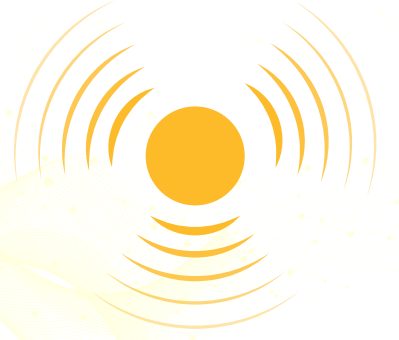


BÖLÜM 59

Gastrointestinal Sendrom ve Medikal Terapotik Yaklaşım



Elif SAĞ¹

GİRİŞ

İyonize radyasyon tedavisi hem erişkin hem de çocuk hastalarda kanser tedavisi için yaygın kullanılan bir tedavi yöntemidir. Akut radyasyon sendromu (ARS) ise vücudun kısa bir süre içinde ve yüksek doz hızında (10 Gy-1000 rads'dan fazla) ışına maruz kalması sonrasında belirli organ sistemlerinde ciddi hasara yol açan bir durumdur. Bazı hastalar daha düşük dozlardan da etkilenebilmekte (6 Gy-600 rads) ve maruziyetten saatler veya birkaç ay sonra ölüme yol açabilmektedir (1). Patogenezinde temel neden mevcut dokulardaki immatür parankimal kök hücrelerin zedelenmesidir. İyonize radyasyon, hücre içinde doğrudan etkileşime girebilir veya diğer moleküller (ör. su) ile etkileşerek serbest radikal oluşumuyla zarar verebilir. Kemik iliği sendromu, gastrointestinal sendrom ve serebrovasküler sendrom ARS'nin üç komponentidir. En çok etkilenen organ; spermatositler, hematopoietik öncü hücreler ve intestinal kript hücreleridir (2).

Kitabın bu bölümünde; malign hastalıkların tedavisinde kullanılmasının yanısıra, uygun olmayan

dozlarda ölümcül etkilere yol açabilen ve yüksek mortalite- morbidite riskine yol açan ARS'nin, patogenezi, klinik bulguları ve tedavi yaklaşımları hakkında bilgi verilmesi planlanmıştır.

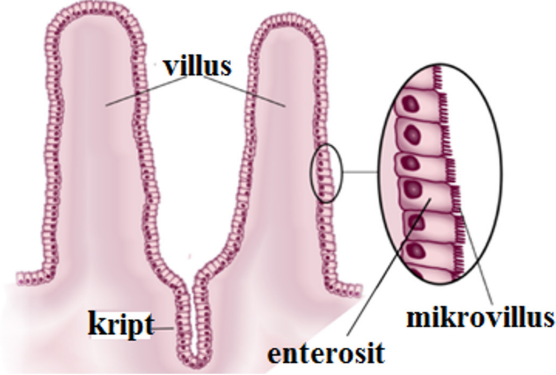
GASTROİNTESTİNAL SENDROM

Gastrointestinal sendrom, ARS komponentlerinden biri olup kür olan hastalarda radyoterapiyi takiben çeşitli akut ve kronik semptomlarla karşımıza çıkan bir durumdur. Hastaların yaşam kaliteleri önemli ölçüde azalır ve sağlık hizmetleri maliyetine ekstra bir yük getirir. Gastrointestinal sendrom teşhisi ve tedavisi hem gastroenterolog hem de onkologlar için zor bir klinik durumdur. Son zamanlardaki çalışmalar ve teknik imkanlar ile patogenezi hakkında bilgi edinilmiş ancak hastalığın ciddiyetini artırabilecek herhangi bir duyarlılık faktörü hakkında nispeten az şey bilinmektedir (3, 4). Gastrointestinal sendrom özellikle abdominal ve pelvik maligniteler için planlanan radyasyon tedavisi sırasında ortaya çıkar (5). Patogenezde iki hipotez mevcuttur; i) radyasyon maruziyeti sonrasında intestinal kriptlerdeki kök hücrelerde mitotik

¹ Doç. Dr., İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme BD., drturkmen61@gmail.com

