



# Radyasyonun Biyolojik Etkileri

## Biological Effects of Radiation

Nami Yeyin

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Öz

İyonizan radyasyon çok uzun zamandan beri tedavi edici özelliği nedeniyle özellikle onkolojide kullanılmaktadır. Ancak, iyonizan radyasyonun dokularda oluşturduğu etkileri anlamak ve bu etkilere müdahale edebilmek son 50 yılda elde edilen bilgilerle mümkün olmuştur. Radyobioloji bu nedenle oldukça genç sayılabilecek bir bilim dalıdır. Bu bölümde iyonizan radyasyonun doku üzerine etkisi ve hastalık kontrolünde radyasyonun etki mekanizmaları tartışılacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Radyasyon, radyobioloji, DNA hasarı, çift sarmal kırık, radyonüklit tedavi

### Abstract

Ionizing radiation has been used for therapy of cancer for a long time. However, understanding the effect of radiation on tissues and cells has become possible after the production of new knowledge during the last 50 years. For this reason, radiobiology can be considered as a young field of science. In this paper, we will discuss the effect of radiation on cells and tissues and the mechanism of effect of radiation for disease control.

**Keywords:** Radiation, radiobiology, DNA, double strand break, radionuclides

### Giriş

Radyasyonun 1800'lü yılların sonunda keşfedilmesinden sonra, radyoaktivite birçok bilim dalında ve günlük hayatta kullanıma girmiş ve bazı alanlarda insan menfati için kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle tıp alanında kanser hücrelerinin yok edilmesi amacıyla kullanılmakta olup son yıllarda sanayide, tarımda ve bilimsel çalışmalarda artarak kullanılmaya devam edilmektedir. Yapılan bir araştırmaya göre Amerika Birleşik Devletleri'nde 30 yıllık bir süreçte radyasyonla çalışan kişilerde maruziyetin ilk yıla oranla yaklaşık 6 kat arttığı saptanmıştır (1). Ülkemizde kayıtların bu kadar uzun süre tutulmamasına bağlı olarak böyle bir sonuç verilememektedir.

İyonizan radyasyonun DNA, hücre ve hücre dışı etkileri radyasyonun tipi, dokularda içe hapsedilen toplam enerji miktarı, radyasyonun enerjisi ve doku özelliklerine bağlı olarak değişmektedir. İyonizan

radyasyon, alınan doza bağlı olarak organik dokularda farklı tipte hasarlara sebep olabilir. Radyasyonun bu etkilerini inceleyen bilim alanına radyobioloji denir. Son yıllarda hızla gelişen ve çeşitlenen radyonüklit tedavileri daha iyi anlayabilmemiz için radyasyonun dokular ve hücreler üzerinde oluşturduğu etkileri iyi bilmemiz gerekir (1,2).

### Radyasyonun Hücre Üzerine Etkileri

Radyasyonun hücre üzerine etkileri doza bağlıdır ve Gray (Gy) olarak ifade edilir. Gy bir madde üzerine içe hapsedilen edilen enerji olarak tanımlanır. Ancak bu ifadede ışınlanan volümün uzaysal dağılımı göz önüne alınmamaktadır. Oysa radyobiolojide lineer enerji transferi (LET) daha önemlidir. LET bir volüme bırakılan enerji miktarıdır ve düşük LET ile homojen dağılım sağlanabilirken, yüksek LET ile (partiküler enerji) heterojen dağılım meydana gelebilmektedir.

#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Nami Yeyin, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Tel.:** +90 212 414 24 24 **E-posta:** namiyeyin@hotmail.com

© Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / © Nuclear Medicine Seminars, published by Galenos Publishing.

Buna bağlı olarak hücre üzerinde farklı hasarlar oluşmaktadır. Radyasyonun temel hedefi hücre içerisindeki DNA'dır. Normal şartlarda DNA kırıkları dakikalar ve saatler içerisinde tamir edilebilir ve hücre ölümü gerçekleşmez. Ancak çift sarmal kırıklarından sonra hücre ölümü gerçekleşebilir. Radyasyonun DNA üzerine etkisi, direkt etki ve endirekt etki olarak iki şekilde gerçekleşebilmektedir.

