

# Radyodermatit Tedavisi: Geleneksel Derleme

## Radiodermatitis Treatment: Traditional Review

Özlem KRAL<sup>a,b</sup>, Sibel İLBASMIŞ TAMER<sup>a</sup>, Ülker GÜL<sup>c</sup>, Figen TIRNAKSIZ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji ABD, Ankara, Türkiye

<sup>b</sup>Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji ABD, Ağrı, Türkiye

<sup>c</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar ABD, Ankara, Türkiye

**ÖZET** Radyodermatit (RD); eritem, ödem, dermatit, deskuamasyon, nekroz gibi ciddi deri reaksiyonları şeklinde kendini gösteren, radyasyonun yaygın bir yan etkisidir. Radyasyon uygulanmasının ardından yaklaşık 90 gün içinde ortaya çıkan akut RD ve daha uzun süre sonra ortaya çıkabilen kronik RD olarak 2 farklı şekilde görülebilir. Semptomların hafifletilmesi, klinisyenlerin RD gelişimi riskini doğru bir şekilde değerlendirme ve deri hasarının boyutunu tahmin etmedeki tecrübesine dayanmaktadır. RD tanısı temel olarak klinik bulgulara dayanır ve bu amaçla çok sayıda tanısal araç mevcuttur. RD belirtilerinin derecelendirilmesi için farklı skorlama sistemleri kullanılmaktadır. RD, radyoterapi (RT) uygulanan kanser hastalarının yaklaşık %95’inde görülmektedir. Radyasyon uygulaması ile oluşan nemli deskuamasyon, nekroz ve ülserasyon gibi deri reaksiyonları, hastaların RT’ye uyumunu önemli ölçüde azaltır ve tedavi protokollerinin kesintiye uğramasına neden olur. Bu nedenle, RD’nin önlenmesi ve tedavisi için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Tedavi sırasında RD belirtileri gösteren derinin temizliğinin sabun ve su ile yapılması önerilmektedir. Tedavi seçenekleri arasında kortikosteroid ve gümüş sülfadiazin kullanımı yaygın olmakla beraber ilaç olarak değerlendirilmeyen topikal ürünler de bulunmaktadır. Merhem, yama, aerosol, emülsiyon, emüljel, hidrojel ve pat RD’yi tedavi etmek amacıyla üzerinde çalışılan veya ticari olarak var olan topikal dozaj şekilleridir. Bu derlemede, RD ile ilgili genel bilgiler verilmiş, olası tedavi seçenekleri derlenmiş; bu konuda farklı dozaj şekillerinin çalışıldığı makaleler ve patentler incelenmiştir.

**ABSTRACT** Radiodermatitis (RD) is a common side effect of radiation, seen as serious skin reactions such as erythema, edema, dermatitis, desquamation, necrosis. It can be seen in 2 different ways as acute RD that occurs approximately 90 days after the application of radiation and chronic RD that can occur after a longer period of time. Relief of symptoms is based on clinician’s experience in accurately assessing the risk of developing RD and estimating the extent of skin damage. The diagnosis of RD is mainly based on clinical findings and many diagnostic tools are available for this purpose. Different scoring systems are used for grading RD symptoms. RD occurs in approximately 95% of cancer patients undergoing radiotherapy (RT). Skin reactions such as moist desquamation, necrosis and ulceration caused by radiation application significantly reduce the compliance of patients to RT and cause interruption of treatment protocols. Therefore, many studies have been conducted for the prevention and treatment of RD. It is recommended to clean the skin that shows signs of RD during treatment with soap and water. Although the use of corticosteroids and silver sulfadiazine is common among the treatment options, there are also topical products that are not considered as drugs. Ointment, patch, aerosol, emulsion, emulgel, hydrogel, and paste are topical dosage forms studied or commercially available to treat RD. In this review, general information about RD was given and possible treatment options were compiled; In this regard, articles and patents on different dosage forms were examined.

**Anahtar Kelimeler:** Radyodermatit; dozaj formları; yara iyileşmesi

**Keywords:** Radiodermatitis; dosage forms; wound healing

Radyodermatit (RD), tedavi amaçlı radyasyon uygulanmasının [radyoterapi (RT)] bir sonucu olarak kanserli olmayan deri dokusunda meydana gelen morfolojik ve fonksiyonel değişiklikleri ifade eder.<sup>1</sup> RT uygulanan kanser hastalarının yaklaşık %95’inde dermatit, eritem ve ülserasyon gibi deri değişiklikleri ile karakterize RD geliştiği bildirilmiştir.<sup>2,3</sup>

Vücut kütlelerinin yaklaşık %16’sını oluşturan deri, vücudun en büyük organıdır.<sup>4</sup> Deri; epidermis, dermis ve deri altı dokusundan oluşur. Esas olarak epidermis, dış ortama karşı birincil bariyer görevi görür.<sup>5</sup> Dermis ise epidermin altında ve kıl folikülleri, sinirler, yağ bezleri, ter bezleri gibi deri eklerini barındırır. Dermis ayrıca derideki birçok fizyolojik

**Correspondence:** Özlem KRAL

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji ABD, Ankara, Türkiye

**E-mail:** ozlemculcu23@hotmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology.

**Received:** 24 Nov 2022

**Received in revised form:** 31 Jan 2023

**Accepted:** 06 Mar 2023

**Available online:** 09 Mar 2023

2146-9016 / Copyright © 2023 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

yanıtta aktif olarak katılan çok sayıda bağışıklık hücresi ve fibroblast hücrelerini içerir.<sup>4,6</sup> Radyasyona bağlı olarak bazal keratinositler, saç folikülleri ve kök hücreleri doğrudan zarar görür ve serbest radikaller oluşur. Bunun yanı sıra DNA’da geri dönüşümsüz hasar meydana gelir.<sup>6,7</sup> RT uygulanan deri alanına nötrofil, makrofaj ve lökosit gibi bağışıklık hücrelerinin birikmesi radyasyona bağlı deri hasarının “ayırt edici özelliği” olarak kabul edilir.<sup>8,9</sup>

Son 100 yıldır, tedavide ve girişimsel radyoloji gibi klinik uygulamalarda radyasyonun kullanımı yaygın olarak benimsenmiştir.<sup>10</sup> Geniş kullanım alanına sahip olan radyasyonun yan etkileri büyük endişeler yaratmaktadır. Meslekleri nedeni ile radyasyona maruz kalan çalışanlar; akut deri ülseri, RD ve deri kanseri gibi radyasyona bağlı ciddi deri hastalıkları açısından risk altındadırlar.<sup>11,12</sup> Radyasyonun yan etkilerini gösteren en dikkat çekici örnek ise 1986’daki Çernobil kazasıdır. Bu kazada yüksek dozda radyasyona maruz kalan 237 kurtarma işçisinin çoğunda çeşitli derecelerde RD meydana geldiği bildirilmiştir.<sup>13</sup>

