

T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

( YÜKSEK LİSANS TEZİ )

**MEME KANSERİ RADYASYON DERMATİTİ  
TEDAVİSİNDE SADECE MOMETAZON FUROAT  
UYGULAMASI İLE *CENTELLA ASIATICA*  
KOMBİNASYONUNUN ETKİNLİĞİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**AYBEN YENTEK BALKANAY**

**DANIŞMAN  
DOÇ.DR. SEVDA SÜZGEÇ SELÇUK**

**FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI  
FİTOTERAPİ PROGRAMI**

**İSTANBUL-2021**

**AYBEN YENTEK BALKANAY**

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**İSTANBUL-2021**



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

( YÜKSEK LİSANS TEZİ )

**MEME KANSERİ RADYASYON DERMATİTİ  
TEDAVİSİNDE SADECE MOMETAZON FUROAT  
UYGULAMASI İLE *CENTELLA ASIATICA*  
KOMBİNASYONUNUN ETKİNLİĞİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**AYBEN YENTEK BALKANAY**

**DANIŞMAN  
DOÇ.DR. SEVDA SÜZGEÇ SELÇUK**

**FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI  
FİTOTERAPİ PROGRAMI**

**İSTANBUL-2021**

## İTHAF

Aileme ithaf ediyorum



## TEŞEKKÜR

Her zaman olduğu gibi yüksek lisans sürecimde de yanımda olan değerli eşim Doç. Dr. Ozan Onur BALKANAY'a, yoğun çalışma dönemlerinde bana karşı son derece anlayışlı olan sevgili kızım Beren BALKANAY'a ve yüksek lisans tezimin tüm aşamalarında benden desteğini esirgemeyen danışmanım Doç. Dr. Sevda SÜZGEÇ SELÇUK'a teşekkürü bir borç bilirim.



## İÇİNDEKİLER

|                                                             |      |
|-------------------------------------------------------------|------|
| TEZ ONAYI.....                                              | İİ   |
| BEYAN.....                                                  | İİİ  |
| İTHAF .....                                                 | İV   |
| TEŞEKKÜR .....                                              | V    |
| İÇİNDEKİLER.....                                            | VI   |
| TABLolar LİSTESİ.....                                       | Vİİİ |
| ŞEKİLLER LİSTESİ .....                                      | İX   |
| SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ.....                        | X    |
| ÖZET .....                                                  | Xİ   |
| ABSTRACT .....                                              | Xİİ  |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....                                       | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                     | 2    |
| 2.1. Radyoterapi.....                                       | 2    |
| 2.1.1. Radyoterapi Nedir?.....                              | 2    |
| 2.1.2. Radyoterapi Nasıl Etki Eder?.....                    | 2    |
| 2.2. Meme Kanseri .....                                     | 2    |
| 2.2.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi.....                    | 2    |
| 2.2.2. Meme Kanseri Tanısı.....                             | 3    |
| 2.2.3. Meme Kanseri Tedavisi .....                          | 3    |
| 2.2.3.1. Meme Kanseri Tedavisinde Radyoterapinin Yeri ..... | 4    |
| 2.2.4. Meme Radyoterapisinde Karşılaşılan Yan Etkiler ..... | 5    |
| 2.2.4.1. Meme Radyoterapisinde Cilt Reaksiyonları.....      | 5    |
| 2.3. Radyasyon Dermatitinin Yönetimi .....                  | 7    |
| 2.3.1. Kortikosteroidler.....                               | 8    |
| 2.3.1.1. Topikal Kortikosteroidler.....                     | 8    |
| 2.3.2. Bitkisel Topikal Ajanlar.....                        | 9    |
| 2.3.2.1. <i>Aloe vera</i> (L.) Burm.....                    | 9    |
| 2.3.2.2. <i>Calendula officinalis</i> L.....                | 10   |
| 2.3.2.3. <i>Centella asiatica</i> (L.) Urban.....           | 10   |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....                                    | 14   |

|                                         |    |
|-----------------------------------------|----|
| 3.1. Hasta Seçimi .....                 | 14 |
| 3.1.1. Dahil Edilme Kriterleri .....    | 14 |
| 3.1.2. Hariç Tutma Kriterleri .....     | 14 |
| 3.2. Çalışmadaki Tedavi Kolları.....    | 14 |
| 3.3. Kullanılan İstatistiki Yöntem..... | 15 |
| 4. BULGULAR .....                       | 16 |
| 5. TARTIŞMA.....                        | 18 |
| 5.1. Çalışmadaki Kısıtlılıklar.....     | 20 |
| 5.2. Sonuç .....                        | 20 |
| KAYNAKLAR.....                          | 21 |
| ETİK KURUL KARARI.....                  | 29 |
| İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....         | 30 |
| ÖZGEÇMİŞ.....                           | 31 |

**TABLÖLAR LİSTESİ**

|                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 2-1: Radyasyon dermatiti RTOG derecelendirmesi.....                     | 7  |
| Tablo 4-1: Haftalara göre gruplar arasında radyasyon dermatiti gelişimi ..... | 17 |



## ŞEKİLLER LİSTESİ

|                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 2-1: Meme radyoterapisinde hasta pozisyonu .....               | 4  |
| Şekil 2-2: Radyodermatit örnekleri.....                              | 5  |
| Şekil 2-3: <i>Centella asiatica</i> (L.) Urban.....                  | 10 |
| Şekil 4-1: Gruplar arasında radyasyon dermatiti gelişimi seyri ..... | 16 |



**SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ**

|                    |                                                               |
|--------------------|---------------------------------------------------------------|
| AA:                | Asiatik asit                                                  |
| ANOVA:             | Analysis of Variance (Varyans analizi)                        |
| AO:                | Asiyatikozit                                                  |
| CA:                | <i>Centella asiatica</i>                                      |
| CCL:               | CC Kemokin Ligand                                             |
| CXCL:              | CXC Kemokin Ligand                                            |
| DM:                | Diabetes mellitus                                             |
| DNA:               | Deoksiribo Nükleik Asit                                       |
| FDA:               | Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi)  |
| Gy:                | Gray                                                          |
| IL:                | İnterlökin                                                    |
| KS:                | Kortikosteroidler                                             |
| MA:                | Madekassik asit                                               |
| MMF:               | Mometazon furoat                                              |
| MKC:               | Meme Koruyucu Cerrahi                                         |
| MO:                | Madekassozyt                                                  |
| NO:                | Nitrik Oksit                                                  |
| PGE <sub>2</sub> : | Prostoglandin E <sub>2</sub>                                  |
| RT:                | Radyoterapi                                                   |
| RTOG:              | Radiation Therapy Oncology Group                              |
| TECA:              | <i>Centella asiatica</i> L. bitkisinin titre edilmiş ekstresi |
| TKS:               | Topikal Kortikosteroidler                                     |
| TNF:               | Tümör Nekrozis Faktör                                         |
| USG:               | Ultrasonografi                                                |
| VEGF:              | Vasküler endotelyal büyüme faktörü                            |

## ÖZET

Yentek Balkanay A. Meme Kanseri Radyasyon Dermatiti Tedavisinde Sadece Mometazon Furoat Uygulaması ile *Centella asiatica* Kombinasyonunun Etkinliğinin Karşılaştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi AD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2021.

Kadınlarda en sık görülen kanser tipi olan meme kanserinin tedavisinde önemli bir yer tutan radyoterapi sonrası dermatit gelişimi %85-95 oranlarında oldukça sık rastlanılan bir durumdur. Buna rağmen günümüzde radyodermatit gelişimini önleyici standart bir tedavi yaklaşımı yoktur. Çalışmamızda, radyodermatit gelişimi riski açısından profilaktik Mometazon furoat, *Centella asiatica* veya Mometazon furoat + *Centella asiatica* kullanılan toplam 3 grup 60 ardışık hasta retrospektif olarak ele alındı. Tüm hasta gruplarının 6 haftalık takip verileri değerlendirildi. Her 3 grubun da radyodermatit gelişimi oranlarını beklenen düzeylere göre anlamlı şekilde azalttığı saptandı. Sonuç olarak, meme kanseri tedavisinde yer alan radyoterapi uygulanması dönemlerinde *Centella asiatica* ve Mometazon furoat kullanımının beklenen radyodermatit gelişimi oranlarında belirgin azalma sağladığı, ancak *Centella asiatica*'nın tek başına kullanımının öncelikli olarak tercih edilmemesi gerektiği, özellikle erken dönemde daha etkili bir antiinflamatuvar olan Mometazon furoat'ın uzun dönem etkilerinden faydalanılması hedeflenen *Centella asiatica* ile kombine şekilde kullanılmasının uygun olacağı sonucuna varılabilir.

Anahtar Kelimeler: Meme Kanseri, Radyoterapi, Dermatit, *Centella asiatica*, Mometazon furoat

## ABSTRACT

Yentek Balkanay A. Comparison of the Efficacy of Mometasone Furoate Application Alone and Combination of *Centella asiatica* in the Treatment of Breast Cancer Radiation Dermatitis. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Pharmacognosy. İstanbul. 2021.

The development of dermatitis after radiotherapy, which has an important place in the treatment of breast cancer, which is the most common type of cancer in women, is a very common condition with a rate of 85-95%. However, there is currently no standard treatment approach to prevent the development of radiodermatitis. In our study, a total of 60 consecutive patients in 3 groups, who were used prophylactic Mometasone furoate, *Centella asiatica* or Mometasone furoate + *Centella asiatica*, were evaluated retrospectively in terms of the risk of developing radiodermatitis. The 6-week follow-up data of all patient groups were evaluated. It was determined that all 3 groups significantly decreased the rate of development of radiodermatitis compared to the expected levels. As a result, it was concluded that the use of *Centella asiatica* and Mometasone furoate during the radiotherapy application periods in the treatment of breast cancer significantly decreased the expected rates of radiodermatitis development, but the use of *Centella asiatica* alone should not be preferred primarily. It can be concluded that Mometasone furoate, which is a more effective anti-inflammatory in the early period. would be appropriate to use it in combination with the the long-term effects of *Centella asiatica*.

Key Words: Breast Cancer, Radiotherapy, Dermatitis, *Centella asiatica*, Mometasone Furoate

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, çeşitli etkenlere bağlı olarak sıklığı artan ve tarama yöntemlerinin artmasıyla da daha sık tanı konan bir grup hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Kanserler içerisinde meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser tipidir [1]. Tedavisinde; cerrahi, kemoterapi, hormonoterapi ve radyoterapi tedavilerinden biri ya da birkaçı multidisipliner olarak yer alır [2]. Radyoterapi tedavisi ile, kontrolsüz bölünen tümör hücrelerinde DNA kırığı oluşturarak, hücre ölümü hedeflenir [3]. Radyoterapide tümöral dokuyu ışınlarken tedavi bölgesindeki sağlıklı dokuların en az derecede zarar görmesi amaçlanır. Dokuların radyasyon duyarlılıkları farklılık gösterir ve ‘epidermal epitel’ duyarlılığı yüksek dokular arasındadır [4]. Meme kanseri cerrahisinde ‘meme koruyucu cerrahi’ ya da memenin total olarak çıkarıldığı prosedürlerden biri uygulanır. Patolojik veriler ışığında, kalan meme dokusuna ya da göğüs duvarına radyoterapi endikasyonları belirlenir [5].

