

5R'nin Hücre Döngüsü ile İlişkisi ve Radyasyon Tedavisindeki Önemi

Halime Erzen Yıldız¹

Özet

Kanser, hücrenin DNA'sına zarar veren ve anormal hücre büyümesiyle karakterize bir hastalık grubudur. Kanser tedavisinde kullanılan yaygın tedavi yöntemlerinden biri de radyoterapidir ve ana küratif yaklaşımlardan birini temsil eder. Radyoterapi, tümör hücrelerini (hedef doku) öldürmek için yeterli radyasyon vermeyi ancak çevrede bulunan risk altındaki dokulara verilen hasarı en aza indirmeyi hedefleyen bir tavadir. İyonize radyasyonun canlı dokular üzerindeki etkilerini anlamak, hastalar, halk ve sağlık profesyonelleri için radyoproteksiyon kavramlarını haklı çıkarır ve yeni stratejiler geliştirilmesi açısından çok önemlidir. Yüksek doz radyasyon tedavisine yanıtın altında yatan radyobiyolojik mekanizmaların (5R) daha iyi anlaşılması, tümör ve çevresindeki sağlıklı dokular üzerindeki kısa ve uzun vadeli etkilerini tahmin etmek ve dolayısıyla ilgili terapötik indeksini iyileştirmek için önemlidir. Radyobiyojinin 5R'si basit bir bakış açısıyla özetlenebilir: onarım (repair), yeniden popülasyon (repopulation), yeniden oksijenasyon (reoxygenation), hücre döngüsünde yeniden dağılım (cell cycle redistribution) ve radyosensitivite (radiosensitivity). Bu çalışmada, radyasyon tedavisinde kullanılan yüksek doz iyonize radyasyona hücrenin verdiği cevap olan (5R)'nin incelenmesi, hücre döngüsü ile olan ilişkisinin tartışılması hedeflenmiştir. Bazı faktörler radyasyon tedavisinin etkisini azaltır, örneğin tümör hücrelerinin yeniden popülasyonu ve ölümcül olmayan hasar onarımı. Bazı faktörler kanserin lokal kontrolünü artırır, örneğin reoksijenasyon süreçleri ve tümör hücrelerinin hücre döngüsünde daha hassas fazlara yeniden dağılımı. Bireysel faktörün etkisi ise farklı dokularda değişir, ancak başarılı bir radyoterapi modeli geliştirirken tüm bu faktörleri dikkate almak önemlidir. Özellikle radyasyon tedavisinin tüm alanlarında 5R'yi içeren karşılaştırmalı çalışmalar daha fazla yapılmalıdır. Böylece bireysel hedefe yönelik tedaviler daha iyi uygulanabilir.

1 Van Yüziüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü Radyoterapi Programı, Van, Türkiye, ORCID ID:0000-0002-0603-1815

1. Giriş

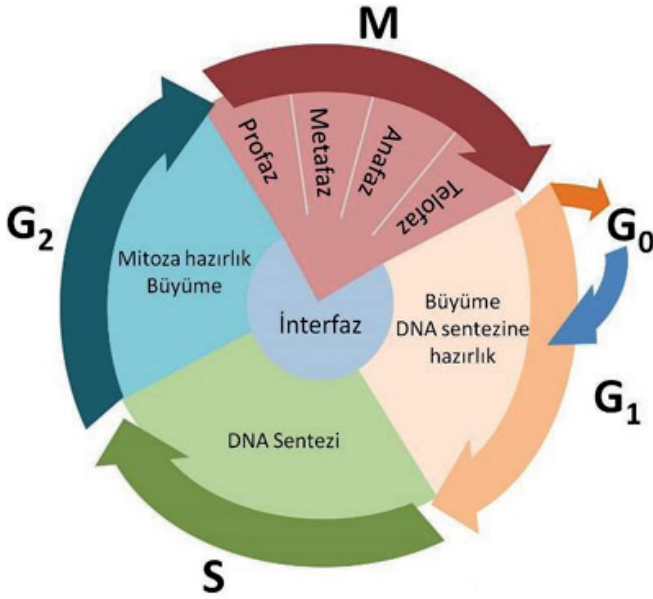
Kanser, hücrenin DNA'sına zarar veren ve anormal hücre büyümesiyle karakterize bir hastalık grubudur. Dünyanın tüm bölgelerinde önde gelen morbidite ve mortalite nedeni olarak kabul edildiğinden dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kanser tedavisinde kullanılan yaygın tedavi yöntemlerinden biri de radyoterapidir ve ana küratif yaklaşımlardan birini temsil eder. Kanser hastalarının %50'sinden fazlası tedavileri sırasında radyoterapi alır. Radyoterapi, tümör hücrelerini (hedef doku) öldürmek için yeterli radyasyon vermeyi ancak çevrede bulunan risk altındaki dokulara verilen hasarı en aza indirmeyi hedefleyen bir tavadir. Sağlıklı dokuların toksisitesini azaltmak için fraksiyonel radyoterapi (toplam dozun günlere bölünerek verilmesi) uygulanır. Radyoterapide iyonize radyasyon olan x ve gama, elektron, alfa, proton, beta ışınları kullanılmaktadır (Hami ve ark., 2023; Aghebatı ve ark., 2020). İyonize edici radyasyonun canlıdaki dokular üzerinde direkt ve indirekt etkisi vardır. Direkt Etki (%20), DNA da tek veya çift zincir kırılmaları, diğer hücresel bileşenlerde fonksiyonel bozulmalara neden olabilir. İndirekt Etki (%80) radyasyonun canlıdaki su molekülleri ile etkileşime girerek oksidasyon, hidroksil radikalleri, süper oksit oksijen radikalleri oluşumuna neden olmasıdır (10^{-8} sn). Oluşan serbest radikaller toksik ürünler olduğundan hücresel yapılara zarar verebilir (Xu ve ark., 2015; Kurtman, 2018). Buna paralel olarak, iyonlaştırıcı radyasyonun canlı dokular üzerindeki etkilerini anlamak, hastalar, halk ve sağlık profesyonelleri için radyoproteksiyon kavramlarını haklı çıkarır ve yeni stratejiler geliştirilmesi açısından çok önemlidir (Bastos ve ark., 2023).