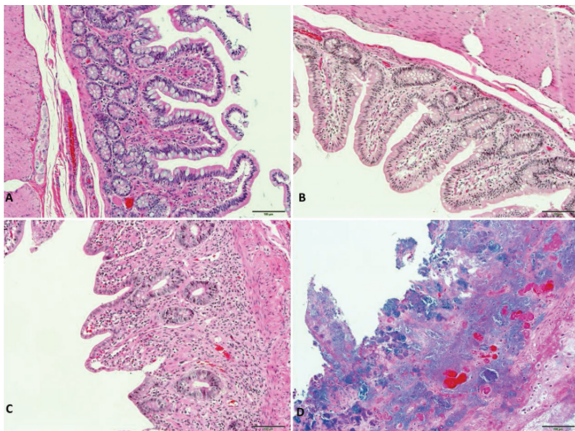
aktivite inhibe olur ve apoptozis sonucu villus kaybı ve disfonksiyonuna yol açar, ii) intestinal kriptlerin etkilenmesi sonucu endotelial hücre hasarı gelişir ve mukozal bütünlük bozulur (6, 7).

İnce bağırsaktaki intestinal hücrelerin histopatolojik yapısı Şekil 1'de, villus ve kriptlerin morfolojisi ise Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 1. İnce bağırsak histopatolojik incelemesi (7).

Gastrointestinal sistem mukozasındaki epitel hücreleri; elektrolit taşınması, sindirim sıvılarının salgılanması, besinlerin emilmesi, toksinlerin atılması, lümen ortamına ve kommensal bakterilere bir bariyer sağlanması gibi hayati öneme sahip birçok işlevi yerine getirir. Bağırsak bariyer bütünlüğünün bozulması; besin, su ve elektrolit kaybına, bakteri ve antijenlere karşı geçirgenliğin artmasına ve sepsis-çoklu organ disfonksiyonuna yol açmaktadır (8).



Şekil 2. İnce bağırsakta kript ve villus kaybı A) villuslarda hafif küntleşme ve normal kript, B) villuslarda orta derecede küntleşme ve hafif kript kaybı, C) villuslarda belirgin küntleşme ve belirgin kript kaybı, D) total villus ve kript atrofi ve nekroz

Gastrointestinal Radyasyon Hasarı İçin Risk Faktörleri

- **Tedavi ilişkili Risk Faktörü:** Radyasyon dozu, fraksiyonasyon ve alan boyutu: Toksisitenin şiddeti, minör semptomatik klinik bulgulardan ciddi yaşamı tehdit eden komplikasyonlara kadar değişen ölçüde karşımıza çıkabilir.

Radyasyon toksisitesinin kilit belirleyicisi; ışınlanan tedavi alanının boyutu ve bağırsak hacmidir. Toksisite şiddetinin, ışınlanan ince bağırsağın hacmi ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (7).

- **Hasta ilişkili Risk Faktörü:** Vasküler hastalık, sigara içme öyküsü, geçirilmiş cerrahi, ileri yaş, bilinen gastrointestinal sistem hastalığı (inflamatuvar bağırsak hastalığı), HIV enfeksiyonu, kollajen doku hastalıkları gibi komorbid hastalıklar risk faktörüdür. Ayrıca genetik varyasyonların, %80 oranında normal doku radyosensitivitesinin anahtar belirleyicisi olduğu düşünülmektedir. Araştırılan genler arasında ATM, BRCA1, BRCA2 gibi DNA onarımı, TP53, BCL2 gibi apoptoz, SOD1 gibi antioksidan enzimler, FGF2 ve VEGF gibi büyüme faktörleri yer alır. Benzer şekilde, XRCC1, XRCC3, TGFB1, OGG1 gibi bazı risk genleri ile geç gastrointestinal ve genitoüriner radyasyon toksisitesi arasında korelasyon tespit edilmiştir (7).

GASTROİNTESTİNAL RADYASYON HASAR MEKANİZMASI

Son 20 yıldaki yeni teknolojiler ve araştırmalar, moleküler, hücresel, doku ve organ sistemi üzerinde radyasyon hasarının karmaşık doğasının daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. İyonize radyasyon, DNA'da çift sarmal kırılmalarına neden olarak tümör baskılayıcı p53'ün aktivasyonuna yol açan bir sinyal yolunun aktivasyonunu tetikler. Radyasyon dozuna ve hücresel ortamdaki diğer faktörlere bağlı olan DNA hasarının boyutuna bağlı olarak p53 aktivasyonu, hücre döngüsünün durmasına ve DNA çift sarmal kopması onarımına veya apoptoza yol açar (9). Kanser radyoterapisinde tümör hücrelerinin apoptozu istenen sonuçtur. Bununla



