

## Radyobiolojide Hücre Siklusu, 5r ve Hasar

Cengiz KURTMAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD.  
Cebeci Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dikimevi, Ankara, Türkiye  
kurtman@medicine.ankara.edu.tr

### Özet

Radyasyon alanında görev yaparken temel biyolojik etkileri bilmek gerekir. İyonize edici radyasyonun canlıda direkt ve indirekt etkisi vardır. Dokularda çoğalma hücre siklusu ve fazlar halindedir. Hücrenin hangi fazda olduğu radyasyondan etkisinde önemlidir. Radyasyon alan dokuda 5R (Repair, Repopülasyon, Reoksijenasyon, Redistribüsyon, Radyasyona hassasiyet/Resistans) kavramı temel olarak bilinmelidir. Hücre siklusu ve 5R ile ilişkili olarak radyasyon hasarı tamir olabilir, birikebilir ve/veya ölüme neden olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Radyobiyoloji, Hücre Siklusu, 5R, Hasar

### Abstract

When working in the field of radiation, it is necessary to know the basic biological effects. Ionizing radiation has a direct and indirect effect on living organisms. Proliferation in tissues is in the cell cycle and phases. The phase of the cell is important for its effect of the radiation. The concept of 5R (Repair, Repopulation, Reoxygenation, Redistribution, Radiation Sensitivity / Resistance) is fundamental to the radiation receiving tissue. Radiation damage associated with the cell cycle and 5R, and can repair, accumulate, and / or cause death.

**Keywords:** Radiobiology, Cell Cycle, 5R, Damage

### Giriş

Tıpta radyasyon alanında çalışanların radyasyon biyolojisi temel konularını anlaması ve bilmesi yaptıkları görev ve sorumluluklarını daha iyi kavramalarına yarar sağlar. Bu nedenle İyonize edici radyasyonun biyolojik etkilerini anlamak için bazı temel kavramları bilmek ve anlamak gereklidir.

Yüksek enerjili radyasyonun iyonize edici etkisi vardır; yani atom ve moleküllerden elektronları koparabilir. İyonizasyon işlemi canlıda, doku ve hücrelerde meydana gelirse zarar verebilir.

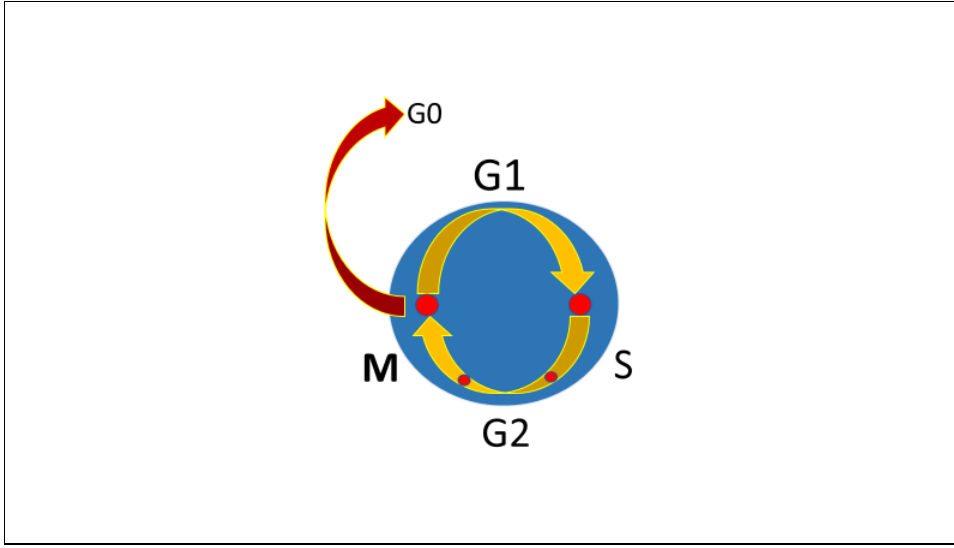
İyonize radyasyon; partiküler (elektron, proton, nötron, alfa partikül vbg) ve partiküler olmayan (fotonlar; x-ışını, gama radyasyon) olarak iki temel gruptadır. Partiküler radyasyonun kütlesi ve yükü vardır (nötron yüksüzdür), bu nedenle dokuya girince derinlere gidemez (0.01-40 mm) ve yüzey de bulunan kanserlerde kullanılması daha uygundur. Fotonlar ise yüksek enerjileri nedeniyle delicidir ve derinde yerleşen kanserlerin yok edilmesinde, tedavisinde kullanılabilir ve vücuttan geçip gittikleri için radyolojik görüntü almada da kullanılabilirler (3).

