

# BÖLÜM 34

## Radyasyon Nefriti



Fatma SERT<sup>1</sup>

### GİRİŞ

İyonize radyasyona bağlı böbrek fonksiyon bozukluğu 100 yıldan daha uzun süredir bilinmekte olup radyasyonun olumsuz sağlık etkileri, X-ışınlarının keşfedildiği 1895 gibi erken bir tarihte fark edilmiştir (1). Deterministik etkiler, yeterince yüksek bir oranda radyasyona maruziyette meydana geldiğinde bütünlüğü bozabilen, doku ve organların işlevini tehlikeye atabilen radyasyona bağlı hücre ölümünün bir sonucudur (1). İyonize radyasyona maruz kalma, absorbe edilen doza bağlı olarak doku reaksiyonlarına neden olabilmektedir. Radyoterapi (RT)'nin en sık görülen yan etkilerinden biri, birçok organda ortaya çıkabilen fibrozistir. Radyasyona bağlı hasarın mekanizmalarını anlamak, immünolojik aktivasyon, hasar yanıtı sinyal yollarının aktivasyonu, yara iyileşme yanıtı ve inflamasyonu içerebilen çeşitli moleküler ve doku bazı mekanizmaların dikkate alınmasını gerektirmektedir (2).

Her yıl kanser tedavisi sonrasında uzun dönem takipte olan hasta sayısı artmaktadır. Yıllara göre oranlara bakıldığında; 2012 yılında yaklaşık 7 milyon kanser hastasının RT ile tedavi edildiği görülmüş olup, bu da doku yan etkisini dikkatle incelemenin ve tedavi sonrası yaşam kalitesini iyileştirmenin önemini vurgulamaktadır (2). Radyasyon tedavisine sonrasında ortaya çıkabilecek olan böbrek fonksiyon bozukluğu da uzun yıllardır bilinmektedir. İnflamatuar bir durum olduğu düşünüldüğünden başlangıçta "Radyasyon Nefriti" olarak rapor edilmiştir. Böbreklerin işlev kaybına neden olan iyonize radyasyona belirli bir düzeyde maruz kaldığında görüldüğüne ilişkin ilk rapor 1906 yılında yayınlanmıştır (3). Tanı amaçlı maruz kalınan radyasyonun, terapötik amaçla kullanılan radyasyona kıyasla bir risk oluşturmadığı bilinmektedir. Tüm batın bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesinin radyasyon nefropatisine neden olmak için gereken dozdan 1000 kat daha düşük olan yaklaşık 20 mGy (mili gray) doza neden olduğu gösterilmiştir (3).

<sup>1</sup> Doç. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, fatma.sert@ege.edu.tr



nozun kötü olması da böbrekler gibi radyosensitif organların fazla radyasyona maruz kalmasından kaçınmada önleyici stratejilerin geliştirilmesinin önemini vurgulamaktadır. Ayrıca radyasyona maruz kaldıktan sonra böbrek hasarının gelişmesini önlemek için hafifletme stratejileri oluşturmanın önemini de açığa çıkarmaktadır. Etkili tedavilerin geliştirilmesine olanak sağlayacak yeni klinik araştırmalara ihtiyaç olduğu açıktır. Radyasyona bağlı böbrek fonksiyon bozukluğunu önlemek ve azaltmak için mevcut literatüre dayalı kılavuzlar ve stratejiler oluşturmaya yardımcı olmak radyasyon onkologları ve nefrologların birlikte çalışması açısından önem taşımaktadır.

## AKILDA TUTULACAKLAR

- Radyasyona maruziyet nedeniyle böbrek hasarlanması, fonksiyon bozukluğu çok eskiden beri bilinmektedir.
- Etkili ve yeni kemoterapötik ajanların kullanımının artması ile birlikte insidansı azalmıştır.
- Öte yandan, hematopoietik kök hücre transplantasyonundan önce kullanılan tüm vücut ışınlamasının kullanıldığı protokollerin gündeme gelmesi ve yaygınlaşması birlikte bir yeniden insidansında artışlar izlenmektedir.
- Tüm vücut ışınlamasından önce kullanılan bazı kemoterapötik ajanların iyonlaştırıcı radyasyonun etkilerini güçlendirici özellikleri olduğu mutlaka akılda tutulmalıdır.
- Hematopoietik kök hücre transplantasyonundan sonra ortaya çıkan kronik böbrek hastalığının, ilaçlardan kaynaklanan nefrotoksisite, graft-versus-host hastalığı ve ek olarak henüz net olarak tanımlanmamış radyasyona maruziyet kaynaklı değişiklikler nedeniyle oluştuğu bilinmektedir.
- Klinik belirtiler, maruz kalınan radyasyon dozuna ve maruz kalan tek veya iki taraflı böbrek hacmine bağlı olarak değişmektedir.
- Radyasyona maruziyetten sonraki 6-12 aylık dönemde yorgunluk, ödem, anemi, malign hi-

pertansiyon, azotemi ve nefes darlığı gibi olağan semptomlar ortaya çıkmaktadır.