Bu çalışmada, radyasyon tedavisinde kullanılan iyonize radyasyona hücrenin verdiği cevap olan radyobiyojinin (5R) incelenmesi, hücre döngüsü ile olan ilişkisinin tartışılması hedeflenmiştir.

2. Hücre Döngüsü

Radyoproteksiyonun önemini anlamak için radyasyonun temel biyolojik etkilerini bilmek gerekir. Dokularda çoğalma hücre siklusu ve fazlar halindedir. Hücre döngüsü, genetik bilginin çoğaltılması ve bir hücre neslinden diğerine aktarılması ile sonuçlanan oldukça düzenli bir süreçtir. Bu süreç boyunca DNA doğru bir şekilde çoğaltılmalı ve özdeş kromozomal kopyalar iki yavru hücreye dağıtılmalıdır (Israels ve Israels, 2000). Normal hücreler ve kanser hücreleri çoğalırken belli faz ve aralıklardan geçerler. Ayrıca her hücrenin hem çoğalma hızı hem de süresi farklıdır. Hücre döngüsü ortalama 24 saatte tamamlanır. Hücre döngüsünde yer alan fazlar (Şekil 1) şunlardır:

G0 (Gap 0) Fazı: Bu faz hücrenin dinlenme, bekleme ve uyku süresidir. Yani G0, durgun hücreleri ifade eder. Hücre burada yıllarca kalabilir. Bazı kanserlerin yıllar sonra tekrar ortaya çıkmasında G0 fazı etkili olabilir. Bir hücre ne kadar fazla faaliyet ve çoğalma-bölünme aşamasında ise o derece daha hassastır. Bu nedenle çoğalmayan hücreler esas olarak radyoterapi ve kemoterapiye daha dayanıklıdır. Bir ortamdaki hücre sayısının artmasıyla devam eden hücre çoğalması ve bölünmesinden sonra, hücrelerin hayatta kalması için hem besine hem de fiziksel alana ihtiyaçları vardır. Bu koşul sağlanmadığında hücre, hücre bölünmesinin durdurulacağı G0 ile gösterilen durgun faza girer. Bu fazda hücre besin tüketmeye devam eder ve metabolik olarak aktif kalır, ancak çoğalmaz. Normal hücre, G0'dan çıkmak ve G1'in erken kısmından geçmek için dış uyaranlara (mitojenler veya büyüme faktörleri) bağımlıdır (Aghebat ve ark., 2020; Manısalıgil ve Yurt., 2018).



Şekil 1. Hücre Döngüsü

G1 (Gap 1) Fazı: Normal ve kanserli hücrenin çoğalma süresinin uzunluğunu belirleyen birinci aralık-fazdır. Hücre döngüsünün 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. Eğer hücre kanser hücresi ise hızla büyür ve yayılır. Hücre G1 fazına geçtiğinde besin alır ve büyür, böylece hücre döngüsüne devam eder. Hücre döngüsündeki farklı

fazlar arasında, hücre geçişini kontrol etmek için kromozom kusurları olan hücrelerin geçişini engelleyen bazı mekanizmalar vardır. Bu nedenle sağlıklı dokularda mutasyon meydana gelmezken kusurlu hücrelerde mutasyon olabilir. G1 sırasında hücre, hücre dışı mitojenler ve büyüme faktörleri tarafından uyarılır; bu uyarılara yanıt olarak hücre G1'den geçer ve S fazında DNA sentezine devam eder.

S (Sentez) Fazı: Sentez yapılan aralık-faz'dır. Burada protein sentezi ve özellikle DNA sentezi yapılır. Radyoterapi (radyasyon tedavisi) verildiğinde normal veya kanser hücresi G0, G1 ve S fazında ise hemen ölmez. Uygulanan radyasyon iyonlaşma, serbest radikal oluşumu gibi zarar verici, zehirleyici etkisini yapabilir, ancak bu etkiler birikirse ve çok artarsa hücre çoğalamaz ve ölebilir.

