

Evaluation of the Radiobiological Effects and Medical Care Solutions after a Nuclear Detonation

Amin Banaei^{1*}

¹Department of Radiology, Faculty of Paramedical Sciences, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Introduction: Individual exposure after a nuclear detonation (atomic bomb) delivers abundant doses with high dose rates to the people who were located near the nuclear detonation location or within the fallout zone. Effects of the radiation to the humans and animal models will be studied and a fundamental ground work of medical services and managing systems for such accidents would be provided in this article.

Methods and Materials: This research is theoretical and analytical method that was performed by searching care proceedings, nuclear detonation, radiobiological effects, acute radiation syndrome and radiation accidents key words in the Google Scholar, Science Direct, PubMed and Scopus web sites in terms of content (Content Analysis). This article was written based on the 10 chosen articles which were found after the research in the internet web sites.

Results: Whole-body doses >2 Gy which was found in the fallout zones or in the areas near the detonation location, can produce clinically significant acute radiation syndrome (ARS)(definite radiation effects), which classically involves the hematologic, gastrointestinal, cutaneous, and cardiovascular/central nervous systems. The severity and presentation of ARS are affected by several factors, including radiation dose and dose rate, inter-individual variability in radiation response, type of radiation (e.g., gamma alone, gamma plus neutrons), partial-body shielding, and possibly age, sex, and certain preexisting medical conditions. The combination of radiation with trauma, burns, or both (i.e., combined injury) confers a worse prognosis than the same dose of radiation alone. Supportive care measures, including fluid support, antibiotics, and possibly myeloid cytokines (e.g., granulocyte colony-stimulating factor), can improve the prognosis for some irradiated casualties. Available resources for the supportive and therapeutic cares were far less than demands of the extents of injuries and access to these resources for the patients and injured people will be very limited during the nuclear detonations and its consequences.

Discussion and Conclusion: Because of the leakage and hard limitations in the resources availability for supportive and medical cares, it will be impossible to apply these cares and services for all of the patients and injured people after the nuclear detonation. It is necessary to determining the patients who must receive these cares. It is more appropriate to evaluate the absorbed dose of the all injured people by applying the biological dosimetry methods. Regarding to the patient symptoms and absorbed dose, type of the ARS syndrome will be determined. After the patients division, selected patients will be undergoing medical and supportive cares. For optimal use of available resources it is necessary to provide a general plan for doing these cares and services, guidance for training people who want to do medical and supportive cares for the radiation injured patients and building a database of the radiation accidents injured patient's data. Long term radiobiological effects such as the cancer, teratogenesis, and heritable genetic effects were not evaluated and just initial effects of radiation were discussed in this study.

Keywords: Care proceedings, Nuclear detonation, Radiobiological effects, Acute radiation syndrome, Radiation accidents

* (Corresponding author) Amin Banaei, Department of Radiology, Faculty of Paramedical Sciences, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran. tel: +98-9372268395; E-mail: amin.banaei@modares.ac.ir

بررسی آثار رادیوبیولوژیکی و راهکارهای مراقبت‌های پزشکی بعد از انفجار هسته‌ای

امین بنایی^{*۱}

^۱ گروه تکنولوژی پرتو شناسی (رادیولوژی)، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران

چکیده

مقدمه: تابش‌گیری فردی پس از یک انفجار هسته‌ای (بمب اتمی) دوز زیادی را با آهنگ بالایی به افرادی که در نزدیکی محل وقوع انفجار و ناحیه ریزش اتمی قرار دارند، تحویل می‌دهد. در این تحقیق آسیب‌های ایجاد شده در اثر تابش پرتو به انسان و مدل‌های حیوانی مورد مطالعه قرار خواهند گرفت و اساس و پایه‌ای برای ارائه خدمات پزشکی و روش‌های مدیریتی هنگام بروز چنین حوادثی ارائه خواهد شد.

مواد و روش‌ها: این تحقیق از نوع نظری و از لحاظ روش به شیوه تحلیل محتوا (Content Analysis) با جستجو واژه‌های کلیدی اقدامات مراقبتی، انفجار هسته‌ای، اثرات رادیوبیولوژیکی پرتو، سندرم حاد تشعشعی و سوانح تشعشعی در پایگاه‌های اینترنتی pubmed، science direct، Scopus و انجام گرفته است. بعد از انجام جستجو، از میان مقالات به دست آمده، ۱۰ مقاله برگزیده شده و بر اساس آن‌ها این مقاله به نگارش در آمده است.

یافته‌ها: تابش‌گیری‌های بیش از ۲ Gy به کل بدن، که در نواحی ریزش اتمی و نواحی نزدیک‌تر به محل وقوع انفجار رخ می‌دهند، باعث ایجاد سندرم‌های تابشی (آثار قطعی پرتو) خواهد شد که شامل سندرم خونی، سندرم سیستم گوارشی، سندرم پوستی و سندرم سیستم اعصاب مرکزی و عروقی می‌گردد. ایجاد و شدت این سندرم‌ها به فاکتورهایی نظیر دوز تابشی، آهنگ دوز، نوع پرتو تابشی (پرتو گاما، پرتو نوترونی، پرتو گاما همراه با نوترون و...)، حفاظت بخش‌هایی از بدن در برابر پرتو، سن، جنسیت، حساسیت ذاتی فرد به پرتو و اقدامات پزشکی بعدی برای درمان اثرات پرتوهای یونیزان بستگی دارد. ترکیب تابش‌گیری فردی به همراه تروما، سوختگی یا هر دو باعث ایجاد آسیب‌های بسیار بدتری نسبت به پرتوگیری به تنهایی خواهد شد. فعالیت‌های پشتیبانی‌کننده نظیر تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها، بالا بردن و حفظ مایعات بدن و احتمالاً سیتوکین‌های مغز استخوانی و پیوند مغز استخوان می‌توانند باعث بهبود در برخی از آسیب‌های ایجاد شده پرتویی گردند. منابع موجود و در دسترس برای انجام مراقبت‌های پشتیبانی‌کننده و درمانی نسبت به افراد آسیب دیده، بسیار کمتر بوده و دسترسی به همین منابع هنگام وقوع انفجارهای هسته‌ای برای بیماران، بسیار محدود می‌باشد.

بحث و نتیجه‌گیری: به دلیل کمبود شدید در منابع موجود و در دسترس برای انجام مراقبت‌های درمانی و پشتیبانی‌کننده، نمی‌توان این مراقبت‌ها را برای همه افراد آسیب دیده اجرا نمود. بنابراین نیاز است، ابتدا افرادی که باید این اقدامات را برای آن‌ها انجام داد، مشخص نمود. مناسب‌ترین است که ابتدا باروش‌های دوزیمتری بیولوژیکی، دوز دریافتی بیمار بررسی شده و با توجه به علائم بیمار، نوع سندرم حاد تشعشعی وی مشخص شود و پس از دسته‌بندی بیماران اقدام به انجام مراقبت‌های درمانی از بیماران مد نظر نمود. ضروری است که با توجه به منابع محلی و ملی، برنامه‌ای جامع برای انجام این مراقبت‌ها، برنامه‌ای برای آموزش افرادی که بتوانند این مراقبت‌ها را اجرا نمایند و بانک اطلاعاتی‌ای شامل اطلاعات منابع در دسترس، راهنمایی برای انجام مراقبت‌های درمانی و پشتیبانی‌کننده و اطلاعات بیماران و آسیب دیدگان سوانح پرتویی، تهیه شود تا بتوان هنگام وقوع چنین حوادثی، استفاده بهینه‌ای از منابع موجود، داشت. در این تحقیق آثار طولانی مدت تشعشع مانند سرطان زایی، تغییرات ژنتیکی، نقص ژنتیکی در نسل‌های آینده و... مورد بررسی قرار نگرفته‌اند و تنها اثرات کوتاه مدت تشعشع مد نظر بوده است.

کلمات کلیدی: اقدامات مراقبتی، انفجارهای هسته‌ای، اثرات رادیوبیولوژیکی، سندرم حاد تشعشعی، سوانح تشعشعی

مقدمه

یکی از تهدیدهای موجود هنگام صحبت از جنگ‌های احتمالی، سلاح‌های هسته‌ای می‌باشند که انفجار آن‌ها می‌تواند باعث مرگ و آسیب صدها هزار نفر از مردم در نتیجه آثار پرتویی گردد. تابش‌گیری فردی در این گونه سوانح می‌تواند باعث ایجاد سندرم‌های تابشی (آثار قطعی پرتو) گردد که شامل سندرم خونی، سندرم سیستم گوارشی، سندرم پوستی و سندرم سیستم اعصاب مرکزی و عروقی می‌شود. ترکیب تابش‌گیری فرد به همراه تروما، سوختگی یا هر دو باعث ایجاد آسیب‌های بسیار بدتری نسبت به پرتوگیری به تنهایی خواهد شد.

