

BÖLÜM 45

Radyasyonun Kadın Fertilitesi Üzerine Etkileri



Yeşim BAYOĞLU TEKİN¹

GİRİŞ

Radyasyon, kanser hücrelerini çeşitli hasar mekanizmaları yoluyla öldüren standart bir sitotoksik tedavidir. Kanser hücrelerini yok etmeye ek olarak, radyasyona maruz kalan tedavi alanı içindeki normal dokulara zarar vererek istenmeyen etkilere neden olabilir. Abdominal, pelvik veya tüm vücudun ışınlanması gerektiren kanser tedavisi içinde üreme organları önemli ölçüde radyasyona maruz kalma riski altındadır. Hem over dokusu hem de uterus radyasyona karşı oldukça hassas organlardır ve oluşan hasar genellikle geri dönüşmez boyutta olmaktadır. Kanser tedavisi sonrası sağ kalan genç bireylerin önündeki en önemli sorunlardan biri fertilitenin devamı ve gelecekte aile kurabilmek ve çocuk sahibi olabilmektir. Kadınlar sınırlı ve yenilenemez bir fertilitite kapasitesiyle doğmaktadır, ancak radyoterapi hem overlerde germ hücre ve stromal hücrelerde DNA hasarı oluşturarak hızlı bir yıkıma yol açmaktadır hem de uterus dokusunda miyometrial ve endometrial hasarlanmaya neden olarak gebelik üzerine olumsuz etkilere neden

olmaktadır.

Bu bölümde radyasyona maruziyetin fertilitte üzerine olumsuz etkileri ve bu etkilerden korunma stratejileri anlatılacaktır.

RADYASYON MARUZİYET ÇEŞİTLERİ

Modern toplumda insanlar sıklıkla farklı radyasyon türlerine maruz kalırlar ve bu maruziyet farklı kaynaklardan gelir. Günlük yaşamda televizyonlar, cep telefonları, bilgisayar cihazları, iş ekipmanları veya tıbbi endikasyonlar nedeniyle tanınal görüntüleme, girişimsel radyoloji prosedürleri, antikanser tedavisi ile radyasyona maruziyet yaşanabilir. Genellikle radyasyonlar, yayılan parçacıkların enerjisine bağlı olarak iyonlaştırıcı ve iyonlaştırıcı olmayan iki büyük alt gruba ayrılır.

İyonize Olmayan Radyasyonlar

Bu tip radyasyonlar temel olarak elektronları serbest bırakmak için yeterli enerjiye sahip olmayan (iyonlaştırıcı olmayan) ancak bir elektronun daha

¹ Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Trabzon Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., yesimbay@yahoo.com



AKILDA TUTULACAKLAR

- Hem over dokusu hem de uterus radyasyona karşı oldukça hassas organlardır ve oluşan hasar genellikle geri dönüşemez boyutta olmaktadır
- Radyasyonun hem de uterus dokusunda hem miyometrial hem de endometrial dokuda hasarlanmaya neden olarak gebelik üzerine olumsuz etkilere neden olmaktadır
- Gebe kadınlar üzerinde yapılan bazı araştırmalar, mesleki olarak video görüntüleme terminallerine maruz kalmanın ve olumsuz gebelik sonuçlarına neden olarak abortus ve konjenital anomali oranlarında artışa yol açtığı saptanmıştır
- Pelvik ışınlama hem over hem de uterusu etkiler ve kranial ışınlama hipotalamus-hipofiz gonadal eksenini etkileyebilir.
- Radyoterapiyi takiben reproduktif organlarının işlev bozuklukları geçici olsa bile, iyileşme genellikle öngörülemez ve bazı durumlarda hasar kalıcı olabilir
- Over rezervi sınırlı ve yenilenemez olduğundan, radyasyon gibi follikül havuzuna zarar veren herhangi bir faktör üreme yaşlanmasını hızlandırır ve prematür menapoz, infertilite ve hatta steriliteye yol açar
- Böylece kanserden sağ kalan bireyler üzerinde önemli psiko-sosyal sonuçları olabilir
- Pelvik alana uygulanan terapötik radyasyon tedavisinin over dokusunda irreversible hasar oluşturma potansiyeline sahiptir.
- Radyoterapi sırasında over dokusunu hedeflenen dokudan korumak için farklı radyoterapi uygulamaları seçilebilir.
- Over transplantasyonu denenmiş olmasına rağmen, over korunması için sık kullanılan cerrahi seçenek over transpozisyonu veya ooforeksidir
- Over transpozisyonuna önerilen alternatif yöntem radyasyon tedavisi sırasında overlerin ör-

tülmesidir.

