

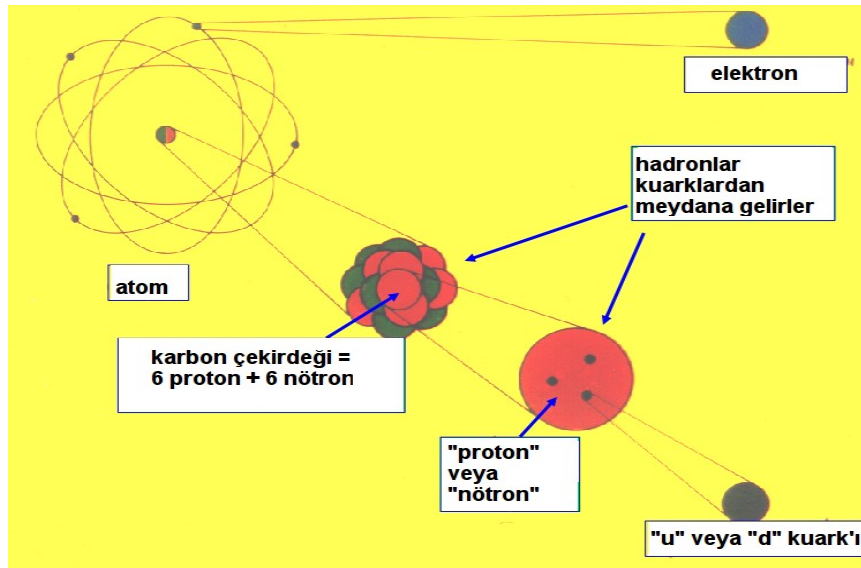
## Yeni bir radyoterapi yöntemi: Hadron terapi

**Hadron terapi**, nükleer kuvvetlerle (**yeğın kuvvet**) etkileşen parçacıkları kullanarak yapılan bir radyasyon tedavi (ışın tedavisi) yöntemidir. Bu parçacıklar protonlar, nötronlar, pionlar ve çeşitli ionlardır (alpha, Ne, C,..vb gibi).

Hadron terapinin, yaygın olarak kullanılan ışın tedavisinden farkı, tümörlü hücreleri bombardıman ederken kullandığı mermilerin **ağır parçacıklar** oluşudur. **Işın tedavisinde** foton (bildiğimiz ışık) kullanılır. **Fotonlar**, elektromanyetik etkileşimin kuvvet taşıyıcılarıdır ve **kütlesiz** parçacıklardır. Oysa hadron terapide kullanılan "hadronlar" adı üstünde "ağır" parçacıklardır. Örneğin protonun kütlesi 1 milyar eV'dur (elektronun kütlesinin 2000 katı). Ağır parçacık kullanmanın zorluğu yanında, bir çok avantajı bulunmaktadır: protonlar radyasyon dozunu çok iyi bir şekilde dağıtabilirler, istenilen yere odaklayabilirler; nötronlar ise çok iyi bir tümör katilidirler.

### Radyoterapide rol alan atom altı parçacıklar

Radyasyon tedavi yöntemlerini anlamak için öncelikle parçacık dünyasına kısa bir göz atmamız gerekmektedir. Proton, nötron gibi **hadronlar** ağır parçacıklardır. Bir de **leptonlar** (yunancada hafif anlamında) vardır: örneğin atom etrafında bulunan elektron bir leptondur. Leptonlar temel parçacıklardır ama hadronlar başka temel parçacıklardan, **kuarklardan** meydana gelir. Temel parçacıklar  $10^{-18}$  -  $10^{-19}$  m. boyutlarında, maddenin noktasal (iç yapısı olmayan) en temel yapı taşları olarak tanımlanır. Bunlar, **madde parçacıkları** ve **ara etkileşim parçacıkları** olmak üzere ikiye ayrılırlar. Madde parçacıkları yine kendi aralarında **lepton** ve **kuark** olarak ikiye ayrılırlar. Ara etkileşim parçacıkları (**bozonlar**) ise, temel etkileşimlerin kuvvet taşıyıcılarıdır. Kütle çekim etkileşimini bir kenara bırakırsak, diğer üç tür temel etkileşim (**elektromanyetik**, **zayıf** ve **yeğın** etkileşimler) bozon parçacıklarının değiş-tokuşu yoluyla gerçekleşir. *Foton* ( $\gamma$ ), **elektromanyetik** etkileşimin, sekiz adet gluon,  $g_a$ ;  $a = 1, ..8$ , **yeğın** (strong) etkileşimin, üç adet zayıf bozon,  $W^\pm$ ,  $Z$  ise **zayıf etkileşimin** kuvvet taşıyıcılarıdır.



Şekil 1: Atom içinde yer alan temel parçacıklar

## Belli başlı radyasyon (ışınım) türleri:

**Radyoaktif** maddenin yaydığı ışınım: Atomlar belli başlı üç tip radyasyon yayarlar: **Alfa ( $\alpha$ )**, **beta ( $\beta$ )** ve **gama ( $\gamma$ )** ışınımları: (1) **Alfa ışınımı**, daha büyük kararsız bir çekirdekten yayınlanan, artı yüklü bir helyum çekirdeğidir. (2) **Beta ışınımı**, kararsız bir çekirdek tarafından yayınlanan elektrondur. (3) **Gama ışınımı** aynı zamanda çoğu kere beta ışınımı da yayınlayan kararsız bir çekirdekten yayınlanan çok yüksek enerjili bir fotondur (elektromanyetik radyasyon).