در این تحقیق آسیب‌های ایجاد شده در اثر تابش پرتو به انسان و مدل‌های حیوانی مورد مطالعه قرار خواهند گرفت و اساس و پایه‌ای برای ارائه خدمات پزشکی و روش‌های مدیریتی هنگام بروز چنین حوادثی ارائه خواهد شد.

در مطالعه‌ای که توسط knebel و همکارانش (۱) در این رابطه انجام شده است، سناریوهای انفجار هسته‌ای و چارچوب پاسخ به آن توصیف شده است. انفجارهای هسته‌ای به دو دلیل از دیگر آسیب‌ها و تخریب‌های بزرگ متمایز می‌شوند. نخست تعداد افراد بسیار زیادی است که از این انفجار دچار آسیب می‌شوند و دوم آزاد شدن پرتوهای یونیزان می‌باشد. بنابراین برنامه‌ای که برای پاسخ به این انفجار باید طراحی شود، می‌بایست تمامی پیامدهای پرتوهای یونیزان را بر طیف وسیعی از جمعیت مد نظر قرار دهد. مقاله حاضر به طور مختصر جنبه‌های بالینی آسیب‌های پرتویی را با توجه به گزارش‌هایی که از سوانحی که باعث تابش‌دهی به افراد شده و تحقیقاتی که بر روی حیوانات انجام شده است، مورد بحث قرار می‌دهد. به ویژه سندرم‌های قطعی تشعشعی و آثار ترکیبی تشعشع همراه با سایر جراحات، تروماها یا سوختگی‌های ناشی از حرارت و تابش بررسی می‌گردند. همچنین اثر مراقبت‌های پشتیبانی کننده نظیر آنتی‌بیوتیک‌ها و سیتوکین‌های مغز استخوانی در کاهش اثرات کشندگی پرتویی بررسی خواهند شد.

به دلیل کمبود منابع اطلاعاتی از انفجارهای هسته‌ای، در این تحقیق بیشتر بر روی آثار اولیه و قطعی پرتویی بعد از انفجار پرداخته شده و آثار طولانی مدت پرتویی نظیر سرطان، ناهنجاری‌های ژنتیکی، اثرهای وراثتی ژنتیکی و... مورد بحث قرار نخواهند گرفت.

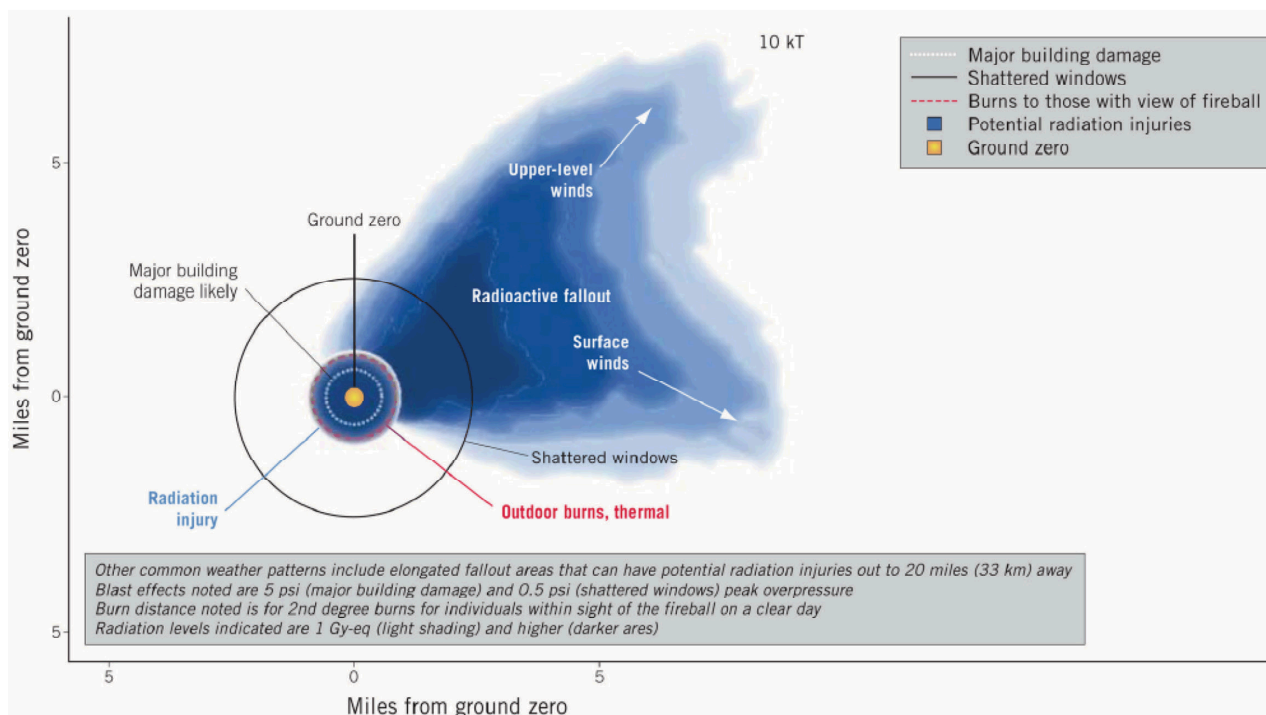
مواد و روش‌ها

این تحقیق از نوع نظری و از لحاظ روش به شیوه تحلیل محتوا (Content Analysis) با جستجو واژه‌های کلیدی اقدامات مراقبتی، انفجارهای هسته‌ای، اثرات رادیوبیولوژیکی پرتو، سندرم حاد تشعشعی و سوانح تشعشعی در پایگاه‌های اینترنتی google scholar، pubmed، science direct و Scopus انجام گرفته است. بعد از انجام جستجو، از میان مقالات به دست آمده، ۱۰ مقاله برگزیده شده و بر اساس آن‌ها این مقاله به نگارش در آمده است.

یافته‌ها

مدل سازی رایانه‌ای انجام شده از انفجارهای هسته‌ای ۱۰ kT، ناحیه آسیب‌های ساختاری (آسیب‌های فیزیکی به محیط) را ناحیه‌ای به شعاع ۲ مایل برآورد نموده است که قدرت تخریبی انفجار در ۲ مایل دیگر خارج از این محدوده باعث شکسته شدن شیشه‌ها و برخی از اجسام خواهد شد. همچنین ناحیه ریزش اتمی و ناحیه‌ای که می‌تواند باعث ایجاد آسیب‌های پرتویی (آسیب‌های قطعی و سندرم‌های پرتویی) گردد ناحیه‌ای تا فاصله ۲۰ مایل (۳۳ km) از نقطه انفجار را شامل می‌شود (۱). در شکل ۱ ناحیه‌های آسیب دیده در اثر انفجار اتمی نشان داده شده‌اند.

می‌توان گفت در تمامی جهان منابع محلی با نیازهای مورد انتظار بعد از یک انفجار هسته‌ای به سختی در تناقض است و منابع محلی در دسترس بسیار محدود بوده و قادر به پاسخگویی نیازهای به وجود آمده پس از یک انفجار هسته‌ای نخواهد بود. برای مثال در کشور آمریکا هم اکنون حدود ۵۰۰ تخت بیمارستانی فعال به ازای هر میلیون نفر از جمعیت در دسترس می‌باشد. در کشورهای کمتر توسعه یافته و در حال توسعه انتظار بر این است که این منابع از این مقدار نیز کمتر باشند (۲). بر اساس یک مدلسازی رایانه‌ای که برای شهر واشنگتن آمریکا انجام شده است، حدود ۱۸۰۰۰۰ تخت پس از یک انفجار هسته‌ای به ازای هر میلیون نفر جمعیت مورد نیاز خواهد بود که در حال حاضر این شهر تنها دارای ۱۰۰۰ تخت خالی می‌باشد. هم چنین نیاز به حدود ۲۵۰ تخت بیمارستانی مخصوص اطفال به ازای هر میلیون نفر از جمعیت می‌باشد، در حالی که هم اکنون تنها ۲۶ تخت مخصوص کودکان به طور میانگین در شهر واشنگتن در دسترس می‌باشد (۳). تعداد سایر تجهیزات و امکانات



شکل ۱- ناحیه‌های آسیب دیده در اثر انفجار اتمی، در قسمت درون دایره با نقطه چین قرمز، ناحیه آسیب‌های شدید پرتو همراه با سوختگی‌ها و آتش سوزی‌های شدید به دلیل انفجار اتمی قرار دارد. درون دایره سیاه ناحیه آسیب‌های ساختاری و فیزیکی است که آهنگ دوز بالایی دارد. نواحی آبی رنگ نیز ناحیه ریزش اتمی را نشان می‌دهند.