G2 (Gap 2) Fazı: DNA sentezinin tamamlanması ve mitoz arasındaki ikinci aralık-fazdır. G2 fazında hücre büyümesi devam eder ve hücre, RNA ve protein sentezini devam ettirerek mitozu hazırlanır. Hücre döngüsü kontrol noktaları, G1'den S'ye geçişte, S sırasında ve G2'den M'ye geçişte kontrol mekanizmasını tanımlar. Kontrol noktalarını geçememek hücre döngüsünün durmasına ve hücre ölümüne yol açar.

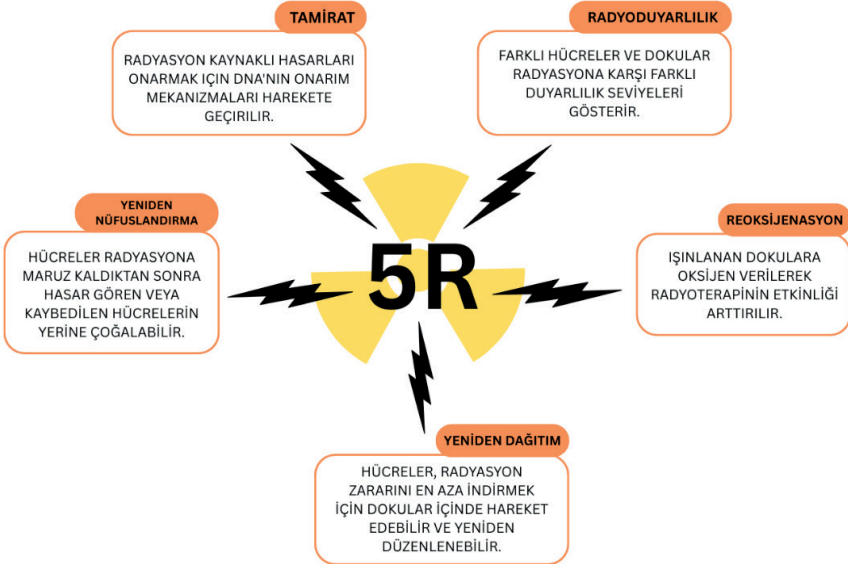
M (Mitoz) Fazı: Hücre burada profaz, metafaz, anafaz, telofaz aşamalarından geçerek iki yavru hücrenin üretimi için bölünür (Şekil 1). Mitozu tamamlayan hücreler yenidir ve çoğalmak üzere tekrardan yeni hücre döngüsüne girerek yeni hücrelerin meydana gelmesini sağlar. Tümör hücreleri hızla büyür ve yayılır. Mitoz'dan sonra bazı hücreler çoğalmaz ve G0 fazına girerek saatlerce-günlerce-yıllarca beklemede kalabilirler. Normal veya kanser hücresine radyasyon uygulandığında eğer hücre G2 ve/veya M fazında ise hızla etkilenir, çoğalamaz ve ölür.

Tümörün merkezi, besin eksikliğinden kaynaklanan ölü hücreler adı verilen nekrotik çekirdekten oluşur. Nekrotik çekirdek, durgun bir fazda olan hücre halkasıyla çevrilidir. En dıştaki katmanda ise hızla bölünen ve çevredeki sağlıklı dokulara saldıran hücreler yer alır. Tümörlerde bulunan kanser kök hücreleri de uzun bir ömre sahiptir ve istilacı hücre popülasyonunda artışa yol açar. Genellikle, her kromozom dizisinin sonunda, hücre bölünmesi sırasında kromozomların hasar görmesini önleyen telomer adı verilen koruyucu kapaklar bulunur. Her hücre bölünmesinden sonra telomerler hafifçe kısalır ve telomer uzunluğundaki azalma belirli bir seviyeye ulaştığında kromozomları artık koruyamazlar ve bu da genellikle hücre ölümü ile sonuçlanır. Hücrelerin kısa ömürlü olmasının nedeni budur. Fakat kanser kök hücreleri, telomeraz enziminin varlığı nedeniyle bu kurala uymazlar. Tüm sağlıklı ve kanser hücreleri simetrik olarak bölünürken, ana

hücre ile tıpatıp aynı olan iki yavru hücre oluşturur. Kanser kök hücreleri ise simetrik veya asimetrik olarak bölünebilir; Simetrik bölünmede, üretilen iki yavru kanser kök hücresi ile ana hücre aynı iken asimetrik bölünmede ise, yavru hücrelerden biri kanser kök hücresi, diğeri ise kanserli olmayan kök hücredir (Israels ve Israels, 2000; Aghebat ve ark., 2020).

3. Radyasyon Tedavisinin Radyobiolojisi 5R

Radyasyon tedavisinin etkinliği çeşitli faktörlere ve özellikle verilen toplam doza bağlıdır. Tümörün belirli bir tedaviye verdiği yanıt bir hastadan diğere değişebilir. Yüksek doz radyasyon tedavisine yanıtın altında yatan radyobiyolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılması, tümör ve çevresindeki sağlıklı dokular üzerindeki kısa ve uzun vadeli etkilerini tahmin etmek ve dolayısıyla ilgili terapötik indeksini iyileştirmek için önemlidir (Mangoni ve ark., 2022). Hücrelerin DNA hasarına tepkisi, hücre tipine, hasar tipine ve hücre döngüsü fazına bağlı olarak değişir (Moding ve ark., 2016). Radyobiyoloji ilk olarak 1975'te Withers tarafından "4 Rs" olarak tanımlanmış ve 1989'da Steel tarafından "5 Rs" olarak genişletilmiştir (Hazout ve ark., 2025). Radyobiolojinin 5R'si basit bir bakış açısıyla özetlenebilir: onarım (repair), yeniden popülasyon (repopulation), yeniden oksijenasyon (reoxygenation), hücre döngüsünde yeniden dağılım (cell cycle redistribution) ve radyosensitivite (radiosensitivity) (Şekil 2) (Hami ve ark., 2023; O'Rourke ve ark., 2009; Gao ve ark., 2021).



