

BÖLÜM 57

Akut Radyasyon Sendromunda Hematopoetik Sendromu ve Terapötik Yaklaşım



Elanur KARAMAN¹

GİRİŞ

Akut Radyasyon Sendromu (ARS), radyasyon toksisitesi veya radyasyon hastalığı olarak da adlandırılmaktadır. ARS, vücudun yeterince büyük bir bölümünün yüksek dozda iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmasından sonra ortaya çıkan akut radyasyon hasarı belirtilerinin bir kombinasyonudur (1). ARS, tüm vücut veya vücudun büyük kısmının (>%60) 1 Gy'den büyük toplam dozun, akut olarak ve nispeten yüksek doz hızında verilmesinden sonra ortaya çıkan belirti ve semptomlar olarak tanımlanmaktadır (2). ARS'nin başlama zamanı, alınan doza bağlıdır, ancak hastalığa neden olabilecek en düşük dozlarda bile birkaç saat ile günler içinde ortaya çıkacaktır. Yüksek enerjili X-ışınları, gama ışınları ve nötronlar gibi iyonize radyasyonun hastanın vücudunun önemli bir kısmına nüfus etmesi ile ortaya çıkmaktadır (3-5). İyonize radyasyon yaralanmaları, nükleer cihazlardan kaynaklanabilecek kazalar, geniş alanlara radyoterapi uygulamaları, kemik iliği transplantasyonu (KİT) öncesi tüm vücut ışınlaması veya kanser tedavi-

si için tıbbi radyoizotopların infüzyonu gibi tıbbi uygulamalar sırasında ortaya çıkabilecek önemli sorunlardandır (6).

Tarihte ARS'nin etkileri Hiroşima ve Nagazaki atom bombaları sonrası anlaşılabilmiştir. Daha sonra yapılan hayvan deneyleri ile farklı radyasyon dozlarının vücut üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Radyasyona bağlı toksisiteler günümüzde çoğunlukla pratikte sık olarak kullandığımız radyoterapi tedavileri sonucu görülmektedir.

Radyoterapi kanser tedavisinde iyonize radyasyonun, DNA hasarı ve kanserli hücre ölümü amaçlı kullanılmasına dayanmaktadır. Amaç normal dokulara en az zarar vererek tümörün ortadan kaldırılmasıdır. Ancak tedavinin etkinliği kadar yan etkilerinin de bilinmesi gerekmektedir. Radyoterapinin tek ve çoklu uygulamalarda her organa göre ayrı tolerans dozu vardır. Özellikle lenfoid organlar, kemik iliği kök hücreleri, lens epitel hücreleri, yumurtalıklar, testisler, gastrointestinal sistem epitel hücreleri ve akciğerde tip II hücreler radyasyon hassasiyeti yüksek organlardır (7). Rad-

¹ Uzm. Dr., İç Hastalıkları ve Tıbbi Onkoloji, Özel Medical Park Karadeniz Hastanesi, drelanurkaraman@gmail.com



rar görmüş dokularda progenitörlerin yenilenmesini hızlandırır (36). Işınlamadan sonraki 1-48 saat içinde tek doz olarak uygulandığında nötropeni, trombositopeni ve aneminin süresini ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir (37, 38). Bu ajanlar hakkında daha geniş araştırmaların yapılması gerekmektedir.

Günümüzde teknolojiye ilerlemelerle bilgisayar destekli ve üç boyutlu tedavi planlamaları kullanılarak normal dokuların ne kadarının radyoterapi sahası içinde yer alacağı önceden planlanabilmekte ve volüm kavramı daha net hale gelebilmektedir. Ayrıca dozlar genellikle fraksiyonlanmış şekilde tedavide kullanılmaktadır. Fraksiyone dozların akut radyasyon sendromunu daha az indüklediği bilinmektedir. Genel olarak yüksek doz radyasyonun vücut üzerindeki akut dönem etkileri endişe vericidir. Ancak düşük dozlarda bile olsa radyasyonun birey üzerindeki etkileri kümülatiftir ve geç somatik ve genetik etkileri akılda bulundurulmalıdır.

