimum seviyede iyonlaştırıcı radyasyon dozuna maruz bırakmaktır (Baskar ve diğerleri, 2012). Radyasyon tedavisinde, iyonlaştırıcı radyasyon kullanılarak tümöre öngörülen (reçete edilen) miktarda doz verilmektedir. Radyasyonun hastalara kontrollü bir şekilde uygulanmasından radyasyon onkolojisi uzmanı, medikal fizik uzmanı ve teknik ekip sorumludur.



Şekil 2.1. Radyasyon tedavisinde kullanılan cihazlar ve görüntü örnekleri (Jaffray, 2012)

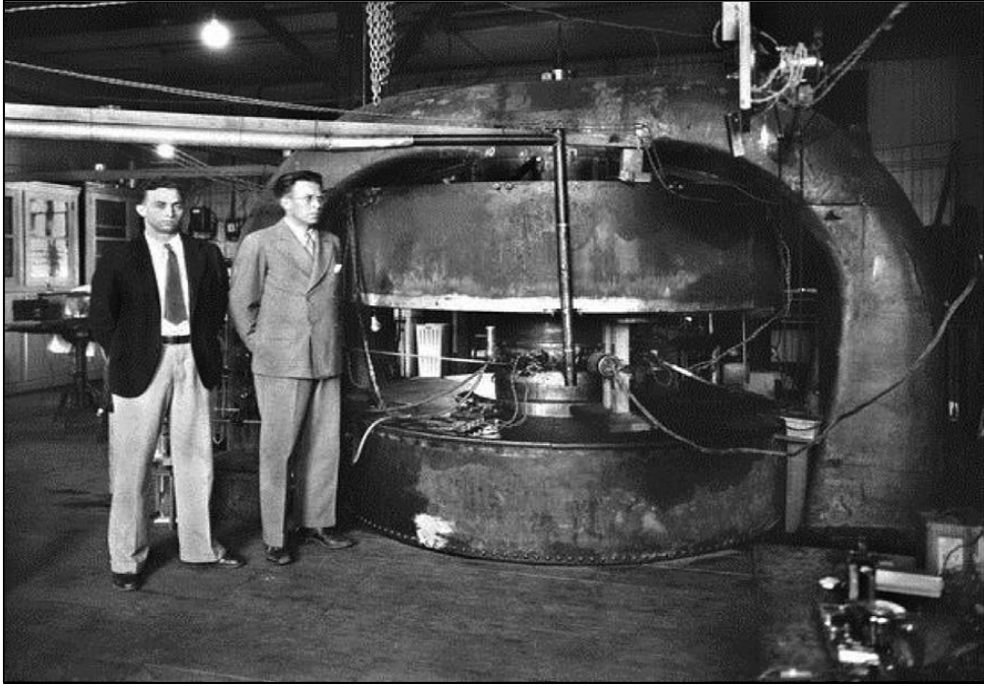
Radyasyonu tümörün bulunduğu yere iletmenin iki yolu vardır: a) harici ışınlarla (yüksek enerjili fotonlar ve yüklü parçacıklar) radyasyon tedavisi ve b) dâhili radyasyon tedavisi (brakiterapi). Dışardan verilen radyasyon tedavisinde, kanserli hücreleri yok etmek amacıyla vücudun dışındaki herhangi bir noktadan radyasyon gönderilir. Elektronlar ve x-ışınları,

harici radyasyon tedavisinde yaygın bir biçimde kullanılan radyasyon şeklidir. Protonların ve ağır iyonların kullanımı da harici radyasyon tedavisinin diğer bir uygulama şeklidir. Harici radyasyon tedavisi ayrıca geleneksel ve geleneksel olmayan radyoterapi olmak üzere iki farklı şekilde de sınıflandırılır. Geleneksel radyasyon tedavisi, elektron ve x-ışını radyoterapisini içerirken, parçacık radyoterapisi yani hadron terapi ise geleneksel olmayan radyasyon tedavisi grubunda yer almaktadır.

2.2. Hadron Terapinin Tarihçesi

Geride bıraktığımız 70 yılda, hadronlarla tedavi, tümörler için sadece bir araştırma aşamasından ziyade etkili bir tedavi yöntemine geçerek büyük ilerleme kaydetmiştir (Degiovanni ve Amaldi, 2015). İngiliz fizikçi Sir William Henry Bragg 1904'te yüklü bir parçacığın enerjisinin çoğunu menzilin sonunda biriktirdiği ve ortamdaki ışın doğrultusu boyunca derin doz grafiğinde bir zirve ile sonuçlanan "Bragg pik" (Bragg ve Kleeman, 1904) olarak adlandırılan olayı bildirdi. Robert R. Wilson, Bragg pikinin kanser tedavisi için klinik önemini fark etti, çünkü normal dokulara verilen dozları en aza indirirken tümörleri kontrol etmek için Bragg piklerinin kullanımı ile uygun doz dağılımları oluşturulabileceğini ifade etmişti. 1946'da kanser tedavisi için protonların ve ağır iyonların klinik kullanımını öneren bir makale yayınlandı (Wilson, 1946). Ayrıca, yayılmış Bragg pik noktaları (Spread Out Bragg Peak) (SOBP) olarak adlandırılan çok sayıda bozulmamış Bragg pik noktasını birleştirerek tüm tümör hacmini kapsayacak bir yöntem önerdi (Wilson, 1946). Wilson önerisini hayata geçirmeden önce Lawrence tarafından 1930'da California Üniversitesi Lawrence Berkeley Laboratuvarı'nda (LBL) bir siklotron geliştirilmiştir (Lawrence, 1932). Daha sonra Cornelius A. Tobias ve John H. Lawrence tarafından 184 inçlik siklotron kullanılarak Wilson'ın önerisinin doğrulanması düşüncesi ortaya atıldı. 1954'te hayvan deneyi çalışması yaptılar ve olumlu sonuçlar aldılar. Bu sonuçlardan yola çıkarak, 1950'lerin ortalarında, Tobias, Lawrence ve diğerleri, LBL'de ilk kez 184 inçlik siklotron ile bir kanser hastasını proton ışınlarıyla tedavi ettiler (Tobias ve diğerleri, 1958). 1960'lara gelirken, Larsson ve Leksel tarafından, İsveç Uppsala'daki Gustaf Werner Enstitüsü'nde beyin tümörlerini tedavi etmek amacıyla proton ışınları kullanılarak özel radyocerrahi teknikleri geliştirildi (Larsson ve diğerleri, 1958). İlk hastane tabanlı proton ışın tedavisi, 1990 yılında Loma Linda Üniversitesi Tıp Merkezi'nde (LLUMC) 250 MeV enerjiye kadar protonları hızlandırabilen bir sinkrotron ve üç eş merkezli gantri ile başlatıldı (Slater ve diğerleri, 1992).

Ağır iyonlarla radyasyon tedavisi için, LBL grubu 1975'te BEVELAC hızlandırıcı ile bir ağır iyon tedavisi programı başlattı (Castro, 1995). LBL'de ilk helyum iyon, karbon iyon (Carbon Ion Radiation Therapy) (CIRT), neon iyon, argon iyon ve silikon iyon radyasyon tedavileri sırasıyla 1975, 1977, 1977, 1979 ve 1982'de gerçekleştirilmiştir (Brahme, 2004; Raju, 1996). LBL ağır iyon tedavi programına 1992'de son verildi (Brahme, 2004). 1994 yılında, ağır iyon tedavisi için dünya üzerindeki ilk hastane tabanlı tesis, Kuantum ve Radyolojik Bilim ve Teknoloji Enstitüsü (QST/NIRS) olarak adlandırılan Japonya-Chiba'daki Ulusal Radyoloji Bilimleri Enstitüsü'nde (NIRS) Ağır İyon Tıbbi Hızlandırıcısı (HIMAC) tesisinde kuruldu (Kamada ve diğerleri, 2015; Mohamad ve diğerleri, 2018). NIRS, ağır iyon tedavisi için iyonları optimize etmeye yönelik detaylı çalışmalara dayanarak, en uygun RBE ve OER gösteren karbon iyonunu seçti (Schulz-Ertner ve diğerleri, 2006).

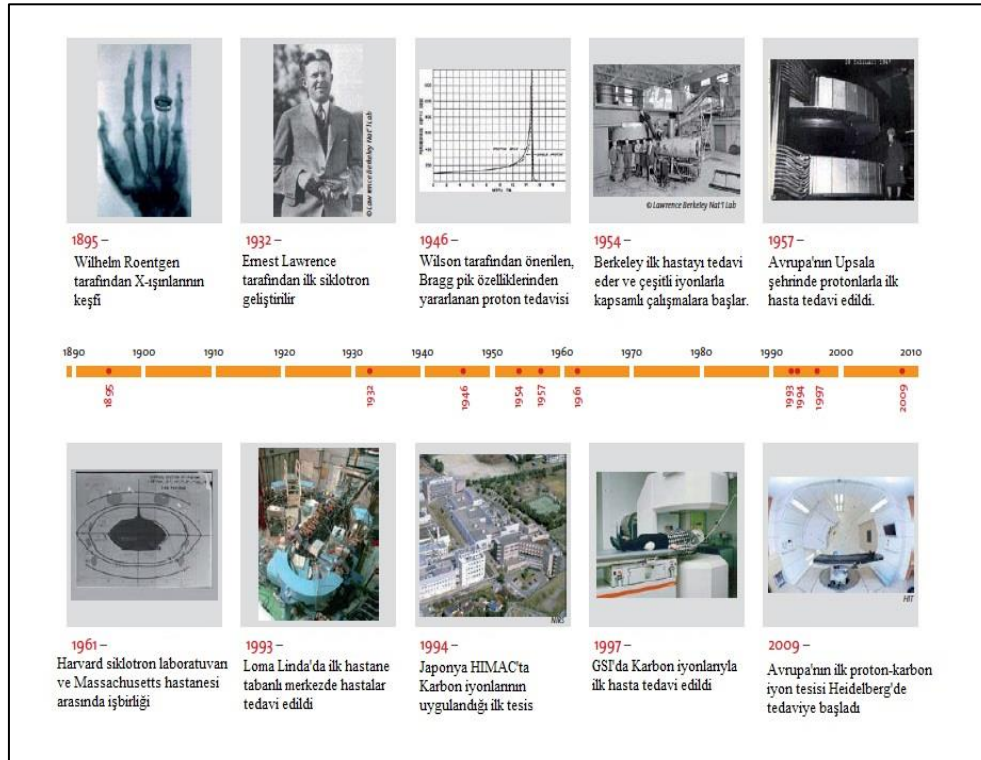


Resim 2.1. Berkeley Laboratuvarında 27 inçlik siklotronun yanında duran E. O. Lawrence (sağda) ve M.S. Livingston (solda) (Degiovanni ve Amaldi, 2015).

Etkili radyasyon tedavisi için tipik olarak yüksek RBE ve düşük OER tercih edildiği bilinmektedir (Tsuji ve Kamada, 2012). Ağır iyonlar, Bragg piki boyunca hafif iyonlardan daha yüksek lineer enerji transferlerine (LET'lere) sahiptir (M. Krämer ve diğerleri, 2003). Bununla birlikte, argon gibi çok büyük parçacıklar için, LET'deki artış, sadece Bragg pikte değil, ışın menzilinın plato bölgesinde meydana gelmektedir ve bu da normal dokunun aşırı

hasarı ile sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle, ağır iyon radyoterapisi için ne çok küçük ne de çok büyük parçacıklar en uygun değildir. Karbon iyonları, Bragg pik bölgesinde maksimum RBE'yi gösteren uygun bir pik-plato oranı göstermektedir (Ando ve Kase, 2009). Bundan dolayı, karbon iyonları, normal dokular için istenmeyen etki risklerini en aza indirirken lokal kontrolü (LC) daha iyi hala getiren OER'nin yanı sıra en uygun RBE'ye sahiptir. Bu sebepten ötürü, NIRS ağır iyon tedavisinde karbon iyonlarını seçmiştir. Bu bağlamda, NIRS'de 1994'ten beri hastalar karbon iyonlarıyla tedavi edilmektedir (Tsuji ve Kamada, 2012). HIMAC'tan sonra, Hyogo İyon Demeti Tıp Merkezi (HIBMC) 2002'de Japonya'da proton ışın tedavisinin yanı sıra CIRT'yi de başlatmıştır (Tsuji ve Kamada, 2012). 2003 yılında CIRT, Japon hükümeti tarafından gelişmiş bir tıbbi teknoloji olarak onaylanmıştır; bu nedenle, Japonya'daki karbon iyon tesisleri 2003'ten beri CIRT için geri ödeme almaya başlamıştır (Mohamad ve diğerleri, 2018). NIRS, 2010 yılında, HIMAC'ın sinkrotronunun neredeyse yarısı kadar bir çapta kompakt bir sinkrotron geliştirmek amacıyla Gunma Üniversitesi ile işbirliği gerçekleştirmiştir (20 m'ye karşı yaklaşık 40 m). Bunu yaparak, HIMAC'ın yaklaşık üçte biri büyüklüğünde bir kompakt CIRT tesisi inşa edilebilmektedir (bina boyutları yaklaşık $45 \times 60 \text{ m}^2$ 'ye karşı yaklaşık $65 \times 120 \text{ m}^2$) (Mohamad ve diğerleri, 2018). Bina boyutunu küçülterek, bir CIRT tesisi kurmanın maliyeti önemli ölçüde azaltılabilmektedir. 2013 yılında Tosu'daki SAGA Ağır İyon Tıbbi Hızlandırıcısı (SAGA-HIMAT) tesisi ve 2015'te de Japonya Kanagawa Kanser Merkezi CIRT'yi başlattı (Tsuji ve Kamada, 2012). Japonya'da faaliyet gösteren son CIRT tesisi, 2018'de hasta tedavi etmeye başlayan Osaka Ağır İyon terapi Merkezi'dir. Almanya'daki Gesellschaft für Schwerionenforschung (GSI), CIRT'ye 1997'de başlayan bir diğer merkezdir (Kraft, 2000). NIRS'nin aksine, GSI ışın iletimi için SOBP ile pasif ışın taramayı değil, kalem ışın tarama tekniğini geliştirdi ve benimsedi (Kraft, 1998). 2009 yılında, GSI tarafından sağlanan karbon iyon ışınları ile klinik hizmetin yerini, kalem ışını tarama tekniği ile proton ve karbon iyon ışınları ile hastaları tedavi eden dünyadaki ilk hastane tabanlı parçacık tedavisi tesisi olan Heidelberg İyon Işın Tedavi Merkezi (HIT) almıştır (Combs ve diğerleri, 2010). İtalya'da faaliyet gösteren Centro Nazionale Adronterapia Oncologica (CNAO) merkezi, 2012 yılında, karbon iyon ışınlarını kullanarak hasta tedavi etmeye başlamıştır (Tsuji ve Kamada, 2012). Almanya'daki Marburg Parçacık Terapi Merkezi 2015 yılında CIRT ile hasta tedavi etmeye başlamıştır (PTCOG, 2021). Avrupa'nın en yeni CIRT tesisi olan MedAustron, 2019 yılında Avusturya'da hasta tedavisine başlamıştır (PTCOG, 2021). Çin'de bulunan Modern Fizik Enstitüsü 2006 yılından itibaren CIRT için klinik denemelerine başlamıştır. Ardından, Şanghay Proton ve Ağır İyon Merkezi tarafından 2014 yılında CIRT ile hasta tedavi

edilmeye başlanmıştır. (Tsujii ve Kamada, 2012). 2019 yılından itibaren hasta tedavi etmeye başlayan Wuwei'deki Ağır İyon Kanseri Tedavi Merkezi, Çin'de bulunan en son CIRT tesisidir. (PTCOG, 2021). 2020'nin sonunda dünya çapında toplamda 290 000'den fazla hasta, bunlardan 250 000'e yakını proton, 40 000'e yakını C iyonları ve yaklaşık 3500'e yakın He, pionlar ve diğer iyonlar olmak üzere hadron terapi yöntemiyle tedavi edilmiştir (PTCOG, 2021).

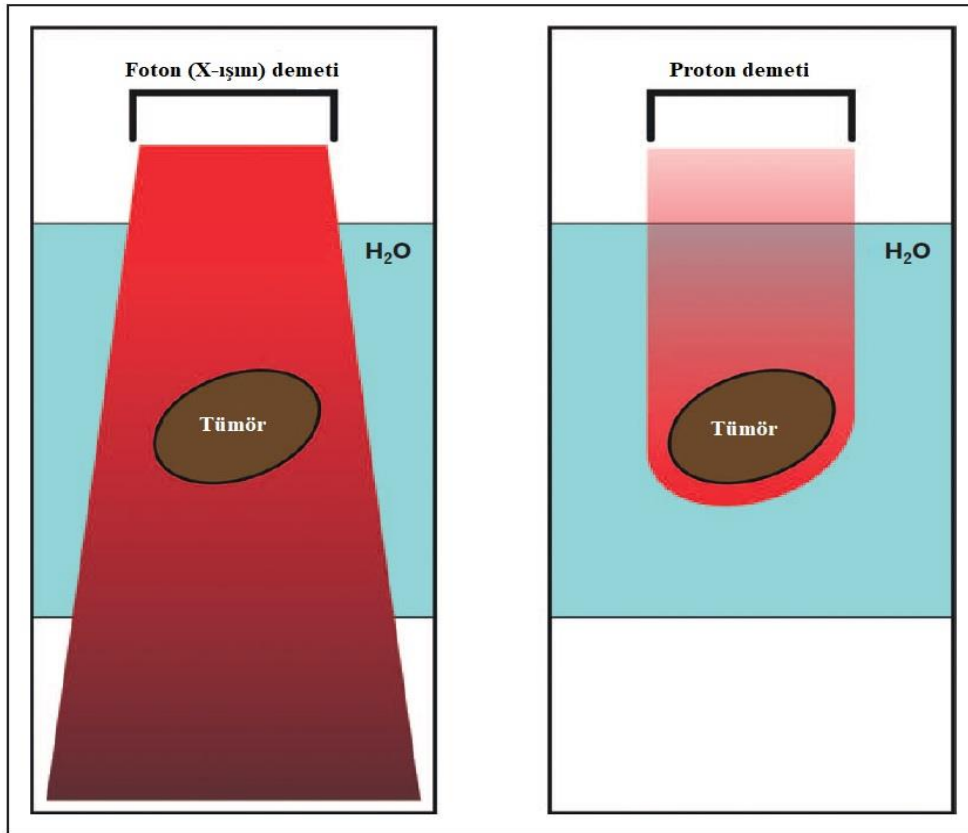


Şekil 2.2. Hadron terapinin tarihsel süreci (ENLIGHT, 2021)

2.3. Hadron Terapi

İyonlarla tedavi genellikle “hadron terapi” olarak yazılır ve (“parçacık tedavisi” veya “iyon ışını tedavisi” olarak da bilinir) geleneksel radyoterapide kullanılan x-ışınları ile karşılaştırıldığında daha iyi doz birikimleri elde eden hızlı hadronları (kuarklardan ve anti kuarklardan oluşan temel olmayan parçacıklar) kullanan özel bir radyasyon tedavisi türüdür. Günümüzde tümörleri tedavi etmek için protonlar ve karbon iyonları olmak üzere geleneksel iki tip hadron kullanılmaktadır. Ancak yüklü pionlar, nötronlar, antiprotonlar, helyum iyonları ve diğer hafif iyonlardan (lityum, oksijen gibi gibi diğer hadronlar, silikon iyonlarına kadar) bazıları kanser hastalarının tedavisinde ya kullanılmaktadır ya da ileride

kullanılması planlanmaktadır (Degiovanni ve Amaldi, 2015). Radyasyon tedavisinde diğer ışın yöntemlerine kıyasla hadron tedavisi en fazla faydaya sahiptir; tümör hedefine maksimum dozu verebilmektedir ve risk altındaki organların (Organ at Risk) (OAR'ler) maruz kalma dozunu en aza indirebilmektedir. Bu hızlandırılmış iyonların Bragg pik özelliklerinden gelmektedir. Harici ışınlama ile radyasyon tedavisi, kanser tümörleri için yerleşik bir tedavi seçeneğidir. Hadron tedavisi geleneksel x-ışını tedavilerine kıyasla, derin yerleşimli tümörler için oldukça etkilidir ve yüksek RBE ile sonuçlanmaktadır (Scifoni ve diğerleri, 2013). Bu gerçek, doz dağılımında yüksek hassasiyetin önemini ortaya koymaktadır, çünkü bu gelişmiş etkinlik aynı zamanda çevredeki normal dokuları da etkiler (Schulz-Ertner ve diğerleri, 2006). Bu gelişmiş verimlilik, esas olarak, daha fazla kümelenmiş DNA hasarını ortaya çıkaran ve kanser hücresinin onarımını zorlaştıran iyonların bireysel doğrultuları boyunca artan iyonizasyon yoğunluğundan kaynaklanmaktadır (Kraft, 2000). Azaltılmış tamir edilebilirliğin yanı sıra, iyonların oksijenlenme seviyesi ve hücre döngüsü gibi radyasyon hasarlarına duyarlılığı azalttığı bilinen biyolojik özelliklere daha az duyarlı olmaları beklenmektedir (Davidson, 1966).

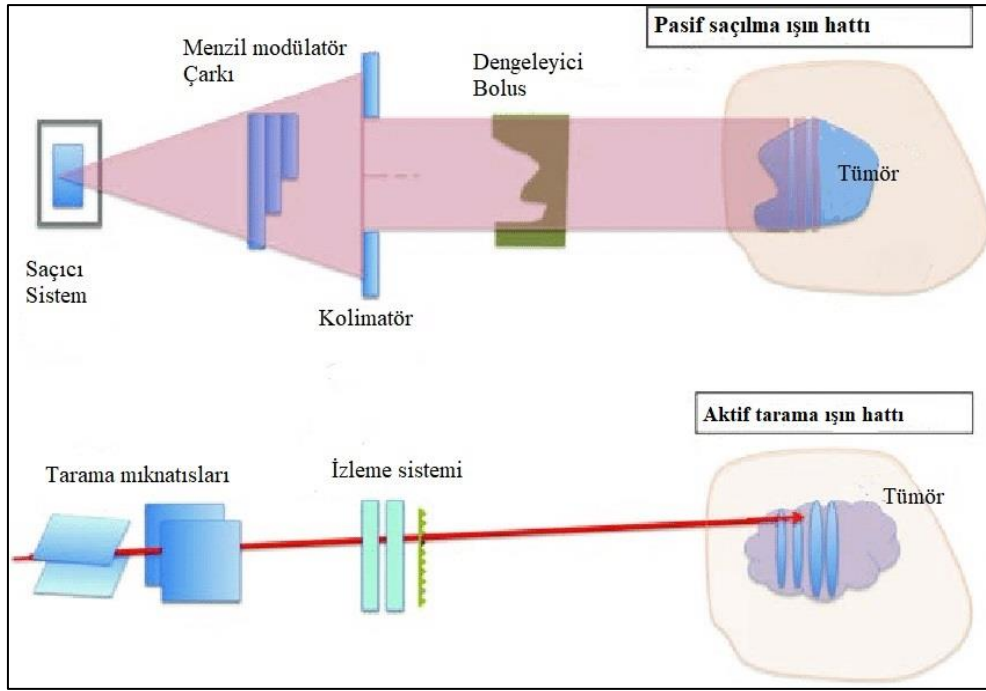


Şekil 2.3. Tümörü geçip giden foton ışını ile tümör hacminde aniden duran proton ışının karşılaştırması (Merchant ve Farr, 2014)

Hadron terapide ışın iletim teknikleri

İyonlarla tedavi, pasif saçılma veya aktif tarama ışın iletim yöntemleri kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Pasif saçılma yönteminde gelen parçacıkların önüne saçıcı malzeme yerleştirilerek ışın iletilir. Bir kolimatör ve kompensatör kombinasyonu, dozu hedef hacime göre ayarlar. Bragg piki yaymak için, ışın yoluna bir dizi menzil modülatör çarkı veya sırt filtresi eklenir. Pasif saçılma tekniği, siklotronlarda yaygın olarak kullanılır ve üç boyutlu doz dağılımına ulaşmak için ışın iletim hattı boyunca modüle edici cihazların tanımlanmasında önemli bir çaba gerektirir (Bourhaleb ve diğerleri, 2011). Aktif tarama ışın iletim sistemi çoğu yeni tesiste tercih edilen kalem ışın taramasıdır (PBS). Ayrıca pasif saçılma ve aktif taramanın birlikte kullanıldığı “Hibrit teknikleri” içeren çözümler de oldukça sık kullanılmaktadır (Chu ve diğerleri, 1993). Kalem ışın tarama tekniği, mıknatıslar kullanarak dar Bragg pikler ile tümörler üzerine sürekli olarak dozları iletme mantığına dayanmaktadır. Dünya’daki ilk kalem ışın iletim tekniği olan raster tarama, 1997 yılında GSI’de kullanıma sunulmuştur (Haberer ve diğerleri, 1993). Enine tarama, iki tarama mıknatısı kullanılarak yapılmaktadır. Menzil kaydırıcılar kullanılarak derinlikler ayarlanmaktadır. GSI’nın yerine kurulan HIT’de 2009 yılında ağır iyon tedavisi için kalem ışın iletim tekniğini kullanmıştır (Combs ve diğerleri, 2010). NIRS ve CNAO, sırasıyla 2011 ve 2012’de kalem ışın tarama iletim tekniğini uygulamaya başlamıştır (Mohamad ve diğerleri, 2018; Tsujii ve Kamada, 2012). 2014 yılında, NIRS’de küçük bir yanıl ışın boyutunun korunmasını ve nötron kontaminasyonundaki azalmayı mümkün kılan, sinkrotronun genişletilmiş düz pikleri ile çok enerjili bir işlemle derinlik modülasyonu sağlanmıştır (Iwata ve diğerleri, 2010). Kalem ışın tarama tekniği hareketli ışın iletimi ve hareketli hedefin etkileşim etkisinden dolayı doz iletim hatalarına neden olabilmektedir. Bu yüzden hasta solunumu nedeniyle tümör hareketine karşı zayıf olarak kabul edilmektedir. Diğer bir deyişle, tümör hareketi durumlarda, hedef hacimdeki bazı bölgelerde hiçbir doz birikmeyecek veya hedef hacmin bazı bölgelerinde verilmek istenen dozun iki katı kadar büyük dozlar bırakılacaktır (Park ve diğerleri, 2021). Buna ek olarak, yüksek dozlarda istenmeyen normal doku ışınlaması meydana gelebilmektedir. Bu sorun, NIRS’de, 100 mm/ms kadar tarama hızıyla son derece hızlı ışın taraması kullanılarak çözülmüştür. Hedef hacmin solunum hareketi kalem ışın tarama hareketi ile kıyaslandığında hedef hacim daha hareketli olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, doz uygulama hatalarını tek tarama ile ortadan kaldırmak için hedef hacimleri dört veya sekiz kez tarayan yeniden tarama tekniği önerilmiştir. NIRS, 2015 yılında hareketli hedefler için solunum kontrollü yeniden tarama

ışınlamasını kullanmaya başlamıştır (Furukawa ve diğerleri, 2010). Eski nesil proton terapi merkezleri pasif saçılma ışın iletim yöntemini kullanırken yeni merkezler daha çok kalem ışın iletim yöntemini kullanmaktadır. PBS tekniğinin avantajlarından biri, açıklık ve diğer ışın hattı elemanlarıyla parçacık ve nükleer etkileşimlerinden üretilen ikincil radyasyondaki azalmadır (Hälg ve diğerleri, 2014).



Şekil 2.4. Pasif saçılma ve aktif tarama ışın iletim sistemleri (Bourhaleb ve diğerleri, 2011)

2.4. Radyasyon tedavisinin fiziği

Madde ile iyonlaştırıcı radyasyon arasındaki etkileşim mekanizmasını inceleyen ve bu etkileşimler sonucunda radyasyondan ortama aktarılan enerjiyle ilgilenen alana radyasyon fiziği denir. Radyasyon yüklü/yüksüz parçacıkların veya elektromanyetik dalgaların yayılması ve enerji taşınması olayıdır. Radyasyon atomdan elektron koparabilme yeteneğine göre iyonlaştırıcı ya da iyonlaştırıcı olmayan radyasyon olmak üzere ikiye ayrılır. İyonlaştırıcı radyasyonun en temel özelliği iyonlaşmaya yetecek kadar enerji miktarına sahip olmasıdır. Radyasyon fiziğinde elektronlar ve protonlar gibi doğrudan iyonlaştırıcı parçacıklar ile fotonlar ve nötronlar gibi dolaylı olarak iyonlaştırıcı parçacıklar dikkate alınır. Doğrudan iyonlaştırıcı parçacıklar, hedef ile Coulomb etkileşimi yoluyla etkileşir ve enerjisini direkt aktarır (Attix, 2004). Dolaylı olarak iyonlaştırıcı parçacıklar, maddenin bileşimine, parçacığın türüne ve enerjisine bağlı olarak çok sayıda etkileşime girer. Örneğin

fotonlar, bazı etkileşim düzeninde enerjinin bir fonksiyonu olarak Compton saçılması, elektron-pozitron çifti üretimi, Rayleigh saçılması ve foto-elektrik etki gibi etkileşimlere gireceklerdir. Bunlara ek olarak foto-fisyon gibi başka bir etkileşime de girebilir (Attix, 2004). Çeşitli nükleer reaksiyonların bir sonucu olarak nötronların etkileşimleri daha karmaşıktır. Ortamın özelliklerine ve gelen parçacığın enerjisine bağlı olarak nötronlar oldukça değişken etkileşim tesir kesitlerine sahiptirler. Nötron etkileşimleri, nötron kaynaklı fisyon, esnek ve esnek olmayan nükleer saçılma ile birlikte nötron yakalamayı içermektedir (Attix, 2004). Radyasyon fiziğindeki önemli bazı nicelikler aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır.

Akı ve akı hızı

Akı, herhangi bir zaman aralığında yüzey alandan geçen parçacıkların beklenen değerinin diferansiyelidir. Dolayısıyla aşağıdaki şekilde verilir;

$$\Phi = \frac{dN}{da} \quad (2.1)$$

Burada N parçacık sayısını ve a yüzey alanını tanımlar, birim olarak m^{-2} veya cm^{-2} kullanılır (Attix, 2004).

Daha sonra herhangi bir t anında akı yoğunluğu veya hızı:

$$\phi = \frac{d\Phi}{dt} = \frac{d}{dt} \left(\frac{dN}{da} \right) \quad (2.2)$$

ile hesaplanır. Birim olarak ise $m^{-2} s^{-1}$ veya $cm^{-2} s^{-1}$ kullanılır (Attix, 2004).

Enerji akısı ve enerji akı hızı

Bireysel ışınların enerjisini hesaba katan en basit tanımlayıcı bir nicelik, tüm ışınların toplam enerji akısı, herhangi bir zaman aralığında büyük bir daire alanından geçen diferansiyel toplam enerjiyi tanımlar. E toplam enerji ve E enerji değerine sahip parçacık sayısının beklenen değeri $N(E)$ ise o zaman enerji akısı;

$$\Psi = \frac{dE}{da} = \frac{\int_0^{E_{maks}} E dN(E) dE}{da} = \int_0^{E_{maks}} E \Phi(E) dE \quad (2.3)$$

Bireysel parçacıklar ve fotonlar genellikle MeV veya keV cinsinden verilir; bu, tek yüklü bir parçacığın sırasıyla bir milyon veya bin voltluk bir potansiyel farktan düşerken elde ettiği kinetik enerjidir (Attix, 2004). Benzer şekilde, enerji akı hızı aşağıdaki gibidir;

$$\psi = \frac{d\Psi}{dt} = \frac{d}{dt} \left(\frac{dE}{da} \right) \quad (2.4)$$

Soğurulan doz

Soğurulan doz, doğrudan yada dolaylı iyonlaştırıcı olmasına bakılmaksızın, her radyasyon alanıyla ve ayrıca soğurucu ortam içinde dağıtılan herhangi bir iyonlaştırıcı radyasyon kaynağıyla ilgilidir. Radyasyon fiziğinde dikkate alınan en önemli nicelik, gelen radyasyonun bir ortamda biriktirdiği “doz”dur. Standart nicelik “soğurulan doz” olarak adlandırılır ve birim kütle başına depolanan enerji olarak aşağıdaki şekilde tanımlanır (Attix, 2004). Birimi kilogram başına Joule’e eşit olan Gray’dir.

$$D = \frac{dE}{dm} \quad (2.5)$$

70 kg ağırlığındaki erkek bireyin tüm vücudunda 4 Gy kadar soğurulan doz öldürücü olabilir (Hall ve Giaccia, 2012)

Eşdeğer doz

Eşdeğer doz, radyasyondan korunmada, vücut üzerinde (bir noktada değil) ortalaması alınan ve ilgilenilen radyasyonun kalitesine göre ağırlıklandırılan soğurulan dozdur. Eşdeğer doz, radyasyonun doku üzerindeki etkisini ele alır ve radyasyon ağırlık faktörü ile düzeltilerek verilen soğurulan radyasyon dozu olarak tanımlanmaktadır. Yani, radyasyon tipinin ortama verdiği hasarın bir ölçüdür Uluslararası Radyolojik Koruma Komisyonu (ICRP) tarafından tanımlanan bir niceliktir. Eşdeğer doz, alfa parçacıkları, elektronlar ve fotonlar gibi farklı radyasyon türleri tarafından aynı miktarda soğurulan doz bırakıldığında oluşan farklı etki ihtimallerini hesaba katar.

Eşdeğer doz şu şekilde tanımlanır:

$$H_T = \sum D_{T,R} \times w_R \quad (2.6)$$

burada $D_{T,R}$ belirli bir radyasyon türü (örneğin gama ışınları gibi) tarafından soğurulan dozdur ve w_R , farklı her radyasyon türü için birime sahip olmayan biyolojik ağırlık faktörüdür ve bu da ilgili hacme gelen radyasyonun enerjisine bağlı olabilir (ICRP, 1991). Radyasyon türleri için tanımlanan standart ağırlık faktörleri Çizelge 2.1’de verilmiştir. Eşdeğer doz, kilogram başına Joule eşdeğeri olan SI birimi sievert (Sv) ile ölçülür (Attix, 2004). Bu nedenle, Gy ve Sv, depolanan dozu ifade etmektedir ancak Sv, radyobiolojik ağırlık faktörünün dikkate alındığını göstermektedir.

Çizelge 2.1. Radyasyon ağırlık faktörleri (ICRP, 1991)

Radyasyon türü ve enerji aralığı	Ağırlık faktörü
Fotonlar	1
Elektronlar, pozitronlar ve müonlar	1
Protonlar ve pionlar > 20 MeV	2 - 5
Alfa parçacıkları, fisyon parçaları, ağır çekirdek	20
Nötronlar	
< 10 keV	5
10 keV - 100 keV	10
> 100 keV - 2 MeV	20
> 2 MeV - 20 MeV	10
> 20 MeV	5

Etkin doz

Stokastik etkilerin olasılığı ile eşdeğer doz arasındaki ilişkinin de ışınlanan organ veya dokuya bağlı olduğu bulunmuştur. Bu nedenle, stokastik etkilerin toplamı ile iyi bir ilişki göstermesi birkaç farklı dokuya farklı dozların ihtimallerini belirtmek için eşdeğer dozdan yola çıkarak türetilen başka bir niceliğin tanımlanması uygun görülmüştür. Eşdeğer dozun doku veya organda ağırlıklandırıldığı faktöre doku ağırlık faktörü denir. W_T , tüm vücuttaki tek tip ışınlamadan kaynaklanan bu etkiden dolayı belirtilen organ veya dokunun toplam

zarara kısmi katkısını temsil etmektedir. Ağırlıklı eşdeğer dozun belirtildiği etkin doz, radyasyondan korunmada, düzenleyici amaçlar ve risk değerlendirmesi için kullanılabildiği gibi, insanı etkileyebilecek farklı ışınlama geometrilerini normalize eden bir niceliktir. Başka bir deyişle etkin tüm vücudun radyasyona maruz kalmasıyla tek bir elin maruziyetinin karşılaştırılmasına olanak sağlayan bir nicelik sunar. Etkin doz aşağıdaki gibi tanımlanır:

$$\varepsilon = \sum_{T,R} D_{T,R} \times W_T \times W_R \quad (2.7)$$

burada $D_{T,R}$ belirli bir radyasyon türüne bağlı olarak doku/organ hacmine verilen dozdur, W_T ve W_R sırasıyla doku/organ ağırlık faktörü ve radyasyon ağırlık faktörleridir. Etkin doz ICRP 60'da tanımlanmıştır ve Eş. 2.7'de kullanılan bazı doku veya organların ağırlık faktörleri Çizelge 2.2'de verilmiştir (ICRP, 1991).

Çizelge 2.2. Doku/organ ağırlık faktörleri

Doku / organ	W_T
Kırmızı kemik iliği, Kolon, Akciğer, Mide, Meme	0,12
Yumurtalıklar	0,20
Mesane, Karaciğer, Yemek borusu, Tiroid	0,05
Deri, Kemik yüzeyi	0,01

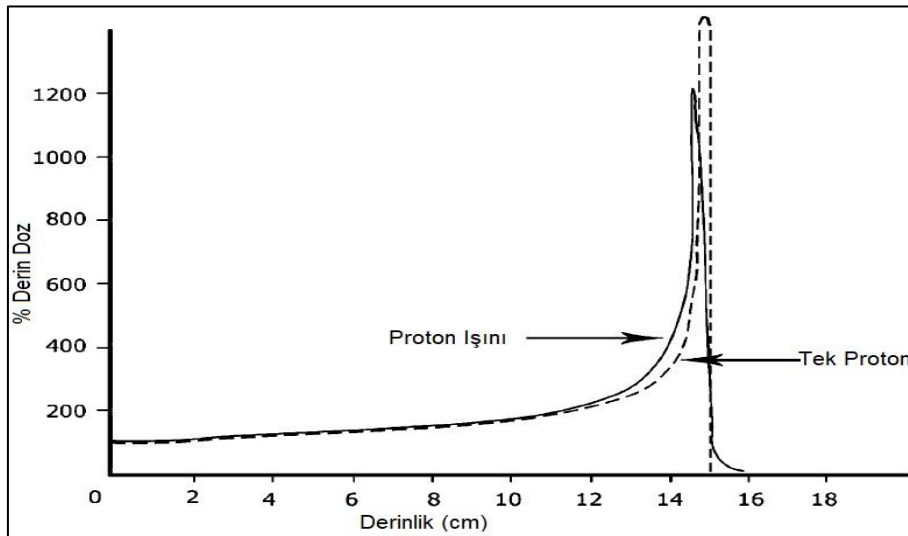
2.5. Hadron Terapinin Fiziği

Hadronlarla (protonlar ve diğer iyonlarla) yapılan radyasyon tedavisi, nükleer enerjilerinin neredeyse tamamını aldıkları yolun sonunda depoladıkları ve bu ışınların hassas bir şekilde iletilmesinden dolayı x-ışınlarının sınırlayıcı doz depolama özelliklerine göre daha üstündür. Radyasyon tedavisi için yüklü hadron ışınlarının avantajları, ortamdan geçen ve enerji depolayan yüklü hadronların temel fiziğine bağlıdır.

Bragg pik

Aralık 1904'te, Adelaide Üniversitesi'nde Matematik ve Fizik Profesörü William Henry Bragg ve asistanı Richard Kleeman, Felsefe Dergisi'nde (Londra) radyoaktivite üzerine yeni

gözlemler yayınladı. “Radyumun eğrilerinin iyonlaşması üzerine” isimli araştırma makaleleri, çok ince bir radyum tuzu kaynağının farklı noktalarda alfa parçacıklarının neden olduğu iyonizasyon sonuçlarını vermektedir. Kaydedilen iyonlaşma eğrileri, “şimdiye kadar gözlemlenmemiş olduğuna inandığımız bir gerçeği gün ışığına çıkardı, bir parçacık, doğrultusunun en uç noktasına doğru daha etkili bir iyonlaştırıcıdır” (Bragg ve Kleeman, 1904). Bunu hemen 1905’te Philosophical Dergisi’nde başka sonuçlar izledi (Bragg ve Kleeman, 1905). Onların bulgusu, teorik hesaplardan yola çıkarak, bir parçacığın havada belirli bir menzile sahip olduğu, bu menzilin başlangıç enerjisi tarafından belirlendiği ve azalan hızı nedeniyle menzilin sonuna doğru artan iyonlaşma gerçekleştiği yönündeydi. Havadaki iyonlaşma yoğunluğuna karşı derinliğin gösterimi eğrilerde parçacık menziline sonunda iyonlaşmadaki dik artış şeklindedir. Bu Bragg eğrileri veya pikleri radyasyonla tedavide ağır yüklü parçacıklar için tanımlanmış hedef hacimde proton ışınları tarafından artan doz yoğunluğunun fiziksel temelini ifade etmektedir. X-ışınlarının teşhis ve tedavi için hemen kullanılmasının aksine, ağır yüklü iyonların ve parçacıkların tıptaki uygulaması II. Dünya Savaşı sonrasına kadar gerçekleşmedi. Robert Wilson, o dönemin alanında rehberlik eden birçok fizikçisi gibi, artık çalışmalarının bir kısmının insanlığın kullanımına açılmasına karar verdi. Harvard Üniversitesi Fizik Bölümü’nden randevu aldı ve hemen 1946’da “Radyolojik Hızlı Protonların Kullanımı” kitabını yazdı (Wilson, 1946). Bu, radyasyon tedavisinde proton ışınlarının kullanımına yönelik ilk öneriydi. Yüksek enerjili bir proton demeti için, Şekil 2.5’teki proton menziline sonunda dozdaki çok dik artışı gösteren hesaplanmış bir derin doz eğrisi sundu.

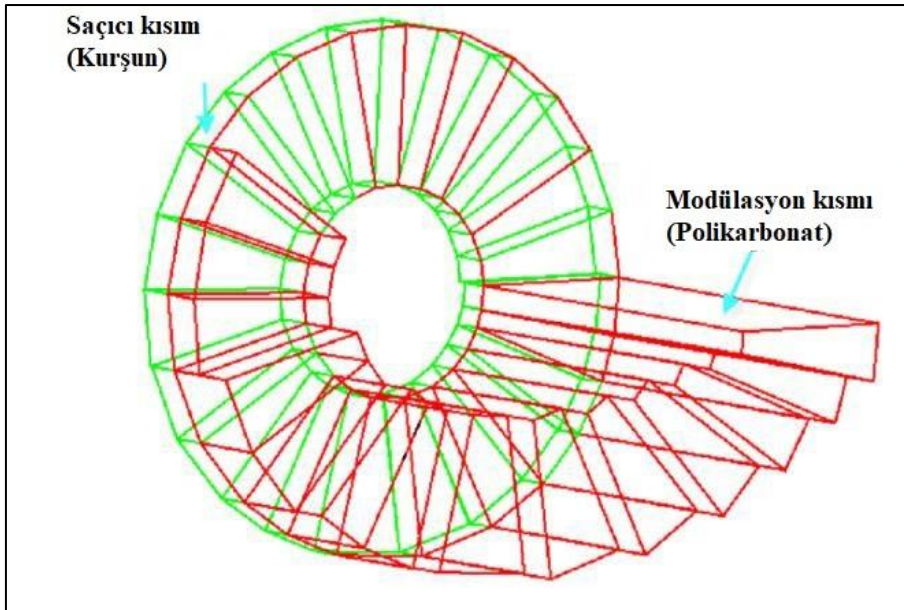


Şekil 2.5. 140 MeV’lik proton ışını ve tek bir proton için dokudaki hesaplanan derin doz eğrisi (Wilson, 1946)

Parçacıkların bu gelişmiş derin doz özellikleri nedeniyle, proton tedavisi, foton tedavisine göre sağlıklı dokuya daha az doz depolar. Bu durum, özellikle risk altındaki organlar hedef hacme yakın olduğunda sağlıklı dokuyu korumak için avantaj sağlamaktadır. PBS’de ışın açıları, risk altındaki organların tipik olarak alanın keskin düşüşü (penumbra) kullanılarak korunmasını sağlayacak şekilde seçilir. Bu nedenle, bu yanal penumbrayı en aza indirmek yüksek klinik öneme sahiptir (Winterhalter ve diğerleri, 2018).

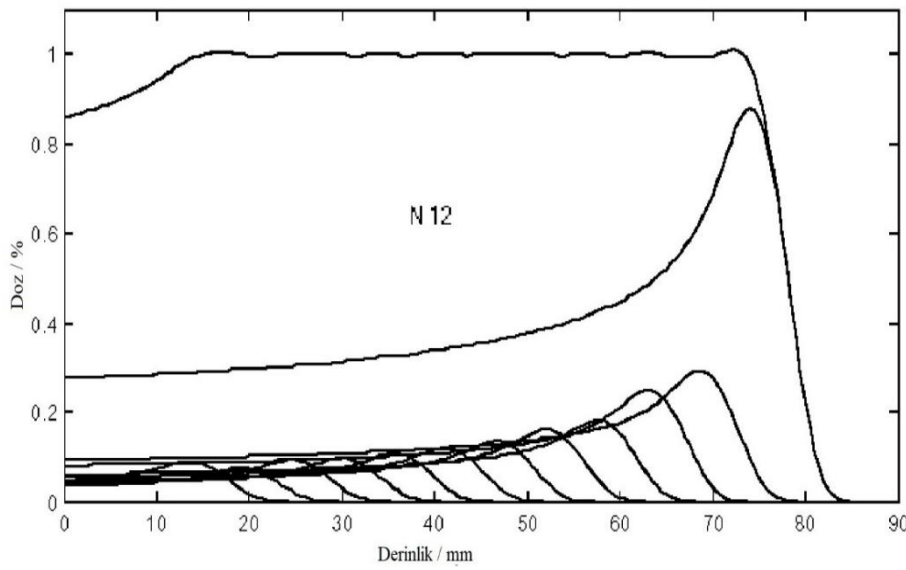
Yayılmış Bragg pik (Spread Out Bragg Peak-SOBP)

Proton radyoterapisinde, maksimum doz depolanmasını sağlamak için tümör hacmi Bragg pik bölgesinin içine yerleştirilir. Tek enerjili bir proton ışınının, dar Bragg zirvesi nedeniyle tümör hacminin tamamen kaplamadığı iyi bilinmektedir. Bunun yerine, gelen ışının uygun bir enerji dağılımını sağlayarak hedef hacimde tek tip doz sağlamak için Bragg pikini yaymak gereklidir (Jette ve Chen, 2011). Bragg pikinin tek doğrultuda genişlemesine yayılmış Bragg pik (SOBP) denir. Hedef hacmi kapsayan tek tip doz dağılımı sağlamak amacıyla bir SOBP birkaç tane Bragg piki birleştirilerek elde edilir. Bu yöntem, genellikle proton ışınının uygun bir menzil modülatörü veya sırt filtresinden geçirilmesi ile gerçekleştirilir (Chu ve diğerleri, 1993). Bir menzil modülatör çarkı, Şekil 2.6’da gösterildiği gibi dairesel dönen bir disk üzerinde değişken kalınlıkta bir soğurucudan oluşur.