Radyasyonla teşhis veya tedavi edilen hastaların yaşam kalitesi üzerinde önemli etkisi olan RD, hastalara verilen radyasyon dozunu sınırlayabilir ve bazen tedavinin kesilmesine neden olabilir.<sup>14</sup> Son yıllarda radyasyonun uygulanma tekniklerindeki gelişmelere rağmen hastalarda radyasyona bağlı deri hasarı meydana gelmektedir.<sup>1</sup> Tedavinin bu yan etkisi, zaten ciddi bir tanı ve şüpheli bir prognozla karşı karşıya olan hastalar üzerinde istenmeyen bir durum yaratır.<sup>15</sup>

Deri reaksiyonlarının şiddeti ve ilerlemesi, hem tedavi hem de risk faktörlerine bağlı olarak hastalar arasında büyük farklılıklar göstermektedir.<sup>16</sup> Şu anda RD’nin önlenmesi ve yönetiminde tam olarak belirlenmiş bir tedavi standardı/protokolü bulunmamaktadır.<sup>7</sup> Semptomların hafifletilmesi, klinisyenlerin RD gelişimi riskini doğru bir şekilde değerlendirme ve deri hasarının boyutunu tahmin etmedeki tecrübesine dayanmaktadır.<sup>15</sup> Bu derlemede, RD’nin klinik özellikleri, patolojisi, tedavi yöntemleri ile ilaç şekilleri hakkında genel bilgi verilecek ve RD ile ilgili yapılan çalışmalar ile alınan patentlerden bahsedilecektir.

## RD VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Radyasyona bağlı deri hasarı akut ve kronik olarak 2’ye ayrılır.<sup>17</sup> Akut deri hasarı, radyasyona maruz kaldıktan sonraki saatler ile haftalar arasında meydana gelirken; kronik deri hasarı, radyasyon maruziyetinden aylar ile yıllar sonra ortaya çıkabilir.<sup>6</sup>

### AKUT RADYASYONA BAĞLI DERİ HASARI

Radyasyon tedavisine başlandıktan sonraki 90 gün içinde ortaya çıkan deri değişiklikleri RD’nin akut formları olarak kabul edilir.<sup>3</sup> Radyasyon tedavisi sırasında reaktif oksijen türleri oluşur ve doku hasarı gelişir. Sonraki her bir radyasyon dozu uygulaması hasarı daha da artırır.<sup>2</sup> Akut RD ilk olarak eritem, saç dökülmesi ve pigmentasyon olarak kendini gösterir (Resim 1).<sup>6</sup> Tedavinin 3-6. haftasında, kümülatif radyasyon dozu 20 Graye (Gy) ulaşırsa, kuru deskuamasyon gelişebilir. Klinik olarak kuru deri görünümü ve kaşıntı ile karakterize bir durumdur. Deride toplam radyasyon dozu 40 Gy veya daha yüksek olduğunda nemli deskuamasyon olarak bilinen derinin çok hassas ve sızıntılı olduğu daha ciddi bir reaksiyon görülür.<sup>3</sup>

Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu (RTOG), akut radyasyona bağlı deri toksisitesini değerlendirmek için standart bir derecelendirme sistemi geliştirmiştir. Tablo 1’de bu skorlama sistemi özetlenmiştir.<sup>18</sup>



RESİM 1: Radyoterapi sonucu oluşan eritem.

**TABLO 1:** Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu akut radyodermatit sınıflandırması.<sup>6,18</sup>

Derece	Klinik görünüm
0	Değişiklik yok
1	Eritem, kuru deskuamasyon, saç/kıl kaybı
2	Parlak eritem, nemli deskuamasyon, ödem
3	Nemli deskuamasyon, ödem
4	Ülserasyon, kanama, nekroz

## KRONİK RADYASYONA BAĞLI DERİ DEĞİŞİKLİKLERİ

Kronik RD, düşük dozlarda radyasyona uzun süreli maruz kalındığında ortaya çıkar.<sup>19</sup> Bu deri reaksiyonları, radyasyon uygulamasının tamamlanmasından 90 gün sonra gelişir. Kronik değişiklikler arasında epidermal incelleme, dermal atrofi, vasküler hasar, ödem, fibröz doku oluşumu ve dermisin kalınlaşması yer alır.<sup>20</sup> Radyasyon uygulanmasından yaklaşık 1 yıl sonra, radyasyona maruz kalan deri incilir ve kan damarları azalır, bu da deriyi enfeksiyon veya travmaya daha duyarlı hâle getirir.<sup>1,6</sup> Bu durum zaman içinde gecikmiş ülserasyon, dermal nekroz, fibrozis veya telenjektazi ile kendini gösterebilir.<sup>6</sup>

## RD'NİN PATOFİZYOLOJİSİ

Radyasyon, enerji aktarımı yoluyla dokuya zarar verir. Bu enerji, serbest radikallerin oluşumuna neden olur. Serbest radikaller daha sonra protein, aminoasit, peptid gibi organizmanın kendi molekülleri ile reaksiyona girerek hücrede moleküler hasara neden olabilir. Hasar ilk olarak hücre ve hücre çekirdeği membranları ile DNA'da meydana gelir.<sup>1,21</sup> DNA hasarı apoptoz ve nekrozu içeren çeşitli hücre ölümlerine neden olur.<sup>21</sup> Bunun yanı sıra deri dokusunun protein, lipid ve karbonhidrat bileşenlerinde de değişiklikler olur.<sup>22</sup>

İlk RT seansından yaklaşık 2 hafta sonra, hasar görmüş bazal hücreler deri yüzeyine göç eder. Deri, bazal kök hücrelerin aktivitesini artırarak radyasyon hasarını telafi etmeye çalışır. Yeni hücreler eski hücrelerden daha hızlı çoğaldığında, deri kurur ve pul pul dökülmeye (kuru deskuamasyon) başlar. RT devam ettikçe, bazal tabaka yeterli yeni hücre üretmez duruma gelir ve bu nedenle epidermisin dış tabakasında ödem oluşmaya başlar.<sup>2</sup> Derinin diğer mekanik veya

kimyasal hasar biçimlerinden farklı olarak, radyasyona bağlı hasar, tedavi boyunca tekrarlar ve epidermal bariyerin iyileşmesinde gecikmeye neden olur.<sup>22,23</sup>

## RD'NİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN TANISAL ARAÇLAR

RD'nin hemen teşhis edilmesi ve zamanında tedaviye başlanması çok önemlidir.<sup>24</sup> Bu açıdan klinik değerlendirmede belirtilerin derecesinin saptanması önem kazanmaktadır. Değerlendirmede farklı skorlamalardan yararlandığı görülmektedir. Advers Olaylar İçin Ortak Terminoloji Kriterleri ve RTOG en yaygın kullanılan skorlama sistemleridir. Bununla birlikte, farklı skorlama sistemleri de bulunmaktadır.<sup>6</sup>

Bu değerlendirmeler sadece klinisyen değerlendirmelerine dayanmaktadır. Bu nedenle, Deri Toksikitesi Değerlendirme Aracı ve Skindeks-16 gibi hastanın fikrinin/görüşünün alındığı sonuçlara dayalı ölçümler de geliştirilmiştir.<sup>7,25</sup>