هسته‌ای ۱۰ kT با رایانه مدلسازی شده و مقدار تأمین این منابع در شهر واشنگتن آورده شده است (۴). کمبود منابع پس از یک انفجار هسته‌ای بستگی به زمان و مکان تأمین این منابع نیز دارد. به دلیل اینکه دسترسی به منابع بعد از انفجار، خیلی کم می‌گردد، استانداردهای عملی مراقبت‌های پزشکی وابسته به محدودیت‌ها بوده و دچار تغییر خواهد شد. انتظار بر این است که با گذشت زمان کمبود منابع در دسترس کمتر شده و دسترسی به منابع مورد نیاز بهبود یابد. همچنین این موضوع را

نظیر آمبولانس، اتاق عمل و... از تعداد مورد نیاز بسیار کمتر می‌باشد. نبود وسایل حمل و نقل بیماران و محدودیت در دسترسی به افراد آسیب دیده در نواحی پرتوزای ایجاد شده و همچنین نابودی و تخریب فیزیکی شبکه حمل و نقل شهری و جاده‌ها باعث خواهد شد بسیاری از افرادی که دچار آسیب و جراحات‌های ناشی از پرتوگیری یا سایر عوامل شده‌اند، در زمان مناسب از خدمات مراقبتی بهره‌مند نشده و جان خود را از دست دهند. در جدول ۱ مقدار نیاز به خون و فرآورده‌های خونی و پوستی بعد از انفجار

جدول ۱- منابع مورد نیاز و در دسترس پس از یک انفجار هسته‌ای در شهر واشنگتن

	Symptomatic Injured People or Incident Demand Minimum/Median/Maximum	Single Hospital	City	Nation
People injured (next column) or population of designated area (city, nation)	930 000/990 000/1.6 million	N/A	592 000	300 million
Hospital beds (unoccupied)	70 000/180 000/300 000	165 (40)	3670 (920)	947 000 (295 000)
Intensive care unit beds (unoccupied)	24 000/61 000/110 000	20.5 (1.6)	N/A	118 000 (9400)
Operating rooms	N/A	6	N/A	30 000
Burn beds (unoccupied)	0/0/1100	N/A	32 (5)	1760 (580)
Ambulances	N/A	N/A	38	48 400

تعریف می‌گردند (۷-۵). سندرم حاد تشعشعی در ابتدا ۴ سیستم بدن را که بیشترین حساسیت را نسبت به پرتو دارند، درگیر می‌کند. این سیستمها شامل سیستم گردش خون، دستگاه گوارش، پوست و سیستم عصبی و قلبی-عروقی مرکزی می‌گردند. شکل ۲ زمان بروز و مقدار نشانه‌های سندرم حاد تشعشعی را بر اساس دوز تابشی نشان می‌دهد.

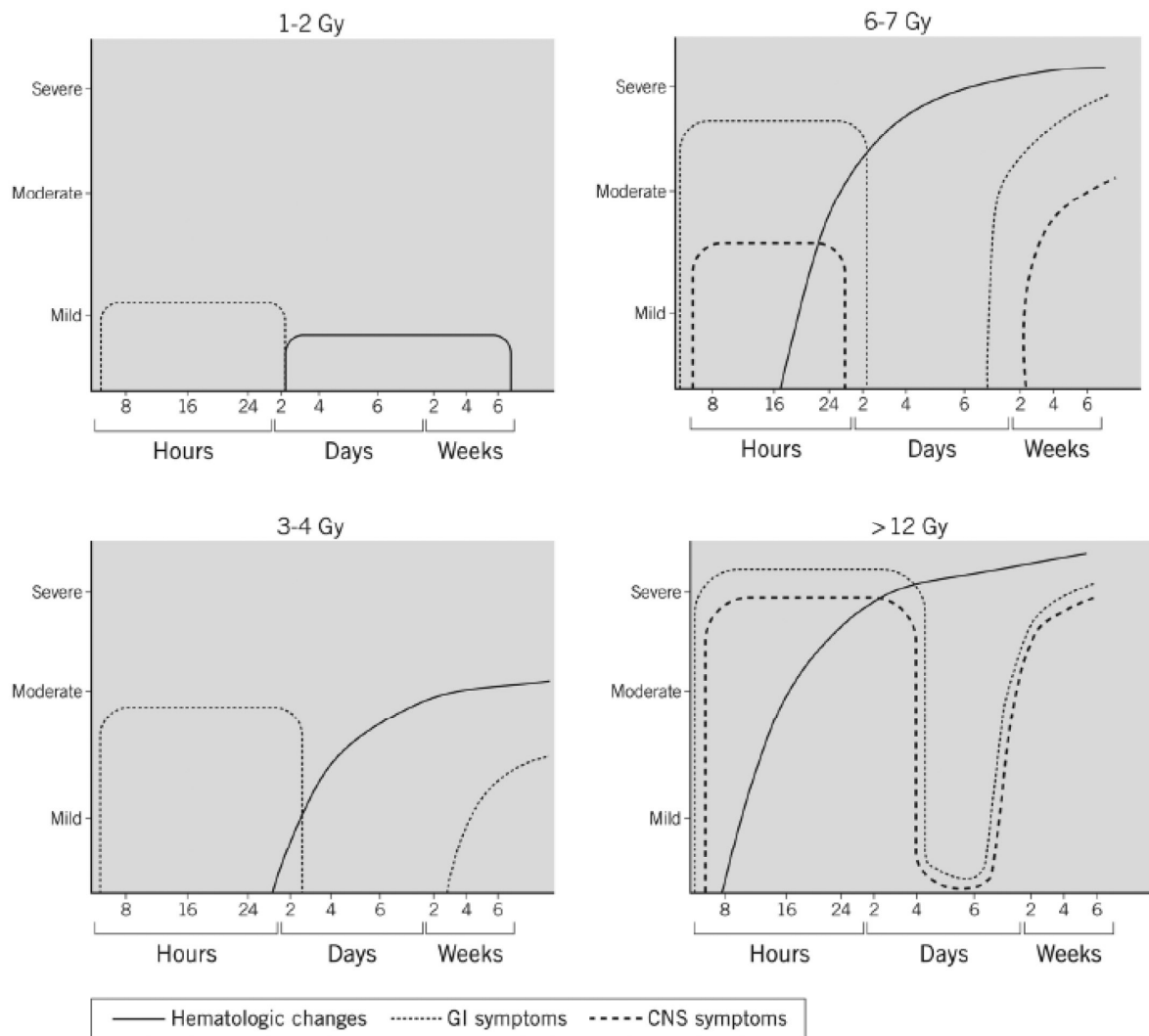
سندرم حاد تشعشعی به طور کلاسیک دارای ۴ فاز بالینی شامل: نشانه‌های اولیه، دوره نهفتگی، دوره ظهور بیماری و مرگ یاریکاوری می‌باشد. فاز نخست (نشانه‌های اولیه) را می‌توان با داشتن حالت تهوع، استفراغ، خستگی و در دوزهای بالاتر با حالت ناپایداری در اراده فردی (از خود بیخود شدن) یا حتی از دست دادن هوشیاری مشخص نمود (۸). دوره نهفتگی را می‌توان با مدت زمان بروز قسمتی یا تمامی علائم مربوط به سندرم مشخص نمود. مدت زمان این دوره بستگی به دوز دریافتی بیمار دارد. در بیمارانی که دوزی بیشتر از ۶ گری را به تمام بدن دریافت نموده‌اند، ممکن است دوره نهفتگی خیلی کوتاه بوده یا اصلاً وجود نداشته باشد. در این موارد فرد در چندین ساعت الی چند روز پس از تابشدهی، ارگان‌های آسیب دیده را از دست می‌دهد.