Şekil 2.6. Yayılmış Bragg pik oluşturmak için kullanılan menzil modülatör çarkı (Tabatabaeian ve diğerleri, 2019)

Modülatör çarkı genellikle 10 Hz ile döner, burada ayrı soğurucu kalınlıklarının kombinasyonu, ışın enerjisinde geçici bir değişiklik üretir (Koehler ve diğerleri, 1977). Soğurucu, düşük atom numaralı (Z) (Lexan veya polikarbonat) ve yüksek Z'li (kurşun) malzemenin bir kombinasyonundan yapılır. Düşük Z'li malzeme, küçük saçılma ile ışını yavaşlatırken, yüksek Z'li malzeme saçılma derinliğini ayarlar. Her soğurucu kalınlık, ayrı bir Bragg pikine karşılık gelir ve her Bragg piki, ayrı bir ağırlık faktörü ile atanır. İstenen SOBP'yi üretmek için bireysel Bragg pik noktalarının ağırlıklı toplamı yapılır (Schlegel ve diğerleri, 2006).



Şekil 2.7. Tek enerjili ışınların Bragg pik noktaları ile elde edilen SOBP (Kooy ve diğerleri, 2003)

Durdurma gücü ve Bethe formülü

Birim yol uzunluğu başına ortamda iyonlaştırıcı radyasyon tarafından kaybedilen ortalama kinetik enerji durdurma gücü olarak tanımlanır. Yüklü bir parçacığın, soğurucunun hangi atomuyla ne şekilde etkileşeceğini tahmin etmek zordur. Ayrıca, yüklü parçacıkların Coulomb kuvvetlerinin, soğurulan ortam boyunca hareketi esnasında çok sayıda atom ile aynı anda etkileşeceğini düşündüğümüz zaman, parçacığın seyahat menzili başına kaybettiği enerjinin yalnızca ortalamasını tahmin edebiliriz. Bethe tarafından parçacığın yükünü, kütlesini, enerjisini ve soğurucu ortamın yoğunluğu ile atom numarasını dikkate alarak, durdurma gücünü hesaplamak amacıyla formül türetilmiştir. Wilson tarafından önerilen iyon ışınlarının temel özelliği ise, karakteristik derin doz eğrisi veya Bragg eğrisidir. Bragg eğrisi

birim uzunlukta ortamda oluşan iyon çifti ile yani parçacıkların ortamda kaybettikleri enerji ile ilişkilidir. Durdurma gücü olarak bilinen nicelik ise, $\frac{dE}{dx}$ cinsinden yazılır. İntegrali alındığında derin doz eğrisi ile sonuçlanır. Bragg eğrisi teorik olarak Bethe (bazen Bloch-Bethe) formülü olarak bilinen (Grimes ve diğerleri, 2017) ve Bethe tarafından tanımlanan eşitlik 2.8'dir.

$$\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi}{m_e c^2} \cdot \frac{n z^2}{\beta^2} \cdot \left(\frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \right)^2 \cdot \left[\ln \left(\frac{2m_e c^2 \beta^2}{I \cdot (1-\beta^2)} \right) - \beta^2 \right] \quad (2.8)$$

E: ortamda kaybedilen enerji

x : parçacık tarafından alınan yol

z : parçacık yükü

e : elektronun yükü

m_e : elektronun durgun kütlesi

n : ortamın elektron yoğunluğu

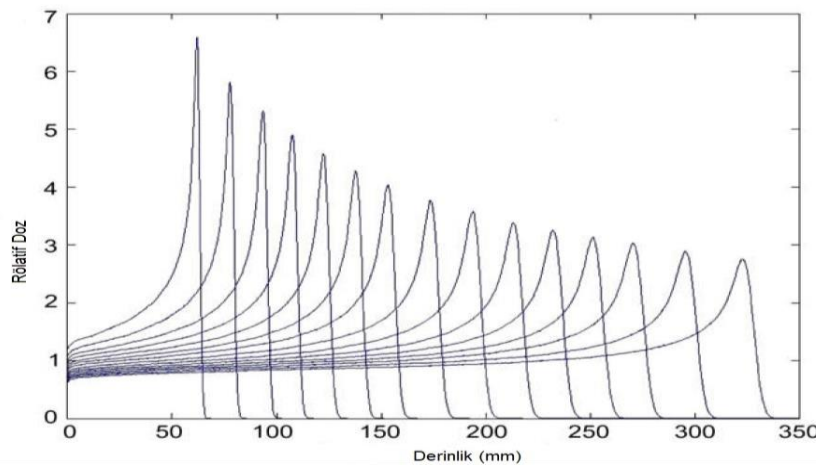
I : ortamın ortalama uyarılma potansiyeli

v : parçacığın hızı

c : ışık hızı

$\beta = v/c$

Bethe formulünün radyasyon tedavisi uygulamaları için en önemli özelliği Bragg pikinin (maksimum doz biriktirme noktası) yerini belirleyen, enerji depolanmasının β 'ya bağlı olmasıdır. Işının kinetik enerjisi değiştirilerek Bragg pikinin konumu takip edilebilir.



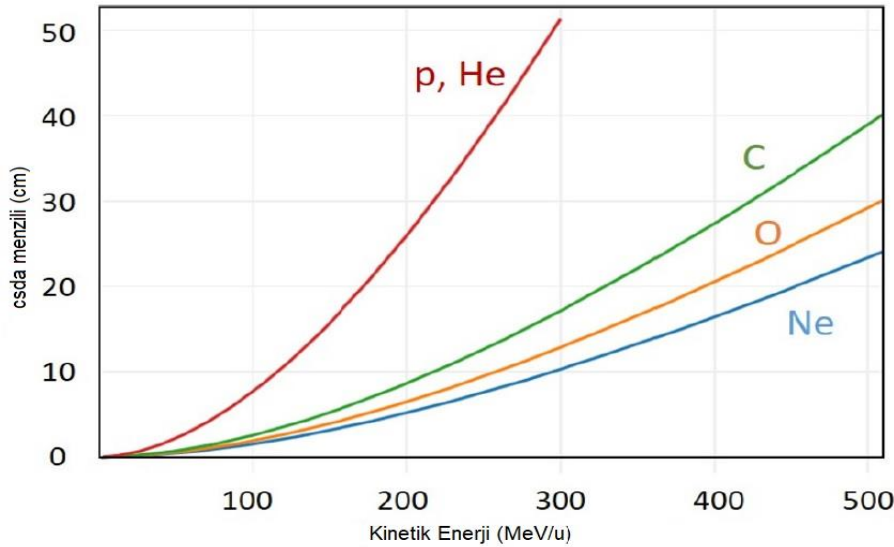
Şekil 2.8. Proton Bragg pik noktalarının enerjiye bağlı değişimi (Suit ve diğerleri, 2010)

Menzil

Menzil, tek bir parçacık için değil, bir ışın için tanımlanan ortalama bir miktardır. Maddedeki birçok parçacık yolu neredeyse düz çizgidir. Ortalaması alındığında, parçacığın yol uzunluğu, tahmin edilen değere ve menziline oldukça yakındır. Bu basit sonuç, parçacık menziline hesaplanmasını sayısal veya analitik yaklaşımlarla takip edilebilir hale getirmektedir (Newhauser ve Zhang, 2015). Yüklü bir parçacığın bir ortamda duruncaya kadar aldığı ortalama yol veya derinlik menzil olarak tanımlanır ve menzil durdurma gücünün integrali alınarak aşağıdaki gibi belirlenebilir,

$$R_{\text{CSDA}} = \int_0^{E_0} \left(\frac{dE}{dx} \right)^{-1} dE \quad (2.9)$$

Bu eşitlik sürekli yavaşlama yaklaşımı (Continuous slowing down approximation - CSDA) olarak ifade edilir (Attix, 2004). Parçacıkların tedavideki farklılıkları gözlemlemek için aynı enerjiden ziyade farklı iyonların aynı menzile karşılık gelen enerjilerini kıyaslamak daha uygundur.



Şekil 2.9. Proton, helyum, karbon, oksijen ve neon iyonların sudaki menzili (Jäkel, 2019)

Helyum iyonları, nükleon başına aynı enerjideki protonlarla aynı menzile sahiptir ve karbon iyonları, nükleon başına aynı enerjideki proton menziline üçte birine sahiptir. Şekil 2.9 farklı iyon ışınları için bu ilişkiyi göstermektedir. Bu ilişkinin sonucu, bir proton tesisi ile

aynı menzilde verim sağlayan karbon iyonları ile ışın tedavisi tesisi, üç kat daha yüksek başlangıç enerjisine (nükleon başına) ihtiyaç duyacaktır.

Yarı yükseklikteki tam genişlik

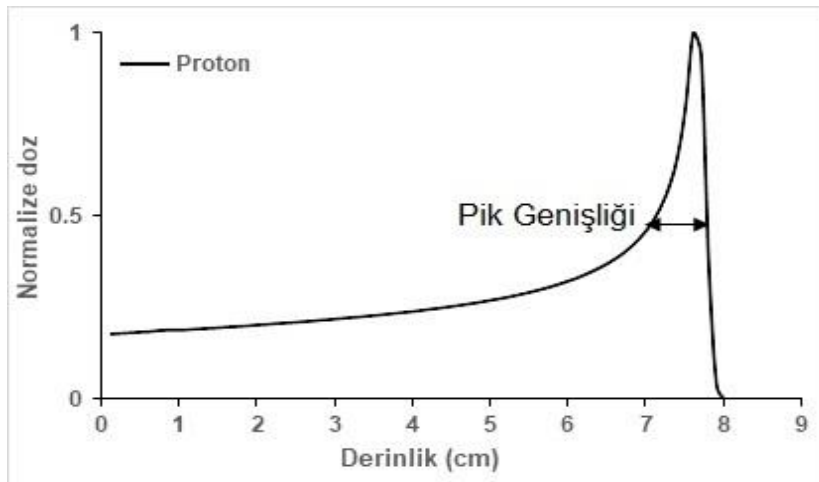
Bir histogramın tepe noktasının yarı yüksekliğindeki tam genişlik (Full Width Half Maximum, FWHM) değeri, dağılımın genişliğinin yaygın olarak kullanılan bir ifadesidir. Enerji spektrumları ile ilişkili olarak ifade edildiğinde, enerjinin yayılmasına neden olan diğer etkiler ışın içine girmektedir (Markevich ve Gertner, 1989). Bragg eğrisi çok keskin bir pike sahip olmasına rağmen, daha büyük enerjilere karşılık geldiği zaman genişliği artar. Bragg pik genişliği yani yarı yükseklikteki tam genişlik (FWHM) aşağıdaki formül ile tanımlanmaktadır (Chu ve diğerleri, 1993).

$$s(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_x} \exp - \frac{(x-R)^2}{2\sigma_x^2} \quad (2.10)$$

$$\sigma_x = 0.012 \times R^{0.951} A^{-0.5} \quad (2.11)$$

$$FWHM = 2\sqrt{2\ln 2}\sigma_x \quad (2.12)$$

Buradan E enerjili ve ortalama menzili R olan A kütle numarasına sahip bir parçacığın yarı yükseklikteki tam genişliği hesaplanabilmektedir.



Şekil 2.10. Su fantomunda 100 MeV enerjili proton ışınının Bragg pik genişliği (PHITS'ten elde edilmiştir)

Yanal saçılma

Klinik uygulamalarda yanal saçılma, boyuna saçılmadan daha önemlidir. Menzil belirsizlikleri nedeniyle tedavi planlama sistemi bir ışının kritik organın bulunduğu bölgeden gönderilmesine izin vermeyecektir. Ancak kritik organlara yakın tümör hedefleri yalnızca ışının kritik yapıları geçmesiyle ışınlanabilme imkânına sahiptir. Yanal saçılma ile bir ışının hedefe ne kadar yaklaşabileceği hesaplanabilmektedir. Yanal saçılma parçacıkların hedef çekirdeklerle Coulomb etkileşiminden kaynaklanır. Fakat bunun yanı sıra nükleer reaksiyonlarla birincil parçacıkların durdurulduğu, Bragg pikinin yanal tarafında dozun sadece nükleer reaksiyon katkılarından oluştuğu bir ışının yanal genişliğine katkıda bulunur. Yüklü bir hadronun depoladığı enerjinin yanal şekli Molière saçılma teorisi ile tanımlanmaktadır (Kraft, 2000). Çoklu saçılma olayları, Eşitlik 2.13 ve 2.14'te açıklanan, ışının merkezi civarında Gaussian bir doz dağılımına yol açar.

$$f(\theta) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_\theta} \exp\left(-\frac{\theta^2}{2\sigma_\theta^2}\right) \quad (2.13)$$

$$\sigma_\theta = \frac{14.1 \text{ MeV}}{\beta pc} Z \sqrt{\frac{d}{L_{\text{rad}}}} \left(1 - \frac{1}{9} \log_{10} \frac{d}{L_{\text{rad}}}\right) \quad (2.14)$$

p: Parçacık momentumu

L_{rad} : Radyasyonun maddedeki uzunluğu

d: Hedefin kalınlığı

$\beta = v/c$

θ : Saçılma açısı

Bu denklemler, yanal doz dağılım genişliğinin, parçacık momentumu, terapötik ışınlarda hedefin derinliği olarak yorumlanabilen hedefin kalınlığı ve saçılma açısıyla olan ilişkiyi göstermektedir.

Lineer enerji transferi (LET)

Lineer enerji transferi, elektromanyetik etkileşimlere giren yüklü parçacıkların hareketi boyunca depolanan ortalama enerji oranını veren fiziksel bir ifadedir. Yüklü parçacıkların

hızı azaldıkça LET değerleri artar. Parçacık menziline herhangi bir noktasındaki LET, farklı enerjilerdeki birincil ve ikincil parçacıkların toplamı olduğundan, LET spektrumu geniş olabilir ve bu yüzden Gauss dağılımına sahip olmayabilir (Blakely ve diğerleri, 1984). LET, radyobioloji ile ilgili olan özel bir durdurma gücü şeklidir. Standart durdurma gücüne benzer şekilde, LET birim uzunluk başına ortama aktarılan enerjiyi veren bir ölçüdür. Fotonlarla elektronların etkileşimlerinde belirli bir eşik enerjisinin üzerindeki kinetik enerjiye sahip olan ikincil parçacıklar tarafından taşınan enerjiyi hesaba katmayan sınırlı LET, L_{Δ} kullanılır (Attix, 2004).

$$L_{\Delta} = \frac{dE_{\Delta}}{dx} \quad (2.15)$$

Ağır parçacıklar için çarpışma durdurma gücüne eşit olan sınırlandırılmamış LET, L_{∞} en uygundur (Wilkins ve Oelfke, 2003).

$$L_{\infty} = \frac{dE_{\infty}}{dx} \quad (2.16)$$

LET genellikle ya birincil parçacıkların akısı ile “iz-ortalı LET” (Eş. 2.17) ya da dozuna göre “doz-ortalı LET” olarak (Eş. 2.18) ağırlıklandırılır. Tek enerjili protonlar için hem iz hem de doz ortalı LET, durdurma gücüne eşittir (Wilkins ve Oelfke, 2003).

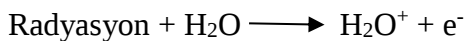
$$L_{iz}(x) = \frac{\int_0^{\infty} \Phi_r(x) L_{\infty}(r) dr}{\int_0^{\infty} \Phi_r(x) dr} \quad (2.17)$$

$$L_{doz}(x) = \frac{\int_0^{\infty} \Phi_r(x) L_{\infty}^2(r) dr}{\int_0^{\infty} \Phi_r(x) L_{\infty}(r) dr} \quad (2.18)$$

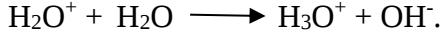
burada Φ_r , menzili r olan parçacığın akısıdır. LET’in birimi genellikle keV/ μ m ile ifade edilir.

DNA hasarı

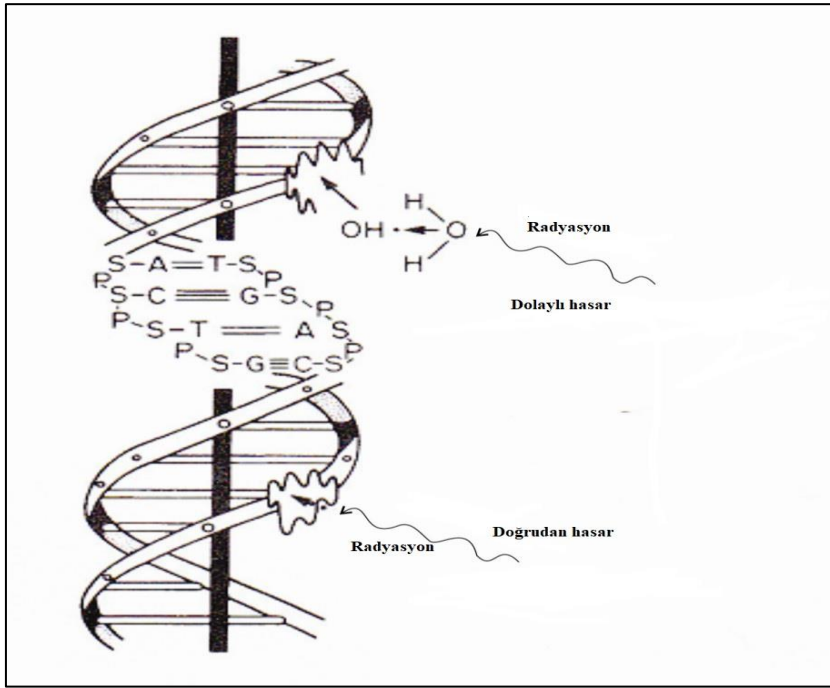
DNA hasarı iki sınıfa ayrılabilir: endojen ve eksojen. Endojen DNA hasarı, hücrelerde doğal olarak bulunan su ve reaktif oksijen türleri ile reaksiyonlara giren kimyasal bakımdan aktif DNA'dan kaynaklanmaktadır. DNA'nın yakın çevresindeki moleküllerle bu tür doğal reaksiyonlar, kalıtsal hastalıklara ve sporadik kanserlere neden olmaktadır (Reuter ve diğerleri, 2010). Öte yandan eksojen DNA hasarı ise çevresel, fiziksel ve kimyasal faktörler tarafından DNA'ya zarar verilmesidir. UV ve iyonlaştırıcı radyasyon (IR) bunlara verilecek örnekler arasındadır (Chatterjee ve Walker, 2017). Hücrelerin yok olmasına neden olan radyasyonun öncelikli etkisi, hücrenin çekirdeğindeki yeteri kadar olan DNA hasarı olarak düşünülmektedir. Bundan dolayıdır ki radyasyonun biyolojik etkilerinin büyük kısmı 2 nm uzunluğundaki DNA ölçeğinde gerçekleşir. Alfa, beta, gama, nötronlar ile x-ışınlarından oluşan IR, kayalardan, topraktan ve radondan kozmik radyasyona ve tıbbi cihazlara kadar uzanan çeşitli kaynaklarda hayatımızda bulunmaktadır. Her radyasyon türü, doğrudan veya dolaylı etkisi ve iyonlaşma yoğunluğu tanımlamak için sınıflandırılmaktadır. Maddeye aktarılan enerji miktarına bağlı olarak radyasyonlar ya yüksek LET ya da düşük LET olarak sınıflandırılır. Biyolojik hücrelerin iyonlaştırıcı radyasyona maruz bırakılması durumunda DNA yapısı zarara uğramaktadır. Genel olarak, bir hücre ne kadar sık çoğalırsa, radyasyonun verdiği hasara karşı o kadar hassas olur, yani hücrenin radyasyona maruz kalması nedeniyle verilen hasarı doğru bir şekilde onarma olasılığı azdır. Sonuçta, radyasyonun neden olduğu hasar durumunda kanser hücreleri, sağlıklı hücrelere kıyasla daha yavaş yeniler. İyonlaştırıcı radyasyon tarafından DNA'ya verilen hasar iki şekilde gerçekleşebilir: doğrudan hasar ve dolaylı hasar Şekil 2.11'de gösterilmektedir. Yüklü parçacıklar veya fotonlar, DNA'ya ait elektronlarla doğrudan etkileşime girip DNA zincirinde bir kırılma gerçekleştiğinde doğrudan hasarı meydana getirmektedir. Serbest radikaller yoluyla hücrelere zarar verildiğinde ise dolaylı hasar söz konusudur. Serbest radikal, atomik yörüngede eşleşmemiş bir elektrona sahip olan ve iyonlaştırıcı radyasyon ile su molekülleri etkileşime girdiğinde meydana gelen bağımsız olarak tanımlanabilen oldukça yoğun kimyasal tepkimeye girme eğilimindeki molekül, iyon veya atomdur (Lobo ve diğerleri, 2010). Bu etkileşimin şekli aşağıdaki gibidir:



Başka bir su molekülü ile tekrar etkileşime giren serbest iyon radikali (H_2O^+) bir tane hidroksil radikali ($\text{OH}^\cdot$) meydana getirir:



Serbest hidroksil radikalleri ($\text{OH}^\cdot$) yoğun bir şekilde kimyasal tepkimeye girme eğilimindedir ve hücredeki bir DNA molekülü ile reaksiyona girdiği zaman iplik kopmasına neden olan zararlı kimyasal reaksiyonları oluşturmaktadır. İyonlaştırıcı fotonlar hücreye öncelikle dolaylı etkileşimler yoluyla zarar verirken, enerjik hadronlar çoğunlukla hücreye doğrudan reaksiyon yoluyla zarar vermektedir.



Şekil 2.11. Radyasyonun doğrudan ve dolaylı etkisinin gösterimi (Hall ve Giaccia, 2012)

Bağıl biyolojik etkinlik (RBE)

Radyasyon tedavisinde protonlar ve diğer iyonların kullanılması üstün doz dağılımı sayesinde tümörlere yüksek doz verilmesi imkânı sağlar (Olsen ve diğerleri, 2007). Bragg eğrisi boyunca parçacıkların hücresel tepkisini ve biyolojik etkinliğini tanımlayan eksiksiz ve sağlam bir model, biyolojik optimizasyonunu kolaylaştırabilir (Abolfath ve diğerleri, 2017). Radyasyonun hücresel etkisi laboratuvar ortamında RBE kullanılarak ölçülür. RBE, aynı soğurulan dozun, referans bir radyasyonun soğurulan dozuna karşı sahip olduğu

göreceli etkidir. Söz konusu biyolojik etki keyfidir, ancak genellikle hücre çoğalması ile ilişkilidir. RBE'nin tanımı şu şekildedir:

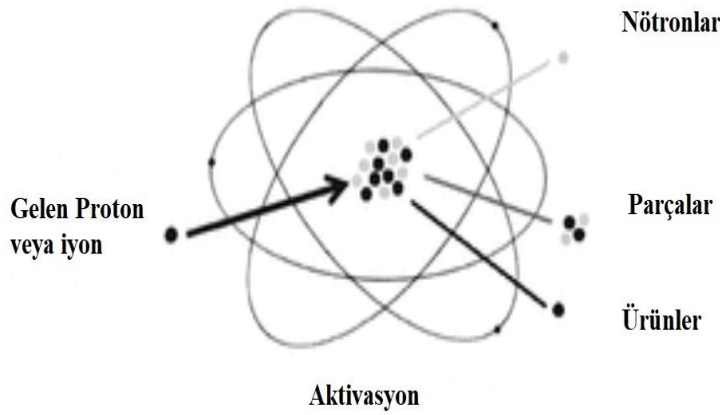
$$RBE = \frac{D_{ref}}{D_{test}} \quad (2.19)$$

burada D_{ref} referans radyasyon dozu ve D_{test} aynı biyolojik etki için gerekli test radyasyonunun dozudur (Hall ve Giaccia, 2012). Radyoterapi tedavi planlamalarında soğurulan dozlar, karşılığı olan RBE değerleri ile hesaplamaya katılır. Proton ışınları tek tip bir RBE değerine sahip olan Bragg eğrisi ile gösterilmektedir. Ağır iyon tedavilerinde biyolojik optimizasyon kullanılırken, proton tedavilerinde statik 1,1'lik sabit bir RBE değeri kullanılmaktadır (Abolfath ve diğerleri, 2017). He iyon ışınlarının RBE'sinin 1,2 ile 1,4 arasında değiştiği ve dolayısıyla protonların (1,1) RBE'sinden biraz daha büyük olduğu bilinmektedir (Halperin, 2006). Karbon iyon demetleri, derinliğin bir fonksiyonu olarak Bragg eğrisi üzerinde değişen RBE'ye sahiptir (Suit ve diğerleri, 2010).

2.6. İkincil Parçacıklar

HT'de doz dağılımı, birincil parçacıklar ile ikincil parçacıklardan kaynaklanmaktadır. Nükleer etkileşimlerden kaynaklanan ikincil parçacıklar, üç farklı nedenden dolayı önemlidir. Birincisi, MC tedavi planlaması düşünülüyorsa tüm nükleer etkileşim ürünlerinin toplam doza ne derecede katkı sağladığı ve dolayısıyla izlenip izlenmemesi sorusudur. İkincisi, düşük enerji veya ağır ikincil parçacıklar nedeniyle artan RBE ihtimalidir. Üçüncü olarak ise, nükleer etkileşimlerin neden olduğu nötronlar, hedef hacimden çok uzaktaki bölgelere doz verebilir (Paganetti, 2002). Protonlar, fotonlar ve elektronlardan ziyade nötronlar, ikincil radyasyon alanının en önemli bileşenleridir. Nötronlar, ışın iletim sistemi, ekipmanları ve özellikle hastanın vücudu ile birincil parçacık ışını etkileşimlerinden kaynaklanmaktadır (Ansarinejad ve Ferrari, 2015). Radyasyonun etkisi altında maddede meydana gelen nükleer reaksiyonlar tarafından nötron üretiminin incelenmesi, deneysel olarak zor olmasına rağmen, birçok uygulama için önemlidir. Bunlar, HT uygulamalarından radyasyondan korunmada kullanılan malzeme ve binaların tasarımına, patlayıcılarda kullanılan malzemelerin tespitine kadar değişmektedir (Marafini ve diğerleri, 2017). Proton tedavisinde termal nötron enerjisinden maksimum proton enerjisine kadar nötron üretilmektedir (Farah ve diğerleri, 2015; Zheng ve diğerleri, 2007). Fotonlarla radyasyon

tedavisinde nötron enerji spektrumu birkaç MeV'in altındayken, HT için üretilen nötronlar çoğunlukla hızlı ve ultra hızlıdır. Örneğin karbon iyonu tedavisinde (enerji 220 MeV'ye kadar), 20–400 MeV aralığında bulunmaktadır (Marafini ve diğerleri, 2017). Bu yüzden nötronlar, ışın tarafından doğrudan hedeflenmeyen veya ışının geçmediği vücut bölgelerindeki doz birikimine önemli bir katkıda bulunur ve hastanın vücudunda oluşan en zararlı radyasyon türlerinden birini temsil etmektedir (Newhauser ve Durante, 2011).



Şekil 2.12. Gelen proton ve ağır iyonların atom çekirdeği ile esnek olmayan çarpışmaları sonucu oluşan ikincil parçacıklar (Radiologykey, 2021)

2.7. Nötronların madde ile etkileşimi

Gama ışınlarında olduğu gibi, nötronlar yük taşımazlar ve bu nedenle yüklü parçacıklar ve elektronlar için enerji kaybı mekanizmalarına hâkim olan Coulomb kuvveti aracılığıyla maddeyle etkileşemezler. Ayrıca nötronlar herhangi bir şekilde etkileşmeden maddede çok fazla yol alabilir. Bu yüzden bazı detektörler tarafından ölçülemezler. Bir nötron, soğuran maddenin çekirdeği ile etkileşir. Sonuçta ya tamamen kaybolur ya da ikincil radyasyonlar ile yer değiştirebilir. Hatta nötronun enerjisi veya doğrultusu tamamen değişebilir (Knoll, 2010). Ana etkileşim şekli, çekirdeklerle olan kuvvetli etkileşimdir. Kuvvetli etkileşim çok kısa menzilli olduğundan ve çekirdekler atom boyutuna kıyasla çok küçük bir hacim kapladığından, nötronların çok nüfuz eden parçacıklar olması şaşırtıcı değildir. Fotonlarla birlikte dolaylı olarak iyonlaştırıcı radyasyon olarak kabul edilirler (Okour, 2021). Nötronun kütlesi $1,675 \times 10^{-27}$ kg ve serbest nötronun yarı-ömrü $885,7 \pm 0,8$ saniyedir. Bir nötron yüksüz olduğu ve yörüngedeki elektronlarla etkileşmediği için hedefin içinden kolayca geçerek saçılma ve soğurma gibi farklı reaksiyonlar oluşturabilir. Bunun yanında, gerçekleşme ihtimali olan reaksiyonlar doz dağılımına aynı miktarda katkıda bulunmazlar.

Reaksiyonların katkı miktarı, hedef çekirdek ve nötron enerjisine göre değişiklik göstermektedir. İnsan yumuşak dokusunun çoğunu oluşturan hidrojen, karbon, oksijen ve nitrojen atomları (%10,5 H, %22,6 C, %63,7 O, %2,34 N) nötron ile farklı şekilde etkileşir (White ve diğerleri, 1989). Örneğin, hidrojenin uyarılmış durumları olmadığı için inelastik saçılma etkileşimi yoktur. Bu nedenle, daha yüksek hidrojen içeriği ile bir nötron ışınına maruz kalan yağda soğurulan doz, kastakinden yaklaşık %20 daha fazladır, çünkü yüksek enerjili bir nötron ışınından dokuda depolanan doza, ağırlıklı olarak geri tepme işlemi katkıda bulunur (Khan ve Gibbons, 2014). Nötronlar enerjisine göre temelde üç kategoriye ayrılır: 0,5 eV'nin altında termal nötronlar, 0,5 eV'den 10 keV'e kadar ara (orta) enerjili ve 10 keV'nin üzerindeki hızlı nötronlar (Park ve Kang, 2011). Nötron yakalama etkileşimlerinde düşük enerjili nötronlar, γ -ışınlarına neden olurken, yüksek enerjili nötronlar maddedeki esnek saçılma ile sonuçlanır. Dozimetrik açıdan, insan vücudundaki doza, 10 keV'in üzerindeki hidrojen çekirdeklerinin elastik saçılmasından kaynaklanan geri tepme protonlarının katkısı, bu enerjinin altında ise termal nötron yakalama etkileşiminden kaynaklanan γ -ışınları baskındır (Park ve Kang, 2011).

Esnek saçılma

Bir nötron bir çekirdeğe çarptığında ve elastik olarak geri döndüğünde elastik saçılma meydana gelmektedir. Aktarılan kinetik enerji, çarpışma açısına, çarpışmadan sonraki nötron ve çekirdeğin hareket doğrultusuna bağlı olarak değişebilir. Nötron bir çekirdeğe çarptığında, geri tepebilir veya farklı doğrultularda saçılabilir. İlk etkileşimde, kinetik enerji tamamen korunur. İkinci etkileşimde ise, kinetik enerjinin büyük kısmı çekirdeğe transfer edilir, böylece geri tepen çekirdek, uyarma ve iyonlaşma ile enerji kaybederek iyon çiftine dönüşür. Bu etkileşim mekanizması, 10 MeV'e kadar düşük enerjili durumlarda önemliyken, 150 MeV'in üzerinde pek bir önemi yoktur (Park ve Kang, 2011). Kinetik enerjisi E_0 olan bir nötron ile başlangıçta hareketsiz durumdaki kütle numarası A olan bir çekirdek arasındaki esnek çarpışmayı ele alalım. Çarpışma esnek olduğundan, nötron çekirdeğin kuantum durumunu değiştirmeden yön değiştirir. Kütle merkezi referans sisteminde kinetik enerji korunsa da, merminin son enerjisi E , E_0 'dan küçüktür. Aslında, esnek çarpışmalar, çoğunlukla hızlı nötronların frenlenmesinden sorumludur. Momentum ve kinetik enerjinin korunum yasalarını kullanarak bunu görmek kolaydır (Okour, 2021). Hızlı nötronlar, elastik saçılma etkileşimleriyle termalleştirilir. Elastik saçılma etkileşimi, hedefin atom ağırlığı ile yakından ilişkilidir. E kinetik enerjili bir nötron atom ağırlığı A olan bir çekirdekle

karşılaşırsa, ortalama enerji kaybı $2EA/(A + 1)^2$ 'dir. Bu nedenle, en az sayıda esnek çarpışma ile nötronların enerjisini azaltmak için küçük A 'ya sahip hedef çekirdekler kullanılmalıdır. Örneğin, termal dengeye (0,025 eV: 293°K'de nötronlar için en olası enerji) ulaşmak için hidrojen atomunun sadece 18 çarpışmaya, karbon atomunun ise 110 çarpışmaya ihtiyacı vardır (Park ve Kang, 2011).

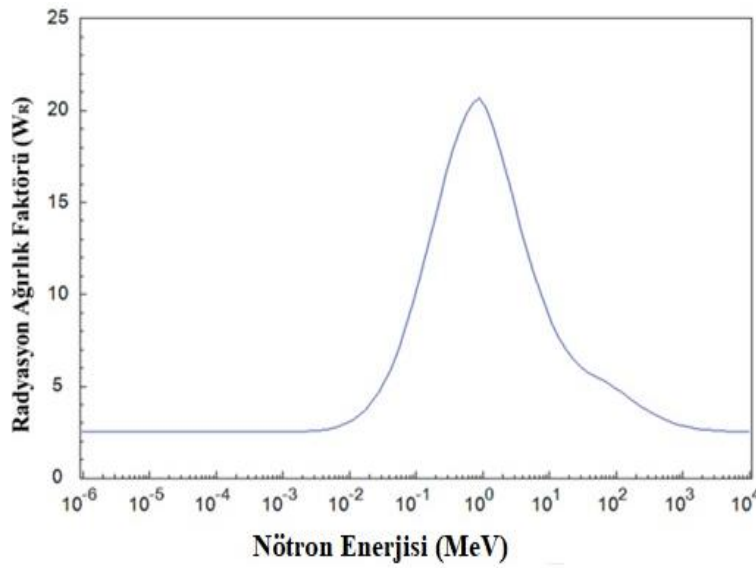
Esnek olmayan saçılma

Esnek olmayan çarpışmalar (n, n') çekirdeği uyarılmış bir durumda bırakır ve uyarılmış çekirdek daha sonra bir foton emisyonu yoluyla bozunabilir. Terapötik enerji aralığındaki hızlı nötronların etkileşimlerinde bu etkileşim baskındır, bu da fotonların, nötronların ve yüklü parçacıkların emisyonuna neden olur (Khan ve Gibbons, 2014). Esnek olmayan saçılma esnek saçılmadan yalnızca ikincil parçacıkların nötron olmamasıyla farklıdır. Bir nötron bir çekirdeğe çarpabilir ve anlık olarak soğrulabilir, bu da sonunda radyasyon salan uyarılmış bir durum çekirdeğini oluşturur. Bir nötron bir çekirdeğe çarptığında ve içine girdiğinde, çekirdek kararsız bir duruma uyarılır. Bundan sonra, uyarılmış çekirdek γ -ışını yayarak kararlı duruma döner. Bu nedenle, ortalama enerji kaybı, çekirdek içindeki enerji seviyelerine bağlıdır. Çekirdeğin tüm uyarılmış durumları çok yüksekse, esnek olmayan saçılma meydana gelmez, bu etkileşim sadece yüksek enerjili nötronlar ağır çekirdeklerle etkileşime girdiğinde gerçekleşir. Hidrojen çekirdeği uyarılmış duruma sahip değildir, bu nedenle sadece elastik saçılma meydana gelir. Bununla birlikte, nötronun enerjisi ve atom kütlesi yeterince büyükse, çeşitli emisyonlar oluşabilir. Birden fazla nötron yayılırsa nükleer fisyon meydana gelir (Park ve Kang, 2011). Nötronun çekirdeği uyarmak için yeterli enerjiye sahip olması gerektiğinden, tesir kesiti 1 MeV düzeyinde bir eşik enerjisinin altında sıfırdır. Nötronlar çeşitli nükleer reaksiyonlar yoluyla çekirdeklerle etkileşime girdiğinde en yüksek olasılığa sahip süreçler, gelen nötronun hedef çekirdekten bir veya daha fazla nükleondan başladığı (n, p), (n, a), (n, d) vb. türündeki reaksiyonlardır (Okour, 2021).

Nötron yakalama (n, γ)

Bu etkileşimde nötron, soğuran ortamın çekirdeği tarafından yakalanır ve sadece soğuran maddenin atomları γ -ışını yayar. Esnek olmayan saçılma ile benzerdir fakat yalnızca düşük enerji bölgelerinde gerçekleşir ve bu durum nötronun kaybolması (yakalanması) ile sonuçlanır. Etkileşimin sonunda, başlangıçtaki çekirdeğin artan kütle numarası ile aynı

elementin izotopu meydana gelir. Nötronun sahip olduğu enerjiyle nötron yakalama etkileşimini olasılığı ters orantılıdır. Enerji kaybetmiş saçılan nötron, belirli bir çekirdek tarafından yakalanır ve bu olasılığa “yakalama tesir kesiti” adı verilir. Belirli bir çekirdeğin yakalanma olasılığı, hedef çekirdekten ve enerjisinden farklıdır. Nötron yakalama etkileşimi, düşük enerji aralıklarında nötronlar tarafından dokuya aktarılan enerjinin önemli bir kısmını açıklar. Fakat hidrojen yakalama reaksiyonu, dokudaki termal nötronlardan doza en büyük katkıyı sağlar (Park ve Kang, 2011). Bu süreçlerin tesir kesitleri genellikle v^{-1} ile orantılıdır, bu da düşük hızlı nötronlar durumunda baskındır. Tesir kesitinin belirgin bir maksimumdan geçtiği dar enerji aralıklarında değişken sayıda rezonans, bu düzeltilmiş davranışın üzerine bindirilir. Bu maksimum noktalar, nötron soğrulduğunda oluşan karmaşık çekirdeğin kararlılığı ile ilgilidir. Tıp fiziğiyle ilgili olarak $^{14}\text{N} (n, p) ^{14}\text{C}$ ve $^1\text{H} (n, \gamma) ^2\text{H}$ reaksiyonlarından bahsedebiliriz (Okour, 2021).



Şekil 2.13. Nötronun enerjisine göre ağırlık faktörleri (W_R) (The 2007 Recommendations of the ICRP, 2007)

2.8. Monte Carlo

MC tekniğinin özünde yatan şey bilgisayar aracılığıyla nesnelerin ve süreçlerin rastgele üretilmesidir. Nesneler, nötronların taşınması, karmaşık bir yol bağlantısı ya da borsanın evrimi gibi gerçek yaşamın modellenmesinin bir parçası olacak şekilde ortaya çıkabilir. Fakat bazı durumlarda MC yöntemlerindeki rastgele nesneler, tamamıyla deterministik problemlerin çözümü amacıyla yapay olarak tanımlanır. Böylece, MC yalnızca rastgele

örneklemeyi içeren belirli olasılık dağılımlarını ifade eder. MC tekniklerinin yapay veya doğal ortamındaki ana fikir, Büyük Sayılar Yasasını ve başka istatistiksel hesaplama yöntemleri aracılığıyla birçok ilgili miktarı elde etmek amacıyla deneyin birçok kez tekrarlanmasıdır (veya yeterince uzun bir benzetim hesaplamasını kullanmak) (Kroese ve diğerleri, 2014).

Örnekleme, herhangi bir nesne hakkındaki birçok gerçekleşmeyi gözlemlene yoluyla bilgi toplamaktır. Örnek olarak, üretim hattındaki rastgele bir sürecin ya da gerçek yaşam sistemlerinde bulunan bazı iletişim ağlarının davranışının taklit edildiği benzetim modellemesi verilebilir. Bir başka örnek, genellikle bir sonraki dağılımdan örnek almak için kullanılan Markov zincirinin Monte Carlo'nun (MCMC) istatistik hesaplamalarında bulunmasıdır (Kroese ve diğerleri, 2014).

Tahmin, istenen benzetim modeliyle ilgili bazı sayısal niceliklerin ön görülmesidir. MC yönteminin doğal ortamında bulunan bir örnek, üretim hattındaki beklenen çıktının tahminidir. Yapay olarak verilen örnek, rastgele bir değişkenin beklentisinin integralini yazarak MC teknikleri aracılığıyla değerlendirilmesidir (Kroese ve diğerleri, 2014).

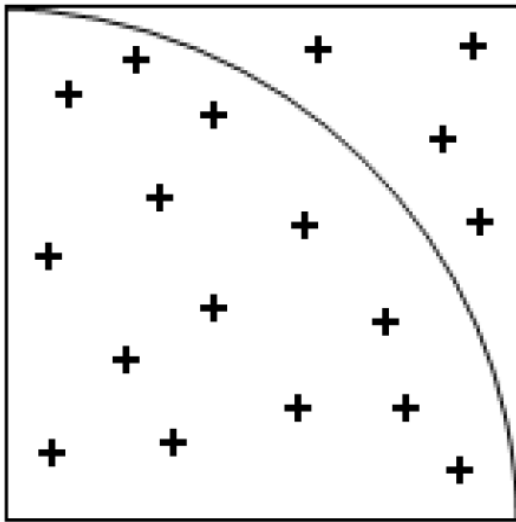
MC yöntemi, karmaşık fonksiyonların optimizasyonu için çok güçlü bir araçtır. Birçok uygulamadaki bu fonksiyonların deterministik olduğu bilinir. Rastgelelik yapay olarak tanıtılır ve bu sayede nesnel fonksiyonun tanım kümesinin daha verimli bir şekilde aranması sağlanır. MC teknikleri ayrıca benzetim sonucunda kendi rastgeleliğinin fonksiyonu olan gürültü fonksiyonlarını optimize etmek için kullanılır (Kroese ve diğerleri, 2014).

MC yöntemi ilk defa 1947'de Stanislaw Ulam ve John von Neumann tarafından bölünebilir malzemelerde nötron difüzyon problemini çözmek için önerilmiştir (Metropolis, 1987). Nötronun ortamla etkileşimlerinin stokastik doğasından dolayı, iyi karakterize edilmiş parametrelere rağmen analitik olarak kolay kolay çözülemez. Bu stokastik doğayı yakalamak ve fiziksel olarak karmaşık durumlarda bile daha güvenilir sonuçlar elde etmek amacıyla MC yöntemi tasarlanmıştır.

2.8.1. Monte Carlo'nun temeli

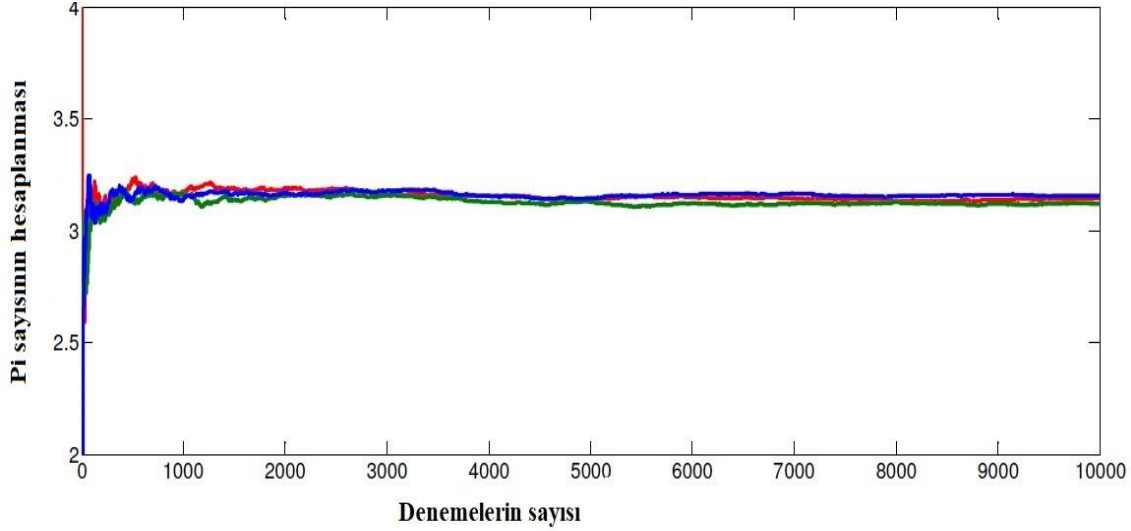
İstatistiksel fizikte sadece belli problemler tam çözülebilir. Karmaşık problemlerin çözümü için sayısal yöntemler, yalnızca yaklaşık olarak çözülebilecek problemler için kesin sonuçlar verebilir. Yarı deneysel bir karaktere sahip olan sayısal benzetim, temel ve deneysel davranış arasına yerleştirilmiş olup en çok kullanılan benzetim yöntemlerinden birisi MC'dir (Khelfaoui ve Babahani, 2019). MC yöntemi, bir problemin çözümüne yakınsamak için çok sayıda bağımsız ve stokastik denemeyi kullanan bir istatistiksel hesaplama tekniğidir (Metropolis, 1949). MC yönteminin en sık kullanılan basit bir örneği, π 'in tahmin edilmesidir (Savic ve diğerleri, 2015). Bir karenin içine bir birim daire çizip, kareye rastgele oklar attıktan sonra dairenin içine düşen okları sayarak, dairenin alanı için formüller kullanılması yoluyla π değeri tahmin edilebilir, $A_{\text{daire}} = \pi r^2/4$, ve kare, $A_{\text{kare}} = l^2 = r^2$ (bkz. Şekil 2.14). Bir bilgisayarı, karedeki rastgele noktaları temsil etmek ve dairedeki kesri saymak için rastgele kartezyen koordinat çiftleri oluşturacak şekilde programlamak mümkündür. Birçok deneyden elde edilen bu oran $\pi/4$ 'e yakın olmalıdır ve oran $\pi/4$ için bir tahmin olarak adlandırılır (Kalos ve Whitlock, 2008). Dairenin dörtte bir alanının karenin alanına oranı Eş. 2.20'deki denklem ile hesaplanmaktadır.

$$\frac{\pi}{4} = I = \int_0^1 \int_0^{1-x^2} 1 \, dx \, dy \quad (2.20)$$



Şekil 2.14. π 'in Monte Carlo tahmini: işaretlerin kare ve çeyrek daire içine rastgele yerleştirilmesi sonucu birim daire içine giren oranın belirlenmesi (Sharma ve diğerleri, 2021)

Genel bir Monte Carlo hesaplaması için, olay benzetiminde atılan adımlar olasılık dağılımları tarafından yönetilir. Her deneme, bir olay oluşturmak için bu yönetilen dağılımlarından rastgele örnekler alır. Tüm denemelerin sonunda, ilgilenilen nicelik için nihai bir değer elde etmek için tüm sonuçlar toplanır (Savic ve diğerleri, 2015).