### Direkt Etki

İyonize radyasyon bir atom ya da moleküle çarpıp atomdan elektron kopararak iyonizasyon oluşturursa direkt etkileşim olur. Özellikle alfa, beta ve yüksek doz gama ışınlarının, hem düşük hem de yüksek birim mesafede enerji transferi (LET), radyasyonun çarpma noktasında bir molekülü iyonlaştırır. Bu da DNA'nın yapısında reaktif iki komşu parça oluşmasına neden olmaktadır. Bu ayrılan iki parça derhal aynı orijinal molekülü oluşturmak üzere tekrar birleşirse hasar oluşmaz. Fakat DNA gibi büyük bir makro moleküle direkt etki ile bağ kırıkları oluşabilir. DNA üzerinde direkt etki eden iyonizan radyasyon ile Purin halkaları açılabilir, fosfo diester bağları kırılabilir veya DNA'nın tek ya da çift sarmalı kırılabilir. Radyasyonun DNA üzerinde oluşturacağı kırıklardan yararlanılarak, tıpta iyonlaştırıcı radyasyon, özellikle Nükleer Tıp ve Radyasyon Onkolojisi kliniklerinde, kanser hücrelerinin yok edilmeleri suretiyle kanser hastalarının tedavisi amacıyla kullanılmaktadır (3,4).

### Endirekt Etki

Radyasyonun DNA'ya direkt etki etmeden, vücut içerisinde moleküllerle etkileşime geçerek bu molekülleri iyonize etmesi ve serbest radikaller oluşturmasıdır. Oluşan bu reaktif serbest radikallerin DNA'yı etkilemesi endirekt etki olarak tanımlanmaktadır. Serbest radikal, bir veya birden fazla tek elektron içeren yüksek reaktiviteli molekül veya gruplardır. Ortaklanmamış tek elektron, serbest radikallere karakteristik kimyasal özellikler kazandırır. Bu da serbest radikallerin canlı hücre için toksik olduklarını gösterir.

Örnek olarak; iyonize radyasyonun insan vücudunda yüksek miktarda var olan su moleküllerine etki ederek serbest radikal oluşturması verilebilir.

Suyun radyasyon ile parçalanmasında (Radyoliz):

1.  $H_2O + iR$  (iyonizan radyasyon)  $\rightarrow e^- + H_2O^+$
2.  $e^- + H_2O \rightarrow H_2O^-$
3.  $H_2O^- \rightarrow OH^- + H^+$
4.  $H_2O^+ \rightarrow H^+ + OH^+$

şeklinde tepkime gerçekleşerek 4 serbest radikal ürünü,  $H\bullet$ ,  $OH\bullet$ ,  $H^+$  ve  $OH^-$  ortaya çıkmaktadır. İyonizan partiküller DNA ile reaksiyona girerler. Çapraz bağlanmalar, kimyasal bağların kırılması ve yapısal parçalanmaya neden olurlar. Oksijen varlığında radyasyon hücre içinde çok yıkıcı olan reaksiyonlar oluşturur. Bu toksik kimyasal yapıların dolaylı yoldan DNA ile etkileşime geçmesi sonucu ya hücre kendini onarır ve yaşamına devam eder, ya hücre kendi kendini onaramaz ve ölür (apoptozis) ya da hücre kendini onaramaz ve hücrede mutasyon gerçekleşir.

İyonizan radyasyonun endirekt etkisinde, direkt etkiye oranla DNA hasarı yaklaşık iki kat daha fazla olabilmektedir. Hasarın şiddeti doza bağlıdır. DNA baz hasarı, DNA hasarının en önemli tipidir. Baz hasarında timidin en radyosensitif baz olarak ortaya çıkar. Sitozin, adenin ve guanin onu takip eder. Düşük LET radyasyonunun 100 Rad'lık (1 Gy) dozu her hücrede 60-70 çift zincir ve 1000 tek zincir kırıkları üretebilir. Basit tek ya da çift zincir kırıkları hücre ölümünden sorumludur.

DNA zincir hasarı ciddi hücresele bir olaydır. Fakat hücre kromozomal tamir mekanizmaları ile donatılmıştır. Bu tamir mekanizmaları diğer biyolojik mekanizmalar gibi %100 etkili değildir. DNA tamir edici enzimler tek zincir kırıklarında çift zincir kırıklarına nazaran daha etkilidir. DNA iki zincir de karşılıklı hasar görmüşse bunu düzeltemez ve bu durumda hücre ölür.