birlikte, bağırsak kript epitel hücreleri radyasyona oldukça duyarlıdır ve bu hücrelerin hasarı mukozal hasara yol açar. Bağırsak mukozal bariyerin bozulması ve epitel geçirgenliğinin artması; akut inflammatuar yanıtı tetikleyerek T lenfosit, makrofaj, nötrofil, immün hücreler tarafından salınan enzimler ve sitokinler nedeniyle, epitel hücrelerin kaybına ve lamina propriadaki ekstraselüler matrisin bozulmasına neden olur. Ayrıca, aktive lökositler tarafından üretilen reaktif oksijen metabolitleri de mukozal ve submukozal dokularda hasara katkıda bulunur (7).

Teknolojinin gelişmesi ve mikrobiyotal analizlerin yapılabilmesi sonucu, son zamanlarda bağırsak mikrobiyotası ile radyasyona bağlı gastrointestinal toksisitenin patogenezi arasında ilişki olduğu belirlenmiştir. Mikrobiyotanın; inflammatuar süreçler, epitel bariyer bütünlüğü ve bağırsak geçirgenliğinin korunması, epitel onarımı, immünitenin regülasyonu gibi yollarla aracılık ettiği bilinmektedir. Bu nedenle disbiyoz, hem lokal hem de sistemik bağışıklık yanıtlarını etkileyebilmektedir (10).

KLİNİK BULGULAR

Radyasyon maruziyetinin gastrointestinal sistem üzerindeki klinik sonuçları büyük ölçüde doza bağlıdır. Tüm vücut radyasyonuna maruz kalan hastalarda, 1.5 Gy'den düşük dozlar (prodromal dönem) tipik olarak bulantı, kusma ve mide atonisine neden olur. Prodromal semptomlar maruziyetten birkaç saat sonra başlar ve başlangıç zamanı genellikle dozun şiddeti ve doz oranına bağlıdır. 5 ile 12 Gy arasındaki radyasyon dozlarına maruz kalan kişilerde daha şiddetli semptomlar gelişir (2). Latent dönem süresince hasta nispeten klinik açıdan normal veya genellikle semptomsuz olabilir. Prodromal evrede, maruziyet sonrası saatler içinde şiddetli mide bulantısı, kusma, sulu ishal ve abdominal kramplar meydana gelebilir. Daha yüksek dozlarda (10-12 Gy) barsak mukozasında yer alan epitel hücre tabakasında yoğun soyulmaya ve mukozal bütünlüğün bozulmasına ikincil olarak, kanlı diyare, hipovolemi, sıvı-elektrolit kaybı, sepsis, şok ve ölüm gerçekleşebilir. Diğer ciddi komplikasyon-

lar ise; intestinal stenoz, ileus ve intestinal perforasyona yol açan bağırsak duvarında ülserasyon ve nekroz gelişimidir (11).

Gastrointestinal semptomlar, hematopoietik sistemde meydana gelen hasarla ve hematolojik komplikasyonlarla birleşebilir. Bu durum hem kan hücresi kaybı hem de gastrointestinal kanama nedeniyle derin bir anemi olasılığını ve radyasyona bağlı immünosupresyonu olan hastalarda enfeksiyon ve sepsis olasılığında artışa neden olmaktadır (2).

Semptomlar, tedavi sırasında veya tedaviyi takiben 90 güne kadar ortaya çıkarsa "akut" (geri dönüşümlü), 90 gün sonra ortaya çıkar ise "kronik" olarak sınıflandırılır ve geri dönüşümsüz bulgulara yol açar. Gecikmiş semptomlar radyoterapiden birkaç ay veya yıl sonra ortaya çıkar ve kronik transmural fibrozis ve vasküler skleroz süreci sonucu oluşur. Literatürde, gecikmiş semptomların radyoterapiden 30 yıl sonra olduğu bir vaka rapor edilmiştir (12).