Şekil 2. Radyobiolojinin 5R'si (Bastos ve ark., 2023)

Son zamanlarda altıncı bir “R” olarak “reaktivasyon” kavramı ortaya atılmıştır. Radyoterapi immünosüpresif olarak kabul edilmekle beraber ışınlama kaynaklı immünojenik hücre ölümünü takiben sistemik bir antitümör bağışıklık tepkisini tetikleyebilir. Bu, özellikle radyasyonla birleştirilmiş immünoterapinin ortaya çıkmasıyla önemli olmuştur (Hazout ve ark., 2025).

3.1. Onarım (Repair)

Radyasyon maruziyetinden sonra hücrenin hayatta kalması, hücrenin kendini onarma yeteneğine ve lezyon türüne bağlıdır. DNA hasarı onarılamazsa, hücreler ölüm programlarını harekete geçirir. Onarım, DNA hasarını düzelter ve normal hücresel işlevi geri kazandıran belirli moleküler mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşir. DNA lezyonlarını düzeltmeyi ve genomik stabiliteyi korumayı amaçlayan birkaç onarım yolu vardır: Nükleotid Çıkarma Onarımı (NER), radyasyon kaynaklarına maruz kalmanın sonucu ortaya çıkan DNA hasarını onaran bir mekanizmadır. Hasarlı nükleotid dizisini kaldırır ve ardından onu değiştirmek için yeni bir nükleotid dizisi sentezleyerek tamamlar. Baz Çıkarma Onarımı (BER), NER'den farklılaşarak, bireysel bazlardaki DNA hasarının düzeltilmesini sağlar. Hasarlı bazı kaldırır ve onu yeni bir tamamlayıcı bazla değiştirir. Uyumsuzluk Onarımı (MBR), DNA replikasyonu sırasında baz eşleştirme hatalarını düzeltir. Yanlış eşleştirilmiş bazları kaldırır ve bunları doğru bazlarla değiştirir. Homolog Rekombinasyon Onarımı (HRR), hücre döngüsünün S fazı sırasında meydana gelen bir DNA onarım mekanizmasıdır. Bu faz, DNA sentezi veya çoğalması için en önemli fazdır. Bu faz, interfaz sürecinde kromozomların yavru hücrelere eşit şekilde bölünmesini sağlar. Homolog kromozomlar arasında DNA dizilerinin değişimini içerir ve çift sarmallı DNA kırıklarını onarmak ve genomik stabiliteyi sağlamak için önemlidir (Bastos ve ark., 2023).

Radyasyon tedavisinde, normal doku hücreleri hasarı onarabilirlerse, bu yalnızca tedavi sonucu için faydalı olabilir. Buna karşılık, tümör hücreleri için radyasyon sonrası hayatta kalma, bu hücrelerinin çoğalmasına neden olur. Bu nedenle, radyoterapinin başarısı, maruz kalan tümör dokusundaki hasarın derecesine bağlıdır. Fraksiyonel radyoterapide, toplam dozun bir dizi fraksiyona bölünerek uygulanması ile, onarım, hücrelerin bireysel radyasyon dozundan sonra iyileşmesine ve dolayısıyla fraksiyonlar arasında çoğalmasına izin vererek hücre artışına neden olur (Hami ev ark., 2023).

3.1.1. Sublethal Hasar Onarımı

Sublethal hasar, radyasyonun hücre de DNA'yı etkilediği, molekül ve atomlarındaki elektronları kopardığı fakat bu etkilerin tam olarak hücre ölümü için yeterli kadar olmadığı durumudur. Radyasyon hasarı aynı aşamada ve süreçte tamir edilebildiğinden hücre ölmez, yine de hasar etkisi kümülatiftir. Eğer fraksiyonel radyoterapide olduğu gibi radyasyon verilmeye devam edilirse hasar etkileri birikerek artar ve sonunda hücre ölümü gerçekleşir. Genelde G0, G1 ve S fazında gerçekleşen hasarlar birikerek belli bir eşik noktadan sonra hücrenin yok olmasını sağlar. Normal hücrelerin tamir yetenekleri daha fazla olduğu için radyasyon alınmayan süreçlerde subletal hasarları kanser hücrelerine kıyasla daha iyi tamir ederler.