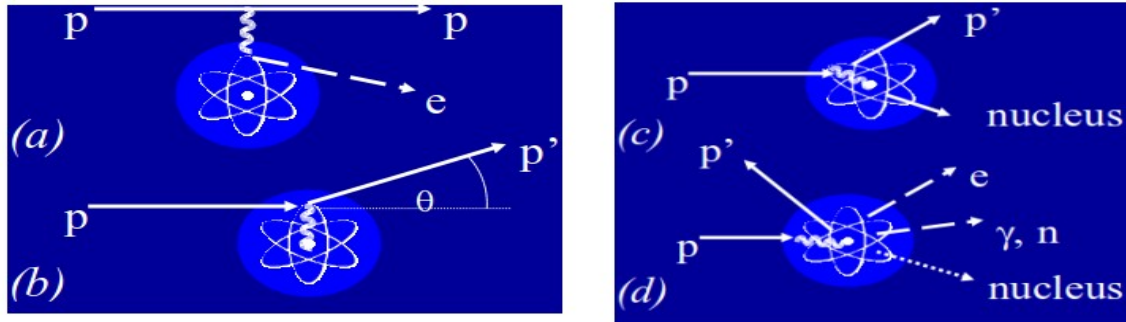
**X-ışınları:** X-ışınları da **gama ışınımı** gibi yüksek enerjili fotonlardır (elektromanyetik ışınım) ve bir elektron demetinin hızlı bir şekilde yavaşlatılmasıyla yapay olarak üretilirler. Metal atomlarının içindeki elektronlar, üzerilerine çarpan elektron demetinden enerji soğururlar ve böylece metal atomları "uyarılmış" hale gelirler. Daha sonra bu enerjiyi x-ışınları şeklinde bırakırlar. **Nötron ışınımı**, özellikle atomik bölünme (fizyon) ve birleşme (füzyon) esnasında, kararsız bir çekirdek tarafından yayınlanan bir nötrondur.

**Uzaydan gelen (kozmetik) ışınım:** Bu ışınım uzayın derinliklerinden gelir. Protonlar, alfa parçacıkları, elektronlar, müonlar, nötrinolar ve diğer çeşitli yüksek enerjili parçacıklardan oluşur. Tüm bu yüksek enerjili parçacıkların atmosferle güçlü bir şekilde etkileşmesinin sonucu olarak, kozmik ışınım yer seviyesinde esas itibariyle müonlar, nötronlar, elektronlar ve fotonlar olarak gözükürler.

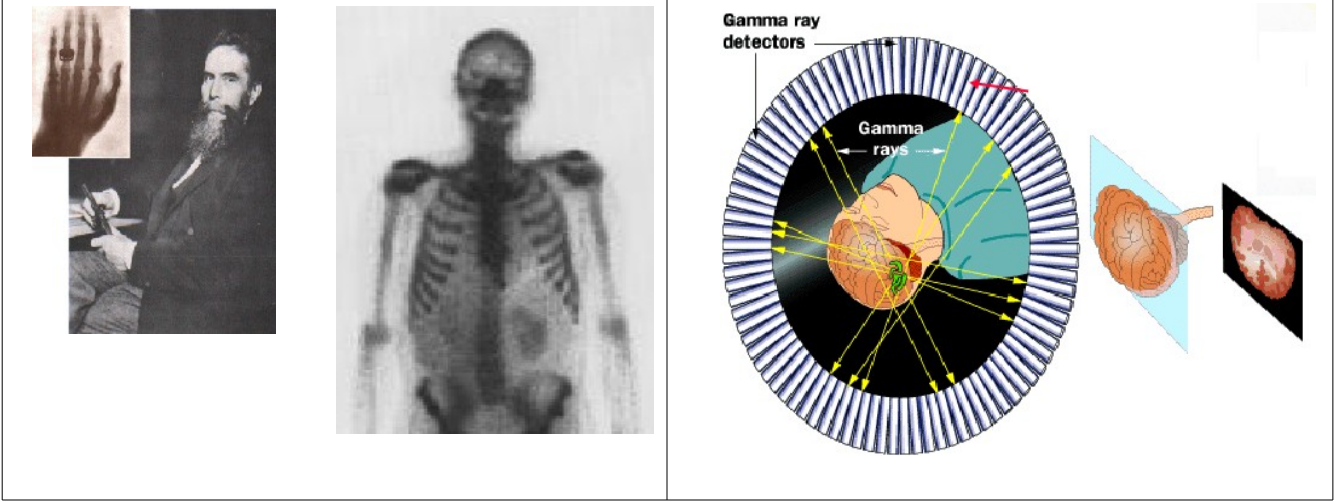
## Radyasyon maddeye çarptığında ne olur?

Radyasyon, maddede meydana getirdiği etkilere göre, **iyonize edici** veya **iyonize etmeyen** şeklinde sınıflandırılabilir. Yüksüz bir atomun veya molekülün yüklü hale gelmesi süreci "**iyonizasyon**" olarak bilinir ve meydana gelen sonuç ürün, **iyon** olarak adlandırılır. Uzaydan gelen kozmik ışınlar, x ışınları ve radyoaktif maddelerden gelen ışınım, iyonize edici türdendir. İyonize etmeyen ışınım, mor ötesi ışık, ısı yayan ışınım, radyo dalgaları ve mikro dalgaları içerir.