- Farmakolojik olarak kullanılan radyoprotektif ajanların koruyucu, tedavi edici ya da hasarı azaltıcı etkileri vardır.
- Koruyucu tedaviler radyoterapi başlamadan profilaktik olarak uygulanır.
- Hasarı azaltıcı tedaviler radyoterapi ile eş zamanlı ya da hemen sonrasında belirgin hasar ortaya çıkmadan uygulanan tedavi yöntemidir.
- Tedavi edici yöntemler ise hasar oluştuktan sonra uygulanan yöntemlerdir.
- Over dokusu içindeki germ hücrelerinin korunması için en önemli strateji radyasyonun over dokusu üzerinde hasarını azaltırken tümör dokusu üzerine etkisini değiştirmeyecek toksik olmayan ajanların kullanılmasıdır.
- Pelvik radyoterapi alacak hastalarda uterusu zararlı etkilerden korumak için uteropeksi, uterin fiksasyon veya uterin transpozisyon yöntemleri uygulanabilir.
- Radyoterapi plasenta invazyon anomalilerine (örneğin plasenta akreata veya plasenta perkreta), fetal malpozisyona ve erken doğuma neden olabilir ve uterus yapısındaki bu değişiklikler uterus rüptürü riskini artırabilir

KAYNAKLAR

1. Marci R, Mallozzi M, Di Benedetto L. et al. Radiations and female fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018; 16 (112):1-12.
2. Cecconi S, Gualtieri G, Di Bartolomeo A, Troiani G, Cifone MG, Canipari R. Evaluation of the effects of extremely low frequency electromagnetic fields on mammalian follicle development. *Hum Reprod.* 2000; 15(11): 2319–25.
3. Khaki A, Ranjbar M, Rahimi F, Ghahramanian A. The effects of electromagnetic field (EMFs) on ovary in rat. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38:269-269.
4. Lai H, Singh NP. Magnetic-field-induced DNA strand breaks in brain cells of the rat. *Environ Health Perspect.* 2004; 112(6):687–94.
5. Roshangar L, Soleimani RJ. Electron microscopic study of folliculogenesis after electromagnetic field exposure. *J Reprod Infertil.* 2004; 5(4):299–307.
6. Soleimani Rad J, Rowshangar L, Karimi K. The effect of Electromagnetic field on Fallopian Tube. IFFS 2001 Selected Free Communication, Monduzzi Edi-