3.1.2. Lethal Hasar

Radyasyon alan hücre hemen veya kısa süre içinde ölürse bu durum lethal hasar olarak adlandırılır. Radyasyonun oluşturduğu hücre hasarı çok fazla ve ciddi olduğundan tamir edilemez. Radyasyon maruziyeti ile G2 ve M fazındaki DNA, kromozomlar, hücre içindeki diğer kritik yapı ve moleküllerin (mitokondri, RNA vb) hızlı ve ciddi zararlar alması hücrenin yok olmasına neden olur. Palyatif radyoterapi gibi hipofraksiyonel (fraksiyon sayısının az olması) radyoterapide ve brakiterapide (yakından radyoaktif maddelerin uygulandığı radyoterapi) radyasyon etkisi ile kanserli hücrenin ölümü lethal hasardır. Bu durumda normal hücrelerde (tamir yetenekleri daha fazla olmasına rağmen) de lethal hasarlar meydana gelebilir. Bu nedenle radyoterapi uygulamalarında risk altındaki normal dokuların korunması her aşamada çok önemlidir. Radyoterapide bu amaçla kurşun bloklar kullanılmaktadır (Moding ve ark., 2016; Kurtman, 2018).

3.2. Yeniden Popülasyon (Repopulation)

Tümör hücrelerinin yeniden popülasyonu, iyonize radyasyon yetersizliğinden kaynaklanan en yaygın radyobiyojik tepkilerden biridir (Xu ve ark., 2015). Yeniden popülasyon, onarıcı bir işleve sahip hücre çoğalması sürecini ifade eder. Hücre çoğalmasının normal dokuda olması iyidir, ancak tümörlü dokuda olması kanserin tekrardan büyümesi anlamına gelir. Bazı hücreler radyasyona maruz kalmadan önce hücre döngüsünün durgun fazında olabilir, yani dinlenirler. Kemoterapi veya radyasyon tedavisi sırasında kanser hücrelerinin repopülasyonun genellikle tedavi sonucu üzerinde baskın bir etkiye sahip olduğunun kanıtlandığı belirtilmiştir (O'Rourke ve ark., 2009). Radyasyon uygulanması bu hücreleri aktive edebilir, hücre döngüsüne girmelerine ve hasarlı hücrelerin yeniden çoğalmalarına neden olabilir (Bastos ve ark., 2023). Konvansiyonel fraksiyonasyon, birkaç hafta boyunca hafta

içi her gün küçük bir doz (1.8-2 Gray) verilmesinden oluşur. Bu protokol, normal dokuların ardışık iki fraksiyon arasında potansiyel radyasyon hasarını onarmasına olanak tanırken hayatta kalan tümör hücrelerinin de yeniden popüle olmasına izin verir. Hiperfraksiyonyonda (fraksiyon sayısının artması) günde bir yerine iki fraksiyon verilerek genel tedavi süresini azaltan hızlandırılmış radyoterapi uygulamaları yeniden popülasyonun etkisini azaltabilir (Hami ve ark., 2023).

1962'de keşfedilen bir transmembran protein olan epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), hücrenin çoğalması ve hayatta kalmasını sağlamak için çok önemlidir. İyonize radyasyon, koruyucu bir mekanizma olarak EGFR ekspresyonunun yukarı düzenlenmesini sağlayarak hücreler yeniden popülasyona yol açar (Hazout ve ark., 2025). Bonner ve ark. (2006) tarafından yapılan bir çalışmada, bir EGFR inhibitörü olan cetuximab ilacının radyasyon tedavisiyle eş zamanlı kullanılmasının, lokal olarak ilerlemiş baş ve boyun kanseri olan hastalarda lokal kontrolü ve hayatta kalmayı önemli ölçüde artırdığını gösterilmiştir.

3.3. Yeniden oksijenasyon (Reoxygenation)

İyonize radyasyon, oksijen gereksiniminin azalması nedeniyle dokuda göreceli hipoksiye yol açabilir. Bu nedenle, reoksijenasyon genellikle tümör radyosensitivitesini artırarak iyonize radyasyonun etkinliğini artırmaya yardımcı olur. Oksijen, suyun radyoliziyle serbest radikal üretimini artırarak iyonlaştırıcı radyasyonun etkilerini artırır. Reoksijenasyonda yer alan süreçler arasında, anjiyogenez, vazodilatasyon, kök hücrelerin harekete geçirilmesi, artan metabolik hız ve hasarlı kan damarlarının iyileşmesi yer alır. Anjiyogenez, canlı organizmada önceden var olan damarlardan yeni kan damarlarını oluşum sürecidir. İyonize radyasyon, vazokonstriksiyona, kan damarlarını daraltmaya ve kan akışını azaltmaya neden olabilir. Reoksijenasyon tepkisinin bir parçası olarak vazodilatasyon meydana gelir ve bunun sonucunda artan kan akışı ve dolayısıyla ışınlanmış hücrelere oksijen temini olur (Xu ve ark., 2015; Moding ve ark., 2016; Bastos ve ark., 2023).