Radyasyon dermatiti, radyoterapi uygulanan hastaların büyük çoğunluğunda sıklıkla rastlanılan ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen önemli bir klinik problem olmaya günümüzde de devam etmektedir [1]. Radyoterapinin ilk dozu ile birlikte serbest radikaller ve inflamatuvar hücreler harekete geçer, kök hücre fonksiyonu azalır ve endotel hücrelerinde inflamasyondan, nekroz ve ölüme kadar gidebilen hasarlar oluşur. Radyoterapinin cilt üzerindeki ilk etkileri sonucu inflamatuvar reaksiyonlar görülür. Dolayısı ile antiinflamatuvarlar ilk tercih edilen tedavi seçenekleridir. Topikal ajan olarak orta ve güçlü etkili kortikosteroidler bu alanda sıklıkla kullanılmıştır [6]. Günümüzde radyasyon dermatitinin tedavisi ve yönetimi ile ilgili kılavuzlarda yer alan standart bir yaklaşım yoktur [7]. Klinisyenin deneyim ve gözlemlerine dayanan tedavi seçenekleri mevcuttur. Literatürde çeşitli bitkisel içerikli topikal ajanların (*Centella asiatica*, *Aloe vera*, *Calendula*, *Chamomile* vb.) kullanıldığı çalışmalar vardır [8,9].

Bu çalışma ile, meme kanseri hastalarında radyoterapi sırasında gelişen radyasyon dermatitinde, güçlü bir topikal kortikosteroid olan mometazon furoatın uygulanması ile tek başına *Centella asiatica* (CA) veya her ikisinin kombinasyonunun tedavi etkinliğinin karşılaştırılması hedeflenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Radyoterapi

#### 2.1.1. Radyoterapi Nedir?

Radyoterapi, iyonizan radyasyonun kanser tedavisinde kullanıldığı bir tedavi yöntemidir. X ışınlarının 1865 yılındaki keşfi ile tanı ve tedavi alanlarında yer almıştır. Günümüzde yaygın olarak lineer akseleratör cihazları ile üretilen X ışınları kullanılmaktadır. Tedavi planlama sistemlerindeki gelişmeler ile tedavi etkinliği artarken yan etkiler azaltılmaya çalışılmaktadır [10].

#### 2.1.2. Radyoterapi Nasıl Etki Eder?

İyonizan radyasyon, dokularda DNA sarmal kırığı oluşturarak etki eder. Vücuda giren X ışını ciltten itibaren etkisini göstermeye başlar. Hedeflenen alanda dozun büyük kısmını bırakması planlanır, bununla birlikte etraftaki normal dokularla da etkileşime girer [11]. Radyasyonun dokulardaki etkisi verilen fraksiyon dozuna, toplam doza, toplam süreye ve dokuya göre değişir. İnsan vücudunda radyasyona en duyarlı hücreler lenfositlerdir.

Radyoterapi, kanser tedavisi gören hastaların yaklaşık dörtte üçünde tedavi şemalarının bir bölümünde yer alır. Radyoterapi gören hastaların da tamamına yakınında farklı derecelerde cilt reaksiyonları görülür [12].

### 2.2. Meme Kanseri

#### 2.2.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Meme kanseri, dünya genelinde kadınlarda görülen en sık kanser türüdür [6]. Türkiye'de meme kanseri görülme sıklığı ise 100.000'de 50'nin üzerinde bildirilmektedir [7]. Kanser farkındalığının artması ve tarama programları ile tanı alan hasta sayısı her yıl artış göstermektedir. Teşhisin erken evrede konulması ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemeler sayesinde meme kanserinden ölümler azalmaya başlamıştır. Bununla birlikte sağ kalımın artması kadar yaşam kalitesinin de korunması daha önemli hale gelmiştir. Multidisipliner olarak sürdürülen tedavi şemalarında her tedavinin kendine özgü ya da

birbirine katkısı olan yan etkileri olacaktır. Tedaviler nedeni ile oluşabilecek yan etkileri bilmek takip ve tedavisini yapabilmek gerekir.

### **2.2.2. Meme Kanseri Tanısı**

Meme kanseri tanısı, yıllık kontrollerde mamografi ya da meme ultrasonografisinde (USG) lezyon saptanması, başka bir nedenle çekilen tetkiklerde meme ya da koltuk altında şüphe uyandıran bir oluşumun araştırılması ile konulabilir [15]. Kişi kendi kendine meme muayenesi yaparak eline bir kitle gelmesi durumunda ya da meme başı çekintisi, meme başından kanlı akıntı gelmesi durumlarında da uyanık olmalıdır. Tanıda görüntüleme yöntemlerinden (her iki memenin mamografisi, her iki meme ve aksillanın USG incelemesinden) sonra belirlenen kitleden biyopsi yapılması gerekir. Histopatolojik sonuç bu şekilde elde edilir. Hastalığın evrelemesine yönelik tetkikler sonrasında ise tedavi şeması oluşturulur.

Memede en sık görülen patolojik tanı "invaziv duktal karsinoma"dır. Duktal karsinoma in situ ve diğer miks patolojiler görülebilir. Kadın cinsiyetin bir hastalığı gibi görünse de nadir de olsa erkeklerde de görülebilir [13]. Tanı yaşı oldukça düşmeye başlamıştır. Bu durum özellikle ülkemizde genç nüfusun fazla oluşu, bilinçlenme sonucu kendi kendini muayene ve doktora kontrole gitme oranlarının artması, tanı yöntemlerine erişimdeki kolaylık ile açıklanabilir. Kötüleşen çevresel faktörler, obezitenin artması, stres faktörleri de kanserin yaygınlaşmasında rol oynar [16].

### **2.2.3. Meme Kanseri Tedavisi**

Hastalığın evresine göre tedavi planlanır. Erken evrede meme koruyucu cerrahi (MKC) sonrası radyoterapi verilir. Lokal ileri evrede ise neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi için yeniden değerlendirilip uygunsa MKC; değilse mastektomi yapılır. Mastektomi sonrası yüksek risk faktörleri taşıyan hastalarda adjuvan radyoterapi gerekebilir [17]. Adjuvan sistemik tedaviler hormonoterapi, kemoterapi, immünoterapi gibi tedavilerdir. Tedaviler sonrası hastalar düzenli olarak kontrol edilmelidir, yıllık mamografi, meme USG ve sistemik taramaları yapılmalıdır.