Şekil 2.15. Deneme sayısının fonksiyonu olarak π 'nin gösterimi (Savic ve diğerleri, 2015)

Monte Carlo yönteminin sahip olduğu temel özellikler şunlardır:

- Çıktı, birçok bireysel ve stokastik denemenin ürünüdür.
- Doğal paralelleştirilebilirlik her bir denemenin bağımsızlığından kaynaklanır.
- Olasılık dağılımı örnekleme için rastgele sayılara ve dolayısıyla sözde rastgele sayı üreteçlerine güvenmeye ihtiyaç vardır.
- Yeterli derecede bilgisayar imkânları sayesinde doğruluk potansiyeli yüksektir.

Monte Carlo ile radyasyon taşıma

MC yöntemi ile parçacık taşımada temel yaklaşım her parçacığın maddede aldığı yol boyunca izlenmesi mantığına dayanmaktadır. Bireysel parçacık etkileşimlerinin olasılık dağılım fonksiyonları karakterize edilerek benzetim gerçekleştirilir. Her bir adımdaki olasılık dağılımlarından elde edilen rastgele seçimlerle etkileşimlerin meydana gelişi ve sonucuna karar verilir. Olasılık dağılım fonksiyonları, temel fizik modellerinden ve deneysel verilerden elde edilen etkileşim tesir kesitlerinden oluşmaktadır.

Parçacıklar, bireysel atomlar, elektronlar, moleküller ve çekirdekler ile etkileşime girer. Aynı birincilden meydana gelen tüm ikinciller depolanarak yeni bir adım başlatılmadan taşınır. Parçacık taşımada bir parçacığın kaderi, önceki olaylara değil yalnızca mevcut özelliklerine bağlıdır.

Malzeme özelliklerinin genellikle sabit ve homojen olduğu varsayılmaktadır. Parçacık reaksiyonları sonucunda malzeme özellikleri değişime uğramaz. Birçok MC kodu sabit bir malzeme tanımına sahip olduğundan bir nötron alanının malzemenin izotop bileşimini değiştirdiği sorunlar dikkate alınmaz. MC'nin güvenilirliği ve doğruluğu, olasılık dağılım fonksiyonu temelli modellerle ilişkilidir. İstatistiksel sonuçların doğruluğu olay sayısına bağlı olarak değişmektedir.

MC yöntemi doz hesaplamaları için en doğru yaklaşım kabul edilerek radyasyon tedavisi fiziğinde yaygın olarak uygulanmaktadır. Bunun nedeni, elektromanyetik ve nükleer etkileşimler için deneysel kesit verileri kullanarak parçacık etkileşimlerinin fiziğini hesaba katmasıdır (Paganetti ve diğerleri, 2008). Monte Carlo, doğası ve parçacık adımlarını ayrı ayrı ele alması nedeniyle, radyasyon tedavisinde sık karşılaşılan karmaşık ortam sorunlarının üstesinden gelme konusunda yeteneklidir (Chetty ve diğerleri, 2007). Radyasyon tedavisi ile ilgili hesaplamalarda, EGSnrc (Kawrakow, 2000), FLUKA (Ferrari ve diğerleri, 2005), GEANT4 (Agostinelli ve diğerleri, 2003), MCNP (Hendricks ve diğerleri, 2000), SHIELD-HIT (Gudowska ve Sobolevsky, 2006) ve PHITS (Sato ve diğerleri, 2018) gibi bazı MC paketleri kullanılmaktadır.

Benzetim verimliliği

Verimlilik, istatistiksel yakınsamayı hızlandırmak amacıyla yani doğal olmayan olasılık dağılımlarından örnekleme ile gerçekleştirilmektedir. MC benzetim hesaplamalarının verimliliği için yaygın olarak kullanılan evrensel bir ölçü Eş. 2.21 ile verilmiştir.

$$\epsilon = \frac{1}{\sigma^2 T} \quad (2.21)$$

Burada ϵ verimlilik, σ^2 ilgilenilen ölçümün tahmini varyansdır ve T ölçümü, σ^2 varyansı ile benzetim için hesaplamada harcanan bilgisayar zamanıdır (García-Pareja ve diğerleri,

2021). Benzetim verimliliğini artırmak için bazen T süresi kısa tutulur bazen de varyansı azaltmak için bazı teknikler uygulanır.

2.8.2.Taşıma sınırlamaları

Taşıma sınırlama, deneme başına hesaplama süresini azaltmak için belirli kriterleri karşılayan ya da karşılamayan parçacıkları dâhil veya hariç tutmak için tasarlanmış yaklaşım teknikleridir (Chetty ve diğerleri, 2007).

Menzil reddetme

Rastgele bir değişken için deneme değerinin seçilmesi ve önerilmesi gibi yeni bir özellik vardır. Bu değer bir veya daha fazla teste tabi tutulur (bir veya daha fazla rastgele değişken içeren) ve kabul edilebilir, yani gerektiğinde kullanılabilir veya reddedilebilir. Reddedilirse, bir deneme değeri seçme ve test etme döngüsü, bir kabul gerçekleşene kadar tekrarlanır. Yöntemin önemli bir özelliği, örneklemeyi gerçekleştirmek için dağılımın normalleştirilmesinin açıkça bilinmesine gerek olmamasıdır. Menzil reddetme ise bir parçacığın menzili, istenilen bölgeye ulaşmak için yeterli değilse ya da parçacık istenilen bölgenin ötesinde başladığı zaman dâhil edilmediği için hesaplama süresini azaltan bir tekniktir (Chetty ve diğerleri, 2007).

Enerji sınırlama

MC benzetim hesaplamaları, parçacık enerjileri belirlenen eşik enerjisinin (sınır enerjisinin) altında olduğu zaman durdurularak daha hızlı hale getirilebilir. Genellikle yüksek geçiş kriterlerine sahip parçacıkların atılmasıyla enerji eşiği ve sınırı belirlenir (Chetty ve diğerleri, 2007). Parçacıkların sahip olduğu enerjiye ve içinden geçtiği ortama bağlı olarak alacağı menzil hesaplanabilir. Hesaplanan bu uzunluk uzaysal çözünürlüğün altındaysa, parçacıkların hareketi sonlandırılır ve bölgesel olarak enerjileri depolanmış varsayılır. Bu şekilde sonlandırılan izler sayesinde olay başına sürenin azaltılması enerji sınırlama ile gerçekleştirilir (Noack, 1991). Düşük enerjilere sahip parçacıklar yüksek enerjili parçacıkların oluşmasına neden olduğundan, enerji sınırlama, yalnızca düşük enerjiye sahip parçacıkların belirli bölgede sıfır öneme sahip olduğu durumlarda kullanılabilir.

(düşük enerjilere sahip olan parçacıklar farklı bölgelerde farklı önem derecelerine sahiptir) (Saidi ve diğerleri, 2013).

Yüklü parçacıkların taşınırken, bazı düşük enerjili sınırlamalarda parçacığın hareketi izlenmez. Kesme enerjisinin belirlenmesi hesaplamayı iki şekilde etkileyebilir. Kesme enerjisinin değeri ne kadar yüksek olursa hesaplama da o kadar hızlı olur ki bu hesaplama hızını önemli ölçüde artırabilir. İkincisi, çok yüksek bir kesme enerjisinde durmak doz dağılımını olumsuz şekilde etkileyebilir, çünkü “durdurulmuş” yüklü parçacık, hareketinin sona erdiği yerden uzakta enerji depolayabilir (Chetty ve diğerleri, 2007). Bu yüzden, enerji kesme noktasını belirlerken bu iki durum göz önüne alınmalıdır.

Zaman sınırlama

Zaman sınırlama, hayatta kalma olasılığı sıfır olan bir Rus ruleti gibidir. Zamanın sınırlanması, izleri sonlandırır ve böylece geçmiş başına bilgisayarın hesaplama süresini azaltır. Parçacıklar, süreleri belirlenen zamanı aştığında sonlandırılır. Zaman sınırı yalnızca, son zaman bölmesinin belirlenmesinden daha önce olacağı zamana bağlı problemlerde kullanılabilir. Enerji sınırlama ve zaman sınırlama benzerdir, ancak sınırlamada daha dikkatli olunmalıdır çünkü düşük enerjili parçacıklar yüksek enerjili parçacıklar üretebilirken, geç zaman parçacığı erken zaman parçacığını üretemez (Saidi ve diğerleri, 2013).

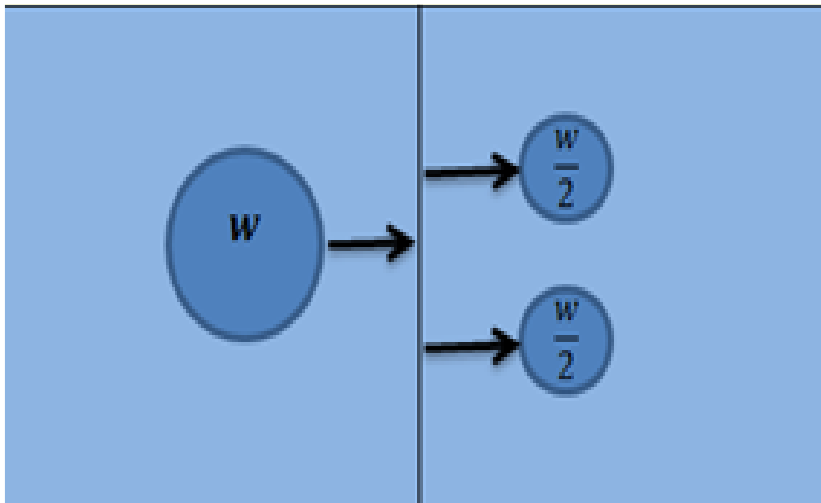
2.8.3. Varyans azaltma teknikleri

Varyans azaltma teknikleri, klinik uygulamalarda MC hesaplamaları için vazgeçilmezdir. Onlar olmazsa, hesaplama süreleri hala gereğinden uzun olurdu. Bu yüzden varyans azaltma tekniğini doğru kullanmadığımız zaman hesaplama verimliliği azalabilir ve hesaplama süresi artabilir. MC parçacık taşıma benzetimlerini kullanmadaki zorluklardan bir tanesi, ilgili nicelik üzerinde puan adı verilen makul bir varyansı elde etmek için gereken hesaplama süresini en aza indirmektir. Varyans azaltma tekniklerinin temel amacı, az sayıdaki olayların oluşumunu artırarak benzetimin davranışını değiştirmektir (Louvin ve diğerleri, 2017). Varyans azaltma teknikleri, ilgili bir niceliğin varyansını, σ^2 'yi düşürürken, hesaplama verimliliğini artırarak tutarlı sonuçlar üreten bir yöntemdir (Chetty ve diğerleri, 2007). Bu yöntemler, benzetimin temel fizikini değiştirmedikleri için diğer yaklaşım tekniklerinden

önemli ölçüde ayrılmaktadır. Verimliliği geliştiren diğer teknikler uygun olmayan şekilde uygulanırsa hesaplamaların doğruluğunu büyük ölçüde değiştirebilir. Radyasyon tedavisinde MC hesaplamaları ile birlikte zaman zaman çeşitli teknikler kullanılmıştır. Yukarıdakilere ek olarak, parçacık kümelerinin aynı anda taşınması, Sobol rastgele sayı yöntemi, Woodcock izleme ve Macro Monte Carlo yöntemi bulunur (Fippel ve Kawrakow, 2000).

Parçacık bölünmesi

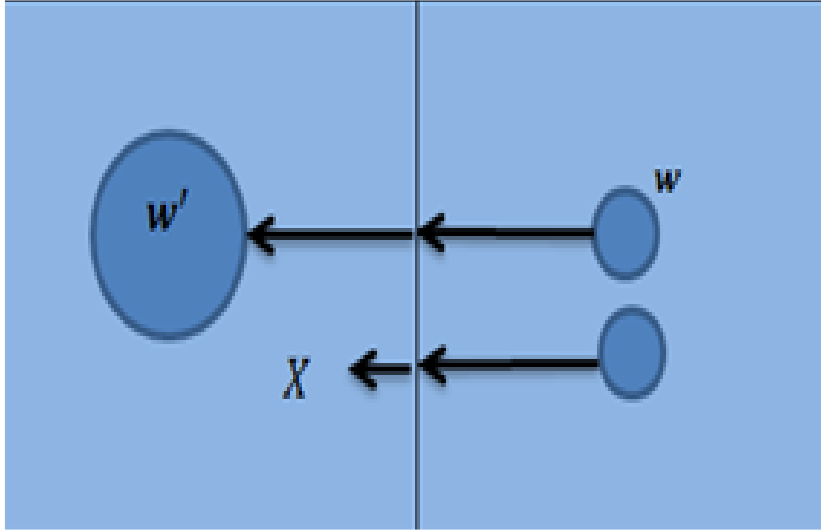
Geometrik bölünme en eski ve en yaygın olarak kullanılan varyans azaltma tekniklerinden biridir ve doğru kullanıldığında MC hesaplamasının hesaplama süresini önemli ölçüde azaltabilir. Bu tekniğin temel prensibi, geometrinin ilgili alanlarına yaklaşırken benzetim yapılan parçacıkların sayısını arttırmaktır. Pratik olarak, benzetim yapılan uzay, bölme seviyeleri ile sınırlandırılan önemli bölgelere bölünür ve daha az önemli ve daha önemli bir bölgeden geçen parçacıklar kopyalanır (Louvin ve diğerleri, 2017). Parçacık bölünmesi, özellikle düşük akı bölgelerinde veya düşük verimli ikincil parçacıklarda parçacıkları çoğaltarak benzetim istatistiklerini artırma tekniğidir. Nihai sonucun çoğaltılmış parçacıklara karşı önyargılı olmaması adına doğru ağırlıklandırmayı sürdürmek için yeni parçacıklar w_0/n ile “yeniden ağırlıklandırılır”. Burada w_0 parçacığın başlangıç ağırlığıdır ve n , oluşturulan bölme sayısıdır. Bölmenin en temel formu, tek şekilli bölme olarak adlandırılırken, seçici brems parçalanma ve yönlü brems parçalanma gibi, x-ışını oluşturma benzetim şekillerinde özel uygulamalara sahip olan farklı biçimler geliştirilmiştir (Carter ve Cashwell, 1975).



Şekil 2.16. Parçacık bölünmesi şeması (Saidi ve diğerleri, 2013)

Rus ruleti

Rus ruleti, bölünmüş parçacıkları birleştirmek amacıyla kullanılan bir tekniktir. Rulet, ister fiziksel özellikleri nedeniyle ister az önemli bir bölgede oldukları için bir dizi benzer parçacık arasında olasılık olarak sonlanan parçacıklardan oluşur. Tıpkı bölmede olduğu gibi, hayatta kalan parçacıklar, istatistiki güveni korumak için yeniden ağırlıklandırılır. Eğer bir parçacık rulet durumunda P olasılığı ile hayatta kalırsa, yeniden sahip olacağı ağırlık w_0/P olacaktır. Rulet harcanan bilgisayar zamanından kazandıran bir yöntemdir (Carter ve Cashwell, 1975). Hesaplamalarda CPU zamanının yaklaşık yarısı ikincil ve yüksek dereceli fotonları ve uyarılan elektronlar için harcanmaktadır. Bu fotonların bir kısmı Rus ruleti ile çıkarıldığında zamandan kazanmak mümkündür (Fippel ve Kawrakow, 2000).



Şekil 2.17. Rus ruleti şeması (Saidi ve diğerleri, 2013)

Etkileşim zorlaması

Belirli bir bölge, çarpışmaların örneklenmesini arttıran varyans azaltma yöntemlerinden biridir. Bir parçacık, etkileşim zorlaması olarak tanımlanan bir bölgeye girdiğinde, gelen parçacık, Şekil 2.18’te gösterildiği gibi çarpışmayan ve çarpışan parçacıklara bölünür. Çarpışmamış parçacık, mevcut bölgeden çarpışma olmadan geçer. Çarpışan parçacık, belirtilen bölge içinde çarpışmaya zorlanır. Bu, “geçiş durumu” ve “çarpışma durumu”nun tek bir olay parçacık benzetimi nedeniyle analiz edildiği anlamına gelir. Bu bölünmüş parçacıklar, aşağıdaki geçiş veya çarpışma olasılıkları ile ağırlıklandırılır.

$$W_{\text{çarpışmamış}} = W_0 \exp(-\sum_t d) \quad 2.22$$

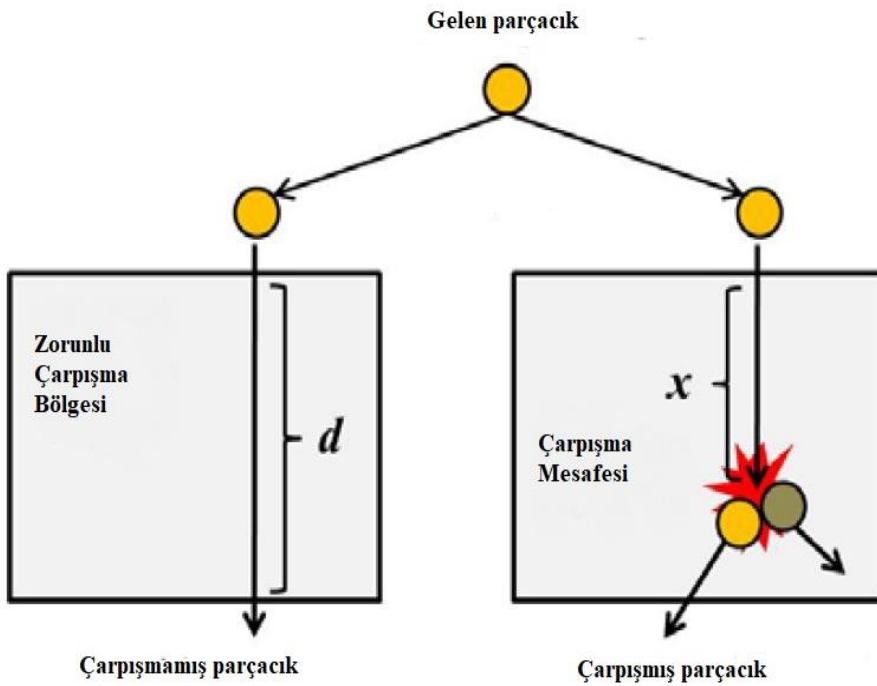
$$W_{\text{çarpışmış}} = W_0 \exp(1 - \sum_t d) \quad 2.23$$

burada W_0 , $W_{\text{çarpışmamış}}$ ve $W_{\text{çarpışmış}}$ sırasıyla gelen parçacığın, çarpışmayan parçacığın ve çarpışan parçacığın ağırlıklarıdır. d , parçacığın doğrultusundaki bölge yüzeyine olan mesafedir ve $\sum_t$, hücre malzemesinin makroskopik toplam tesir kesitidir. Çarpışma mesafesi x aşağıdaki yöntemle örneklenir ve x mesafesinde çarpışma olasılığı şu şekilde verilir:

$$P(x) = 1 - \exp(-\sum_t x) \quad 2.24$$

Etkileşim zorlaması yöntemi uygulandığında, çarpışmanın d mesafesi içinde gerçekleştiği varsayılır. Bu nedenle, x konumu, $\eta = P(x)/P(d)$ 'ye göre hücre içindeki $0 < x < d$ aralığında örneklenmelidir; burada $P(x)/P(d)$, hücre içindeki koşullu çarpışma olasılığıdır. Uzaklık x ve ξ rastgele sayılardır. Eş 2.24'ü çözerek x 'e göre aşağıdaki denklem elde edilir:

$$x = -\frac{1}{\sum_t} \ln[1 - \eta(1 - \exp(-\sum_t d))] \quad 2.25$$



Şekil 2.18. Etkileşim zorlaması yönteminin şematik gösterimi (Abe ve diğerleri, 2011)

2.8.4. Deterministik yöntemler

Nükleer mühendislik alanındaki radyasyon taşıma problemlerini ortadan kaldırmak için deterministik ve stokastik (MC) yöntemler yaygın olarak kullanılmaktadır. Her iki yöntemin de zayıf ve güçlü yönleri bulunmaktadır. Deterministik yöntemler sistemin genelinde ayrıntılı çözümler bulur ve hesaplama olarak verimliliği de bilinmektedir. Bunun yansira deterministik yöntemler taşınım denkleminde ait bağımsız değişkenlerin (enerji, açı ve uzay) ayrıştırılmasıyla ilgili bazı belirsizliklere sahiptir ve fizikle ilgili olmayan özellikler (negatif akılar ve ışın etkisi) sunan çözümleri kabul edebilmektedir. Bu özellikle zırlama uygulamalarında daha fazla karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle, istenmeyen bu özellikleri ortadan kaldırmak ya da azaltmak ve en nihayetinde kullanılabilir sonuçlar elde etmek için önemli ölçüde öngörü ve uzmanlık gereklidir.

MC yöntemi ise detaylı bir şekilde, belirgin geometri, enerji ve açısal gösterimlere izin verir ve bu yüzden karmaşık yapıdaki radyasyon taşımaları için mevcut en uygun yöntem olarak kabul edilmektedir. Bununla beraber parçacıkları benzetim yapma ve ayrı ayrı benzetim yapılmış parçacıkların ortalama davranışından sistemdeki parçacıkların ortalama davranışını çıkarma özelliği nedeniyle derin nüfuz etme problemleri için daha kullanışlıdır. Bilgisayarların donanım performansında katledilen önemli gelişmelerden ve yaygın olarak kullanılan paralel bilgisayarlara rağmen analog MC'nin ihtiyacı olan bilgisayar zamanı ilişkili gerçek dünyadaki bazı nükleer uygulamalar için kısıtlayıcı olabilir (Wagner ve diğerleri, 2011). Bu tür eksikliklerde, istatistiksel belirsizlik ve mevcut hesaplama imkânları ile ilgili niceliklerin hesaplamasını mümkün kılmak için varyans azaltma gibi yöntemlere ihtiyaç duyulur.

Radyasyonla tedavide foton, elektron ve hadronlar tarafından depolanan dozu hesaplamak için deterministik yöntemler mevcuttur. Bunlar deneysel verilerle iyi uyum gösterirken tedavi planlama sistemleri için esnekliği kanıtlanmamıştır (Bortfeld, 1997). Genellikle MC benzetimleri klinik kullanımlar için daha uygun yöntem olarak gösterilir (Soukup ve diğerleri, 2005).

2.8.5. Paralelleştirme

Paralel hesaplama, hesaplamanın ne ölçüde dağıtıldığına bağlı olarak birçok farklı anlama gelebilir. Bir uçta, son derece uzmanlaşmış yazılım gerektiren oldukça uzmanlaşmış süper bilgisayar donanım düzenlemeleri, diğer uçta ise dünya çapında binlerce gönüllünün yazılımı çalıştırmaya ve sonuçları internet üzerinden göndermeye yardımcı olmasını gerektiren World Wide Web tabanlı dağıtılmış bilgi işlem çabalarıdır. Bu iki uç arasında, çok sayıda sıradan bilgisayarın (örneğin bir öğrenci bilgisayar laboratuvarında veya internete dağılmış durumda) doğrudan kontrol ve kullanım için mevcut olduğu durumlar vardır (Rosenthal, 2000). MC benzetimi, ilgilenilen miktarın tahmini olarak tek bir değerini vermektedir. Kesin bir sonuç elde etmek için birden fazla bağımsız benzetim gereklidir. Tüm benzetimler üzerindeki tahminlerin aritmetik ortalaması, çoklu bağımsız benzetimler gerektiren ilişkili varyansla birlikte hesaplanmaktadır. Ortalama sonuçları hesaplamak için çıktıları toplanana kadar benzetimler tamamen bağımsız kaldığından, MC'yi paralelleştirmenin basit bir yolu, her biri farklı bir işlemcide bağımsız benzetimleri (başlatma, yinelemeler ve puanlama) eşzamanlı olarak çalıştırmaktır. Algoritmanın bu şekilde paralellik elde etmesi için herhangi bir değişikliğe ihtiyacı yoktur (Louvin ve diğerleri, 2017). MC paralel hesaplama çok uygun olmasına rağmen, bir takım potansiyel problemleri de vardır. Bilgisayarlar farklı kullanıcılar tarafından kontrol edildiğinden hızları değişebilir, üzerlerindeki yükler değişkenlik gösterebilir, bazıları devre dışı kalabilir. Bu konular birlikte doğru şekilde ele alındığında paralel MC'nin başarısından söz edebiliriz (Rosenthal, 2000).

2.9. Kraniyoplasti

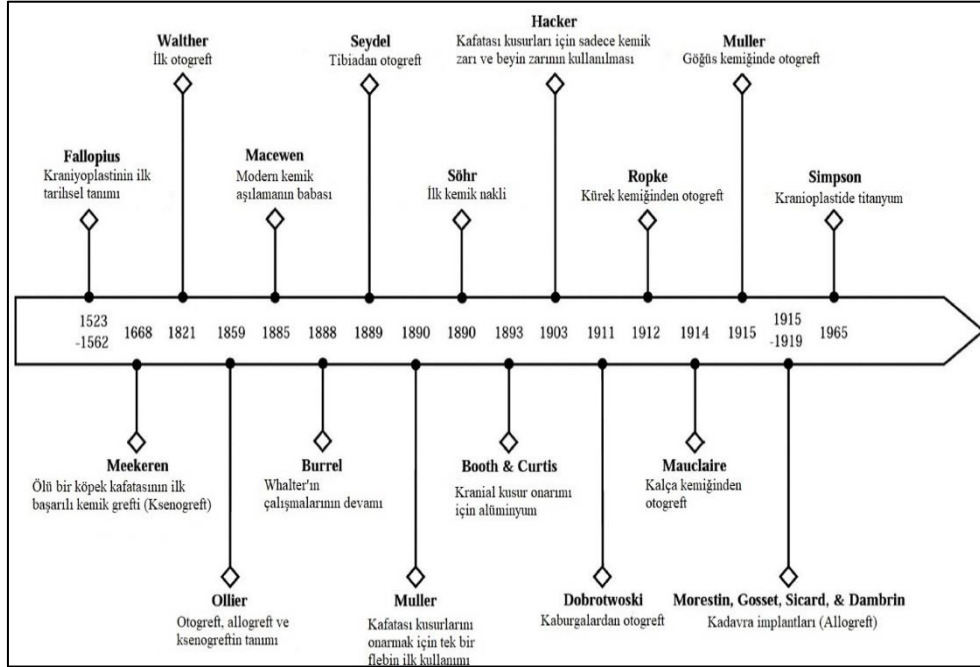
Doku mühendisliği terimi hakkında 1993 yılında Langer ve Vacanti tarafından bir makalenin yayınlanması ile farkındalık oluştuğu bilinmektedir (Langer ve Vacanti, 1993). Doku mühendisliğinin şu anda yaygın olarak kullanılan bir tanımı “doku işlevini veya tüm organı restore eden, koruyan veya iyileştiren biyolojik ikamelerin geliştirilmesine yönelik mühendislik ve yaşam bilimlerinin ilkelerini uygulayan disiplinler arası bir alan” olarak belirtilmektedir (Butscher ve diğerleri, 2011) .

Kafatası kusurlarının onarılması olarak tanımlanan kraniyoplasti ise sadece estetik açıdan hoş bir sonuçla koruyucu etkiler sunmakla kalmaz, aynı zamanda insan beynindeki sorunlar

neticesinde kafatasının bir kısmının çıkarılması sonrasında değişen fizyolojiyi de normale döndürmektedir. Kraniyoplastinin geçmişten günümüze uzanan yolculuğuna baktığımızda, cerrahi tekniklerdeki yeniliklerin plastik cerrahinin çehresini ne kadar büyük ölçüde değiştirdiğini göstermektedir. Eski uygarlıkların arkeolojik kanıtlarında belgelenen kraniyoplastinin geçmişi MÖ 7000'e kadar gitmektedir. MÖ 2000 yılında, bir Perulu kafatasının sol ön tarafındaki kusurunu kapatmak için kullanılan altın bir plaka bulunmuştur (Shah ve diğerleri, 2014). Mısır, Antik Asya, Roma ve Yunanistan'dan günümüze ulaşan yazılardan elde ettiğimiz bilgilere göre, kusurlar Hipokrat tarafından yara iyileşene kadar tiftik kullanılarak kapatıldığını ispatlamaktadır. Şarap, gül yağı, yumurta akı, su kabağı ve etin de benzer kullanımından söz edilmiştir (Abhay ve Haines, 1997). Kraniyoplastinin ilk kaydedilen doğru tanımı, dura yani kafatasının iç tabakasını kaplayan zarın bozulmadığı takdirde kemiğin değiştirilebileceğini, eğer öyleyse altın plaka kullanılması gerektiğini öneren Fallopius tarafından 1562'de verilmiştir (Abhay ve Haines, 1997; Shah ve diğerleri, 2014).

Kemik aşılamanın deneysel temeli ise 19. yüzyılda atılmıştır. Ollier (1668), ayırt edici otogreft, allogreft ve kemik rejenerasyonunun öncüsüdür (Feroze ve diğerleri, 2015; Shah ve diğerleri, 2014). Meekeren (1668), bir insan kafatası kusurunu onarmak amacıyla bir hayvan kraniyal kemik grefti kullanarak başarılı ilk kraniyoplastiyi gerçekleştirmiştir (Abhay ve Haines, 1997). 1914 yılında Morestein tarafından kıkırdak kadavra kafatası allogreft kullanımı önerilirken, 1917'de Sickard ve Dambrine tarafından ısıtılarak sterilize edilen kadavra kafatası allogreftleri kullanılmış ve olumsuz sonuçlar bildirilmiştir (Abhay ve Haines, 1997). Alüminyum, altın, gümüş ve tantalum gibi birden fazla metal, I. ve II. Dünya Savaşı'na kadar uzanan deneme çalışmalarının konusu olmuştur. Fakat bu malzemeler korozyon gibi dezavantajları nedeniyle kısa sürede gözden düştüler (Shah ve diğerleri, 2014). Titanyum ilk kez 1965 yılında kraniyoplasti için kullanılmış ve zamana direnen tek metal olduğu ifade edilmiştir (Harris ve diğerleri, 2014). Otogreftler, belirgin güçleri, biyouyumlulukları ve enfeksiyona karşı dirençleri nedeniyle kısa sürede ideal seçim haline gelmiştir (Alkhaibary ve diğerleri, 2020). İlk belgelenmiş otogreftin onayı Walther'e (1821) aittir (Mahapure ve Murray, 2021). Devam eden gelişmeler, rekonstrüksiyon için umut veren bir çağın habercisi olmaktaydı. Zander, 1940'da ilk kez Metil Metakrilat (MMA) implant uygulamıştır ve II. Dünya Savaşı boyunca yaygın bir şekilde kullanılmıştır. İmplantlar için emilebilir düşüncesi ilk kez 1960 yılında ortaya atılmıştır ve hidroksiapatitin yararlı olduğu 1970 yılında gözle görülür şekilde kendini göstermiştir. Polietereeterketon

(PEEK) implantlar aslında 1998 yılında omurga cerrahisi ve kalça protezi cerrahisi için tasarlanmıştır fakat teknolojinin gelişmesiyle 3D baskı yöntemiyle kafatası kusuruna uygun olarak da kullanılmaktadır (Harris ve diğerleri, 2014; Shah ve diğerleri, 2014).



Şekil 2.19. Kraniyoplastinin tarihsel evrimi (Alkhaibary ve diğerleri, 2020)

Kraniyoplastide kullanılan malzemeler arasında otolog, allojenik ve sentetik malzemeler bulunmaktadır. Sentetik malzemeler ise metal, seramik ve polimer malzemelere ayrılmaktadır (Song ve diğerleri, 2015).

Otogreft, otolog kemik ikameleri olarak da adlandırılabilir, kemik defekti onarımı için “altın standart” olarak kabul edilmektedir. Bu kemik, ilium, fibula, kaburga ve kafatasından alınan kemik dokuları gibi insan vücudunun birçok bölgesinden elde edilebilir. Otogreftler, konak kraniyal kemik ile mükemmel biyouyumluluk özelliklerine sahiptir. Bununla birlikte, otogreftlerle ilişkili donör bölgesi hastalıkları hala büyük sorundur. Ayrıca, otogreft miktarı sınırlıdır ve diğer hastalıklardan muzdarip birçok hasta için otogreft elde etmek zor hatta imkânsızdır. Bu nedenle kraniyoplasti için hastanın kendisinden elde edilmeyen başka malzemelere ihtiyaç vardır (Song ve diğerleri, 2015).

Allogreftlerin kraniyoplastide kullanımı yüz yılı aşkın bir geçmişe sahiptir. Allojenik (başka bir insandaki kemik) kıkırdak, Birinci Dünya Savaşı sırasında kraniyoplasti ile tanıştırılmış

ve popüler hale gelmiştir (Woodroffe, 1917). Aynı dönemde, kraniyoplastide kadavra kafatası kemik greftleri de kullanılmıştır (Feroze ve diğerleri, 2015; Grant ve Norcross, 1939). Ayrıca, beyin ameliyatlarında çapak deliklerinin doldurulması için disk şeklindeki kadavra kafatası allogreftlerinin kullanıldığı bildirilmiştir. Otogreftler ve sentetik malzemelerle karşılaştırıldığında, daha az tercih edilen allogreftler kraniyoplastide nadiren kullanılmaktadır (Song ve diğerleri, 2015). Biyomalzemelerin maliyet, zararlı olmama, elastik özelliği, aşınma ve yorulma direnci gibi özelliklerinin, doğru implant seçimi açısından oldukça önemli olduğu uzun zamandır bilinmektedir (Ganesh ve diğerleri, 2012).

2.9.1. Metalik biyomalzemeler

Değerli metaller

İnsanlık tarihinde altın ile gümüşün kullanımı köklü bir geçmişe sahiptir. Eski insanlar bu değerli metalleri kraniyoplasti uygulamalarında kullanmışlardır. Altın biyouyumluluk ve şekil alma bakımından iyi bir özelliğe sahip olduğundan dolayı kafatası kusurlarının onarımı için uygundur. Ancak, altın pahalı olduğu için sıradan insanlar tarafından nadiren bulunmaktadır. Gümüşün kraniyoplastide kullanımı ise 20. yüzyıldan itibaren başlamıştır. Bunun yanı sıra, gümüşün sahip olduğu bazı dezavantajları bulunmaktadır, saf özellikteki gümüş, dışardan etki eden kuvvete karşı dayanamayacak kadar yumuşaktır ve gümüş oksidasyonundan dolayı üstteki kafa derisinin rengi etkilenir (Abhay ve Haines, 1997). İstenmeyen doku reaksiyonları olmaksızın kraniyoplasti için platin kullanıldığında iyi bir biyouyumluluk göstermektedir. Klinik uygulamalarda altın gibi platinin de yüksek maliyetli olması kraniyoplastideki kullanımını sınırlamaktadır. Bu yüzden altın, gümüş ve platinin uygulamaları ortadan kalkmıştır (Song ve diğerleri, 2015).

Tantal

Tantal, doku reaksiyonlarına neden olmayan, biyoinert ve korozyona dayanıklı bir malzemedir. İkinci Dünya Savaşı sırasında tantaldan yapılan onarım malzemeleri, zorlu koşullardaki savaş yaralarından kaynaklanan büyük boyutlardaki kafatası kusurlarının ihtiyacını karşılayacak şekilde kesilmesi ve temel aletlerle şekillendirilmesi kolay olduğundan oldukça popüler olmuştur (Bonfield ve diğerleri, 2014; Woodhall ve Spurling, 1945). Ancak tantal iyi bir ısı iletkenidir, bu nedenle hastalarda soğuğa veya sıcağa karşı

hassasiyete yol açmaktadır, bunun yanı sıra tantal sıradan insanlar için çok pahalıdır. 1940’larda kraniyoplasti için tantal implantlar hakkında hasta popülasyonunun çoğu asker olan birçok yazılı eser vardır ancak bu malzemenin kullanımı daha sonra nadiren bildirilmiştir (Flanigan ve diğerleri, 2014).

Paslanmaz çelik ve titanyum

Paslanmaz çelik ve titanyum şu anda kemik ve diş dâhil olmak üzere sert dokuların yeniden yapılandırılmasında yaygın olarak kullanılan metalik malzemelerdir. İkinci Dünya Savaşı’nın sonunda kraniyoplastide hem paslanmaz çelik meş hem de plaka ortaya çıkmıştır (Boldrey, 1945). Paslanmaz çelik, tantalın yaklaşık 1/300 oranındaki düşük maliyeti ve kolay şekil alabilirliği nedeniyle kısa sürede beyin cerrahları tarafından tercih edilen bir malzeme olmuştur (Scott ve diğerleri, 1956). Titanyumun, iyi biyouyumluluğu, yüksek mekanik gücü ve göreceli olarak düşük yoğunluğu nedeniyle kraniyoplasti için en popüler metalik malzemelerden biri olduğu bilinmektedir (Abhay ve Haines, 1997). Titanyum ilk olarak 1960’ların ortalarında kraniyoplasti için kullanılmıştır ve kısa süre sonra beyin cerrahları tarafından kabul edildikten sonra yaygın olarak kullanılmıştır (Cabraja ve diğerleri, 2009; Gordon ve Blair, 1974; Simpson, 1965). Titanyum meş daha sonra geliştirildi ve kraniyal kusurlar için kullanılmıştır (Marbacher ve diğerleri, 2008; Wind ve diğerleri, 2013). Bilgisayar destekli tasarım ve üretimin (CAD/CAM) gelişmesiyle birlikte, artık düzensiz kafatası kusurlarının rekonstrüksiyonu için özelleştirilmiş titanyum kraniyoplasti mevcut olmaya başlamıştır (Lau ve Michael, 2015; Sunderland ve diğerleri, 2015). Bununla birlikte, kraniyoplasti için titanyum implantın neden olduğu komplikasyonların oluşma oranı, enfeksiyon, seroma, hematoma vb. dahil olmak üzere yaklaşık %30 kadar yüksek olarak rapor edilmiştir (Hill ve diğerleri, 2012; Mukherjee ve diğerleri, 2014). Devam eden kanama gibi ciddi komplikasyonlarda implantın hastadan çıkarılması gerektiği ifade edilmiştir (Williams ve diğerleri, 2015).

Diğer metalik ve alaşım malzemeler

Alüminyum ve kurşun, bir kafatası kusurunun yerine kullanılmaya çalışılmıştır ancak kısa sürede ortadan kaldırılmıştır. Çünkü aşırı alüminyum veya kurşun alımı insan vücuduna zararlı olarak kabul edilmektedir. Bazı alaşımlar, vitalyum (kobalt, krom ve molibdenden oluşan bir alaşım) ve tikonyum (kobalt, krom, nikel ve molibdenden oluşan bir alaşım) gibi

kısa bir süre için kafatası kusurlarını onarmak için kullanılmıştır (Abhay ve Haines, 1997). Titanyum alaşımları alfa, alfa + beta ve beta alaşımları olarak sınıflandırılır. Bu implant alaşımları, esneklik modülü yaklaşık 200-220 Gpa olan paslanmaz çelik ve kobalt-krom alaşımlarının yerine tercih edilirken, titanyum alaşımları 55-110 Gpa esneklik modülüne sahiptir. Uzun yıllar implantasyon sırasında Ti alaşım (Ti_6Al_4V) durumunda elementel vanadyum tarafından meydana gelen zarar, implantın beklenen hizmet süresi boyunca iltihaplanmasına, ağrısına ve gevşemesine neden olduğu için dikkate alınması gereken önemli faktörlerden biri olmuştur. Geniş kullanılabilirliği, çok iyi işlenebilirliği ve düşük sıcaklıklarda mekanik davranışı nedeniyle Ti alaşım, titanyum alaşımları arasında en yaygın bileşimdir ve bu özelliklere dayalı olarak ortopedik implantlarda büyük ölçüde biyomalzeme olarak uygulanmaktadır (Ganesh ve diğerleri, 2012). Yaygın olarak Nitinol alaşımları olarak bilinen Nikel-Titanyum (NiTi) alaşımları, çok belirgin bir süper elastik ve şekil alma özelliği göstermektedir. Aşınmaya karşı çok dirençlidirler ve biyouyumlu olarak kabul edilirler. Mekanik özellikleri, gerilme artışının hiç olmadığı veya önemsiz düzeyde olduğu ifade edilir (Stoeckel, 1995).

2.9.2. Polimerik biyomalzemeler

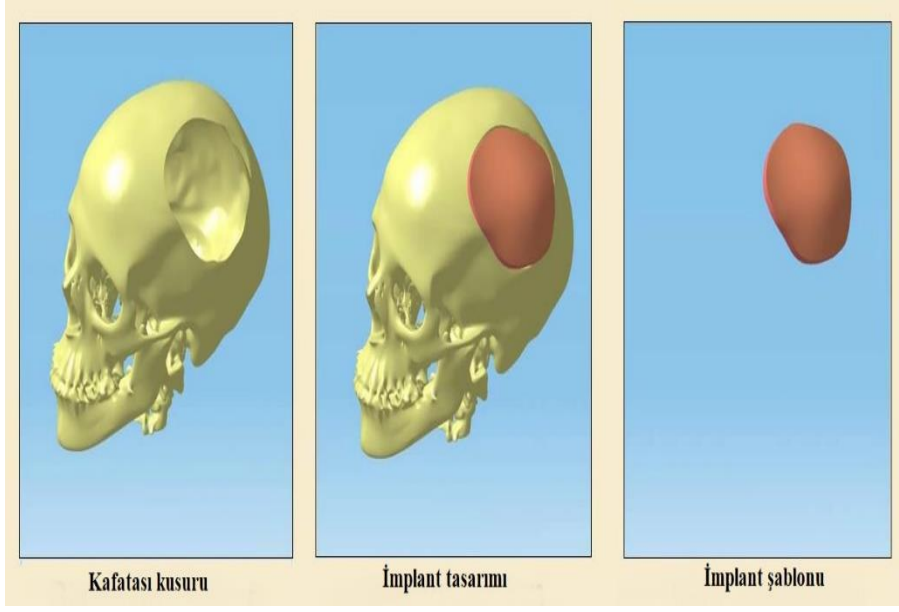
Bir kemik ikamesi olarak Polyethylene (PE), genellikle biyouyumluluk açısından gelişmiş özelliklere sahip dokulara zarar vermeyen kraniyoplasti için tercih edilen implantlar olarak bilinmektedir (Liu ve diğerleri, 2004). PE malzemelerin gözenekli yapıları nedeniyle kolay bir biçimde farklı şekiller alabilmesi ve farklı ölçülerdeki kafatası kusurlarının giderilmesinde kullanılabilir kılınmıştır (Wang ve diğerleri, 2012).

Başka bir polimerik malzeme Polyetheretherketone (PEEK), kafatası rekonstrüksiyonu için yaygın olarak kullanılan malzemelerden biridir (Hanasono ve diğerleri, 2009). Görüntüleme cihazlarında hata oluşturmeyen PEEK'in yoğunluğu, mekanik direnci ve esneme özelliği, insan kortikal kemiği ile kıyaslanabilmektedir (Shah ve diğerleri, 2014). Fakat PEEK kraniyoplastinin uzun süreli takiplerinde yetersizlik göstermektedir. 16,9 ayda ortalama PEEK kraniyoplasti takibi ile yayınlanan klinik sonuçlar, PEEK'in komplikasyon ve başarısızlık oranlarını bildirmektedir (Thien ve diğerleri, 2015). Ayrıca PEEK implantların yüzey uyumluluğu bakımından eksikliği ile yüksek maliyeti de diğer sorunlar arasındadır (Shah ve diğerleri, 2014).

Ticari adı teflon olarak bilinen politetrafloroetilen (PTFE), tetrafloroetilen gazının yüksek sıcaklık ve basınçta polimerizasyonu ile yapılan uzun zincirli halojenli bir karbon polimeridir. Doku uyumluluğu, kalp ve damar cerrahisi gibi diğer cerrahi alanlarda ve orbital taban rekonstrüksiyonunda uzun zamandır bilinmektedir (Saunders ve O'Boyle, 1993). Uzun süren takip çalışmaları, hareket veya enfeksiyonlardan kaynaklanan herhangi bir komplikasyon göstermediğini açıklamaktadır (Polley ve Ringler, 1987). Kraniyoplastik cerrahideki kullanımını tahmin etmek için bir PTFE plakası ile 12 kedide kafatası kemiğindeki kusurlar giderilmiştir. 3 aylık gözlem sonucunda kimyasal olarak aktif olmayan bir madde gibi davrandığı ortaya çıkmıştır (Zaborski ve Szot, 1987). Başka bir çalışmada beyin zarar görmesini önlemek için kraniyal kusuru kapatan kemik ikamesi olarak PTFE başarılı bir şekilde kullanılmış. Sonuç olarak kraniyoplasti için gereksinimleri; koruyucu, kolay şekil alabilen, sterilize ve etrafındaki dokularda reaksiyon geliştirmeyen iyi bir malzeme olduğunu kanıtlanmıştır (Saunders ve O'Boyle, 1993). PTFE ikamesi, beyin ameliyatı operasyonlarından sonra yüzeylerin birbirine yapışmasını önlediği için kullanılmaktadır (Vakis ve diğerleri, 2006). Kraniyoplastide PTFE kullanımı toplam kraniyoplasti süresini kısaltarak kan kaybının azalması için çok faydalı bir malzeme olduğu ifade edilmektedir (Kawaguchi ve diğerleri, 2003).

2.9.3. Biyoseramik biyomalzemeler

Biyoseramik olarak bilinen alümina diş implantı uygulamalarından sıklıkla tercih edilmesinin yanı sıra kraniyoplastide de yaygın olarak kullanılmaktadır (Kobayashi ve diğerleri, 1987). Fizikokimsayal özelliklerinin sabit olması ve mekanik direnç açısından alümina, kraniyal kusurların onarmada tercih edilmektedir. Biyouyumluluğu ise hayvan deneyleri ve klinik deneylerle ispatlanmıştır. Fakat alüminanın sahip olduğu göreceli yüksek kırılabilirlik ve düşük plastisite özellikleri gibi eksiklikleri de bulunmaktadır (Abhay ve Haines, 1997).