به دلیل حساسیت بالای سلول‌های خونی به تابشدهی و مرگ اپتوزی آن‌ها در اثر تابش، آثار تابشدهی‌هایی با دوز کمتر از ۱ Gy نیز بر روی سیستم گردش خون پیرامونی قابل ملاحظه است (۹). لنفوسیت‌ها نیز به نسبت به تابش حساس هستند و کم شدن تحرک لنفوسیت‌ها می‌تواند به عنوان ابزاری برای ارزیابی میزان تابش استفاده شود (۱۰). البته مشاهده شده است که بیمارانی که تنها دچار سوختگی یا تروما بدون هرگونه تابشدهی شده‌اند نیز ممکن است چنین آثاری را بر روی لنفوسیت‌های خود تجربه کنند (۱۱، ۱۲). در بسیاری از سوانح منجر به تابشدهی، بیماران دوز نایکناختی را در بافت بدن خود به دلیل شیلد شدن و حفاظت شدن بخش‌هایی از بدن (به دلیل بلوکه شدن تابش توسط ساختمان‌ها یا ساختارهای دیگر) دریافت می‌کنند. اگر حجم کوچکی از مغز استخوان، حفاظت شده و تابش‌گیری نکرده باشد، آنگاه امکان بازسازی و ریکاوری خونی وجود خواهد داشت، حتی اگر بخش‌های عمده‌ای از مغز استخوان‌های بدن دچار آسیب‌های برگشت‌ناپذیر تشعشعی شده باشند. ناهمگنی یا نایکناختی دوز میان بیمارانی که در ناحیه ریزش اتمی قرار دارند،

نیز باید مد نظر داشت که بسیاری از بیمارستان‌ها و مراکز درمانی تنها دارای امکانات خاص بوده و بسیاری از آن‌ها ممکن است امکانات مورد نیاز به منظور مراقبت‌های درمانی بیماران سوانح هسته‌ای را دارا نباشند.

اثرات پرتوها بر روی بدن بستگی به دوز کلی، آهنگ دوز، کیفیت تابش و بخشی از بدن که تحت تابش قرار می‌گیرد، دارد. دوزهای بیشتر، آهنگ دوز بالاتر و بیشتر شدن سهمی از بدن که تحت تابش قرار می‌گیرد، باعث بیشتر شدن آسیب‌های پرتویی می‌گردند. تابش یکسانی از یک نوع پرتو در افراد مختلف می‌تواند باعث ایجاد نشانه‌ها و امراض مختلفی در جمعیت گردد. عوامل مختلفی نظیر ژنتیک، ساختار بدن، نوع تغذیه و... می‌تواند باعث تغییر در آسیب‌های پرتویی شود. اما این تفاوت‌های ذاتی در افراد مختلف و دلایل آن هنوز به طور کامل فهمیده نشده است. بنابراین اگرچه میزان و نوع تابش پرتویی را می‌توان به عنوان راهنمایی در مدیریت اقدامات درمانی اولیه به کاربرد، اما هر فرد بر اساس نیاز فردی‌اش و منابع در دسترس نیاز به برنامه درمانی جداگانه‌ای خواهد داشت. در مطالعه Knebel و همکارانش (۱)، ۲ گروه از افراد تابش‌دیده مورد بررسی قرار گرفتند. گروه نخست افرادی بودند که در فاصله ۱ تا ۲ کیلومتر از انفجار ۱۰ KT هسته‌ای قرار داشتند و دوز بالایی را به طور ناگهانی با آهنگ دوز بسیار بالایی دریافت نموده‌اند. همچنین این افراد به دلیل نزدیک بودن به منبع انفجار دچار تروماهای شدید و جراحات ناشی از سوختگی نیز شده‌اند. گروه دوم در ناحیه ریزش اتمی (جایی که مواد پرتوزا ناشی از قارچ انفجار هسته‌ای محیط را می‌پوشاند) قرار داشتند. آهنگ دوز در این ناحیه کمتر از ناحیه نزدیک به انفجار بوده و با زمان به سرعت کاهش می‌یابد. همچنین از دیدگاه بالینی دوز رسیده به افراد در این ناحیه کمتر از افرادی است که در گروه اول ذکر شدند. افرادی که در این ناحیه قرار داشتند، معمولاً تنها دچار تابش‌گیری شده و از سوختگی، جراحی یا تروما مصون مانده‌اند.

پس از تابش‌گیری و دوز دریافتی کمتر از ۱ Gy به کل بدن، نشانه‌های کمی از این آثار می‌تواند بروز کند. چنانچه دوز دریافتی بیش از ۲ Gy باشد، باعث ایجاد سندرم‌های حاد تشعشعی خواهد شد. سندرم حاد تشعشعی به صورت برخی از علائم و نشانه‌ها که می‌توانند از چند دقیقه تا چند هفته بعد از تابشدهی بروز نمایند،



شکل ۲- زمان بروز و مقدار نشانه‌های سندرم حاد تشعشعی بر اساس دوز تابشی

توسط دوزهایی در بازه ۲ تا ۶ گری ایجاد گردد و نوعاً ۲ تا ۸ هفته پس از تابش‌گیری رخ خواهد داد. سندرم حاد تشعشعی دستگاه گوارش با دوزهایی بیش از ۵ تا ۶ گری ایجاد شده و باعث مرگ فرد ۱ تا ۲ هفته بعد از تابش‌گیری خواهد شد. در دوزهایی بین ۸ تا ۱۰ گری سندرم حاد تشعشعی قلبی عروقی و سیستم اعصاب مرکزی روی داده و باعث مرگ فرد چندین روز پس از تابش‌گیری خواهد شد. تنها سندرمی که می‌توان امید به بهبودی آن داشت، سندرم حاد تشعشعی خونی است. در دوزهای بالاتر که سندرم‌های دیگری نیز بروز می‌کنند، شناسی برای بقا بیمار وجود نخواهد داشت (۶، ۱۴). راهکارهایی که برای افزایش زمان زنده ماندن افراد دچار سندرم‌های حاد تشعشعی وجود دارد شامل استفاده از داروهای آنتی‌بیوتیک، نگهداری فرد در محیط استریل، ساپورت مایعات برای بیمار و

کمتر مشاهده شده است، چرا که ریزش اتمی کل آن ناحیه را در برگرفته و تابشدهی به همه قسمت‌های بدن روی خواهد داد (۴). شمارش گلبول‌های سفید خون نیز می‌تواند به عنوان ابزاری برای بررسی میزان تابش‌گیری مورد استفاده قرار گیرد (۹). مستندات به دست آمده از سوانح تابشی، یک افزایش گذرا را در شمارش گرانولوسیت‌ها نشان می‌دهد که اگر به دنبال آن ۱۰ الی ۱۵ روز کاهش را نشان دهد، می‌تواند نشان دهنده سندرم حاد تشعشعی خونی برگشت پذیر باشد و شانس نجات فرد بیمار افزایش می‌یابد. بر خلاف حالت ذکر شده، سندرم حاد تشعشعی خونی برگشت ناپذیر، الگوی دیگری از شمارش گرانولوسیت‌ها را نشان می‌دهد که در آن تعداد گرانولوسیت‌ها در ۴ الی ۶ روز اول به شدت کاهش پیدا می‌کند (۱۳). مرگ در اثر سندرم حاد تشعشعی خونی می‌تواند

جدول ۲- حساسیت پستانداران مختلف در پرتو دهی به کل بدن

Species	LD _{50/30} , cGy	Mean survival times, d
Goat	240	ND
Swine	250	17
Dog	250	15
Burro	255	ND
Guinea pig	450	12
Monkey	600	14
Hamster	610	ND
Mouse	640	10
Mouse (germ-free)	705	ND
Rat	714	12
Rabbit	750	10
Hamster	856	ND
Mongolian gerbil	1000	10

توجهی در حساسیت حیوانات به پرتو با LD_{50/30} در بازه ۱۰۰ تا ۲۴۰ سانتی گری وجود دارد (۲۰).

باید به این نکته اشاره کرد که با توجه به نوع سندرم تشعشعی مورد نظر برای مطالعه، مدل‌های حیوانی متفاوتی مناسب خواهند بود. به عنوان مثال از خوک‌ها به طور گسترده برای مدل‌سازی آسیب‌های تابشی به پوست در انسان استفاده می‌شود. حیوانات جوندگی به ویژه موش‌ها به صورت گسترده برای یافتن ساز و کار، اثبات مبانی علمی و بررسی آسیب‌های بالینی جدید ناشی از پرتوها مورد استفاده قرار می‌گیرند. رت‌ها بیشترین استفاده را در بین سایر حیوانات برای بررسی اثر رادیوداروها دارند. همچنین از آن‌ها برای تعیین و بررسی سینتیک و دینامیک داروهای جدید بهره برده می‌شود (۲۱، ۲۲).