Katı tümörlerde yaygın bir fenomen olan hipoksi, işlevsiz vasküler büyümeyi ve epitelden mezenchimale geçişi teşvik ederek hücre hareketliliğine ve metastaza yol açabilir. Oksijen azaldıkça (basıncı 0,02 kpa'dan az), kanser hücreleri hayatta kalma odaklı mutasyonlar ve radyoterapiye karşı maksimum direnç gösterir. Tümör hücrelerindeki oksijenasyonun azalması, normal oksijen iletimini engelleyen tümör kan damarlarının yapı ve işlevinin bozulmasından kaynaklanır. Tümör dokularında yeni damar oluşumu kaotiktir. Normal dokularda, kan damarlarının dalları sıkı bir

şekilde düzenlenir, her hücrenin yeterli oksijen ve besine sahip olduğundan emin olmak için bitişik kılcal damarlardan yaklaşık 40 mikron mesafede olması gerekir. Ayrıca, solid tümörlerde tümör damarları sürekli olarak yeniden şekillenir ve bu da endotel hücreler ile bazal membran arasındaki temasın kaybolmasına ve kılcal yatakların yırtılmasına neden olur. Daha sonra tümör kan damarları geniş gözenekler sunar ve sızıntı meydana gelir. Kanser hücrelerinin belirgin bir özelliği, mikro-çevresel sinyallere duyarsız olmalarıdır, bu da sürücü mutasyonlarının ve epigenetik değişikliklerin birikmesi nedeniyle sürekli çoğalma ve azalmış hücre ölümüyle sonuçlanır. Hipoksi, kanser hücresi metabolizmasını değiştirir ve hücre durgunluğunu indükleyerek terapötik direnci şiddetlendirir. Bu nedenle, şiddetli hipoksik tümörlerde radyoterapinin başarısız olmasının ana nedeni, hipoksik tümör hücrelerinin iyonize radyasyona karşı duyarlılığının azalmasıdır. Geleneksel radyoterapi modunda, toplam dozun bölünerek uygulanması ile sağlanan reoksijenasyon hipoksik radyasyon direnci sorununu azaltır (Gao ve ark., 2021).

Tümör çapı 1 mm'den büyük olduğunda, damarlardan uzakta bulunan hücrelerin oksijene erişimi azalır ve tümörün merkezi kısmı nekrotik hale gelir. Aksine, tümörlerin çapı 1 mm'den az olduğunda ise, tamamen oksijenlenmiş oldukları bulunmuştur. Hipoksik tümör hücreleri iyi oksijenlenmiş hücrelere kıyasla iki ila üç kat daha dirençlidir. Fraksiyonel radyoterapide, tedavinin başlangıcında hipoksi nedeniyle nispeten dirençli olan hücreler yeniden oksijenlenebilir. Hipoksi, tümör kan akışındaki dalgalanmalar nedeniyle geçici veya tümörler içindeki oksijen talebinin artması ve tümör damar yapısının düzensizliği nedeniyle kronik olabilir. Radyasyon tedavisi sırasındaki geçici hipoksi, hayatta kalan hücrelerin fraksiyonlar arasında yeniden oksijenlenmesini sağlayan radyasyon fraksiyonlaması ile telafi edilebilir. Çok sayıda çalışma, tümörlerin reoksijenasyonunun ışınlamadan sadece 24 ila 72 saat sonra gerçekleşebileceğini göstermiştir (Hazout ve ark., 2025; Hami ve ark., 2023).

3.4. Hücre döngüsünde yeniden dağılım (Cell cycle redistribution)

Radyasyon maruziyetinden sonra hücreler hücre döngüsü ilerlemelerini geçici olarak durdurabilir ve bir sonraki faza girmeyi geciktirebilir. Bu gecikme, hücrenin hücre bölünmesine geçmesinden önce DNA onarımına izin vermek için önemlidir. İyonlaştırıcı radyasyon kaynaklı hasara yanıt olarak hücre döngüsü yeniden dağılımı sırasında, hücre döngüsünün normal ilerlemesini etkileyen 5 ana aşama tanımlanabilir:

a. Hücre döngüsü durması: Radyasyona maruz kaldıktan sonra hücreler, belirli bir fazda hücre döngüsü ilerlemesini geçici olarak durdurabilir. Bu durma, radyasyon kaynaklı hasarın yoğunluğu ve türü gibi faktörlere bağlı olarak hücre döngüsünün herhangi bir fazında meydana gelebilir.

b. Bir sonraki faza girişte gecikme: Hücreler, radyasyona maruz kaldıktan sonra hücre döngüsünün bir sonraki fazına girişini geciktirebilir. Bu, hücrelerin normal hücre döngüsü süreçleri devam etmeden önce DNA'yı onarmasına olanak sağlar.

c. Hücre döngüsü kontrol noktasının/noktalarının aktivasyonu: Hücre döngüsü kontrol noktaları, DNA bütünlüğünü ve uygun hücre döngüsü ilerlemesini izleyen kontrol mekanizmalarıdır. Işınlamadan sonra DNA'da meydana gelen hasar (çift zincirli kırıklar veya azotlu bazlarda hasar gibi), hücre döngüsü kontrol noktalarında hücre ilerlemesini engelleyecek ve bu noktada hücre birikimine neden olacaktır. Bir kontrol noktası aktive edildiğinde, p53, siklin bağımlı kinazlar, Ataksi Telanjiektazi Mutasyonlu (ATM) ve Ataksi Telanjiektazi gibi sinyal proteinleri hasarlı bölgeye çekilir ve hücre döngüsü durmasına yol açar. Ardından DNA hasarının tespiti ve sinyalizasyonunu sağlayarak DNA onarımına izin verir. Onarımdan sonra, bu proteinler deaktive edilir ve hücre döngüsü normal ritmine döner.