### 2.2.3.1. Meme Kanseri Tedavisinde Radyoterapinin Yeri

Meme cerrahisi sonrası meme ve lenfatik bölgelerindeki lokal nüks riskini azaltmak amacıyla radyoterapi uygulanır [18]. Radyoterapi uygulanabilmesi için önce bir radyoterapi planı yapılır. Bu plan, hastanın belli bir pozisyonda sırtüstü uzanarak planlama tomografisinin çekilmesi ile başlar. Tomografisi çekilen bölge; radyoterapi alacak meme bölgesi, karşı meme, aksiller bölgeler ve supraklavikuler alanı kapsamalıdır. Planlama bilgisayarına aktarılan tomografi kesitlerinde meme ya da meme tamamen alınmışsa göğüs duvarı bölgesi Radyoterapi Onkoloji Grubu'nun [Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)] belirlediği sınırlar çerçevesinde konturlama bilgisayarında hekim tarafından konturlanır. Hastalığın evresine göre aksiller ve supraklavikuler lenf bölgeleri konturlanır. Ardından tedavi alanı içinde kalan riskli organlar yine kılavuzların belirlediği şekilde konturlanır. Medikal fizik uzmanlarınca verilmek istenen radyoterapi dozu ve korunacak sağlıklı dokuların tolerans dozları dikkate alınarak radyoterapi planı oluşturulur.

Uluslararası kılavuzlarca belirlenmiş olan meme ve bölgesel lenf nodları radyoterapisi dozları günlük 180-200 cGy fraksiyon dozlarından olmak üzere 25 -28 iş gününden toplam 45-50.4 Gy ve memedeki tümör yatağına ek doz olarak 10-16 Gy'dir. Meme radyoterapisi sırasında korunacak riskli organlar ise kalp, akciğerler, spinal kord ve tiroid bölgesidir.

Meme radyoterapisi şu şekilde yapılır: Meme alanı, üst, alt ve yan sınırları ile belirlenir. Hasta sırtüstü pozisyonda, kolları başının üzerine gelecek şekilde ve cilt açıkta kalacak şekilde yatar (Şekil 2-1). Radyoterapi cihazı belirlenen dozu hafta içi her gün olacak şekilde toplamda 5-6 haftalık bir sürede günlük fraksiyonlar halinde verir.

**Şekil 2-1:** Meme radyoterapisinde hasta pozisyonu



#### 2.2.4. Meme Radyoterapisinde Karşılaşılan Yan Etkiler

Yan etkiler akut (ilk 6 ayda meydana gelen değişiklikler), subakut (6-12 ay) ve kronik (12 aydan sonra) olarak ayrılır. Halsizlik ve cilt reaksiyonları en sık görülürken yemek borusunun etkilenmesine bağlı göğüs bölgesinde yanma ve yutmada güçlük, memede ödem ve gerginlik de sıklıkla görülür. Meme dokusunda zamanla yağ nekrozları ve kalsifikasyonlar da gelişebilmektedir. Akciğer dokusunun etkilenmesine bağlı radyasyon pnömonisi oluşabilir [19,20].

##### 2.2.4.1. Meme Radyoterapisinde Cilt Reaksiyonları

Radyasyon ile ilişkili cilt reaksiyonları (radyodermatit) sıklıkla baş-boyun hastaları ve meme hastalarında yaygın olarak görülür (Şekil 2-2) [5,21]. Radyodermatitin görülme oranı yaklaşık %85-95 olarak bildirilmektedir [1,22,23]. Deride akut ya da kronik dermatit gözlenebilir. Hasta bu süreçte haftalık olarak takip edilir. Cilt yan etkileri, RTOG kriterlerine göre derecelendirilir [21].

Şekil 2-2: Radyodermatit örnekleri



Dermis bazal tabakasında radyoterapinin etkisi ile serbest radikaller ve reaktif oksijen türevleri oluşur. İlerleyen saatlerde kök hücrelerde fonksiyon kayıpları başlar ve inflamatuvar sitokinler (IL-1alfa, IL-1beta, TNF-alfa, IL-6, IL-8, CCL-2, CCL-4, CXCL10) salınmaya başlar [24]. Haftalar sonra lökosit infiltrasyonu oluşur ve buna bağlı ödem ve eritem gözlenir. Kıl foliküllerinin kaybı ve ter bezlerinin tahribatı sonucu ise ciltte kuruma ve kıllarda dökülme görülür [25]. Radyoterapinin tekrarlayıcı ve biriken özellikte oluşu ile cilt hasarı gerçekleşir. Bunun sonucunda da vasküler değişikliklere neden olur. Epitel yeniden şekillendikçe telenjiektaziler oluşabilir [26]. İlk 20 Gy'lik dozlarda eritem, kuru deskuamasyon ve epilasyon etkileri başlar. 30

Gy'den sonra yaş deskuamasyon ihtimali artar. Meme radyoterapisinde standart dozlar 1.8-2 Gy'lik günlük dozlarla tüm memeye ya da göğüs duvarına 25 günde verilen toplam 45-50 Gy'lik dozlardır. Ek doz olarak tümör yatağına ya da insizyon hattına 10-16 Gy uygulanabilir.

İlk 10-14 saat içinde inflamatuvar bir cevap olarak nitelendirebileceğimiz geçici bir eritem görülebilir ve genellikle 24-48 saat içinde hafifler. Asıl eritem, 2-3. haftalarda gelişir. Ciltte pullanma, kuruma, kaşıntı ve renk değişiklikleri eşlik edebilir. Hiperpigmentasyonun mekanizmasında melanositlerdeki tirozin aktivitesinin indüklenmesi yatar. İkinci haftada başlar ve 3-12. ayda kaybolur.