Radyasyon maruziyeti, sonuçları ve önlemlerinin incelenebilmesi için iyi karakterize edilmiş hayvan modellerine ihtiyaç vardır. Şimdiye kadar gastrointestinal sistem-ARS için iyi karakterize edilmiş tek büyük hayvan modeli "non-human primates" (NHP) çalışmasıdır. Bu çalışmada, doz-survey ilişkisi, semptomlar, vital bulgular ve gastrointestinal sistem histolojisi incelenmiş ve letal dozun 11.33 Gy olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca hematopoietik ARS, ishal, dehidratasyon, kilo kaybı, intestinal kript-villus değişiklikleri, kısa survey ile ilişkili bulunmuştur. NHP'de, total vücut ışınlama modeline karşın, kemik iliğinin %5'i korunarak kısmi vücut ışınlama modeli uygulanmış; radyasyonun gastrointestinal sistem üzerindeki uzun vadeli etkileri, eşlik eden alt sendromları ve organ hasarları (kemik iliği ve akciğer) incelenmiştir. Kısmi vücut ışınlama modelinin avantajları, uzun vadede alt sendromların gelişimini değerlendirebilmek ve birden fazla organı hedef alan bir medikal tedavi yaklaşımının geliştirilebilmesi olmuştur (8).



TEDAVİ

Akut olarak radyasyondan etkilenen hastaların tedavisi multidisipliner olmalı ve medikal onkolog, acil tıp uzmanı, gastroenterolog, enfeksiyon uzmanı, nükleer tıp uzmanının olduğu bir ekip çalışması ile tedavi süreci yönetilmelidir.

Radyasyon maruziyeti yaşayan hastaların, öncelikle maruz kaldığı toplam doz, doz hızı (akut, fraksiyone veya uzun süreli) ve ilgili doku hacim (toplam, kısmi vücut veya küçük yerel yaralanma alanı) bilgisi öğrenilmeli, tedavi kararları ve prognoz hakkında öngörü ve plan sahibi olunmalıdır. Laboratuvar testleri ve klinik bulguların şiddeti bize maruziyetin derecesi hakkında bilgi verebilmektedir (11).

Akut radyasyon maruziyeti-kazalar gibi durumlarda profesyonel bir ekibin sürece dahil olması ve başkalarının yaralanmasını önlemek için öncelikli koruyucu önlemler alması gerekmektedir. Dozimetri ile radyonüklidlerin tanımlanması sağlanabilir (13).

Enfeksiyonlar gastrointestinal sistem sendromunda önemli bir problemdir. Mukozal bariyer kaybı, ölümcül septisemiye yol açabilir. Kinolonlar, Enterobacteriaceae türlerinde etkili olması nedeniyle bu sistemik enfeksiyonların kontrolünde etkilidir. Streptococcus türünün kinolon dirençli organizmaları ikincil enfeksiyonlara neden olabilir (11, 14).

Ağız ve orofarenksi kaplayan, mukus bariyerini oluşturan ve hızla bölünen epitel hücreleri radyosensitiftir. Mukozit, radyasyona maruz kalma nedeniyle mukoza bariyeri ve alttaki hücrelerin kaybı olduğunda ortaya çıkar ve bu da ağız ve orofaringeal dokularda haftalarca süren çok ağrılı lezyonlara neden olur. Bu durum hastanın yeme, yutma, konuşma yeteneğini etkiler ve önemli bir psikolojik etkiye sahiptir. En önemlisi, soyulmuş alanlar bulaşıcı ajanlara bir portal sağlar. Yapılan araştırmalarda; antibiyotik ve Granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF-topikal veya deri altı) uygulamasının, radyasyona ikincil gelişen mukoziti önlemediği ve semptomları azaltmadığı gösteril-

miştir (15, 16). Bunun yanında sukralfatlı gargara, oral hassasiyeti ve rahatsızlığı azaltabilmektedir. Repifermin ve palifermin [her ikisi de rekombinant insan keratinosit büyüme faktörü (KGF)], tedaviden önce veya sonra verildiğinde radyoterapi hastalarında mukozitin süresini ve şiddetini azaltmada umut vaat etmiştir (17).