Işınım maddeden geçerken enerji bırakır. Alfa ve beta parçacıkları, elektriksel olarak yüklü olduklarından, maddenin atomlarındaki elektronlara yaptıkları elektriksel etkileşimler yoluyla enerji aktarırlar, **iyonizasyona** yol açarlar. Gama ve X-ışınları (fotonlar) da atomlardaki elektronların salınması ile enerji kaybederler. Elektronlar daha sonra diğer elektronlarla etkileşerek enerjilerini aktarırlar. Nötronlar ise başta proton içeren çekirdeklerle yaptıkları çarpışmalar olmak üzere, çeşitli yollarla enerji kaybederler. Böylelikle harekete geçen protonlar, yüklü olduklarından, elektriksel etkileşimler aracılığıyla yeniden enerji aktarırlar. Dolayısıyla, **ışınım eninde sonunda cisimde elektromanyetik ve yeğin etkileşimler yaratır** (Şekil 2). Bu enerji aktarımı sırasında, cismin içindeki elektronlar atomu terk edip, atomu pozitif yüklü halde bırakmaya yetecek kadar enerji alabilir. Atomlardan geçen yüklü parçacıklar, yörüngesel elektronlara, onları atomdan dışarı çıkarmadan da enerji verebilirler; bu sürece "**uyarılma**" denir.



**Şekil 2:** Protonların atomla etkileşimleri: (a) elektronik (iyonizasyon, uyarma) (b) Coulomb saçılmaları (c) elastik çekirdek (nucleus) çarpışmaları (d) elastik olmayan çekirdek çarpışmaları



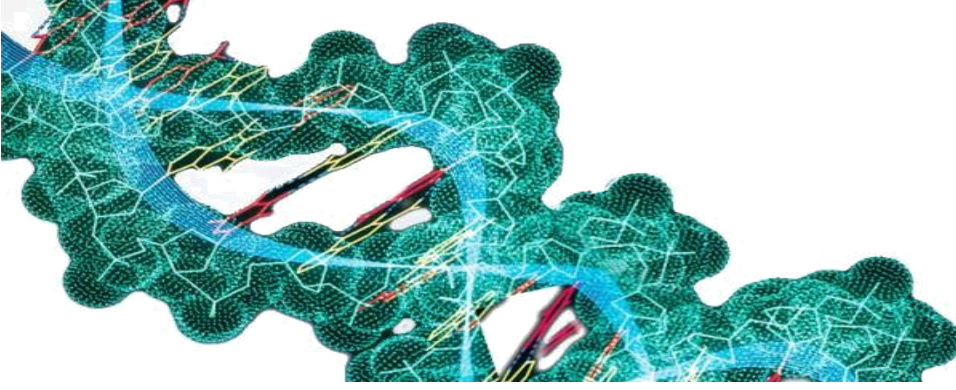
**Şekil 3:** Röntgen' den günümüzdeki **gama kameralara** ve **PET** cihazlarına kadar 100 yıldan uzun bir süredir ışınım tıpta görüntüleme yöntemlerinde kullanılmaktadır

### Dokularda iyonizasyonun etkisi

Belli bir ışınım türünün maddeye nüfuz derinliği enerjisi ile artar, fakat aynı miktarda enerji için, bir ışınım türünden diğerine radyasyonun **etki menzili** değişiklik gösterir. Alfa ve beta parçacıkları gibi yüklü parçacıklar söz konusu olduğunda, **nüfuz derinliği** aynı zamanda parçacığın **kütlesine** ve **yüküne** de bağlıdır. Eşit enerjili bir **beta** parçacığı, **alfa** parçacığına oranla, çok daha derine nüfuz eder. Alfa parçacıkları çok nadiren insan derisinin ölü dış katmanından nüfuz edebilir; bu yüzden, onları yayan radyoaktif çekirdekler, soluk almayla veya sindirim yoluyla veya bir deri yaralanması dolayısıyla vücut içine alınmadıkça, tehlikeli değildir. Beta parçacıkları ise dokuya yaklaşık bir santimetre nüfuz ettiklerinden, onları yayan **radyoaktif çekirdekler** yüzeysel dokular için tehlikeli iken, vücut içine alınmadıkça, iç organlar için tehlike yaratmazlar. Gama ışınları ve nötron gibi dolaylı olarak iyonize eden ışınım türleri için nüfuz derecesi, doku ile etkileşimlerinin doğasına bağlıdır. Gama ışınları vücudu delip geçebildiğinden, onları yayan radyoaktif çekirdekler, dışta veya içte olsunlar, tehlike yaratabilirler. X-ışınları ve nötronlar da vücudu delip geçebilirler.

Bir parçacığın maddeyi geçerken bıraktığı enerji sonucu biyolojik dokuda kimyasal değişiklikler, zararlı biyolojik etkiler meydana gelir. Biyolojik dokunun temel birimi, olan hücre çekirdeği karmaşık bir yapıdır: yaklaşık olarak **%80**'i su olup, geri kalan **%20** karmaşık biyolojik bileşiklerden oluşmaktadır. İyonize eden ışınım, hücre dokudan geçtiğinde, yüklü su molekülleri meydana getirir. Bunlar da, örneğin –bir oksijen ve bir hidrojen atomundan oluşan- serbest hidroksil kökü (OH) gibi, serbest kökler diye adlandırılan oluşumlara parçalanırlar. Serbest kökler kimyasal olarak yüksek düzeyde reaktif olduklarından hücredeki önemli molekülleri değişime uğratabilirler.