Şekil 2.20. İmplant tasarlama aşaması

3. MATERİYAL VE METOT

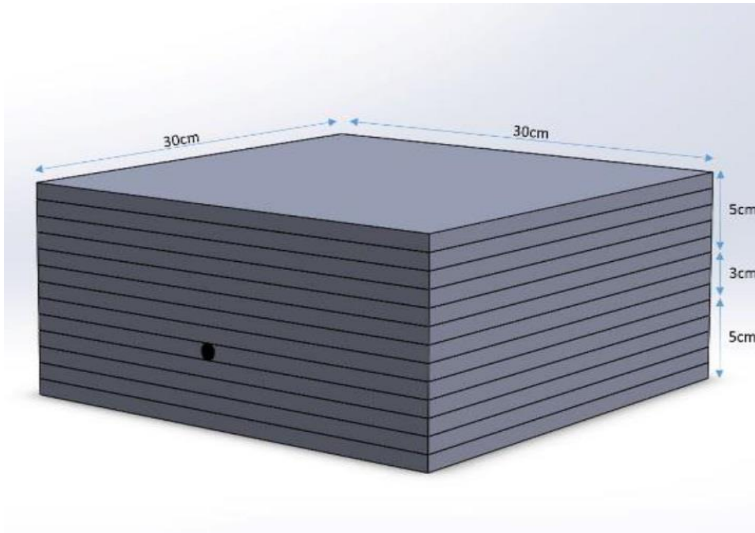
3.1. Fantomlar

Radyasyon tedavisinde planlama sistemleri için özellikle hasta doz ölçümü için genellikle üç çeşit fantom kullanılmaktadır. Bunlar plaka, silindir ve Alderson (küresel) fantomlardır. Gerçeğe en yakın fantom türü Alderson fantom olarak bilinmektedir. Fakat doz dağılımı ve doz dağılımını etkileyen faktörlerin araştırılmasında plaka ve silindir fantomlar aktif şekilde kullanılmaktadır (Behrens ve Hupe, 2015). Bu nedenle bu tez çalışmasında baş plaka fantomu kullanılmıştır.

Su fantomu

Su radyasyon ölçümünde dokuya eşdeğer malzeme olarak ilk kez 1906 yılında kullanılmıştır (Kienbock, 1906). İnsan vücudunun yaklaşık %70'i su moleküllerinden oluşmaktadır (Yadav ve diğerleri, 2021). Radyasyon tedavisinde doz doğrulaması için suyu fantom olarak kullanmanın iki ana nedeni vardır. Birincisi, ucuz olmasının yanı sıra evrensel olarak mevcut olması ve yoğunluğunun, herhangi bir şekil ve boyutta gerçek bir doğruluk derecesi ile korunabilmesidir. İkincisi, su fantomları, ışın profili elde etme ve doz ölçümü için kolaylıkla kullanılabilir. Hatta lineer hızlandırıcı (LA) ve tedavi planlama sisteminin (TPS) kullanıma girmesiyle kalite güvence (QA) testlerinde su fantomları aktif olarak kullanılmaktadır. Su fantomu tabanlı ölçümler, insan vücudunda tekrarlanabilen ışın verileri sağlar ve bu ışın verileri, gerçek hasta vücudundaki doz dağılımlarını hesaplamak için tedavi planlama sistemi tarafından kullanılmaktadır. Radyasyon tedavisinde, hastaya özel QA programı, TPS'nin değiştirilemez akı modelleri aktarıldıktan sonra su fantomu kullanılarak yürütülür. Su fantomunun radyasyon soğurma ve saçılma özellikleri yaklaşık olarak yumuşak doku ve kaslara yakındır. Tarihsel olarak, LA ve TPS'nin devreye alınması sırasında ışın verilerinin toplanması ve ayrıca hastaya özel QA planı, homojen yoğunluklu ve düzgün geometriye sahip su fantomunda ölçülmektedir. Katı su fantomları, kullanımı daha uygun olduğu için düzenli QA testi için radyoterapide su fantomu yerine tercih edilir. Düzeltici filtre magnezyum oksit ile parafin mumundan oluşan Siemen's Wax katı fantomu geliştirilmiş ve 1937'de Ott tarafından rapor edilmiştir (Yadav ve diğerleri, 2021). Dozimetri amacıyla kullanılan çeşitli katı fantomlar bulunmaktadır. Poli metil metakrilat (PMMA), ilk

olarak Uluslararası Atom Enerjisi Kurumu (IAEA) tarafından bir su ikamesi olarak önerilmiş ve radyasyon dozimetrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (IAEA, 2000). Radyoterapide QA için PMMA ve perspex, lucite ve pleksiglas bazlı fantomlar gibi çeşitli akrilik malzemeler kullanılmaktadır. Radyolojik olarak suya eşdeğer olan bir epoksi reçine bazlı katı su fantomu geliştirilmiştir (White ve diğerleri, 1977). Bu katı su fantomu, suyun zayıflama ve saçılma özelliği ile ilişkili olduğu için radyoterapide dozimetrik uygulamalar için kullanılmaktadır. Bu malzeme epoksi reçine, polietilen, kalsiyum karbonat ve fenolik mikro kürelerden oluşmaktadır. Radyolojik özelliklerinde PMMA'dan daha kesin ve üstün olduğu bilinmektedir (Yadav ve diğerleri, 2021). Şekil 3.1'de 30 cm×30 cm boyutuna sahip 1 cm plakalar halinde katı su fantomu verilmiştir. Bu tez çalışmasında su fantomu, yapılan MC benzetiminin doğruluğunda ve literatürle karşılaştırılmasında kullanılmıştır.

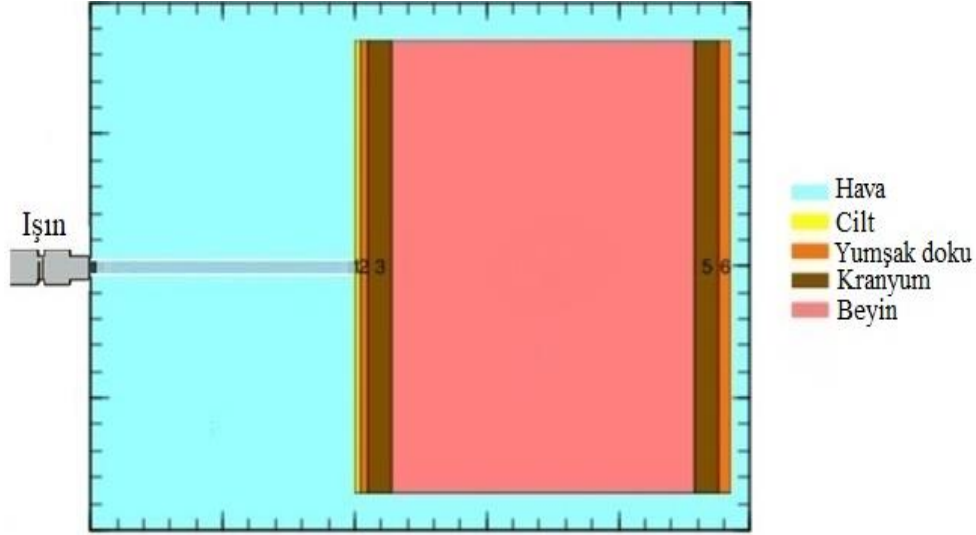


Şekil 3.1. Doku eşdeğeri katı su fantomu (Zaghian ve diğerleri, 2021)

Kafa Fantomu

Düzlem kesitli plaka fantomlarının, derinliğe bağlı etkileri daha net gösterdiği bilinmektedir. Bu nedenle tez çalışmasında kafatasının enine kesitini gösterecek şekilde oluşturulan Şekil 3.2'deki baş plaka fantomu kullanılmıştır. Baş plaka fantomu, soldan sağa 0,2 cm deri, 0,3 cm yumuşak doku, 0,9 cm kafatası, 11,5 cm beyin, 0,9 cm kafatası ve son olarak 0,5 cm yumuşak doku içerir. Şekil 3.1, ışının hava ile 10 cm'lik bir aralıkta etkileşime gireceği, baş plaka fantomunda ise sırasıyla cilt dokusu, yumuşak doku, kranyumu geçecek ve sonra beyine ulaşacak şekilde tasarlanmıştır. MIRD-ORNL fantomunda kullanılan beyin

maksimum boyutlarına göre fantomun yanal boyutları farklı çalışmalarda olduğu gibi 17,2 cm x 13,2 cm olarak kabul edilmiştir (Jia ve diğerleri, 2014; White ve diğerleri, 1992). Tez çalışmasında ele alınan baş plaka kafa fantomunun her bir katmanına karşılık gelen dokulara ait yoğunluklar ve atomik yüzdelere Çizelge 3.1’de verilmektedir.



Şekil 3.2. PHITS’den alınan proton kalem ışını ile başkesiti fantom geometrisinin görünüşü

Çizelge 3.1. Baş plaka fantomunda dokuların temel bileşimleri ve kütle yoğunluğu (Jia ve diğerleri, 2014; White ve diğerleri, 1992)

Doku Tipi	Yoğunluk (g/cm ³)	H	C	N	O	Ca	Na	P	S	Cl	K
Cilt	1,09	10	20,4	4,2	64,5	-	0,2	0,1	0,2	0,3	0,1
Yumuşak doku	1,03	10,5	25,6	2,7	60,2	-	0,1	0,2	0,3	0,2	0,2
Kranyum	1,61	5	21,2	4,0	43,5	17,6	0,1	8,1	0,3	-	-
Beyin	1,04	10,7	14,5	2,2	71,2	-	0,2	0,4	0,2	0,3	0,2

3.2. Biyomalzemeler

Kraniyoplasti, kafatasının yapısını ve işlevini eski haline getirmek için bir kraniyal defektin cerrahi onarımı olarak tanımlanır. Kafatası kusurlarında kullanılan bazı malzemeler vardır (Alves Junior ve diğerleri, 2016; Song ve diğerleri, 2015). Alümina, biyoseramik bir malzemedir, yaklaşık 30 yıldır kraniyoplastide ve yaygın olarak da diş implantlarında kullanılmaktadır (Kobayashi ve diğerleri, 1987). PTFE, polimerik bir malzemedir ve kraniyoplasti dışında da birçok alanda kullanılmaktadır (Maier, 2009). Metalik ve alaşımlar;

Ti alaşım (Ti_6Al_4V) aşınmaya, biyouyumluluğa ve mekanik özelliklere karşı yüksek dirençleri nedeniyle ortopedik uygulamalarda (Ganesh ve diğerleri, 2012; Molinari ve diğerleri, 1997) kullanılmaktadır. Süperelastik NiTi alaşımın ilk uygulaması 1970’lerde ortodontik kemer teli olmuştur (Stoeckel, 1995). Paslanmaz elik, kemik ve diş dâhil olmak üzere sert dokuların yeniden yapılandırılmasında yaygın olarak kullanılan metalik biyomalzemedir (Boldrey, 1945). CCM alaşım kafatası kusurlarını onarmak için kullanılmıştır (Abhay ve Haines, 1997). Bu tez çalışmasında kranyum yerine kullanılan farklı biyomalzemelerin atomik yüzdeleri, temel bileşimleri ve kütle yoğunlukları izelge 3.2’de verilmektedir (MatWeb, 2021; McConn ve diğerleri, 2011).

Çizelge 3.2. Biyomalzemelerin atomik yüzdesi ve kütle yoğunluğu

Biyomalzeme	Atomik Yüzde (%)				Yoğunluk (g/cm ³)
PTFE (C_2F_4)	C: 0,240183	F: 0,759818			2,25
Alümina (Al_2O_3)	Al: 0,529251	O: 0,470749			3,97
Ti alaşım (Ti_6Al_4V)	Ti: 0,89363	Al: 0,06125	V: 0,04		4,43
NiTi alaşım (NiTi)	Ni: 0,55	Ti: 0,45			6,5
Paslanmaz elik (CrNiFe)	Fe: 0,669	Cr: 0,17	Ni: 0,12	Mo: 0,025	8,0
CCM alaşım (CoCrMo)	Co: 0,66	Cr: 0,28	Mo: 0,06		8,28

3.3. PHITS MC Benzetim Kodu

MC parçacık taşıma benzetim kodları, radyasyon zırhlama, radyasyondan korunma ve medikal fizik gibi çeşitli araştırma alanlarında kullanılan önemli araçlardır. Bu tez çalışmasında, parçacık türlerini, bazı nükleer reaksiyon modellerini ve veri kütüphanelerini kullanarak 1 TeV’e (nükleon başına) kadar enerjilerle taşıyabilen MC tabanlı PHITS (Sato ve diğerleri, 2018) kodu kullanılmıştır. PHITS ekibi çeşitli uygulamalar için 50’den fazla ışınlama senaryosunun kıyaslama çalışmaları ile kodun doğrulanması ve onaylanmasını gerçekleştirmişlerdir (Iwamoto ve diğerleri, 2017). PHITS kaynak kodu, veri kütüphaneleri, yardımcı grafik programları ve çalıştırılabilir dosyalar gibi sistemin tüm içeriği tek bir

pakette toplanmıştır. PHITS kodu, Research organization for Information Science and Technology (RIST), Data Bank of the Organization for Economic Cooperation and Development's Nuclear Energy Agency (OECD/NEA DB) ve Radiation Safety Information Computational Center (RSICC) gibi kuruluşlar aracılığıyla birçok ülkeye ücretsiz dağıtılmaktadır. PHITS, Windows, Mac ve Linux işletim sistemlerinde çalıştırılabilmektedir. Dağıtılmış ve paylaşılmış bellek paralelleştirme teknikleri, sırasıyla Message Passing Interface (MPI) protokolleri ve open multiprocessing (OpenMP) yönergeleri kullanılabilmektedir. Hem MPI hem de OpenMP kullanarak hibrit paralelleştirme de mümkün olmaktadır (Sato ve diğerleri, 2017). PHITS'in kaynak kodu Fortran'da yazılmıştır ve önerilen derleyici Intel Fortran 11.1'dir (veya sonraki sürümler). Gfortran 4.7 (veya sonraki sürümleri) de PHITS'i derleyebilir, ancak OpenMP veya optimizasyon seçenekleri kullanılarak derlemede bazı hata sınırlamalara sahiptir. Uygulanan "Tally" tahmin edici çetelesi kullanılarak PHITS benzetim yoluyla "heat deposition", "track length" ve ürün verimi gibi çeşitli nicelikler elde edilebilir. Ek olarak, kullanıcılar, çetele oluşturarak, belirli türdeki nükleer reaksiyonların olay listeleri gibi ihtiyaç duydukları bir bilgiyi alabilmektedirler.

PHITS benzetiminin geometrik konfigürasyonu, MCNP'ye benzer bir şekilde genel geometri (GG) ile ayarlanmaktadır. Etkileşimli katı modelleyici Simple-Geo (Theis ve diğerleri, 2006), PHITS tarafından okunabilir GG formatında yazılmış geometrileri oluşturmak için kullanılmaktadır. Bilgisayar Destekli Tasarım (CAD) tabanlı geometri verileri gerçek insan geometrilerine dönüştürülerek PHITS'e dâhil edilmektedir (Furuta ve diğerleri, 2017). Ayrıca, CAD geometrileri SuperMC (Wu ve diğerleri, 2015) kullanılarak doğrudan PHITS tarafından okunabilen GG formatına dönüştürülmektedir. Elektromanyetik alanlar ve yerçekimi, nötronlar dâhil tüm parçacıklar benzetimde dikkate alınmaktadır.

	Nötron	Proton, Pion (diğer hadronlar)	Çekirdek	Müon	e^- / e^+	Foton
	1 TeV	1 TeV/u				1 TeV
Yüksek	Intra-nuclear cascade (JAM) + Evaporation (GEM) 3.0 GeV	JAMQMD + GEM		Virtual Photo-Nuclear JAM/JQMD + GEM 200 MeV	EGS5	Photo-Nuclear JAM/JQMD + GEM + JENDL + NRF
↑ Enerji	Intra-nuclear cascade (INCL4.6) + Evaporation (GEM) 20 MeV	d t ³ He α	Quantum Molecular Dynamics (JQMD) + GEM 10 MeV/u			
↓ Düşük	Nuclear Data Library (JENDL-4.0) + EGM 0.01 meV		Stopping power (ATIMA) 1 keV or track structure (KURBUC)	ATIMA + Original		
				Muonic atom + Capture	1 keV 1 meV	

Şekil 3.3. Nükleer ve atomik çarpışmaların PHITS’de kullanılan fizik modelleri ve veri kütüphanelerinin şeması (Sato ve diğerleri, 2018)

PHITS tarafından benzetimi yapılan foto nükleer reaksiyonların enerji aralıklarında, nükleer rezonans floresansı (NRF) (Ogawa ve diğerleri, 2016) ile JAM ve JQMD (Noda ve diğerleri, 2015) temelli yüksek enerjili foto nükleer reaksiyonları tanımlayan modeller uygulanmaktadır. NRF modelinin uygulanması, PHITS kullanılarak bölünebilir nükleer malzemelerin tahribatsız ölçümlerinin analizine izin vermektedir. Ayrıca müonik atomun oluşumundan sonra negatif müon yakalama reaksiyonunun yanı sıra müon kaynaklı nükleer reaksiyon modelleri de bulunmaktadır. Yüklü iyonların iyonizasyon işlemlerinde ortalama durdurma gücü hesabı için ATIMA modeli kullanılmaktadır (Iwamoto ve diğerleri, 2020).

Düşük enerjili nötronların taşınmasında olay üretici modu (Event Generator Mode) EGM JENDL (Japanese Evaluated Nuclear Data Library) 4.0 (Shibata ve diğerleri, 2011) ile birlikte kullanılmaktadır. EGM, tesir kesit verilerine bağlı olarak ikincil nötron yayılma açılarını ve enerjilerini örneklemektedir. Buna göre, ürün çekirdekler uyarılma ve geri tepme ile enerji ve momentumu dengelemektedir. Ayrıca, birden fazla ikincil parçacık yayan reaksiyonlar için, EGM’de ikinci ve sonraki giden nötronları örneklemek için evaporation modeli kullanılmaktadır. Etkileşimin sonunda, artık uyarılmış çekirdekler, hafif parçacıkların evaporationu ve fisyon süreçlerini elde etmek amacıyla GEM (Generalized Evaporation Model) (Furihata, 2000) tarafından işlenmektedir. Bu yaklaşımla benzetim

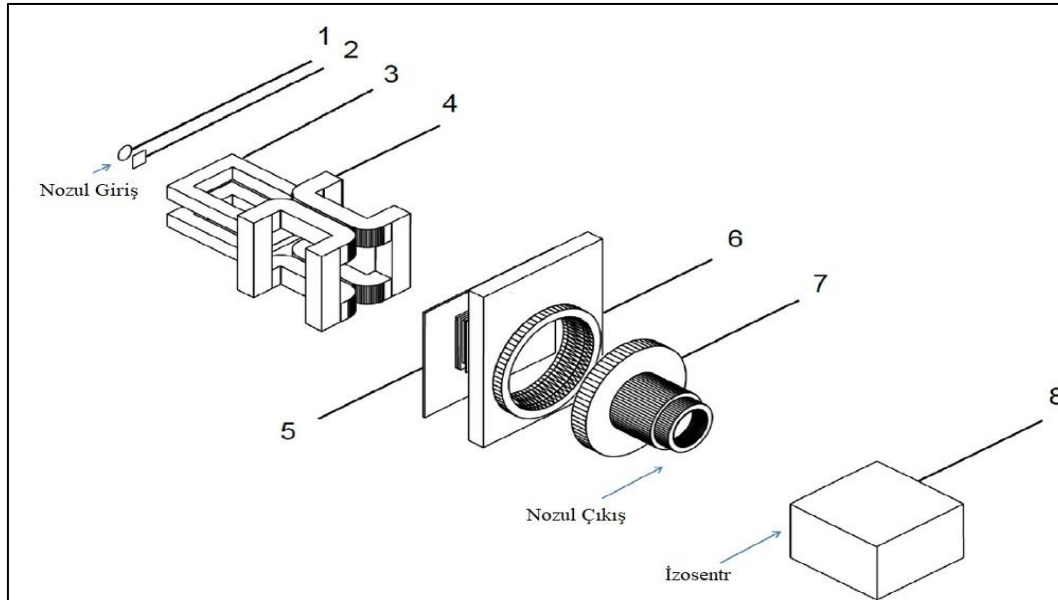
yapılan enerji ve açısal dağılımlar evaporation modelinin uygulanması nedeniyle tesir kesit verileriyle uyuşmamaktadır. Özellikle, LA150 (Chadwick ve diğerleri, 1999) ve JENDL / HE-2007 (Watanabe ve diğerleri, 2011) gibi yüksek enerjili (≥ 20 MeV) parçacık taşınmasına yönelik nükleer tesir kesit veri kütüphanelerinde ikincil parçacık çokluğu, genellikle 1'den büyüktür. Ayrıca ikincil parçacık enerji dağılımları evaporation spektrumundan sapar, bu yüzden yüksek çoklu reaksiyonlarla uyumlu EGM algoritmaları enerjili parçacık taşıma benzetimlerinin olay analizleri için gerekmektedir. γ -ışını spektrumlarının kesin olarak tahmin edilmesine GEM'deki çekirdek uyarma algoritması imkân tanımaktadır. Böylece, gama kameralarına dayalı yüklü parçacık tedavisinde çevrim içi yörünge görüntüleme tasarımı gibi çeşitli amaçlar için faydalı olan hızlı gama ışını analizleri PHITS'in kullanılmasına izin vermektedir (Taya ve diğerleri, 2017).

PHITS MC kodu "Product", "Track" ve "Deposit" gibi çeşitli tahmin edici çetelelerini kullanarak parçacık madde etkileşimi sonuçlarını ortaya koymaktadır. "T-Deposit" çetelesi, yüklü parçacıklar ve çekirdeğin enerji kaybını ve depolanan enerjiyi Gy/parçacık ve MeV/parçacık) türünden; "T-Track" çetelesi, parçacıkların belli bir bölgedeki birim uzunluğun karesi ($1/\text{cm}^2$) başına akılarını; "T-Product" çetelesi, nükleer reaksiyonlar, bozunmalar ve fisyon yoluyla üretilen parçacık sayısını ($1/\text{parçacık}$) hesaplamaktadır. Nötronlardan kaynaklanan enerji genellikle nükleer veri ile Kerma faktörlerinden elde edilmektedir (Sato ve diğerleri, 2018). PHITS benzetim kodu, teorik modeller veya nükleer veri kütüphaneleri ile nükleer reaksiyonları benzetim yapabilir. Nötronların meydana geldiği hadron terapi reaksiyonları için, varsayılan olarak (Intra-Nuclear Cascade of Liège) INCL-4.6 (Boudard ve diğerleri, 2013) model kullanılmaktadır. PHITS benzetim kodu, kullanıcıya oluşturabileceği malzemeleri, geometrileri, hedefleri ve parçacık özellikleri gibi girdileri tanımlamak için imkân sağladığından benzetim yapabilmek açısından son derece uygundur. Tez kapsamındaki tüm benzetim hesaplarındaki hata oranı % 0,05'in altına düşünceye kadar gerçekleştirilmiştir.

Kalem ışın tarama

PBS, proton tedavisinde alana özgü donanım (açıklıklar ve kompensatörler) ihtiyacını azaltabilen ve hedefe daha iyi doz uyumu sunan bir teknolojidir (Pedroni ve diğerleri, 1995). Sistemin önemli bir sınırlaması organ hareketliliğine duyarlı olmamasıdır. Organ veya hedefin hareket etmesi halinde doz dağılımı önemli ölçüde bozulmaktadır (Phillips ve

diğerleri, 1992). Hedefte ve çevreleyen dokularda aşırı veya düşük doz dağılımları ile sonuçlanmaktadır (Bert ve Durante, 2011). Bu yüzden hareket etmeyen hedeflerde daha etkili olduğu bilinmektedir (Pedroni ve diğerleri, 2011). Hareketsiz kalması daha kolay sağlanan kafatası temelli tümörlerde de PBS ile olumlu sonuçlar alınmaktadır (Grosshans ve diğerleri, 2014). PBS tekniği, ışınların konumunu, enerjisini ve akısını ayarlama imkânı ile kalem ışınlarını hedef hacim üzerinde manyetik olarak taramaktan oluşmaktadır (Marzi ve diğerleri, 2019). Bundan dolayı kalem ışın sistemleri için ikincil parçacıklar iletim sisteminden değil, hasta ile birincil parçacıkların etkileşiminden kaynaklanmaktadır (Kooy ve diğerleri, 2010).



Şekil 3.4. Yerleşik olarak kalem ışın taraması için kullanılan proton ışın hattı. (1) çıkış penceresi, (2) birinci iyon odası, (3-4) tarama mıknatısları, (5) ikinci iyon odası, (6-7) snout tutucu ve snout, (8) su fantomu (izosentr) (Marzi ve diğerleri, 2019).

Tez çalışmamızda seçtiğimiz geometride kalem ışın hattı için menzil modülatör çarkı, hastaya özel açıklık ve kompensatör gerekli olmadığından ışın hattındaki ikincil parçacık üretimi ihmal edilmektedir. Terapötik enerjili kalem ışını Şekil 3.2'deki gibi kesitlere dik olarak gönderilmiştir. Işınların sadece vücut dokuları ve biyomalzemeler ile olan etkileşimleri dikkate alınmıştır. Aynı Bragg pik menzillerine sahip enerji aralığındaki (terapötik enerjili) proton, helyum ve karbon iyonu ışınlarının baş plaka fantomunda oluşturduğu ikincil nötronlar hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. PHITS Benzetim Sonuçlarının Doğrulanması

Proton veya iyon tedavisi uygulamaları ile deneysel hesaplama yapma imkânımız olmadığından kullandığımız PHITS benzetim programının doğruluğunu belirlemek için proton, helyum ve karbon iyonları ile yaptığımız hesaplar, literatürdeki sonuçlarla karşılaştırılmıştır. 50-250 MeV/u enerji aralığındaki proton ve He iyon ışınlarının hesaplanan menzil değerleri SRIM, GATE ve NIST ile karşılaştırılmıştır. Jia ve diğerleri (2014) tarafından MCNPX hesaplamalarındaki baş plaka fantomunda proton için derin doz eğrileri, beyin ile farklı doku bölgelerinde depolanan enerjiler, proton başına ikincil nötron sayıları PHITS sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. Moravek ve Bogner (2009) tarafından GEANT4 benzetim kodu kullanılarak su fantomunda 60- 220 MeV’lik protonlar için elde edilen ikincil nötron sayıları PHITS ile karşılaştırılmıştır. Son olarak Pshenichnov ve diğerleri (2005) tarafından GEANT4 benzetim kodu kullanılarak su fantomunda proton ve karbon iyonları için ikincil nötron üretimi sonuçları karşılaştırma amacıyla kullanılmıştır.

Menzil

Çizelge 4.1 PHITS MC benzetim koduyla su fantomunda elde edilen parçacık menzil değerlerini ve GATE, SRIM, NIST’den elde edilen sonuçlar ile aradaki farkların yüzdesini göstermektedir. Proton ışınları için aradaki ortalama fark GATE ile % 1,65, SRIM ile % 0,24, NIST ile % 1,18 olarak bulunmuştur. Helyum iyon ışınları için aradaki ortalama fark GATE ile % 1,96, SRIM ile % 0,53 ve NIST ile % 0,99 olarak bulunmuştur. Elde edilen sonuçlardan farkın kayda değer olmadığı ve medikal alanda kabul edilebilir sınırlar ($\leq$ %5) içinde olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.1. PHITS kodu ile su fantomunda hesaplanan proton ve helyum iyonlarının menzilin GATE, SRIM ve NIST ile karşılaştırması (Ströbele ve diğerleri, 2012)

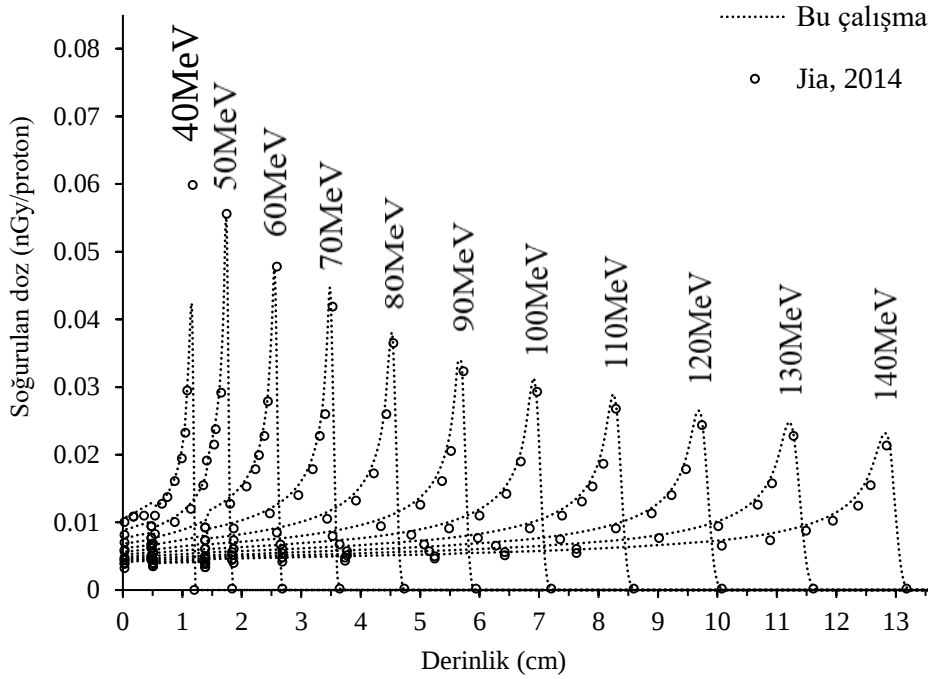
Proton menzili (cm)							
Enerji (MeV)	Bu çalışma	GATE	% fark	SRIM	% fark	NIST	% fark
50	21,9	22,4	2,28	21,9	0	22,3	1,83
60	30,5	31,1	1,97	30,4	0,33	30,9	1,31
70	40,3	41,0	1,74	40,2	0,25	40,8	1,24
80	51,2	52,1	1,76	51,0	0,39	51,8	1,17
90	63,1	64,3	1,90	63,0	0,16	64,0	1,43
100	76,0	77,6	2,11	76,0	0	77,2	1,58
110	90,1	91,9	2,0	90,1	0	91,4	1,44
120	105,1	107,2	2,0	105,1	0	106,6	1,43
130	121,1	123,4	1,90	121,0	0,08	122,8	1,40
140	138,1	140,5	1,74	137,9	0,15	139,8	1,23
150	155,8	158,5	1,73	155,6	0,13	157,7	1,22
160	174,8	177,3	1,43	174,1	0,40	176,5	0,97
170	194,2	197,0	1,44	193,5	0,36	196,1	0,98
180	214,6	217,5	1,35	213,7	0,42	216,5	0,89
190	235,1	238,7	1,53	234,6	0,21	237,7	1,11
200	257,3	260,6	1,28	256,2	0,43	259,6	0,89
210	279,5	283,3	1,36	278,5	0,36	282,2	0,97
220	302,4	306,7	1,42	301,5	0,30	305,5	1,03
230	326,7	330,7	1,22	325,3	0,43	329,5	0,86
240	350,8	355,4	1,31	349,6	0,34	354,1	0,94
250	376,0	380,7	1,25	374,6	0,37	379,4	0,90
Ort.			1,65		0,24		1,18
Helyum iyon menzili (cm)							
Enerji MeV/u	Bu çalışma	GATE	% fark	SRIM	% fark	NIST	% fark
50	22,0	22,6	2,73	22,0	0	22,4	1,82
60	30,6	31,5	2,94	30,5	0,33	31,1	1,63
70	40,5	41,5	2,47	40,3	0,50	41	1,23
80	51,5	52,7	2,33	51,2	0,59	52,1	1,17
90	63,7	65,0	2,04	63,3	0,63	64,3	0,94
100	76,9	78,5	2,08	76,4	0,65	77,6	0,91
110	91,0	92,9	2,09	90,5	0,55	91,9	0,99
120	106,3	108,3	1,88	105,5	0,76	107,2	0,85
130	122,4	124,7	1,88	121,5	0,74	123,4	0,82

Çizelge 4.1. (devam) PHITS kodu ile su fantomunda hesaplanan proton ve helyum iyonlarının menzilin GATE, SRIM ve NIST ile karşılaştırması

140	139,4	140,0	0,43	138,5	0,65	140,5	0,79
150	157,3	160,2	1,84	156,3	0,64	158,6	0,83
160	176,1	179,2	1,76	174,9	0,69	177,4	0,74
170	195,5	199,1	1,84	194,3	0,62	197,1	0,82
180	215,8	219,8	1,85	214,6	0,56	217,6	0,83
190	236,7	241,2	1,90	235,5	0,51	238,9	0,93
200	258,6	263,4	1,86	257,3	0,51	260,9	0,89
210	281,0	286,3	1,89	279,7	0,46	283,6	0,93
220	304,2	309,8	1,84	302,8	0,46	307,0	0,92
230	327,9	334,1	1,89	326,6	0,4	331,1	0,98
240	352,4	359,0	1,87	351,0	0,4	355,8	0,96
250	377,7	384,6	1,83	376,1	0,43	381,2	0,93
Ort.			1,96		0,53		0,99

Derin doz eğrisi

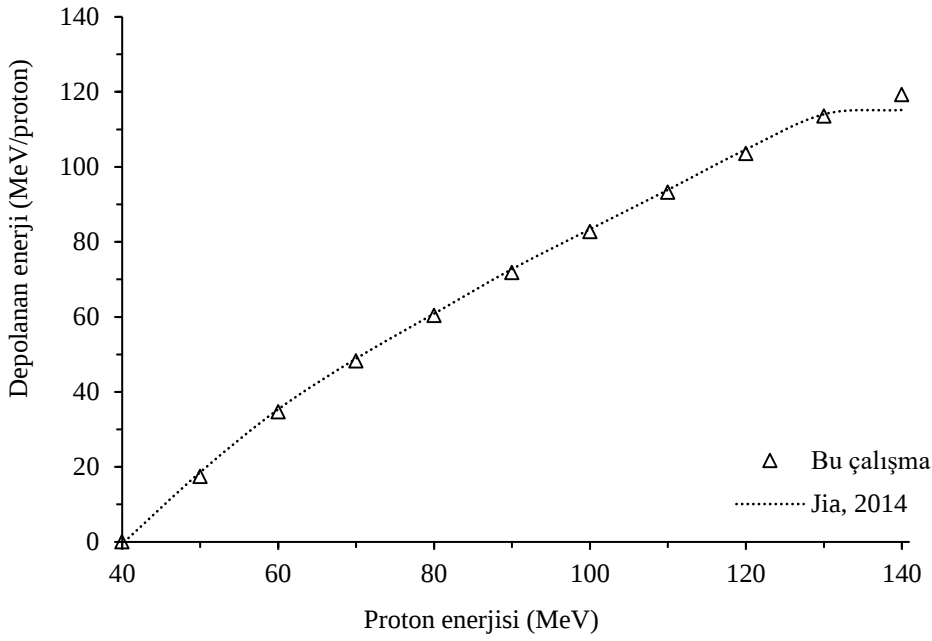
Baş plaka fantomunda 40-140 MeV enerji aralığında 10 MeV basamaklarla proton ışınları için PHITS ile hesaplanan derin doz eğrileri Şekil 4.1’de gösterilmektedir. PHITS sonuçlarının MCNPX benzetim sonuçları (Jia ve diğerleri, 2014) ile benzer olduğu görülmektedir. Şekil 4.1’den anlaşıldığı üzere 40 MeV enerjide Bragg pik noktası bizim çalışmamızda kranyum bölgesinde kalmıştır. Kranyum bölgesi beyin bölgesine göre daha yoğun oluşu için protonların ortama daha fazla enerji aktarması nedeni ile pik yüksekliğinin 50 MeV için oluşan pik yüksekliğinden küçük olması beklenen bir sonuçtur. Beyin dokusunun 1,4–12,9 cm aralığında olduğu göz önüne alındığında 50-140 MeV aralığındaki enerjiler için Bragg pikler beynin içinde kalmaktadır. 140 MeV’den daha yüksek enerjilerdeki protonlar ise beynin ötesine geçmektedir. Işınların ulaştığı nokta hakkında bilgi sahibi olduğumuzda seçilecek enerjiyi belirleyebiliriz. Örneğin baş plaka fantomunda yaklaşık 7 cm derinlikte yani beynin tam orta noktasında bir hedef düşünecek olursak 100 MeV enerjili protonlar bu noktada pik oluşturduğu için uygun enerji olarak belirlenebilir.



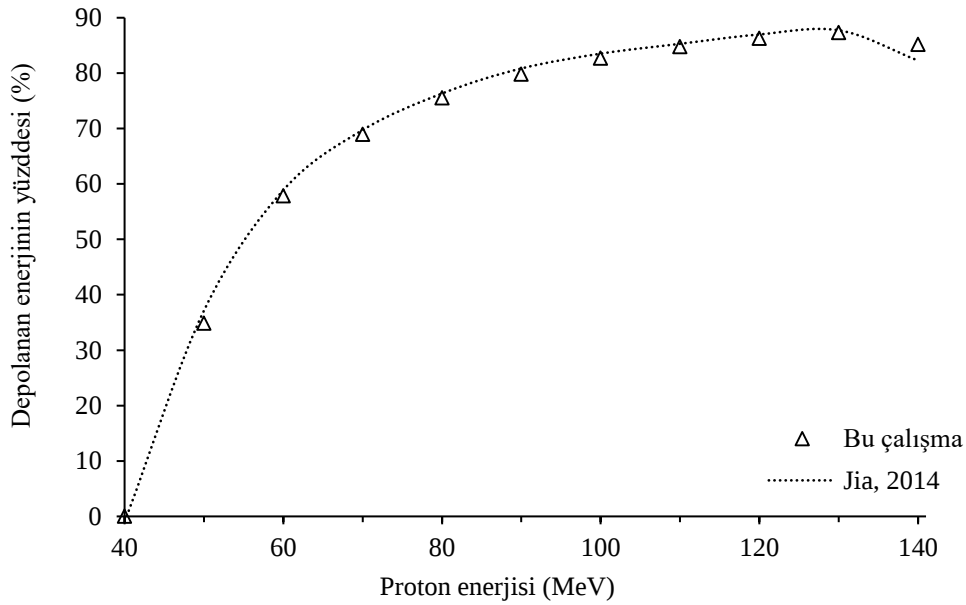
Şekil 4.1. Baş plaka fantomunda 40-140 MeV enerjili proton ışınları için derin doz eğrilerinin karşılaştırılması

Depolanan enerji

Beyin bölgesinde depolanan enerjiyi hesaplamak için proton demeti baş plaka fantomuna gönderilmiştir. Gelen ışınının enerjisi arttıkça beyinde depolanan enerjinin artması beklenmektedir. Fakat beyinden sonraki organlara nüfuz eden ışınlardan dolayı beyinde depolanan enerji düşmeye başlamaktadır. Gönderilen proton enerjisinin bir kısmı farklı dokularda soğrulduğundan gönderilen ışın enerjisine oranla beyinde daha az enerji depolanmaktadır. Şekil 4.2’de ve 4.3’te sırasıyla proton başına beyin bölgesinde depolanan enerjiyi ve gelen proton enerjisinin ortama aktarılma %’si gösterilmektedir. Çalışmamızdaki hesaplama sonuçlarının MCNPX benzetimi ile yapılan hesaplama sonuçları (Jia ve diğerleri, 2014) ile benzer olduğu görülmektedir. 40 MeV’lik proton ışını beyin dokusuna ulaşamazken, daha yüksek enerjiler için beyinde depolanan enerji 140 MeV’e kadar gelen proton enerjisiyle orantılı olarak artmıştır. 140 MeV’de protonlar beyin bölgesinin ötesine geçtiği için beyinde depolanan enerjideki artış miktarı aynı şekilde gerçekleşmemiştir.

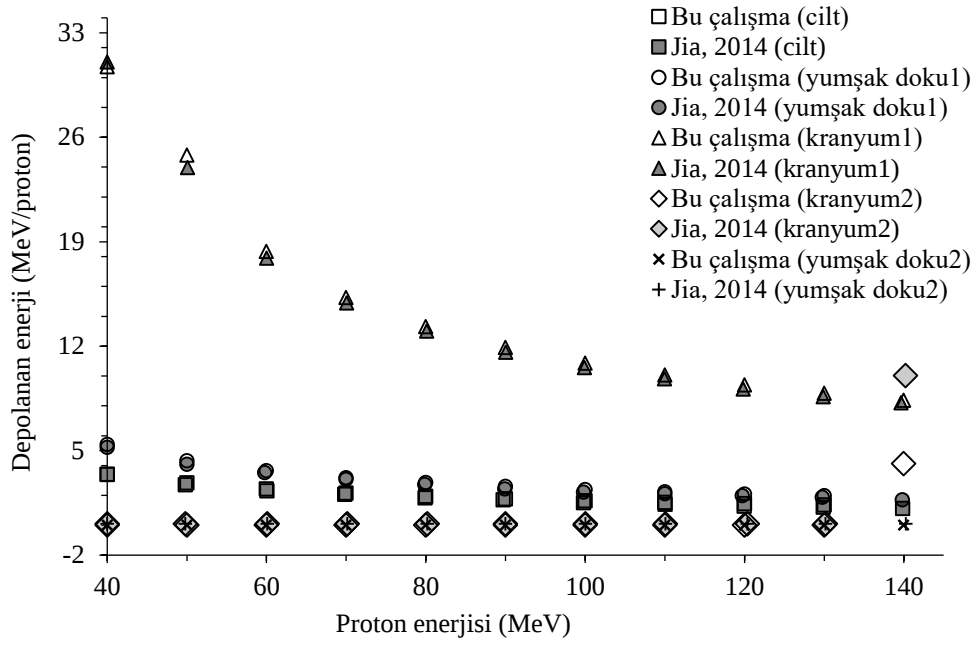


Şekil 4.2. Baş plaka fantomunda beyin bölgesinde depolanan enerjinin karşılaştırması



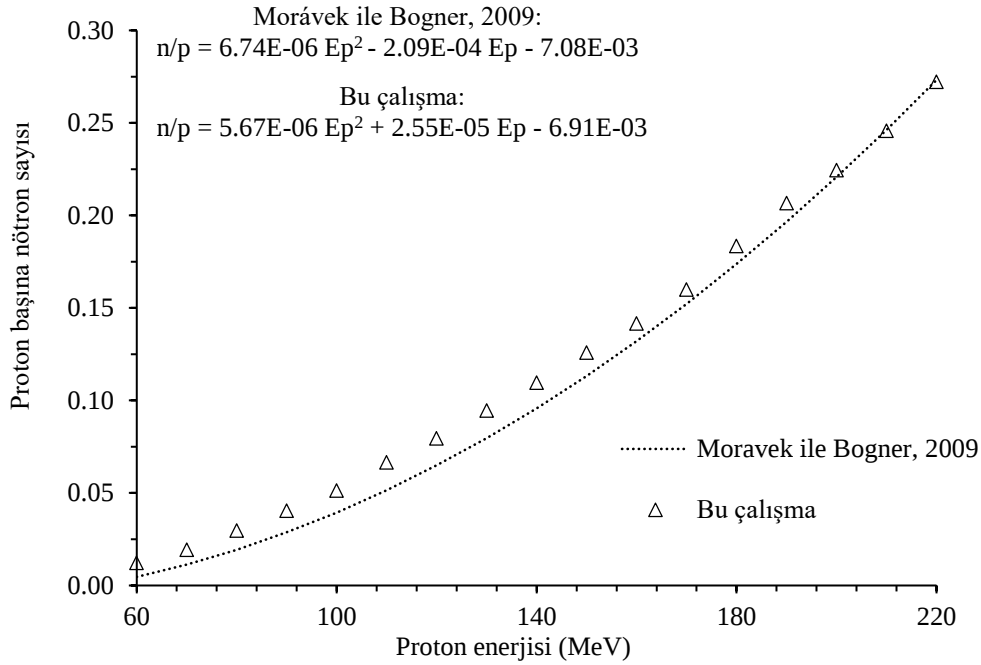
Şekil 4.3. Baş plaka fantomunda beyin bölgesinde depolanan enerjinin gelen proton enerjisine oranının karşılaştırması

Farklı bölgelerdeki (cilt, yumuşak doku1, kranyum1, kranyum2 ve yumuşak doku2) depolanan enerjiler, Şekil 4.4'te 40 ile 140 MeV arasındaki proton enerjisinin fonksiyonu olarak gösterilmektedir. Çalışmamızdaki hesaplama sonuçlarının MCNPX benzetimi ile yapılan hesaplama sonuçları (Jia ve diğerleri, 2014) ile benzer olduğu görülmektedir.



Şekil 4.4. Baş plaka fantomunda gelen proton enerjisine bağlı farklı dokularda depolanan enerjinin karşılaştırması

İkincil nötronlar

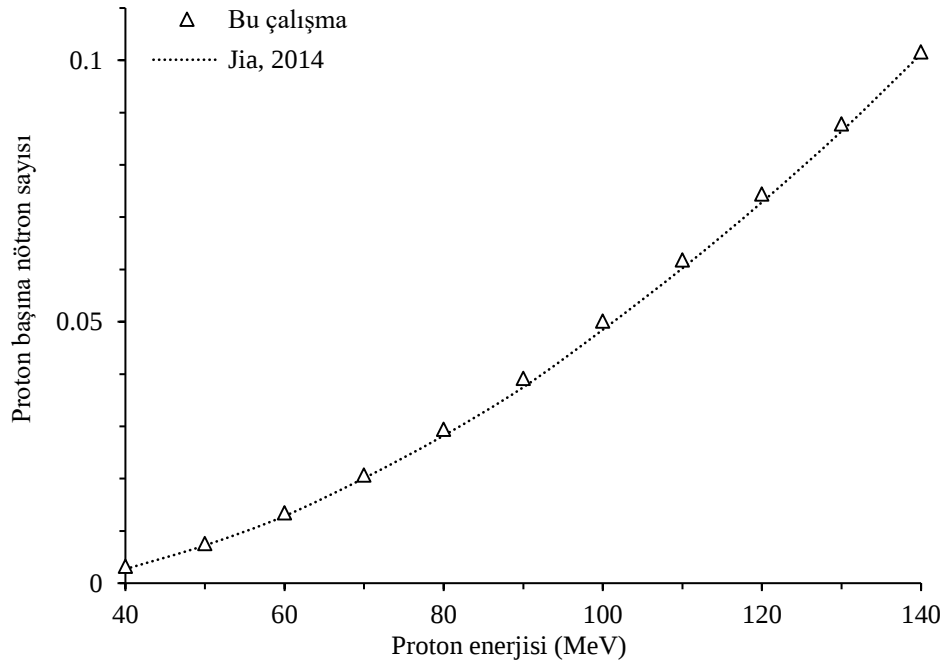


Şekil 4.5. Su fantomunda 60-220 MeV enerjili proton başına nötron sayısının karşılaştırması

50cm×10cm×50 cm boyutlu su fantomunda 60-220 MeV'lik protonlar başına üretilen nötronların PHITS ve GEANT4 benzetim sonuçlarının karşılaştırması Şekil 4.5'te

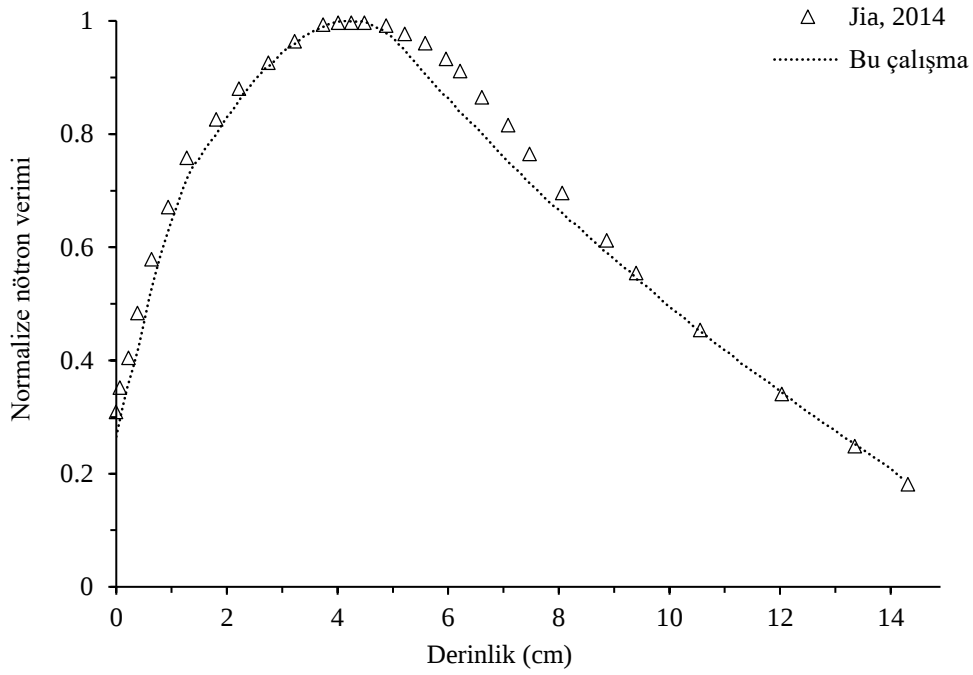
gösterilmektedir. Grafikte verilen denklemler iki farklı benzetim programı tarafından gelen proton başına açığa çıkan nötron miktarını ifade etmektedir. Morávek ile Bogner (2009) tarafından yapılan hesaplamada nötronun başlangıç enerjisi üzerinde herhangi bir kısıtlama olmaksızın 160 MeV enerjili protonlar için nötron verimi 0,133 olarak bulunmuştur. Tez çalışması kapsamında PHITS benzetim kodu ile yapılan hesaplamada ise 0,141 n/p olarak bulunmuştur. Aradaki fark %6 olup kabul edilebilir bir sonuçtur. 60 - 220 MeV arasındaki tüm enerjiler için elde edilen sonuçlarımızın GEANT4 benzetim programında yapılan hesaplama sonuçları (Morávek ve Bogner, 2009) ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Tüm birincil olmayan parçacıklar ya birincil protonların ya da ikincil parçacıkların etkileşimleriyle üretilmektedir. Şekil 4.6'da birincil proton başına üretilen nötron sayısı, proton enerjisinin fonksiyonu olarak gösterilmektedir. Hesaplamalarımız MCNPX hesaplama sonuçları (Jia ve diğerleri, 2014) ile karşılaştırılmış ve benzer olduğu görülmektedir. Gelen proton enerjisi arttıkça, üretilen nötron sayısının arttığı görülmektedir.



