

Hematoloji

Radyasyonun Hematolojik Sistem Üzerine Etkileri

*Dr.Aülla YALÇIN**

*Dr.Fikret ARPACI**

*Dr.Türker ÇETİN**

GİRİŞ

1945 yılında Hiroşima ve Nagasaki'ye atılan atom bombalan nükleer çağın gerçeklerinin birdenbire gözler önüne serilmesine neden olmuştur. Bu zamana kadar yalnızca radyologlar, radyasyonla uğraşan fizikçiler ve bazı hekimler özellikle X ışınlarının zararlı etkilerine maruz kalmaktaysada birçok insanın üstelik oldukça yüksek dozlarda radyasyona maruz kaldığında ne gibi olayların cereyan edeceğini hemen hiç kimse bilmemekteydi.

Önce Hiroşima ve Nagasaki, ardından ortaya çıkan bir dizi nükleer reaktör sızıntı ve kazaları ile bunların en sonucusu olmasını dilediğimiz Çernobil, insanoğluna nükleer enerjinin korkunç yüzünü bir kez daha tanıtmıştır.

Bu yazıda radyasyonun sadece hematolojik sistem üzerine etkileri ve tedavi şekilleriyle, Çernobil kazasıyla ilgili gözlemler gözden geçirilmiştir.

GENEL BİLGİLER

Radyasyonun biyolojik etkileri dokulardan absorbe edilen radyasyonun miktarı ile dokuların spesifik duyarlılıklarına göre değişmektedir (1).

Dokuya pénétre olma yetenekleri en fazla olan radyasyon kaynakları X ışınları, gama ışınları ve nötronlardır. Diğer radyasyon kaynakları olan alfa ve beta partikülleri penetrasyon yetenekleri çok az olan ve ancak dokunun içine doğrudan doğruya verildiklerinde etkili olan partiküllerdir. Bu da ancak radyoizotoplarla olabilir. Radyasyonun kaynağı eksternal veya internal olabilir. Eksternal sebepler röntgen (X) ışınları, nükleer silahlar, endüstride ve nükleer tıpta kullanılan nükleer enerji kaynakları,

güneş ışınları, laser ışınları ve mikro dalga kaynaklarıdır, internal sebepler ise radyoaktif izotopların inhalasyonları veya enjeksiyonlarıdır.

Radyasyonun enerji birikimi Rad'dır. 1 Rad (radiation absorbed dose) bir maddenin 1 gramlık dokusunun absorbe ettiği enerji olup bu da 100 erg/gr'dır.

Dokuların radyasyona duyarlılıkları değişkenlik gösterir. Mitoz yetenekleri fazla, sık rejeneren dokular ve genç hücreler radyasyona çok daha fazla duyarlıdır. Sırasıyla bu dokuları saymak gerekirse:

1. Testislerin germinal epitelleri,
2. Hemopoetik hücreler,
3. intestinal epitel,
4. Derinin bazal tabakaları.

Vücudun tamamının radyasyona maruz kaldığını düşünürsek 0-125 rad çok az semptom neden olur. 125-250 Rad arası reversibl semptom ve bulgulara, 250-400 Rad arası irreversibl bulgulara ve bazen ölüme, 500 Rad %50 oranında ölüme, 700 Rad %100 ölüme sebep olmaktadır. Mutasyon yapabilen radyasyon dozu ise 5-150 Rad'dır.

Radyasyonun klinik manifestasyonları akut (sekelli ve sekelsiz) veya kronik olmaktadır.