- tore. Moelbourne: International Proceedings Division; 2001. p. 25–30.
7. Cao YN, Zhang Y, Liu Y. Effects of exposure to extremely low frequency electromagnetic fields on reproduction of female mice and development of offsprings. *Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases*. 2006;24(8):468-470.
 8. Goldhaber MK, Polen MR, Hiatt RA. The risk of miscarriage and birth defects among women who use visual display terminals during pregnancy. *Am J Ind Med*. 1988;13:695–706
 9. Biedka M, Kuźba-Kryszak T, Nowikiewicz T, Żyromska A. Fertility impairment in radiotherapy. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2016; 20(3):199–204.
 10. Baker TG. A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. Proceedings of the Royal Society of London. Series B. *Biological Sciences*. 1963;158(972):417-33.
 11. Vaskivuo TE, Anttonen M, Herva R, et al. Survival of human ovarian follicles from fetal to adult life: apoptosis apoptosis-related proteins, and transcription factor GATA-4. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(7):3421-9.
 12. Abbassi V. Growth and normal puberty. *Pediatrics*. 1998;102(Supplement_3):507-11.
 13. Lloyd T, Rollings N, Andon MB, et al. Determinants of bone density in young women. Relationships among pubertal development, total body bone mass, and total body bone density in premenarchal females. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75(2):383e7
 14. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB: A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 2006; 12:685–718.
 15. Esposito MA, Coutifaris C, Barnhart KT: A moderately elevated day 3 FSH concentration has limited predictive value, especially in younger women. *Hum Reprod*. 2002;17:118–23.
 16. Evers JL, Slaats P, Land JA, Dumoulin JC, Dunselman GA: Elevated levels of basal estradiol-17beta predict poor response in patients with normal basal levels of follicle-stimulating hormone undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1998;69:1010–4.
 17. Broer SL, Mol BW, Hendriks D, Broekmans FJ. The role of antimullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril*. 2009; 91(3):705–14.
 18. Stroud JS, Mutch D, Rader J, Powell M, Thaker PH, Grigsby PW. Effects of cancer treatment on ovarian function. *Fertil Steril*. 92(2), 417–427 2009:
 19. Buyuk E, Nejat E, Neal-Perry G. Determinants of female reproductive senescence: differential roles for the ovary and the neuroendocrine axis. *Semin Reprod Med*. 2010;28(5), 370–379
 20. Ashwood-Smith MJ, Edwards RG. DNA repair by oocytes. *Mol Hum Reprod*. 1996;2:46–51.
 21. Adriaens I, Smitz J, Jacquet P. The current knowledge on radiosensitivity of ovarian follicle development stages. *Hum Reprod Update*. 2009;15: 359–77.
 22. Jaroudi S, Kakourou G, Cawood S, et al. Expression profiling of DNA repair genes in human oocytes and blastocysts using microarrays. *Hum Reprod*. 2009;24: 2649–55.
 23. Wo JY, Viswanathan AN. The impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73:1304–12.
 24. Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod*. 2003;18(1):117–21.
 25. Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM. Effect of radiation on the human reproductive system. *Environ Health Perspect*. 1993;101:109–16
 26. Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Options on fertility preservation in female cancer patients. *Cancer Treat Rev*. 2012; 38 (5):354–361.
 27. Schuck A, Hamelmann V, Brämswing JH, et al. Ovarian function following pelvic irradiation in prepubertal and pubertal girls and young adult women. *Strahlenther Onkol*. 2005; 181(8):534–9.
 28. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013; 31(19):2500–10.
 29. Peigne M, Decanter C. Serum AMH level as a marker of acute and long-term effects of chemotherapy on the ovarian follicular content: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014; 12:26.
 30. Irtan S, Orbach D, Helfre S, Sarnacki S. Ovarian transposition in prepubescent and adolescent girls with cancer. *Lancet Oncol*. 2013;14(13):e601e8.
 31. Terenziani M, Piva L, Meazza C, Gandola L, Cefalo G, Merola M. Oophoropexy: a relevant role in preservation of ovarian function after pelvic irradiation. *Fertil Steril*. 2009; 91(3). 935.e15-6.
 32. Bisharah M, Tulandi T. Laparoscopic preservation of ovarian function: an underused procedure. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 188(2):367e70.].
 33. Lawrenz B, Jauckus J, Kupka MS, Strowitki T, von Wolff M. Fertility preservation in >1,000 patients: patient's characteristics, spectrum, efficacy and risks of applied preservation techniques. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(3):651e6.
 34. Fernandez-Pineda I, Davidoff AM, Lu L, et al. Impact of ovarian transposition before pelvic irradiation on ovarian function among long-term survivors of child Hodgkin lymphoma: a report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(9):e27232.
 35. Gubbala K, Laios A, Gallos I, Pathiraja P, Haldar K, Ind T. Outcomes of ovarian transposition in gynaecological cancers; a systematic review and meta-a-