- Belirtiler farklı pek çok hastalıkla ilişkilendirilebilir ve farklı pek çok kullanılan tedavi modalitesinin yan etkisi olarak tanımlanabilir.
- Radyastona bağlı nefrotoksisite yeterince tanımlanmayan bir kavram olması nedeniyle, tedaviye rehberlik edecek büyük kontrollü çalışmalar mevcut değildir.
- Uygulanacak radyasyon tedavisi öncesi, böbreklerin radyasyona ciddi bir maruziyeti söz konusu olacak ise öncesinde mutlaka böbrek sintigrafisinin çekilmesi ve fonksiyone böbrek kısımlarının olabildiğince maksimum seviyede korunması önerilmektedir.
- Güncel radyasyon onkolojisi teknolojisi ile tüm vücut ışınlama uygulanmadığı sürece böbreklerin radyasyon hasarından korunması rahatlıkla sağlanmaktadır. Planlama sisteminden elde edilen doz hacim histogramları bu konuda en çok kullanılan ve en pratik değerlendirme araçları olarak kabul edilmektedirler.
- Primer olarak radyasyona maruz kalmış böbreğin %25'i 25 Gy ve %40'ı 40 Gy doz almış olması durumunda rölatif böbrek fonksiyonlarında  $\geq$ %5 azalma olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir.
- Radyasyona bağlı böbrek hasarı olduğundan şüphelenilen hastalara böbrek biyopsisi yapılması hastalığın daha iyi anlaşılmasına yardımcı olabilir. Hematopoietik kök hücre nakli sonrası son dönem böbrek hastalığı gelişen hastaların prognozunun kötü olabileceği unutulmamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Kamiya K, Ozasa K, Akiba S, et al. Long-term effects of radiation exposure on health. *Lancet*. 2015; 386(9992): 469–478.
2. Citrin DE, Prasanna PGS, Walker AJ, et al. Radiation-induced fibrosis: mechanisms and opportunities to mitigate: report of an NCI workshop, September 19, 2016. *Radiat Res*. 2017; 188(1): 1–20.
3. Cohen EP and Robbins ME. Radiation nephropathy. *Semin Nephrol* 2003; 23(5): 486–499.



4. Kunkler PB, Farr RF and Luxton RW. The limit of renal tolerance to X-rays: an investigation into renal damage occurring following the treatment of tumours of the testis by abdominal baths. *Br J Radiol*. 1952; 25(292): 192–201.
5. Wong JYC, Filippi AR, Dabaja BS, et al. Total body irradiation: guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018; 101(3): 521–529.
6. Dawson LA, Kavanagh BD, Paulino AC, et al. Radiation-associated kidney injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(3 Suppl): S108–S115.
7. Luxton RW. Radiation nephritis. *Q J Med* 1953; 22(86):215–242.
8. Cheng JC, Schultheiss TE and Wong JY. Impact of drug therapy, radiation dose, and dose rate on renal toxicity following bone marrow transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71(5): 1436–1443.
9. Keane WF, Crosson JT, Staley NA, et al. Radiation-induced renal disease. A Clinicopathologic study *Am J Med* 1976; 60(1): 127–137.
10. Imig JD, HyeKhan MA, Sharma A, et al. Radiation-induced afferent arteriolar endothelial-dependent dysfunction involves decreased epoxygenase metabolites. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016; 310(11): H1695–H1701.
11. Ahmad A, Mitrofanova A, Bielawski J, et al. Sphingomyelinase-like phosphodiesterase 3b mediates radiation-induced damage of renal podocytes. *Faseb J* 2017; 31(2): 771–780.
12. Shapiro AP, Cavallo T, Cooper W, et al. Hypertension in radiation nephritis: report of a patient with unilateral disease, elevated renin activity levels, and reversal after unilateral nephrectomy. *Arch Intern Med* 1977; 137(7): 848–851.
13. Glezerman IG, Jhaveri KD, Watson TH, et al. Chronic kidney disease, thrombotic microangiopathy, and hypertension following T cell-depleted hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16(7): 976–984.
14. Tseng J, Citrin DE, Waldman M, et al. Thrombotic microangiopathy in metastatic melanoma patients treated with adoptive cell therapy and total body irradiation. *Cancer* 2014; 120(9): 1426–1432.
15. May KS, Yang GY, Khushalani NI, et al. Association of technetium(99m) MAG-3 renal scintigraphy with change in creatinine clearance following chemoradiation to the abdomen in patients with gastrointestinal malignancies. *J Gastrointest Oncol* 2010; 1(1): 7–15.
16. Jackson P, Foroudi F, Pham D, et al. Short communication: timeline of radiation-induced kidney function loss after stereotactic ablative body radiotherapy of renal cell carcinoma as evaluated by serial (99m) Tc-DMSA SPECT/CT. *Radiat Oncol* 2014; 9: 253.
17. Skinner HD and Krishnan S. Predicting, preventing, treating and understanding radiation nephropathy. *J Gastrointest Oncol* 2010; 1(1): 2–4.
18. Moulder JE, Fish BL and Cohen EP. ACE inhibitors and All receptor antagonists in the treatment and prevention of bone marrow transplant nephropathy. *Curr Pharm Des* 2003; 9(9): 737–749.
19. Moulder JE, Fish BL and Cohen EP. Noncontinuous use of angiotensin converting enzyme inhibitors in the treatment of experimental bone marrow transplant nephropathy. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19(7): 729–735.
20. Cohen EP, Irving AA, Drobyski WR, et al. Captopril to mitigate chronic renal failure after hematopoietic stem cell transplantation: a randomized controlled trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(5): 1546–1551.
21. Moulder JE, Cohen EP and Fish BL. Captopril and losartan for mitigation of renal injury caused by single dose total-body irradiation. *Radiat Res* 2011; 175(1):29–36.
22. Medhora M, Gao F, Wu Q, et al. Model development and use of ACE inhibitors for preclinical mitigation of radiation-induced injury to multiple organs. *Radiat Res* 2014; 182(5):545–555.
23. Cohen EP, Piering WF, Kabler-Babbitt C, et al. End-stage renal disease (ESRD) after bone marrow transplantation: poor survival compared to other causes of ESRD. *Nephron* 1998; 79(4): 408–412.