Nörojenik disfonksiyon ve serotonin gibi nörotan salınımı, radyasyona maruz kaldıktan kısa bir süre sonra gastrointestinal motiliteyi, salgıları ve kontraksiyonları etkilemektedir. Köpeklerde mide boşalması ve motilite baskılanırken, dev retrograd kasılmaların insidansında artış gösterilmiştir. Bu anormal kasılmalar, büyük olasılıkla radyasyona maruz kaldıktan sonra şiddetli karın kramplarının nedenidir. 5HT-3 reseptör antagonistleri ve loperamid ile prodromal dönemde bu semptomlar hafifletilebilir. Aktif hastalık döneminde, enzimlerin ve safra tuzlarının hasarlı bağırsakta tahrişe yol açması nedeniyle ishal gelişebilir (18).

Tedavi seçenekleri şu anda sınırlıdır. Oral rekombinant intestinal trefoil faktörünün farelerde intestinal mukozitin iyileşmesinde yardımcı olduğu gösterilmiştir. KGF, dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) beta-3 ve interlökin 11'in, radyasyon maruziyetinden önce uygulandığında etkili olduğu gösterilmiştir (19). Fraksiyone radyoterapi alan hastalarda plazma sitrülün konsantrasyonundaki azalma, mukozal ve villus atrofisinin bir belirtisi olarak tanımlanmıştır.

Akut radyasyon sendrom olan hastalar hızla kilo verir. İyi beslenme ile anabolik bir durumu sürdürmek iyileşme için esastır. Solunum yolu enfeksiyonlarını önlemek ve kas, normal protein sentezini ve tüm organ sistemlerinin işlevini korumak için mümkün olan en erken zamanda enteral beslenme uygulanmalıdır. İlk önce tercih edilen yol oral beslenmedir. Ancak intolerasyon durumunda tüp yoluyla beslenme düşünülmelidir. Basit şekerler, küçük peptitler, vitaminler, glutamin ve mineraller içeren diyet önerilir. Diyetle glutamin takviyesinin, bazı çalışmalarda hiçbir fayda sağlamadığı gösterildiği için kullanımı tartışmalıdır. Probiyotik-



lerin eklenmesi faydalı olabilir ancak kanıtlanmış bir insan çalışması mevcut değildir. Vücut gereksinimlerini karşılamak için sıvıların ve elektrolitlerin parenteral uygulaması gerekli olabilir (11).

SONUÇ

Gastrointestinal sistem radyasyon hasarı, kanser hastalarında radyoterapi kullanım sıklığı ve sağ kalımın artması sonucu prevalansı giderek artan önemli bir klinik sorundur. Radyoterapi tedavisi çok çeşitli gastrointestinal sistem yan etkilere neden olabilir. Radyasyon hasarını takiben, semptomlar akut olarak veya uzun bir süre sonra ortaya çıkabilir. Gelişmiş radyoterapi planlama ve uygulama tekniklerinin gelişmesiyle birlikte şiddetli bağırsak yaralanması daha az yaygın olmasına rağmen hafif şiddette de olsa hastaların önemli bir bölümünü etkilemeye devam etmekte ve yaşam kalitelerini önemli ölçüde azaltıp maliyete ekstra bir yük getirmektedir. Gastrointestinal sistem radyasyon hasarının, multidisipliner şekilde doğru teşhisi ve yönetimi mortalite, morbidite ve yaşam kalitesini olumlu yönde etkilemektedir.

