

Radyasyon Enterokoliti

Tolga DÜZENLİ, Hakan DEMİRCİ

Sultan Abdulhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul

GİRİŞ

Radyasyonun barsaklara toksisitesi; abdominal ya da pelvik maligniteler için bu bölgelere uygulanan radyasyon tedavileri neticesinde oluşan yan etkilerdir. Radyoterapi (RT) esnasında ya da yıllar sonra ortaya çıkabilir. RT ve kemoterapinin (KT) maksimum tolere edilen dozlarında azalmaya ve böylece kanser tedavisinin etkinliğinde düşüşe sebep olur. Temel olarak erken ve geç olmak üzere iki grupta değerlendirilir. Erken toksisiteler tedavi esnasında ya da hemen sonrasında gelişen etkiler iken, geç toksisiteler tedaviden sonraki 3. aydan itibaren ortaya çıkmaktadır. RT'ye bağlı oluşan geç toksisiteler uzun süreli seyrederek, bazen geri dönüşümsüz olabilir.

Radyasyon hasarı patogeneğinde sitokinler ve birçok metabolik yolun etkileşimi rol oynar. Stromal hasar ve sonrasında progresif fibrozis gelişir. Risk, RT'ye cerrahi ya da KT eklenen vakalarda daha yüksektir.

İNCE BARSAK

İlk vaka 1897'de tanımlanmıştır. Abdominopelvik malignitelerde tedaviyi kısıtlayıcı sebepler arasında ilk sırada yer alır (1). RT esnasında ya da hemen sonrasında oluşabilir. Erken dönem hasarı haftalar içerisinde düzelebilirken geç değişiklikler ise aylar/yıllar sonra ortaya çıkar ve genellikle kronik seyrederek (2).

Patogenez

Gastrointestinal mukoza, 3-5 gün süren hızlı turnoverı ile RT ve KT'ye bağlı hasar için aday konumundadır. Radyasyonun temel etkisi Liberkuhn kriptlerindeki mukozal kök hücreler üzerindedir. İster radyasyonun akut etkisi, ister uzun süreli mikrovasküler hasar sonucunda olsun, neticede intestinal villuslardaki hücre rezervi azalır. Hücresel soyulma ve buna bağlı inflamasyon, ödem, kısalmış villuslar ve absorbtif alanda daralma meydana gelir.

Hasarın histolojik bulguları RT'yi müteakip saatler içinde gözlenmeye başlanır. Bunu 2-4 hafta içinde izlenen lökosit infiltrasyonu, kript apse formasyonu ve ülserler takip eder. Daha sonra ise; intimaya köpük hücre invazyonu birlikteliğinde progresif oklüzif vaskülit, arterioller duvarda hyalin kalınlaşma, submukozada kollajen depolanması gerçekleşir ve fibrozis oluşur (3).

İnce barsak kalınlaşır. Küçük arteriollerin duvarları büzüşerek iskemiyeye neden olur. Lenfatik kanallardaki hasar neticesinde ise mukozal ödem ve inflamasyon görülür. Mukoza, atipik hiperplastik glandlar ve fibrozis eşliğinde atrofiye uğrar. Kanamaya sebep olabilen telenjektaziler gözlenir. Mukozadaki ülserasyonlar; perforasyon, fistül veya apse ile neticelenebilir. Ülserler iyileşirken lümeni daraltarak striktürlere ve obstrüksiyonlara sebep olabilir. Staz ile bakteriyel aşırı çoğalma meydana gelebilir.

Kronik hasarlar sonucunda yağ, karbonhidrat, protein, safra tuzu, B₁₂ vitamini emilimleri bozulur; böylece su, elektrolit ve protein kaybı gerçekleşir (2). Laktoz sindiriminin bozulması bakteriyel fermantasyonda artışa yol açarak şişkinlik, abdominal distansiyon ve diyareye yol açar. Safra tuzu emiliminin bozulması; kolona yüksek miktarda konjuge safra geçişine, dolayısıyla diyareye sebep olur. Kalın barsakların ince barsaklara göre RT'ye daha dirençli olduğuna inanılır. RT hasarında inflamatuvar barsak hastalığını taklit eden pankolit tablosu oluşabilir.

Risk Faktörleri

Barsak yapısı ve özelliği

Anatomik olarak; kadınlar, yaşlılar ve zayıf hastaların pelvik boşluklarında daha fazla ince barsak segmenti bulunur. Dolayısıyla pelvik bölgeye uygulanan RT'de bu gruplar daha yüksek risk altındadır. Barsak hareketlerinde kısıtlılık olan laparotomi öykülü hastalarda, pelvik inflamatuvar hastalık ya da endometriozis geçiren kadınlarda da riskin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. RT verilirken mümkün olduğunca barsakları koruyacak şekilde hastaya pozisyon verdirilmesiyle risk azalmaktadır.