d. DNA hasarı sinyal yollarının aktivasyonu: Hücreler, hasarlı DNA'yı onarmak veya apoptozisi (programlanmış hücre ölümü) başlatmak için bir dizi olayı tetikleyen p53 yolu gibi DNA hasarı sinyal yollarını aktive eder.

e. DNA onarımı: Yeniden dağılım sırasında hücreler, nükleotid eksizyon onarımı (NER) ve homolog rekombinasyon onarımı (HRR) gibi DNA onarım mekanizmalarını aktive ederek DNA hasarını düzeltebilir. Böylece olası mutasyonları ve genetik değişiklikleri önleyebilir (Hami ve ark., 2023; Bastos ve ark., 2023). Hücre döngüsünün farklı evrelerindeki tümör hücreleri farklı radyosensitivite dereceleri gösterir. Radyasyon tedavisinden sonra, radyasyona daha az duyarlı kalan tümör hücreleri genellikle hücre döngüsünün yeniden dağılımı yoluyla radyosensitivitelerini artırır. Ancak, kanser kök hücreleri iyonize radyasyon uygulaması sırasında G1/S ve G2/M kontrol noktalarının geçişinde kusur sergiler (Xu ve ark., 2015).

3.5. Radyosensitivite (radiosensitivity)

Hücrelerin iyonize radyasyona karşı göreceli duyarlılığı olan radyosensitivite, 1989'da Steel ve diğerleri tarafından dört R'ye eklenmiştir. 1960'ların sonlarında, baş ve boyun kanseri olan hastaları içeren bir klinik çalışmada G2-M fazının radyosensitif (radyoduyarlılık) bir faz olarak keşfedildi. Hücre döngüsünün G2-M fazı, hücrelerin aktif olarak mitoz için

hazırlanması nedeniyle daha radyosensitiftir. Bu süreçte, DNA onarımındaki hatalar, G2-M kontrol noktasının aktivasyonu ve mitotik içciklerin oluşumu nedeniyle hücreler radyasyona karşı daha hassastır ve hücre ölümü gerçekleşebilir. 1970'lerde fraksiyonel radyoterapinin ortaya çıkması ve bazı teorik stratejilerin geliştirilmesi ile, G2-M fazındaki hücrelerin senkronize edilerek radyosensitifliğin artırılması yönünde çalışmalar yapılmıştır (Hami ve ark., 2023; Hazout ve ark., 2025).

Hücrel radyoduyarlılığı etkileyen faktörler arasında hücre tipi, hücre çoğalma hızı, DNA onarım kapasitesi ve radyasyon hasarına karşı koruyucu mekanizmaların varlığı gibi unsurlar yer almaktadır. Örneğin, hematopoietik ve üreme sistemlerinin hücreleri yüksek bir çoğalma oranına sahip olduğundan diğer hücre tiplerine kıyasla daha radyosensitiftir. Buna karşılık, olgun kemik hücreleri, kas ve sinir dokusu hücreleri gibi dokular daha düşük çoğalma hızları ve daha yüksek DNA onarım kapasitesine sahip olduklarından daha düşük radyosensitivite gösterir (Bastos ve ark., 2023). Tümör yayan hücreler veya kanser kök hücreleri, tümörlerin hipoksik bölgelerinde bulunmaları, gelişmiş DNA onarımı ve/veya durgunlukları nedeniyle radyasyona karşı özellikle dirençli (radyorezidans) olabilirler. Tümör dokularının duyarlılığı kanser kök hücrelerinin alt popülasyonu tarafından belirlenir (Xu ve ark., 2015; Moding ve ark., 2016).

Stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) için kullanılan yüksek dozlar hücre döngüsü kontrol noktalarının uzun süreli etkileşimine ve interfaz ölümüne yol açabilir. Bu, geleneksel fraksiyonel radyoterapiye kıyasla SBRT'nin radyasyona duyarlı olmayan hücre döngüsü fazlarında tümör hücrelerini öldürmede daha etkili olabileceğini düşündürmektedir, ancak daha fazla araştırma gereklidir. Örneğin, hücreler mitoz sırasında ışınlanmaya karşı en hassastır ve WEE1 G2 kontrol noktası kinazını inhibe ederek kritik G2/M kontrol noktasını bloke etmek, mitotik felaketi tetikleyerek hücreleri radyosensitif yapabilir. Bir'den fazla hücre döngüsü kontrol noktasını inhibe etmek muhtemelen kritiktir, çünkü yalnızca G1/S veya G2/M hücre döngüsü kontrol noktasını bloke etmenin in vitro hücrel radyosensitiviteyi artırdığı gösterilmemiştir. Bununla beraber, birçok kanser hücresinde p53 yolunda mutasyonlar vardır ve bu da G1/S hücre döngüsü durmasında değişikliğe neden olur. Bu nedenle, bu hücrelerde G2/M kontrol noktasını hedeflemek, radyosensitizasyonu tetiklemek için yeterli olabilir. (Moding ve ark., 2016).