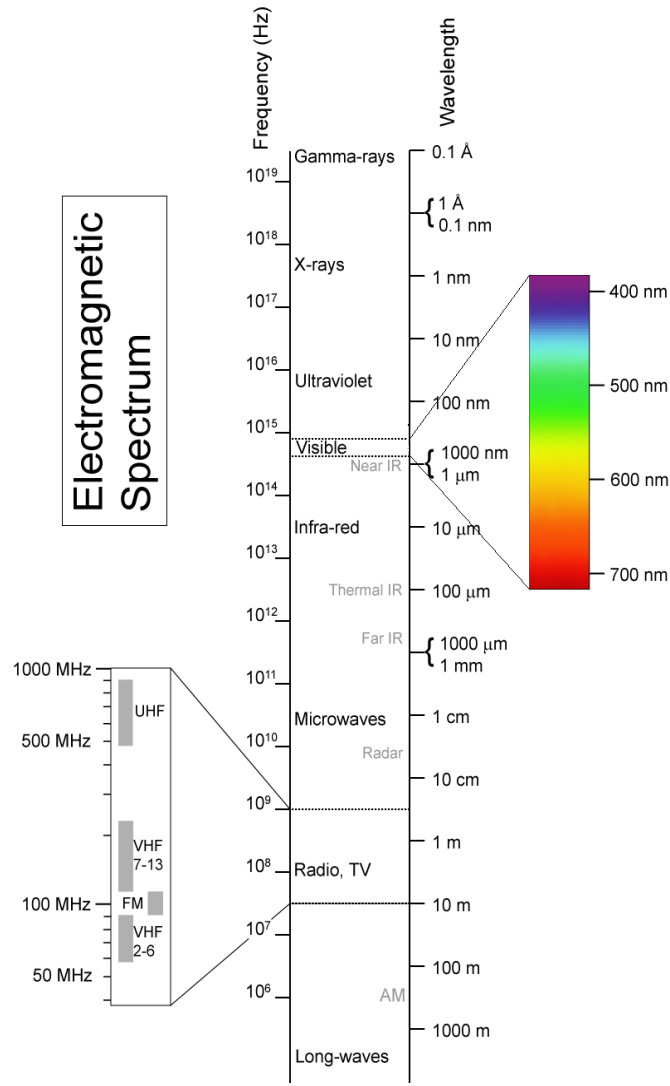
Hücre çekirdeğinde bulunan özellikle önemli bir molekül **deoksiribonükleik asit; DNA'** dır (Şekil 4). DNA, hücrenin yapısını ve işlevini kontrol eder ve kendi kopyalarını aktarır. Işınım hücreleri hasara uğrattığında DNA' da değişiklik meydana gelir. Örneğin, ışınım bir DNA molekülünü doğrudan bir kimyasal değişikliğe yol açacak şekilde iyonize edebilir veya DNA, ışınım tarafından hücre suyunda üretilen serbest bir hidroksil radikali (OH) ile etkileştiğinde, dolaylı yoldan değişebilir. Her iki durumda da, anılan kimyasal değişiklik, **kanser** oluşumuna veya **kalıtsal genetik bozukluklara** kadar varan, zararlı bir biyolojik etkiye yol açabilir.



**Şekil 4:** Hücrelerimizdeki çift sarmal yapısındaki DNA molekülleri.

### **Radyoterapi**

Radyoterapide amaç, radyasyonun zarar verici etkilerini **tümörlü hücre** üzerine uygulamaktır. Özellikle kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Ülkemizde ve genel olarak dünyada kullanılan “ışın tedavisi” **X-ışınları** ve **Gama ışınlarıdır** (elektromanyetik radyasyon). Fotonların **dalgaboyları enerjileri ile ters orantılıdır**. Şekil (5)' de görüldüğü gibi, gözümüzün hassas olduğu 400-700 nm ( $10^{-9}$ m.) aralığındaki EM radyasyon **görünür ışık** , bunun altında ve üstündeki dalga boylarında yayımlanan EM radyasyon ise farklı isimlerle adlandırılır (radyo dalgaları, x-ışınları,...vb gibi). Gama ve X-ışınlarının dalga boyları çok küçük olduğu için **enerjileri büyüktür**. Bu nedenle tümörlü hücreleri yok etmede kullanılır. Işın hüzmeleri belirlenen dozda radyasyonu hastanın tümörlü bölgelerine yönlendirilir. Ancak bunu yaparken **sağlıklı doku da zarar görür**. Gama ve X-ışınları ışınları kullanan geleneksel radyoterapide dozu ayarlamak ışın en zor yanıdır. Tipik bir tedavide tümörlü bölgeye 2-2.5 Gy (1 gray = 1 J/kg) dozunda ışınım uygulanır. Bu arada diğer organlara 1-1.2 Gy' dan az doz vermeye dikkat edilir. Ortalama olarak tedavi 30 kere tekrarlanır ve 6 haftaya yayılır. Dolayısıyla hasta 60-75 Gy dozunda ışınım alır.