Radyasyonun hücrelerde yapmış olduğu destrüksiyonun patogenezi ise şu şekildedir (2). Radyasyon enerjisi hücrenin protoplazmasına girerek H⁺ ve OH⁻ gibi serbest radikaller oluşturur. Bunlardan da daha sonra H₂O₂ ve HO₂ oluşur. Bunlar ise hücrenin nükleik asitleri ve enzimleri ile etkileşirler. Eğer doz yüksekse etkileşme çok yüksek oranda oluşur ve hücre direkt olarak ölebilir, daha düşük dozlarda hücrenin bölünme yeteneği geçici

*GüIhane Askeri Tıp Akademisi Hematoloji BD, ANKARA

yada kalıcı derecede bozulabilir. Mitotik arrest her hücre için değişik düzeyde oluşur. Mitozun durmasına rağmen protein ve enzim sentezinin devam etmesi dev hücrelerin oluşmasına sebep olur. Bu dev hücreler artan metabolizmaları nedeniyle daha sonra ölürler. Daha düşük dozlarda DNA'nın histonlannda denaturasyona bağlı geçici kromozomal yapı şıklıklar ortaya çıkar. Çok daha düşük dozlarda ise mutasyonlar, kromozom aberasyonları (kırılmalar, eksilmeler, halka ve disentrik şekiller) görülür. Kuşkusuz bu etkiler radyasyon dozuna bağlı olabildiği gibi dokunun tipine, proliferasyon yeteneğine de bağlı olacaktır.

HEMATOLOJİK ETKİLER

1- Akut Etkilenme

Radyasyona akut şekilde maruz kalınmasından sonra oluşan hematolojik değişiklikler "Hemopoetik Sendrom" olarak adlandırılmaktadır (3).

Kemik iliğindeki hücrelerin radyasyona duyarlılıkları büyükten küçüğe şu şekilde sıralanır: 1. Eritroid hücreler, 2. Myeloid hücreler, 3. Mçgakaryositler. Bunların dışındaki kemik iliği hücrelerinden retikulum hücreleri, plazma hücreleri ve fibroblastlar radyorezistandır.

Bütün vücut 300 Rad civarında tek dozluk midletal düzeyde bir radyasyona maruz kaldığında şu değişiklikler ortaya çıkar: En sensitif hücre eritrositer seri hücreleri olmasına karşın bu hücrelerin ortalama hayatlarının ayları bulması nedeniyle bu hücrelerde azalma ilk bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bununla beraber retikulositopeni saptanabilir, ilk bulgudur (1). Periferik kan tablosundaki değişiklikler ilk önce en kısa ömürlü olan lenfositlerde (ömürleri birkaç saat) daha sonra granülositlerde ve trombositlerde (ömürleri birkaç gün) ve en geç olarak ta eritrositlerde (ömürleri bir kaç ay) ortaya çıkar. Değişiklikler lenfositlerde saatler içinde, granülositlerde günler içerisinde, eritrositlerde ise haftalar içinde görülür (1,2,3,4). Lökosit sayısı çok kere ilk birkaç gün içinde kemik iliği depolarından ani boşalmaya bağlı abortif bir artış gösterebilir. Bu olaya "Alarm Reaksiyonu" adı verilir (2). Ardından granülositler hızla düşecektir. Trombositlerdeki düşüş daha yavaş ve daha uzun sürelidir.

Tablo 1'de midletal radyasyon dozuyla vücutta ortaya çıkan Akut Radyasyon Sendromunun

hematolojik sisteme ait klinik ve laboratuvar bulguları gösterilmiştir.

İyileşme dönemi haftalar, hatta aylarca sürer. Çok daha yüksek dozlarda hücrelerin düşüş hızı artar, iyileşme ve normale dönme süresi ise daha da uzar. İyileşme döneminde lenfosit ve eritrositlerin normal değerlerine ulaşması diğer hücrelere göre daha uzun zaman alır.