4. Sonuç ve Öneri

Radyasyonun kanserli ve sağlıklı dokular üzerindeki etkilerinin anlaşılması yönünde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Radyasyon tedavisi

uygulamalarında radyobiyojik mekanizmaların (5R) daha iyi anlaşılması hücrelerin iyonize radyasyona yanıt verme mekanizmalarına ilişkin içgörüler sağlar. Ayrıca radyolojik koruma stratejilerinde ilerlemelere katkıda bulunur ve radyasyon terapisinin etkinliğini artırır.

Radyoterapide tedavi sonucu 5R (onarım, yeniden popülasyon, yeniden oksijenlenme, yeniden dağılım, radyoduyarlılık) faktörlerine bağlıdır. Bazı faktörler radyasyon tedavisinin etkisini azaltır, örneğin tümör hücrelerinin yeniden popülasyonu ve ölümcül olmayan hasar onarımı. Bazı faktörler kanserin lokal kontrolünü artırır, örneğin reoksijenasyon süreçleri ve tümör hücrelerinin hücre döngüsünde daha hassas fazlara yeniden dağılması. Bireysel faktörün etkisi farklı dokularda değişir, ancak başarılı bir radyoterapi modeli geliştirirken tüm bu faktörleri dikkate almak önemlidir.

Radyobiyojinin araştırmacılar tarafından kapsamlı olarak incelemesi, radyasyonun hem kanserli hem de sağlıklı dokular üzerindeki etkilerinin anlaşılmasında önemli ilerlemeler olduğunu ortaya koymuştur. Bu ilerlemelere rağmen, terapötik sonuçları iyileştirmek için sürekli araştırma şarttır. Özellikle Radyasyon tedavisinin tüm alanlarında 5R'yi içeren karşılaştırmalı çalışmalar daha fazla yapılmalıdır. Böylece bireysel hedefe yönelik tedaviler daha iyi uygulanabilir. Ayrıca son zamanlarda ortaya çıkan altıncı R olan "reaktivasyon" kavramının da eklenmesi ile yapılacak bilimsel çalışmalar radyobiyojinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunabilir.

Kaynaklar

- Aghebati, G., Naghavi, N., Gheflati, B., & Soleymanifard, S. (2020, November). Simulation of Radiotherapy Effects on Destroying Cancer Cells and Cancer Stem Cells. In *2020 27th National and 5th International Iranian Conference on Biomedical Engineering (ICBME)* (pp. 247-252). IEEE.
- Bastos, C. O., Hamann, J. H., & Peixoto, J. G. P. (2023). *The 5 Rs of radiobiology: a focus on cellular response to ionizing radiation. a bibliographic study* (No. INIS-BR--24598). Sociedade Brasileira de Metrologia (SBM), Rio de Janeiro, RJ (Brazil).
- Bonner, J. A., Harari, P. M., Giralt, J., Azarnia, N., Shin, D. M., Cohen, R. B., ... & Ang, K. K. (2006). Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *New England Journal of Medicine*, 354(6), 567-578.
- Gao, H. Q., Wan, Y. Z., Bu, X. M., Fan, X. Y., Xie, X. X., Ji, X. N., & Song, W. (2021). How to deal with the relationship between hypoxia and radiotherapy in the hypofractionated radiotherapy era?. *International Journal of Radiation Research*, 19(4), 759-769.
- Hami, R., Apeke, S., Redou, P., Gaubert, L., Dubois, L. J., Lambin, P., ... & Bousson, N. (2023). Predicting the Tumour Response to Radiation by Modelling the Five Rs of Radiotherapy Using PET Images. *Journal of Imaging*, 9(6), 124.
- Hazout, S., Oehler, C., Zwahlen, D. R., & Taussky, D. (2025). Historical view of the effects of radiation on cancer cells. *Oncology Reviews*, 19, 1527742.
- Israels, E. D., & Israels, L. G. (2000). The cell cycle. *The oncologist*, 5(6), 510-513.
- Kurtman, C. (2018). Radyobiyolojide hücre siklusu, 5r ve hasar. *Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 17(1), 25-27.
- Mangoni, M., Borghesi, S., Aristei, C., & Becherini, C. (2022). Radiobiology of stereotactic radiotherapy. *reports of Practical Oncology and radiotherapy*, 27(1), 57-62.
- Manisalıgil, Y. A., & Yurt, A. (2018). İyonlaştırıcı Radyasyonun Hücresel ve Moleküler Düzeydeki Etkileri. *Düzce Medical Journal*, 20(2), 50-53.
- Moding, E. J., Mowery, Y. M., & Kirsch, D. G. (2016). Opportunities for radiosensitization in the stereotactic body radiation therapy (SBRT) era. *The Cancer Journal*, 22(4), 267-273.
- O'Rourke, S. F. C., McAneney, H., & Hillen, T. (2009). Linear quadratic and tumour control probability modelling in external beam radiotherapy. *Journal of mathematical biology*, 58, 799-817.

- Xu, Y. M., Liao, X. Y., Chen, X. W., Li, D. Z., Sun, J. G., & Liao, R. X. (2015). Regulation of miRNAs affects radiobiological response of lung cancer stem cells. *BioMed Research International*, 2015(1), 851841.