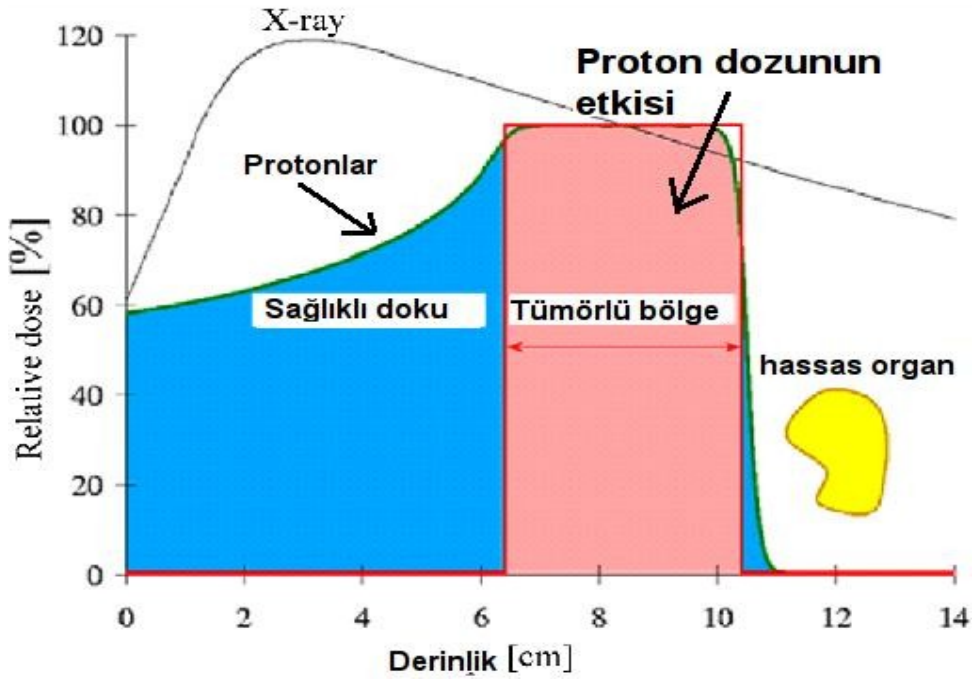


**Şekil 5:** elektromanyetik ışınının (foton) farklı dalga boyları farklı isimlerle adlandırılır. Büyük enerjilere sahip küçük dalga boylarına sahip EM dalgalarına gama ışınımı ya da X-ışınımı denir.

### Hadron Terapi

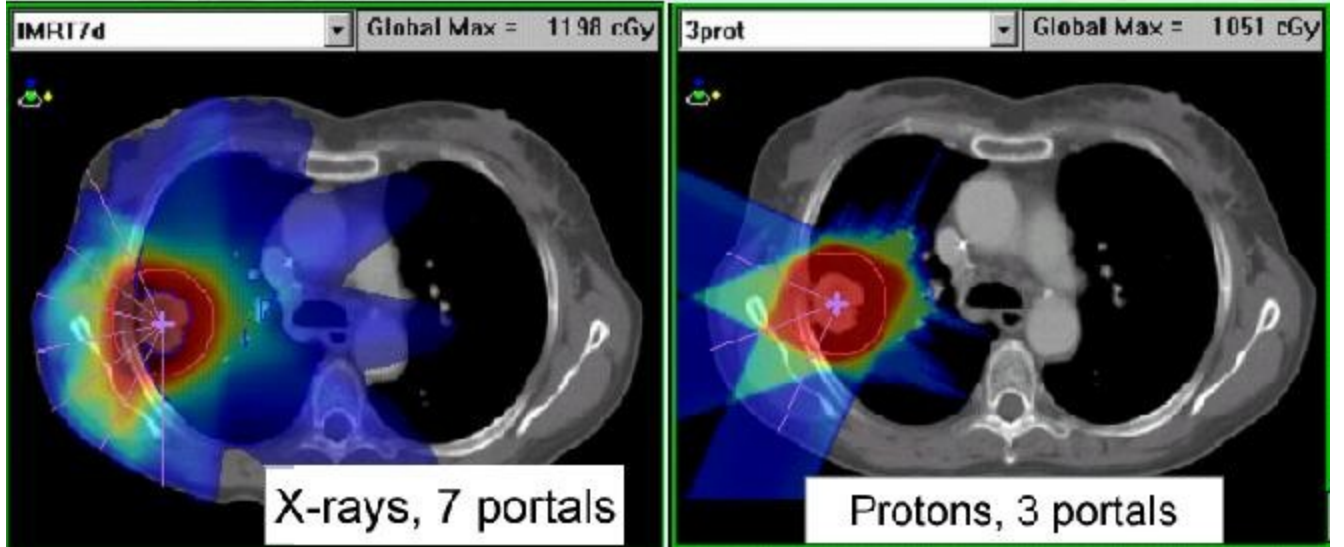
Nükleer kuvvetlerle etkileşen ağır parçacık hüzmelerini kullanan radyoterapiye hadron terapi adı verilir. Hadronların en önemli özelliği, maddeyi geçerken enerjilerini hemen bırakmamaları ve enerjilerine bağlı olarak, *belli bir mesafeyi geçtikten sonra madde ile etkileşmeleridir*. Hadron terapide proton, nötron, pion ve iyon (helyum, karbon, oksijen gibi elektrik yüklü atomlar) gibi ağır parçacıklar kullanılır.