AKILDA TUTULACAKLAR

- Akut radyasyon sendromu vücudun kısa bir süre içinde ve yüksek doz hızında (10 Gy-1000 rads'dan fazla) ışına maruz kalması sonrasında belirli organ sistemlerinde ciddi hasara yol açan bir durumdur.
- Bazı hastalar daha düşük dozlardan da etkilenebilmekte (6 Gy-600 rads) ve maruziyetten saatler veya birkaç ay sonra ölüme yol açabilmektedir.
- Kemik iliği sendromu, gastrointestinal sendrom ve serebrovasküler sendrom ARS'nin üç komponentidir.
- En çok etkilenen organ; spermatositler, hematopoietik öncü hücreler ve intestinal kript hücreleridir.
- Gastrointestinal sendrom özellikle abdominal ve pelvik maligniteler için radyasyon tedavisi sırasında ortaya çıkar.
- Patogeneizde iki hipotez mevcuttur; i) radyasyon maruziyeti sonucunda intestinal kriptlerdeki kök hücrelerde mitotik aktivite inhibe olur ve apoptozis sonucu villus kaybı ve disfonksiyonuna yol açar, ii) intestinal kriptlerin etkilenmesi sonucu endotelial hücre hasarı gelişir ve mukozal bütünlük bozulur.
- Bağırsak kript epitel hücreleri radyasyona oldukça duyarlıdır ve bu hücrelerin hasarı mukozal hasara yol açar.
- Bağırsak mukozal bariyerin bozulması ve epitel geçirgenliğinin artması akut inflamatuvar yanıtı neden olur. Aktive lökositler tarafından üretilen reaktif oksijen metabolitleri de mukozal ve submukozal dokularda hasara katkıda bulunur.
- Mikrobiyotanın; inflamatuvar süreçler, epitel bariyer bütünlüğü ve bağırsak geçirgenliğinin korunması, epitel onarımı, immünitenin regülasyonu gibi yollarla aracılık ettiğine inanılmaktadır.
- Semptomlar, tedavi sırasında veya tedaviyi takiben 90 güne kadar ortaya çıkarsa "akut" (geri dönüşümlü), 90 gün sonra ortaya çıkar ise "kronik" olarak sınıflandırılır ve geri dönüşümsüz bulgulara yol açar.
- Gecikmiş semptomlar radyoterapiden birkaç ay veya yıl sonra ortaya çıkar ve kronik transmural fibrozis ve vasküler skleroz sonucu oluşur.
- Tüm vücut radyasyonuna maruz kalan hastalarda, 1.5 Gy'den düşük dozlar (prodromal dönem) tipik olarak bulantı, kusma ve mide atonisine neden olur.
- Prodromal semptomlar maruziyetten birkaç saat sonra başlar. Bu evrede, şiddetli mide bulantısı, kusma, sulu ishal ve abdominal krampolar maruziyet sonrası saatler içinde meydana gelebilir.
- Latent dönem süresince hasta nispeten klinik açıdan normal veya genellikle semptomsuz olabilir.
- Daha yüksek dozlarda (10-12 Gy) barsak mukozasında yer alan epitel hücre tabakasında



yoğun soyulmaya ve mukozal bütünlüğün bozulmasına ikincil olarak, kanlı diyare, hipovolemi, sıvı-elektrolit kaybı, sepsis, şok ve ölüm gerçekleşebilir.

- Diğer ciddi komplikasyonlar ise; intestinal stenoza, ileus ve intestinal perforasyona yol açan bağırsak duvarında ülserasyon ve nekroz gelişimidir.
- Akut olarak radyasyondan etkilenen hastaların tedavisi multidisipliner olmalı ve medikal onkolog, acil tıp uzmanı, gastroenterolog, enfeksiyon uzmanı, nükleer tıp uzmanının olduğu bir ekip çalışması ile tedavi süreci yönetilmelidir.
- Radyasyon maruziyeti yaşayan hastaların, öncelikle maruz kaldığı toplam dozu, doz hızı (akut, fraksiyone veya uzun süreli) ve ilgili doku hacminin (toplam, kısmi vücut veya küçük yerel yaralanma alanı) bilgisi öğrenilmeli, tedavi kararları ve prognoz hakkında öngörü ve plan sahibi olunmalıdır.
- Enfeksiyonlar gastrointestinal sistem sendromunda önemli bir problemdir.
- Mukozal bariyerin kaybı, ölümcül septisemi olasılığını artırır.
- Kinolonlar, Enterobacteriaceae türlerine etkili olması nedeniyle sistemik enfeksiyonların kontrolünde faydalıdır.
- Mukozit, radyasyona maruz kalma nedeniyle mukoza bariyeri ve alttaki hücrelerin kaybı olduğunda ortaya çıkan, ağız ve orofaringeal dokularda haftalarca süren çok ağrılı lezyonlara neden olan bir durumdur.
- Mukozit, bulaşıcı ajanlara bir portal sağlar. Yapılan araştırmalarda; antibiyotik uygulaması ve GM-CSF'nin (topikal veya deri altı) ciddi radyasyona bağlı mukoziti önlemediği ve semptomları azaltmadığını göstermiştir.
- Sukralfatlı gargara, repifermin ve palifermin, tedaviden önce veya sonra verildiğinde radyoterapi hastalarında mukozitin süresini ve şiddetini azaltmada umut vaat etmiştir.
- ARS'li hastalarda iyi beslenme ile anabolik bir

durumu sürdürmek iyileşme için esastır. Mümkün olan en erken zamanda enteral beslenme uygulanmalıdır. İlk önce tercih edilen yol oraldır, ancak intolerasyon durumunda tüp yoluyla beslenme gerekebilir.