İyonize radyasyon dokuya gelince iyonlaşma, radikal oluşumu, oksidasyon reaksiyonu oluşturur.

**Direkt Etki** (%20), DNA da kopma kırılma ile hücrenin en önemli merkezine zarar verir.

**İndirekt Etki** (%80), elektron koparma, iyonlaşma, oksidasyon, hidroksil radikaller oluşur ( $10^{-8}$  sn). İnsan vücudu %70-80 oranda sudur. Radyasyon geldiğinde su molekülü ile etkileşme oranı fazladır ve hidroksi su radikalleri ve süper oksit oksijen radikalleri meydana gelir (H, OH, O<sup>•</sup>). Oksijen molekülü kolayca başka molekül ile reaksiyona girmektedir. Şayet radyasyon verildiği sırada ortamda oksijen fazla ise meydana gelecek radikallerin etkileri artar. Oluşan radikallerin %20'si zehirli-toksik, %80'i bu etkide değildir. Radikal zehirli etkide ise bağlandığı molekülün fonksiyonunu bozar. Şayet zehirli radikal DNA molekülüne ulaşır ve bağlanırsa hücrenin en önemli merkezine zarar verir.

**Hücre Siklusu:** Çoğalan normal hücreler veya kanser hücreleri çoğalırken belli fazlardan-aralıklardan (G: Gap-Aralık-Faz) geçerler. Her normal hücrenin ve kanserin çoğalma hızı ve süresi farklıdır. Sürenin uzunluğunu belirleyen aşağıda anlatıldığı gibi G1 fazıdır.



**G0 (Gap 0):** Bu faz hücrenin bekleme, dinlenme, uyku süresidir. Hücre burada yıllarca kalabilir. Bazı kanserlerin yıllarca sonra tekrar çoğalmaya başlamasında G0 fazı da etkili olabilir. Çoğalmayan hücreler esas olarak radyoterapi ve kemoterapiye daha dayanıklıdır. Bir hücre ne kadar fazla faaliyet ve çoğalma-bölünme içinde ise o derece daha hassastır.

**G1 (Gap 1):** Birinci aralık-faz'dır. Hücre siklusunun uzunluğu kısalığı burada bulunduğu süre ile çok ilgilidir. Burada amino asit temini, protein sentezi ve RNA sentezi yapılarak DNA sentezine hazırlık yapılmaktadır. G1 fazı ne kadar uzun olursa hücre o kadar yavaş ve uzun sürede bölünür, süre kısa olursa hızlı ve çabuk bölünür. Bu hücre kanser ise hızla büyür ve yayılır.

**S (Sentez):** Sentez yapılan aralık-faz'dır. Burada protein sentezi ve özellikle DNA sentezi yapılır.

**G2 (Gap 2):** İkinci aralık-faz'dır. Burada hücre mitoz yapmaya ve bölünmeye hazırlanmaktadır. RNA ve protein sentezi devam eder.

**M (Mitoz):** Hücre burada profaz, metafaz, anafaz, telofaz aşamalarından geçerek ikiye bölünerek çoğalmasını tamamlar. Bir hücreden iki hücre meydana gelir. Mitozu tamamlayan hücreler yenidir ve çoğalmak üzere tekrardan yeni hücre siklusuna girerek yeni hücrelerin meydana gelmesini devam eder, hücre kanser ise hızla büyür ve yayılır. Bu aşamadan sonra bazı hücreler çoğalmaz ve G0 fazına girerek saatlerce-günlerce-yıllarca beklemede kalabilirler.