Vasküler hastalık

Diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve sigara kullanımı radyasyon enteriti riskini artırır.

Kollajen vasküler hastalıklar

Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, polimyozit vb. hastalıklarda RT hasarının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Hastalık kontrol altında ise RT ihtimali de azalmaktadır (4-6).

İnflamatuvar barsak hastalığı

RT'nin geç etkileri mevcut hastalığın üzerine eklenir, bunun yanında ayırıcı tanı açısından da çok karışabilmektedir. İn-

lamatuvar barsak hastalığı bulunanlarda RT'ye karşı tolerans daha düşüktür. Hastalığı aktif olmayanlar RT hasarından daha az etkilenir.

Radyoterapi dozu ve süresi

Total RT dozu, fraksiyonu, tedavi toplam süresi, etkilenen barsak volümü, tedavi tekniği RT toksisitesine etki eder. Hastaların %5'inde 5 yıl içinde komplikasyona sebep olan ortalama sınır radyasyon değeri 50 Gy'dir. Günlük 1,8-2 Gy. ve toplamda da 45-50 Gy. doz ile komplikasyon çok nadirdir. Bunları aşan değerlerde radyasyona bağlı hasar riski artar.

Kemoterapi

RT'ye eşlik eden KT riski artırır. Özellikle rektal kanserlerde verilen 5-fluorourasilin RT dozu fark etmeksizin toksisite ile orantılı olduğu saptanmıştır (7-8). Tümörde 5-fluorourasile dönüşerek etkisini gösteren kapesitabin de riski artırır. Yine oksaliptin, irinotekan ve endotelial büyüme faktörü reseptör (EGFR) inhibitörlerinin de RT toksisitesini arttırdığı ileri sürülmüştür. Günümüzde kombine tedavilerin yaygınlaşması ile RT toksisitesinin bu yönü araştırılmaktadır.

Klinik

Akut/Erken

İshal, karın ağrısı ve krampları, bulantı kusma, anoreksiya, karında huzursuzluk gözlenir. Genelde 40 Gy. doz üzeri alan hastalarda tedavinin ortalama 3. haftasında gözlenir. RT'yi müteakiben 2-6 hafta arasında şikayetler geriler (9). Akut etkilenen hastalar kronik hastalık açısından da artmış riske sahiptir.

Kronik/Geç

Genelde 8-12 ay sonra ortaya çıkmakla beraber, yıllar sonra başvuran hastalar da vardır. Bazı hastalarda şikayetler zamanla artabilir. Etkilenen barsak segmentindeki hızlı transit süre-

Tablo 1. Kronik radyasyon enterit/kolitinin komplikasyonları

Komplikasyon	Lezyon	Klinik Özellikler
Obstrüksiyon	Striktür	Konstipasyon, bulantı, kusma, postprandiyal karın ağrısı
Enfeksiyon	Apse	Karın ağrısı, ateş, üşüme, titreme, sepsis, peritonit
Fistülizasyon	Fistül	Vajinal ya da üriner defekasyon, pnömatüri
Kanama	Ülser	Rektal ağrı, tenezm, rektal kanama, anemi
Malabsorbsiyon	İnce barsak hasarı	Diyare, steatore, kilo kaybı, malnütrisyon, kaşeksi

lerine bağı olarak en sık malabsorbsiyon ve diyare gözlenir (Tablo 1). Bu hastalarda anemi ve hipoalbuminemi beklenir. Bakteriyel aşırı çoğalmaya bağı gaz şişkinlik olur. Ülserlere bağı kanamalar ve karın ağrısı, apse formasyonuna bağı ateş vb. belirtiler de eşlik edebilir. Ciddi hastalarda fibrozis ve vaskülit neticesinde obstrüksiyona yol açan striktürler bulunabilir.

Tanı

RT'yi müteakip bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, alt gastrointestinal sistem (GİS) kanaması şikayetleri ile başvuran hastalarda; görüntüleme, endoskopi ve histoloji ile tanı konur. Diğer etiyojiler ekarte edilmeli, tanı konduktan sonra da hastalığın yaygınlığı ve ciddiyeti değerlendirilmelidir.

Öncelikle RT detaylarını ve risk faktörlerini de sorgulayacak şekilde dikkatli bir anamnez alınmalıdır. Karın ağrılı, bulantı-kusmalı hastalarda bilgisayarlı tomografi/magnetik rezonans görüntüleme (BT/MR) istenmeli, üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmalıdır. Diyare ve hematokezyalı hastalarda kolonoskopi yapılmalıdır. İnatçı semptomlarda ilk değerlendirme negatif gelse de detaylı tekrar inceleme önerilmektedir. MR, BT, üst ve alt GİS endoskopileri yapılmalıdır. İshal, karın ağrısı, şişkinlik durumlarında bakteriyel aşırı çoğalma açısından nefes testi yapılabilir. Kuvvetli klinik şüpheye rağmen pozitif bulgu saptanamayan hastalarda kapsül endoskopi uygulanabilir.