ب) فاکتورهای مؤثر بر اثرات بیولوژیکی تشعشع

عوامل تأثیر گذار بر اثرات و آسیب‌های پرتویی شامل دوز تابشی، کیفیت و نوع پرتو، آهنگ دوز، میزانی از بدن که تحت تابش قرار می‌گیرد، حساسیت ذاتی فرد به پرتوها، آسیب‌های دیگر شامل تروماها و انواع سوختگی، سن و جنسیت می‌باشند. حتی ساعتی از روز که تابش‌دهی رخ می‌دهد نیز می‌تواند عاملی تأثیر گذار به حساب آید (۲۳). ثابت شده است که نوع تغذیه و آب مورد استفاده توسط فرد نیز در بروز اثرات بیولوژیکی تشعشع فاکتورهای مؤثری محسوب می‌شوند (۲۴). در ادامه به برخی از عوامل تأثیر گذار در

انتقال خون می‌باشد. این راهکارها می‌توانند LD_{50/30} (دوزی که تنها ۵۰ درصد از جمعیت پس از گذشت ۶۰ روز از یک تابش‌دهی مشخص زنده می‌مانند) را از ۳/۵ Gy به ۶ الی ۷ گری برسانند. البته هنوز مشخص نیست که این مراقبت‌ها بتوانند شانس برای جلوگیری از مرگ زودرس بیمار به وجود بیاورند (۲).

الف) منابع اطلاعاتی آسیب‌های تشعشعی

انفجار بمب هسته‌ای

افراد آسیب دیده از انفجارهای هسته‌ای هیروشیما و ناکازاکی برای بیش از ۶ دهه مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. بیش از ۷۰٪ از آسیب دیدگان بعد از انفجار دارای آسیب‌های ترکیبی (تابش‌گیری همراه با تروما یا سوختگی) بودند (۱۷-۱۵). انفجار هیروشیما و ناکازاکی در هوا روی داد، اما انفجار در هوا باعث ایجاد آسیب‌های بیشتری از نوع ترکیبی نسبت به انفجار بر روی زمین می‌باشد (۴). به علاوه هر دو شهر ژاپنی یاد شده دارای ساختمان‌های چوبی زیادی بوده که آتش سوزی‌های ثانویه و خرابی‌های بزرگی را در پی داشته‌اند. نکته‌ای که اهمیت دارد این است که مراقبت‌های پزشکی بسیار اندکی پس از انفجارهای هیروشیما و ناکازاکی در دسترس بوده‌اند و بنابراین این نمی‌توان اهمیت مراقبت‌های پزشکی را مورد بررسی قرار داد.

سوانح تشعشعی صنعتی و پزشکی

بین سال‌های ۱۹۴۴ تا ۲۰۰۳، ۴۶ سانحه تشعشعی در کل جهان روی داد و ۱۳۰۰۰۰ نفر در این سوانح دچار آسیب شدند. ۹۰٪ از این افراد در حادثه چرنوبیل که در سال ۱۹۸۶ روی داد، دچار آسیب شدند. سایر سوانح، آسیب‌های خیلی کمی را به دنبال داشته‌اند (۱۸). در نتیجه امکانات و مراقبت‌های پیشگیری کننده برای این افراد در دسترس بوده‌اند. بانک اطلاعاتی از سوانح هسته‌ای در مرکز امداد و اورژانس تشعشعی (Radiation Emergency Assistance Center/ Training Site) وجود دارد (۱۹)، اما به صورت دسترسی آزاد در اختیار دیگران قرار نگرفته است.

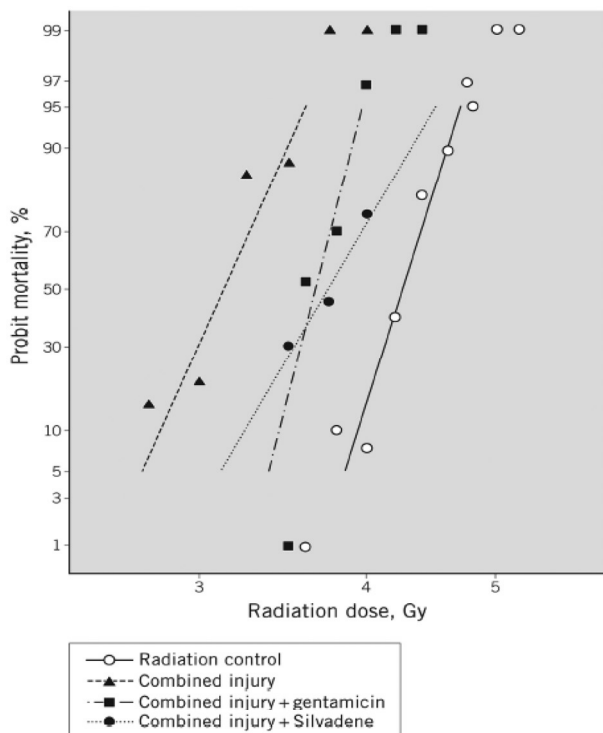
مدل‌های حیوانی

در جدول ۲ حساسیت پستانداران مختلف در پرتو دهی به کل بدن آورده شده است. همانطور که مشاهده می‌شود، تفاوت‌های قابل

مراقبت‌های پشتیبانی کننده

داده‌های موجود نشان‌دهنده آن هستند که مراقبت‌های پشتیبانی کننده بعد از سوانح تشعشعی، می‌توانند به شدت مؤثر واقع شوند (۳۴). در مدل‌های حیوانی مراقبت‌هایی که تحت عنوان پشتیبانی معمولی (normal support) دسته‌بندی می‌شوند، شامل تهیه غذای مناسب، فرآورده‌های خونی، آنتی‌بیوتیک‌ها و در برخی از موارد مواد غذایی parenteral می‌شود. پشتیبانی حرفه‌ای به صورت مراقبت‌های فردی و منحصر به فرد شده برای هر نفر تعریف شده و شامل سایتوکین‌ها و HSCT (Hematopoietic stem cell transplantation) یا پیوند سلول‌های بنیادین خون ساز (پیوند مغز استخوان) می‌گردد. به علاوه مدیریت آسیب‌های ترکیبی هم به صورت جراحی و هم بدون جراحی، مؤلفه مهمی در مراقبت‌های پشتیبانی کننده به حساب می‌آید.

مجموعه‌ای از مطالعات انجام شده تأثیر آنتی‌بیوتیک‌ها و انتقال پلاکت‌ها را به سگ‌های تابش‌دیده (۳۷-۳۵) نشان داده‌اند. آنتی‌بیوتیک‌ها همچنین در موش‌های دچار آسیب ترکیبی باعث بهبود زنده ماندن شده‌اند (۳۸). شکل ۳ اثر داروی آنتی‌بیوتیک silvadene و gentamicin را بر روی موش‌های دارای جراحی که با



شکل ۳- اثر داروی آنتی‌بیوتیک silvadene یا gentamicin بر روی موش‌های دارای جراحی که با دوزهای مختلفی تابش‌دهی شده‌اند

نتیجه آسیب‌های تشعشعی که بیشتر در انفجارها و سوانح هسته‌ای اهمیت پیدا می‌کنند، می‌پردازیم.

پرتوگیری به همراه جراحی

بر اساس چندین مشاهده بر روی انسان‌ها و مدل‌های حیوانی، ترکیب تابش با تروماها یا سوختگی باعث افزایش چشمگیری در کشندگی این آثار نسبت به تابش‌گیری تنها با همان دوز می‌شود. در مطالعه‌ای که توسط Ledney و همکارانش (۲۵) انجام شده است، مقدار LD_{۵۰} در موش‌هایی که فقط تابش‌گیری داشته‌اند حدود ۹۶۳ cGy و در موش‌هایی که دچار سوختگی غیر کشنده در ۱۵٪ از سطح بدنشان به همراه همان تابش‌گیری شده بودند، ۸۲۰ cGy گزارش شده است. چنانچه موش‌ها دچار زخم‌های عمیق غیر کشنده همراه با تابش‌گیری شده باشند، مقدار LD_{۵۰} از ۹۶۳ cGy به ۷۶۱ cGy کاهش می‌یافت. در تحقیقی دیگر، در سگ‌هایی با ۲۰٪ سوختگی غیر کشنده از سطح بدن و تابش‌گیری با دوز ۱ Gy به تمام بدن، مرگ و میر تا ۷۳٪ افزایش پیدا می‌کرد (۲۶).