## RD İÇİN DERİ BAKIMI

RD'nin önlenmesi ve tedavisi için standart bir protokol bulunmamaktadır. Günümüzde rutin bir deri bakımı prosedürü olarak radyasyondan etkilenen derinin ılık su ve pH'si nötr pH'ye ayarlanmış sabunla yıkanması tavsiye edilir.<sup>26</sup> Sabun kullanımı, geçmişte bir tartışma konusu olmasına rağmen artık standart klinik uygulama olarak kabul edilmektedir.<sup>2</sup> İki büyük randomize kontrollü çalışma, sabun ve su ile yıkamanın, yıkama yapılmamasına kıyasla, önemli ölçüde kaşıntıyı azalttığı ve RTOG dermatit skorlarını da azalttığını göstermiştir.<sup>18,27</sup>

## RD İÇİN TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

RD'yi tedavi etmek üzere topikal ürünler sıklıkla kullanılmaktadır. Deriyi nemlendirmek, onarmak, olası hasarı önlemek için losyonlar, kremler veya jel gibi daha viskoz preparatlar kullanılabilir. Losyonlar, akıcı özellikte, düşük viskoziteli ve deriye uygulandığında yapısındaki suyu kaybetmesine bağlı olarak hafif bir serinlik hissi veren ilaç şekilleridir. Kremlerin büyük bir kısmı, su ile uzaklaştırılabilir ve deriden emilebilir su içinde yağ (yağ/su) emülsiyonlarıdır.<sup>1</sup> RD tedavisinde topikal olarak kullanılmak üzere de-

ğışık maddelerin/karışımların veya ilaç şekillerinin etkinliğini değerlendirmek için çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bununla birlikte RD'nin önlenmesinde, tedavisinde fikir birliğine varılmış bir tedavi yöntemi/protokolü bulunmamaktadır.<sup>28</sup>

RD'nin topikal tedavisinin yanı sıra sistemik tedavisi için de çok sayıda çalışma mevcuttur. Sistemik olarak çinko, oral enzimler, pentoksifilin, sükralfat, amifostin, pravastatin, melatonin, E ve A vitaminlerinin RD tedavisindeki etkileri incelenmiştir.<sup>8,29-34</sup> Oral ve topikal antibiyotiklerin bazıları da RT ile oluşmuş yanıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Hekimin önerisi doğrultusunda en etkili tedavi için topikal ve oral tedavi seçenekleri bir arada kullanılabilir.

### DERMATOLOJİK İLAÇ KULLANIMI

Topikal kortikosteroidler radyasyona bağlı sitokin artışını önleme özellikleri nedeniyle sıklıkla RD için reçete edilmektedir.<sup>17</sup> RD'nin önlenmesi ve tedavisinde topikal kortikosteroidlerin rolünü değerlendirmek için birçok çalışma yapılmıştır.<sup>23,35</sup> Plaseboya karşı mometazon furoat (%0,1) kullanımını karşılaştıran bir çalışmada, profilaktik kortikosteroid kullanımını destekleyen güçlü kanıtlar sunulmaktadır. Bu çalışmada, mometazon tedavi grubunda, plasebo kontrol grubuna göre ortalama hasar, yanma derecesi ve kaşıntı gibi dermal bulgulara önemli bir azalma görülmüştür.<sup>35</sup> Topikal kortikosteroid ve nemlendirici kullanımını karşılaştırmak amacıyla yapılan diğer bir çalışma sonucunda topikal betametazon kullanımının sadece nemlendirici kullanımına göre akut RD'yi azalttığı ve RT alan meme kanseri hastaları için önerilebileceği sonucuna varılmıştır.<sup>36</sup>

Kianinia ve ark. yaptıkları çalışmada, farklı potenslere sahip topikal kortikosteroidlerin veya nemlendirici kremlerin kullanımının akut radyasyon dermatitini önleyip önleyemeyeceğini değerlendirmek istemişlerdir. Bu çalışmada, 2 farklı kortikosteroid krem (hidrokortizon %1 veya mometazon %0,1) uygulanmasının günlük deri bakımı ve yumuşatıcı kullanımı ile karşılaştırıldığında, akut radyasyon dermatiti oluşum zamanı ve insidansı açısından anlamlı bir fark yaratmadığı gözlenmiştir.<sup>37</sup> Meme kanseri hastalarında RD'yi hafifletmek için mometazon kreminde kıyasla yeni bir formülasyon olan Dermolina-Kına kreminin etkinliği çift kör aktif kontrol

randomize klinik araştırma ile araştırılmıştır. Dermolina-Kına kreminin içeriğinde çeşitli bitki ekstreleri (kına, menekşe, badem, kabak, mersin bitkisi) ve kold krem bulunmaktadır. Çalışma sonunda hem Dermolina-Kına kremi ve hem de mometazon kreminin meme kanserli hastalarda RD semptomlarının şiddetini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Kıyaslamalı istatistiki değerlendirmede Dermolina-Kına kreminin, yanma ve kaşıntıyı hafifletmede mometazon kreminden önemli ölçüde üstün olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>38</sup>

Gümüş sülfadiazin, topikal antibakteriyel krem olarak 2. ve 3. derece yanıklar için kullanılır. Hemati ve ark.nın yaptıkları çalışmada, radyasyon alan meme kanseri hastalarında gümüş sülfadiazin tedavisi ile RTOG deri hasarı skorlarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur.<sup>39</sup> Gümüş içeren naylon pansumanlar da geleneksel olarak klinik uygulamada yanık veya yara pansumanı olarak kullanılmaktadır. Son zamanlardaki bazı çalışmalar, gümüş içeren naylon pansumanın radyasyona bağlı deri hasarının kontrol altında tutulmasına yardımcı olduğunu göstermiştir.<sup>40</sup>

Bir çalışmada antiinflamatuvar sitokinlerin, interlekinlerin ve büyüme faktörünün RD tedavisinde kullanılabilir olacak moleküller olabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada ilgili moleküller 3. derece RD'ye sahip 49 yaşındaki bir hasta üzerinde kullanılmıştır. Çalışma sonucu ağrıda önemli bir azalma olduğu ve neredeyse hiç iz bırakmadan hızlı ve düzenli bir iyileşme sağlandığı belirtilmiştir. Sonuçlar doğrultusunda akut RD tedavisinde rejeneratif proteinlerin tedavideki yerini ortaya çıkarmak için daha fazla çalışma yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.<sup>41</sup>

Doksepin hidroklorür (%5) içeren Kold krem ile sadece Kold kremin karşılaştırıldığı bir çalışmada, etkin maddeli kremin akut dermatit oluşumunu (2. derece veya daha yüksek), plaseboya göre önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur. Sonuç olarak doksepin içeren kremin RD'de profilaktik etkiye sahip olduğu, ağrı ve tahrişi azalttığı saptanmıştır.<sup>42</sup>