Endoskopi ve biyopsi

Mukoza genellikle soluk ve frajildir. Çoklu, geniş, dağınık telenjektaziler eşlik edebilir. Histolojik olarak; diffüz kollajen depolanması ile mukozal ve serozal kalınlaşma, inflamatuvar hücre

infiltrasyonu, vasküler skleroz ve oklüziv vaskülit görülür.

Görüntüleme

BT/MR enterografide segmental inflamasyon bulguları gözlenir. Bunlar arasında; barsak duvar kalınlık artışı, mukozal belirginleşme, striktürler ve fibrozise bağı obstrüksiyonlar yer alır. Oral kontrast alamayanlarda nazoenterik tüple kontrast verilerek enteroklizis yapılabilir.

Nefes testi, bakteriyel aşırı çoğalmaya yönelik uygulanır, **kapsül endoskopi ya da çift balon enteroskopi** uygun hastalarda tercih edilebilir, obstrüksiyon şüphesi varsa kullanılmamalıdır. İnce barsak telenjektazilerinin koagülasyonunda çift balon enteroskopi terapötik amaçla kullanılabilir.

Ayrırcı tanıda ise; klinik tabloya göre enfeksiyonlar, yeni/rekürren neoplaziler, bakteriyel aşırı çoğalma, pankreatik yetmezlik ve inflamatuvar barsak hastalığı düşünülmelidir.

Tedavi

Temel yaklaşım semptomların ciddiyetine göre yapılır. Çoğu vaka kendini sınırlayan tarzdadır, sadece semptomatik tedavi verilir (Tablo 2). İshalli hastalarda diyet modifikasyonu, anti-diyareik ajanlar ve safra-asit bağılayıcı sekestranlar kullanılır. Bakteriyel aşırı çoğalmasında bulunan hastalarda antibiyotikler tercih edilir. Bir çalışmada pelvik RT sonrası verilen oral sükralfatin hem akut hem kronik belirtiler üzerinde olumlu etkisi gösterilmiştir (10).

Diyet modifikasyonu

Meyve, sebze, tam tahıllı ürünler gibi yüksek fiber içerikli besinler önerilmemektedir. Düşük yağlı ve laktozsuz diyetler semptomatik yarar gösterir. Kronik radyasyon hasarına bağı

Tablo 2. Geç radyasyon enteropatisi, klinik tabloları ve tedavi seçenekleri

Patofizyoloji	Klinik	Tedavi
Mukozal disfonksiyon	Nütrisyonel defisit Laktoz intoleransı Steatore Vitamin B ₁₂ eksikliği	Defisite uygun replasman Laktozsuz diyet Yağdan fakir diyet Vit B ₁₂ replasmanı Elemental diyet Total parenteral nütrisyon
İnce barsakta bakteriyel aşırı çoğalma (SIBO)	Diyare	Antibiyotik
İntestinal dismotilite	Şişkinlik Konstipasyon Diyare	Prokinetik ajanlar Loperamid, Oktreotit
Safra asit malabsorbsiyonu	Kolera benzeri diyare	Safra asit bağılayıcı ajan

şiddetli malnütrisyonda total parenteral nütrisyon (TPN) önerilmektedir. Bir çalışmada TPN'ye metilprednizolon eklenmesinin etkinliği arttırdığı gösterilmiştir (11).

Anti-diyareik ilaçlar

Loperamid, difenil oksalat, atropin, antikolinergikler ve opiatlar semptomatik fayda sağlar. Obstrüksiyon ihtimali olan hastalarda kullanılmamalıdır. Klasik ilaçlarla netice alınamayan hastalarda oktreotid gibi sentetik somatostatin analogları kullanılabilir.

Safra asit sekestranları

İnatçı ishallerde tedaviye kolestiramin, kolestipol, kolesevelam eklenebilir. Fakat sıklıkla gaz, şişkinlik, kabızlık gibi yan etkilere sebep olur.

Antibiyotik

İnce barsaklardaki hasar dismotilite ve staza sebep olarak bakteriyel aşırı çoğalma ile neticelenir. Geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılır.

Cerrahi

Hastalığın diffüz oluşu ve postoperatif morbiditeleri nedeniyle mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Fakat obstrüksiyon, perforasyon, fistüller ve endoskopik yöntemlerle durdurulamayan ciddi kanamalarda cerrahi ihtiyacı olmaktadır. Postoperatif anastomoz kaçakları sıklıkla görülür. Rezeksiyon, mümkün olan en sınırlı şekilde yapılmaya çalışılır fakat anastomozları hastalıklı bölgeden uzak tutmak önceliklidir.