Şekil 4.6. Baş plaka fantomunda 40-140 MeV enerjili proton başına nötron sayısının karşılaştırılması

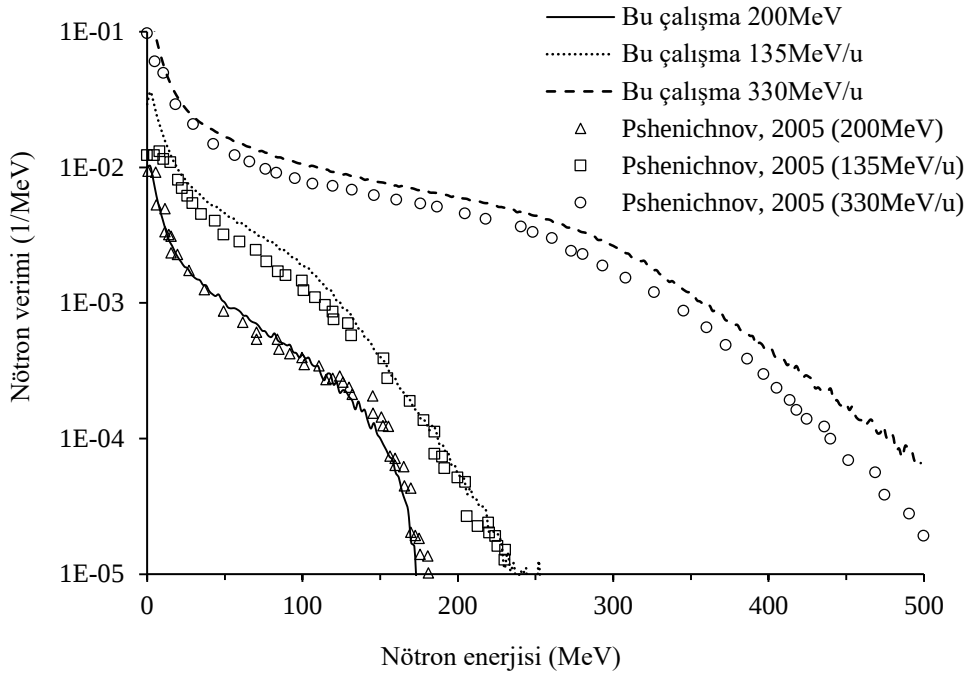
90 MeV enerjili proton ışınlarının derinlikle değişen ve 1'e normalize edilmiş ikincil nötron verimi Şekil 4.7'de gösterilmektedir. Nötron üretiminin yaklaşık 5 cm derinlikte maksimum olduğu görülmektedir.



Şekil 4.7. Baş plaka fantomunda gelen proton ışını başına nötron veriminin derinlikle değişiminin karşılaştırılması

90 MeV enerjili proton ışınları için Bragg pik noktası yaklaşık 6 cm civarında olduğu bilinmektedir. İkincil nötron verimindeki maksimum değer Bragg pikinden hemen önce ortaya çıkmıştır. MCNPX sonuçları (Jia ve diğerleri, 2014) ile PHITS hesaplama sonuçlarımızın benzer olduğu görülmektedir.

40 cm³ su fantomunda 200 MeV'lik protonlar ve 135 ve 330 MeV/u enerjili karbon iyonları için PHITS ile elde edilen nötron verimlerinin Pshenichnov ve diğerleri (2005) tarafından yapılan GEANT4 sonuçlarının karşılaştırması Şekil 4.8'de gösterilmektedir. Sonuçlar nötron veriminin enerjiye göre değişiminin fonksiyonu olarak yani ikincil nötron spektrumu olarak sunulmaktadır.



Şekil 4.8. Su fantomunda 135 ve 330 MeV/u karbon iyonları ile 200 MeV’lik proton ışınları tarafından üretilen ikincil nötronların enerji spektrumlarının karşılaştırılması

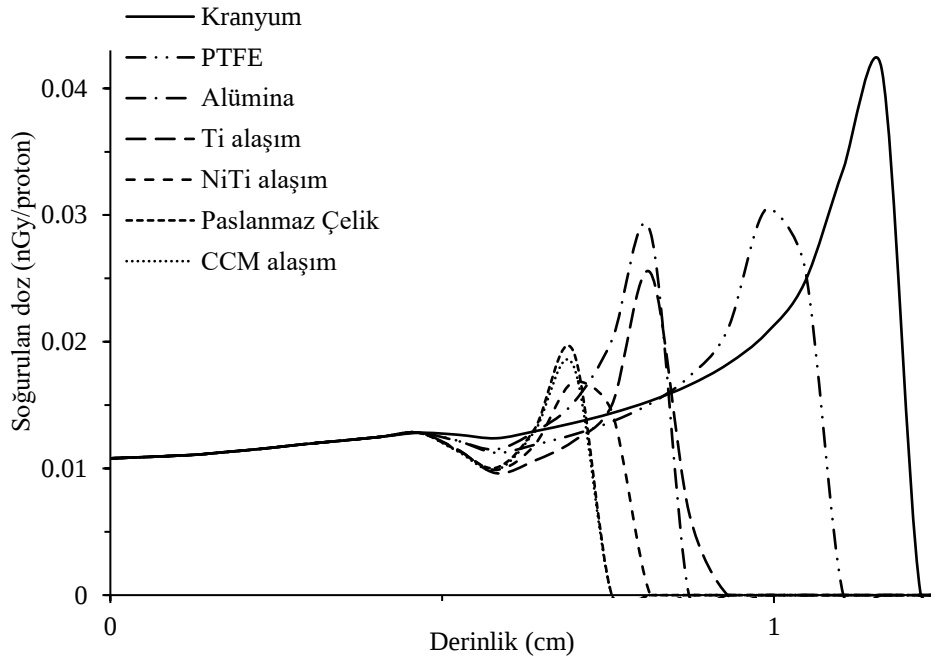
200 MeV enerjili protonlar ve 135 ve 330 MeV/u enerjili karbon iyonları için her iki MC benzetim kodundan benzer sonuçlar elde edilmiştir. Görüldüğü gibi, ikincil nötronların enerji spektrumu oldukça geniştir. Spektrum, uyarılmış hedef çekirdekler tarafından yayılan düşük, yüksek ve orta enerjili nötronları içermektedir. Önce uyarılmış hedef çekirdeklerden üretilen nötronları ele alalım. Hedef çekirdekten kopan parçacıklar laboratuvar sisteminde düşük hıza sahiptir ancak büyük ölçüde uyarılmış olabilirler. Sudaki protonlar ve çekirdekler üzerindeki elastik saçılma (yük değişim reaksiyonları dâhil), düşük enerjili nötronların enerji kaybından sorumlu ana süreçtir. Elastik ve elastik olmayan hadronik etkileşimlerde nötronların enerji kaybına kısmi katkısını tahmin etmek için, yeterince kalın su fantomunda tek enerjili bir nötron ışınından depolanan enerji hesaplanabilmektedir.

4.2. Proton Işınlarına Biyomalzemelerin Etkisi (Menzil ve İkincil Nötron)

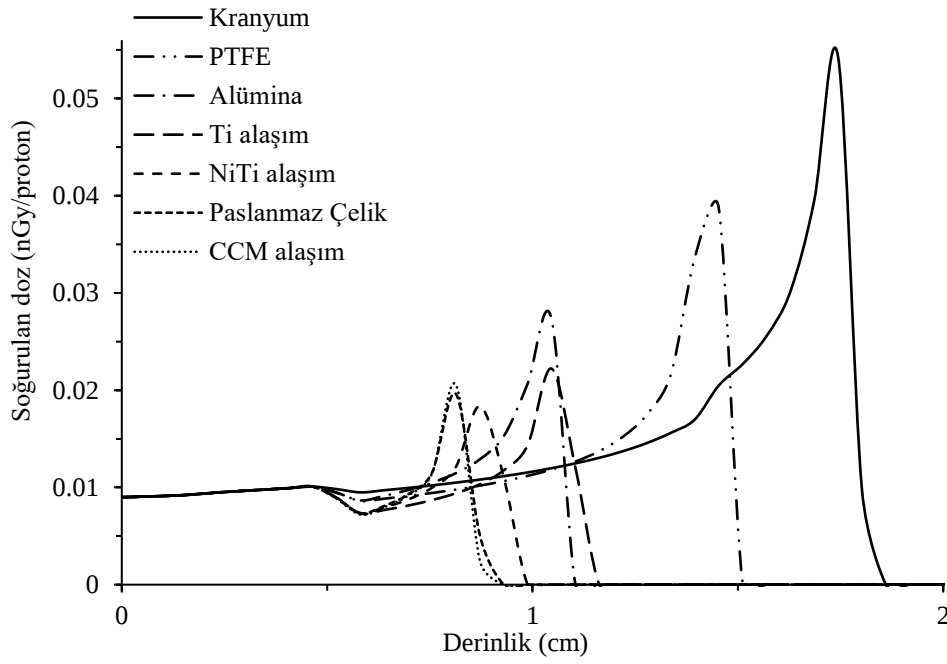
PHITS MC benzetim kodunun doğrulaması gerçekleştirildikten sonra tez çalışmasının bu kısmında odak noktası baş plaka fantomunda kranyum yerine biyomalzeme kullanılmasının proton Bragg pik eğrisine ve protondan kaynaklanan ikincil nötron üretimine etkisini incelemektir.

Derin doz eğrileri

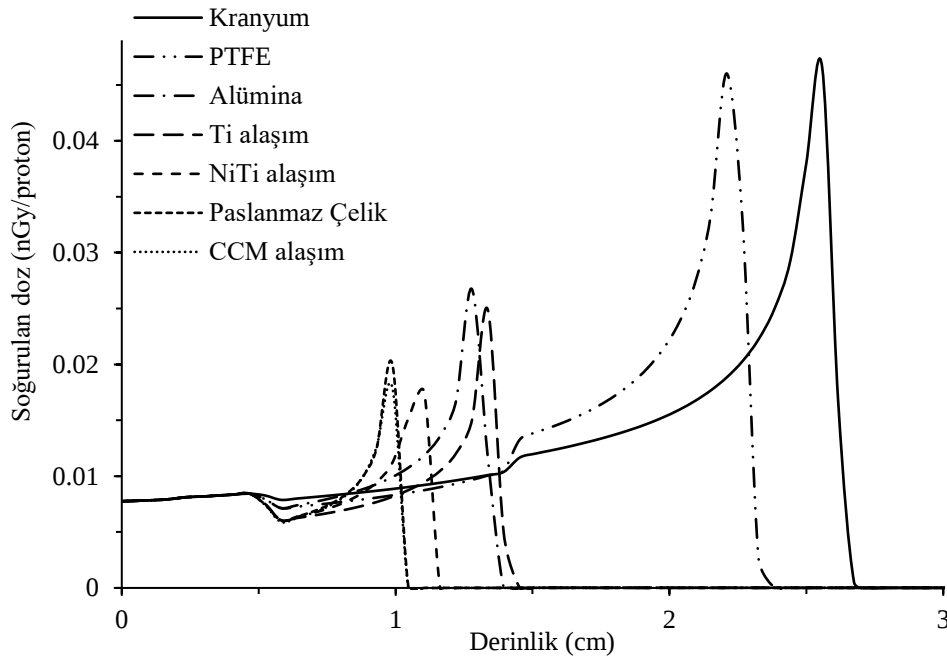
PHITS benzetim programı ile baş plaka fantomunda yapılan hesaplamalar sonucunda biyomalzemelerin 40-140 MeV enerjili protonların Bragg eğrilerine etkisi Şekil 4.9-4.19’da gösterilmektedir.



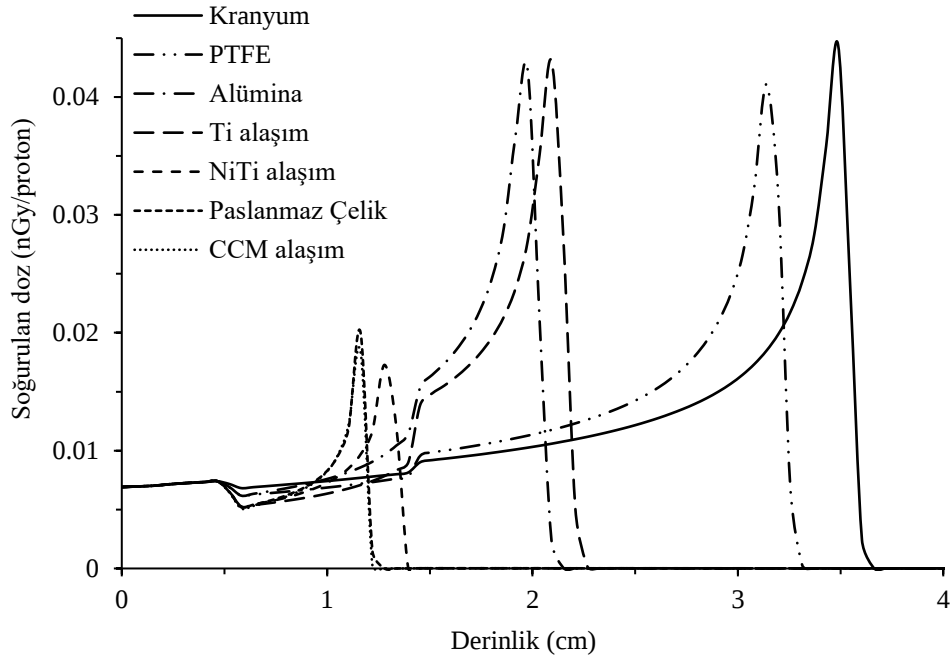
Şekil 4.9. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 40 MeV enerjili proton ışınının derin doz eğrisine etkisi



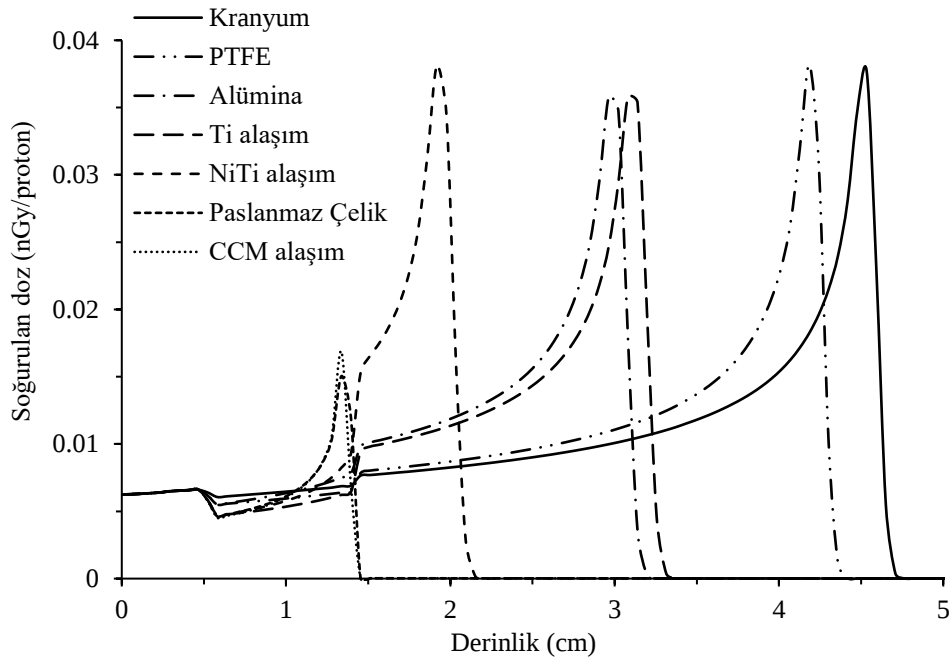
Şekil 4.10. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 50 MeV enerjili proton ışınının derin doz eğrisine etkisi



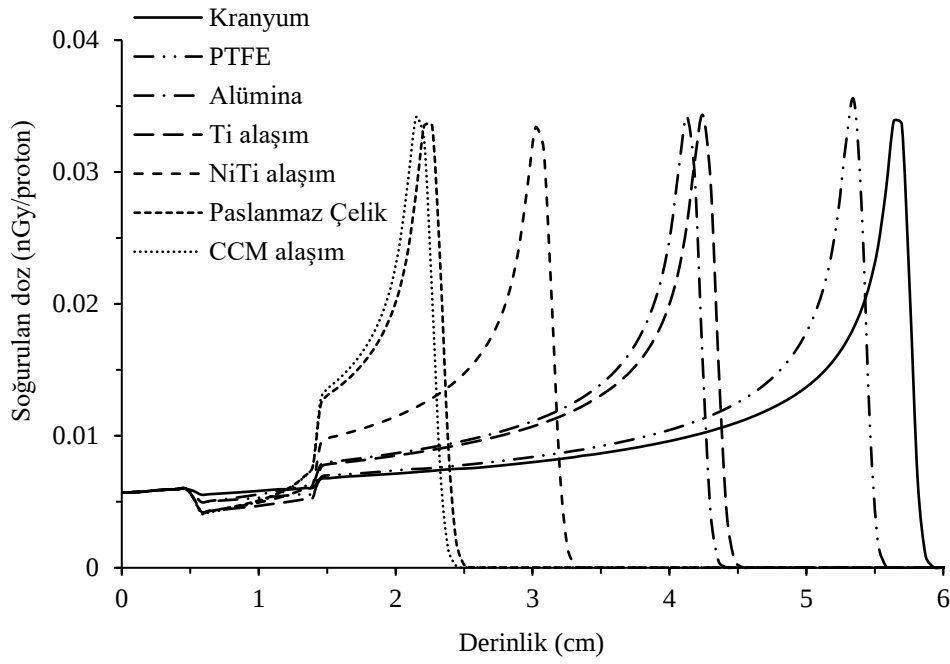
Şekil 4.11. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 60 MeV enerjili proton ışınının derin doz eğrisine etkisi



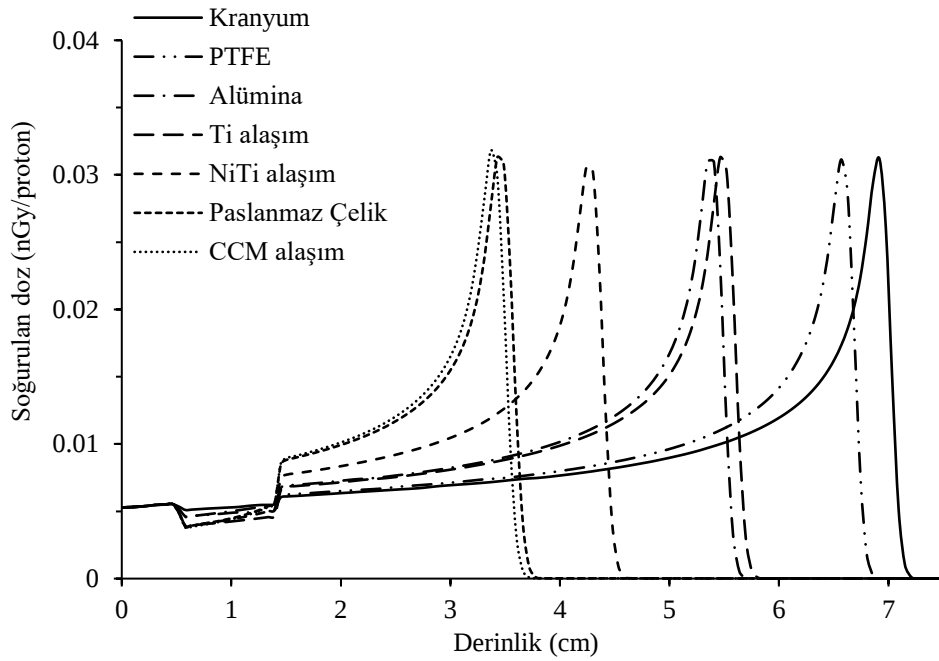
Şekil 4.12. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 70 MeV enerjili proton ışınının derin doz eğrisine etkisi



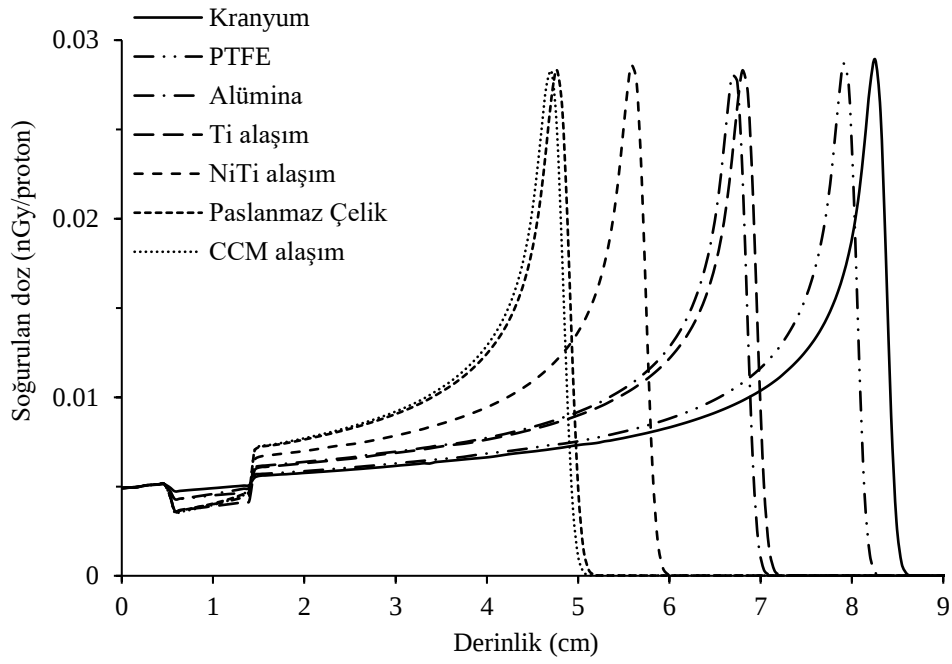
Şekil 4.13. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 80 MeV enerjili proton ışınının derin doz eğrisine etkisi



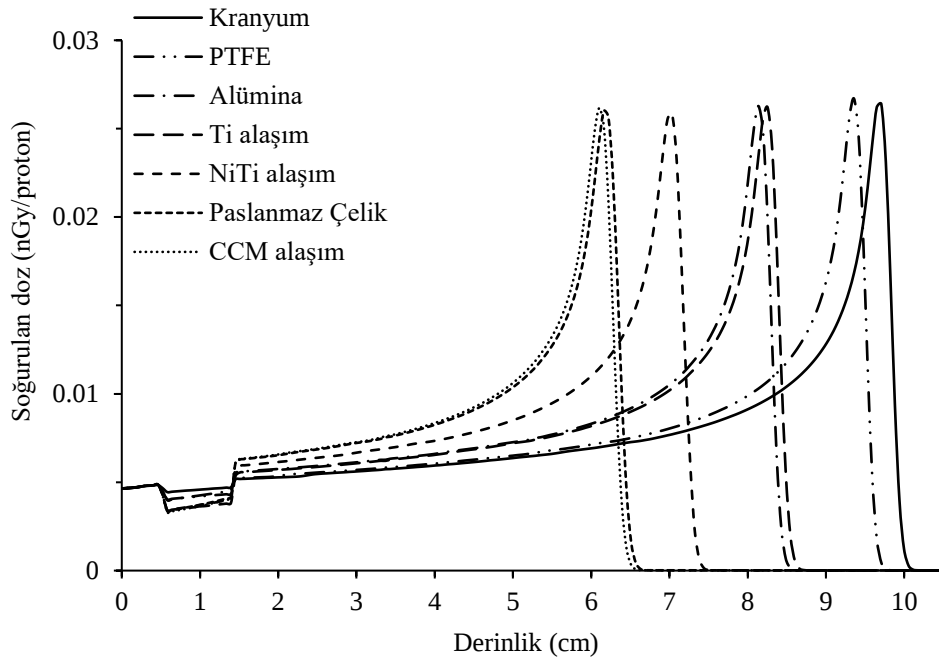
Şekil 4.14. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 90 MeV enerjili proton ışınının derin doz eğrisine etkisi



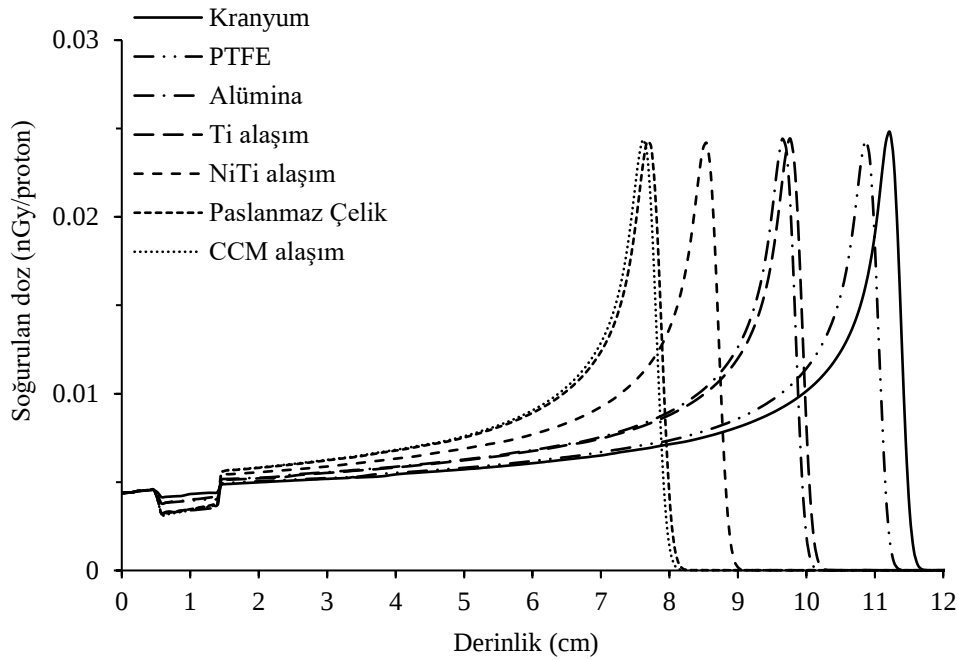
Şekil 4.15. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 100 MeV enerjili proton ışınının derin doz eğrisine etkisi



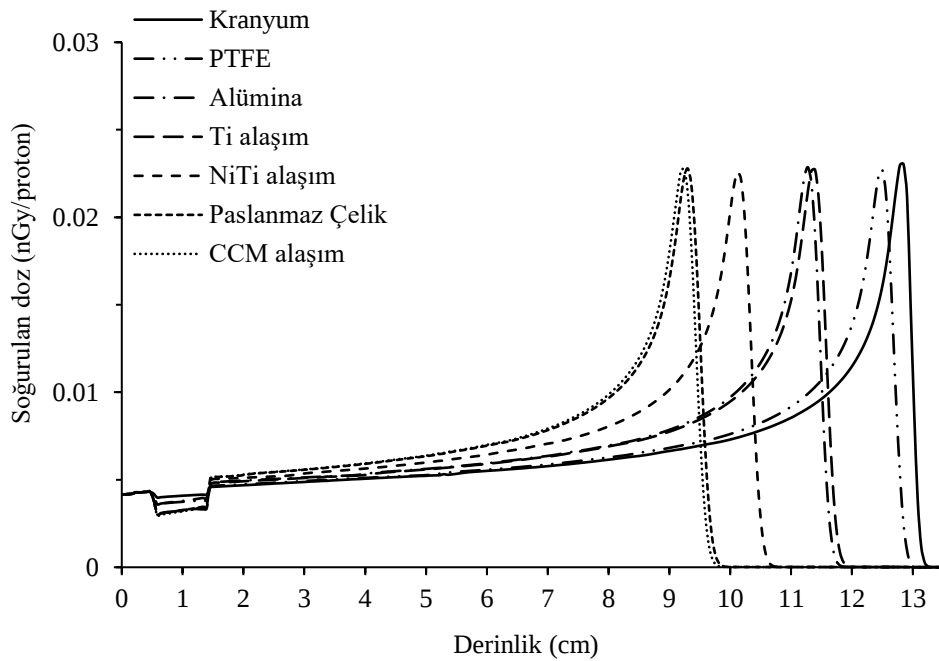
Şekil 4.16. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 110 MeV enerjili proton ışınının derin doz eğrisine etkisi



Şekil 4.17. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 120 MeV enerjili proton ışınının derin doz eğrisine etkisi



Şekil 4.18. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 130 MeV enerjili proton ışınının derin doz eğrisine etkisi



Şekil 4.19. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 140 MeV enerjili proton ışınının derin doz eğrisine etkisi

Seçilmiş tüm biyomalzemeler için proton ışınlarının menzil değerleri ve kranyuma göre farkları Çizelge 4.2'de verilmiştir. Kullanılan biyomalzemenin yoğunluğu arttıkça ışın menzili beklenildiği gibi azalmıştır. 40-140 MeV enerji aralığındaki protonların

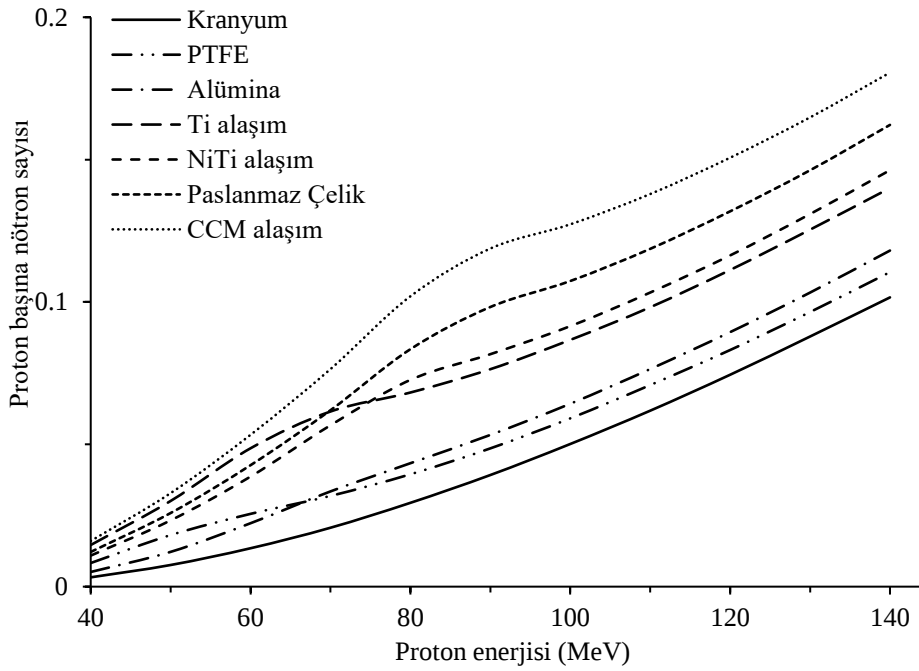
menzillerinin %2,28-70,51 arasında azaldığı ve ciddi oranda farklara sebep olduğu görülmüştür. Alüminanın yoğunluğu Ti alaşımdan daha küçük olmasına rağmen 40-50 MeV için menzillerin eşit olduğu görülmektedir. Fakat 60 MeV ve üzerindeki enerjilerde ise alüminanın menzili daha kısadır. İki biyomalzemenin durdurma gücü değerleri SRIM'den incelendiğinde elektriksel ve nükleer durdurma gücü sırasıyla alümina için 6,01 keVcm²/mg ve 2,24 eVcm²/mg'dir, Ti alaşım için ise 5,25 keVcm²/mg, 1,88 eVcm²/mg olduğu görülmektedir. Yani Ti alaşımın durdurma gücünün alüminadan küçük olması, yoğunluğunun büyük olmasına rağmen menzilinin daha kısa olmasının nedeni olarak kabul edilebilir. Bragg eğrisindeki değişimler incelendiğinde kranyuma en yakın sonuçlar PTFE ile elde edilirken PTFE'den sonra en yakın sonuçlar ise alümina ve Ti alaşım ile elde edilmiştir.

Çizelge 4.2. Biyomalzeme içeren baş plaka fantomunda proton ışın menzilleri ve kranyuma göre farkları

E (MeV)	Kranyum	PTFE	% fark	Alümina	% fark	Ti alaşım	% fark	NiTi alaşım	% fark	Paslanmaz Çelik	% fark	CCM alaşım	% fark
40	1,16	0,99	15,0	0,81	30,0	0,81	30,0	0,70	40,0	0,70	40,0	0,70	40,0
50	1,74	1,45	16,7	1,05	40,0	1,05	40,0	0,87	50,0	0,81	53,3	0,81	53,3
60	2,56	2,21	13,7	1,28	50,0	1,34	47,7	1,10	56,8	0,99	61,4	0,99	61,4
70	3,49	3,14	10,0	1,98	43,3	2,09	40,0	1,28	63,3	1,16	66,7	1,16	66,7
80	4,53	4,19	7,7	2,96	34,6	3,08	32,0	1,92	57,7	1,34	70,5	1,34	70,5
90	5,64	5,35	5,2	4,13	26,8	4,24	24,7	3,02	46,4	2,21	60,8	2,15	61,9
100	6,92	6,57	5,0	5,35	22,7	5,46	21,0	4,24	38,7	3,43	50,4	3,37	51,3
110	8,25	7,91	4,2	6,69	19,0	6,80	17,6	5,58	32,4	4,77	42,3	4,71	43,0
120	9,71	9,36	3,6	8,14	16,2	8,25	15,0	7,03	27,5	6,16	36,5	6,10	37,1
130	11,22	10,87	3,1	9,65	14,0	9,77	13,0	8,55	23,8	7,67	31,6	7,62	32,1
140	12,79	12,50	2,3	11,28	11,8	11,39	10,9	10,12	20,9	9,30	27,3	9,24	27,7

İkincil nötronlar

Protonların vücut içindeki farklı elementlerle nükleer etkileşiminden dolayı ikincil nötronlar üretildiği bilinmektedir. Yüksüz parçacıklar olarak nötronlar, proton menziline ötesine geçebilir ve etkileşim ürünleri çoğunlukla ikincil protonlar nedeniyle Bragg eğrisinin kuyruk kısmına katkıda bulunabilmektedirler. Nötronların yüksek radyobiyojik etkisi nedeniyle bu ek dozun (Chaudhri, 2007; Pshenichnov ve diğerleri, 2005; Schneider ve diğerleri, 2004; Wroe ve diğerleri, 2005) klinik önemi hakkında tartışmalar mevcuttur. Nötron dozuyla ilgili soruların başında, etkileşim sürecinde oluşan nötron sayısı gelmektedir. İkincil nötronlardan kaynaklanan doz proton ışınlarının etkileştiği malzemeye ve geometrisine bağlıdır (Agosteo ve diğerleri, 1998).



Şekil 4.20. Baş plaka fantomunda proton enerjisine göre ikincil nötron sayısı

İkincil nötronların sayısının gelen protonun enerjisine göre değişimi Şekil 4.20’de gösterilmektedir. Biyomalzeme kullanıldığında meydana gelen nötron sayıları ile kranyuma göre % farkları ise Çizelge 4.3’te verilmiştir. Gelen proton enerjisi ve biyomalzemenin yoğunluğu arttıkça proton başına ikincil nötron veriminin arttığı görülmektedir. Proton başına üretilen ikincil nötron sayılarındaki artış %8,74-391 arasında değişmektedir. Kranyuma göre yüzde farkların çok yüksek oranlara ulaşması, biyomalzeme etkisinin ağırlığını ortaya koymaktadır. 70 MeV ve üzerindeki proton enerjileri için kranyumun

nötron verimine en yakın biyomalzeme PTFE olurken, 40-60 MeV arasındaki proton enerjileri için alümina olmaktadır.

Çizelge 4.3. Biyomalzeme içeren baş plaka fantomunda proton başına ikincil nötron sayısı ve kranyuma göre farkları

E (MeV)	Kranyum	PTFE	%fark	Alümina	%fark	Ti alaşım	%fark	NiTi alaşım	%fark	Paslanmaz Çelik	%fark	CCM alaşım	%fark
40	0,003	0,008	153,8	0,005	57,8	0,015	347,8	0,011	233,9	0,012	273,0	0,016	391,0
50	0,008	0,018	138,3	0,012	60,6	0,030	295,9	0,023	206,2	0,026	240,2	0,033	332,1
60	0,013	0,026	89,6	0,022	65,2	0,049	260,4	0,039	186,7	0,043	216,4	0,053	295,5
70	0,021	0,032	54,0	0,033	61,7	0,062	197,3	0,057	173,9	0,062	199,5	0,076	269,3
80	0,029	0,039	34,1	0,043	47,3	0,068	131,6	0,073	146,7	0,083	183,3	0,102	246,4
90	0,039	0,049	23,9	0,053	35,9	0,076	94,8	0,082	108,3	0,098	150,5	0,119	202,9
100	0,050	0,059	18,0	0,064	28,2	0,087	73,0	0,091	82,6	0,107	114,2	0,127	154,0
110	0,062	0,071	14,6	0,076	23,6	0,098	58,8	0,103	67,1	0,119	92,0	0,138	123,1
120	0,074	0,083	11,7	0,089	20,1	0,111	49,4	0,116	56,3	0,132	77,1	0,151	102,4
130	0,088	0,096	9,8	0,103	17,6	0,125	42,7	0,131	48,9	0,146	66,5	0,165	87,6
140	0,102	0,110	8,74	0,118	16,2	0,140	37,8	0,146	44,0	0,162	59,6	0,181	77,7

4.3. Helyum İyonu Işınlara Biyomalzemelerin Etkisi (Menzil ve İkincil Nötron)

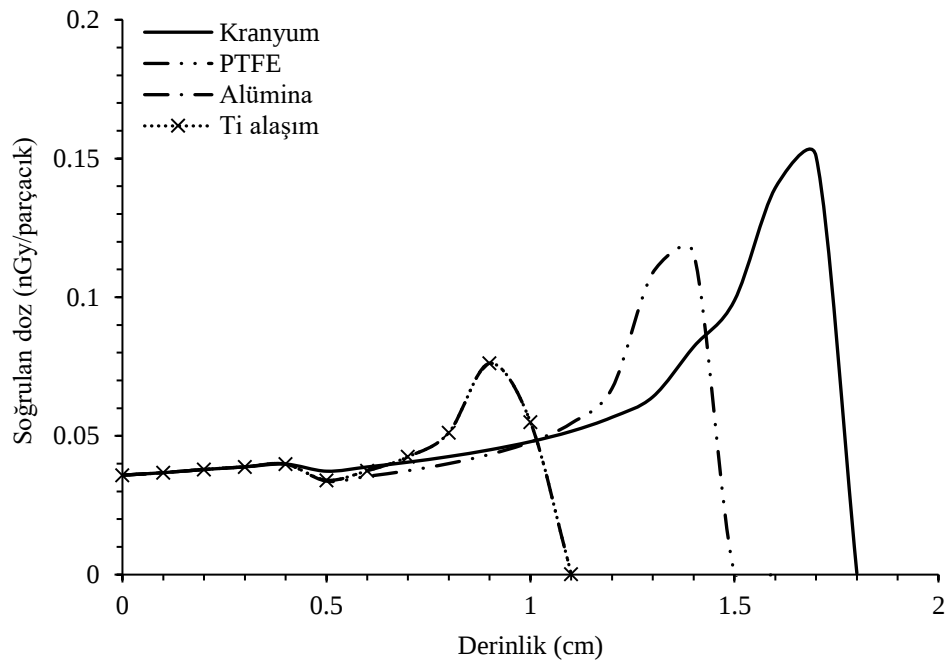
Radyoterapide iyon ışınlarının tercih edilmesinin başlıca sebepleri, iyonizasyon yoğunluğunun veya LET'in ve parçacık menzilinin sonuna doğru biyolojik etkinliğin artmasıdır. Bu, derin yerleşimli tümörlere daha yüksek doz ve terapötik etki verilmesinin yanı sıra normal dokulara geleneksel foton veya elektron ışınlarının bıraktığından daha düşük bir doz ve daha az zarar verilmesini sağlar (Brahme, 2004). Protonlardan daha ağır olan ancak yine de düşük LET aralığında olan helyum iyonları, iyon ışını tedavisinin ilk günlerinde başarıyla kullanılmıştır. He RBE'sinin 1,2 ile 1,4 arasında değiştiği ve dolayısıyla protonların (1,1) RBE'sinden biraz daha büyük olduğu bilinmektedir (Halperin, 2006). LET, RBE'nin hesaplanmasında önemli bir parametredir (Ströbele ve diğerleri, 2012). Tez çalışmasının bu kısmında He iyon ışınları için biyomalzemelerin Bragg eğrisine etkisini

incelemeyi hedefledik. Çizelge 4.4'te He iyonu ışınlarının menzillerine karşılık gelen enerjileri ve bu enerjilerdeki derin doz eğrileri Şekil 4.21-4.26'da gösterilmektedir.