Klinik olarak 4 ayrı dönem gözlenir:

a) Prodrom Dönemi: İlk 2 günü kapsar. Bu dönemde iştahsızlık, bulantı ve kusma görülür.

b) Asmptomatik Dönem: 2-7 gün arasında hiç bir şikayet ve bulguların saptanmadığı dönemdir.

e) Semptomatik Dönem: Bu dönemde granülositopeniye bağlı olarak ateş, orofarengal ülserler, abse ve her türlü infeksiyonlar, trombositopeniye bağlı olarak yaygın peteşi, purpura ve vücut orifislerinden kanamalar, anemiye bağlı olarak halsizlik, güçsüzlük görülür. Bu dönemde ayrıca baş ağrısı, epilasyon da ortaya çıkar ve bulantı, iştahsızlık tekrar görülür. Uygun destek tedavisi yapıldığında bu dönem 4'üncü hafta sonlarında kaybolur ve iyileşme dönemi başlar.

d) İyileşme Dönemi: Haftalar hatta aylar sürer.

A.Kemik İliğindeki Morfolojik Değişiklikler

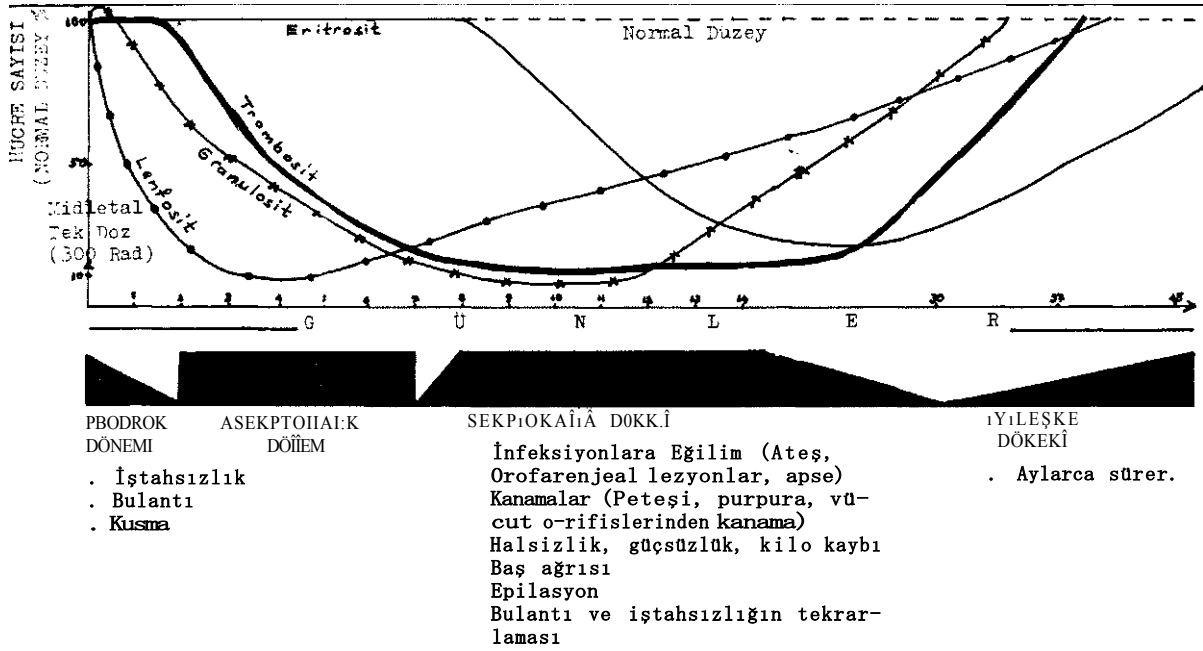
Aktif kemik iliği insanlarda retikulum hücreleri ve fibrillerinin oluşturduğu bir çatıda kan sinüzoidlerinden oluşmaktadır. Stem cell'ler ve prekürsör hücreler retikulumun içinde yer alır. Radyasyon kemik iliğinde iki önemli değişiklik yapar.

1. Sinüzoidlerde dilatasyon ve hemopoetik hücrelerin yerini yağ ve jelatinöz bir dokunun kaplaması,

2. Periferdeki hücrelerin prekürsörlerinde dejenerasyon. Kemik iliğindeki her hücrenin duyarlılığı değişiktir. Eritroid hücreler daha radyosensitiftir.