### ETKİN MADDE İÇERMEYEN TOPIKAL ÜRÜN KULLANIMI

İlaç olarak değerlendirilmeyen ancak kalendula, *Aleo vera*, kateşin, sarıpatya, b-sitosterol gibi bitkisel

maddeleri içeren değişik dermal ürünlerin RD tedavisinde etkisini incelemek için de çalışmalar yapılmıştır.<sup>43-47</sup> Bu çalışmalara bakıldığında kalendula, kateşin ve b-sitosterol'ün potansiyel olarak yararlı olduğu bulunmuştur. *Aloe vera* (%98) jel ve su bazlı bir losyonun karşılaştırıldığı bir çalışmada hasta tarafından bildirilen semptomların giderilmesinde *aleo vera* jelin su bazlı losyona göre daha az etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>44</sup>

Hyaluronik asit (HA), granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör, epidermal büyüme faktörü gibi endojen ajanlar ile de çok sayıda çalışma yapılmış ve RD tedavisi üzerine etkileri incelenmiştir.<sup>48-50</sup> Çalışmalar tutarlı sonuçlar vermese de bu endojen ajanların potansiyel olarak RD tedavisinde yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır.<sup>51</sup>

HA'nın RD'deki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; HA, diğer topikal maddelerden (fitosterol, omega-3, 6, 9 ve E vitamini) daha iyi bir etki oluşturmuş ve deskuamasyonun görülme olasılığını azaltmıştır. HA'nın, doğal bir madde olması ve belirgin bir yan etki göstermemesi nedeniyle uygun bir seçenek olarak önerilebileceği sonucuna varılmıştır.<sup>52</sup>

Başka bir çalışmada da baş ve boyun kanseri hastalarında akut radyasyon dermatitini önlemek için papatya ekstresi jelinin güvenliği ve potansiyel etkinliği üre kremine kıyasla değerlendirilmiştir. Üre kremi kullanan grupta kaşıntı, yanma ve hiperpigmentasyonun daha fazla görüldüğü bildirilmiş; bununla beraber papatya jelinin radyasyon dermatitinin oluşumunu azaltma veya geciktirmedeki etkisini doğrulamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.<sup>53</sup>

Kahverengi deniz yosununda bulunan florotanin gibi aktif yapıların, antiinflamatuvar aktivite gösterdiği bilinmektedir ancak bunların tıbbi kullanımları oldukça sınırlıdır. İn vivo olarak RD oluşturulmuş farelerde florotaninlerin etkisi araştırılmıştır. Susam yağında 2 farklı konsantrasyonda (%0,05 ve %0,5) florotaninler çözülmüş ve radyasyon tedavisinin yapıldığı gün topikal olarak uygulanmıştır. Çalışma sonucu, topikal florotanin uygulamasının oksidatif stresi ve inflamatuvar sinyali baskılayarak RD semptomlarını hafifletebileceği gösterilmiştir.<sup>54</sup>

## TİCARİ ÜRÜNLERİN KARŞILAŞTIRILDIĞI ÇALIŞMALAR

Yara iyileştirici olarak kullanılan Biafine (Trolamin) (Medix Pharmaceuticals, Tampa, Florida), 1995 yılında yara örtüsüne emdirilen emülsiyon olarak Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmış bir üründür. Bu ürün radyasyona bağlı dermatit için yirmi yıldır kullanılmaktadır.<sup>55</sup> Bu steroid olmayan antiinflamatuvar ürünle ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Çalışmalarda genel olarak RD derecesini azaltma üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı bulunmuştur.

Birçok hekim RD tedavisinde, akut RT ile oluşan deri reaksiyonlarını iyileştirmek için dekspantenol krem yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak Lökkevik ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada ise radyasyona bağlı deri reaksiyonlarını iyileştirmek için Bepanthen krem kullanmanın klinik olarak önemli bir yarar göstermediği sonucuna varılmıştır.<sup>56</sup>

Radyasyon dermatitini ve ilişkili ağrıyı azaltmak için 191 meme kanseri hastasında kurkumin içeren dermal preparatın, nemlendirici krem olarak kullanılan HPR Plus™ (PruGen, Scottsdale, AZ)'nin ve plasebonun profilaktik etkinliğini karşılaştırmak amacıyla bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada, RT'nin ilk gününden başlayarak tedavinin tamamlanmasından 1 hafta sonrasına kadar RT uygulanan alana günde 3 kez ilgili topikal ürün uygulanmıştır. Sonuç olarak, topikal kurkumin ile profilaktik tedavinin, hastalarda deri reaksiyonlarını ve ağrıyı en aza indirmede etkili olabileceği gözlenmiştir.<sup>57</sup>

Arjinin içeren Flamigel RT® (Flen Health, Birleşik Krallık), radyasyonla ilişkili dermatitin topikal tedavisi için özel olarak formüle edilmiş hidroaktif bir kolloid jeldir. Deriye uygulandığında, Flamigel RT® cildi RT'ye bağlı hasar ve bozulmadan koruyan bir bariyer sağlar. İçeriğindeki hidrokolloid, jelin nemlendirici özelliklerini artırır ve arjininle beraber yara iyileşmesini hızlandırır. Ürünün RD'de ne kadar etkili olduğunu araştırmak için RT uygulanan 108 hasta üzerinde bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Flamigel RT®'nin radyasyona bağlı deri reaksiyonlarında etkili olduğu ve günde 2-6 kez kullanılmasından sonra herhangi bir yan etki oluşturmadığı bildirilmiştir.<sup>58</sup>

Xonrid® (Gala Pharma, Meksika), RD için özel olarak tasarlanmış topikal ticari bir jeldir. İlgili deri bölgesine uygulandığında, koruyucu bir film oluşturur ve trans-epidermal su kaybını azaltır. Bu filmin oluşumundan sorumlu bileşen, esas olarak optimal bir nemlendirme etkisinin elde edilmesine yardımcı olan HA'dır. Ayrıca formülasyonda glukonolakton ve ksantan zımkı da kullanılmıştır. Özellikle, glukonolakton higroskopik etkisi nedeniyle güçlü nemlendirme özelliğine sahip bir polihidroksi asittir. Yapılan çalışmada, yüksek dereceli radyasyon dermatitini en aza indirgeyebildiği ve geciktirebildiği gösterilmiştir.<sup>59</sup> Ayrıca Hong ve ark. tarafından alınan bir patentte glisirizik asit, glisiretinik asit veya bunun tuzu ve kitosan içeren bir jel formülasyonu geliştirilmiştir. Formülasyonun etkinliği hayvan çalışmasıyla değerlendirilmiş ve iyi bir terapötik etkiye sahip, güvenli, toksik olmayan bir preparat olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>60</sup>

Meme RT'si alan hastalarda film oluşturucu bir silikon jelin (StrataXRT®-Stratpharma AG, İsviçre) topikal kullanımının nemlendirici bir kremeye (X-derm®-Pharmbio Korea Inc., Kore) kıyasla radyasyon dermatitini azaltıp azaltmadığının değerlendirildiği bir çalışma yapılmıştır. StrataXRT® kullanımının, objektif olarak ölçülen fizyolojik deri parametreleri açısından radyasyon dermatitini azaltabildiği sonucuna varılmıştır.<sup>61</sup> Yumuşak silikon ile kaplanmış esnek poliamid film şeklinde hazırlanmış diğer bir ticari ürün olan Mepitel® filminin (Mölnlycke Healthcare LTD, İsveç) uygulanabilirliğinin ve etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışma yapılmıştır. Bu ürün steril, şeffaf, hava geçirgenliği olan, yapışabilir film şeklindedir. Mepitel® filminin 3. derece RD'yi tamamen engellediği belirtilmiş ancak RD için standart profilaksiye karşı etkinliğini doğrulamak amacıyla daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>62</sup>

RD tedavisi için 3 etkili yapı (glukan, hidroksiprolisilan C, matrixyl) içeren ve ticari bir ürün olan Thêta-Cream® (TheraCosm GmbH, Almanya) içeriğindeki glukan, makrofajların fagositozunu ve oksidatif stresi azaltan biyolojik ajandır. Hidroksiprolisilan C, serbest oksijen radikallerine karşı derinin duyarlılığını azaltır; lipidlerin ve kollajen liflerinin yeniden düzenlenmesine yardımcı olur.