Hiperbarik oksijen tedavisi (HBO)

Hipoksik dokularda oksijen gradienti oluşturarak yeni damar oluşumunu indükler. Neoangiogenez ile doku beslenmesi düzelir, iskemi azalır, ciddi komplikasyonların önüne geçilir. Formalin ve lazer gibi konvansiyonel yöntemlerle başarı sağlanamayan kanamalı hastalarda yarar sağladığı gösterilmiştir.

Tedavide yani ajanlar açısından çok sayıda araştırma devam etmektedir. Pentoksifilin antioksidan etkileri ve sitokin inhibisyonu ile radyasyon ilişkili fibrozisi geriletebileceği ileri sürülmüştür.

Prognoz

Hastalık progresif seyrettiğinden değişkendir. Erken ölümler genellikle kanser rekürrensine bağlıdır. Bu grubun dışında beş yıllık sağkalım %70'lerde ise de çoğu hasta semptomlarla

yaşamını sürdürmek zorunda kalır. Tüm medikal tedavilere rağmen hastaların ortalama üçte birinde cerrahi ihtiyacı doğar. Hastalığın kompleks oluşu ve genellikle tam iyileşmemesi önlemler üzerinde yoğunlaşmaya neden olmuştur. Kanser tedavilerinin medikal, radyasyon ve cerrahi onkologların bulunduğu bir ekip tarafından koordineli yapılması önemlidir. Ameliyat sonrası RT planlanan hastalarda barsakları RT alanının dışına çıkaracak cerrahi meşler kullanılmaktadır. 3-4 ay içinde kendiliğinden eriyen bu meşler ile RT hasarı engellenip, doz ve tedavi şekli daha etkin planlanabilmektedir. Yine pelvik rekonstrüksiyon, omentoplasti, barsak transpozisyonu da RT'ye maruz kalacak barsak segmentini daraltan cerrahi yöntemlerdir. Profilaktik ilaç yönünden de araştırmalar devam etmektedir. 'Anjiotensin converting enzim' (ACE) inhibitörü kullanan ve statin kullanan hastalarda akut toksisite bulgularının daha az oranda ve daha hafif görüldüğü ileri sürülmüştür. Yine bu amaçla probiyotikler, kemoterapilerde sitoprotektif olarak kullanılan amifostin, glukagon benzeri peptid 2 (GLP 2) analogu olan teduglutid gibi ilaçlar da araştırılmaktadır (12).

KALIN BARSAK

Kalın barsaklardaki hasarın mekanizması ve özellikleri ince barsaklara benzemektedir. Benzer şikayetlere ek olarak gayta tutamama, kaçırma, sıklığında artış vb. yakınmalar eklenmiştir. Bunlara da rektumun rezervuar yeteneğinin rektal kompliyanstaki azalma ile orantılı olarak azalması sebep olur. Kalın barsaklar ince barsaklara göre daha az radyosensitiftir. Rektuma verilen RT, ince barsaklara göre hem daha kısıtlı bir bölgeye uygulanır, hem de endoskopik olarak kalın barsaklara kolay ulaşım imkanı vardır. Hızlı tanı ve müdahale imkanı yüksektir, böylece semptomatik progresyonun önüne geçilir.

Kalın barsaklar için RT toksisitesinin en yaygın görüldüğü bölge rektumdur. Özellikle rektum, anüs, serviks, uterus, prostat, mesane ve testis kanserlerinde uygulanan bölgesel RT'ler sonrası gelişir, RT alanlardaki insidansı %2-20 arasında değişmektedir (13).

Klinik

Akut radyasyon kolitinde ishal, mukuslu dışkılama, tenezm, tuvalete yetişememe hissi ve daha az sıklıkla kanama gözlenir. Bu bulgular, rektal inflamasyon, ödem ve spazm sonucu meydana gelir. RT başlangıcından itibaren genellikle 2-3. haf-

talarda şikayetler başlar, tedavinin tamamlanmasını müteakip 3 ay içinde geriler. Kronik değişiklikler ise RT sonrası 6. ay-2. yıl arası akut hasara benzer belirtilerle başlar, genellikle kanama daha sık ve daha ciddi gözlenir. Ayrıca striktürlere bağlı kabızlık, rektal ağrı, tuvalete yetişememe, nadiren de fekal inkontinans gözlenir (Tablo 3). Genitoüriner sistem ya da ince barsaklara fistülizasyon, üretral stenoz, sistit vs. de eşlik edebilmektedir.

Tanı

Radyasyon proktiti düşünülen vakalarda diğer proktit sebepleri ve malignite dışlanmalı, tanıyı müteakip hastalığın yayılımı ve ciddiyeti tespit edilmelidir. Akut radyasyon proktiti tedavi sürecinde ya da sonraki 6 hafta içinde başvuran hastalarda düşünülmelidir. Kronik radyasyon proktiti ise genelde tedaviden aylar sonra ortaya çıkar.