در رت‌ها سوختگی‌ای که باعث مرگ و میری به میزان ۵۰٪ می‌شد، چنانچه با دوز تابشی ۱ Gy ترکیب می‌گردید، مرگ و میری به میزان ۶۳٪ را در پی داشت و چنانچه با دوز تابشی ۲/۵ Gy همراه می‌شد، مرگ و میر ۱۰۰٪ را به دنبال داشت (۲۷). نتایج مشابهی از ترکیب سوختگی و تابش‌دهی بر روی خوک‌ها (۲۸) و خوک‌های گینه‌ای (۲۹) گزارش شده‌اند.

توجیهی که برای ترکیب دوزهای زیر کشنده و سوختگی یا جراحات که باعث به وجود آمدن آثار کشنده می‌شود این است که با ایجاد سوختگی یا جراحات غیر کشنده، باکتری‌ها و عوامل ایجاد کننده عفونت وارد بدن شده و سیستم ایمنی بدن که توسط تابش‌دهی ضعیف شده است، قادر به مقابله با عوامل عفونت‌زا نخواهد بود (۳۰، ۳۱). در نتیجه جمع آثار تابش و جراحات یا سوختگی‌های منجر به عفونت، اثر بسیار قابل ملاحظه‌تری از آثار هر یک از آن‌ها به تنهایی خواهد داشت. در واقع گزارش‌هایی وجود دارد که حتی دوز به کمی ۰/۵ Gy را همراه با عفونت باکتریایی دارای آثار کشنده دانسته‌اند (۳۲). مشاهدات انسانی با اینکه نتایج مشابهی را بیان می‌کنند، اما اطلاعات مربوط به آن‌ها خیلی کم بوده و قابل استفاده نمی‌باشند (۳۳).

جدول ۳- مقادیر مختلف LD₅₀ بر حسب گری برای انسان، و ماکاک‌های ریسوس برای تابشدهی با پرتوهای مختلف و مراقبت‌ها در سطوح مختلف

Species	Pure γ LD ₅₀			x-ray LD ₅₀			Mixed γ and Neutron LD ₅₀		
	Level of Support			Level of Support			Level of Support		
	None	Normal	Heroic	None	Normal	Heroic	None	Normal	Heroic
Human	ND	4.7	ND	ND	ND	ND	3.1	4.1, 4.1	8.9
Rhesus	4.4, 6.4	ND	ND	4.8, 6.7	4.9, 5.3	9	4, 3.8	2.6	4.4

نبوده است، اما در هنگام انفجارهای هسته‌ای که نمی‌توان تمام آسیب دیدگان را تحت مراقبت‌های پیشگیرانه قرار داد و در بیمارستان بستری نمود، استفاده از این دارو می‌تواند، مفید واقع شود (۴۲). مطالعات انجام شده بر روی نخستیان (انواع میمون‌ها) نشان‌دهنده سرعت بیشتری در ریکواری نوتروفیل‌ها در اثر درمان با سایتوکین‌های شبه مغز استخوانی بعد از تابشدهی دارد (۶). در ماکاک‌های ریسوس، G-CSF و GM-CSF زنده ماندن کلی را ۱۴ تا ۲۱ روز افزایش دادند (۴۴-۴۲). برخی گزارش‌ها حاکی از آن‌اند که اثر نجات‌دهنده سایتوکین‌ها در صورتی که در ۲۴ ساعت نخست پس از تابش‌گیری استفاده شوند، بیشینه خواهد بود. البته استفاده از سایتوکین‌ها حتی چندین هفته پس از تابشدهی نیز مفید خواهد بود. اخیراً در ۲ نفر از آسیب‌دیدگان سوانح هسته‌ای که با سایتوکین‌ها پس از گذشت ۲۸ روز از تابشدهی شروع به درمان نموده‌اند، مشاهده شده است که Neutropenia به سرعت و به طور کامل درمان شده است (۴۵).

برخی از آسیب‌دیدگان انفجارهای هسته‌ای به اندازه‌ای دوز تابشی دریافت می‌کنند که باعث آسیب‌های برگشت‌ناپذیر به مغز استخوان‌هایشان می‌گردد. HSCT آلوتژنیک روشی است که می‌تواند عملکرد خون‌سازی را برگرداند. ساز و کار HSCT که چگونه می‌تواند در آسیب‌دیدگان پرتویی به ویژه در کسانی که این آسیب را همراه با جراحی یا سوختگی دارند، باعث زنده ماندن و بهبودی شود، ناشناخته است. در مدل‌هایی حیوانی نیز HSCT باعث بهبود در زنده ماندن شده است (۳۸). تا به امروز ۳۱ نفر از آسیب‌دیدگان پرتویی که تابش‌گیری در کل بدن داشته‌اند، با HSCT تحت درمان قرار گرفته‌اند. زمان میانه زنده ماندن بعد از پیوند در میان بیماران حدود ۱ ماه بود. تنها ۴ بیمار ۱ سال بعد از HSCT زنده ماندند. همه این ۴ بیمار نیز پیوند را پس زده و دوباره شروع به

دوزهای مختلفی تابشدهی شده‌اند را نشان می‌دهد (۳۸). این نتایج اثر مثبت داروهای آنتی‌بیوتیک را هنگام بروز آسیب‌های ترکیبی نشان می‌دهد. پیش‌بینی شده است که مراقبت‌های پشتیبانی‌کننده در انسان‌ها بتواند مقدار LD_{50/6} را از حدود ۳/۵ Gy تا ۴ Gy به حدود ۶ Gy تا ۷ Gy برساند (جدول ۳). مقدار LD_{50/6} بعد از حادثه چرنوبیل ۸/۸۸ گری گزارش گردید. البته بسیاری از افراد در آهنگ دوزهای پایینی تابش دیده بودند (۲۲) و برخی نیز با HSCT تحت درمان قرار گرفته بودند (۳۹).

هنگام بروز انفجار هسته‌ای، منابع محلی قابل دسترس به ازای هر فرد بسیار کم بوده و افراد آسیب‌دیده‌ای که بتوانند مراقبت‌های پشتیبانی‌کننده دریافت کنند، درصد کمی از آسیب‌دیدگان را تشکیل خواهند داد. در مراقبت‌های جامع و حرفه‌ای هر فرد آسیب‌دیده به حدود ۱۰ لیتر مایعات در روز نیاز داشته و نیاز فراوانی به مقادیر قابل توجهی از فرآورده‌های خونی خواهد داشت (۴۰).

سایتوکین‌های شبه مغز استخوانی (Myeloid Cytokines) باعث ریکواری بهتر نوتروفیل‌ها در بیماران دچار Neutropenia خواهد شد. ۳ نوع سایتوکین شبه مغز استخوانی توسط FDA (Food and Drug Administration) که برای مدیریت بیماران تحت شیمی‌درمانی مبتلا به Neutropenia کاربرد دارند، تأیید شده است. این سایتوکین‌ها عبارت‌اند از: granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF) و granulocyte macrophage-colony-stimulating factor (GM-CSF) و Pegylated G-CSF. البته استفاده از این سایتوکین‌ها بعد از سوانح هسته‌ای توسط FDA تأیید نشده است، اما می‌توانند در مواقع ضروری مورد استفاده واقع شوند (۴۱).

