

BÖLÜM 84

Radyasyonun Dokularda Neden Olduğu Toksisitenin Üzerine Yapılan Bilimsel Çalışmalara Histopatolojik Bir Bakış



Tolga MERCANTEPE¹

GİRİŞ

Radyasyonun neden olduğu doku hasarını ele alan çalışmalar genellikle radyasyonun dokularda neden olduğu toksisite temellidir (1–5). Radyasyona bağlı olarak gelişen kanser olgusu için radyasyon maruziyetine bağlı olarak uzun bir süre gereklidir (6,7). Bilimsel çalışmalarda hayvan modellerinde kolay temini ve kolay bulunabilirliği sahip olduğu için genellikle fare ve sıçanların tercih edilmektedir (8). Ancak fare ve sıçanların yaşam süresinin kısa olmasından dolayı kısa sürede yaşlanmaları ve ölümlerinden dolayı radyasyona bağlı olarak gelişen kanser olguları gözlenememektedir (9). Bu nedenle radyasyonun dokular üzerindeki toksisitesini ele alan çalışmalar, radyasyon maruziyetine bağlı olarak gelişen kanser çalışmalarına kıyasla daha fazla sayıdadır. (10–12). Bunun yanında, toksisite çalışmalarının önemli bir kısmını çeşitli ajanlar ile radyoprotektör etkinin test edildiği deney hayvanları çalışmaları oluşturmaktadır. (13,14). Bu çalışmalar gelecekte özellikle hastaların normal dokularının korunmasının yanında radyasyondan korunmada genel amaçlı bilimsel veri

oluşturmaya katkı sağlamaktadır. Radyasyonun dokular üzerinde toksisitesi radyasyonunun iyonizan ve iyonizan olmayan olmak üzere tipine, dozu ve maruziyet süresine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (15). Özellikle bilimsel çalışmalar yapılırken maruziyet dozu ve süresinin bilimsel çalışmalarda kesin olarak ölçülebilir olması ve dokularda neden olduğu toksisitenin o dönemin güncel metodolojiye sahip doğru analizler ile incelenmesi önem arz etmektedir (6,15). Hayvan modellen radyasyon ile indüklenen doku toksisite çalışmalarında ışınlanan bölgenin etkilenen organ çeşidi ve sayısını artıracığı için ayrıca önemlidir. (16,17). Örneğin ergin bir erkek sıçanda mayotik aktiviteye sahip testisler ve dişi sıçanlardaki ovaryumlar oldukça duyarlıdır. Bununla beraber ince bağırsaklar başta olmak üzere birçok radyosensitif organların bulunduğu alanlar daha düşük dozlarda radyasyon ışınlanması yapılmaktadır (14,15).

Yukarıdaki bilgiler ışığında kitabın bu bölümünde deney hayvanlarında radyasyon maruziyetine dair bilimsel çalışmalar ve histopatolojik bulgularından bahsedilecektir.

¹ Doç. Dr., Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD., Rize, tolgamercantepe@yahoo.com



SONUÇ

Nükleer kazalar sonucu ortaya çıkan radyoaktivitenin ve doğal radyasyonun dokularda etkileri deney hayvanları üzerinde kusursuz olarak modellemek oldukça zordur. Özellikle radyasyonun uzun sürede neden olduğu kanser olgusunu deney hayvanları modelleri ile tüm yönleri ile analiz etmek mümkün gözükmemektedir. Bunun yanında günümüzde mevcut çalışmalar başta sağlık sektöründe teknolojik cihazlar kullanılarak ve bilimsel yöntemler ile hesaplanarak radyasyon dozu ve maruziyet süresi dikkate alınarak her organda farklı olacak şekilde modellenmektedir. Bu kapsamda radyasyonun neden olduğu doku toksisitesine bağlı olarak gelişen histopatolojik değişiklikler mevcut literatür bilgileri ışığında bu çalışma sistematik olarak özetlenmiştir. Bunun yanında, gelecekte radyasyonun neden olduğu kısa ve uzun süreli etkileri gözlemlemesine mümkün kılacak yeni deneysel modellere ihtiyaç duyulmaktadır.