Endoskopik bulgular nonspesifiktir. Mukoza soluk ve frajildir, çoklu, geniş, dağınık telenjiektaçiler eşlik eder. Yoğunluğu farklı olmak üzere lezyonlar genelde devamlılık gösterir (14). Kronik radyasyon proktitinde telenjiektaçiler yerine

striktürler, ülserler, fistüller ve mukozal hemorajiler daha ön plandadır. Histolojik olarak ise; eozinofilik infiltrat, epitelyal atipi, fibrozis, kapiller telenjiektaçiler gözlenir. Biyopsiler patognomonik olmasa da enfeksiyon ya da inflamatuvar barsak hastalığı vb. ek etyolojilerin ayırt edilmesini sağlar.

MR özellikle fistül düşünüldüğünde, BT ise rekürren malignitelerin dışlanmasında faydalıdır.

Tedavi

Kalın barsak toksisitesinde hidrasyon ve antidiyareik ilaçlar benzeri semptomatik tedavi ön plandadır. İyileşmeyi hızlandırmak üzere bütirat enemaları da kullanılabilir. Akut proktit genellikle kendini sınırlasa da vakaların %20'sinde tedaviye ara verme gereksinimi duyulur. Kronik radyasyon proktitinde ise hastalığın yaygınlığı, ciddiyeti ve tedavi merkezinin tecrübesine göre tedavi şekillenir (Tablo 4). Hafif şikayeti olanlarda spesifik tedavi uygulanmayabilir. Belirgin yakınmalarda sükralfat ya da glukokortikoid enemalar uygulanır. Dört hafta içinde yanıt alınamazsa endoskopik tedaviler düşünülmelidir.

Tablo 3. Modifiye Radyasyon Tedavi Onkoloji Grubu (RTOG) rektal toksisite skalası (18)

	Klinik Özet	Belirtiler ve Müdahaleler
Grade 0	Etki yok	Belirgin belirti yok
Grade 1	Hafif ve kendini sınırlayan	Minimal, seyrek kanama veya berrak mukuslu dışkılama, analjezik gerektirmeyen rektal huzursuzluk, ilaç gerektirmeyen yumuşak dışkılama
Grade 2	Konvansiyonel tedavi yeterli, performans etkilenmemiş	Düzenli ped kullanılmasını gerektirmeyen aralıklı rektal kanama, rektoskopide eritem, ilaç gerektiren diyare
Grade 3	Şiddetli; günlük yaşamı ve performansı etkileyen	Düzenli ped veya minör cerrahi müdahale gerektiren rektal kanamalar, narkotik gerektiren rektal ağrı, rektal ülser
Grade 4	Yaşamı tehdit edici	Bağırsak obstrüksiyonu, fistül oluşumu, hastaneye yatış gerektiren kanama, cerrahi müdahale ihtiyacı
Grade 5	Ölüm	Direk radyasyon ilişkili ölüm

Tablo 4. Akut ve kronik proktit arasındaki farklar (18)

	Akut Proktit	Kronik Proktit
Semptom başlangıcı	≤3 ay RT başlangıcı	RT başlangıcından ≥3 ay - yıllar sonrası
İnsidans	Yaygın (%50-%100)	Seyrek (%2-%20)
Yaygın belirtiler	Diyare, ağrı, tuvalete yetişememe	Rektal kanama
Nadir belirtiler	Belirgin rektal kanama	Striktür, obstrüksiyon, fistül
Histopatoloji	Epitelyal hücelere inflamatuvar infiltrasyon	Inflamatuvar infiltrasyon olmaksızın küçük damar değişiklikleri
Tedavi	Konservatif, medikal	Konservatif, medikal, endoskopik, cerrahi

Sukralfat enema

Epiteldeki mikrovasküler hasara olan etkisi ile topikal sükralfat birçok çalışmada faydalı sonuç vermiştir (15,16). Rektal mukozada protektif bir yüzey oluşturarak etki eder. Ayrıca o alandaki fibroblast büyüme faktörü ve prostaglandinleri de artırarak anjiogeneze neden olur. Kronik dönemdeki faydalı etkileri gösterilmiştir, akut dönem için çalışma yoktur.

Steroid enema

Antiinflamatuvar etkinlik gösterirler. Araşidonik asit kaskatını ve sitokin üretimini inhibe eder, histamin deşarjını engeller, hücre membranlarını stabilize eder (17).

Metronidazol

Anaerobik ve mikroaerofilik mikrobiyal hücrelerde nükleik asit sentezini engelleyerek etkisini gösteren nitroimidazol grubu antibiyotik ve antiprotozoal bir ilaçtır. Faydası gösterilmiş olmanın yanında ucuz, kolay ulaşılabilir, görece güvenli oluşu ve ayırıcı tanıdaki hastalıkların önemli bir kısmının da tedavisinde yer alışı ile tercih edilmektedir.