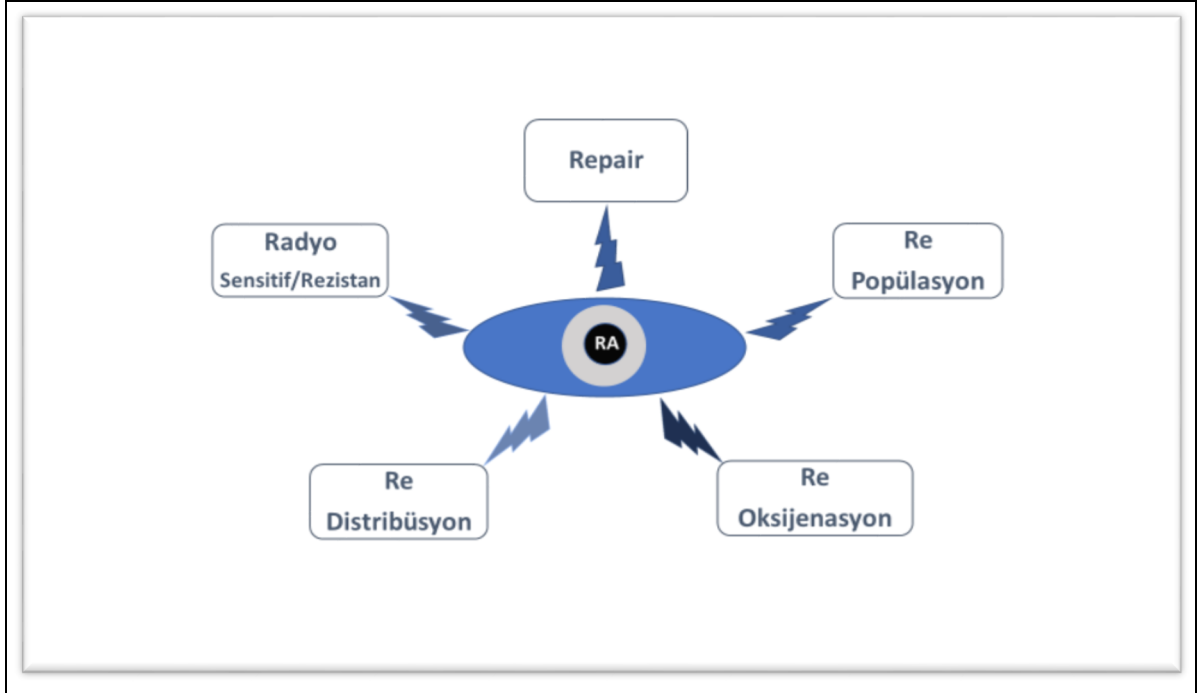
Radyoterapi verildiğinde normal veya kanser hücresi G0, G1 ve S fazında ise hemen ölmez, radyasyon iyonlaşma, radikal oluşumu ile radyasyonun zarar verici, zehirleyici etkisini yapabilir ve

ancak bu etkiler birikirse ve çok artarsa hücre çoğalamaz ve ölebilir. Bu etkiyi radyasyonun indirekt etkisi içinde tanımlarız.

Normal veya kanser hücresi radyasyon uygulandığında G2 ve/veya M fazında ise hızla etkilenir çoğalamaz ve ölür. Bu etkiyi radyasyonun direkt etkisi içinde tanımlarız.

### Radyasyonun Doku ile Etkileşiminde 5r Kavramı

Önceleri radyasyonun biyolojik etkileri 4R kavramı ile anlatılırken günümüzde 5R kavramı ile anlatılmaktadır.



- 1) **Repair (Tamir):** Hücreyi radyasyon etkilediğinde hemen tamir başlar ve normal doku hızla oluşan radyasyon hasarını organize olarak tamir etmek ister, ancak kanser hücresi organize değildir, tamiri daha yavaş ve daha etkisizdir.
- 2) **Repopulasyon (Yeniden çoğalma):** Radyasyon ile ölen dokudaki hücrelerin yerine zamanla yeni hücreler çoğalarak gelir. Bu işlem normal dokuda olursa iyidir ancak kanserde olursa kanserin tekrar dan büyümesi anlamındadır.
- 3) **Reoksijenasyon (Yeniden ve artarak kanlanma ve oksijenlenme):** Bu kavram daha çok kanser kitlesinin küçülmesi sırasında olan bir kavramdır. Büyük kanser kitlesinin dış yüzeyine ve çevresine doğru yer alan hücreler çevreden difüzyon ile beslenebilir veya yakınında ki damar dokudan gelen oksijen ve besin kaynaklarından yararlanır. Oysa kanserin merkezinde yeteri kadar damar doku oluşmadığından oksijen ve beslenme sorunu vardır ve hipoksik-nekroz alanları oluşur. Kanserdeki bu hipoksik alanlar radyasyonun öldürücü etkisinden çevrede ki oksijenlenen kanser dokuya göre daha az etkilenerek kanserin yaşaması ve çoğalması devam edebilir. Yukarıda anlatıldığı gibi; şayet ortamda oksijen varsa radyasyonun oluşturduğu radikaller daha zehirli olmaktadır ve kanser hücreleri oksijen varlığında radyasyon ile daha kolay yok edilirler. Neticede; dışta oksijen alan ve kanlanan kanser doku radyasyon ile ölecek kanser kitlesi küçülmeye başlar ve oksijensiz merkez bölgelere kan akımı ulaşarak hipoksik hücreler oksijenlenir ve sonra ki seanlarda uygulanan radyasyon tedavisi (Radyoterapi, RT) ile kanser merkezindeki hücreleri de yok etmeye başlar.