Bütün vücudun midletal dozda bir radyasyona maruz kalmasıyla kemik iliği immatür eritroid ve myeloid seri hücrelerinden mahrum kalır. İyileşme fazı haftalar sonra başlar. İyileşme fazında genişlemiş sinüsler tekrar normal ölçüsüne iner ve stem cell'lerden proliferasyon başlar. Bu stem cell'lerden radyasyondan kurtulan, rezistan olan

Tablo 1. Midletal* Radyasyon Dozuyla Vücutta Ortaya Çıkan Akut Radyasyon Sendromunun Hematolojik Sisteme Ait Klinik ve Laboratuvar Bulucuları



* Midletal radyasyon dozu :300 Rad

birkaç indifferansiye hücrelerdir yada muhtemelen retiküler hücrelerden transformasyonla oluşmaktadır.

İyileşme fazında periferde granülositer seriye ait hücrelerin gençleri bol miktarda görülür. Bunlar genellikle çok az lobüle olmuşlardır. Yine bu fazda lenfositler piknotik nüveli ve parçalanmış şekilde "baykuş gözlü" olarak adlandırılacak kadar morfolojik değişiklikler gösterir. Granülositlerde ayrıca vakuolizasyonda göze çarpar. Bunun dışında çekirdekli kırmızı seri hücreleri de ortaya çıkar.

Eğer radyasyon çok şiddetli ise veya uzun süreli bir maruz kalma oluştuysa kemik iliği fibröz bir doku haline gelir, fonksiyon yapamaz, hatta kemik iliğinden kaynağını alan tümörler çıkabilir.

B.Dalak ve Lenf Nodlanındaki Morfolojik Değişiklikler

Memelilerde dalak, lenf nodlarına anatomik ve fonksiyonel olarak çok benzer. Dalak retiküler bir çatının içinde kollajen bir çatı içerir. Bir kapsülüdür ve bu kapsülden organın içine uzanan ve destek görevi gören trabeküller bulunmaktadır. Kon-

nektif doku ile çevrili olan doku ile çevrili olan doku boşluğu beyaz, pulpa, kırmızı pulpa, kan damarları ve venöz sinüslerden oluşmaktadır. Beyaz pulpa lenfositlerden kırmızı pulpa ise bütün kan hücrelerinden oluşmaktadır. Bütün vücudun radyasyona maruz kalmasıyla dalakta 4 değişik faz yaşanır (1).

a) Bütün lenfositler destrüksiyona uğrar (Destruktif faz)

b) Parçalanmış hücreler elimine olur, dalak küçülür ve retiküler hücreler belirginleşir (Eliminatif faz)

c) İnaktivasyon fazı ile beraber bazı retiküler hücrelerde rejenerasyon görülür.

d) Tekrar yapılanma fazı; aktif mitotik proliferasyon vardır. Doza bağlı olarak faz süreleri değişiklik gösterir.

İlk iki faz genellikle saatler içinde oluşur. Üçüncü faz günler içinde, dördüncü faz ise haftalar içinde oluşur. Düşük radyasyon dozlarında inaktif periyod daha kısa olup rejenerasyon çok hızlıdır.

175 Rad'ın altında dalakta genellikle çok az destrüksiyon olmaktadır. Lenf nodları da radyasyona aynı cevabı gösterirler.

2. Kronik Etkilenme

Radyasyona akut olarak maruz kalan kişi eğer yaşarsa veya düşük dozda ancak sürekli radyasyon alan bir kişide bu sendrom gelişecektir. Bu sendromun hematolojik sistemi ilgilendiren sonuçları şunlardır:

- Aplastik anemi (Aylar ve yıllar sonra gelişebilir)
- Akut lösemi oluşumu (8-13 yıl sonra en sık olarak görülürler)
- KML oluşumu (8-13 yıl sonra en sık olarak görülürler)
- RES Malignitelcri (Karaciğer, dalak, lenf nodları malignitelcri),
- KLL insidansı radyasyona maruz kalma ile artış göstermektedir.