Epilasyon, 2-3. haftada başlar. Tüyler, 1-3 ay sonra yeniden büyümeye başlar. Kuru ve sulu deskuamasyon, epidermisteki bazal hücrelerin ölümüyle gelişir. Bazal membranda yeterli klonejenik hücre kaldıysa hücreler proliferer olur. Stratum korneumda atipik bir kalınlaşma izlenir. Sonra kuru deskuamasyon gelişir. Hücre proliferasyonu yeterli değilse sulu deskuamasyon oluşur. Sıklıkla katlantı alanları olan infra mamarian fold ve aksillada yamalar halinde gözlenir. Görülme sıklığı %5-10'dur. Radyoterapi bitiminden sonra 3. haftada iyileşme başlar, tam iyileşme 3. aya kadar sürebilir. Yaygın sulu deskuamasyon, ülser, hemoraji nadir görülür. Ciddi dermatitler sonucunda nekroz, fibrozis gibi ikincil geç yan etkiler oluşabilir.

Cildin etkilenme derecesi birçok faktöre bağlıdır. Tedaviler ile ilişkili faktörler içerisinde verilen radyasyonun cinsi ve enerjisi, günlük fraksiyon dozu ve toplam doz, bolus kullanılıp kullanılmadığı, eş zamanlı kemoterapi, immünoterapi gibi tedavilerin verilip verilmediği sayılabilir. Hastaya bağlı faktörler ise yaş, nutrisyonel durum, kilo, sigara, alkol gibi alışkanlıkları, ek hastalıkları, cilt hastalıkları ve öz bakım durumudur [27].

Radyasyon dermatiti etkilenme düzeyini belirtirken RTOG derecelendirmesi kullanılır (Tablo 2-1). RTOG derece 1'de eritem ve kuru deskuamasyon izlenir. Genel öneriler yeterlidir. Kaşıntı ve irritasyon durumunda su bazlı nemlendirici ve orta etkili kortikosteroidler önerilir. RTOG derece 2-3'de sulu deskuamasyon izlenebilir. Enfeksiyon gelişebilir. Bu durumda topikal ve gerekirse (en sık staf. aureus, streptokok) topikal ve gerekirse oral antibiyotik önerilir. RTOG derece 4'de ciltte ülser, nekroz gelişebilir. Nadir gözlenir. RT'ye ara vermek kesmek gerekebilir. Cerrahi debridman, cilt grefti, flap gerekebilir.

**Tablo 2-1: Radyasyon dermatiti RTOG derecelendirmesi**

| <b>Derece</b>    | <b>Etkilenme</b>                                                                                                                            |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. Derece</b> | Hafif kızarıklık ve/veya kuru deskuamasyon                                                                                                  |
| <b>2. Derece</b> | Orta düzeyde kızarıklık; yaş deskuamasyon (çoğunlukla cilt kıvrımları ve kırışıklıklarının olduğu bölgelerde); orta derecede ödem           |
| <b>3. Derece</b> | Yaş deskuamasyon (cilt kıvrım bölgeleri haricindeki yerlerde de); küçük travma (abrazyon gibi) sonucu gelişebilen kanama                    |
| <b>4. Derece</b> | Hayatı tehdit edici durumlar; deri nekrozu veya tam kalınlıkta dermisin ülseri; spontan kanama; cilt grefti gerektiren ciddiyette etkilenme |
| <b>5. Derece</b> | Ölüm                                                                                                                                        |

*RTOG: Radiation Therapy Oncology Group*

Radyoterapi alan hastada cilt reaksiyonlarını etkileyen faktörler çeşitlidir. Hastaya bağlı olan faktörler içerisinde yaş, ırk, memenin boyutu, hastanın genetik yapısı, diğer hastalıklar (bağ dokusu hastalıkları, hipertansiyon, DM, vb.) sayılabilir. Tedavilere bağlı olan faktörler içerisinde ise cerrahi rezeksiyonun genişliği ve dolayısı ile skarın uzunluğu, dren yerleri, kemoterapötik ajanlar sayılabilir. Radyoterapi alan hastalarda günlük fraksiyon dozu ve toplam doz, ek doz uygulaması, planlama özellikleri (kullanılan enerji, doz homojinitesi, bolus kullanımı, vb.) etki eden diğer faktörlerdir [28]. Eş zamanlı tedaviler kullanıldığında yan etkilerin arttığına dair veriler mevcuttur. Örneğin Fiets ve arkadaşlarının çalışmasında radyoterapi ile antrasiklinli rejimler kullanılmış ve derece 2 ve üzeri yan etki %70 oranında saptanmıştır [29].

### **2.3. Radyasyon Dermatitinin Yönetimi**

Hastanın ışınlanan bölgesinin temiz ve kuru tutulması, ılık su ile ve pH'ı uygun sabunlarla yıkaması, parfüm ve alkol bazlı solüsyonlardan uzak durması, sauna hamam gibi ortamlara girmemesi ve güneşten korunması önerilmeli; sürtünmeyi engelleyecek bol ve pamuklu giysiler tercih edilmesi konusunda bilgi verilmelidir. Bu genel önerilerin yanı sıra tedavinin ilk gününden itibaren tercih edilebilecek topikal ajanlar klinisyen tarafından başlanabilir. Kılavuzlarda yer alan standart bir yaklaşım olmamakla

beraber farklı ajanların tek ya da kombine halde kullanıldığı klinik çalışmalar ve laboratuvar çalışmaları mevcuttur ve yol gösterici olabilir.

### **2.3.1. Kortikosteroidler**

Kortikosteroidler (KS), vücutta böbrek üstü bezlerinden salgılanan bir hormon olan "kortizol"e benzer steroid yapıda ilaçlardır. KS'i bulan bilim adamı Philip Showalter Hench; hamilelerde romatoid artrit bulgularının gerilediğini farkedince adrenal korteksi incelemiş kortikosteroidlerin yükseldiğini gözlemlemiştir. 1948'de adrenal korteksten izole ettiği bileşim Compound E'yi romatoid artrit hastalarında kullanmaya başlamıştır [30]. Topikal kullanımı 1952 yılında dermatolog Sulzberger ile olmuştur [31].