- nalysys. *J Ovarian Res.* 2014;7(1):1-10.
36. Lawcett SL, Gomez AC, Barter SJ, Ditchfield M, Set P. More harm than good? The anatomy of misguided shielding of the ovaries. *Br J Radiol.* 2012;85(1016):e442e7.
 37. Zeliniski MB, Murphy MK, Lawson MS, et al. In vivo delivery of FTY720 prevents radiation-induced ovarian failure and infertility in adult female nonhuman primates. *Fertil Steril.* 2011;95(4):1440e5.
 38. Mahran YF, El-Demerdash E, Nada AS, Ali AA, Abdel-Naim AB. Insights into the protective mechanisms of tamoxifen in radiotherapy-induced ovarian follicular loss: impact on insulin-like growth factor 1. *Endocrinology.* 2013;154(10), 3888–99.
 39. Mahran YF, El-Demerdash E, Nada AS, El-Naga RN, Ali AA, Abdel-Naim AB. Growth hormone ameliorates the radiotherapy-induced ovarian follicular loss in rats: impact on oxidative stress, apoptosis and IGF-1/IGF-1R axis. *PLoS ONE.* 2015;10(10): e0140055
 40. Dziegielewski J, Baulch JE, Goetz W et al. WR-1065, the active metabolite of amifostine, mitigates radiation-induced delayed genomic instability. *Free Radic. Biol. Med.* 2008;45(12), 1674–1681
 41. Duncan FE, Kimler BF, Briley SM. Combating radiation therapy-induced damage to the ovarian environment. *Future Oncol.* 2016; 12(14):1687–1690.
 42. Grigsby PW, Russell A, Bruner D, et al. Late injury of cancer therapy on the female reproductive tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31:1281–99
 43. Teh WT, Stern C, Chander S, Hickey M. The impact of uterine radiation on subsequent fertility and pregnancy outcomes. *Biomed Res Int.* 2014;2014:482968.
 44. Dehghan T, Mozdarani H, Khoradmehr A, Kalantar SM. Effects of gamma radiation on fetal development in mice. *Int J Reprod Biomed.* 2016; 14(4):247–54.
 45. Garg D, Johnstone EB, Lomo L, Fair DB, Rosen MO, Taylor R, Silver B, Letorneau JM. Looking beyond the ovary for oncofertility care in women: uterine injury as a potential target for fertility-preserving treatments. *J Assist Reprod Genetics.* 2020;37:1467–1476
 46. Bath LE, Critchley HOD, Chambers SE, Anderson RA, Kelnar CJH, Wallace WHB. Ovarian and uterine characteristics after total body irradiation in childhood and adolescence: response to sex steroid replacement. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 1999;106: 1265–72.
 47. Mahajan N. Fertility preservation in female cancer patients: an overview. *J Hum Reprod Sci.* 2015;8(1):3–13.
 48. Tang M, Webber K. Fertility and pregnancy in cancer survivors. *Obstet Med.* 2018;11:110–15.
 49. Cohen LE. Cancer treatment and the ovary: the effects of chemotherapy and radiation. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1135: 123–5.
 50. Winther JF, Svendsen AL, Frederiksen K, Stovall M, Olsen JH. Spontaneous abortion in a Danish population-based cohort of childhood cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2008;26:4340–6.
 51. Chiarelli AM, Marrett LD, Darlington GA. Pregnancy outcomes in females after treatment for childhood cancer. *Epidemiology.* 2000; 11(2):161–6.
 52. Signorello LB, Cohen SS, Bosetti C, et al. Female survivors of childhood cancer: preterm birth and low birth weight among their children. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(20):1453–61.
 53. Reulen RC, Zeegers MP, Wallace WH, et al. Pregnancy outcomes among adult survivors of childhood cancer in the British childhood Cancer survivor study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2009; 18(8):2239–47.
 54. D'Angio GJ, Evans A, Breslow N, et al. The treatment of Wilms' tumor: results of the second National Wilms' tumor study. *Cancer.* 1981; 47(9):2302–11.
 55. Green DM, Fine WE, Li FP. Offspring of patients treated for unilateral Wilms' tumor in childhood. *Cancer.* 1982; 49(11):2285–8.
 56. Hawkins MM, Smith RA. Pregnancy outcomes in childhood cancer survivors: probable effects of abdominal irradiation. *Int J Cancer.* 1989;43(3):399–402
 57. Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism following radiotherapy revisited. *Endocr Dev.* 2009;15:1–24.
 58. Roth C, Lakomek M, Schmidberger H, Jarry H. Cranial irradiation induces premature activation of the gonadotropin-releasing-hormone (in German). *Klin Padiatr.* 2001;213:239–43.
 59. Lannering B, Jansson C, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Increased LH and FSH secretion after cranial irradiation in boys. *Med Pediatr Oncol.* 1997;29: 280–7.
 60. Koustenis E, Pfitzer C, Balcerek M, et al. Impact of cranial irradiation and brain tumor location on fertility: a survey. *Klin Padiatr.* 2013; 225(6):320–4.