İyonize radyasyonun kromozom anomalileri genellikle kromozomal kırıklar ve kromatid kırıkları olarak görülmektedir. Kromozomal kırıklar genellikle interfaz hücre döngüsünün ilk fazında (G ya da erken S fazı) ışınlanan bir hücre sonucu ortaya çıkar. Kromatid kırıkları ise interfazın son safhasında alınan radyasyon sonucu görülür (geç S ya da G2 fazı). Kromozomlarda ki tamir mekanizmaları, hücreler mitoz ya da mayoz safhasına girmeden önce kromozomal hasarı tamir edemezlerse eşleşme başarısız olacaktır. Sonuç olarak olay hücre ölümü ya da genetik olarak sorunlu nesillerle sonuçlanır. Genellikle mitoz safhasında radyasyona

maruz kalan hücrelerin tamir için daha az zamanları vardır. Mitoz safhasında daha fazla genetik mutasyon ve anormal hücre fonksiyonları tetiklenir. Daha az sıklıkta mitotik aktivite gösteren hücreler (sinir, lens, kas, iskelet) tersine olarak daha az radyosensitivite gösterirler (3-5).

Radyasyon onkolojisinde hasta tedavisi fraksiyonlar halinde düşük radyasyon dozları şeklinde verilir (5 gün, 2 Gy/gün). Fraksiyonlar halinde verilen radyasyon hem tek hem çift sarmal kırıklarına sebep olur. Fraksiyonlar arasında ortalama 0,3-3 saat içerisinde tek sarmal kırıkları tamir edilirler. Normal dokuların tamir etme kapasiteleri tümör dokusuna göre daha yüksektir. Böylece radyasyon tedavisi sırasında normal dokular korunmuş olur. Radyasyonun fraksiyonlar halinde verilmesinin çeşitli sebepleri vardır. Bunlara beş R adı verilir;

1. Radyosensitivite: Organizma içerisinde dokular farklı duyarlılıklara sahiptir,

2. Repair: Hücreler DNA tamir etme mekanizmalarına sahiptir. Özellikle tek sarmal kırıkları oldukça karışık biyolojik mekanizmalarla hızla tamir edilebilirler,

3. Repopulation: Fraksiyonlar halinde verilmesiyle hücreler tekrar çoğalabilme fırsatına sahiptir,

4. Redistribution: Hızla çoğalan hücreler hücre bölünme siklusunun farklı fazlarında bulunurlar ve çift sarmal kırıklarının oluşma şansı artar,

5. Reoksijenizasyon: Fraksiyonlar arasında hipoksik hücreler tekrar oksijen alabilirler ve radyasyona daha duyarlı hale gelebilirler.

Radyonüklit tedavi sırasında ise süreklilik oluşturan bir radyasyon uygulaması vardır. Bu sırada hem tek hem de çift sarmal kırıkları oluşur. Bu süreklilik içerisinde tek sarmal kırıkları tamir edilebilirler (6,7). Radyonüklit tedaviler de fraksiyonlar halinde verilirler. Örneğin; radyoaktif iyot tedavisi 3-6 aylık aralar ile, Lu-177 oktrotid ve prostata spesifik membran antijeni tedavileri 6-8 hafta aralıklarla verilir. Ancak, bu tür fraksiyonasyonun bilimsel bir temeli bulunmamaktadır.

### Hücre Membranına Radyasyonun Etkisi

Hücre membranlarının temel fonksiyonu hücre içi ve hücre dışı madde alışverişini kontrol etmektir. Radyasyon etkisi ile hücre membranının çift tabakalı

lipid yapısı ve membran protein moleküllerindeki iyonizasyon sonucu moleküller inaktive olarak tüm transport mekanizmaları bozulur. Bileşimlerindeki doymamış moleküllerin oksijenle yükseltgenmesi, çift bağlarda ve karbonil gruplarında serbest radikal oluşturur ve bu mekanizma hücre içi zincir reaksiyonları ile diğer organik moleküllerle etkileşerek o molekülleri de serbest radikallere dönüştürür. Bu zincir reaksiyonu yavaşlatmak ve durdurmak için vücut içerisinde çeşitli savunma mekanizmaları bulunmaktadır (8,9).

### Radyasyonun Hücre Dışına Etkisi

Radyasyona tamamıyla dirençli hiçbir hücre yoktur. Her hücrenin radyasyona duyarlılığı farklıdır. Sık bölünen ve az farklılaşan hücrelerin (over ve testisin germinal hücreleri, hematopoetik sistem hücreleri, gastrointestinal sistem epitel hücreleri) duyarlılığı fazla iken, bölünmeyen ve üst diferansiyasyon gösteren hücrelerin (Karaciğer, böbrek, kas, sinir hücreleri) duyarlılığı daha azdır. Farklı tipte hücreler de radyasyonun etkileri;

1. Kan tablosundaki değişim: Genellikle 500 mGy'lik (500 rad) gama dozundan sonra kan içerisinde bulunan organellerde azalım gözlenebilmektedir,