TEDAVİ

- Prodromal şikayetler kendiliğinden kaybolur. Ancak gerekirse sedatifler ve antiemetikler kullanılabilir.
- Eğer hasta sadece hematolojik sistemini etkileyecek dozda radyasyon almışsa (—300 Rad: Midletal doz) olay kendiliğinden düzelecektir. Ancak bu evrede konservatif ve supportif tedavi hayat kurtarıcı olacağından ihmal edilmemelidir (5). Hasta "Life Island" hücrelerde tutulmalı, infeksiyonlarla ve hemorajilerle mücadele edilmelidir.

Total granülosit sayımı $1000/mm$ olunca profilaktik olarak anti-bakteriyel ve antifungal ilaçlar oral olarak kullanılmalıdır. (İçerikli kan elemanları replasmanları yapılmalıdır. Ancak transfüzyonları gerekmedikçe yapmamalıdır. Eritrosit süspansiyonları belirgin kanama varsa verilmelidir. Trombosit transfüzyonları trombosit sayısı $<20.000/mm^3$ kanama olmasa bile verilmelidir. Belirgin trombositopenik fazda granülosit transfüzyonları yapılabilir (Hayatı tehdit eden infeksiyonlarda KML'li hastaların kanı kullanılabilir. Zira bu hastaların granülositleri fagositoz yapabilirler).

- Kemik iliği transplantasyonu (KİT): Alınan doz hastanın gidişi fatal gözüküyorsa yapılmalıdır. Alınan doz 200-500 R arasında ise bu kişilerde kemik iliği transplantasyonu tavsiye edilmektedir. Bu hastalara nakledilen kemik iliğinin ek immünosupresyon uygulanmaksızın kabul edilmesi genellikle mümkün değildir ve böyle bir uygulama klinik seyri olumsuz yönde etkiler. Ayrıca optimal tıbbi tedavi hemen bütün

vakaların KİT yapılmadan da hayatta kalmalarını sağlamaktadır. Alınan doz 500 R ise Allojenik KİT mutlaka yapılmalıdır (6,7,8). Transplante edilen yeni ilik ancak iki hafta sonra fonksiyon görmeye başlayacağından, KİT radyasyona maruz kaldıktan sonraki ilk hafta geçirilmeden yapılmalıdır.

BİYOLOJİK DOZİMETRİ

Radyasyona maruz kalan her kişide etkili biyolojik radyasyon dozunun mümkün olan en kısa zamanda tesbit edilmesi özellikle tedaviyi belirlemede çok önemlidir. Örneğin kemik iliği nakline ihtiyaç varsa doku tip belirlenmesi ve çapraz karşılaştırma işlemlerinin şiddetli periferik lenfositopeni gelişmeden önce tamamlanması gerekir. Hemopoeük sendromun hızla gelişmesi kişinin yüksek doz radyasyon aldığına işaretler, ama kişinin hayatta tutulabilmesi dokudaki hasar derecesinin bu sorunlar gelişmeden önce tesbit edilmesine bağlıdır. Lenfopeninin şiddeti ve gelişme hızı 200-300 R'a kadar dozla ilişkilidir, ama daha yüksek dozlarda yol gösterici olarak bundan yararlanmak mümkün değildir, çünkü periferdeki lenfosit sayısı son derece düşüktür. Erken dönemdeki lökositoz tutarsızdır ve dozla ilişkili değildir. Ancak granülosit sayısındaki azalmanın daha sonra beliren hızı ve agranülositozun derecesi, ayrıca trombositopeninin şiddeti radyasyon hasarını erkenden belirten belki de en güvenilir indekslerdir. Bunun yanı sıra retikülositopeninin de güvenilir bir yol gösterici olduğu bildirilmiş (9). Eritrosit ömrünün uzun olması ve sık sık oluşan kanamalar nedeniyle anemi kemik iliğinin durumunun güvenilir bir şekilde yansıtmaz. Kemik iliği aspirasyonları da hasarla ilgili fazla bilgi vermeyebilir, ama bir kaç yerden yapılsa kemik iliğindeki hasarın derecesini veya erken iyileşme belirtilerini gösterebilir. Periferik kan lenfositlerinden radyasyon etkisiyle oluşan kromozom aberasyonları alınan radyasyonun miktarını erkenden gösterebilir, ama buradan yola çıkarak yapılan doz hesaplamalarının doğruluğu tartışma konusudur (10). Radyasyona maruz kalan kişilerde oluşan amilazemi bazı kişiler tarafından radyasyon dozunun göstermede yararlı bulunmuşsa da bu da net değildir (11). Gelecekte hipoksantin guanin fosforibozil transferaz ve glikoforin A lokuslarında radyasyon etkisiyle oluşan somatik mutasyonların ölçülmesi radyasyon dozunun hesaplanmasında işe yarayacak biyolojik dozimetrelr olarak umut vermektedir (12,13).