AKILDA TUTULACAKLAR

- Bilimsel çalışmalar yazılırken maruziyet dozu ve süresinin bilimsel çalışmalarda silinecek kesin olarak ölçülebilir olması ve dokularda neden olduğu toksisitenin o dönemin güncel metodolojiye sahip doğru analizler ile incelenmesi önem arz etmektedir.
- Hayvan modeli radyasyon ile indüklenen doku toksisite çalışmalarında ışınlanan bölgenin etkilenen organ çeşidi ve sayısını artıracığı için önemlidir.
- Ergin bir erkek sıçanda mayotik aktiviteye sahip testisler ve dişi sıçanlardaki ovaryumlar oldukça duyarlıdır.
- Tıp alanında başta radyoterapi olmak üzere teknolojik cihazlar kullanılarak belirli bir formülasyon ile önceden simule edilerek bilimsel çalışmalar ile desteklenmiş dozlar ve belirli ışınlama süreleri kullanılmaktadır
- Deney hayvanlarında çoğunlukla toksisite olmak üzere radyoprotektör etkili yeni ajanları ele alan çalışmalar yapılmaktadır

KAYNAKLAR

1. Hwang SY, Jung JS, Kim TH, et al. Ionizing radiation induces astrocyte gliosis through microglia activation. *Neurobiol Dis.* 2006;21(3):457–67.
2. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: Early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53(5):1111–6.
3. Wei J, Wang B, Wang H, et al. Radiation-Induced Normal Tissue Damage: Oxidative Stress and Epigenetic Mechanisms. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019.
4. Radford IR. Radiation response of mouse lymphoid and myeloid cell lines. Part I. Sensitivity to killing by ionizing radiation, rate of loss of viability, and cell type of origin. *Int J Radiat Biol.* 1994;65(2):203–15.
5. Cakmak G, Severcan M, Zorlu F, Severcan F. Structural and functional damages of whole body ionizing radiation on rat brain homogenate membranes and protective effect of amifostine. *International Journal of Radiation Biology.* 2016; 92(12):837–48.
6. Bouleftour W, Mery B, Rowinski E, Rivier C, Dagueuet E, Magne N. Cardio-oncology preclinical models: A comprehensive review. *Anticancer Res.* 2021;41(11):5355–64.
7. Tuieng RJ, Cartmell SH, Kirwan CC, Sherratt MJ. The effects of ionising and non-ionising electromagnetic radiation on extracellular matrix proteins. *Cells.* 2021;10(11):1–25.
8. Danneman P, Suckow M, Brayton C. *The Laboratory Rat. Lab Mouse.* 2007;10.
9. Gorbunova V, Seluanov A, Zhang Z, Gladyshev V, Vijg J. Comparative genetics of longevity and cancer: insights from long-lived rodents. *Nat Rev Genet.* 2014;15(8):531–40.
10. Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM. Effect of radiation on the human reproductive system. *Env Heal Perspect.* 1993;101 Suppl:109–16.
11. Raber J, Rola R, Lefevour A, Morhardt D, Curley J, Mizumatsu S. Radiation-Induced Cognitive Impairments are Associated with Changes in Indicators of Hippocampal Neurogenesis. *Radiation research.* 2004;47:39–47.
12. Broin P, Vaitheesvaran B, Saha S, et al. Intestinal microbiota-derived metabolomic blood plasma markers for prior radiation injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91(2):360–7.
13. Rakici SY, Tumkaya L, Edirvanli OC, Yazici U, et al. Radioprotective effect of endogenous melatonin secretion associated with the circadian rhythm in irradiated rats. *Int J Radiat Biol.* 2019;95(9).
14. Mercantepe T, Unal D, Tümkiye L, Yazici ZA. Protective effects of amifostine, curcumin and caffeic acid phenethyl ester against cisplatin-induced testis tissue damage in rats. *Exp Ther Med.*