2. Kan yapıcı sistemdeki belirti: 200 mGy'lik (2 Gy) dozlarda kemik iliğinde hasar gözlenmekle birlikte 4-6 Gy'lik dozların üstünde kemik iliği ortadan kalkmaktadır. Bu dozlarda kemik iliği bazen kendini onarabilmekte ve yaşam devam etmekte iken 7 Gy ve üstü dozlarda kemik iliği onarımı olanaksızdır,

3. Sindirim sistemindeki belirti: 10 Gy ve üstü tüm vücut ışınlanmasında görülmektedir ve barsak pul pul dökülmektedir,

4. Merkezi sinir sistemindeki belirti: 20 Gy ve üstü tüm vücut ışınlanmasında birkaç gün içinde veya birkaç saat içinde bilinç kaybı ile birlikte ölüm vuku bulur.

Radyasyonun hücre dışı etkileri deterministik etkiler ve stokastik etkiler olarak sınıflandırılır (9,10).

### Deterministik Etkiler

Yüksek doz iyonizan radyasyona maruz kalma özellikle kemik iliği ve sindirim sistemine hızlı etki etmesinden dolayı ani ölümle sonuçlanabilir. 5 Gy'e kadar olan ani radyasyon dozuna maruz kalımlarda (akut) uygun tedavi yapıldığı takdirde kişilerin hayatı

kurtarılabilir. Ancak 50 Gy ve üstü radyasyona maruz kalındığında medikal tedavi yapılsa dahi ölümle sonuçlanır. İyonizan radyasyona maruz kalımı tüm vücutta değil devücutun belli bölgesinde gerçekleşirse, radyasyona maruz kalınan bölgenin radyosensivitesine, maruz kalınan radyasyonun cinsi ve şiddetine göre etkisi değişiklik gösterebilmektedir. Özellikle deride yanık, erkeklerde (3,5-6 Gy) ve kadınlarda (2,5-6 Gy) gonad bölgesinin radyasyona maruz kalımında kısırlık, gözün radyasyona maruz kalımında (5 Gy) katarakt oluşabilmektedir. Deterministik etki, eksternal radyoterapi ve radyonüklid tedavilerde söz konusu olabilir.

### Stokastik Etkiler

Ani (şiddetli) olmayan radyasyona maruziyette etkiler geç (somatik) olarak gözlenebilmektedir. Özellikle 0,01 Sv (1 rem) ile 1 Sv (100 rem) arasındaki dozların yaptığı etkiler yaygın şekilde araştırılmaktadır. Ayrıntılı incelemeler Birleşmiş Milletler Atomik Radyasyonun Etkileri Bilimsel Komitesi ve Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Bilimler Akademisi İyonlaştırıcı Radyasyonun Biyolojik Etkileri Komitesi tarafından yayınlanmaktadır. Radyasyonun gecikmiş etkileri ya bir defada aşırı derecede yüksek dozda ışınlanma ya da sürekli bir şekilde az olarak yüksek dozda ışınlanma ile meydana gelebilir.

Zararlı etkilerin gerçekleşmesi için herhangi bir eşik doz belirlenmemektedir. Bağlantı lineerdir. Ne kadar radyasyon alınırsa radyasyona bağlı hastalık gelişim olasılığı da o oranda artmaktadır (Lineer-eşiksiz model).

Düşük doza maruz kalınması halinde kanser olan kişilerde bunun nedeninin radyasyon olduğunu ortaya koyacak somut veriler bulunamamaktadır. Düşük doza maruz kalımda oluşacak etkiler hayvan deneyleri ve yüksek doza maruz kalan kişiler üzerinden yapılan çalışmalarla tahmin edilmektedir. Düşük doz radyasyona maruz kalımda görülebilecek olası yan etkiler kanser ve genetik değişiklikler olarak gösterilebilir (10,11).

### Radyasyonun Etkinliğine Etki Eden Faktörler

İyonizan radyasyona maruz kalmanın sağlık üzerine etkileri çeşitli faktörlere bağlıdır. Bu faktörler:

**Radyasyon türü:** İyonizan radyasyonun tüm çeşitleri sağlıklı dokuda zararlı etki oluşturabilmektedir. Fakat aynı doz hızında radyasyon türleri farklı etkiler göstermektedir. Bu da radyasyonun kalite faktörüne (Q) bağlıdır. X-ışınları,  $\beta$  ışınları ve pozitronlar (Q=1) dokularda aynı oranlarda hasar yaparken, alfa partikülleri, nötron ve proton gibi bazı ağır partiküller biyolojik dokularda X-ışınlarına göre daha fazla hasara sebep olur. Alfa partikülleri için kalite faktörü, Q=20'dir.