در متاآنالیزی که داروی G-CSF به بیماران تحت شیمی‌درمانی برای درمان تومورهای صلب یا لنفوم بوده‌اند، این دارو توانست مرگ و میر را از ۲/۸٪ به ۱/۵٪ کاهش دهد. با اینکه مقدار خیلی زیادی

که هیچ امیدی برای بقا حتی با انجام بهترین مراقبت‌های درمانی موجود نخواهد بود. برخی نیز دچار آسیب‌های شدید و قابل کشته‌دیگری نظیر انواع جراحات، سوختگی‌ها و تروماها همراه با تابش‌گیری شده‌اند، که در این افراد نیز شانس بقا بسیار کم خواهد بود. مناسب‌ترین است که ابتدا با روش‌های دوزیمتری بیولوژیکی، دوز دریافتی بیمار بررسی شده و همچنین با توجه به علائم بیمار، نوع سندرم حاد تشعشعی وی مشخص شود. معمولاً می‌توان گفت تنها سندرمی که فرد شانس بقا خواهد داشت، سندرم حاد تشعشعی خونی است. در دوزهای بالاتر که سندرم‌های دیگری نیز بروز می‌کنند، شانس بقا بیمار وجود نخواهد داشت (۱۰ و ۲۲). پس از دسته‌بندی بیماران و با توجه به منابع موجود و در دسترس می‌بایست اقدام به انجام مراقبت‌های درمانی از بیماران مد نظر نمود. ضروری است که با توجه به منابع محلی و ملی برنامه‌ای جامع برای انجام مراقبت‌های درمانی و پشتیبانی کننده تهیه شود تا بتوان هنگام وقوع چنین حوادثی، استفاده بهینه‌ای از منابع موجود داشت، چرا که زمان انجام مراقبت‌های درمانی مؤلفه مهمی در اثرگذاری این مراقبت‌ها خواهد داشت. به عنوان مثال زمان تجویز سایتوکین‌ها یا آنتی‌بیوتیک‌ها برای اثر بخشی بهتر، ۲۴ ساعت اول پس از تابشدهی می‌باشد. وجود افراد آموزش دیده برای انجام این مراقبت‌ها ضروری می‌باشد. برنامه‌ای برای آموزش افرادی که بتوانند هنگام بروز چنین حوادثی وارد عمل شده و مراقبت‌های درمانی و پشتیبانی کننده از آسیب دیدگان را به انجام رسانند، ضروری به نظر می‌رسد. وجود بانک اطلاعاتی‌ای که شامل اطلاعات منابع در دسترس (میزان و نوع آن‌ها، مکان آن‌ها، درجه در دسترس بودن آن‌ها و...)، راهنمایی‌هایی برای انجام مراقبت‌های درمانی و پشتیبانی کننده و اطلاعات بیماران و آسیب دیدگان سوانح پرتویی باشد، می‌تواند بسیار کمک کننده واقع شود. باید یادآور شد که در این تحقیق آثار طولانی مدت تشعشع مانند سرطان زایی، تغییرات ژنتیکی، نقص ژنتیکی در نسل‌های آینده و... مورد بررسی قرار نگرفته‌اند و تنها اثرات کوتاه مدت تشعشع مد نظر بوده است.

خون‌سازی نموده بودند که نشان از منفعت اندک این روش دارد. در میان این ۳۱ بیمار، تنها ۲۰٪ از مرگ و میر به دلیل بیماری‌های مربوط به پیوند و میزبان بوده است (۴۶، ۴۷). بنابراین شواهدی که نشان دهد HSCT می‌تواند در انسان‌هایی که دچار تابش‌گیری شده‌اند، مفید واقع شود در دسترس نمی‌باشند.

بحث و نتیجه‌گیری

اثرات بیولوژیکی به وجود آمده به دنبال سوانح تشعشعی و انفجار هسته‌ای، سندرم‌های حاد تشعشعی را در پی دارند، معمولاً در انفجارهای هسته‌ای، سوختگی و جراحی نیز در بیشتر افراد همراه با آثار رادیوبیولوژیکی مشاهده می‌گردد که باعث تشدید اثرات کشته‌دیگری در آسیب دیدگان پرتویی خواهد شد. تابش‌گیری فردی بیش از ۲ Gy به کل بدن، باعث ایجاد سندرم‌های تابشی (آثار قطعی پرتو) خواهد شد که شامل سندرم خونی، سندرم سیستم گوارشی، سندرم پوستی و سندرم سیستم اعصاب مرکزی و عروقی می‌گردد. ایجاد و شدت این سندرم‌ها به فاکتورهایی نظیر دوز تابشی، آهنگ دوز، نوع پرتو تابشی (پرتو گاما، پرتو نوترونی، پرتو گاما همراه با نوترون و...)، حفاظت بخش‌هایی از بدن در برابر پرتو، سن، جنسیت، حساسیت ذاتی فرد به پرتو و اقدامات پزشکی بعدی برای درمان اثرات پرتوهای یونیزان بستگی دارد. مراقبت‌های درمانی و پشتیبانی کننده برای بهبود افراد آسیب دیده شامل استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها، نگهداری فرد در محیط استریل، انتقال خون و فرآورده‌های خونی، استفاده از سایتوکین‌های شبه مغز استخوانی برای فرد بیمار و HSCT می‌شود. به دلیل تعداد زیاد آسیب دیدگان بعد از یک انفجار هسته‌ای و محدود بودن منابع در دسترس برای امداد و مراقبت‌های بالینی، و همچنین محدودیت در دسترسی به آسیب دیدگانی که در نزدیکی محل وقوع انفجار قرار دارند، نمی‌توان این مراقبت‌ها را برای همه افراد آسیب دیده اجرا نمود. بنابراین نیاز است، ابتدا افرادی که باید این اقدامات را برای آن‌ها انجام داد، مشخص نمود. برخی از افراد به اندازه‌ای تابش دیده‌اند (دوزهای بیش از ۶ گری به تمام بدن)

References

- 1- Knebel AR, Coleman CN, Cliffer KD, Murrain-Hill P, McNally R, Oancea V, et al. Allocation of scarce resources after a nuclear detonation: setting the context. *Disaster Med Public Health Prep.* 2011;5 (S1): S20–31.
- 2- Hall EJ, Giaccia AJ. *Radiobiology for the Radiologist* [Internet]. Lippincott Williams & Wilkins; 2006 [cited 2016 May 3]. Available from: https://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=6HhjwRyqBzgC&oi=fnd&pg=PR7&dq=Radiobiology+for+the+Radiologist&ots=0ujzwGhnE_&sig=xJS0pQHyzO0VQik1BBSWDH4Gw-M
- 3- Fliedner TM, Dörr HD, Meineke V. Multi-organ involvement as a pathogenetic principle of the radiation syndromes: a study involving 110 case histories documented in SEARCH and classified as the bases of haematopoietic indicators of effect. *Br J Radiol* [Internet]. 2014 [cited 2016 May 3]; Available from: <http://www.birpublications.org/doi/full/10.1259/bjr/77700378>
- 4- Andrea L, Maher MA, CDR-USPHS C, Hick MD, John L, Hanfling MD, et al. Radiation Injury After a Nuclear Detonation: Medical Consequences and the Need for Scarce Resources Allocation. 2011 [cited 2016 May 3]; Available from: http://www.inovaideas.org/emergency_articles/7/
- 5- Dainiak N, Waselenko JK, Armitage JO, MacVittie TJ, Farese AM. The hematologist and radiation casualties. *ASH Educ Program Book.* 2003;2003 (1): 473–96.
- 6- Waselenko JK, MacVittie TJ, Blakely WF, Pesik N, Wiley AL, Dickerson WE, et al. Medical management of the acute radiation syndrome: recommendations of the Strategic National Stockpile Radiation Working Group. *Ann Intern Med.* 2004;140 (12): 1037–51.
- 7- Friesecke I, Beyrer K, Fliedner TM. How to cope with radiation accidents: the medical management. *Br J Radiol.* 2001;74 (878): 121–2.
- 8- Zajtchuk R, Jenkins DP, Walker RI, Cerveny TJ, Alt LA, Bogo V, et al. *Textbook of Military Medicine. Part 1. Warfare, Weaponry, and the Casualty. Volume 2. Medical Consequences of Nuclear Warfare* [Internet]. DTIC Document; 1989 [cited 2016 May 3]. Available from: <http://oai.dtic.mil/oai/oai?verb=getRecord&metadataPrefix=html&identifier=ADA278722>
- 9- Milyavsky M, Gan OI, Trottier M, Komosa M, Tabach O, Notta F, et al. A distinctive DNA damage response in human hematopoietic stem cells reveals an apoptosis-independent role for p53 in self-renewal. *Cell Stem Cell.* 2010;7 (2): 186–97.
- 10- Hick JL, Weinstock DM, Coleman CN, Hanfling D, Cantrill S, Redlener I, et al. Health care system planning for and response to a nuclear detonation. *Disaster Med Public Health Prep.* 2011;5 (S1): S73–88.
- 11- Cheadle WG, Pemberton RM, Robinson D, Livingston DH, Rodriguez JL, Polk Jr HC. Lymphocyte subset responses to trauma and sepsis. *J Trauma Acute Care Surg.* 1993;35 (6): 844–9.
- 12- Maldonado MD, Venturoli A, Franco A, Nunez-Roldan A. Specific changes in peripheral blood lymphocyte phenotype from burn patients. Probable origin of the thermal injury-related lymphocytopenia. *Burns.* 1991;17 (3): 188–92.
- 13- Fliedner TM, Graessle D, Meineke V, Dörr H. Pathophysiological principles underlying the blood cell concentration responses used to assess the severity of effect after accidental whole-body radiation exposure: an essential basis for an evidence-based clinical triage. *Exp Hematol.* 2007;35 (4): 8–16.
- 14- Anno GH, Young RW, Bloom RM, Mercier JR. Dose response relationships for acute ionizing-radiation lethality. *Health Phys.* 2003;84 (5): 565–75.
- 15- Ziqiang P, Binglin X. United nations scientific committee on the effects of atomic radiation (UNSCEAR) and its forty-ninth session. 2000 [cited 2016 May 3]; Available from: https://inis.iaea.org/search/search.aspx?orig_q=RN:32012014
- 16- Kishi HS, others. Effects of the “special bomb”: recollections of a neurosurgeon in Hiroshima, August 8–15, 1945. *Neurosurgery.* 2000;47 (2): 441–6.
- 17- Iijima S. Pathology of atomic bomb casualties. *Acta Pathol Jpn.* 1981;32: 237–70.
- 18- Dainiak N, Ricks RC. The evolving role of haematopoietic cell transplantation in radiation injury: potentials and limitations. *Br J Radiol* [Internet]. 2014 [cited 2016 May 3]; Available from: <http://www.birpublications.org/doi/full/10.1259/bjr/31003240>
- 19- ORISE: Radiation Emergency Assistance Center/Training Site (REAC/TS) [Internet]. [cited 2016 May 3]. Available from: <http://orise.orau.gov/reacts/>
- 20- Williams JP, Brown SL, Georges GE, Hauer-Jensen M, Hill RP, Huser AK, et al. Animal models for medical countermeasures to radiation exposure. *Radiat Res.* 2010;173 (4): 557–78.
- 21- Barbero AM, Frasc HF. Pig and guinea pig skin as surrogates for human in vitro penetration studies: a quantitative review. *Toxicol In Vitro.* 2009;23 (1): 1–13.
- 22- Hopewell JW. The skin: its structure and response to ionizing radiation. *Int J Radiat Biol.* 1990;57 (4): 751–73.
- 23- Haus E. Chronobiology of the mammalian response to ionizing radiation potential applications in oncology. *Chronobiol Int.* 2002;19 (1): 77–100.
- 24- Hall JE, White WJ, Lang CM. Acidification of drinking water: its effects on selected biologic phenomena in male mice. *Lab Anim Sci.* 1980;30 (4 Pt 1): 643–51.
- 25- Ledney GD, Elliott TB, Moore MM. Modulation of mortality by tissue trauma and sepsis in mice after radiation injury