Matrixyl ise kollajen I, III ve IV'ün sentezini teşvik eder. Thêta-Cream®'in kullanıldığı bir çalışmada, karşılaştırmak amacıyla Bepanthol® losyon (Bayer, Almanya) kullanılmış ve Thêta-Cream®'in herhangi bir avantaj sağlamadığı gösterilmiştir.<sup>63</sup>

## ÜRÜN GELİŞTİRME ÇALIŞMALARI

RD tedavisinde kullanılmak üzere farklı polimerler, farklı etkin maddeler ve farklı bitkisel ekstraktlar kullanılarak geliştirilmiş ve ticarileşmeye aday olacak ürünler bulunmaktadır. Bu bölümde bu preparatlar anlatılarak etkinlikleri kıyaslanmaya çalışılmıştır.

Kyritsi ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada, elektrospinning yöntemi ile *Pinus halepensis* kabuğu ekstresi yüklü mikro/nanofiberlerden oluşan yama şeklinde bir yara örtüsü üretilmiş ve RD'yi önleme etkinliği açısından klinik olarak test edilmiştir. Yara örtüsünün klinik etkinliği değerlendirilmiş, yamanın önemli antiinflamatuvar aktivite gösterdiği ve radyasyon tedavisinin tamamlanmasından 1 ay sonra çoğu RD belirtilerini normal seviyelere geri getirdiği saptanmıştır.<sup>64</sup>

Garbuio ve ark. tarafından kitosan kaplı papatya ekstresi mikropartiküllerini içeren topikal bir formülasyon geliştirilmiş ve daha sonra meme kanserli kadınlarda RD'nin görülme sıklığına ve derecesine etkisi klinik olarak değerlendirilmiştir. Geliştirilen formülasyon ile kontrol grubu arasında herhangi bir derecedeki RD'yi azaltmada anlamlı bir fark gözlemlenmemesine rağmen RD'nin tedavisi için lokal semptomlarını azaltmada etkili olabileceği belirtilmiştir.<sup>65</sup>

Yapılan bir çalışmada, geleneksel Çin tıbbına göre çeşitli bitki ekstraktları (hanımeli, melek otu, meyan kökü, altın çanak, karahindiba) içeren bir pat formülasyonu hazırlanmış ve topikal olarak uygulanmıştır. Çalışmada hazırlanan formülasyonun, baş ve boyun kanserli hastalara uygulanan RT'nin neden olduğu akut RD'yi etkili bir şekilde hafiflettiği sonucuna varılmıştır.<sup>66</sup>

He ve ark. tarafından alınan patentte bir emülsiyon-jel preparatı geliştirilmiştir. Preparat, lokal anestetik bir madde (lidokain/tetrakain), glukokortikoid, yağ fazı (morina karaciğeri yağı, zeytinyağı veya E vitamini), hidrojel polimer, antienfeksiyöz ajan (lin-

komisin), alkol ve sudan oluşmaktadır. Emülsiyon-jel preparatının, tümörü bulunan hastaların RT sırasında/sonrasındaki deri reaksiyonu için önemli bir koruma özelliği ve tedavi etkinliği sağladığı belirtilmiştir. Preparatın enfeksiyonu azalttığı, ağrıyı hafiflettiği, hastanın yara iyileşmesini hızlandırdığı ve deri hasarını onardığı bildirilmiştir.<sup>67</sup>

Guglielmini ve ark., RD tedavisi için aldıkları patentte kolay uygulanabilen, yağlı olmayan ve hemen rahatlama sağlayan bir su/yağ emülsiyonu geliştirmişlerdir. Emülsiyon formülasyonu vitamin C, ekinezya ekstresi, lesitin, trehaloz, seramit, polifenol, karbomer ve su içermektedir. ELISA testi ve vasküler endotelial büyüme faktörü analizi yapılarak formülasyonunun etkinliği in vitro olarak değerlendirilmiştir. Emülsiyonun, proinflatuar ajanların artışını %34 oranında azalttığı ve toksik olmadığı belirtilmiştir.<sup>68</sup> RD tedavisi için geliştirilen başka bir emülsiyon formülasyonunda ise tatlı badem yağı, zeytinyağı, pirinç kepeği yağı, süt proteini, *A. vera*, E vitamini ve allantoin kullanılmıştır. Allantoin içeren yağ bazlı emülsiyon, su bazlı krem ile karşılaştırıldığında 5. haftaya kadar deri hasarını azaltmada benzer etkiler göstermiş ancak radyasyon tedavisinin ilerleyen haftalarında (6. hafta ve sonrası) daha az etkili olduğu saptanmıştır.<sup>69</sup>

Xiao ve ark. 2006 yılında aldıkları bir patentte RD tedavisi için bir krem formülasyonu geliştirmişlerdir. Formülasyonun bileşiminde etkili yapı olarak *A. vera* özleri ve susam yağı bulunmaktadır. Formülasyonun deri gerginliğini azalttığı ve yara iyileşmesini hızlandırdığı, aynı zamanda RT uygulamasını engellemediği belirtilmiştir.<sup>70</sup> Diğer bir patentte Zu ve ark. da buna benzer bir formülasyon geliştirmişlerdir. Formülasyonun emilim ve deriye yayılabilme özelliğinin iyi olduğu ve RD'nin ortaya çıkma süresini geciktirdiği gösterilmiştir.<sup>71</sup>

Hu ve ark. tarafından 2016 yılında alınan bir patentte RD tedavisi için yama formülasyonu geliştirilmiştir. Yama bir sırt tabakası, bir jel tabakası ve koruyucu özellikte olan bir ayırma tabakası bulunmaktadır. Jel tabakası, bazı bitki ekstreleri (hanımeli özü, aloe özü, kamelya yağı, borneol) ve bir jel matris polimerinden oluşmaktadır. Geliştirilen formülasyon 2 hasta grubunda akut radyasyon dermatiti

oluşma zamanı açısından karşılaştırılmış ve yamayı kullanan hastaların akut radyasyon dermatitinde kontrol grubuna göre semptomları önemli ölçüde daha geç oluşturduğu görülmüştür. Sonuç olarak formülasyonun akut RD'yi önleyebileceği ve geciktirilebileceği ayrıca 2. derece ve 3. derece RD'nin ortaya çıkma oranını azaltabileceği sonucuna varılmıştır.<sup>72</sup>