5-aminosalisilik asit

Aktif ajan olan mesalazin ve ön ilaç olan sulfasalazin kullanılmaktadır. Serbest radikalleri azaltarak antioksidan etki gösterirler, bunun yanında prostaglandin üretimini azaltarak antiinflamatuvar etkiye de sebep olurlar. Hipotetik olarak radyasyon proktitine belirgin olumlu etkiler beklenirken, çalışmalar karışık sonuçlar içermektedir, bu nedenle sükralfat ve metronidazole yanıt vermeyen hastalarda ikinci basamak tedavide denenebilir (18).

Probiyotik/Antioksidanlar

Probiyotikler ve antioksidanlar, tedavideki potansiyelleri yanında tedaviler arasındaki en az yan etki özellikleriyle dikkat çekmektedirler. Probiyotiklerin barsak immün sistemi üzerine faydalı etkileri vardır; mukozal immünglobulin A'yı artırır, fagositozu ve doğal öldürücü hücreleri aktive ederler. Literatürde radyasyon hasarının önlenmesi konusunda probiyotiklerin etkinliği tartışmalıdır. Antioksidanlar ise kronik radyasyon proktitindeki serbest radikallere bağlı oluşan oksidatif hasar yönünden akla gelmektedir. Fakat etkinliği yönünden yeterli çalışma bulunmamaktadır. Vitamin A, C, E gelecek için umut vaat etmektedir.

Kısa zincir yağ asidi/bütirat enemaları

Akut radyasyon proktitinde kullanılabileceği öne sürülmüş-

tür. Başlangıçta faydalı olmakla beraber tedavi bırakılınca semptomların da kısa sürede tekrar döndüğü görülmüştür. Nükleer faktör (NF)- κ B yolağını içeren inflamatuvar cevabı baskılayarak etkisini gösterir. Literatür, akut radyasyon proktitinde topikal olarak kullanımını desteklerken akut proktitin profilaksisi ve kronik proktitte kullanılmasını önermemektedir (18).

Hiperbarik oksijen tedavisi (HBO)

Kronik radyasyon proktitinde submukozal fibrozis gibi sekonder değişikliklerin altında küçük damar vaskülopatisinin rol oynadığı düşünülmektedir. HBO da serbest radikal hasarını azaltarak antioksidan enzimlerinin aktivitesini artırır, hasarlanan vasküler endotel hücrelerinin yeniden büyümesini sağlar. Dolayısıyla HBO, hasarlı damarlar üzerine olumlu etkileriyle dikkat çeken bir tedavi yöntemidir (19,20). Özellikle telenjektaziye bağlı olmak üzere kanamalarda etkili olduğu gösterilmiştir. Yaygın olmaması ve pahalı olması dezavantajdır. HBO'nun yan etkileri başta anksiyete, barotravma ve geçici miyopi olmak üzere hafif ve geçicidir. Tartışmalı etkinliği de göz önünde bulundurulduğunda, tıbbi tedavide yanıt alınamayan hastalarda daha invaziv tedavilere yönelmeden önce bir alternatif olarak uygulanabilir.

Endoskopik tedaviler

Endoskopik tedavinin amacı, rektal kanamaları tedavi ederek, transfüzyon ve hospitalizasyon ihtiyacını azaltmak ve hastanın yaşam kalitesini arttırmaktır. Medikal tedavilere yanıtız hastalarda endoskopik tedaviler tercih edilir. Rando-mize kontrollü çok merkezli çalışmalarda argon plazma koagülasyonu, bipolar elektrokoagülasyon ve heater prob ön plana çıkmaktadır. Lazer ve radyofrekans ablasyonu açısından dar kapsamlı çalışmalar mevcuttur.

Argon plazma koagülasyonu (APK)

Çok sayıda vaka serisi ile etkinliği gösterilmiştir (21-23). Görülen tüm lezyonların koagüle edildiği ve 1 aylık aralıklarla APK uygulanan bir çalışmada, ortalama 3 seans ile, özellikle kanamalı ve anemili vakalarda belirgin iyileşme gerçekleştiği saptanmıştır (21). APK ile oluşan rektal ülserasyonlarda meselamin suppozituarlar ve/veya glukokortikoid enemalar kullanılabilir.

Lazer

Tıbbi lazerler, dokuları ablasyon ve koagüle etmek amacıyla kullanılan elektromanyetik radyasyon uygulayan cihazlardır.