#### **2.3.1.1. Topikal Kortikosteroidler**

Topikal Kortikosteroidler (TKS) Amerika ve Avrupa kılavuzlarında vazokonstriktör etkileri baz alınarak sınıflandırılmışlardır. Dört gruba ayrıldıkları Niedner sınıflaması en sık kullanılan sınıflamadır ve bu sınıflamaya göre mometazon furoat güçlü topikal kortikosteroid sınıfında kabul edilmektedir [32]. TKS'ler antienflamatuar, antipruritif, antiödematöz, antiproliferatif, antialerjik, immunsupresif ve vazokonstriktör etkilere sahiptirler [33]. TKS'ler farklı formlarda piyasada yer almaktadır. Farklı formlarının kullanım özellikleri bilinerek kullanılacak bölgeye göre seçilmelidir. Merhem ya da pomad olarak bilinen formu, yağlı olduğu için kalın derili yerlerde tercih edilmeli kılklı bölgelerde kullanılmamalıdır. Kremler, su ve yağ içerirler, daha kolay emilirler ve nemlendirici özellikleri azdır. Kurutucu özellikleri olduğu için sulu lezyonlarda tercih edilebilirler. Kıvrımlı vücut bölgeleri ve kılklı alanlarda tercih edilebilirler [34].

Güçlü KS'ler sık kullanıldığında atrofi ve telangiektazi görülebilir. Diğer yan etkiler ise deri fragilitesi ve purpura'dır. Gebelik ve laktasyonda kullanımı ile ilgili veriler yetersizdir ve Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi'nin [Food and Drug Administration (FDA)] C kategorisine girerler. Kullanımı zorunlu ise düşük güçlü gruptakiler tercih edilmelidir [35].

1992'deki bir çalışma yıkanan hastalar ile yıkanmayan hastaları karşılaştırmış; su ve sabunla yıkananlarda eritem ve kaşıntıya daha az rastlandığı bildirilmiştir [36]. Bundan on yıl sonra da araştırmacılar aynı konuyu ele almış ve benzer sonuçlara ulaşmıştır [37]. Topikal kortikosteroidlerin (mometasone furoate %0.1, hidrokortizon

%1, betametazon %0.1) kullanıldığı çalışmalar dermatitte etkili olduklarını göstermiştir [38].

TKS'ler genellikle anti-inflamatuar ve vazokonstriktör etkilerinden dolayı tercih edilmektedirler [6]. Vazokonstriksiyon gelişince damar geçirgenliği azalır ve ortama lökosit geçişi azaltılmış olur. Ayrıca steroid ile pro-inflamatuar IL-6 da inhibe edilmiş olur [39]. Bu grup ilaçların bir diğer hedefi de mast hücreleridir. Eritem ve ödemden sorumlu histamin salgısı inhibe edilmiş olur [40].

Mometosane furoat (MMF), güçlü etkili steroidlerdendir. Radyasyon ile ilişkili dermatitte kullanımını araştıran çalışmalar mevcuttur. Randomize bir çalışmada meme radyoterapisi süresince MMF kullanan grup plasebo grubuna göre daha az akut yan etki yaşamıştır [38]. Başka bir çalışma, metilprednisolon ile dexpanthenolü karşılaştırmış ve steroid grubunu daha etkili bulmuştur [41].

Kortikosteroidlerin radyasyon dermatitindeki etkinliğini araştıran bir metaanalizin sonucunda bu ajanların radyasyon dermatitinin derecesini azaltmada etkili oldukları sonucuna ulaşmışlardır [42].

### 2.3.2. Bitkisel Topikal Ajanlar

Radyodermatit tedavisinde kullanılmak üzere araştırılan başlıca bitkisel topikal ajanlar içerisinde *Aloe vera*, *Calendula* ve *Centella asiatica* yer almaktadır [42].

#### 2.3.2.1. *Aloe vera* (L.) Burm

Asphodelaceae (Liliaceae) ailesinden çok yıllık bir bitkidir. Afrika, Arabistan ve Güney Amerika'da yetişir. Ülkemizin güneyinde de doğal olarak yetişir ve sarısabır ismi ile bilinir. Kullanılan kısmı etli yapraklarından çıkan usaresidir. Kimyasal bileşiminde aminoasitler, aloetik asit, antrasen, amilaz, lipaz enzimleri, mineral ve vitaminler içerir [43]. Antiinflamatuar, antibakteriyel, antineoplastik etkileri vardır. Dahili olarak laksatif etkisi nedeni ile defakasyonu kolaylaştırmak için kullanılır. Harici olarak güneş yanığı, X ışığı yanıklarında yara yeri iyileştirici özelliğinden faydalanılır [44]. Aloe ekstresinin, radyasyonun indüklediği cilt toksisitesinde kullanımına ilişkin randomize bir çalışmada üç grup oluşturulmuş; aloe ekstresi içeren kremi kullanan grupla pudra ve plasebo kullanan grup arasında fark bulunamamıştır [45].

### 2.3.2.2. *Calendula officinalis* L.

Asteraceae familyasına ait ve Akdeniz'e özgü bir bitkidir. Flavonoidler, saponin, triterpen yapıda bileşikler içerir. 2008'den beri Avrupa monograflarında teropötik etkinliği ile yer almaya başlamıştır. Antispasmodik, antiinflamatuvar, antibakteriyel, antifungal, antioksidan ve yara iyileştirici özellikleri vardır [46,47]. Akut radyodermatitten korunma konusunda etkinliğinin araştırıldığı bir randomize çalışmada trolamine göre anlamlı düzeyde etkili bulunmuştur.