ÇERNOBİL'E AİT GÖZLEMLER (14,15)

Çernobil Nükleer Reaktör kazasında kaydedilen ve 31 olan ölüm sayısı son 44 yıldır dünyanın her tarafında radyasyon kazalarına maruz kalarak ölen insanların toplam sayısına yakındır. Bu kazada toplam 202 kişinin radyasyona maruz kalarak hastaneye kaldırıldığı bildirilmiştir. 202 hasta aldıkları radyasyonun dozuna göre ilk 3 gün içinde 4 gruba ayrılmıştır.

En ağır vakaların bulunduğu 25 kişi 600 Rad ve daha fazla dozda yüksek radyasyon almıştır. Bu hastalarda yarım saat içinde baş ağrısı, ateş, kusma ve ardından ilk 6 gün içinde ağır bir lenfopeni yerleşmiştir. Kısa süre sonra ağır granülositopeni ve trombositopeninin beklenen bütün sonuçları ortaya çıkmıştır. Bu gruptaki hastaların 10'u yaygın non-hematolojik hasarlar nedeniyle, 5'i fetal karaciğerden elde edilen ve içinde hematopoetik kök hücre olan derive infüzyonu yapılmasına rağmen ilk 48 saat içinde ölmüştür. Kalan 15 hastanın 1'ne uygun donör bulunmadığı için fetal karaciğer transplantasyonu yapılmış, 1 hastaya ise reddetmesinden dolayı KİT yapılamamıştır. Geri kalan 13 hastaya kazadan sonra 4-16 gün içinde allojenik KİT yapılmıştır. Hangi vakalarda transplantasyona gidileceği ilk 36 saat içinde belirlenmiş ancak kesin karar kromozom aberasyonlarının saptanmasından sonra verilmiştir. KİT yapılan hastalardan sadece 2'si yaşamış, 11'i ise yanıklar, istersiyel pnömoni, GVHD, renal yetersizlik ve solunum yetersizliği nedeniyle ölmüştür.

22 kişi 400-600 Rad almış ve 6'sı ölmüştür. Bu gruptaki hastalarda latent dönem daha uzun, klinik belirtiler daha hafif seyretmiştir.

50 kişi 200-400 Rad, geri kalan 105 hasta ise 100-200 Rad radyasyon almıştır. Son grup hastalarda saatler sonra hafif prodrom semptomları ilk bir kaç gün içinde hafif lenfopeni ve yaklaşık 4'üncü haftada hafif granülositopeni ve trombositopeni gelişmiştir.