Başka patentte Wang ve ark. süperoksit dismutaz ve kollajenin kullanıldığı bir formülasyon geliştirmişlerdir. Bir grup hasta üzerinde uygulandığında preparatın radyasyon tedavisi veya diğer nedenlerden dolayı oluşan ve deri tarafından üretilen radikal oksijen türevlerinin yok edilmesini sağladığı belirtilmiştir.<sup>73</sup>

Huanchen ve ark. aldıkları patent çalışmasında, poliriboinosinik asit, A vitamini ve gama-orizanol (pirinç kepeği yağı) içeren bir formülasyon geliştirmişlerdir. Geliştirilen formülasyonun hem akut RD hem de kronik RD üzerinde etkili olduğu kanıtlanmıştır. Formülasyonun sağlıklı dokulara herhangi bir zarar vermediği saptanmış; antialerjik, analjezik ve deri iyileşmesini teşvik eden etkilere sahip olduğu belirtilmiştir.<sup>74</sup>

Song ve ark., RD'yi tedavi etmek için metformin hidroklorür ve üridin triasetat içeren bir jel preparatı için bir patent çalışması gerçekleştirmişlerdir. Formülasyonun RD üzerinde iyileştirme etkisine sahip olduğu gözlenmiştir ve dermal metformin hidroklorürün yüksek dozunun, diyabetik olmayan hastalar veya düşük kan şekeri olan hastalarda olumsuz etkiye neden olmadığı sonucuna varılmıştır.<sup>75</sup>

## SONUÇ

RD, RT alan hastalar veya mesleki açıdan radyasyona maruz kalmak zorunda olan kişiler için hayat kalitesini etkileyen önemli ve çözüme kavuşturulması gereken bir sorundur. RD hasta uyuncunu azaltarak RT'nin kesilmesine neden olabilir. RD'nin tedavisi için farklı ilaç ve ürünlerle çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bununla beraber yapılan çalışmaların çelişkili sonuçlar verdiği görülmektedir. Şu anda RD için belirlenen standart bir tedavi yöntemi yoktur. Bu nedenle etkili formülasyon çalışmaları yapılarak, özellikle yeni ve daha farklı dozaj şekilleri kullanılarak tedavi etkinliğinin artırılması gerekmektedir.

### Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi

bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Özlem Kral, Figen Turnaksız, Sibel İlbasmış Tamer; **Tasarım:** Özlem Kral, Figen Turnaksız, Sibel İlbasmış Tamer; **Denetleme/Danışmanlık:** Figen Turnaksız, Sibel İlbasmış Tamer, Ülker Gül; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Özlem Kral, Figen Turnaksız, Sibel İlbasmış Tamer; **Analiz ve/veya Yorum:** Özlem Kral, Figen Turnaksız, Sibel İlbasmış Tamer, Ülker Gül; **Kaynak Taraması:** Özlem Kral, Figen Turnaksız, Sibel İlbasmış Tamer; **Makalenin Yazımı:** Özlem Kral, Figen Turnaksız, Sibel İlbasmış Tamer, Ülker Gül; **Eleştirel İnceleme:** Ülker Gül, Figen Turnaksız, Sibel İlbasmış Tamer.

## KAYNAKLAR

- Mendelsohn FA, Divino CM, Reis ED, Kerstein MD. Wound care after radiation therapy. *Adv Skin Wound Care.* 2002;15(5):216-24. [Crossref] [PubMed]
- Singh M, Alavi A, Wong R, Akita S. Radiodermatitis: a review of our current understanding. *Am J Clin Dermatol.* 2016;17(3):277-92. [Crossref] [PubMed]
- McQuestion M. Evidence-based skin care management in radiation therapy. *Semin Oncol Nurs.* 2006;22(3):163-73. [Crossref] [PubMed]
- D'Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A, Scott T. UV radiation and the skin. *Int J Mol Sci.* 2013;14(6):12222-48. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Wang Y, Tu W, Tang Y, Zhang S. Prevention and treatment for radiation-induced skin injury during radiotherapy. *Radiat Med Prot.* 2020;1(2):60-8. [Crossref]
- Ryan JL. Ionizing radiation: the good, the bad, and the ugly. *J Invest Dermatol.* 2012;132(3 Pt 2):985-93. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Berthelet E, Truong PT, Musso K, Grant V, Kwan W, Moravan V, et al. Preliminary reliability and validity testing of a new Skin Toxicity Assessment Tool (STAT) in breast cancer patients undergoing radiotherapy. *Am J Clin Oncol.* 2004;27(6):626-31. [Crossref] [PubMed]
- Holler V, Buard V, Gaugler MH, Guipaud O, Baudelin C, Sache A, et al. Pravastatin limits radiation-induced vascular dysfunction in the skin. *J Invest Dermatol.* 2009;129(5):1280-91. [Crossref] [PubMed]
- Müller K, Meineke V. Radiation-induced alterations in cytokine production by skin cells. *Exp Hematol.* 2007;35(4 Suppl 1):96-104. [Crossref] [PubMed]
- Grimm J, LaCouture T, Croce R, Yeo I, Zhu Y, Xue J. Dose tolerance limits and dose volume histogram evaluation for stereotactic body radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys.* 2011;12(2):3368. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Lee J, Kim J. Physical agents and occupational disease compensation: noise, vibration, radiation, and other physical agents. *J Korean Med Sci.* 2014;29 Suppl(Suppl):S72-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Wang FR, Fang QQ, Tang WM, Xu XS, Mahapatra T, Mahapatra S, et al. Nested case-control study of occupational radiation exposure and breast and esophagus cancer risk among medical diagnostic X ray workers in Jiangsu of China. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(11):4699-704. [Crossref] [PubMed]
- Steinert M, Weiss M, Gottlöber P, Belyi D, Gergel O, Bebeskova V, et al. Delayed effects of accidental cutaneous radiation exposure: fifteen years of follow-up after the Chernobyl accident. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(3):417-23. [Crossref] [PubMed]
- Haruna F, Lipsett A, Marignol L. Topical Management of acute radiation dermatitis in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res.* 2017;37(10):5343-53. [Crossref] [PubMed]
- Baines CR, McGuinness W, O'Rourke GA. An integrative review of skin assessment tools used to evaluate skin injury related to external beam radiation therapy. *J Clin Nurs.* 2017;26(7-8):1137-44. [Crossref] [PubMed]
- Robijns J, Lodewijckx J, Mebis J. Photobiomodulation therapy for acute radiodermatitis. *Curr Opin Oncol.* 2019;31(4):291-8. [Crossref] [PubMed]
- Hymes SR, Strom EA, Fife C. Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment 2006. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(1):28-46. [Crossref] [PubMed]
- Rosenthal A, Israilevich R, Moy R. Management of acute radiation dermatitis: a review of the literature and proposal for treatment algorithm. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(2):558-67. [Crossref] [PubMed]
- Bourgeois JF, Gourgou S, Kramar A, Lagarde JM, Gall Y, Guillot B. Radiation-induced skin fibrosis after treatment of breast cancer: profilometric analysis. *Skin Res Technol.* 2003;9(1):39-42. [Crossref] [PubMed]
- Wong RK, Bensadoun RJ, Boers-Doets CB, Bryce J, Chan A, Epstein JB, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute and late radiation reactions from the MASCC Skin Toxicity Study Group. *Support Care Cancer.* 2013;21(10):2933-48. [Crossref] [PubMed]
- Zhang S, Wang W, Gu Q, Xue J, Cao H, Tang Y, et al. Protein and miRNA profiling of radiation-induced skin injury in rats: the protective role of peroxiredoxin-6 against ionizing radiation. *Free Radic Biol Med.* 2014;69:96-107. [Crossref] [PubMed]
- Hegedus F, Mathew LM, Schwartz RA. Radiation dermatitis: an overview. *Int J Dermatol.* 2017;56(9):909-14. [Crossref] [PubMed]
- Schmuth M, Sztankay A, Weinlich G, Linder DM, Wimmer MA, Fritsch PO, et al. Permeability barrier function of skin exposed to ionizing radiation. *Arch Dermatol.* 2001;137(8):1019-23. [PubMed]
- Koenig TR, Wolff D, Mettler FA, Wagner LK. Skin injuries from fluoroscopically guided procedures: part 1, characteristics of radiation injury. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;177(1):3-11. [Crossref] [PubMed]
- He Z, Lu C, Chren MM, Zhang Z, Li Y, Ni X, et al. Development and psychometric validation of the Chinese version of Skindex-29 and Skindex-16. *Health Qual Life Outcomes.* 2014;12:190. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Spasić B, Jovanović M, Golušin Z, Ivanov O, Tešanović D. Radiodermatitis-review of treatment options. *Serbian J Dermatology Venereol.* 2019;10(3):71-81. [Crossref]