- 2018;15(4):3404–12.
15. Hamedani BG, Goliaei B, Shariatpanahi SP. An overview of the biological effects of extremely low frequency electromagnetic fields combined with ionizing radiation. *Prog Biophys Mol Biol.* 2022.
 16. Topcu A, Mercantepe F, Rakici S, Tumkaya L, Uydu HA, Mercantepe T. An investigation of the effects of N-acetylcysteine on radiotherapy-induced testicular injury in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology.* 2019;392(2):147-57.
 17. Mercantepe F, Topcu A, Rakici S, Tumkaya L, Yilmaz A. The effects of N-acetylcysteine on radiotherapy-induced small intestinal damage in rats. *Exp Biol Med.* 2019;244(5):372–9.
 18. Buchberger B, Scholl K, Krabbe L, Spiller L, Lux B. Radiation exposure by medical X-ray applications. *Ger Med Sci.* 2021:670-9.
 19. Lu L, Zhang Y, Chen C, Field RW, Kahe K. Radon exposure and risk of cerebrovascular disease: a systematic review and meta-analysis in occupational and general population studies. *Environ Sci Pollut Res.* 2022; 23:1-3.
 20. Shimura T, Yamaguchi I, Terada H, Okuda K, Svendsen ER, Kunugita N. Radiation occupational health interventions offered to radiation workers in response to the complex catastrophic disaster at the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant. *J Radiat Res.* 2015;56(3):413–21.
 21. Houghton A, Viola M. Solar radiation and the skin malignant melanoma of. *Am Acad Dermatol.* 1981;5(477):477–83.
 22. UNSCEAR. UNSCEAR 2020 / 2021 Report Volume III. Scientific. Radiation UNSC on the E of A, editor. Vol. II. New York: United Nations; 2022. 7–10 p.
 23. Chun SG, Simone CB, Amini A, et al. American Radiation Society Appropriate Use Criteria: Radiation Therapy for Limited-Stage SCLC 2020. *J Thorac Oncol.* 2021;16(1):66–75.
 24. Greene-Schloesser D, Robbins ME, Peiffer AM, Shaw EG, Wheeler KT, Chan MD. Radiation-induced brain injury: A review. *Front Oncol.* 2012;2(July):1–18.
 25. Ji S, Tian Y, Lu Y, Sun R, Ji J, Zhang L. Irradiation-induced hippocampal neurogenesis impairment is associated with epigenetic regulation of bdnf gene transcription. *Brain research.* 2014;1577:77–88.
 26. Wallace RB, Graziadei R, Werboff J. Behavioral Correlates of Focal Hippocampal X-Irradiation in Rats II. *Exp Brain Res.* 1981;43(2):207–12.
 27. Peißner W, Kocher M, Treuer H, Gillardon F. Ionizing radiation-induced apoptosis of proliferating stem cells in the dentate gyrus of the adult rat hippocampus. *Molecular brain research.* 1999;61–8.
 28. Ismail AFM, El-sonbaty SM. Journal of Photochemistry & Photobiology , B : Biology Fermentation enhances Ginkgo biloba protective role on gamma-irradiation induced neuroinflammatory gene expression and stress hormones in rat brain. *JPB.* 2016;158:154–63.
 29. El-maraghi EF, Abdel-fattah KI, Soliman SM, El-sayed WM. Taurine provides a time-dependent amelioration of the brain damage induced by γ -irradiation in rats. *J Hazard Mater.* 2018;359:40–6.
 30. Talebpour Amiri F, Hamzeh M, Naeimi RA, Ghasemi A, Hosseini-mehr SJ. Radioprotective effect of atorvastatin against ionizing radiation-induced nephrotoxicity in mice. *Int J Radiat Biol.* 2018;94(2):106–13.
 31. Elkady AA, Ibrahim IM. Protective effects of erdosteine against nephrotoxicity caused by gamma radiation in male albino rats. *Hum Exp Toxicol.* 2016;35(1):21–8.
 32. Mercantepe T, Topcu A, Rakici S, Tumkaya L, Yilmaz A, Mercantepe F. The radioprotective effect of N-acetylcysteine against x-radiation-induced renal injury in rats. *Environ Sci Pollut Res.* 2019;26(28):29085–94.
 33. Billiard F, Buard V, Benderitter M, Linard C. Abdominal γ -radiation induces an accumulation of function-impaired regulatory t cells in the small intestine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(3):869–76.
 34. Gerassy-Vainberg S, Blatt A, Danin-Poleg Y, Gershovich K, Sabo E, Nevelsky A, et al. Radiation induces proinflammatory dysbiosis: transmission of inflammatory susceptibility by host cytokine induction. *Gut.* 2018;67(1):97–107.
 35. Abou-zeid SM, El-bialy BE, El-borai NB, Abubakr HO. Radioprotective effect of Date syrup on radiation-induced damage in Rats. *Sci Rep.* 2018;1–10.
 36. Leibowitz BJ, Qiu W, Liu H, Cheng T, Zhang L, Yu J. Uncoupling p53 Functions in Radiation-Induced Intestinal Damage via PUMA and p21. *Mol Cancer Res.* 2011;9(5):616–25.
 37. Orhon ZN, Uzal C, Kanter M, Erbogaa M, Demiroglu M. Protective effects of Nigella sativa on gamma radiation-induced jejunal mucosal damage in rats. *Pathol Res Pract.* 2016;212(5):437–43.
 38. El-Ghazaly MA, El-Hazek RM, Khayyal MT. Protective effect of the herbal preparation, STW 5, against intestinal damage induced by gamma radiation in rats. *Int J Radiat Biol.* 2015;91(2):150–6.
 39. Elliott TB, Deutz NE, Gulani J, et al. Gastrointestinal acute radiation syndrome in Göttingen minipigs (*Sus Scrofa Domestica*). *Comp Med.* 2014;64(6):456–63.
 40. Abdel Salam OME, Hadajat I, Bayomy AR, El-Shinawy S, Arbid MS. Acute effect of gamma irradiation on gastric acid secretion and gastric mucosal integrity in the rat. *Scientific World Journal.* 2005;5:195–204.
 41. Dubois A, Walker RI. Prospects for management of gastrointestinal injury associated with the acute radiation syndrome. *Gastroenterology.* 1988;95(2):500–7.