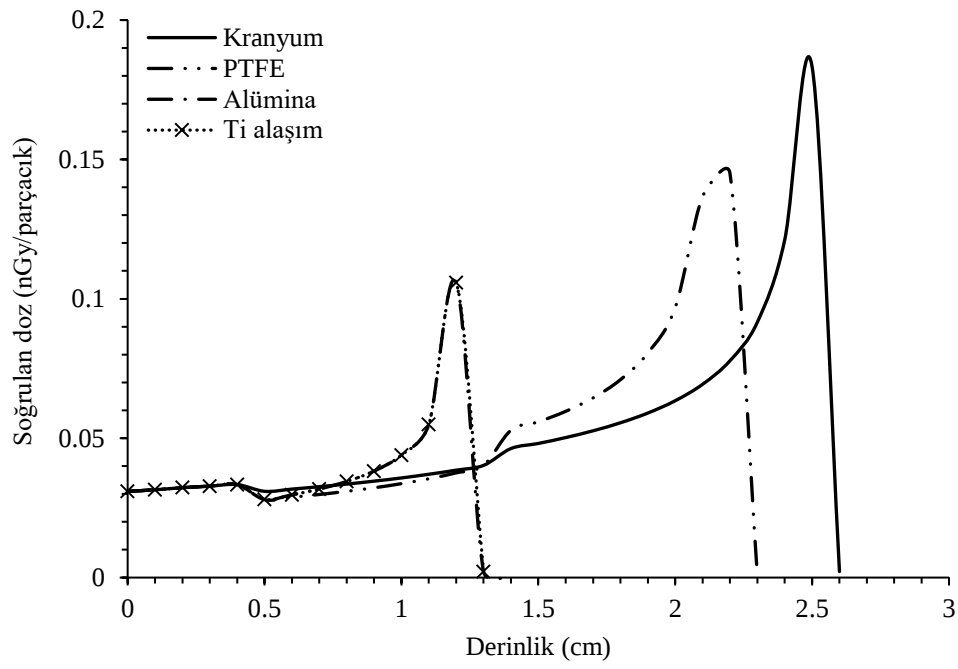
Çizelge 4.4. Baş plaka fantomunda proton ve He iyon ışını menzilleri

Menzil (± 0.1 cm)	Proton ve He iyonu enerjisi (MeV/u)
1,7	50
2,5	60
3,4	70
4,5	80
5,6	90
6,9	100

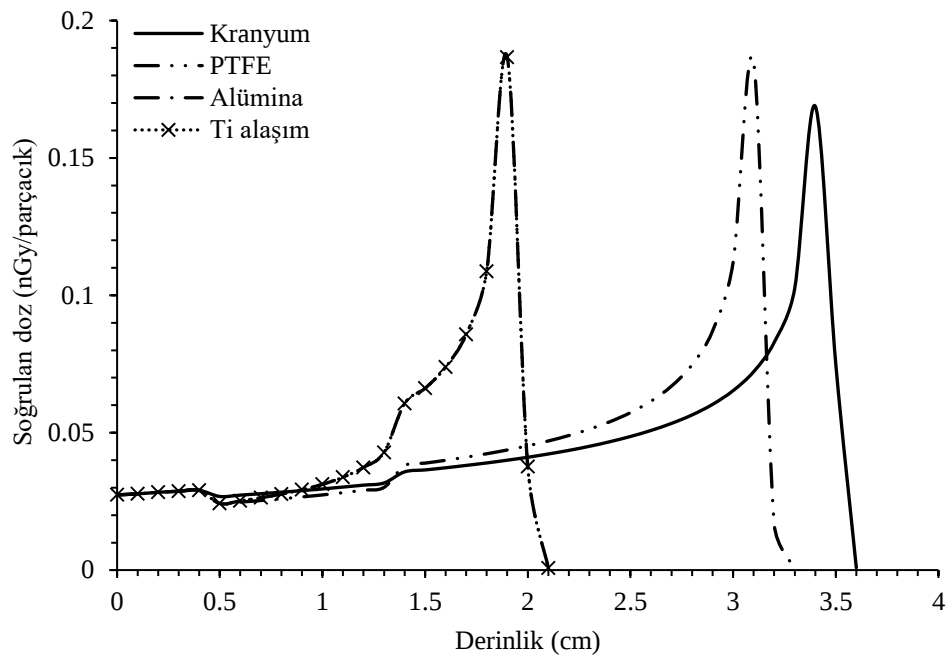
Derin doz eğrileri



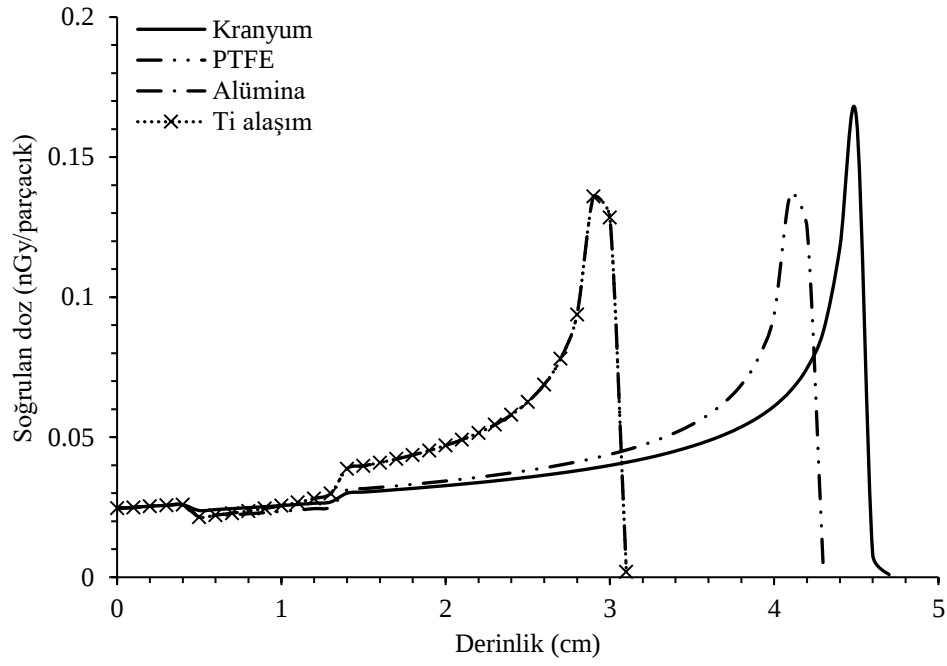
Şekil 4.21. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 50 MeV/u'lık He iyonu ışınının derin doz eğrisine etkisi



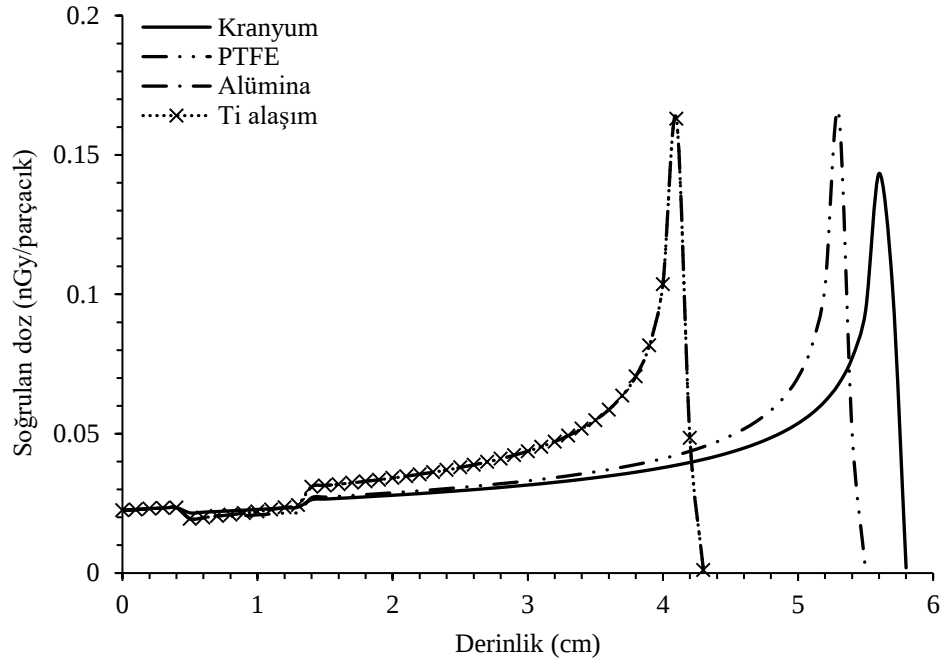
Şekil 4.22. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 60 MeV/u'lık He iyonu ışınının derin doz eğrisine etkisi



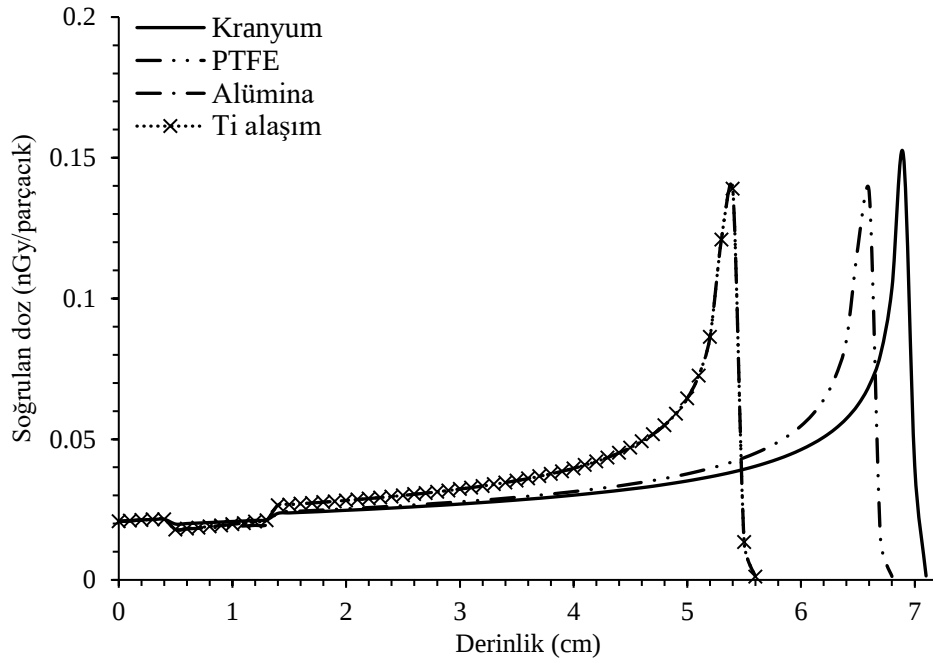
Şekil 4.23. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 70 MeV/u'lık He iyonu ışınının derin doz eğrisine etkisi



Şekil 4.24. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 80 MeV/u'lık He iyonu ışınının derin doz eğrisine etkisi



Şekil 4.25. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 90 MeV/u'lık He iyonu ışınının derin doz eğrisine etkisi



Şekil 4.26. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 100 MeV/u'lık He iyonu ışınının derin doz eğrisine etkisi

Şekil 4.21-4.26'da biyomalzemenin yoğunluğu arttıkça He iyon ışınlarının menzillerinin beklenildiği gibi azaldığı görülmektedir. Düşük terapötik enerjilerde He iyonlarının Bragg pik yüksekliklerinin yüksek enerjilere göre küçük olduğu görülmüştür, bu sonucun sebebi yüklü parçacıkların ortamla etkileşme olasılığının hızları ile ters orantılı olmasıdır.

Çizelge 4.5. Biyomalzeme içeren baş plaka fantomunda He iyon ışın menzilleri ve kranyuma göre farkları

E (MeV/u)	Menzil (cm)						
	Kranyum	PTFE	% fark	Alümina	% fark	Ti alaşım	% fark
50	1,7	1,3	23,5	0,9	47,1	0,9	47,1
60	2,5	2,2	12,0	1,2	52,0	1,2	52,0
70	3,4	3,1	8,8	1,9	44,1	1,9	44,1
80	4,5	4,1	8,9	2,9	35,6	2,9	35,6
90	5,6	5,3	5,4	4,1	26,8	4,1	26,8
100	6,9	6,6	4,3	5,4	21,7	5,4	21,7

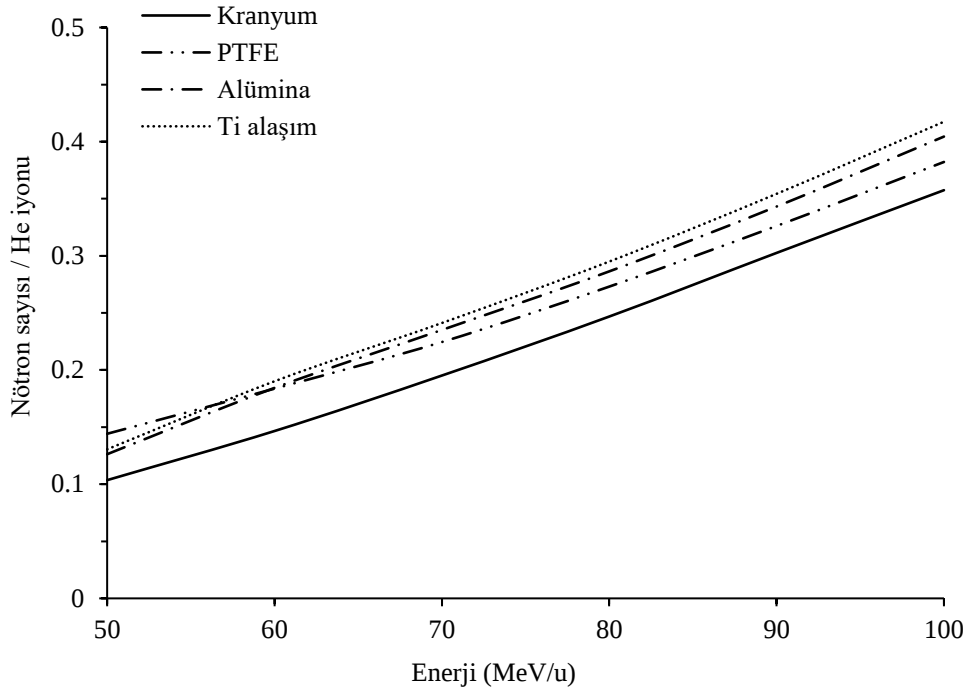
Baş plaka fantomunda proton Bragg eğrileri ve ikincil nötron sonuçları kranyumunkine yakın olan biyomalzemeler (PTFE, alümina, Ti alaşım) için He iyon ışınlarının menzil değerleri ve kranyuma göre yüzde farkları Çizelge 4.5'te verilmiştir. Biyomalzeme içeren

baş plaka fantomunda He iyon ışınlarının menzilleri kranyuma göre %4,3–52 arasında azaldığı görülmektedir. Kranyuma en yakın menzil sonucu elde edilen biyomalzeme PTFE olmuştur. Düşük enerjilerde %24'e, enerji yükseldikçe %5'e varan bir menzil azalımı gözlenmiştir.

İkincil nötronlar

He iyonları tarafından üretilen ikincil parçacıklar: hem nötr parçacıklar (nötronlar ve fotonlar) hem de protonlar, döteronlar, tritonlar, ^3He ve ^4He gibi hafif yüklü iyonları içermektedir. Yüklü parçacık radyoterapisi topluluğu C iyonlarına ek olarak, kısmen Lawrence Berkeley Ulusal Laboratuvarı'nda (Castro ve diğerleri, 1997) yapılan öncü çalışmaya dayanarak, özellikle pediatrik vakalar için He iyonlarının kullanılmasına ilgi duyulduğu ifade edilmektedir. He iyonlarının kullanılmasının avantajlarından bir tanesinin ışın tedavilerinde sağlıklı dokulara radyasyonun verdiği hasarın azaltılması olduğu ifade edilmektedir (Grün ve diğerleri, 2015; Kantemiris ve diğerleri, 2011; Kempe ve diğerleri, 2007; Michael Krämer ve diğerleri, 2016; Pshenichnov ve diğerleri, 2008). He iyonunun nükleer etkileşimlerdeki nötron verim bilgisi, iyon radyoterapisinde kritik öneme sahiptir, bu nedenle ikincil nötron alanına dikkat edilmelidir.

Tez çalışmasında, biyomalzemelerde proton ışınlarının ikincil nötron üretimine etkisini inceledikten sonra kranyuma en yakın sonuç veren üç biyomalzeme için He iyon ışınlarının ikincil nötron üretimine etkisi incelenmiştir. Şekil 4.27'de kranyum ve biyomalzemeler için He iyon ışınları tarafından üretilen ikincil nötron sayılarının enerjiye göre değişimi gösterilmektedir. Terapötik enerjilerde He iyonu başına baş plaka fantomunda üretilen nötron sayısı yaklaşık lineer olarak artmaktadır. 70 MeV/u ve üzeri enerjiye sahip He iyonları için seçilmiş her bir biyomalzeme için nötron sayısının enerjiye göre eğimi neredeyse aynıdır (MeV/u başına 0,005 n/He).



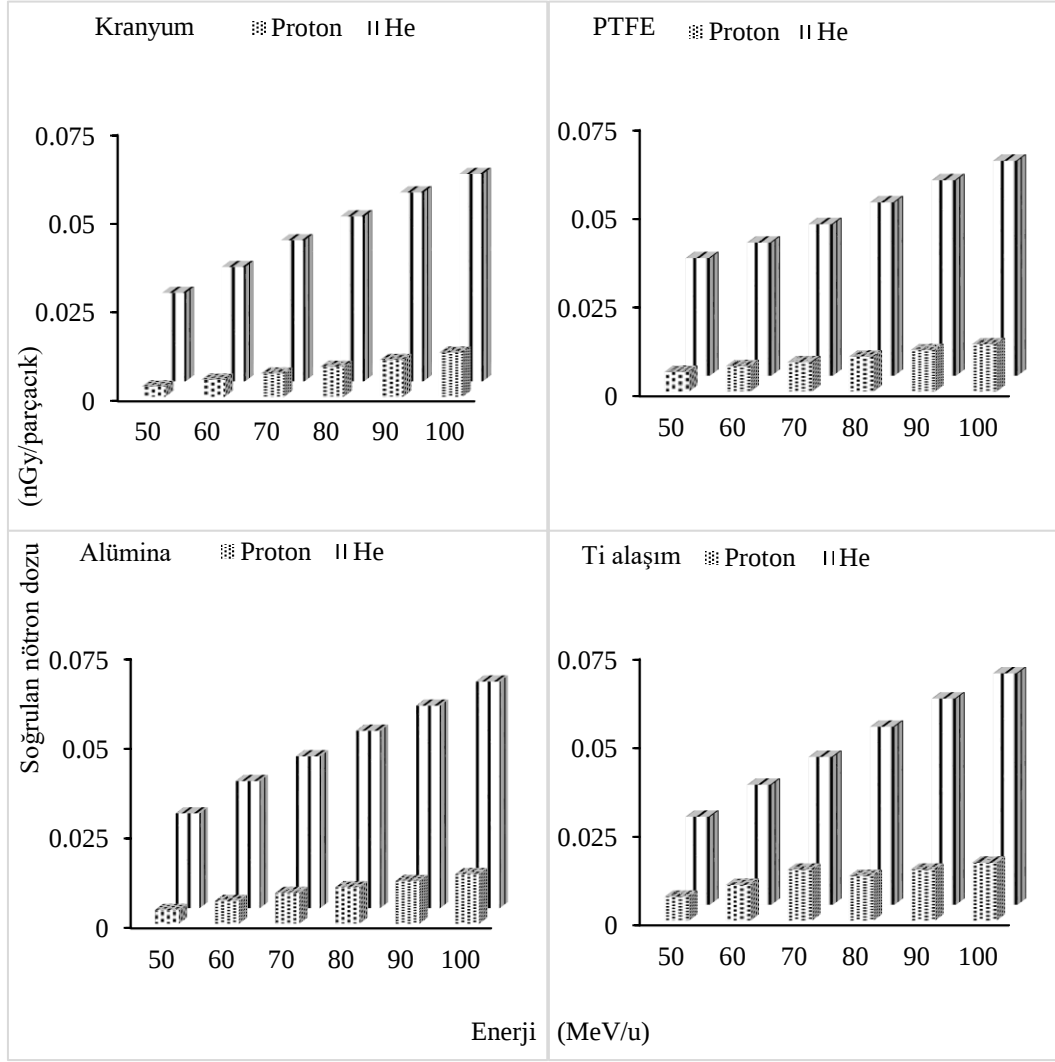
Şekil 4.27. Baş plaka fantomunda He iyonu başına üretilen ikincil nötron sayısı

Çizelge 4.6. Biyomalzeme içeren baş plaka fantomunda He iyonu başına ikincil nötron sayısı ve kranyuma göre farkları

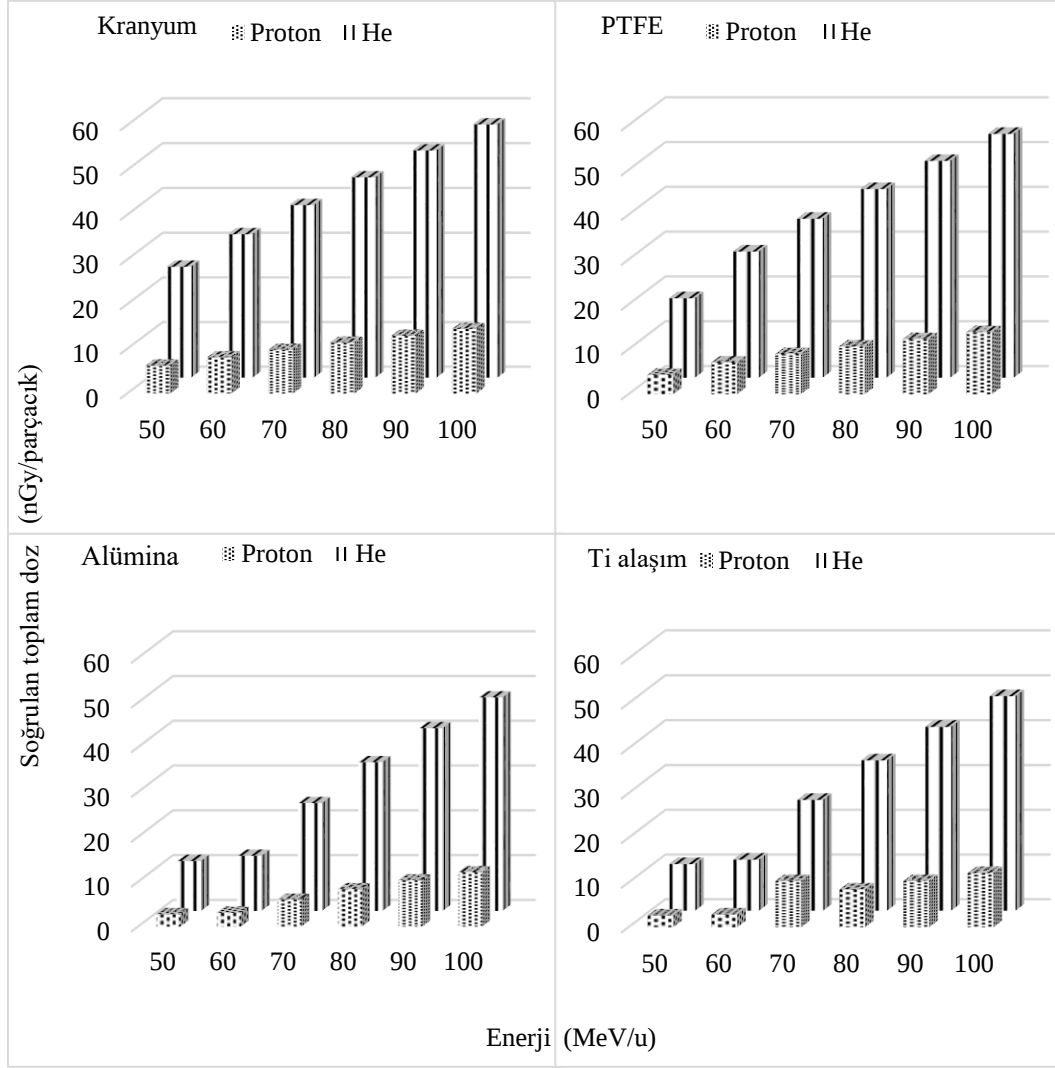
He iyonu başına nötron sayısı							
E (MeV/u)	Kranyum	PTFE	%fark	Alümina	%fark	Ti alaşım	%fark
50	0,104	0,144	38,5	0,126	21,2	0,131	26,0
60	0,147	0,184	25,2	0,184	25,2	0,190	29,3
70	0,195	0,225	15,4	0,235	20,5	0,241	23,6
80	0,247	0,273	10,5	0,286	15,8	0,295	19,4
90	0,303	0,326	7,6	0,343	13,2	0,354	16,8
100	0,357	0,382	7,0	0,404	13,2	0,417	16,8

Biyomalzemeli baş plaka fantomundaki nötron verimleri ile kranyuma göre % farklar ise Çizelge 4.6’da verilmiştir. Proton ışınlarına benzer olarak biyomalzemenin yoğunluğu ve enerji arttıkça ikincil nötron verimi helyum iyon ışınlarında da artmaktadır Kranyumlu baş plaka fantomunda nötron verimine en yakın sonuç PTFE biyomalzemesinde elde edilmektedir ve en düşük enerjide %38,5 fazla nötron üretirken, enerji yükseldikçe fark %7’ye kadar düşmektedir.

Şekil 4.28 ve 4.29’da ikincil nötron dozları ile toplam dozun enerji ve parçacık türüne göre değişimi gösterilmektedir. Şekil 4.30’da ise ikincil nötron dozunun toplam doza oranı gösterilmektedir.



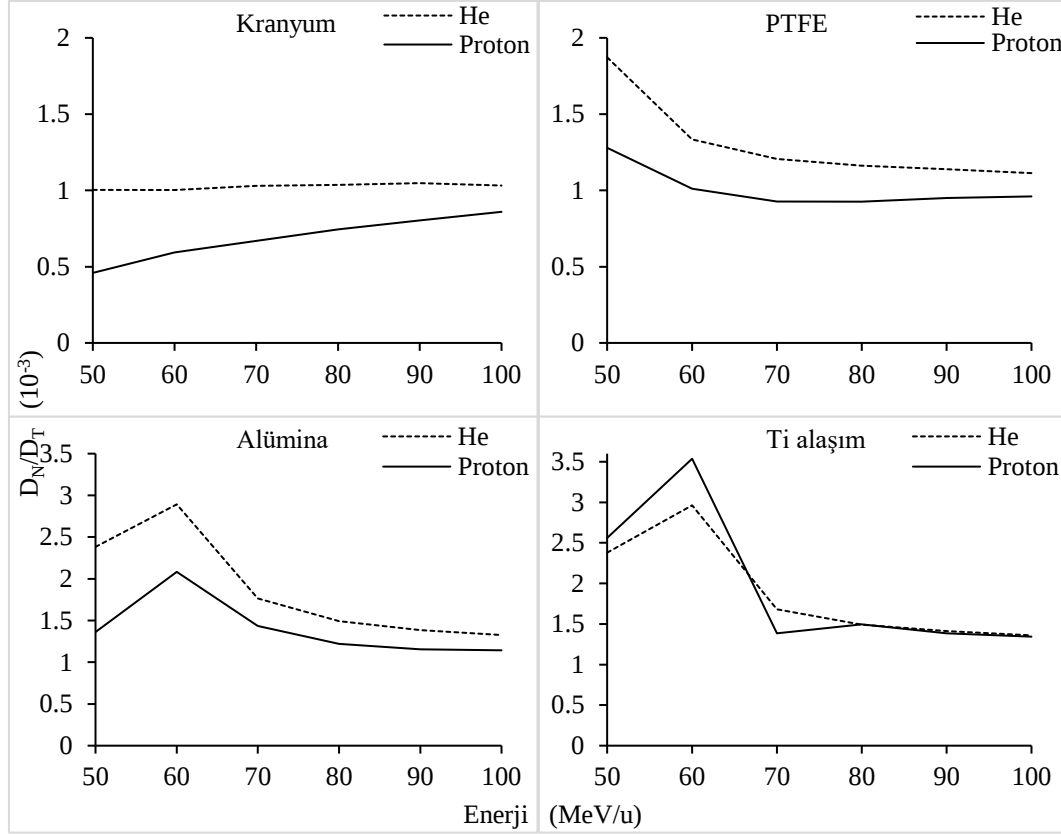
Şekil 4.28. Baş plaka fantomunda oluşan ikincil nötron dozunun He ve proton ışınına göre değişimi



Şekil 4.29. Baş plaka fantomunda toplam dozun He ve proton ışınına göre değişimi

Şekil 4.28 ve 4.29 incelendiğinde baş plaka fantomuna gönderilen parçacığın enerjisi arttıkça hedefte depolanan toplam doz ve nötron dozunun neredeyse doğrusal olarak arttığı görülmektedir. Şekil 4.30'da ikincil nötronlardan kaynaklanan dozun tüm parçacıklar tarafından depolanan doza oranına baktığımızda sonuçlar protonlar için binde 0,5-3,5 arasında değişmekte iken He iyonları için binde 1-3 arasında değişmektedir. Protonların enerjisi arttıkça D_N/D_T değeri kranyumda binde 0,5'ten 1,0'e artarken PTFE'de binde 1,25'ten 1,0'e azalmaktadır ve kranyuma en yakın sonucu PTFE vermektedir. Benzer bir durum küçük bir farkla He iyonları için de gözlenmektedir. He iyonlarının enerjisi terapötik enerjilerde arttıkça D_N/D_T değeri kranyumda neredeyse binde 1,0'de sabit kalırken, PTFE'de enerji arttıkça hızlı bir şekilde binde 1,25'in altında düşmektedir. Alümina ve Ti alaşımında her iki parçacık için de D_N/D_T değeri binde 1,5 üzerindedir. Bu durum gönderilen parçacığın türü, enerjisi ve hedef malzemenin yoğunluk ve atomik özelliklerine bağlı olarak nötron

üretim tesir kesitlerinin farklılık göstermesiyle açıklanabilir. D_N/D_T değerini karşılaştırdığımızda helyum iyonu değerinin protondan fazla olması tüm parçacıklar tarafından depolanan dozun artış oranına göre, nötronlar tarafından depolanan dozun artış oranının daha yüksek olduğu sonucu çıkarılabilir.



Şekil 4.30. Baş plaka fantomunda proton ve He iyonları için ikincil nötron dozunun toplam doza oranı

4.4. Karbon İyonu Işınlara Biyomalzemelerin Etkisi (Menzil ve İkincil Nötron)

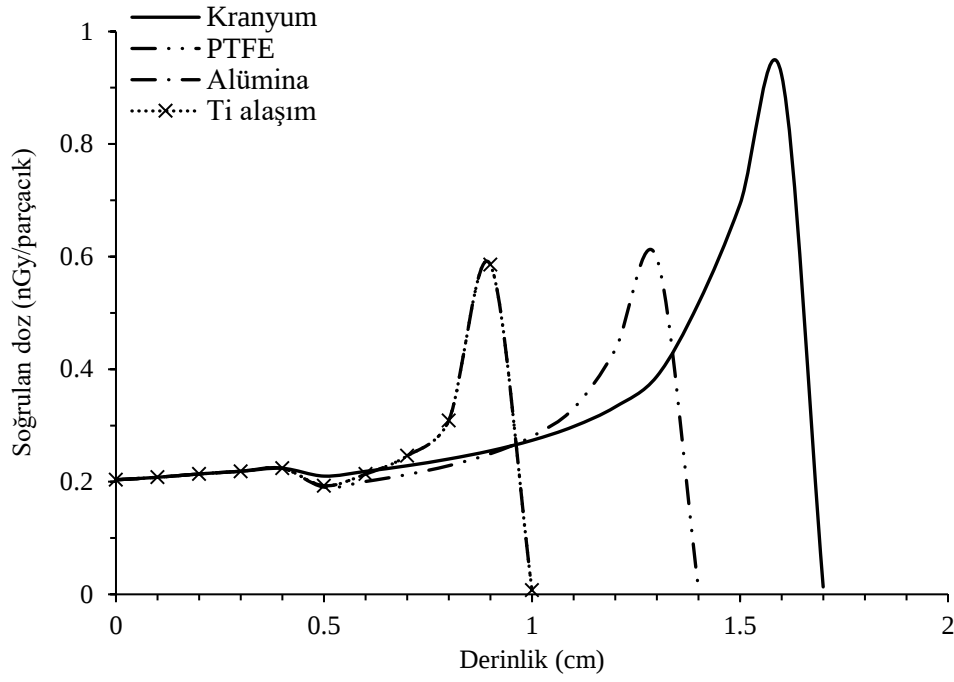
Kanser tedavisindeki son gelişmelere göre birinci hedef, çevredeki sağlıklı dokuyu korurken tümör hacminde depolanan enerjiyi mümkün olduğunca artırmak, ikinci hedef ise tümöre yönelik biyolojik hasarı artırmak (Clasie ve diğerleri, 2010). Terapötik x-ışınlarıyla karşılaştırıldığında, yüklü iyon ışınları, menzillerinin sonunda depolanan enerjideki önemli artış yani Bragg pik ve azaltılmış yanal penumbra nedeniyle birinci hedefi karşılamaya uygundur (Ferrari ve diğerleri, 2011). Klinik proton ve karbon iyonu ışınları, sonlu menzilleri nedeniyle foton ışınları tarafından elde edilenlerden daha üstün olan doz dağılımları sağlar. Bu üstünlük proton ve karbon iyon demetleri için benzerdir. Fakat karbon

iyon ışınları, proton veya yüksek enerjili x-ışınlarına kıyasla daha yüksek RBE sergiler, dolayısıyla ikinci hedefi karşılamaya uygundur (Zhou ve diğerleri, 2020). İki ışın arasındaki doz dağılım farkının sebebi, proton ışınlarının düşük, karbon iyon ışınlarının ise yüksek LET'e sahip olmasıdır. Karbon iyonları gibi daha ağır iyonlar, protonların olumlu fiziksel özelliklerini paylaşırlarken aynı zamanda ekstra biyolojik bir avantaja da sahiptirler. Biyolojik etkinlikleri, giriş kanalı boyunca düşük iken, ışın menziline sonunda artmaktadır. Alternatif bir strateji ise normal dokulara mümkün olduğunca azaltılmış dozu vermektir. Bu nedenle hedefte en yüksek doz dağılımı ve normal dokulara tolere edilebilecek kadar az doz vermek tercih sebebidir. C iyon ışınlarının yüksek LET ve yüksek RBE özelliklerinden elde edilen potansiyel kazanç radyasyon duyarlılığındaki varyasyona bağlıdır. Çizelge 4.7'de proton ve C iyonu ışınlarının aynı menzile karşılık gelen enerjileri ve Şekil 4.31-4.36'da bu enerjilere sahip parçacıkların derin doz eğrileri gösterilmektedir.

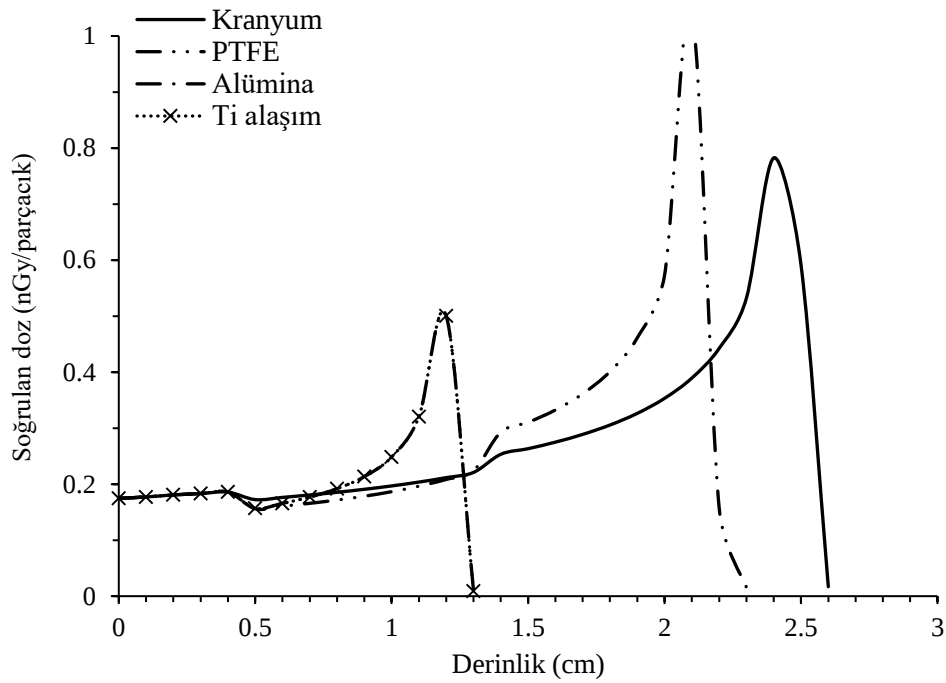
Çizelge 4.7. Baş plaka fantomunda proton ve C iyon ışınlarının menzilleri

Menzil (± 0.1 cm)	Proton enerjisi (MeV)	Karbon iyon enerjisi (MeV/u)
1,7	50	90
2,5	60	110
3,4	70	130
4,5	80	150
5,6	90	165
6,9	100	185

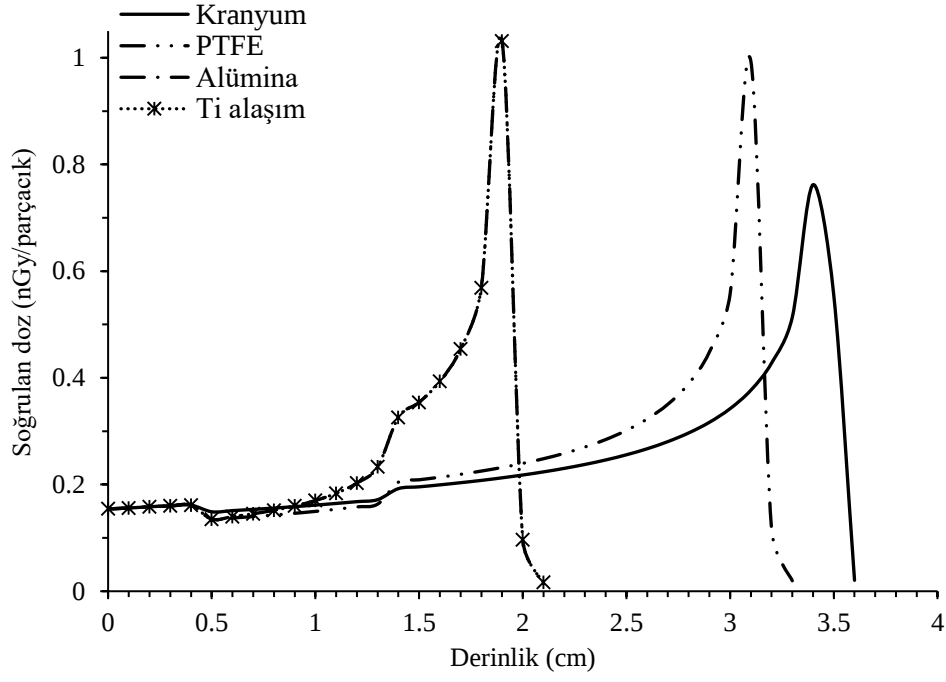
Derin doz eğrileri



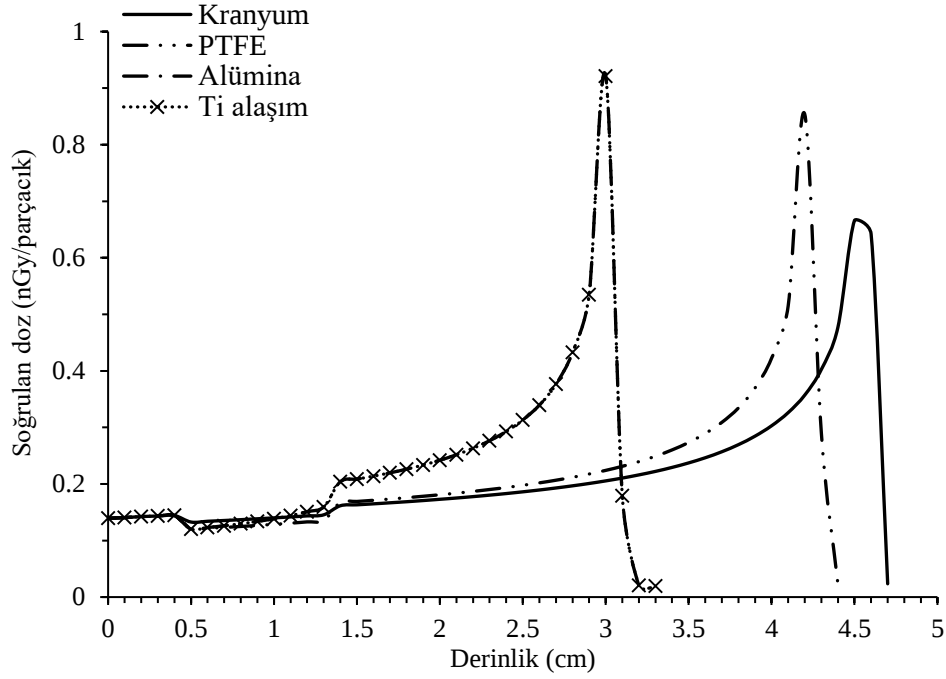
Şekil 4.31. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 90 MeV/u'lık C iyonu ışınının derin doz eğrisine etkisi



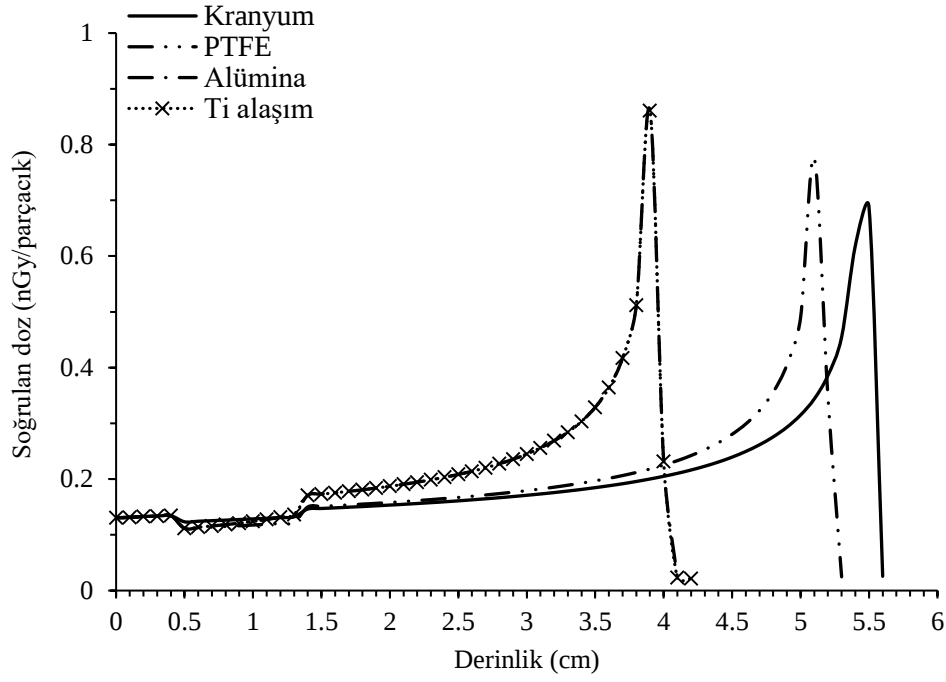
Şekil 4.32. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 110 MeV/u'lık C iyonu ışınının derin doz eğrisine etkisi



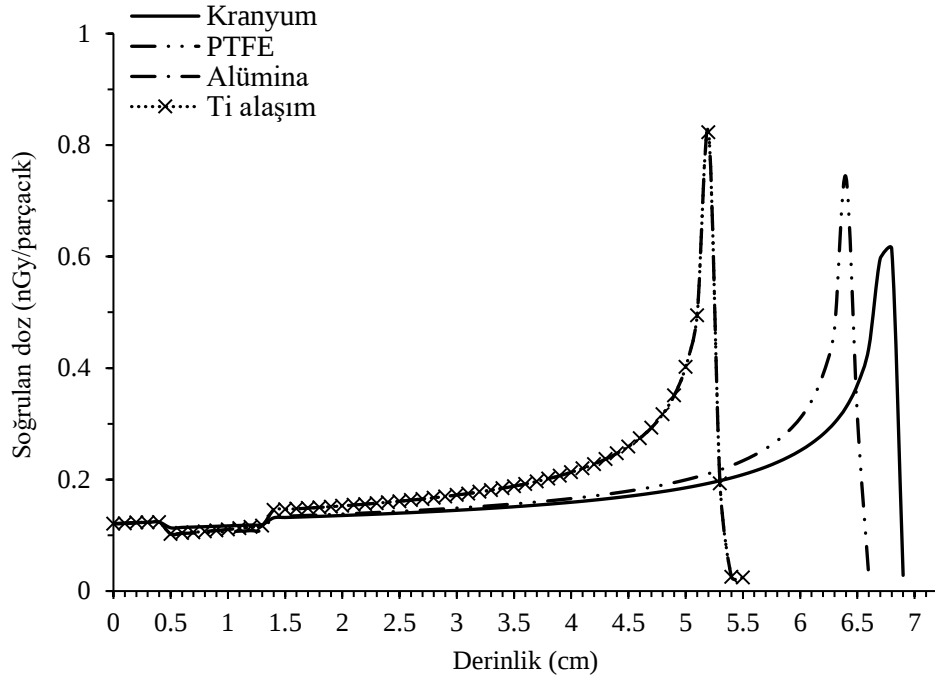
Şekil 4.33. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 130 MeV/u'lık C iyonu ışınının derin doz eğrisine etkisi



Şekil 4.34. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 150 MeV/u'lık C iyonu ışınının derin doz eğrisine etkisi



Şekil 4.35. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 165 MeV/u'lık C iyonu ışınının derin doz eğrisine etkisi



Şekil 4.36. Baş plaka fantomunda biyomalzemelerin 185 MeV/u'lık C iyonu ışınının derin doz eğrisine etkisi

Şekil 4.31-4.36'da biyomalzemenin yoğunluğu arttıkça C iyon ışınlarının menzillerinin beklenildiği gibi azaldığı görülmektedir. Ayrıca seçilen biyomalzemeler üzerinde soğurulan dozun kranyumda soğurulan dozdan az olduğu, bu nedenle biyomalzeme dışında kalan C

menzilleri için Bragg pik yüksekliklerinin kranyumdakinden daha fazla olduğu görülmektedir. Şekil 4.31 ve 4.32’de biyomalzeme içinde kalan karbon menzillerinde Bragg pik yüksekliğinin ciddi oranda düştüğünü açıkça sergilemektedir. Terapötik proton enerjilerinde elde edilen Bragg pik ve nötron verimleri için kranyuma en yakın sonuç veren PTFE, alümina, Ti alaşım biyomalzemeleri için C iyon ışınları menzilleri ve kranyuma göre değişimleri % farkları Çizelge 4.8’de verilmiştir.

Çizelge 4.8. Biyomalzeme içeren baş plaka fantomunda C iyon ışın menzilleri ve kranyuma göre farkları

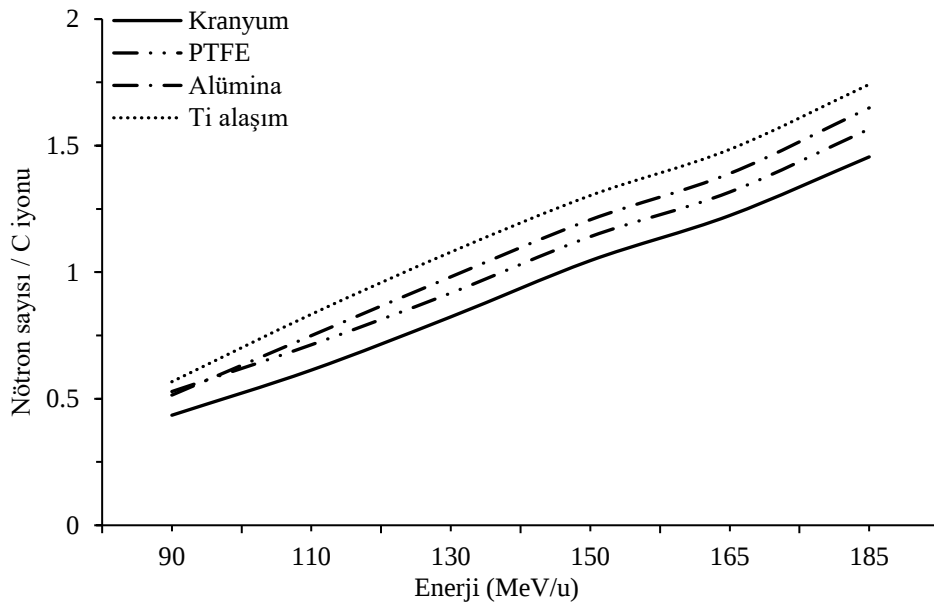
E (MeV/u)	Menzil (cm)						
	Kranyum	PTFE	% fark	Alümina	% fark	Ti alaşım	% fark
90	1,7	1,3	23,5	0,9	47,1	0,9	47,1
110	2,5	2,1	16,0	1,2	52,0	1,2	52,0
130	3,4	3,1	8,8	1,9	44,1	1,9	44,1
150	4,5	4,2	6,7	3,0	33,3	3,0	33,3
165	5,6	5,1	8,9	3,9	30,4	3,9	30,4
185	6,9	6,4	7,2	5,2	24,6	5,2	24,6

Baş plaka fantomunda kullanılan biyomalzemeler için C iyon ışını menzillerinin kranyuma göre %7,2-52 arasında azaldığı görülmektedir. Terapötik karbon iyon enerjisi arttıkça PTFE’li fantomda oluşan menzil kranyuma göre %24 farktan %7 farka kadar azalmaktadır. Alümina ve Ti alaşımında bu fark minimum %25 olmaktadır.