Nd: YAG lazeri ve potasyum titanil fosfat (KTP) lazeri gastro-intestinal sistemdeki kanayan damarları koagüle etmek için kullanılmaktadır. Derinliğinin kontrol edilememesi nedeniyle diğer endoskopik girişimlere kıyasla komplikasyon riski yönünden dezavantajlıdır. Bunun yanında, yüksek maliyeti ve yaygın olmaması kullanımı sınırlandırmaktadır (24).

Kryoablasyon

Fayda sağladığı gösterilen bir vaka serisi mevcuttur, fakat geniş çaplı çalışma bulunmamaktadır (25).

Bipolar elektrokoagülasyon ve heater prob

Lazere göre daha az doku hasarı, ulaşılabilirliği ve kolay kullanım gibi avantajları vardır ancak diğer tedavilerden daha faydalı olduğu gösterilememiştir.

Radyofrekans ablasyon

Yaygın olan karaciğer ve Barret özofagusundaki kullanımlarından sonra argondan fayda görmeyen radyasyon proktiti vakalarında da kullanılmıştır (26). Diğer metodlara göre geniş yüzeylere uygulanım şansı ve sadece yüzeysel mukozal hasarı (< 1 mm) ile dikkati çeker, fakat uzun süreli kullanımı ve etkinliği konusunda çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. En yaygın yan etkileri; hafif-orta anorektal ağrı, geçici anal inkontinans ve perianal ülserasyondur.

Formalin

Belirgin kanamalı hastalarda temasla koagülatif doku nekrozu sağlayarak fayda gösterir (27,28). İyi tolere edilmesine rağmen APK'nin formaline göre daha etkin olduğu gösterilmiştir

(16). Ayrıca kolostomi veya rezeksiyonla neticelenen fistüller ve barsak nekrozları da içeren komplikasyonlar meydana gelebilir (27). Anal bölge ve cilde belirgin iritan olduğu için bu konuda dikkat edilmelidir. Rektuma uygulanmasını müteakip 5-10 dakika beklenmeli, sonra da endoskopik olarak salinle yıkanıp temizlenmelidir.

Cerrahi

Çözüm bulunamayan kanama, ağrı, striktür, fistül, perforasyon durumlarında düşünülmelidir. RT'li hastalarda cerrahi sonrası anastomoz hattında komplikasyonlar sıklıkla beklenir (29). Teknik zorlukları ve komplikasyonları ile arka plandadır.

Prognoz ve Önleme

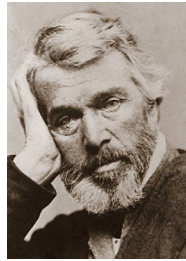
Hastaların %20'sinde RT'ye ara verdirecek seviyede şikayetler oluşur. Akut etkilenmeler bu ara ile genelde düzelir. Akut radyasyon proktiti kronik radyasyon proktiti riskini artırır. Akut radyasyon proktitli hastalarda RT'yi müteakip 4. haftadaki fekal kalprotektin ve laktoferrin yüksekliği kronik proktite progresyon konusunda öngördürücüdür (30).

Radyasyon hasarını önlemede temel nokta, RT'de minimum dozla maksimum tümör etkisini sağlayacak tedavi yöntemleridir. Prostaglandinler E2 başta olmak üzere radyoprotektif etki yönünden araştırılmıştır. Yine hücre içi aktif metabolitine dönüşen ve serbest radikallere bağlanarak hücreyi radyasyon hasarından koruduğu öne sürülen amifostin çalışılmaktadır. Bir prelinik çalışmada anti-transforming büyüme faktörü (TGF)- β 1'in radyasyon fibrozisi ve enteropati üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (31), fakat randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Palta M, Willett CG, Czito BG. Radiation Injury. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 10th edition, Philadelphia, USA, 2016.
2. Uptodate 2017. Overview of gastrointestinal toxicity of radiation therapy. www.uptodate.com
3. Hasleton PS, Carr N, Schofield PF. Vascular changes in radiation bowel disease. Histopathology 1985; 9:517.
4. Chon BH, Loeffler JS. The effect of nonmalignant systemic disease on tolerance to radiation therapy. Oncologist 2002; 7:136.
5. Song DY, Lawrie WT, Abrams RA, et al. Acute and late radiotherapy toxicity in patients with inflammatory bowel disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51:455.
6. Lin A, Abu-Isa E, Griffith KA, Ben-Josef E. Toxicity of radiotherapy in patients with collagen vascular disease. Cancer 2008; 113:648.
7. Baglan KL, Frazier RC, Yan D, et al. The dose-volume relationship of acute small bowel toxicity from concurrent 5-FU-based chemotherapy and radiation therapy for rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52:176.
8. Gunnlaugsson A, Kjellén E, Nilsson P, et al. Dose-volume relationships between enteritis and irradiated bowel volumes during 5-fluorouracil and oxaliplatin based chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. Acta Oncol 2007; 46:937.
9. Hauer-Jensen M. Late radiation injury of the small intestine. Clinical, pathophysiologic and radiobiologic aspects. A review. Acta Oncol 1990; 29:401.
10. Henriksson R, Franzen L, Littbrand B. Effects of sucralfate on acute and late bowel discomfort following radiotherapy of pelvic cancer. J Clin Oncol 1992; 10:969-75.