27. Roy I, Fortin A, Laroche M. The impact of skin washing with water and soap during breast irradiation: a randomized study. *Radiother Oncol.* 2001;58(3):333-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Zhang Y, Zhang S, Shao X. Topical agent therapy for prevention and treatment of radiodermatitis: a meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2013;21(4):1025-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Ertekin MV, Tekin SB, Erdogan F, Karşlioglu I, Gepdiremen A, Sezen O, et al. The effect of zinc sulphate in the prevention of radiation-induced dermatitis. *J Radiat Res.* 2004;45(4):543-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Gujral MS, Patnaik PM, Kaul R, Parikh HK, Conradt C, Tamhankar CP, et al. Efficacy of hydrolytic enzymes in preventing radiation therapy-induced side effects in patients with head and neck cancers. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2001;47 Suppl:S23-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Magnusson M, Höglund P, Johansson K, Jönsson C, Killander F, Malmström P, et al. Pentoxifylline and vitamin E treatment for prevention of radiation-induced side-effects in women with breast cancer: a phase two, double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial (Ptx-5). *Eur J Cancer.* 2009;45(14):2488-95. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Lievens Y, Haustermans K, Van den Weyngaert D, Van den Bogaert W, Scalliet P, Hutsebaut L, et al. Does sucralfate reduce the acute side-effects in head and neck cancer treated with radiotherapy? A double-blind randomized trial. *Radiother Oncol.* 1998;47(2):149-53. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Kouvaris JR, Kouloulas VE, Vlahos LJ. Amifostine: the first selective-target and broad-spectrum radioprotector. *Oncologist.* 2007;12(6):738-47. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Martella S, Rietjens M, Lohsiriwat V, Lazzari R, Vavassori A, Jereczek B, et al. Acute radiation dermatitis in breast cancer: topical therapy with vitamin E acetate in lipophilic gel base. *Ecancermedscience.* 2010;4:190. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
35. Miller RC, Schwartz DJ, Sloan JA, Griffin PC, Deming RL, Anders JC, et al. Mometasone furoate effect on acute skin toxicity in breast cancer patients receiving radiotherapy: a phase III double-blind, randomized trial from the North Central Cancer Treatment Group N06C4. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(5):1460-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
36. Uysal B, Gamsiz H, Dincoglan F, Demiral S, Sager O, Dirican B, et al. Comparative evaluation of topical corticosteroid and moisturizer in the prevention of radiodermatitis in breast cancer radiotherapy. *Indian J Dermatol.* 2020;65(4):279-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
37. Kianinia M, Roayaei M, Mahdavi H, Hemati S. A double-blind randomized trial on the effectiveness of mometasone 0.1% cream and hydrocortisone 1% cream on the prevention of acute radiation dermatitis in breast cancer patients following breast conserving surgery. *Middle East J Cancer.* 2021;12(3):406-14. [[Link](#)]
38. Pasalar M, Ahadi B, Mirzaei HR, Buentzel J, Ardestani MM, Kamian S, et al. Comparing the efficacy of dermolina-henna cream with mometasone cream in improving radiodermatitis amongst patients with breast cancer: a randomized active-control double-blind clinical trial. *Research Square.* 2021:1-14. [[Crossref](#)]
39. Hemati S, Asnaashari O, Sarvzadeh M, Motlagh BN, Akbari M, Tajvidi M, et al. Topical silver sulfadiazine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. *Support Care Cancer.* 2012;20(8):1613-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Niazi TM, Vuong T, Azoulay L, Marijnen C, Bujko K, Nasr E, et al. Silver clear nylon dressing is effective in preventing radiation-induced dermatitis in patients with lower gastrointestinal cancer: results from a phase III study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(3):e305-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Vadari G, Angelo-Khattar A. A fibroblast-derived human growth factor preparation for the management of acute radiodermatitis: a case report. *Int Med Case Rep J.* 2020;13:691-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
42. Shariati L, Amouheidari A, Najji Esfahani H, Abed A, Haghjooy Javanmard S, Laher I, et al. Protective effects of doxepin cream on radiation dermatitis in breast cancer: a single arm double-blind randomized clinical trial. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(9):1875-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
43. Pommier P, Gomez F, Sunyach MP, D'Hombres A, Carrie C, Montbarbon X. Phase III randomized trial of Calendula officinalis compared with trolamine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(8):1447-53. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Heggie S, Bryant GP, Tripcony L, Keller J, Rose P, Glendenning M, et al. A Phase III study on the efficacy of topical aloce vera gel on irradiated breast tissue. *Cancer Nurs.* 2002;25(6):442-51. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Zhao H, Zhu W, Jia L, Sun X, Chen G, Zhao X, et al. Phase I study of topical epigallocatechin-3-gallate (EGCG) in patients with breast cancer receiving adjuvant radiotherapy. *Br J Radiol.* 2016;89(1058):20150665. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
46. Ferreira EB, Ciol MA, Vasques CI, Bontempo Pde S, Vieira NN, Silva LF, et al. Gel of chamomile vs. urea cream to prevent acute radiation dermatitis in patients with head and neck cancer: a randomized controlled trial. *J Adv Nurs.* 2016;72(8):1926-34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Geara FB, Eid T, Zouain N, Thebian R, Andraos T, Chehab C, et al. Randomized, prospective, open-label Phase III trial comparing mebo ointment with biafine cream for the management of acute dermatitis during radiotherapy for breast cancer. *Am J Clin Oncol.* 2018;41(12):1257-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Kirova YM, Fromantin I, De Rycke Y, Fourquet A, Morvan E, Padiglione S, et al. Can we decrease the skin reaction in breast cancer patients using hyaluronic acid during radiation therapy? Results of phase III randomised trial. *Radiother Oncol.* 2011;100(2):205-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Kouvaris JR, Kouloulas VE, Plataniotis GA, Balafouta EJ, Vlahos LJ. Dermatitis during radiation for vulvar carcinoma: prevention and treatment with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor impregnated gauze. *Wound Repair Regen.* 2001;9(3):187-93. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Kong M, Hong SE. Topical use of recombinant human epidermal growth factor (EGF)-based cream to prevent radiation dermatitis in breast cancer patients: a single-blind randomized preliminary study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(8):4859-64. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Fernández-Castro M, Martín-Gil B. Efectividad del tratamiento tópico en pacientes con cáncer de mama que sufren radiodermatitis. Una revisión sistemática [Effectiveness of topical therapies in patients with breast cancer that experience radiodermatitis. A systematic review]. *Enferm Clin.* 2015;25(6):327-43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. Lee CJ, Fang HF, Wang CY, Chou KR, Huang TW. Effect of hyaluronic acid on radiodermatitis in patients with breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer.* 2022;30(5):3965-75. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Ferreira EB, Ciol MA, de Meneses AG, Bontempo PSM, Hoffman JM, Reis PEDD. Chamomile gel versus urea cream to prevent acute radiation dermatitis in head and neck cancer patients: results from a preliminary clinical trial. *Integr Cancer Ther.* 2020;19:1534735420962174. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
54. Yang K, Kim SY, Park JH, Ahn WG, Jung SH, Oh D, et al. Topical application of phlorotannins from brown seaweed mitigates radiation dermatitis in a mouse model. *Mar Drugs.* 2020;18(8):377. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
55. Fisher J, Scott C, Stevens R, Marconi B, Champion L, Freedman GM, et al. Randomized phase III study comparing Best Supportive Care to Biafine as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity for women undergoing breast irradiation: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 97-13. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48(5):1307-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. Løkkevik E, Skovlund E, Reitan JB, Hannisdal E, Tanum G. Skin treatment with bepanthen cream versus no cream during radiotherapy--a randomized controlled trial. *Acta Oncol.* 1996;35(8):1021-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