- 4) **Redistirübisyon (Yeniden dağılma):** Çoğalan normal ve kanser hücreleri belli bir zaman siklusu ve aşamaları ile çoğalmaya devam ederler. Yukarda hücre siklusu konusunda detaylı anlatıldığı gibi, normal veya kanser dokusunda ki milyarlarca hücreye radyasyon uygulandığı sırada hücre siklusunun G0, G1 ve S faz içinde olan hücreler hemen yok olmaz iken, G2 ve Mitoz (M) aşamasında olan hücreler çok kolay etkilenecek zarar görürler ve yok olurlar, yani RT sonrası ortamda G2 ve M hücreleri kalmaz. Geriye kalan G0, G1 ve S fazında olan milyarlarca hücre sonra ki zaman periyodunda ilerleyerek bazıları tekrar G2 ve M fazına girerek yeniden hücre siklusu içinde dağılma sağlanmış olur.
- 5) **Radyosensitif (Radyasyona hassasiyet) ve Radyorezistan (Radyasyona direnç):** Bazı normal ve bazı kanser doku ve hücrelerin doğal olarak veya bulunduğu aşamaya göre radyasyona hassas olduğu veya bazılarının dirençli olduğu bilinir. Hemotolojik kök hücreleri, kan-bağıışıklık hücreleri, epitel kök hücreleri, üreme sistemindeki kök-gamet hücreleri, embriyo hücreleri, çok hızlı çoğalan G2-M oranı fazla “blast” yapıda ki tümörler radyasyona hassastır , ancak patolojik olarak kötü farklılaşmış (az diferansiye) kanserlerin sağ kalım oranları kötüdür. Genel olarak histolojik yapısına göre nöronlar, bağ ve destek doku gibi normal dokular ayrıca patolojik yapısına göre (melanoma, sarkoma vbg) radyasyona dirençli (**Radyorezistan**) çok sayıda doku ve tümör vardır. Yukarda anlatılanlardan yeniden oksijenlenme, yeniden dağılım kavramları radyasyona hassasiyet kavramı içinde tanımlanabilirken, tamir ve yeniden çoğalma ise radyasyona direnç kavramı içinde tanımlanır.

### **Sublethal, Lethal ve Potansiyel Lethal Hasar**

Radyasyon dokuya yollandığında molekül ve atomun içinden hiçbir etkileşime girmeden, yani DNA’yı etkilemeden, elektron koparmadan, iyonlaşma ve radikal oluşturmadan geçip giderse hiçbir etki olmaz.

### **Sublethal Hasar**

Radyasyonun hücre de DNA’yı etkilediği, molekül ve atomlarındaki elektronları kopardığı ancak bu etkilerin tam olarak hücrenin ölmesi için yeteri kadar olmadığıdır. Radyasyon ile oluşan hasarlar aynı aşamada ve sürede tamir edilebilmektedir bu nedenle de hücre ölmez, ancak hasar etkisi birikicidir . Şayet radyasyon verilmeye devam edilirse ve hasar etkileri birikerek artarsa nihayetinde hücre ölür. Burada söz konusu olan temel mekanizma radyasyonun indirekt etkisidir. Genelde G0, G1 ve S fazında ki hasarlar birikerek belli bir eşik noktadan sonra hücrenin yok olmasını sağlar. Partiküler olmayan radyasyon (fotonlar; x-ışını, gama radyasyon) ile, normal fraksiyone radyoterapide ve eksternal-uzaktan radyoterapide subletal hasarlar zaman içinde kanser hücresinde birikerek hücreyi öldürür. Normal hücrelerin tamir yetenekleri daha fazla olduğu için normal hücreler radyasyon alınmayan sürelerde subletal hasarları kanser hücrelerine mukayese ile daha güzel tamir ederler.