Çernobil kazasında dozimetrelerden alınan bilgiler hastaların aldığı radyasyonun doğru olarak belirlenmesi bakımından pek işe yaramamıştır. Hastaların aldığı radyasyon dozunun en iyi yansıtan ve erkenden ortaya çıkan biyolojik kılavuzlar; Semptom.suz latent döneminin uzunluğu, semptomların şiddeti, lenfosit sayısının azalma hızı ve periferdeki lenfositlerde bulunan disentrik kromozomların sayısı ve dağılımı şeklindedir. Periferik granülositlerde, trombositlerde ve retikülositlerde değişiklikler kromozom aberasyonlarının derecesiyle bağdaşmamıştır. En iyi biyolojik dozimetri olarak kromozomal değişiklikler bulunmuştur.

Allojenik KİT uygulanan 13 hastada ve fetal karaciğer transplantasyonu yapılan 6 hasta dışında diğer hastalara supportif tedavi uygulanmıştır. Uygun donörlerin bulunması, lenfopeniye rağmen doku grubu tayinleri, naklin en uygun zamanı ve hangi nakle ihtiyaç duyulduğu allojenik KİT'unda karşılaşılan sorunların en önemlileri olmuştur. Hastanın durumunu ağırlaştırıcı konağa karşı greft reaksiyonu da büyük endişe kaynağı olmuştur. Allojenik KİT uygulamalarının sonuçları, gelecekte olabilecek bu gibi kaza kurbanlarının yalnızca sınırlı bir bölümünde yararlı olabileceği izlenimini vermiştir. Bu reaktör kazası ayrıca 200 kadar radyasyon kurbanıyla uğraşmanın güçlüklerini de gözler önüne sermiştir.

KAYNAKLAR

1. Grosch SJ, Hopwood EE: *Biological Effects of Radiations*. Academic Press, New York, 1979. pp: 195-204.
2. Wyngaarden JB, Smith LI I: Cecil, *Textbook of Medicine*. WB Saunders Company Philadelphia 1988. pp:2375-80.
3. Williams WJ et al: *Hematology*. Mc Graw-Hill Book Company, Toronto, 1986. pp:155-7.
4. Braunwald E et al: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Mc Graw-Hill Book Company, Toronto, 1987, 1537-8.
5. Sacnger EL: *Radiation accidents*. Ann Emerg Med 1986, 15:1061-6.
6. Gale RP: *The role of bone marrow transplantation following nuclear accidents*. Bone Marrow Transplant 1987, 2:1-6.
7. Gale RP, Reisner Y: *The role of bone marrow transplants after nuclear accidents*. Lancet 1988, 1:923-6.
8. Gale RP, Champlin RE. eds: *Bone marrow transplantation: Current controversies*. UCLA symposia on molecular and cellular biology. Vol 19, New York: Alan R Liss, 1989.

9. Chaudhuri JP, Messerschmidt O: Amount of peripheral reticulocytes as biologic dosimetry of ionizing radiation: Experiments in the rabbit. *Acta Radiol Oncol* 1982, 21:177-9.
10. Kakati S, Kowalczyk JR, Gibas Z et al: Use of Radiation-Induced chromosomal damage in human lymphocytes as a biological dosimeter is questionable. *Cancer Genet Cytogenet* 1986, 22:13741.
11. Kohn J: Measurement of amylase activity. A useful Indication of tissue damage after major radiation accidents. *Br Med J* 1986, 292:15234.
12. Hakoda M, Akiyama M, Tatsugawa K et al: Mutant 6-TG resistant T-lymphocytes in the peripheral blood of A-bomb survivors: I Measurement of their frequency. *J Radiat Res* 1986, 27:89.
13. Langlois RG, Bigbee WL, Kyoizumi S et al: Evidence for increased somatic cell mutations at the glycophorin-A locus in atomic bomb survivors. *Science* 1987, 236:445-8.
14. Geiger IJ: The accident at Chernobyl and the medical response. *JAMA* 1986, 256:609-12.
15. Baranov A, Gale RP, Guskova A et al: Bone marrow transplantation after the Chernobyl nuclear accident. *N Engl J Med* 1989, 321:205-12.