- Basit şekerler, küçük peptitler, vitaminler, glutamin ve mineraller içeren diyet önerilir. Glutamin takviyesi ve probiyotiklerin tedavide kullanımı tartışmalıdır.
- Gastrointestinal sistem radyasyon hasarının, multidisipliner şekilde doğru teşhisi ve yönetimi mortalite, morbidite ve yaşam kalitesini olumlu yönde etkilemektedir.

KAYNAKLAR

1. Bethesda, (2001) National Council on Radiation Protection and Measurements. Management of terrorist events involving radioactive material. NCRP report No 138.
2. López M, Martín M. Medical management of the acute radiation syndrome. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2011;16(4):138-46.
3. Waselenko JK, MacVittie TJ, Blakely WF, et al. Medical management of the acute radiation syndrome: recommendations of the Strategic National Stockpile Radiation Working Group. *Ann Intern Med*, 2004;140:1037-1051.
4. Ho AY, Atencio DP, Peters S, et al. Genetic predictors of adverse radiotherapy effects: the Gene-PARE project. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006;65:646-655.
5. Coeytaux K, Bey E, Christensen D, Glassman ES, Murdock B, Doucet C. Reported radiation overexposure accidents worldwide, 1980-2013: a systematic review. *PLoS One*, 2015;10(3):e0118709.
6. Paris F, Fuks Z, Kang A, et al. Capodiceci P, Juan G, Ehleiter D, et al. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. *Science*. 2001;293(5528):293-7.
7. Shadad AK, Sullivan FJ, Martin JD, Egan LJ. Gastrointestinal radiation injury: Symptoms, risk factors and mechanisms. *World J Gastroenterol*, 2013;19(2):185-198.
8. Elliott TB, Deutz NE, Gulani J, et al. Gastrointestinal Acute Radiation Syndrome in Göttingen Minipigs (*Sus Scrofa Domestica*). *Comparative Medicine*, 2014;64(6):456-463.
9. Kirsch DG, Santiago PM, Tomasso E, et al. p53 Controls Radiation-Induced Gastrointestinal Syndrome in Mice Independent of Apoptosis. *Science*. 2010;327(5965):593-6.



10. Fernandes A, Oliveira A, Soares R, Barata P. The Effects of Ionizing Radiation on Gut Microbiota, a Systematic Review. *Nutrients*, 2021;13(9):3025.
11. Berger ME, Christensen DM, Lowry PC, Jones OW, Wiley AL. Medical management of radiation injuries: current approaches. *Occupational Medicine*, 2006;56:162–172.
12. Andreyev J. Gastrointestinal complications of pelvic radiotherapy: are they of any importance? *Gut*, 2001;54:1051-1054.
13. Guskova AK, Nadezhina NM, Moiseev AA et al. Medical assistance given to personnel of the Chernobyl nuclear power plant after the 1986 accident. *Hematol Rev*, 1996;7:27–100.
14. Nagayama H, Ooi J, Tomonari A et al. Severe immune dysfunction after lethal neutron irradiation in a JCO nuclear facility accident victim. *Int J Hematol*, 2002;76(2):157–64.
15. Stokman MA, Spijkervet FK, Burlage FR et al. Oral mucositis and selective elimination of oral flora in head and neck cancer patients receiving radiotherapy: a double-blind randomized clinical trial. *Br J Cancer*, 2003;88:1012–16.
16. Sprinzl GM, Galvan O, deVries A et al. Local application of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for the treatment of oral mucositis. *Eur J Cancer*, 2001;37:2003-9.
17. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med*, 2004;351:2590–98.
18. Otterson MF, Sarna SK, Moulder JE. Effects of fractionated doses of ionizing radiation on small intestinal motor activity. *Gastroenterology*. 1988;95:1249–1257.
19. Potten CS. Radiation injury of the gastrointestinal epithelium: current research on treatment, management, and prevention. In: Ricks RC, Berger ME, O'Hara FM, eds. *The Medical Basis for Radiation—Accident Preparedness: The Clinical Care of Victims*. New York: *Parthenon*, 2002;139–148.