### **Lethal Hasar**

Radyasyon alan hücre hemen veya kısa süre içinde ölür. Radyasyonun oluşturduğu hasarı hücre tamir edemez çünkü radyasyon hasarı çok fazla ve ciddidir. Burada söz konusu olan temel mekanizma radyasyonun direkt etkisidir. Radyasyon ile genelde G2 ve M fazında ki DNA ve kromozom hasarları ve hücre içinde ki diğer kritik yapı ve moleküllerde ki (mitokondri, RNA vbg) hızlı ve ciddi zararlar hücrenin yok olmasını sağlar. Partiküler radyasyon (elektron, proton, nötron, alfa partikül vbg) ile, hipofraksiyone radyoterapide ve brakiterapi-yakından radyoterapide lethal hasarlar hızla kanser hücresinde etki yaratarak hücreyi öldürür. Normal hücrelerin tamir yetenekleri daha fazla olmasına rağmen partiküler radyasyon (elektron, proton, nötron, alfa partikül vbg) ile hipofraksiyone

radyoterapide ve brakiterapi-yakından radyoterapide normal hücreler de de ciddi öldürücü-lethal hasarlar meydana gelebilir. Bu nedenle radyoterapi planlamalarında normal dokuların korunması her aşamada çok önemlidir.

### **Potansiyel Lethal Hasar**

Radyasyon alan hücre hasar görür ama ölmez ancak radyasyon alan hücrenin ortam ve şartlarını değiştirirseniz hücre ölümü potansiyel kazanır. Örneğin homeostaz ve dengeli bir ortamda yaşayan ve çoğalan normal hücreler veya kanserli dokuların olduğu yerde, radyasyon verildiğinde veya sonrasında asit-baz dengesini ve elektrolit seviyesini değiştirirseniz, örneğin; ortam hipoksik veya bol oksijenli ortama ulaşırsa, ısı artışı (hipotermi) veya ısı azalışı (hipotermi) olursa, kemoterapi-immünoterapi-antikorlar ile ek tedaviler uygulanırsa normalde ölmeyecek olan doku ve hücrelerin ölümüne potansiyel sağlanır.

### **Kaynaklar**

- 1) Radiobiology and the role of the radiobiologist in the context of a teaching-oriented radiation oncology department. Baker DG. Radiol Clin. 1975; 44(6):579-86.
- 2) Radiation Biology: A Handbook for teachers and students. IAEA-International Atomic Energy Agency, Vienna, 2010
- 3) Radiobiology for the radiologist. Hall E. J Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2000
- 4) Temel Radyasyon Onkolojisi, M. Beyzadeoğlu, C. Ebruli, GATA Yayın evi, Ankara, 2008
- 5) Experimental results and clinical implications of the four R's in fractionated radiotherapy. Trott KR. Radiat Environ Biophys. 1982; 20(3):159-70
- 6) Repopulation during fractionated radiotherapy: much has been learned, even more is open. Baumann M, Dörr W, Petersen C et al. Int J Radiat Biol. 2003; 79(7):465-67
- 7) Emami B, Lyman J, Brown A et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991; 21(1):109-122
- 8) Repair of radiation damage to DNA. Willers H, Dahm-Daphi J, Powell SN. Br J Cancer. 2004; 90(7):1297-1301
- 9) Introduction to clinical radiation biology. Willers H, Held KD. Hematol Oncol Clin North Am. 2006; 20(1):1-24
- 10) The radiobiology of hypofractionation. Nahum AE. Clin Oncol. 2015; 27(5): 260-9.
- 11) Clinical principles and applications of chemoirradiation. In: Levitt SH, Purdy JA, Perez CA, Vijayakumar, S. Technical basis of radiation therapy, 4th revised edn. Springer, Berlin, 2006