11. Loudice T, Lang J. Treatment of radiation enteritis: A comparison study. *Am J Gastroenterol* 1983; 78:481-7.
12. Stacey R, Green JT. Radiation-induced small bowel disease: latest developments and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis.* 2014 Jan; 5(1): 15–29.
13. Tagkalidis PP, Tjandra JJ. Chronic radiation proctitis. *ANZ J Surg* 2001; 71:230.
14. O'Brien PC, Hamilton CS, Denham JW, et al. Spontaneous improvement in late rectal mucosal changes after radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58:75.
15. Kochhar R, Patel F, Dhar A, et al. Radiation-induced proctosigmoiditis. Prospective, randomized, double-blind controlled trial of oral sulfasalazine plus rectal steroids versus rectal sucralfate. *Dig Dis Sci* 1991; 36:103.
16. Hanson B, MacDonald R, Shaikat A. Endoscopic and medical therapy for chronic radiation proctopathy: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2012; 55:1081.
17. Bansal N, Soni A, Kaur P, Chauhan AK, Kaushal V. Exploring the management of Radiation Proctitis in current clinical practice. *J Clin Diagn Res.* 2016 Jun; 10(6); XE01-XE06.
18. Weiner JP, Wong AT, Schwartz D, Martinez M, Aytaman A, Schreiber D. Endoscopic and non-endoscopic approaches for the management of radiation-induced rectal bleeding. *World J Gastroenterol.* 2016 Aug 21;22(31):6972-86.
19. Clarke RE, Tenorio LM, Hussey JR, et al. Hyperbaric oxygen treatment of chronic refractory radiation proctitis: a randomized and controlled double-blind crossover trial with long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:134.
20. Demirci H, Polat Z, Uygun A, Kadayifci A, Sager O, Oztutk K, Sahiner F, Caliskan B, Karslioglu Y, Ozler M, Ozel M, Ergun H, Ozturk O, Beyzadeoglu M, Bagci S. The Effect of the iNOS Inhibitor S-Methylisothiourea and Hyperbaric Oxygen Treatment on Radiation Colitis in Rats. *Acta Gastroenterol Belg.* 2016 Mar;79(1):8-13
21. Silva RA, Correia AJ, Dias LM, et al. Argon plasma coagulation therapy for hemorrhagic radiation proctosigmoiditis. *Gastrointest Endosc* 1999; 50:221.
22. Siow SL, Mahendran HA, Seo CJ. Complication and remission rates after endoscopic argon plasma coagulation in the treatment of haemorrhagic radiation proctitis. *Int J Colorectal Dis.* 2017 Jan;32(1):131-134.
23. Yakut M, Çınar K, Bektaş M, Yusufova A, Karayalçın S, Özden A. Hemorajik radyasyon proktiti hastalarında rektal kanama kontrolünde endoskopik argon plazma koagülasyon tedavisinin etkinliğinin ve güvenilirliğinin retrospektif olarak analizi. *Endoskopi* 2009; 17(1): 32-37.
24. Barbatzas C, Spencer GM, Thorpe SM, et al. Nd:YAG laser treatment for bleeding from radiation proctitis. *Endoscopy* 1996; 28:497.
25. Hou JK, Abudayyeh S, Shaib Y. Treatment of chronic radiation proctitis with cryoablation. *Gastrointest Endosc.* 2011 Feb;73(2):383-9.
26. Eddi R, Depasquale JR. Radiofrequency ablation for the treatment of radiation proctitis: a case report and review of literature. *Therap Adv Gastroenterol* 2013; 6:69.
27. Luna-Pérez P, Rodríguez-Ramírez SE. Formalin instillation for refractory radiation-induced hemorrhagic proctitis. *J Surg Oncol* 2002; 80:41.
28. Alfadhli AA, Alazmi WM, Ponich T, et al. Efficacy of argon plasma coagulation compared to topical formalin application for chronic radiation proctopathy. *Can J Gastroenterol* 2008; 22:129.
29. Marks G, Mohiuddin M. The surgical management of the radiation-injured intestine. *Surg Clin North Am* 1983; 63:81.
30. Uptodate 2017. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of radiation proctitis. www.uptodate.com
31. Zheng H, Wang J, Koteliensky V, et al. Recombinant soluble transforming growth factor- β type II receptor ameliorates radiation enteropathy in the mouse. *Gastroenterology* 2000; 119:1286-96.



THOMAS CARLYLE
(1795-1881)

Zamanımızın en değerli üniversitesi bir kitap koleksiyonudur.