42. Dubois A, Dorval ED, Wood LR, et al. Effect of γ -Irradiation on the Healing of Gastric Biopsy Sites in Monkeys: An Experimental Model for Peptic Ulcer Disease and Gastric Protection. *Gastroenterology*. 1985;88(1):375–81.
43. Breiter N, Troot K, Sassy T. Effect Of X-Irradiation On The Stomach Of The Rat Norbert. *Inr J Radiarron Oncol Rio/ Phys*. 1989;17:779–84.
44. Ji HJ, Wang DM, Wu YP, et al. Wuzi Yanzong pill, a Chinese polyherbal formula, alleviates testicular damage in mice induced by ionizing radiation. *BMC Complement Altern Med*. 2016;16(1):1–7.
45. Naeimi RA, Talebpour Amiri F, et al. Atorvastatin mitigates testicular injuries induced by ionizing radiation in mice. *Reprod Toxicol*. 2017;72:115–21.
46. Geramizadeh B, Marzban M, Churg A. Role of immunohistochemistry in the diagnosis of solitary fibrous Tumor, a review. *Iran J Pathol*. 2016;11(3):195–203.
47. Shaban NZ, Ahmed Zahran AM, El-Rashidy FH, Abdo Kodous AS. Protective role of hesperidin against γ -radiation-induced oxidative stress and apoptosis in rat testis. *J Biol Res*. 2017;24(245):1–11.
48. Rakici SY, Guzel AI, Tumkaya L, Sevim Nalkiran H, Mercantepe T. Pelvic Radiation-Induced Testicular Damage: An Experimental Study at 1 Gray. *Syst Biol Reprod Med*. 2020;66(2).