**Alınan doz miktarı:** Yüksek doz alınması daha büyük sağlık sorunlarının ortaya çıkmasına neden olur.

**Doz hızı:** Maruz kalınan radyasyon dozunun düşük ve zaman aralıklarıyla gerçekleşmesi biyolojik sistemleri dirençli hale getirir. Kısa zaman periyodunda DNA ve kromozomda çoklu hasar oluşurken uzun zaman periyodunda DNA ve kromozomlar kendilerini onarabilmektedir. DNA'da tek zincir kırığı genellikle 1 saatten kısa sürede onarılabilir. Fakat çift zincir kırıklarının onarılması güçtür.

**Maruz kalan vücut parçası:** El ve ayak gibi uzuv parçaları daha yüksek radyasyon dozuna maruz kalsalarda, bu organlarda örneğin kana göre daha az hasar oluşmaktadır.

**Şahsın yaşı:** Yaşlandıkça hücre bölünmesinin azalmasından dolayı vücut radyasyonun etkilerine daha az duyarlı hale gelir.

**Biyolojik farklılıklar:** Her insanın radyasyon doz toleransı birbirinden farklıdır. Yapılan çalışmalar farklılıkları tayin etmede yeterli değildir.

**Isı:** Düşük ısılarda DNA onarımının baskılanması nedeniyle hücrelerin çoğu yüksek ısıda radyasyona daha duyarlıdır.

**Kimyasal ajanlar:** Doğal ya da yapay bazı kimyasal ajanlar radyo duyarlılığı etkileyerek radyasyon maruz kalımında hasarın daha yüksek olmasına sebep olabilmektedir. Dokularda çözünmüş oksijen varsa serbest radikallerin stabilitesini ve toksisiteyi arttırabilirler (12-14).

### Kaynaklar

1. Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, et al. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *BMJ* 2005;331(7508):77.
2. Geleijns J, Broerse JJ, Bruggmans MJP. Health effects of radiation exposure in diagnostic radiology. *Eur Radiol Syllabus* 2004;14:19-27.

3. Akpoyraz M, Durak İ. Serbest radikallerin biyolojik etkileri. Ankara Tıp Dergisi 1995;48:253-262.
4. Uzal C, Çaloğlu M. Kansere Etyolojisinde İyonizan Radyasyonun Yeri. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2002;19:177-182.
5. www.taek.gov.tr. Erişim: <http://www.taek.gov.tr/sss/radyasyondan-korunma/505-iyonlastirici-radyasyonun-biyolojik-etkileri.html>
6. Pouget JP, Lozza C, Deshayes E, Boudousq V, Navarro-Teulon I. Introduction to radiobiology of targeted radionuclide therapy. Front Med (Lausanne) 2015;2:12.
7. Kassis AI. Therapeutic radionuclides: biophysical and radiobiologic principles. Semin Nucl Med 2008;38:358-366.
8. Prof. Dr. Selmin Toplan, İyonizan Radyasyonun Biyolojik Etkileri. Erişim: <http://194.27.141.99/dosya-depo/ders-notlari/serife-selmin-toplan/011%20iyonizan%20Radyasyonun%20Biyolojik%20Etkileri-Prof.%20Dr.pdf>
9. Taner CT. İyonlaştırıcı radyasyonların biyolojik etkileşme mekanizmaları. Türkiye Atom Enerjisi Kurumu (Acant@Taek.Gov.Tr)
10. Ercan M. Radyasyonun moleküler düzeydeki etkisi. Erişim: <http://194.27.141.99/dosya-depo/ders-notlari/alev-meltem-ercan/012%20Radyasyonun%20Molek%FCler%20D%FCzeydeki%20Etkisi-Do%E7.%20Dr.%20Meltem%20E.pdf>
11. Coşkun Ö. İyonize radyasyonun biyolojik etkileri. Erişim: <http://edergi.sdu.edu.tr/index.php/tbd/article/viewFile/2789/2468>
12. Dale R, Carabe-Fernandez A. The radiobiology of conventional radiotherapy and its application to radionuclide therapy. Cancer Biother Radiopharm 2005;20:47-51.
13. Selzer E, Hebar A. Basic principles of molecular effects of irradiation. Wien Med Wochenschr 2012;162:47-54.
14. Karayılanoglu T, Yaren H. Radyasyon ve insan sağlığı üzerine etkileri. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni 2005.