### 2.3.2.3. *Centella asiatica* (L.) Urban

*Centella asiatica* (L.) Urban, Apiaceace familyasına aittir. Tropikal bölgelerde yetişen bitki "centella", "gotu kola" isimleri ile bilinir. Türkiye'de yetişmemektedir. Tek yıllık bir bitkidir. Nemli yerlerde, 1800 m yüksekliğe kadar bulunabilir. Suların çevresinde gelişen otsu bir sarmaşıktır. Tatsız ve kokusuzdur. Yaklaşık 30-40 cm boya ulaşır ve ince reniform, orbikular veya eliptik şekilli yapraklara ve filiform ya da silindir şekilli gövdeye sahiptir (Şekil 2-3). Kırmızı, beyaz renkli çok küçük birkaç adet çiçek bir araya gelip umbella çiçek durumunu meydana getirir. Yelpaze şeklinde yeşil yaprakları, açık mor-pembe ya da beyaz renkte çiçekleri vardır. Toprak altında krem renkli ve tüylü rizomları vardır. Kahverengi-gri küçük retikulat meyvelidir. Kullanılan kısımları, toprak üstü kısımlarıdır [48]. WHO Monografları, PDR Bitki Monografları, Komisyon E Monografları ve Avrupa Farmokopesi'nde kayıtlıdır.

**Şekil 2-3:** *Centella asiatica* (L.) Urban



### 2.3.2.3.1. Kimyasal Bileşimi

Kimyasal bileşiminde monoterpenler (alfa-terpinen, trans-beta-farnesen), seskiterpenler, triterpen saponozitler ve heterozitleri (asiatik asit, madekassik asit, brahmik asit, asiaticozit, madekassozit, sentellin, bayogenin), flavonoidler ve mineral elementler vardır [48].

CA bitkisi triterpen bileşenler açısından zengin olup asiatik asit, madekassik asit, betulinik asit, brahmik asit ile izotankunin asit, sentellin, asiatisin, terminolik asit bulundurmaktadır. Bunlar içerisinde önde gelen aktif bileşenleri şunlardır: Madekassozit (MO), asiaticozit (AO), madekassik asit (MA), asiatik asit (AA). AA ilk kez 1942'de MA ise 1967 senesinde izole edilmiştir [49,50]. Üzerinde fitokimyasal çalışmaların çok yapıldığı bu gruba yeni izole edilen triterpen bileşikler eklenmektedir [51,52].

### 2.3.2.3.2. Farmakolojik Özellikleri

Ayurvedik tıpta daha çok sinir sistemine olan etkilerinden yararlanılmakta iken batı tıbbında deri hastalıklarında kullanımı yaygındır. Hint farmakopesinde çeşitli deri hastalıklarının tedavisinde ve bazı kadın genital organ hastalıklarında kullanımı bilgileri ile yer almıştır [53].

Bitkinin, sinir sistemi, kalp ve damar sistemi, immün sistem üzerine etkilerinin yanı sıra yanık ve yarada iyileştirici etkisi, antioksidan, antibakteriyel ve antiviral etkileri üzerine yapılan deneysel, klinik çalışmalar mevcuttur ve anksiyolitik, antikonvülzan etkisi sıçanlar üzerinde gösterilmiştir [53,54]. Uzakdoğu'da hafıza güçlendirici olarak kullanılan bitkinin etanollü ekstresinin çalışıldığı *in vivo* deneylerde asetilkolinesteraz enzim inhibisyonu gösterilmiştir [55]. Metanollü ekstresinden izole edilen 3,5-di-O-kafeoil kinik asitin antitrombotik etkisi *in vitro* çalışma ile gösterilebilmiştir [56]. CA'nın immün sistem üzerine etkilerini araştıran araştırmacılar T ve B lenfositleri üzerine *in vitro* proliferatif etkilerini göstermişlerdir [57]. CA'dan elde edilen triterpen ekstraksiyonlarının insan deri kültürlerinde kollagen ve fibronektin üretimin artırdığı gözlenmiştir.[58] Asiatikozitin yara iyileştirici etkisinin vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) üzerinden anjiogenezi artırarak gösterdiğini çalışmalar yayınlamıştır [59,60].

Yara ve inflamasyon üzerine etkilerini gösteren preklinik çalışmada ratlarda açık yara üzerine topikal olarak uygulanmış ve kollagen sentezinde artışla hücre yenilenmesindeki etkisi gözlenmiştir [61]. Radyasyon tedavisi verilen farelerde kullanıldığı ve radyasyondan koruyucu etkilerinin ortaya konulduğu çalışmalar mevcuttur [62].

Shukla ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada asiatic asitin civciv koryoallontoik membranında anjiogenezisi artırdığı bulunmuştur. Bir başka çalışmada ise fibroblast proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks sentezini artırmak suretiyle yara iyileşmesi sürecine katkısı olduğu gösterilmiştir [63]. Yun ve arkadaşlarının (2008) çalışmasında *Centella asiatica*'dan izole edilen asiatic asitin, asiaticozite göre nitrik oksit (NO) ve prostoglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) üretimini daha fazla artırdığını göstermiştir. Asiatic asitin IL-6 ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa) üretimini azalttığı da bildirilmiştir [64]. *C.asiatica* ekstresinin yanık yarasındaki etkisi Kimura ve arkadaşlarının çalışmasında (2008) gösterilmiştir [65]. Kobay modellerinde, asiatic asitin ekstrasellüler matriks üretimi, kollajen sentezi ve fibroblast proliferasyonunu stimüle ederek yara iyileşmesini artırdığı gösterilmiştir [66]. Shukla ve arkadaşlarının çalışmasında %0.2 asiatic asit solüsyonunun topikal uygulanmasıyla epitelizasyon, kollajen üretimi ile birlikte gerilme kuvveti de artmıştır. Oral yoldan kullanımda da benzer etkiler gözlenmiştir [67]. Radyoterapi ile oluşan akut cilt reaksiyonlarında *C.asiatica*'nın etkisini gözlemlemek amacıyla sıçanlar üzerinde bir deney yapılmış. Madecassol pomad, tetrandrin incelenmiştir. Yüksek doz irradyasyon uygulanmasında tetrandrinin iyileştirici etkisi Madecasol ve vazeline göre daha iyi bulunmuştur [68]. Başka bir çalışmada, radyasyona maruz kalmış farelere, *C. asiatica* ekstresi oral yoldan verilmiş ve radyasyona karşı korumada 100 mg/kg dozun etkili olduğu gösterilmiştir [69]. *C.asiatica*'nın sulu ekstresinin anti inflamatuvar ve anti nosiseptif etkileri fareler üzerinde araştırılmış mefenamik asite yakın oranda antiinflamatuvar ve aspirine yakın oranda antinosiseptif etkisinin olduğu kanıtlanmıştır [70]. *Centella asiatica* L., Sağlık Bakanlığı ruhsatlı ilaçlardan biridir [71]. Dahili ve harici kullanılışları mevcuttur. Toprak üstü kısımlarının kurutulması ile hazırlanan infüzyon ve oral formları ve topikal formları kullanılır. Allerjik yan etkiler gözlenebilir. Hamilelikte kullanılmamalıdır. *Centella asiatica* L. bitkisinin titre edilmiş ekstresi (TECA), asiatic asit, madecassik asit ve asiaticosid isimli üç terpenin karışımıdır ve yara iyileşmesini hızlandırıcı özelliğinden dolayı kullanılmaktadır. TECA ve bileşimindeki maddelerin etkileri, tek