SONUÇ

ARS, akut toksisitesi ve mortalitesi nedeniyle önemli bir sorundur. Tümörlere etkili olabilecek ve normal dokuların tolere edebileceği uygun radyasyon dozlarını içeren tedavi planları yapılması önem arz etmektedir. Akut radyasyon sendromunun hematolojik toksisitesi aplastik anemi ve ölümle sonuçlanabilen önemli bir durumdur. Amacımız özellikle tedavi altında hematolojik toksisite oluşmaması için gerekli önlemleri almak olmalıdır. Akut yüksek doz radyasyona maruz kalan kişilerde maruz kalınan radyasyon dozu ile ilişkili oluşabilecek toksisiteler konusunda dikkatli olunmalı, yakın takip ve tedavi uygulanmalıdır.

AKILDA TUTULACAKLAR

- Akut radyasyon sendromu (ARS) yüksek doz iyonize radyasyona bağlı ortaya çıkan, akut dönemde ciddi komplikasyonlarla seyreden bir durumdur.
- Hematolojik sendrom, ARS'nin önemli bir

komplikasyonudur ve aplastik anemi ile sonuçlanabilmektedir.

- Temastan saatler sonra lenfopeni, ardından nötropeni, trombositopeni ve anemi gelişmektedir.
- Nötropenisi olanlara G-CSF, trombositopeni ve derin anemisi gelişenlere transfüzyon desteği uygulanmalıdır.
- Enfeksiyonlara karşı önlemler alınmalıdır.
- 2 haftadan uzun sürede pansitopenisi düzelmeyen hastalara kök hücre nakli yapılabilmektedir.
- Alınan radyasyon dozu, etkilenen alan ve kişinin yaş, performans statüsü ve komorbiditelerine bağlı olarak toksisite derecesi ve tedaviye yanıtı değişmektedir.
- Tamamen iyileşme süreci birkaç haftadan 2 yıla kadar uzayabilmektedir.
- Klinikte malignitelerde başta olmak üzere sık kullanılan radyasyonun, kemik iliği toksisitesi açısından fraksiyone dozlarda ve dikkatli planlamalar ile kemik iliği korunarak yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al, editors. Radiation injury. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; 2008;2559–2568.
2. Heslet L, Bay C, Nepper-Christensen S. Acute radiation syndrome (ARS)–treatment of the reduced host defense. International journal of general medicine. 2012;5:105.
3. Ricks RC, Berger ME, O'Hara Jr FM, editors. The medical basis for radiation-accident preparedness: the clinical care of victims. CRC Press; 2002.
4. Cohen KS, Gusev I, Guskova A, et al. Medical management of radiation accidents. CRC Press; 2001.
5. Jarrett D. Medical management of radiological casualties handbook. Armed Forces Radiobiology Research Inst Bethesda MD; 1999.
6. Chinnadurai R, Forsberg MH, Kink JA, et al. Use of MSCs and MSC-educated macrophages to mitigate hematopoietic acute radiation syndrome. Current Stem Cell Reports. 2020;1-9.
7. Rubin P, Constinc LS, Williansis JP. Late affects of cancer treatment: Radiation and drug toxicity. In Perez CA, Brady LW (eds). Principles and Practice of