Proton terapide, bir tümöre gönderilen ışınım çok hassas bir şekilde odaklanabilir. Ayrıca protonlar dokuya çok iyi nüfuz ederler, menzilleri fazladır. Protonlar menzillerinin sonuna yaklaşırken bırakılan ışınımın dozu çok artar (**Bragg etkisi**) (**Şekil 6**). Böylelikle proton terapi hem hassas dokulara çok iyi bir şekilde odaklanırken hem de istenildiği kadar dozu, sağlam dokuya zarar vermeden tümörlü hücreye bırakabildiği için, göz kanseri gibi kritik kanser vakalarında büyük başarı elde edilir (**Şekil 7**).



**Şekil 6:** Geleneksel X-ışını terapisi ile **proton terapinin (hadron terapi)** karşılaştırılması . X-ışınları sağlıklı dokuya daha çok zarar verirken, protonlar enerjilerini istenilen yere bırakabilirler. Ayrıca hassas organlara zarar gelme riski ise tamamen ortadan kalkar. [Auberger]

Böylelikle protonlar (hadronlar) tümörlü bölgeyi çok lokal bir şekilde bombardıman ederler. Tomografi görüntüsünün yer aldığı **Şekil (7)** ' de görüldüğü gibi, X-ray bir çok dokuya zarar verirken, protonlar ışınımı istenilen yere odaklayabilirler.

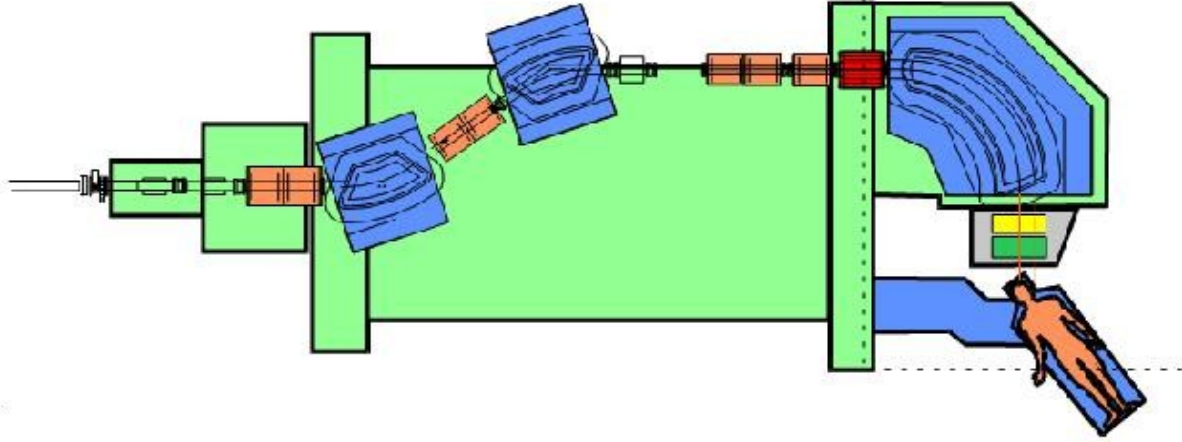


**Şekil 7:** X-ışını terapisi ile proton terapinin farkı tomografi görüntüsünde çok daha iyi anlaşılıyor [Auberger] .

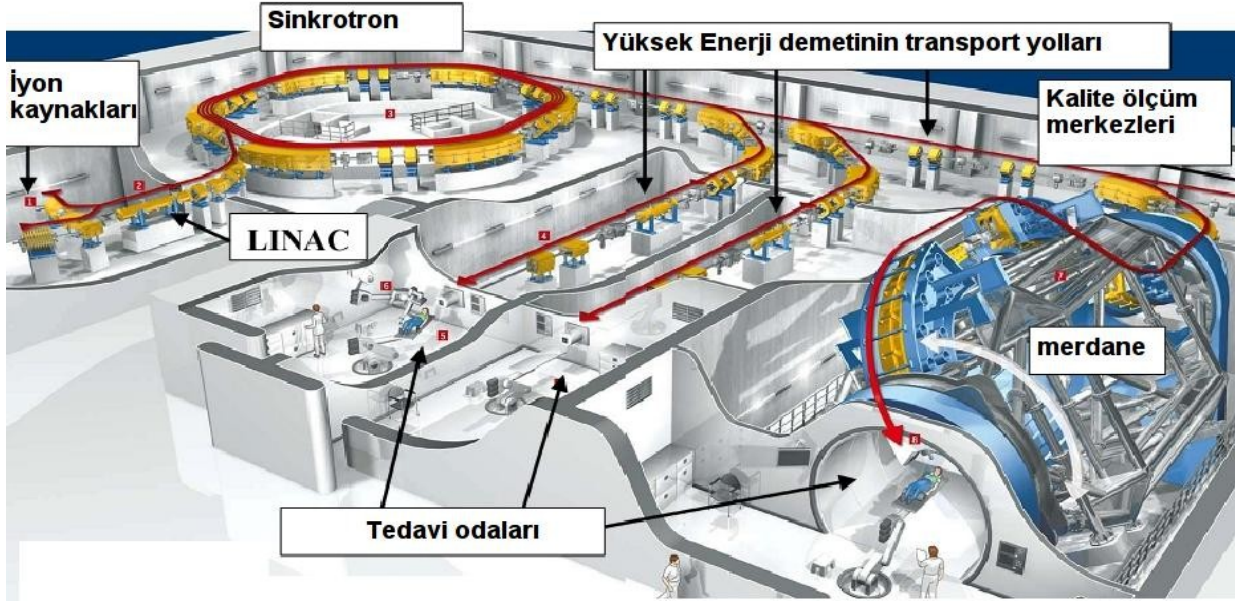
Peki bu kadar başarılı bir radyoterapi yöntemi olan hadron terapi neden daha yaygın olarak kullanılmamaktadır? Bunun Birkaç nedeni bulunmaktadır:

- Hadron terapinin **uygulanışı daha zordur**. Hastayı sürekli olarak kontrol etmek, sabit tutmak gerekir. Hedefte küçük bir oynama büyük hasarlara yol açabilir. (Şekil 7)
- X-ışını terapisine göre **daha pahalıdır** ve cihazları daha büyüktür. (Şekil 8)
- Çok daha **büyük bir organizasyon ve teknoloji** gerektirir. Parçacıklar hastanın bulunduğu odadan farklı bir yerde hızlandırılırlar. (Şekil 9)
- Yeni bir teknik olduğu için **tanıtımı azdır**.
- Daha çok **linik testlere** ihtiyaç bulunmaktadır

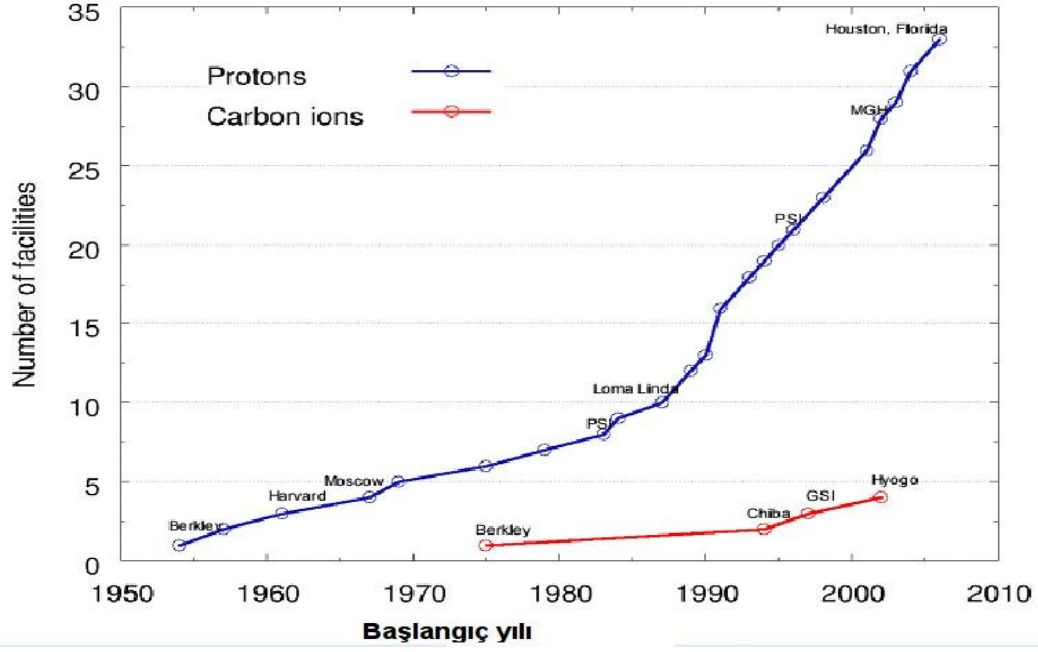
Bütün bu zorluklara rağmen, son 20 yılda hadron terapi merkezlerinde büyük bir artış olmuştur (Şekil 10) ve hadron terapi gittikçe daha popüler bir yöntem olmaktadır.



Şekil 8: PSI tedavi merkezinde hızlandırıcı ve hasta tedavi bölmesi ayrı yerlerdedir. [PSI]



Şekil 9: Heidelberg 'daki GSI hadron terapi merkezi [Heidelberg]



**Şekil 10:** Hadron terapi merkezleri sayısının yıllara göre artışı.

Dünyadaki hadron terapi merkezlerinden belli başlıları şunlardır (Şekil 11):

**ABD:** Loma Linda CA 1990, Boston MA 2001, Bloomington IN 2004, Houston TX 2006, Jacksonville FL 2006. (Formerly ion therapy at Berkeley)