İkincil nötronlar

Karbon iyon tedavisinin avantajlarına rağmen ikincil parçacık üretimi dikkatle değerlendirilmelidir. Menzilleri boyunca, karbon iyonu ışınları daha hafif çekirdeklere parçalanır. Bu parçalar genellikle kararsız ve radyoaktiftir ve Bragg pikinin ötesine geçmeye devam etmektedir (Gunzert ve diğerleri, 2004). Klinik uygulamalarda kullanılan karbon iyonlarının enerjileri 400 MeV/u enerjiye kadar çıkar ve bu da dokularla birkaç olası etkileşime neden olur: Atomik elektronlarla Coulomb etkileşimleri, çekirdeklerle Coulomb etkileşimleri, nükleer reaksiyonlar ve Bremsstrahlung (Zhou ve diğerleri, 2020). Nükleer reaksiyonlar protonlar, döteronlar, tritonlar, daha ağır iyonlar ve nötronlar gibi çeşitli parçacıkların yayılmasına neden olmaktadır. Karbon iyon ışınlarının hasta dokuları ile

nükleer etkileşimlerinde yüzlerce MeV enerjiye sahip ikincil hızlı ve ultra hızlı nötronlar üretilmektedir (Marafini ve diğerleri, 2017). Tedavinin doğruluğunu ve kalite güvencesini iyileştirmek için, karbon iyon tedavileri planlanırken ikincil nötron bileşeni dikkate alınmalıdır. Şekil 4.37’de kranyum ve biyomalzemeler için C iyon ışınları tarafından baş plaka fantomunda üretilen ikincil nötron sayılarının değişimi gösterilmektedir. Proton ışınlarına benzer olarak biyomalzemenin yoğunluğu ve parçacık enerjisi arttıkça ikincil nötron üretimi karbon iyon ışınlarında da neredeyse lineer artmaktadır.



Şekil 4.37. Baş plaka fantomunda C iyonu başına üretilen ikincil nötron sayısı

Çizelge 4.9. Biyomalzeme içeren baş plaka fantomunda C iyonları başına ikincil nötron sayısı ve kranyuma göre farkları

Baş plaka fantomunda C iyonu başına nötron sayısı							
E (MeV/u)	Kranyum	PTFE	%fark	Alümina	%fark	Ti alaşım	%fark
90	0,435	0,528	21,5	0,514	18,3	0,567	30,4
110	0,613	0,713	16,3	0,749	22,2	0,834	36,0
130	0,824	0,918	11,4	0,982	19,2	1,079	31,1
150	1,046	1,140	9,1	1,207	15,5	1,303	24,6
165	1,224	1,317	7,6	1,390	13,6	1,485	21,3
185	1,456	1,566	7,6	1,649	13,3	1,742	19,7

Biyomalzeme kullanıldığında C iyon ışınları tarafından üretilen nötron sayıları ile kranyuma göre % farkları ise Çizelge 4.9’da verilmiştir.

Proton ışınlarında biyomalzemelerin ikincil nötron verimine etkisini inceledikten sonra kranyuma en yakın sonuç veren üç biyomalzemenin C iyon ışını kullanıldığındaki etkisi incelenmiştir. Biyomalzemenin yoğunluğu ve parçacık enerjisi arttıkça protonlarda olduğu gibi karbon iyon ışınlarında da ikincil nötron verimi artmaktadır. C iyonu başına üretilen ikincil nötron verimlerindeki kranyuma göre artış oranı %7,6-36 arasında değişmektedir. 90 MeV/u'lık C iyonunda kranyuma en yakın nötron üretimini %18 farkla alümina sergilerken, 110 MeV/u enerji ve üzerinde PTFE biyomalzemesi kranyuma en yakın sonuçları vermektedir ve enerji arttıkça fark %16'dan %8'e kadar düşmektedir. Alümina, kranyuma göre ortalama %15 daha fazla nötron üretimine sebep olurken, bu değer Ti alaşımında ortalama %25'in üzerindedir.

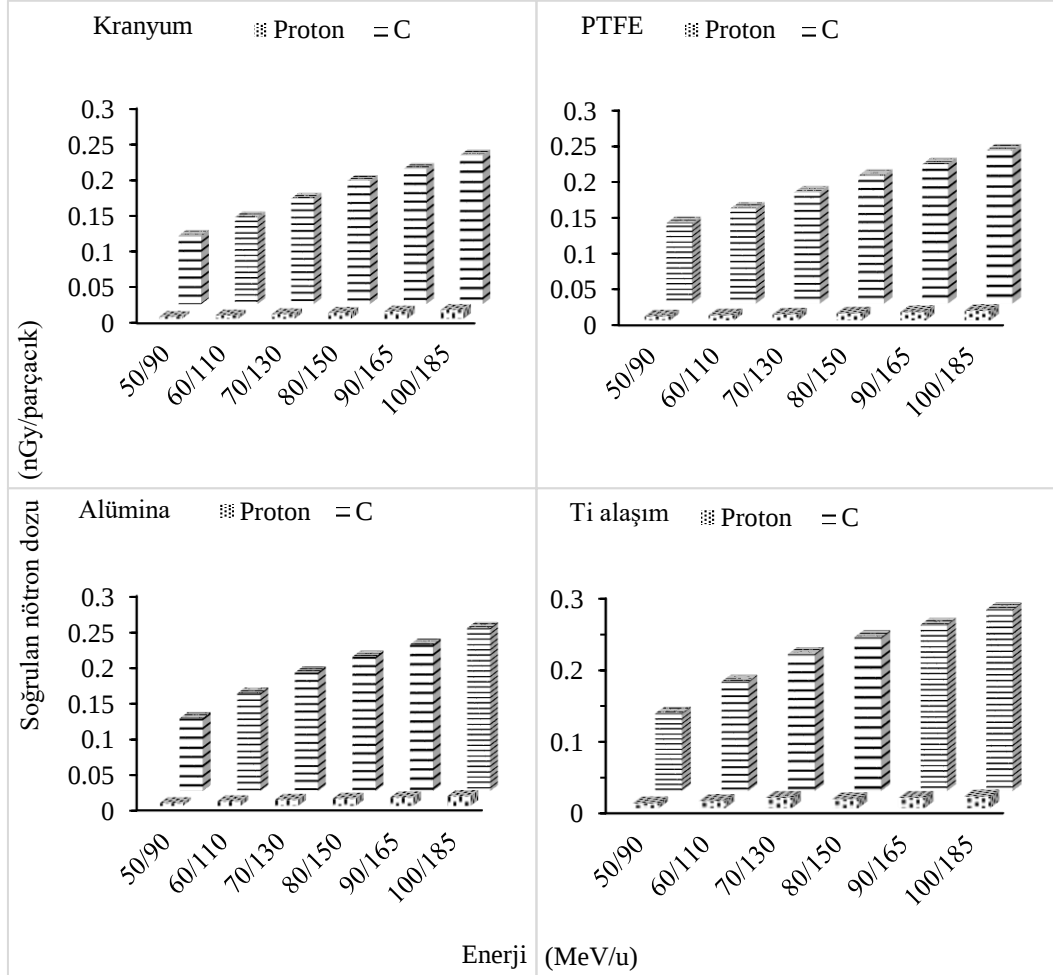
Yalnızca kranyum için baş plaka fantomunda aynı menzile sahip parçacıkların ürettiği ikincil nötronların değişimini incelediğimizde parçacık başına nötron verimleri ve artış oranları Çizelge 4.10'da verilmiştir.

Çizelge 4.10. Baş plaka fantomunda proton, He ve C iyon ışınları başına ikincil nötron sayısı

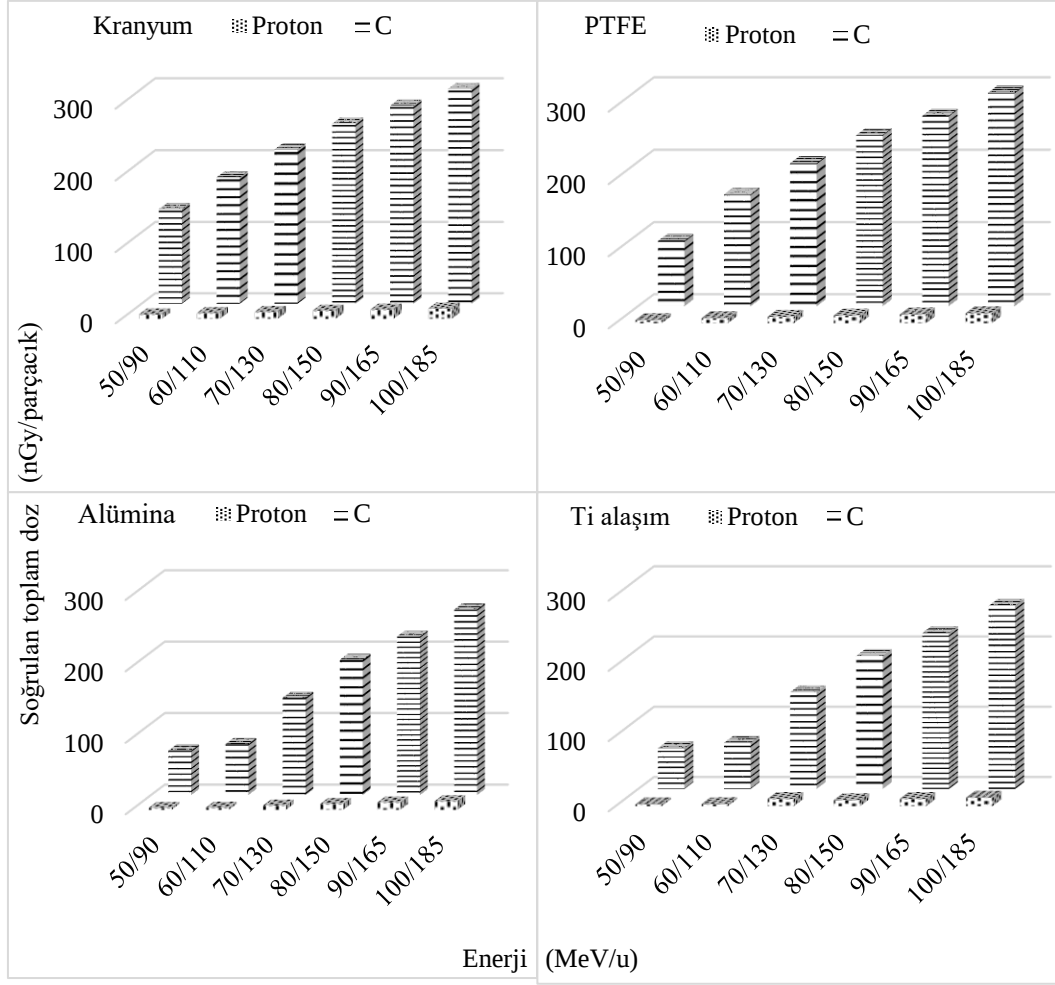
Parçacık başına nötron sayısı					
Enerji (MeV/u)	Proton	He	Artış	C	Artış
50/90	0,008	0,104	13,7	0,435	57,6
60/110	0,014	0,147	10,7	0,613	44,8
70/130	0,021	0,195	9,4	0,824	39,5
80/150	0,029	0,247	8,4	1,046	35,5
90/165	0,039	0,303	7,7	1,224	31,0
100/185	0,050	0,357	7,1	1,456	29,1

Kranyum için baş plaka fantomunda kullanılan He iyonları için ikincil nötron verimindeki artış protona göre 7,1-13,7 kat arasında değişmektedir. Bunun ana sebebi helyumun kütle numarasının protona göre 4 kat, yük miktarının ise 2 kat büyük olmasıdır. C iyonları için ikincil nötron verimindeki artış ise protona göre 29,1-57,6 kat arasında değişmektedir. Bunun ana sebebi ise karbonun kütle numarasının protona göre 12 kat, yük miktarının ise 6 kat büyük olmasıdır.

Nötronlar tarafından depolanan doz, üretilen nötron sayısı ile ilgilidir. Şekil 4.38 ve 4.39’da ikincil nötron kaynaklı dozlar ile toplam dozun enerji ve parçacık türüne göre değişimi gösterilmektedir. Şekil 4.40’da ise ikincil nötronlar tarafından depolanan dozun toplam doza oranı gösterilmektedir.

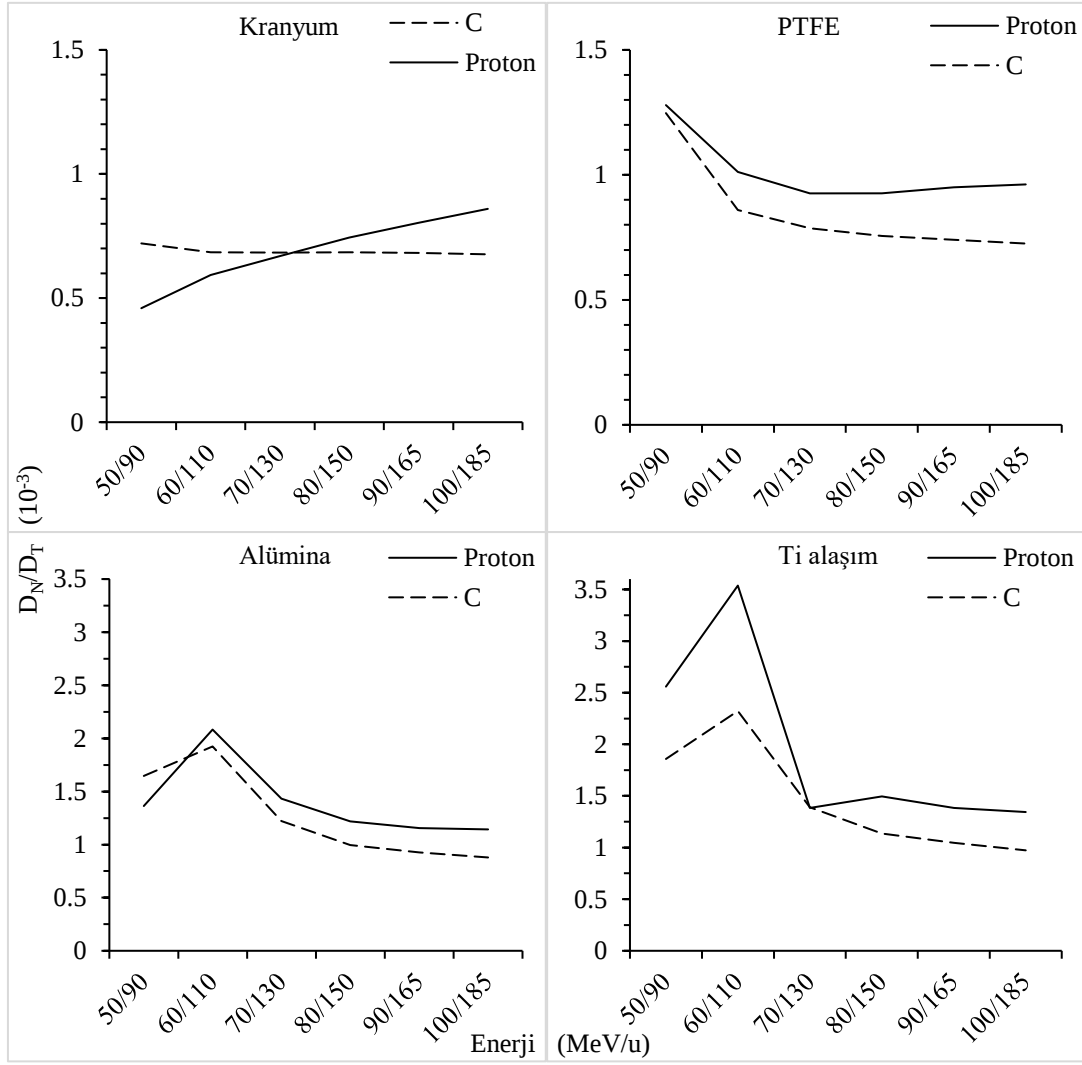


Şekil 4.38. Baş plaka fantomunda oluşan ikincil nötron dozunun C ve proton ışınlarına göre değişimi



Şekil 4.39. Baş plaka fantomunda soğurulan toplam dozun C ve proton ışınlarına göre değişimi

Gelen proton ve karbon iyonları baş plaka fantomuna gönderildiğinde parçacığın kütle numarası ve enerjisi arttıkça hedefte depolanan toplam doz ve nötron dozu neredeyse doğrusal olarak artmaktadır. Şekil 4.40'da ikincil nötronlardan kaynaklanan dozun tüm parçacıklar tarafından depolanan doza oranına baktığımızda sonuçlar protonlar için binde 0,5-3,5 arasında değişmekte iken C iyonları için binde 0,8-2,2 arasında değişmektedir. C iyonlarının enerjisi terapötik enerjilerde arttıkça D_N/D_T değeri kranyumda neredeyse binde 0,7'de sabit kalırken, PTFE'de enerji arttıkça hızlı bir şekilde binde 1,3'ün altında düşmektedir. Alümina ve Ti alaşımında her iki parçacık için de D_N/D_T değeri binde 1,0 üzerindedir. Ayrıca Alümina aynı menzile sahip proton ve karbon iyonları için neredeyse benzer oranlarda nötron üretimine sebep olmaktadır. D_N/D_T oranını karşılaştırdığımızda proton değerinin karbondan fazla olması tüm parçacıklar tarafından kaynaklanan dozun artış oranına göre nötronlar tarafından kaynaklanan dozun artış oranının daha yüksek olduğu anlamına gelmektedir.



Şekil 4.40. Baş plaka fantomunda proton ve C iyonları için ikincil nötron dozunun toplam doza oranı

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Radyasyon tedavisinde kullanılan parçacığın enerjisi arttıkça vücutta ulaştığı menzile de artmaktadır. Doku yerine tercih edilen bir malzemenin parçacık menziliindeki değişimine etkisini incelemek üzerine yaptığımız çalışmada seçilen 6 biyomalzeme (PTFE, alümina, Ti alaşım, NiTi alaşım, paslanmaz çelik ve CCM alaşım) için yoğunluk arttıkça baş plaka fantomunda proton ışın menzili beklendiği gibi azalmaktadır. 40-140 MeV enerjili protonlar için baş plaka fantomunda menzillerdeki azalış, seçilmiş 6 biyomalzeme için kranyuma göre %2,28-70,51 arasında gerçekleşmiştir. Kranyuma en yakın sonucu veren biyomalzeme PTFE için bu fark 40 MeV'de %15, 140 MeV'de %2 olmuştur. PTFE'den sonra en yakın sonuçlar, alümina ve Ti alaşım için kranyuma göre proton menziliindeki azalış 40 MeV'de %30, 140 MeV'de %11 olarak iki biyomalzeme için benzer çıkmıştır. En büyük yoğunluklu biyomalzeme CCM alaşım için ise 40-140 MeV arasındaki enerjilerde proton menzillerindeki azalış %27-40 arasında yüksek düzeyde değişmektedir. 50-100 MeV/u enerjili He iyon ışınlarının kranyuma en yakın sonucu veren üç biyomalzeme (PTFE, alümina ve Ti alaşım) için, menzillerin azalışı kranyuma göre %4,3-52 olarak gerçekleşmiştir. En fazla değişim 60 MeV/u enerjili He iyonları için alümina ve Ti alaşımında, en az değişim 100 MeV/u He iyonları için PTFE'de görülmüştür. Kranyuma göre 50 MeV/u enerjili He iyon ışınları için azalış %23,5 ve 100 MeV/u için %4,3 olarak en yakın sonuç PTFE biyomalzemesinde gözlenmiştir. 90-185 MeV/u enerjili C iyon ışınlarının üç biyomalzeme (PTFE, alümina ve Ti alaşım) için menzillerindeki azalış, kranyuma göre %7,2-52 olarak gerçekleşmiştir. En fazla değişim 110 MeV/u enerjili C iyonları için alümina ve Ti alaşımında, en az ise 185 MeV/u C iyonları için PTFE'de görülmüştür. Kranyuma göre 90 MeV/u enerjili C iyon ışınları için azalış %23,5 ve 185 MeV/u enerjili C iyon ışınları için %7,2 olarak elde edilmiştir. C iyon ışınları menzillerindeki azalışlar dikkate alındığında kranyuma en yakın sonucu veren biyomalzeme PTFE olmuştur.

Parçacıkların enerjisi arttıkça ikincil nötron verimi artmaktadır. Kranyum içeren baş plaka fantomunda 40 MeV enerjili protonlar için ikincil nötron verimi 0,003 n/p iken 140 MeV enerjili protonlar için 0,102 n/p'ye çıkmıştır. Bunun sebebi enerjisi artan yüklü parçacıkların vücuttaki atom çekirdekleriyle etkileşme olasılığının artmasıdır. 40-140 MeV enerjili protonlar için 6 biyomalzemenin (PTFE, alümina, Ti alaşım, NiTi alaşım, paslanmaz çelik ve CCM alaşım) ikincil nötron verimine etkisi incelendiğinde, proton başına üretilen ikincil

nötron verimlerindeki artış kranyuma göre %8,74-391 arasında gerçekleşmiştir. En yüksek artış oranı 40 MeV proton için CCM alaşımında görülürken en az artış 140 MeV proton için PTFE’de görülmüştür. Kranyuma en yakın sonucu veren PTFE için proton ışınlarında ikincil nötron artışı 40 MeV’de %153, 140 MeV’de %9 oranında gerçekleşmiştir. PTFE’den sonra en yakın sonucu veren alümina için 40 MeV proton ışınında % 58, 140 MeV proton ışınında %16 artış gözlenmiştir. Ti alaşımı için ise 40 MeV proton ışınında % 348, 140 MeV proton ışınında %38 artış gözlenmiştir.

50-100 MeV/u enerjili He iyon ışınları ile yapılan hesaplamalarda kranyuma en yakın sonuç veren PTFE, alümina ve Ti alaşım biyomalzemeleri için parçacık başına üretilen ikincil nötron sayısında artış oranı kranyuma göre %7-38,5 olarak gerçekleşmiştir. İkincil nötron üretimi PTFE için 100 MeV/u enerjili He iyon ışınlarında %7 en düşük, 50 MeV/u enerjili He iyon ışınlarında ise %38,5 en yüksek artış gerçekleşmiştir. 90-185 MeV/u enerjili C iyon ışınları ile yapılan hesaplamalarda kranyuma en yakın sonuç veren PTFE, alümina ve Ti alaşım için parçacık başına üretilen ikincil nötron sayısındaki artış oranı kranyuma göre %7,6-36 olarak gerçekleşmiştir. En düşük artış %7,6 ile PTFE için 185 MeV/u C iyonlarında, en yüksek artış oranı %36 ile Ti alaşım için 110 MeV/u C iyonlarında görülmüştür. İkincil nötron sayısındaki artış miktarları göz önüne alındığında, kranyuma en yakın sonuç veren PTFE için 90 MeV/u C iyonlarında %21,5, 185 MeV/u C iyonlarında %7,6 olarak gerçekleşmiştir.

Kranyum için aynı menzile ulaşan proton, He ve C iyonları tarafından baş plaka fantomunda oluşan parçacık başına ikincil nötron sayıları karşılaştırıldığında artış oranı 7,1-57,6 kat arasında değişmektedir. Sahip oldukları kütle ve yük miktarları nedeniyle ağır parçacıklar tarafından depolanan dozun fazla olması bir avantaj olabilir fakat gönderilen parçacıklar tarafından üretilen ikincil nötronlar ve nötronlardan kaynaklanan dozlar dikkate alınmalıdır.

Hadronlarla tedavide aynı derinlikteki hedefe ulaşabilen parçacık enerjileri dikkate alınmıştır. Çünkü aynı menzile sahip parçacıkları karşılaştırarak sonuçları yorumlamak daha sağlıklı kararlar vermimizi sağlayacaktır. Baş plaka fantomuna gönderilen parçacığı değiştirdiğimizde, hedefte depolanan doz ve meydana gelen ikincil nötronlar tarafından depolanan dozlar da artmaktadır. İkincil nötron dozunun toplam doza oranının (D_N/D_T) yüksek olması, seçilen enerji seviyesinde toplam doza göre ikincil nötron dozundaki artışın daha yüksek olduğu anlamına gelir. Bu da tedavide kullanılacak parçacığın ve enerjisinin

seçiminde ikincil n6tron dozunun g6z 6n6nde bulundurulması gereken bir parametre olduğunu g6sterir. 50-100 MeV enerjilerindeki protonlardan elde edilen sonuçlarda D_N/D_T değeri kranyum için binde 0,5-0,9 arasında, PTFE için binde 1,3-1, al6mina için binde 1,1-2,1 ve Ti alaşım için 1,34-3,5 arasında değişmektedir. 50-100 MeV/u enerjilerindeki He iyonlarından elde edilen sonuçlarda D_N/D_T değeri kranyum için binde 1-1,1, PTFE için binde 1,1-1,9, al6mina için binde 1,3-2,9 ve Ti alaşım için 1,4-3 arasında değişmektedir. 90-185 MeV/u enerjilerindeki C iyonlarından elde edilen sonuçlarda D_N/D_T değeri kranyum için seçilen enerjilerde yaklaşık binde 0,7 olarak, PTFE için binde 0,7-1,3, al6mina için binde 0,9-1,9 ve Ti alaşım için binde 1-2,3 arasında değişmektedir. Proton, He ve C iyonları için D_N/D_T değeri bakımından kranyuma en yakın sonuç veren biyomalzeme PTFE olmuştur.

Bu tez alışması PHITS MC benzetim kodunu kullanarak kraniyoplasti uygulanmasında kullanılan veya kullanılma potansiyeli olan biyomalzemelerin hem parçacık menzili hem de ikincil n6tron 6retimi bakımından değerlendirmesini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda 6ncelikle literat6rdeki su fantomunda proton ve He iyon ışınları menzilleri, baş plaka fantomunda Bragg eğrileri, depolanan doz ve ikincil n6tron verimleri ve son olarak su fantomunda proton ve C iyonlarının ikincil n6tron verimi sonuçları ile PHITS sonuçları karşılaştırılmıştır. Sonuçların tutarlılığı vurgulandıktan sonra kraniyoplasti uygulamalarında kullanılan ya da kullanılma ihtimali olan biyomalzemeler baş plaka fantomunda kranyum yerine tanımlanarak proton ışınlarıyla hesaplamalar yapılmıştır. 40-140 MeV enerjili proton sonuçlarında kranyuma en yakın sonuçlar veren biyomalzemeler PTFE, al6mina ve Ti alaşım olarak belirlenmiştir. Bu biyomalzemeler için kranyumdan hemen sonra 1,7-6,9 cm menzile ulaşan 50-100 MeV enerjili protonlarla aynı menzile sahip enerjilerde He ve C iyonlarının etkisi araştırılmıştır.

Sonuç olarak kranyum yerine tanımlanan biyomalzemenin yoğunluğu arttıķķa proton, He ve C iyon ışınlarının menzillerinde azalma g6r6lm6řt6r ve bu azalımlar terap6tik enerjiler için belirlenmiştir. ışınların doz dağılımlarının araştırıldığı literat6rdeki çalışmalar da sonuçlarımızı desteklemektedir (Chang ve diğerleri, 2020; Soltani-Nabipour ve diğerleri, 2020; Wroe ve diğerleri, 2005; Yonai ve Matsumoto, 2020).

Baş plaka fantomuna g6nderilen proton, He ve C iyonlarının enerjisi arttıķķa n6tron verimi artmıştır. Enerjiye bağlı ikincil n6tron alanının belirlendiği literat6rdeki çalışmalara sonuçlarımız uyumludur (Chaudhri, 2007; Englbrecht ve diğerleri, 2021; Jia ve diğerleri,

2014; Kurosawa, Nakao, ve diğerleri, 1999; Morávek ve Bogner, 2009; Tsai ve diğerleri, 2019). Ayrıca seçilen biyomalzemenin yoğunluğu arttıkça ikincil nötron veriminde de artış görülmüştür. Literatürdeki farklı malzemeler bombardıman edilerek yapılan bazı çalışmalar sonuçlarımızı desteklemektedir (Brenner ve diğerleri, 2009; Ferrari ve diğerleri, 2011; Heilbronn ve diğerleri, 2007).

Özetle MC benzetim çalışmamız, tek enerjili proton, He ve C iyonlarının kalem ışını olarak baş plaka fantomuna gönderilmesiyle ışınların menzillerindeki değişim ve ikincil nötron üretimine etkisine dayanmaktadır. Kranyuma en yakın sonuç veren biyomalzeme PTFE olarak belirlenmiştir. PTFE'den sonra en yakın sonuç veren diğer biyomalzemeler ise alümina ve Ti alaşımdır. Burada hangi biyomalzemenin hangi enerjide ne kadarlık bir menzile sahip olduğu ortaya konulduğu için, protezli bir hastanın tedavi planında ne kadarlık bir düzeltmeye ihtiyaç duyulacağı ön görülebilir. Elde ettiğimiz sonuçlar verilmek istenen doz ile ikincil nötronların soğurulma dozunun karşılaştırmasına imkân tanımaktadır. Böylece, hadron terapide kullanılacak parçacığın türünün ve hatta biyomalzemelerin belirlenmesine yardımcı olmaktadır. Aynı menzile ulaşan enerjilerdeki parçacıklardan kütle numarası yüksek olan ve yoğunluğu büyük olan biyomalzeme daha fazla nötron oluşumuna neden olmakta daha fazla nötron dozu bırakmaktadır.

Fotonlar, gama ışınları veya elektronlar gibi geleneksel radyasyonlar, tümörleri tedavi etmek için çeşitli fiziksel veya biyolojik dezavantajlara sahiptir. Bu nedenle geleneksel radyasyonların bazı eksikliklerinin üstesinden gelmek için protonlar ve iyonlar gibi yeni uygulamalara giderek daha fazla ilgi duyulmaktadır. Bu parçacık radyasyonları dokuda mükemmel fiziksel doz lokalizasyonu gösterir, ayrıca biyolojik etkiler açısından geleneksel radyasyonlara kıyasla düşük oksijen geliştirme oranı, yüksek göreceli biyolojik etkinlik değeri, radyasyon duyarlılığında daha büyük terapötik kazanç faktörü ve daha az hücre döngüsü bağımlılığı, daha küçük hücresel geri kazanım gibi çeşitli özellikler göstermektedirler. Proton ve karbon iyon ışınları, seçilen endikasyonlar için, x-ışını bazlı radyoterapiye göre umut verici ve üstün klinik sonuçlar elde eden harici radyoterapi tedavileri için klinik uygulamada kullanılmaktadır. He gibi diğer iyonlar, yakın zamanda parçacık terapi merkezlerinde kabul edilmiştir ve lineer enerji transferi ile C iyon ve proton ışınlarının radyobiyolojik etkinliği arasında iyi bir uyumu temsil etmektedir. Bu da gelişmiş tümör kontrol olasılığını sağlar ve normal doku komplikasyonu olasılığını en aza indirmektedir. Hâlihazırda kullanılan tüm proton, He ve C iyon ışınları, hedef hacmin

sınırında üstün doz dağılımı elde edilmesine izin verir, ancak doğru doz iletimi, foton tedavisine göre hastanın pozisyonuna ve anatomik yapısına duyarlıdır. Bu durum, hasta ışınlanması sırasında ışın menzili ve doz salınımından dolayı özel izleme tekniklerinin geliştirilmesini gerektirir. Fakat önerilen tüm yöntemlerde, hasta ile ışın etkileşimi tarafından oluşturulan ikincil nötronların etkisi göz önünde bulundurulmalıdır. Hadron tedavisi altında, parçacıklar tarafından üretilen ve hastaların organlarının korunamadığı yüksek nötron akısının, yeni birincil kanserlerin indüklenmesi de dâhil olmak üzere bazı zararlı etkilere neden olma potansiyeline sahip olduğuna işaret edilmektedir. Bu nötronlar, toplam doz eşdeğeri tahmininde ve tedavi planlamasında dikkate alınan hadronların gözlenen RBE'sini de etkilemektedir. Bu yüzden hadronlarla tedavi sırasında dokudan ikincil nötron üretimi konusunun ve etkilerinin iyice araştırılması tavsiye edilmektedir. İyon ışını tedavisi daha yaygın olarak kullanılabilir hale gelmesine rağmen, referans veriler oldukça azdır. Gittikçe daha fazla proton tesisi faaliyete geçtiğinden, karşılaştırılabilir dozimetrik parametrelere ihtiyaç doğmaktadır. Bu tez çalışmasında proton, helyum ve karbon iyon ışınları arasında MC tabanlı bir karşılaştırma sunuldu. Daha yüksek kütleleri nedeniyle helyum ve karbon iyonları, protonlara kıyasla daha yüksek pik değerine ve daha fazla ikincil nötron üretme potansiyeline sahiptir. Bu nedenle, iyonlar için benzetim ve değerlendirme sonuçlarımız, gelecekteki radyasyon onkolojisi değerlendirmeleri açısından bilgi sahibi olmamıza imkân tanımaktadır. Elde edilen veriler aynı zamanda iyonlar için bir kalem ışın modeline ilişkin daha ileri araştırmalarda temel olacaktır. Toplanan değerlerle, iyon ışınları ile tedavi planlama sürecine yönelik önemli bir adım gerçekleştirilmiştir.

Bu sonuçlar, hedefte veya fantomda nötron enerji spektrumlarını benzetim yapmak için bir nötron alanı belirlemenin klinik imkânlarla mümkün olmadığı yerlerde uygulanabilir olduğunu göstermektedir. Dünya genelinde ikincil nötron alanlarını belirlemek için deneysel doğrulamalar devam etmektedir. Benzetimi yapılan ikincil nötron üretimi alanlarının belirlenmesi sadece biyolojik deneyler için değil, aynı zamanda nötron dozimetrelerinin geliştirilmesi ve kalibrasyonu gibi fizik deneyleri için de faydalı olmaktadır. Bundan sonraki araştırmalarda ise plaka ve diğer fantom çeşitlerinde farklı MC benzetim kodları ile RBE bakımından hedefte veya yakınındaki bölgelerde soğurulan eşdeğer dozlar araştırılabilir.

KAYNAKLAR

- Abe, S., Watanebe, Y., Niita, K., and Sakamoto, Y. (2011). Implementation of a Forced Collision Method in the Estimation of Deposit Energy Distribution with the PHITS Code. *Progress in Nuclear Science and Technology*, 2, 477–480. <https://doi.org/10.15669/pnst.2.477>
- Abhay, S., and Haines, S. J. (1997). Repairing Holes in the Head: A History of Cranioplasty. *Neurosurgery*, 40(3), 588–603. <https://doi.org/10.1097/0006123-199703000-00033>
- Abolfath, R., Peeler, C. R., Newpower, M., Bronk, L., Grosshans, D., and Mohan, R. (2017). A model for relative biological effectiveness of therapeutic proton beams based on a global fit of cell survival data. *Scientific Reports*, 7(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08622-6>
- Agosteo, S., Birattari, C., Caravaggio, M., Silari, M., and Tosi, G. (1998). Secondary neutron and photon dose in proton therapy. *Radiotherapy and Oncology*, 48(3), 293–305. [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(98\)00049-8](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(98)00049-8)
- Agostinelli, S., Allison, J., Amako, K., Apostolakis, J., Araujo, H., Arce, P., Asai, M., Axen, D., Banerjee, S., Barrand, G., Behner, F., Bellagamba, L., Boudreau, J., Broglia, L., Brunengo, A., Burkhardt, H., Chauvie, S., Chuma, J., Chytrcek, R., ... Zschesche, D. (2003). GEANT4 - A simulation toolkit. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 506(3), 250–303. [https://doi.org/10.1016/S0168-9002\(03\)01368-8](https://doi.org/10.1016/S0168-9002(03)01368-8)
- Alkhaibary, A., Alharbi, A., Alnefaie, N., Aloraidi, A., and Khairy, S. (2020). Cranioplasty: A Comprehensive Review of the History, Materials, Surgical Aspects, and Complications. *World Neurosurgery*, 139, 445–452. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.04.211>
- Alves Junior, A., Hamamoto Filho, P., Palhares Neto, A., and Zanini, M. (2016). Biomaterials for Reconstruction of Cranial Defects. *Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia: Brazilian Neurosurgery*, 35(04), 291–295. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1592411>
- Amaldi, U., and Kraft, G. (2007). European developments in radiotherapy with beams of large radiobiological effectiveness. *Journal of Radiation Research*, 48, 27–41. <https://doi.org/10.1269/jrr.48.A27>
- Ando, K., and Kase, Y. (2009). Biological characteristics of carbon-ion therapy. *International Journal of Radiation Biology*, 85(9), 715–728. <https://doi.org/10.1080/09553000903072470>
- Ansarinejad, A., and Ferrari, A. (2015). Secondary particles produced by hadron therapy. *Iranian Journal of Medical Physics*, 12(2), 1–8. <https://doi.org/10.22038/ijmp.2015.4768>
- Attix, H. F. (2004). *Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry*. Weinheim: John Wiley and Sons, Inc. 4,8,9,10,27,34,124.

- Baiocco, G., Barbieri, S., Babini, G., Morini, J., Alloni, D., Friedland, W., Kundrát, P., Schmitt, E., Puchalska, M., Sihver, L., and Ottolenghi, A. (2016). The origin of neutron biological effectiveness as a function of energy. *Scientific Reports*, 6, 1–14. <https://doi.org/10.1038/srep34033>
- Barschall, H. H., Chadwick, M. B., Jones, D. T. L., Meulders, J. P., Schuhmacher, H., and Young, P. G. (2000). Nuclear Data for Neutron and Proton Radiotherapy and for Radiation Protection. *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements*, os32(2), 1–253. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/jicru/os32.2.Report63>
- Baskar, R., Lee, K. A., Yeo, R., and Yeoh, K. W. (2012). Cancer and radiation therapy: Current advances and future directions. *International Journal of Medical Sciences*, 9(3), 193–199. <https://doi.org/10.7150/ijms.3635>
- Behrens, R., and Hupe, O. (2015). Influence of the phantom shape (slab, cylinder or alderon) on the performance of an Hp(3) eye dosimeter. *Radiation Protection Dosimetry*, 168(4), 441–449. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncv366>
- Bert, C., and Durante, M. (2011). Motion in radiotherapy: Particle therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 56(16), 113–144. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/16/R01>
- Blakely, E. A., Ngo, F. Q. H., Curtis, S. B., and Tobias, C. A. (1984). *Heavy-Ion Radiobiology: Cellular Studies*, 11, 295–389. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-035411-5.50013-7>
- Boldrey, E. (1945). Stainless Steel Wire-Mesh in the Repair of Small Cranial Defects. *Annals of Surgery*, 121(6), 821–825. <https://doi.org/10.1097/00000658-194506000-00004>
- Bonfield, C. M., Kumar, A. R., and Gerszten, P. C. (2014). The history of military cranioplasty. *Neurosurgical Focus*, 36(4), 26–29. <https://doi.org/10.3171/2014.1.FOCUS13504>
- Bortfeld, T. (1997). An analytical approximation of the Bragg curve for therapeutic proton beams. *Medical Physics*, 24(12), 2024–2033. <https://doi.org/10.1118/1.598116>
- Boudard, A., Cugnon, J., David, J. C., Leray, S., and Mancusi, D. (2013). New potentialities of the Liège intranuclear cascade model for reactions induced by nucleons and light charged particles. *Physical Review C*, 87(1), 1–28. <https://doi.org/10.1103/PhysRevC.87.014606>
- Bourhaleb, F., Attili, A., and Russo, G. (2011). *Monte Carlo Simulations for Beam Delivery Line Design in Radiation Therapy with Heavy Ion Beams*. IntechOpen. 116. <https://doi.org/10.5772/15883>
- Bragg, W. H., and Kleeman, R. (1904). LXXIV. On the ionization curves of radium. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, 8(48), 726–738. <https://doi.org/10.1080/14786440409463246>

- Bragg, W. H., and Kleeman, R. (1905). XXXIX. On the α particles of radium, and their loss of range in passing through various atoms and molecules. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, 10(57), 318–340. <https://doi.org/10.1080/14786440509463378>
- Brahme, A. (2004). Recent advances in light ion radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 58(2), 603–616. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.09.034>
- Brenner, D. J., Elliston, C. D., Hall, E. J., and Paganetti, H. (2009). Reduction of the secondary neutron dose in passively scattered proton radiotherapy, using an optimized pre-collimator/collimator. *Physics in Medicine and Biology*, 54(20), 6065–6078. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/54/20/003>
- Butscher, A., Böhner, M., Hofmann, S., Gauckler, L., and Müller, R. (2011). Structural and material approaches to bone tissue engineering in powder-based three-dimensional printing. *Acta Biomaterialia*, 7(3), 907–920. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2010.09.039>
- Cabraja, M., Klein, M., and Lehmann, T. N. (2009). Long-term results following titanium cranioplasty of large skull defects. *Neurosurgical Focus*, 26(6), 1–7. <https://doi.org/10.3171/2009.3.FOCUS091>
- Carter, L. L., and Cashwell, E. D. (1975). Particle-Transport Simulation with the Monte Carlo Method. *Los Alamos Scientific Laboratory*. URL: <https://doi.org/10.2172/4167844> Son Erişim Tarihi: 18.10.2021.
- Castro, J. R. (1995). Results of heavy ion radiotherapy. *Radiation and Environmental Biophysics*, 34(1), 45–48. <https://doi.org/10.1007/BF01210545>
- Castro, J. R., Char, D. H., Petti, P. L., Daftari, I. K., Quivey, J. M., Singh, R. P., Blakely, E. A., and Phillips, T. L. (1997). 15 Years Experience With Helium Ion Radiotherapy for Uveal Melanoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 39(5), 989–996. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(97\)00494-X](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(97)00494-X)
- Castro, J. R., Linstadt, D. E., Bahary, J. P., Petti, P. L., Daftari, I., Collier, J. M., Gutin, P. H., Gauger, G., and Phillips, T. L. (1994). Experience in charged particle irradiation of tumors of the skull base: 1977-1992. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 29(4), 647–655. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(94\)90550-9](https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)90550-9)
- Cecil, R. A., Anderson, B. D., Baldwin, A. R., Madey, R., Galonsky, A., Miller, P., Young, L., and Waterman, F. M. (1980). Neutron angular and energy distributions from 710-MeV alphas stopping in water, carbon, steel, and lead, and 640-MeV alphas stopping in lead. *Physical Review C*, 21(6), 2471–2484. <https://doi.org/10.1103/PhysRevC.21.2471>

- Chadwick, M. B., Young, P. G., Chiba, S., Frankle, S. C., Hale, G. M., Hughes, H. G., Koning, A. J., Little, R. C., MacFarlane, R. E., Prael, R. E., and Waters, L. S. (1999). Cross-Section Evaluations to 150 MeV for Accelerator-Driven Systems and Implementation in MCNPX. *Nuclear Science and Engineering*, 131(2–3), 293–328. <https://doi.org/10.13182/nse98-48>
- Chang, K. P., Hsieh, H. H., Chao, T. C., and Wu, C. H. (2020). Effects of modulation materials for lung dose distribution in proton therapy. *Radiation Physics and Chemistry*, 167, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2019.04.014>
- Chatterjee, N., and Walker, G. C. (2017). Review Article. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 58(5), 235–263. <https://doi.org/10.1002/em>
- Chaudhri, M. A. (2007). Neutron production from patients during therapy with bremsstrahlung and hadrons: Are there potential risks with hadrons, especially with carbon ions? *IFMBE Proceedings*, 14(1), 2207–2210. https://doi.org/10.1007/978-3-540-36841-0_557
- Chetty, I. J., Curran, B., Cygler, J. E., DeMarco, J. J., Ezzell, G., Faddegon, B. A., Kawrakow, I., Keall, P. J., Liu, H., Ma, C. M. C., Rogers, D. W. O., Seuntjens, J., Sheikh-Bagheri, D., and Siebers, J. V. (2007). Report of the AAPM Task Group No. 105: Issues associated with clinical implementation of Monte Carlo-based photon and electron external beam treatment planning. *Medical Physics*, 34(12), 4818–4853. <https://doi.org/10.1118/1.2795842>
- Chu, W. T., Ludewigt, B. A., and Renner, T. R. (1993). Instrumentation for treatment of cancer using proton and light-ion beams. *Review of Scientific Instruments*, 64(8), 2055–2122. <https://doi.org/10.1063/1.1143946>
- Clasie, B., Wroe, A., Kooy, H., Depauw, N., Flanz, J., Paganetti, H., and Rosenfeld, A. (2010). Assessment of out-of-field absorbed dose and equivalent dose in proton fields. *Medical Physics*, 37(1), 311–321. <https://doi.org/10.1118/1.3271390>
- Combs, S. E., Jäkel, O., Haberer, T., and Debus, J. (2010). Particle therapy at the Heidelberg Ion Therapy Center (HIT) - Integrated research-driven university-hospital-based radiation oncology service in Heidelberg, Germany. *Radiotherapy and Oncology*, 95(1), 41–44. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.02.016>
- Cui, C., Hu, B. M., Zhao, L., and Liu, S. (2011). Titanium alloy production technology, market prospects and industry development. *Materials and Design*, 32(3), 1684–1691. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2010.09.011>
- Davidson, C. (1966). The Oxygen Effect in Radiotherapy. *Oncologia*, 20(1), 18–29.
- Degiovanni, A., and Amaldi, U. (2015). History of hadron therapy accelerators. *Physica Medica*, 31(4), 322–332. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2015.03.002>
- Delinder, K. W., Khan, R., and Gräfe, J. L. (2020). Neutron activation of gadolinium for ion therapy: a Monte Carlo study of charged particle beams. *Scientific Reports*, 10(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70429-9>

- Ekinci, F., ve Bölükdemir, M. H. (2019). Baş Plaka Fantomunda Kullanılan Biyomalzemelerde Oluşan İkinci Pikin Proton Bragg Pikine Etkisi. *Journal of Polytechnic*, 0900(1), 129–136. <https://doi.org/10.2339/politeknik.523001>
- Englbrecht, F. S., Trinkl, S., Mares, V., Rühm, W., Wielunski, M., Wilkens, J. J., Hillbrand, M., and Parodi, K. (2021). A comprehensive Monte Carlo study of out-of-field secondary neutron spectra in a scanned-beam proton therapy gantry room. *Zeitschrift Fur Medizinische Physik*, 31(2), 215–228. <https://doi.org/10.1016/j.zemedi.2021.01.001>
- Ertner, D. S., and Tsujii, H. (2007). Particle radiation therapy using proton and heavier ion beams. *Journal of Clinical Oncology*, 25(8), 953–964. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.7816>
- Farah, J., Mares, V., Romero-Expósito, M., Trinkl, S., Domingo, C., Dufek, V., Klodowska, M., Kubancak, J., Knežević, L., Liszka, M., Majer, M., Miljanić, S., Ploc, O., Schinner, K., Stolarczyk, L., Trompier, F., Wielunski, M., Olko, P., and Harrison, R. M. (2015). Measurement of stray radiation within a scanning proton therapy facility: EURADOS WG9 intercomparison exercise of active dosimetry systems. *Medical Physics*, 42(5), 2572–2584. <https://doi.org/10.1118/1.4916667>
- Feroze, A. H., Walmsley, G. G., Choudhri, O., Lorenz, H. P., Grant, G. A., and Edwards, M. S. B. (2015). Evolution of cranioplasty techniques in neurosurgery: historical review, pediatric considerations, and current trends. *Journal of Neurosurgery*, 123, 1098–1107. <https://doi.org/10.3171/2014.11.JNS14622>. Disclosure
- Ferrari, A., Ferrarini, M., and Pelliccioni, M. (2011). Secondary particle yields from 400 MeV/u carbon ion and 250 MeV proton beams incident on thick targets. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 269(13), 1474–1481. <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2011.04.003>
- Ferrari, A., Sala, P. R., Fasso, A., and Ranft, J. (2005). FLUKA: A multi-particle transport code. *SLAC National Accelerator Laboratory*. URL: <https://doi.org/10.2172/877507> Son Erişim Tarihi: 28.07.2021.
- Fippel, M., and Kawrakow, I. (2000). Investigation of variance reduction techniques for Monte Carlo photon dose calculation using XVMC. *Physics in Medicine and Biology*, 45, 2163–2183. <http://www.iop.org/EJ/article/0031-9155/45/8/308/m00808.pdf>
- Flanigan, P., Kshetry, V. R., and Benzel, E. C. (2014). World war II, tantalum, and the evolution of modern cranioplasty technique. *Neurosurgical Focus*, 36(4), 1–11. <https://doi.org/10.3171/2014.2.FOCUS13552>
- Furihata, S. (2000). Statistical analysis of light fragment production from medium energy proton-induced reactions. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 171(3), 251–258. [https://doi.org/10.1016/S0168-583X\(00\)00332-3](https://doi.org/10.1016/S0168-583X(00)00332-3)