- [Internet]. DTIC Document; 1992 [cited 2016 May 3]. Available from: <http://oai.dtic.mil/oai/oai?verb=getRecord&metadataPrefix=html&identifier=ADA253133>
- 26- Brooks JW, Evans EI, Ham Jr WT, Reid JD. The influence of external body radiation on mortality from thermal burns. *Ann Surg.* 1952;136 (3): 533.
 - 27- Alpen EL, Sheline GE. The combined effects of thermal burns and whole body x-irradiation on survival time and mortality. *Ann Surg.* 1954;140 (1): 113.
 - 28- BAXTER H, DRUMMOND JA, Stephens-Newsham LG, RANDALL RG. Studies on Acute Total Body Irradiation in Animals: 1. EFFECT OF STREPTOMYCIN FOLLOWING EXPOSURE TO A THERMAL BURN AND IRRADIATION. *Plast Reconstr Surg.* 1953;12 (6): 439–45.
 - 29- Korlof B. Infection of burns. I. A bacteriological and clinical study of 99 cases. II. Animal experiments; burns and total body x-irradiation. *Acta Chir Scand Suppl.* 1956;209: 1.
 - 30- Yan Y, Ran X, Wei S. Changes of immune functions after radiation, burns and combined radiation-burn injury in rats. *Chin Med Sci J Chung-Kuo Hsueh Ko Hsueh Tsa Chih/Chinese Acad Med Sci.* 1995;10 (2): 85–9.
 - 31- Mishima S, Yukioka T, Matsuda H, Shimazaki S. Mild hypotension and body burns synergistically increase bacterial translocation in rats consistent with a "two-hit phenomenon". *J Burn Care Res.* 1997;18 (1): 22–6.
 - 32- Whitnall MH, Elliott TB, Harding RA, Inal CE, Landauer MR, Wilhelmsen CL, et al. Androstenediol stimulates myelopoiesis and enhances resistance to infection in gamma-irradiated mice. *Int J Immunopharmacol.* 2000;22 (1): 1–14.
 - 33- Baranov AE, Guskova AK, Nadejina NM, Nugis Vy. Chernobyl experience: Biological indicators of exposure to ionizing radiation. *Stem Cells Dayt Ohio.* 1995;13: 69–77.
 - 34- MacVittie TJ, Farese AM, Jackson III W. Defining the full therapeutic potential of recombinant growth factors in the post radiation-accident environment: the effect of supportive care plus administration of G-CSF. *Health Phys.* 2005;89 (5): 546–55.
 - 35- Furth FW, Coulter MP, Miller RW, Howland JW, Swisher S. The Treatment of the Acute Radiation Syndrome with Aureomycin and Whole Blood [Internet]. Atomic Energy Project, Univ. of Rochester; 1952 [cited 2016 May 4]. Available from: <http://www.osti.gov/scitech/biblio/4376726>
 - 36- Perman V, CRONKITE EP, BOND VP, SORENSEN DK. The regenerative ability of hemopoietic tissue following lethal x-irradiation in dogs. *Blood.* 1962;19 (6): 724–37.
 - 37- Jackson DP, Sorensen DK, Cronkite EP, Bond VP, Fliedner TM. Effectiveness of transfusions of fresh and lyophilized platelets in controlling bleeding due to thrombocytopenia. *J Clin Invest.* 1959;38 (10 Pt 1-2): 1689.
 - 38- Ledney GD, Elliott TB. Combined injury: factors with potential to impact radiation dose assessments. *Health Phys.* 2010;98 (2): 145–52.
 - 39- Baranov A, Gale RP, Guskova A, Piatkin E, Selidovkin G, Muravyova L, et al. Bone marrow transplantation after the Chernobyl nuclear accident. *N Engl J Med.* 1989;321 (4): 205–12.
 - 40- Ishii T, Futami S, Nishida M, Suzuki T, Sakamoto T, Suzuki N, et al. Brief note and evaluation of acute-radiation syndrome and treatment of a Tokai-mura criticality accident patient. *J Radiat Res (Tokyo).* 2001;42 (Suppl): S167–82.
 - 41- Murrain-Hill P, Coleman CN, Hick JL, Redlener I, Weinstock DM, Koerner JF, et al. Medical response to a nuclear detonation: creating a playbook for state and local planners and responders. *Disaster Med Public Health Prep.* 2011;5 (S1): S89–97.
 - 42- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2007;25 (21): 3158–67.
 - 43- Neelis KJ, Hartong SC, Egeland T, Thomas GR, Eaton DL, Wagemaker G. The efficacy of single-dose administration of thrombopoietin with coadministration of either granulocyte/macrophage or granulocyte colony-stimulating factor in myelosuppressed rhesus monkeys. *Blood.* 1997;90 (7): 2565–73.
 - 44- Neelis KJ, Dubbelman YD, Qingliang L, Thomas GR, Eaton DL, Wagemaker G. Simultaneous administration of TPO and G-CSF after cytoreductive treatment of rhesus monkeys prevents thrombocytopenia, accelerates platelet and red cell reconstitution, alleviates neutropenia, and promotes the recovery of immature bone marrow cells. *Exp Hematol.* 1997;25 (10): 1084–93.
 - 45- Gourmelon P, Benderitter M, Bertho JM, Huet C, Gorin NC, De Revel P. European consensus on the medical management of acute radiation syndrome and analysis of the radiation accidents in Belgium and Senegal. *Health Phys.* 2010;98 (6): 825–32.
 - 46- Weisdorf D, Chao N, Waselenko JK, Dainiak N, Armitage JO, McNiece I, et al. Acute radiation injury: contingency planning for triage, supportive care, and transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12 (6): 672–82.
 - 47- Jackson IL, Vujaskovic Z, Down JD. Revisiting strain-related differences in radiation sensitivity of the mouse lung: recognizing and avoiding the confounding effects of pleural effusions. *Radiat Res.* 2010;173 (1): 10–20.