- Radiation Oncology. Lippicoll-Raven, Philadelphia, 1998;155-213.
8. Anno GH, Young RW, Bloom RM, et al. Dose response relationships for acute ionizing-radiation lethality. *Health physics*. 2003;84(5):565-75.
 9. McCann, D.G.C. Radiation poisoning: current concepts in the acute radiation syndrome. *Am. J. Clin. Med.* 2006;3:13-21.
 10. Waselenko JK, MacVittie TJ, Blakely WF, et al. Strategic National Stockpile Radiation Working Group: Medical management of the acute radiation syndrome: recommendations of the Strategic National Stockpile Radiation Working Group. *Ann Intern Med.* 2004;140(12):1037-51.
 11. LaTorre Travis E. *Primer of Medical Radiobiology*. Year Book Medical Publishers. 1989.
 12. Brodsky RA, Jones RJ. Aplastic anaemia. *The Lancet*. 2005;365(9471):1647-56.
 13. Beutler ER, Lichtman MA, Coller BS, et al. *Approach to the Patient*. Williams Hematology. 6th edition. New York: McGraw Hill. 2001:3-8.
 14. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0
 15. Gorin NC, Fliedner TM, Gourmelon P, et al. Consensus conference on European preparedness for haematological and other medical management of mass radiation accidents. *Ann Hematol* 2006;85:671.
 16. Dainiak N, Gent RN, Carr Z, et al. First global consensus for evidence-based management of the hematopoietic syndrome resulting from exposure to ionizing radiation. *Disaster Med Public Health Prep* 2011;5:202.
 17. Dainiak N. Hematologic consequences of exposure to ionizing radiation. *Exp Hematol*. 2002;30:513-28.
 18. Hall EJ. Acute effects of total-body irradiation. In: Hall EJ. *Radiobiology for the Radiologist*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000;124-35.
 19. van Bekkum DW. Radiation sensitivity of the hemopoietic stem cell. *Radiat Res*. 1991;128:S4-8.
 20. Inoue T, Hirabayashi Y, Mitsui H, et al. Survival of spleen colony-forming units (CFU-S) of irradiated bone marrow cells in mice: evidence for the existence of a radioresistant subfraction. *Exp Hematol*. 1995;23:1296-300.
 21. Vorobiev AI. Acute radiation disease and biological dosimetry in 1993. *Stem Cells*. 1997;15(S1):269-74.
 22. Mandel NM, Onat H. *Kanser Hastasına Yaklaşım. Tanı, Tedavi, Takipte Sorunlar. Bölüm 43; Radyoterapiye Bağlı Geç Yan Etkiler. Nobel Tıp Kitapevi 2. Baskı.* 2012; 429-39.
 23. Flynn DF, Goans RE. Nuclear terrorism: triage and medical management of radiation and combined-injury casualties. *Surgical Clinics*. 2006;86(3):601-36.
 24. Gusev IA, Guskova AK, Mettler FA Jr, editors. *Medical Management of Radiation Accidents*, 2 nd ed., New York : CRC Press, Inc.; 2001.
 25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC 24/7; Saving Lives, Protecting People™. Radiation Emergencies. Acute Radiation Syndrome: A Fact Sheet For Clinicians. [Available from: <https://www.cdc.gov/nceh/radiation/emergencies/arsphysicianfactsheet.htm>]
 26. Donnelly EH, Nemhauser JB, Smith JM, Kazzi ZN, Farfán EB, Chang AS, Naeem SF. Acute radiation syndrome: assessment and management. *Southern medical journal*. 2010;103(6):541-6.
 27. Wright CR, Ward AC, Russell AP. Granulocyte colony-stimulating factor and its potential application for skeletal muscle repair and regeneration. *Mediators Inflamm* 2017;2017:7517350.
 28. U.S. Food & Drug Administration. *Guidances (Drugs)*.
 29. Dainiak N. Rationale and recommendations for treatment of radiation injury with cytokines. *Health physics*. 2010;98(6):838-42.
 30. Smith TJ, Bohlke K, Armitage JO. Recommendations for the use of white blood cell growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of oncology practice*. 2015;11(6):511-3.
 31. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Hematopoietic Growth Factors Version 4.2021-May 20, 2021. [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf]
 32. Zaja F, Barcellini W, Cantoni S, et al. Thrombopoietin receptor agonists for preparing adult patients with immune thrombocytopenia to splenectomy: results of a retrospective, observational GIMEMA study. *American journal of hematology*. 2016;91(5):E293-5.
 33. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, et al. Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(16):1540-50.
 34. HÅŠrodin F, Mourcin F, Drouet M. Which place for stem cell therapy in the treatment of acute radiation syndrome?. *Folia histochemica et cytobiologica*. 2005;43(4):223-7.
 35. National Organisation for Rare Disorders (NORD). Radiation Sickness. [Available from: <https://rarediseases.org/rare-diseases/radiation-sickness/>]
 36. Singh VK, Seed TM. Entolimod as a radiation countermeasure for acute radiation syndrome. *Drug Discovery Today*. 2020.
 37. Burdelya LG, Krivokrysenko VI, Tallant TC, et al. An agonist of toll-like receptor 5 has radioprotective activity in mouse and primate models. *Science*. 2008;320(5873):226-30.
 38. Krivokrysenko VI, Toshkov IA, Gleiberman AS, et al. The Toll-like receptor 5 agonist entolimod mitigates lethal acute radiation syndrome in non-human primates. *PLoS one*. 2015;10(9):e0135388.