- Furukawa, T., Inaniwa, T., Sato, S., Shirai, T., Mori, S., Takeshita, E., Mizushima, K., Himukai, T., and Noda, K. (2010). Moving target irradiation with fast rescanning and gating in particle therapy. *Medical Physics*, 37(9), 4874–4879. <https://doi.org/10.1118/1.3481512>
- Furuta, T., Sato, T., Han, M. C., Yeom, Y. S., Kim, C. H., Brown, J. L., and Bolch, W. E. (2017). Implementation of tetrahedral-mesh geometry in Monte Carlo radiation transport code PHITS. *Physics in Medicine and Biology*, 62(12), 4798–4810. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aa6b45>
- Ganesh, B. K. C., Ramanaih, N., and Chandrasekhar Rao, P. V. (2012). Dry sliding wear behavior of Ti-6Al-4V implant alloy subjected to various surface treatments. *Transactions of the Indian Institute of Metals*, 65(5), 425–434. <https://doi.org/10.1007/s12666-012-0147-4>
- García-Pareja, S., Lallena, A. M., and Salvat, F. (2021). Variance-Reduction Methods for Monte Carlo Simulation of Radiation Transport. *Frontiers in Physics*, 9, 1–13. <https://doi.org/10.3389/fphy.2021.718873>
- Giacometti, V., Battistoni, G., De Simoni, M., Dong, Y., Fischetti, M., Gioscio, E., Mattei, I., Mirabelli, R., Patera, V., Sarti, A., Sciubba, A., Traini, G., Valle, S. M., and Marafini, M. (2018). Characterisation of the MONDO detector response to neutrons by means of a FLUKA Monte Carlo simulation. *Radiation Measurements*, 119, 144–149. <https://doi.org/10.1016/j.radmeas.2018.10.006>
- Gioscio, E., Battistoni, G., Bochetti, A., De Simoni, M., Dong, Y., Fischetti, M., Mattei, I., Mirabelli, R., Muraro, S., Patera, V., Sarti, A., Schiavi, A., Sciubba, A., Toppi, M., Traini, G., Valle, S. M., and Marafini, M. (2020). Development of a novel neutron tracker for the characterisation of secondary neutrons emitted in Particle Therapy. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 958, 1 – 4. <https://doi.org/10.1016/j.nima.2019.162862>
- Gordon, D. S., and Blair, G. A. S. (1974). Titanium Cranioplasty. *British Medical Journal*, 2(5917), 478–481. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5917.478>
- Grant, F. C., and Norcross, N. C. (1939). Repair of Cranial Defects By Cranioplasty. *Annals of Surgery*, 110(4), 488–512.
- Grimes, D. R., Warren, D. R., and Partridge, M. (2017). An approximate analytical solution of the Bethe equation for charged particles in the radiotherapeutic energy range. *Scientific Reports*, 7(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10554-0>
- Grosshans, D. R., Zhu, X. R., Melancon, A., Allen, P. K., Poenisch, F., Palmer, M., McAleer, M. F., McGovern, S. L., Gillin, M., Demonte, F., Chang, E. L., Brown, P. D., and Mahajan, A. (2014). Spot Scanning proton therapy for malignancies of the base of skull: Treatment planning, acute toxicities, and preliminary clinical outcomes. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 90(3), 540–546. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.07.005>

- Grün, R., Friedrich, T., Krämer, M., Zink, K., Durante, M., Engenhardt-Cabillic, R., and Scholz, M. (2015). Assessment of potential advantages of relevant ions for particle therapy: A model based study. *Medical Physics*, 42(2), 1037–1047. <https://doi.org/10.1118/1.4905374>
- Gudowska, I., and Sobolevsky, N. (2005). Simulation of secondary particle production and absorbed dose to tissue in light ion beams. *Radiation Protection Dosimetry*, 116(1–4), 301–306. <https://doi.org/10.1093/rpd/nci023>
- Gudowska, and Sobolevsky, N. (2006). Calculations of particle and heavy ion interactions with space shielding materials using the SHIELD-HIT transport code. *Radiation Measurements*, 41(9–10), 1091–1096. <https://doi.org/10.1016/j.radmeas.2006.05.026>
- Gunzert-Marx, K., Iwase, H., Schardt, D., and Simon, R. S. (2008). Secondary beam fragments produced by 200 MeV u-1 12C ions in water and their dose contributions in carbon ion radiotherapy. *New Journal of Physics*, 10, 1–21. <https://doi.org/10.1088/1367-2630/10/7/075003>
- Gunzert, K., Schardt, D., and Simon, R. (2004). Fast neutrons produced by nuclear fragmentation in treatment irradiations with 12C beam. *Radiation Protection Dosimetry*, 110(1–4), 595–600. <https://doi.org/10.1093/rpd/nch138>
- Haberer, T., Becher, W., Schardt, D., and Kraft, G. (1993). Magnetic scanning system for heavy ion therapy. *Nuclear Inst. and Methods in Physics Research, A*, 330(1–2), 296–305. [https://doi.org/10.1016/0168-9002\(93\)91335-K](https://doi.org/10.1016/0168-9002(93)91335-K)
- Hälg, R. A., Besserer, J., Boschung, M., Mayer, S., Lomax, A. J., and Schneider, U. (2014). Measurements of the neutron dose equivalent for various radiation qualities, treatment machines and delivery techniques in radiation therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 59(10), 2457–2468. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/10/2457>
- Hall, E. J., and Giaccia, A. J. (2012). *Radiobiology for the Radiologist* (Seventh edition). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 5,9,106.
- Halperin, E. C. (2006). Particle therapy and treatment of cancer. *Lancet Oncology*, 7(8), 676–685. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70795-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70795-1)
- Hanasono, M. M., Goel, N., and DeMonte, F. (2009). Calvarial reconstruction with polyetheretherketone implants. *Annals of Plastic Surgery*, 62(6), 653–655. <https://doi.org/10.1097/SAP.0b013e318184abc7>
- Harris, D. A., Fong, A. J., Buchanan, E. P., Monson, L., Khechoyan, D., and Lam, S. (2014). History of synthetic materials in alloplastic cranioplasty. *Neurosurgical Focus*, 36(4), 1 - 5. <https://doi.org/10.3171/2014.2.FOCUS13560>
- Heilbronn, L., Cary, R. S., Cronqvist, M., Deák, F., Frankel, K., Galonsky, A., Holabird, K., Horvath, Á., Kiss, Á., Kruse, J., Ronningen, R. M., Schelin, H., Seres, Z., Stronach, C. E., Wang, J., Zecher, P., and Zeitlin, C. (1999). Neutron yields from 155 MeV/nucleon carbon and helium stopping in aluminum. *Nuclear Science and Engineering*, 132(1), 1–15. <https://doi.org/10.13182/NSE98-41>

- Heilbronn, L., Zeitlin, C. J., Iwata, Y., Murakami, T., Iwase, H., Nakamura, T., Nunomiya, T., Sato, H., Yashima, H., Ronningen, R. M., and Ieki, K. (2007). Secondary neutron-production cross sections from heavy-ion interactions between 230 and 600 MeV/nucleon. *Nuclear Science and Engineering*, 157(2), 142–158. <https://doi.org/10.13182/NSE07-A2719>
- Hendricks, J. S., Adams, K. J., Booth, T. E., Briesmeister, J. F., Carter, L. L., Cox, L. J., Favorite, J. A., Forster, R. A., McKinney, G. W., and Prael, R. E. (2000). Present and future capabilities of MCNP. *Applied Radiation and Isotopes*, 53(4–5), 857–861. [https://doi.org/10.1016/S0969-8043\(00\)00231-1](https://doi.org/10.1016/S0969-8043(00)00231-1)
- Hill, C. S., Luoma, A. M. V., Wilson, S. R., and Kitchen, N. (2012). Titanium cranioplasty and the prediction of complications. *British Journal of Neurosurgery*, 26(6), 832–837. <https://doi.org/10.3109/02688697.2012.692839>
- IAEA. (2000). *Technical Reports Series No.398*. Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy. *International Atomic Energy Agency*. URL: https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/TRS398_scr.pdf Son Erişim Tarihi: 16.04.2021.
- ICRP. (1991). 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *Annals of the ICRP*, 21(1–3). URL: https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/ANIB_21_1-3 Son Erişim Tarihi: 10.08.2021
- Iwamoto, Y., Meigo, S. ichiro, and Hashimoto, S. (2020). Estimation of reliable displacements-per-atom based on athermal-recombination-corrected model in radiation environments at nuclear fission, fusion, and accelerator facilities. *Journal of Nuclear Materials*, 538, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.jnucmat.2020.152261>
- Iwamoto, Y., Sato, T., Hashimoto, S., Ogawa, T., Furuta, T., Abe, S. I., Kai, T., Matsuda, N., Hosoyamada, R., and Niita, K. (2017). Benchmark study of the recent version of the PHITS code. *Journal of Nuclear Science and Technology*, 54(5), 617–635. <https://doi.org/10.1080/00223131.2017.1297742>
- Iwata, Y., Kadowaki, T., Uchiyama, H., Fujimoto, T., Takada, E., Shirai, T., Furukawa, T., Mizushima, K., Takeshita, E., Katagiri, K., Sato, S., Sano, Y., and Noda, K. (2010). Multiple-energy operation with extended flattops at HIMAC. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 624(1), 33–38. <https://doi.org/10.1016/j.nima.2010.09.016>
- İnternet: ENLIGHT (2021). *The European Network For Light Ion Hadron Therapy*. URL: <https://enlight.web.cern.ch/history-of-hadron-therapy> Son Erişim Tarihi: 04.09.2021.
- İnternet: MatWeb (2021). *Material Property Data*. URL: <http://www.matweb.com/index.aspx> Son Erişim Tarihi: 13.01.2021.
- İnternet: PTCOG (2021). *Particle Therapy Co-Operative Group*. URL: <https://www.ptcog.ch/> Son Erişim Tarihi: 18.09.2021.

- Internet: Radiologykey (2021). *Radiologykey*. URL: <https://radiologykey.com/physical-rationale-for-proton-therapy-and-elements-to-build-a-clinical-center/> Son Erişim Tarihi: 25.11.2021.
- Jadrníčková, I., Spurný, F., and Molokanov, A. G. (2007). Contribution of secondary particles to the dose in ^{12}C radiotherapy and other heavy ion beams. *Radiation Protection Dosimetry*, 126(1–4), 657–659. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncm133>
- Jaffray, D. A. (2012). Image-guided radiotherapy: From current concept to future perspectives. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 9(12), 688–699. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.194>
- Jäkel, O. (2019). Physical advantages of particles: protons and light ions. *The British Journal of Radiology*, 93(1107), 1–10. <https://doi.org/10.1259/bjr.20190428>
- Jette, D., and Chen, W. (2011). Creating a spread-out Bragg peak in proton beams. *Physics in Medicine and Biology*, 56(11). <https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/11/N01>
- Jia, S. B., Hadizadeh, M. H., Mowlavi, A. A., and Loushab, M. E. (2014). Evaluation of energy deposition and secondary particle production in proton therapy of brain using a slab head phantom. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, 19(6), 376–384. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2014.04.008>
- Kaderka, R., Schardt, D., Durante, M., Berger, T., Ramm, U., Licher, J., and Tessa, C. La. (2012). Out-of-field dose measurements in a water phantom using different radiotherapy modalities. *Physics in Medicine and Biology*, 57(16), 5059–5074. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/16/5059>
- Kajimoto, T., Tanaka, K., Endo, S., Kamada, S., Tanaka, H., Takada, M., and Hamano, T. (2021). Double differential cross sections of neutron production by 135 and 180 MeV protons on A-150 tissue-equivalent plastic. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 487(11), 38–44. <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2020.11.014>
- Kalos, M. H., and Whitlock, P. A. (2008). *Monte Carlo Methods* (Second Revised and Enlarged Edition). Weinheim: Wiley-Vch Verlag GmbH and Co. 1.
- Kamada, T., Tsujii, H., Blakely, E. A., Debus, J., De Neve, W., Durante, M., Jäkel, O., Mayer, R., Orecchia, R., Pötter, R., Vatnitsky, S., and Chu, W. T. (2015). Carbon ion radiotherapy in Japan: An assessment of 20 years of clinical experience. *The Lancet Oncology*, 16(2), 93–100. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70412-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70412-7)
- Kantemiris, I., Karaikos, P., Papagiannis, P., and Angelopoulos, A. (2011). Dose and dose averaged LET comparison of ^1H , ^4He , ^6Li , ^8Be , ^{10}B , ^{12}C , ^{14}N , and ^{16}O ion beams forming a spread-out Bragg peak. *Medical Physics*, 38(12), 6585–6591. <https://doi.org/10.1118/1.3662911>

- Kawaguchi, T., Hosoda, K., Shibata, Y., and Koyama, J. (2003). Expanded polytetrafluoroethylene membrane for prevention of adhesions in patients undergoing external decompression and subsequent cranioplasty. *Neurologia Medico-Chirurgica*, 43(6), 320–323. <https://doi.org/10.2176/nmc.43.320>
- Kawrakow, I. (2000). Accurate condensed history Monte Carlo simulation of electron transport. I. EGSnrc, the new EGS4 version. *Medical Physics*, 27(3), 485–498. <https://doi.org/10.1118/1.598917>
- Kempe, J., Gudowska, I., and Brahme, A. (2007). Depth absorbed dose and LET distributions of therapeutic ^1H , ^4He , ^7Li , and ^{12}C beams. *Medical Physics*, 34(1), 183–192. <https://doi.org/10.1118/1.2400621>
- Khan, F. M., and Gibbons, J. P. (2014). *Khan's the Physics of Radiation Therapy* (Fifth edition). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 71.
- Khelfaoui, F., and Babahani, O. (2019). How to Use the Monte Carlo Simulation Technique? Application: A Study of the Gas Phase during Thin Film Deposition. *Theory, Application, and Implementation of Monte Carlo Method in Science and Technology*, 5, 1–21. <https://doi.org/10.5772/intechopen.88559>
- Kienbock, R. (1906). On the Quantimetric Method. *Archives of The Roentgen Ray*, 11(1), 17–20. <https://doi.org/10.1259/arr.1906.0005>
- Knoll, G. F. (2010). *Radiation Detection and Measurement* (Fourth Edition). Hoboken: John Wiley and Sons, Inc. 53.
- Kobayashi, S., Hara, H., Okudera, H., Takemae, T., and Sugita, K. (1987). Usefulness of ceramic implants in neurosurgery. In *Neurosurgery*, 21(5), 751–755. <https://doi.org/10.1227/00006123-198711000-00032>
- Koehler, A. M., Schneider, R., J., and Sisterson, J., M. (1977). Koehler1977.pdf. *Medical Physics*, 4(4), 297–301.
- Kooy, H. M., Clasié, B. M., Lu, H. M., Madden, T. M., Bentefour, H., Depauw, N., Adams, J. A., Trofimov, A. V., Demaret, D., Delaney, T. F., and Flanz, J. B. (2010). A Case Study in Proton Pencil-Beam Scanning Delivery. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 76(2), 624–630. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.06.065>
- Kooy, H. M., Schaefer, M., Rosenthal, S., and Bortfeld, T. (2003). Monitor unit calculations for range-modulated spread-out Bragg peak fields. *Physics in Medicine and Biology*, 48(17), 2797–2808. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/48/17/305>
- Kraft, G. (1998). Radiotherapy with heavy ions: Radiobiology, clinical indications and experience at GSI, Darmstadt. *Tumori*, 84(2), 200–204. <https://doi.org/10.1177/030089169808400217>
- Kraft, G. (2000). Tumor therapy with heavy charged particles. *Progress in Particle and Nuclear Physics*, 45(2), 473–544. [https://doi.org/10.1016/s0146-6410\(00\)00112-5](https://doi.org/10.1016/s0146-6410(00)00112-5)

- Krämer, M., Weyrather, W. K., and Scholz, M. (2003). The Increased Biological Effectiveness of Heavy Charged Particles: From Radiobiology to Treatment Planning. *Technology in Cancer Research and Treatment*, 2(5), 427–436. <https://doi.org/10.1177/153303460300200507>
- Krämer, Michael, Scifoni, E., Schuy, C., Rovituso, M., Tinganelli, W., Maier, A., Kaderka, R., Kraft-Weyrather, W., Brons, S., Tessonnier, T., Parodi, K., and Durante, M. (2016). Helium ions for radiotherapy? Physical and biological verifications of a novel treatment modality. *Medical Physics*, 43(4), 1995–2004. <https://doi.org/10.1118/1.4944593>
- Kroese, D. P., Brereton, T., Taimre, T., and Botev, Z. I. (2014). Why the Monte Carlo method is so important today. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Statistics*, 6(6), 386–392. <https://doi.org/10.1002/wics.1314>
- Kurosawa, T., Nakamura, T., Nakao, N., Shibata, T., Uwamino, Y., and Fukumura, A. (1999). Spectral measurements of neutrons, protons, deuterons and tritons produced by 100 MeV/nucleon He bombardment. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 430(2–3), 400–422. [https://doi.org/10.1016/S0168-9002\(99\)00227-2](https://doi.org/10.1016/S0168-9002(99)00227-2)
- Kurosawa, T., Nakao, N., Nakamura, T., Uwamino, Y., Shibata, T., Nakanishi, N., Fukumura, A., and Murakami, K. (1999). Measurements of secondary neutrons produced from thick targets bombarded by high-energy helium and carbon ions. *Nuclear Science and Engineering*, 132(1), 30–57. <https://doi.org/10.13182/NSE98-53>
- Kurosu, K., Das, I. J., and Moskvina, V. P. (2016). Optimization of GATE and PHITS Monte Carlo code parameters for spot scanning proton beam based on simulation with FLUKA general-purpose code. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 367, 14–25. <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2015.11.017>
- Langer, R., and Vacanti, J. P. (1993). Tissue engineering. *Science*, 260(5110), 920–926. <https://doi.org/10.1126/science.8493529>
- Larsson, B., Leksell, L., Rexed, B., Sourander, P., Mair, W., and Andersson, B. (1958). The high-energy proton beam as a neurosurgical tool. *Nature*, 182(4644), 1222–1223. <https://doi.org/10.1038/1821222a0>
- Lau, D., and Michael, W. M. (2015). A Method for Combining Thin and Thick Malleable Titanium Mesh in the Repair of Cranial Defects. *Cureus*, 7(5). <https://doi.org/10.7759/cureus.267>
- Lawrence, E. O. (1932). The production of high speed light ions without the use of high voltages. *Physical Review*, 40(1), 19–35. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.40.19>
- Liu, J. K., Gottfried, O. N., Cole, C. D., Dougherty, W. R., and Couldwell, W. T. (2004). Porous polyethylene implant for cranioplasty and skull base reconstruction. *Neurosurgical Focus*, 16(3), 3–7. <https://doi.org/10.3171/foc.2004.16.3.14>

- Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., and Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy Reviews*, 4(8), 118–126. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.70902>
- Lodge, M., Pijls-Johannesma, M., Stirk, L., Munro, A. J., De Ruyscher, D., and Jefferson, T. (2007). A systematic literature review of the clinical and cost-effectiveness of hadron therapy in cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 83(2), 110–122. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2007.04.007>
- Louvin, H., Dumonteil, E., Lelièvre, T., Rousset, M., and Diop, C. M. (2017). Adaptive multilevel splitting for Monte Carlo particle transport. *EPJ Nuclear Sciences and Technologies*, 3(29), 1-10. <https://doi.org/10.1051/epjn/2017022>
- Lund, C. M., Famulari, G., Montgomery, L., and Kildea, J. (2020). A microdosimetric analysis of the interactions of mono-energetic neutrons with human tissue. *Physica Medica*, 73(4), 29–42. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2020.04.001>
- Mahapure, K. S., and Murray, D. J. (2021). “The historical timeline of cranioplasty.” *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*, 74(3), 632–633. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2020.11.048>
- Maier, W. (2009). Biomaterials in skull base surgery. *GMS Current Topics in Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery*, 8(Doc07), 1-14. <https://doi.org/10.3205/cto000059>
- Marafini, M., Gasparini, L., Mirabelli, R., Pinci, D., Patera, V., Sciubba, A., Spiriti, E., Stoppa, D., Traini, G., and Sarti, A. (2017). MONDO: a neutron tracker for particle therapy secondary emission characterisation. *Physics in Medicine and Biology*, 62(8), 3299-3312. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aa623a>
- Marbacher, S., Andres, R. H., Fathi, A. R., and Fandino, J. (2008). Primary reconstruction of open depressed skull fractures with titanium mesh. *Journal of Craniofacial Surgery*, 19(2), 490–495. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e3181534ae8>
- Mares, V., Romero-Expósito, M., Farah, J., Trinkl, S., Domingo, C., Dommert, M., Stolarczyk, L., Van Ryckeghem, L., Wielunski, M., Olko, P., and Harrison, R. M. (2016). A comprehensive spectrometry study of a stray neutron radiation field in scanning proton therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 61(11), 4127–4140. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/11/4127>
- Markevich, N., and Gertner, I. (1989). Comparison among methods for calculating FWHM. *Nuclear Inst. and Methods in Physics Research, A*, 283(1), 72–77. [https://doi.org/10.1016/0168-9002\(89\)91258-8](https://doi.org/10.1016/0168-9002(89)91258-8)
- Marzi, L., Fonseca, A., Moignier, C., Patriarca, A., Goudjil, F., Mazal, A., Buvat, I., and Hérault, J. (2019). Experimental characterisation of a proton kernel model for pencil beam scanning techniques. *Physica Medica*, 64, 195–203. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2019.07.013>

- Matsumoto, S., and Yonai, S. (2021). Evaluation of Neutron Ambient Dose Equivalent in Intensity-Modulated Composite Particle Therapy. *Radiation Protection Dosimetry*, 193(2), 90–95. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncab031>
- Mattei, I., Bini, F., Collamati, F., De Lucia, E., Frallicciardi, P. M., Iarocci, E., Mancini-Terracciano, C., Marafini, M., Muraro, S., Paramatti, R., Patera, V., Piersanti, L., Pinci, D., Rucinski, A., Russomando, A., Sarti, A., Sciubba, A., Solfaroli Camillocci, E., Toppi, M., ... Battistoni, G. (2017). Secondary radiation measurements for particle therapy applications: Prompt photons produced by 4He, 12C and 16O ion beams in a PMMA target. *Physics in Medicine and Biology*, 62(4), 1438–1455. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/62/4/1438>
- McConn, R., Gesh, C., Pagh, R., Rucker, R., and Williams III, R. (2011). Compendium of Material Composition Data for Radiation Transport Modeling. *Pacific Northwest National Laboratory*. URL: www.pnnl.gov/main/publications/external/technical_reports/pnnl-15870rev1.pdf Son Erişim Tarihi: 23.01.2021.
- Merchant, T. E., and Farr, J. B. (2014). Proton beam therapy: A fad or a new standard of care. *Current Opinion in Pediatrics*, 26(1), 3–8. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000048>
- Metropolis, N. (1949). The Monet Carlo Method. *Journal of the American Statistical Association*, 44(247), 335–341.
- Metropolis, N. (1987). THE BEGINNING of the MONTE CARLO METHOD. *Los Alamos Science, Special Issue*, 6–16. <https://doi.org/10.1177/004057368203900302>
- Mohamad, O., Makishima, H., and Kamada, T. (2018). Evolution of carbon ion radiotherapy at the national institute of radiological sciences in Japan. *Cancers*, 10(3). <https://doi.org/10.3390/cancers10030066>
- Molinari, A., Straffelini, G., Tesi, B., and Bacci, T. (1997). Dry sliding wear mechanisms of the Ti6Al4V alloy. *Wear*, 208(1–2), 105–112. [https://doi.org/10.1016/S0043-1648\(96\)07454-6](https://doi.org/10.1016/S0043-1648(96)07454-6)
- Morávek, Z., and Bogner, L. (2009). Analysis of the physical interactions of therapeutic proton beams in water with the use of Geant4 Monte Carlo calculations. *Zeitschrift Fur Medizinische Physik*, 19(3), 174–181. <https://doi.org/10.1016/j.zemedi.2009.04.006>
- Mukherjee, S., Thakur, B., Haq, I., Hettige, S., and Martin, A. J. (2014). Complications of titanium cranioplasty - A retrospective analysis of 174 patients. *Acta Neurochirurgica*, 156(5), 989–998. <https://doi.org/10.1007/s00701-014-2024-x>
- Newhauser, W. D., and Durante, M. (2011). Assessing the risk of second malignancies after modern radiotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 11(6), 438–448. <https://doi.org/10.1038/nrc3069>

- Newhauser, W. D., and Zhang, R. (2015). The physics of proton therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 60(8), R155–R209. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/8/R155>
- Noack, K. (1991). Efficiency and Reliability in Deep Penetration Monte Carlo Calculations. *Annals of Nuclear Energy*, 18(6), 309–316.
- Noda, S., Hashimoto, S., Sato, T., Fukahori, T., Chiba, S., and Niita, K. (2015). Improvement of photonuclear reaction model below 140 MeV in the PHITS code. *Journal of Nuclear Science and Technology*, 52(1), 57–62. <https://doi.org/10.1080/00223131.2014.923349>
- Ogawa, T., Hashimoto, S., and Sato, T. (2016). Development of general nuclear resonance fluorescence model. *Journal of Nuclear Science and Technology*, 53(11), 1766–1773. <https://doi.org/10.1080/00223131.2016.1159148>
- Okour, A.-A. (2021). Radiation Physics: Radiation interaction with matter. *Materials Today: Proceedings*, xxxx, 2-10. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.11.566>
- Olsen, D. R., Bruland, Ø. S., Frykholm, G., and Norderhaug, I. N. (2007). Proton therapy - A systematic review of clinical effectiveness. *Radiotherapy and Oncology*, 83(2), 123–132. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2007.03.001>
- Ortego, P. (2005). Benchmarking of MCNPX with the experimental measurements of high-energy helium ions in HIMAC facility. *Radiation Protection Dosimetry*, 116(1–4), 43–49. <https://doi.org/10.1093/rpd/nci077>
- Oshida, Y., Hashem, A., Nishihara, T., and Yapchulay, M. V. (1994). Fractal dimension analysis of mandibular bones: Toward a morphological compatibility of implants. *Bio-Medical Materials and Engineering*, 4(5), 397–407. <https://doi.org/10.3233/BME-1994-4506>
- Paganetti, H. (2002). Nuclear interactions in proton therapy: Dose and relative biological effect distributions originating from the primary and secondary particles. *Physics in Medicine and Biology*, 47(5), 747–764. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/47/5/305>
- Paganetti, H., Jiang, H., Parodi, K., Slopsema, R., and Engelsman, M. (2008). Clinical implementation of full Monte Carlo dose calculation in proton beam therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 53(17), 4825–4853. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/17/023>
- Park, J. M., Kim, J., and Wu, H. G. (2021). Technological Advances in Charged-Particle Therapy. *Cancer Research and Treatment*, 53(3), 635–640. <https://doi.org/10.4143/crt.2021.706>
- Park, S. H., and Kang, J. O. (2011). Basics of particle therapy I: physics. *Radiation Oncology Journal*, 29(3), 135. <https://doi.org/10.3857/roj.2011.29.3.135>

- Pedroni, E., Bacher, R., Blattmann, H., Bohrinaer, T., Coray, A., Lomax, A., Lin, S., Munkel, G., Scheib, S., Schneider, U., and Tourovskv, A. (1995). The 200-Mev proton therapy project at the Paul Scherrer Institute: Conceptual design and practical realization. *Medical Physics*, 22(1), 37–53. <https://doi.org/10.1118/1.597522>
- Pedroni, E., Meer, D., Bula, C., Safai, S., and Zenklusen, S. (2011). Pencil beam characteristics of the next-generation proton scanning gantry of PSI: Design issues and initial commissioning results. *European Physical Journal Plus*, 126(7), 1–27. <https://doi.org/10.1140/epjp/i2011-11066-0>
- Peeters, A., Grutters, J. P. C., Pijls-Johannesma, M., Reimoser, S., De Ruyscher, D., Severens, J. L., Joore, M. A., and Lambin, P. (2010). How costly is particle therapy? Cost analysis of external beam radiotherapy with carbon-ions, protons and photons. *Radiotherapy and Oncology*, 95(1), 45–53. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.12.002>
- Phillips, M. H., Pedroni, E., Blattmann, H., Boehringer, T., Coray, A., and Scheib, S. (1992). Effects of respiratory motion on dose uniformity with a charged particle scanning method. *Physics in Medicine and Biology*, 37(1), 223–234. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/37/1/016>
- Polley, J. W., and Ringler, S. L. (1987). The use of Teflon in orbital floor reconstruction following blunt facial trauma: a 20-year experience. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 79(1), 39–43.
- Pshenichnov, I., Mishustin, I., and Greiner, W. (2005). Neutrons from fragmentation of light nuclei in tissue-like media: A study with the GEANT4 toolkit. *Physics in Medicine and Biology*, 50(23), 5493–5507. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/50/23/005>
- Pshenichnov, I., Mishustin, I., and Greiner, W. (2008). Comparative study of depth-dose distributions for beams of light and heavy nuclei in tissue-like media. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 266(7), 1094–1098. <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2008.02.025>
- Raju, M. R. (1996). Particle radiotherapy: Historical developments and current status. *Radiation Research*, 145(4), 391–407. <https://doi.org/10.2307/3579061>
- Reuter, S., Gupta, S. C., Chaturvedi, M. M., and Aggarwal, B. B. (2010). Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radical Biology and Medicine*, 49(11), 1603–1616. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006>
- Rosenthal, J. S. (2000). Parallel computing and Monte Carlo algorithms. *Far East Journal of Theoretical Statistics*, 4, 207–236.
- Rtner, D. A. S. C., Ikoghosyan, A. N. N. A. N., Hilmann, C. H. T., Arger, C. H. K., Aberer, T. H. H., Liver, O. J. A., Raft, G. E. K., Annenmacher, M. I. W., and Ebus, R. D. (2004). Results of Carbon Ion Radiotherapy in 152 Patients. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 58(2), 631–640. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.09.041>

- Saidi, P., Sadeghi, M., and Tenreiro, C. (2013). Variance Reduction of Monte Carlo Simulation in Nuclear Engineering Field. *Theory and Applications of Monte Carlo Simulations*, 7, 153–172. <https://doi.org/10.5772/53384>
- Sato, H., Kurosawa, T., Iwase, H., Nakamura, T., Uwamino, Y., and Nakao, N. (2001). Measurements of double differential neutron production cross sections by 135 MeV/nucleon He, C, Ne and 95 MeV/nucleon Ar ions. *Physical Review C - Nuclear Physics*, 64(3), 346071–3460712. <https://doi.org/10.1103/PhysRevC.64.034607>
- Sato, T., Iwamoto, Y., Hashimoto, S., Ogawa, T., Furuta, T., Abe, S., Kai, T., Tsai, P., Matsuda, N., Iwase, H., Shigyo, N., Sihver, L., and Niita, K. (2018). Features of Particle and Heavy Ion Transport code System (PHITS) version 3.02. *Journal of Nuclear Science and Technology*, 55(6), 684–690. <https://doi.org/10.1080/00223131.2017.1419890>
- Sato, T., Niita, K., Iwamoto, Y., Hashimoto, S., Ogawa, T., Furuta, T., Abe, S., Kai, T., Matsuda, N., Okumura, K., Kai, T., Iwase, H., and Sihver, L. (2017). Recent Improvements of Particle and Heavy Ion Transport code System: PHITS. *EPJ Web of Conferences*, 153, 1–6. <https://doi.org/10.1051/epjconf/201715306008>
- Saunders, R. C., and O’Boyle, V. J. (1993). Repair of cranial defects with teflon: a method of cranioplasty in monkeys. *Journal of Neuroscience Methods*, 47(3), 163–167. [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(93\)90078-6](https://doi.org/10.1016/0165-0270(93)90078-6)
- Savic, S. S., Miletic, A., and Stefanovic, H. (2015). *The estimation of Pi using Monte Carlo technique with interactive animations*. 8th International Scientific Conference “Science and Higher Education in Function of Sustainable Development, Uzice, Serbia, 15-16.
- Schlegel, T., Bortfeld, A., and L. Grosu, W. (2006). *New Technologies in Radiation Oncology*. Berlin-Heidelberg: SpringerandVerlag Springer. 353.
- Schneider, U., Fiechtner, A., Besserer, J., and Lomax, A. (2004). Neutron dose from prostheses material during radiotherapy with protons and photons. *Physics in Medicine and Biology*, 49(9), 119-124. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/49/9/N01>
- Schulz-Ertner, D., Jäkel, O., and Schlegel, W. (2006). Radiation Therapy With Charged Particles. *Seminars in Radiation Oncology*, 16(4), 249–259. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2006.04.008>
- Scifoni, E., Tinganelli, W., Weyrather, W. K., Durante, M., Maier, A., and Krämer, M. (2013). Including oxygen enhancement ratio in ion beam treatment planning: Model implementation and experimental verification. *Physics in Medicine and Biology*, 58(11), 3871–3895. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/58/11/3871>
- Scott, M., Wycis, H. T., and Murtagh, F. (1956). Stainless steel cranioplasty. *The American Journal of Surgery*, 92(3), 393–402. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(56\)80112-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(56)80112-8)
- Shah, A. M., Jung, H., and Skirboll, S. (2014). Materials used in cranioplasty: A history and analysis. *Neurosurgical Focus*, 36(4), 19–25. <https://doi.org/10.3171/2014.2.FOCUS13561>

- Sharma, R., Singhal, P., and Agrawal, M. K. (2021). *Application of Monte-Carlo Simulations in Estimation of Pi*. 1116(012130), 1–5. <https://doi.org/10.1088/1757-899X/1116/1/012130>
- Shibata, K., Iwamoto, O., Nakagawa, T., Iwamoto, N., Ichihara, A., Kunieda, S., Chiba, S., Furutaka, K., Otuka, N., Ohsawa, T., Murata, T., Matsunobu, H., Zukeran, A., Kamada, S., and Katakura, J. I. (2011). JENDL-4.0: A new library for nuclear science and engineering. *Journal of Nuclear Science and Technology*, 48(1), 1–30. <https://doi.org/10.1080/18811248.2011.9711675>
- Simpson, D. (1965). Titanium in Cranioplasty. *Journal of Neurosurgery*, 22, 292–293. <https://doi.org/10.3171/jns.1965.22.3.0292>
- Slater, J. M., Archambeau, J. O., Miller, D. W., Notarus, M. I., Preston, W., and Slater, J. D. (1992). The proton treatment center at Loma Linda University Medical Center: Rationale for and description of its development. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 22(2), 383–389. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(92\)90058-P](https://doi.org/10.1016/0360-3016(92)90058-P)
- Soltani-Nabipour, J., Khorshidi, A., Shojai, F., and Khorami, K. (2020). Evaluation of dose distribution from 12C ion in radiation therapy by FLUKA code. *Nuclear Engineering and Technology*, 52(10), 2410–2414. <https://doi.org/10.1016/j.net.2020.03.010>
- Song, T., Qiu, Z. Y., and Cui, F. Z. (2015). Biomaterials for reconstruction of cranial defects. *Frontiers of Materials Science*, 9(4), 346–354. <https://doi.org/10.1007/s11706-015-0312-x>
- Soukup, M., Fippel, M., and Alber, M. (2005). A pencil beam algorithm for intensity modulated proton therapy derived from Monte Carlo simulations. *Physics in Medicine and Biology*, 50(21), 5089–5104. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/50/21/010>
- Stoeckel, D. (1995). The use of niti alloys for surgical instruments. *Materials in Clinical Applications*, 791–798.
- Ströbele, J., Schreiner, T., Fuchs, H., and Georg, D. (2012). Comparison of basic features of proton and helium ion pencil beams in water using GATE. *Zeitschrift Fur Medizinische Physik*, 22(3), 170–178. <https://doi.org/10.1016/j.zemedi.2011.12.001>
- Suit, H., DeLaney, T., Goldberg, S., Paganetti, H., Clasie, B., Gerweck, L., Niemierko, A., Hall, E., Flanz, J., Hallman, J., and Trofimov, A. (2010). Proton vs carbon ion beams in the definitive radiation treatment of cancer patients. *Radiotherapy and Oncology*, 95(1), 3–22. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.01.015>
- Sunderland, I. R. P., Edwards, G., Mainprize, J., and Antonyshyn, O. (2015). A technique for intraoperative creation of patient-specific titanium mesh implants. *Canadian Journal of Plastic Surgery*, 23(2), 95–99. <https://doi.org/10.1177/229255031502300204>

- Tabatabaeian, Z. S., Sadeghi, M., and Ghasemi, M. R. (2019). An Iterating Method to Calculate the Geometry of Range Modulation Wheel in Passive Proton Therapy. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 30(6), 1–11. <https://doi.org/10.9734/jpri/2019/v30i630283>
- Taya, T., Kataoka, J., Kishimoto, A., Tagawa, L., Mochizuki, S., Toshito, T., Kimura, M., Nagao, Y., Kurita, K., Yamaguchi, M., and Kawachi, N. (2017). Optimization and verification of image reconstruction for a Compton camera towards application as an on-line monitor for particle therapy. *Journal of Instrumentation*, 12, 1–14.
- Tessa, C. La, Berger, T., Kaderka, R., Schardt, D., Burmeister, S., Labrenz, J., Reitz, G., and Durante, M. (2014). Characterization of the secondary neutron field produced during treatment of an anthropomorphic phantom with x-rays, protons and carbon ions. *Physics in Medicine and Biology*, 59(8), 2111–2125. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/8/2111>
- The 2007 Recommendations of the ICRP. (2007). ICRP publication 103. In *Annals of the ICRP*, 37(2–4). <https://doi.org/10.1016/j.icrp.2007.10.003>
- Theis, C., Buchegger, K. H., Brugger, M., Forkel-Wirth, D., Roesler, S., and Vincke, H. (2006). Interactive three-dimensional visualization and creation of geometries for Monte Carlo calculations. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 562(2), 827–829. <https://doi.org/10.1016/j.nima.2006.02.125>
- Thien, A., King, N. K. K., Ang, B. T., Wang, E., and Ng, I. (2015). Comparison of polyetheretherketone and titanium cranioplasty after decompressive craniectomy. *World Neurosurgery*, 83(2), 176–180. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2014.06.003>
- Titt, U., Bednarz, B., and Paganetti, H. (2012). Comparison of MCNPX and Geant4 proton energy deposition predictions for clinical use. *Physics in Medicine and Biology*, 57(20), 6381–6393. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/20/6381>
- Tobias, C. A., Lawrence, J. H., Born, J. L., McCombs, R. K., Roberts, J. E., Anger, H. O., Low-Beer, B. V. A., and Huggins, C. B. (1958). Pituitary Irradiation with High-Energy Proton Beams A Preliminary Report. *Cancer Research*, 18(2), 121–134.
- Tommasino, F., Scifoni, E., and Durante, M. (2015). New Ions for Therapy. *International Journal of Particle Therapy*, 2(3), 428–438. <https://doi.org/10.14338/ijpt-15-00027.1>
- Tsai, P. E., Heilbronn, L. H., Lai, B. L., Iwata, Y., Murakami, T., and Sheu, R. J. (2019). Thick target neutron yields from 100- and 230-MeV/nucleon helium ions bombarding water, PMMA, and iron. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 449(March), 62–70. <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2019.04.030>
- Tsujii, H., and Kamada, T. (2012). A review of update clinical results of carbon ion radiotherapy. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 42(8), 670–685. <https://doi.org/10.1093/jjco/hys104>

- Vakis, A., Koutentakis, D., Karabetsos, D., and Kalostos, G. (2006). Use of polytetrafluoroethylene dural substitute as adhesion preventive material during craniectomies. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 108(8), 798–802. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2005.11.026>
- Wagner, J. C., Peplow, D. E., Mosher, S. W., and Evans, T. M. (2011). Review of Hybrid (Deterministic/Monte Carlo) Radiation Transport Methods, Codes, and Applications at Oak Ridge National Laboratory. *Progress in Nuclear Science and Technology*, 2, 808–814. <https://doi.org/10.15669/pnst.2.808>
- Wang, J. C., Wei, L., Xu, J., Liu, J. F., and Gui, L. (2012). Clinical outcome of cranioplasty with high-density porous polyethylene. *Journal of Craniofacial Surgery*, 23(5), 1404–1406. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e31825e3aeb>
- Watanabe, Y., Kosako, K., Kunieda, S., Chiba, S., Fujimoto, R., Harada, H., Kawai, M., Maekawa, F., Murata, T., Nakashima, H., Niita, K., Shigyo, N., Shimakawa, S., Yamano, N., and Fukahori, T. (2011). Status of JENDL high energy file. *Journal of the Korean Physical Society*, 59(23), 1040–1045. <https://doi.org/10.3938/jkps.59.1040>
- White, D. R., Booz, J., Griffith, R. V., Spokas, J. J., and Wilson, I. J. (1989). Tissue Substitutes in Radiation Dosimetry and Measurement. *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements*, os23(1), 1–189. <https://doi.org/10.1093/jicru/os23.1.Report44>
- White, D. R., Griffith, R. V., and Wilson, I. J. (1992). Photon, Electron, Proton and Neutron Interaction Data for Body Tissues. *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements*, os24(1). <https://doi.org/10.1093/jicru/os24.1.Report46>
- White, D. R., Martin, R. J., and Darlison, R. (1977). Epoxy resin based tissue substitutes. *British Journal of Radiology*, 50(599), 814–821. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-50-599-814>
- Wilkens, J. J., and Oelfke, U. (2003). Analytical linear energy transfer calculations for proton therapy. *Medical Physics*, 30(5), 806–815. <https://doi.org/10.1118/1.1567852>
- Williams, L. R., Fan, K. F., and Bentley, R. P. (2015). Custom-made titanium cranioplasty: Early and late complications of 151 cranioplasties and review of the literature. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 44(5), 599–608. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2014.09.006>
- Wilson, R. R. (1946). Radiological use of fast protons. *Radiology*, 47(5), 487–491. <https://doi.org/10.1148/47.5.487>
- Wind, J. J., Ohaegbulam, C., Iwamoto, F. M., Black, P. M., and Park, J. K. (2013). Immediate titanium mesh cranioplasty for treatment of postcraniotomy infections. *World Neurosurgery*, 79(1), 1-3. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2011.02.013>

- Winterhalter, C., Lomax, A., Oxley, D., Weber, D. C., and Safai, S. (2018). A study of lateral fall-off (penumbra) optimisation for pencil beam scanning (PBS) proton therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 63(2), 1–14. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aaa2ad>
- Woodhall, B., and Spurling, R. G. (1945). Tantalum cranioplasty of war wounds of the skull. *Annals of Surgery*, 121(5), 649–668. <https://doi.org/10.1097/00000658-194505000-00009>
- Woodroffe, H. L. W. (1917). The reparation of cranial defects by means of cartilaginous grafts. *British Journal of Surgery*, 5(17), 42–52. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800051706>
- Wroe, A. J., Cornelius, I. M., and Rosenfeld, A. B. (2005). The role of nonelastic reactions in absorbed dose distributions from therapeutic proton beams in different medium. *Medical Physics*, 32(1), 37–41. <https://doi.org/10.1118/1.1824194>
- Wu, Y., Song, J., Zheng, H., Sun, G., Hao, L., Long, P., and Hu, L. (2015). CAD-based Monte Carlo program for integrated simulation of nuclear system SuperMC. *Annals of Nuclear Energy*, 82, 161–168. <https://doi.org/10.1016/j.anucene.2014.08.058>
- Yadav, N., Singh, M., and Mishra, S. P. (2021). Tissue-equivalent materials used to develop phantoms in radiation dosimetry: A review. *Materials Today: Proceedings*, 47(xxxx), 7170–7173. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2021.06.359>
- Yonai, S., Furukawa, T., and Inaniwa, T. (2013). Measurement of neutron ambient dose equivalent in carbon-ion radiotherapy with an active scanned delivery system. *Radiation Protection Dosimetry*, 161(1–4), 433–436. <https://doi.org/10.1093/rpd/nct251>
- Yonai, S., Matsufuji, N., and Namba, M. (2012). Calculation of out-of-field dose distribution in carbon-ion radiotherapy by Monte Carlo simulation. *Medical Physics*, 39(8), 5028–5039. <https://doi.org/10.1118/1.4736823>
- Yonai, S., and Matsumoto, S. (2020). Monte Carlo study toward the development of a radiation field to simulate secondary neutrons produced in carbon-ion radiotherapy. *Radiation Physics and Chemistry*, 172(108787), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2020.108787>
- Zaborski, G., and Szot, W. (1987). Evaluation of the usefulness of polytetrafluoroethylene (PTFE) prosthesis in cranioplasty. Experimental studies. *Polimery w Medycynie*, 17(3–4), 117–122.
- Zaghian, R., Sedighi Pashaki, A., Hagh-Parast, A., Gholami, M. H., and Mohammadi, M. (2021). Investigation of collapsed-cone algorithm accuracy in small fields and heterogeneous environments. *Journal of Biomedical Physics and Engineering*, 11(2), 143–150. <https://doi.org/10.31661/jbpe.v0i0.1121>

- Zheng, Y., Newhauser, W., Fontenot, J., Taddei, P., and Mohan, R. (2007). Monte Carlo study of neutron dose equivalent during passive scattering proton therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 52(15), 4481–4496. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/52/15/008>
- Zhou, J., Di Fulvio, A., Beyer, K. A., Ferrarini, M., Pullia, M., Donetti, M., Clarke, S. D., and Pozzi, S. A. (2020). Angular distribution of neutron production by proton and carbon-ion therapeutic beams. *Physics in Medicine and Biology*, 65(15). <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab81ca>



GAZİ GELECEKTİR..