57. Ryan Wolf J, Gewandter JS, Bautista J, Heckler CE, Strasser J, Dyk P, et al. Utility of topical agents for radiation dermatitis and pain: a randomized clinical trial. *Support Care Cancer*. 2020;28(7):3303-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
58. Johnson K, Fenton G, White RJ. Radiation dermatitis: The evaluation of a new topical therapy for the treatment and prevention of radiation-induced skin damage and moist desquamation: a multicentre UK case cohort study. *J Radiother Pract*. 2021;20(4):461-5. [[Crossref](#)]
59. Iacovelli NA, Naimo S, Bonfantini F, Cavallo A, Bossi P, Fallai C, et al. Pre-emptive treatment with Xonrid®, a medical device to reduce radiation induced dermatitis in head and neck cancer patients receiving curative treatment: a pilot study. *Support Care Cancer*. 2017;25(6):1787-95. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
60. Hong D, Yuan Y, Shuangchan W, Dongbo X, Ge Y. Application of glycyrrhizic acid, glycyrrhetic acid or salt thereof as well as gel composition and preparation method for gel composition. CN; CN102614213A. 2012. [[Link](#)]
61. Ahn S, Sung K, Kim HJ, Choi YE, Lee YK, Kim JS, et al. Reducing radiation dermatitis using a film-forming silicone gel during breast radiotherapy: a pilot randomized-controlled trial. *In Vivo*. 2020;34(1):413-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
62. Yee C, Lam E, Gallant F, Karam I, Czarnota G, Soliman H, et al. A feasibility study of mepitel film for the prevention of breast radiation dermatitis in a Canadian Center. *Pract Radiat Oncol*. 2021;11(1):e36-e45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
63. Röper B, Kaisig D, Auer F, Mergen E, Molls M. Thêta-Cream versus Bepanthol lotion in breast cancer patients under radiotherapy. A new prophylactic agent in skin care? *Strahlenther Onkol*. 2004;180(5):315-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
64. Kyritsi A, Kikionis S, Tagka A, Koliarakis N, Evangelatou A, Papagiannis P, et al. Management of acute radiodermatitis in non-melanoma skin cancer patients using electrospun nanofibrous patches loaded with *Pinus halepensis* bark extract. *Cancers (Basel)*. 2021;13(11):2596. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
65. Garbuio DC, Ribeiro VDS, Hamamura AC, Faustino A, Freitas LAP, Viani G, et al. A Chitosan-coated chamomile microparticles formulation to prevent radiodermatitis in breast: a double-blinded, controlled, randomized, phase II clinical trial. *Am J Clin Oncol*. 2022;45(5):183-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
66. Song F, Liao Z, Li T, Kang N, Li Z, Fan S, et al. Topical use of Jiawei Simiao Yongan Gao to prevent radiodermatitis in patients with head and neck cancer: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(48):e23318. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
67. He J, Ma, Li G, Dai Y, Chen W, Wang H, et al., Compound gel preparation for treating radiodermatitis and preparation method thereof. CN; CN107115271A, 2017. [[Link](#)]
68. Guglielmini G, Fontana M, Fontana A. Topical compositions for the treatment and prevention of skin diseases, in particular radiation dermatitis caused by ionising radiation. EP; EP2494973A1. 2012. [[Link](#)]
69. Chan RJ, Mann J, Tripcony L, Keller J, Cheuk R, Blades R, et al. Natural oil-based emulsion containing allantoin versus aqueous cream for managing radiation-induced skin reactions in patients with cancer: a phase 3, double-blind, randomized, controlled trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90(4):756-64. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
70. Xiao B, Li J, Zhang X, Wu J, Liu Y, Chen B. Medical radiation protective emulsifiable paste and preparing method thereof. CN; CN106474313A. 2006. [[Link](#)]
71. Zu G, Wan Y. Externally used emulsifiable paste for treating radiodermatitis and preparation method of emulsifiable paste. CN; CN104666528A. 2015. [[Link](#)]
72. Hu X, Liao W, Wu S, Xiaobing H. Patch for treating radiodermatitis and preparing method thereof. CN; CN105596600A. 2016. [[Link](#)]
73. Wang L, Wang X, Ma X, Deng F. Medical protective agent and preparation method and application thereof. CN; CN107184964A. 2017. [[Link](#)]
74. Huanchen L, Jingkun L, Chi C. Pharmaceutical combination for curing acute radiation dermatitis. CN; CN101254203A. 2008. [[Link](#)]
75. Song Z, Zhao J, Chang C, Gao J. Percutaneous administration preparation for treating radiodermatitis caused by tumor radiotherapy. CN; CN107595873B. 2018. [[Link](#)]