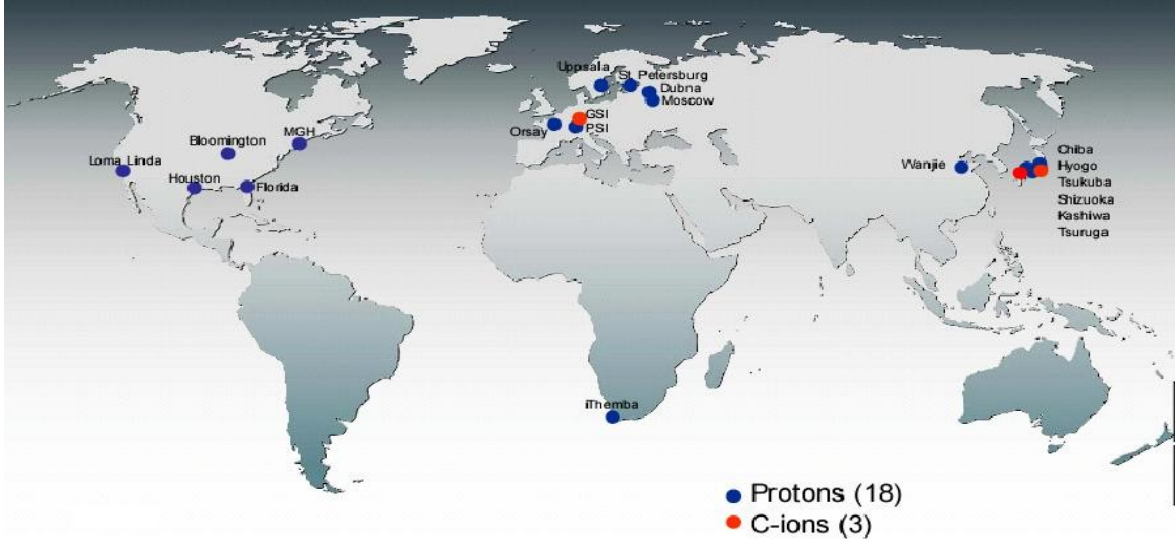
**Japonya:** Chiba 1994, Kashiwa 1998, Tsukuba 2001, Hyogo 2001, Wakasa 2002, Shizuoka 2003, Tsunuga

**Almanya:** Munich, Essen, Heidelberg, Marburg, Kiel

**Diğer Avrupa ülkeleri:** Pavia Italy, Orsay France, Trento Italy, Uppsala Sweden, Vienna Austria, Lyon Fransa, Paul Scherrer Institute 1984, St Petersburg Rusya, Moscow Rusya, Dubna Rusya

**Diğer ülkeler:** Seoul Korea, Zibo China 2004





**Şekil 11:** Dünyadaki belli başlı Hadron Terapi merkezleri

EK:

### Hızlandırıcılar:

Dünyada kullanılan 15 binden fazla hızlandırıcının üçte biri, %3' ü nükleer tıp alanında, %30'u da radyoterapide olmak üzere tıpta kullanılmaktadır [Amaldi, 2000]. Hadron terapi ise bunların sadece %2' sini kapsamaktadır. Hızlandırıcılar, yüklü parçacıkları elektrik alanları vasıtasıyla hızlandırır. Radyoterapide genelde doğrusal hızlandırıcılar kullanılır. Yüklü parçacıkların hızlandırılması sonucu, çeşitli hedefler kullanılarak yüksek enerjili fotonlar ya da hadronlar elde edilir. Dünyada çalışan yaklaşık 5000 civarındaki hızlandırıcıdan elde edilen ışınımın büyük çoğunluğunu birkaç MeV enerjisine sahip X-ışınları oluşturur.

RF (radyo frekans) salınımlı hızlandırıcılarda yüklü parçacıklar yüksek frekansta alternatif voltaj sağlayan RF kaynağı ile hızlandırılır. Dairesel hızlandırıcılarda parçacıklar, mıknatıslar aracılığı ile dairesele yörüngede tutulurlar periyodik olarak dolanırlarken defasında enerjileri artar. Protonları hızlandırmak için yaygın olarak kullanılan **Sinkrotronlarda** protonlar önce doğrusal bir hızlandırıcıda yeterli enerji düzeyine ulaştıktan sonra sinkrotrona yönlendirilirler. Ayrıca, yüklü bir parçacığın manyetik alan içindeki dairesele bir yörüngede, relativistik hızlardaki yörüngesel hareketinden elde edilen **Sinkrotron ışınımı** (SR), mamografi, anjiyografi, bilgisayarlı tomografi gibi çeşitli görüntü yöntemlerinde de kullanılmaktadır.

Proton terapide kullanılan protonlar, genellikle düşük frekanslarda çalışan, yaklaşık bir metre çapındaki doğrusal hızlandırıcılar tarafından üretilirler. Doğrusal hızlandırıcılar düşük frekanslarda çalışırlar ve büyük akımları hızlandırır. Proton terapiler için birkaç nano amper sahip olan, küçük boşluklara ve büyük hızlandırıcı gradyentlerine sahip olan yüksek frekanslı hızlandırıcı yapılar kullanılır (Amaldi, 2001).

### Kaynakça:

[Amaldi] Amaldi, U. The importance of particle accelerators, Europhysics News 31/6 (2000) 5.

[Aubgerger] T Aubgerger, The need for hadron therapy: An historical overview (<http://enlight.web.cern.ch/enlight/Meeting3-4May07/Presentations/07-Aubgerger.pdf>)

[Aidan] Aidan Randle-Conde “Hadron therapy” SASS 2008-08-13

[PSI] – Paul Sherrer Institute ([http://radmed.web.psi.ch/asm/gantry/scan/n\\_tr\\_plan.html](http://radmed.web.psi.ch/asm/gantry/scan/n_tr_plan.html))

[Heidelberg] <http://enlight.web.cern.ch/enlight/Meeting3-4May07/Presentations/08-Rossi.pdf>



Şekil: Hadron terapinin uygulanışı



Şekil: X-ışını tedavisinde kullanılan cihazlar



Şekil: Bir hızlandırıcı örneği



Şekil: Bir proton terapi uygulaması (göz tümörleri için)

**Kerem Cankoçak**  
**İTÜ Fizik Bölümü**