tabakalı fibroblast kültürlerinde denenmiştir. TECA, kolajen sentezini doza bağımlı olarak arttırırken, kolajen sentezinin uyarılmasından sorumlu tek bileşiğin asitik asit olduğu saptanmıştır [72].



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Seçimi

Çalışmada, Etik Kurul onayını takiben (Karar no: 2019-14-11; tarih: 22/07/2019), İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği bünyesinde, Eylül 2019 - Eylül 2020 tarihleri arasında kliniğe başvuran, meme kanseri tedavisi amacıyla radyoterapi uygulanan, çalışmaya dahil olma kriterleri taşıyan ve aydınlatılmış onamı alınan, çalışmanın hariç tutma kriterlerini barındırmayan ardışık 60 hasta (her üç grup için 20'şer hasta) çalışmaya dahil edilmiştir.

##### 3.1.1. Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmaya dahil etme kriterleri içerisinde 18 yaşından büyük olmak, meme kanseri nedeniyle radyoterapi planlanan ve uygulanmaya başlanan, aydınlatılmış onam vermiş hastalar yer almıştır.

##### 3.1.2. Hariç Tutma Kriterleri

Çalışma kapsamında uygulanması planlanan her iki ajandan en az biri için allerjik reaksiyon öyküsü varlığı, hastada aktif zona, herpes, enfeksiyon varlığı, veya her iki ajandan en az biri için kullanım kontrendikasyonu oluşturan tüm durumlar ile onam vermemiş hastalar hariç tutulmuştur.

#### 3.2. Çalışmadaki Tedavi Kolları

Piyasada Elocon® pomad ismi ile bilinen ve %0,1 mometazon furoat içeriği ile güçlü etkili kortikosteroidler grubuna giren topikal ajan ile piyasada Madecassol® pomad ismi ile bilinen CA ekstresini içeren ajan kullanılmıştır. Madecassol® pomadın 1 gramında 10 mg CA'nın titre edilmiş ekstresi bulunur. Yardımcı maddeler olarak glikol stearat, propilen glikol, sıvı parafin kalın, terpen içermeyen ıtır yağı, terpen içermeyen lavanta yağı ve saf su bulunur.

Gruplardan birine Elocon® pomad (günde 1 kez, radyoterapiden sonra), ikinci gruba Elocon® pomad içeriği ile Madecassol® pomad karışımı (günde 1 kez,

radoterapiden sonra), üçüncü gruba da sadece Madecassol® pomad (günde 1 kez, radoterapiden sonra) verilmiştir.

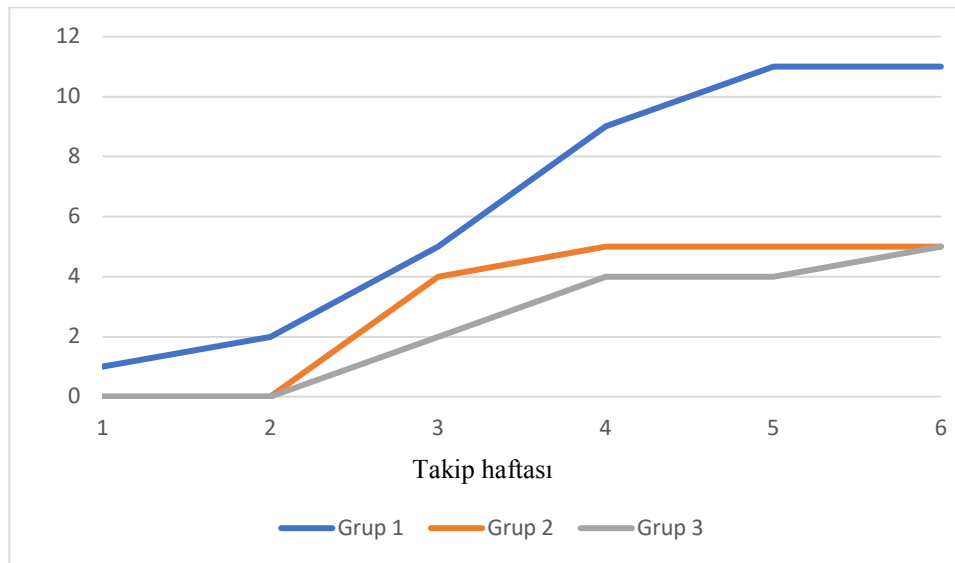
### **3.3. Kullanılan İstatistiki Yöntem**

Çalışma kapsamında elde edilen kalitatif veriler sayı (yüzde) [n (%)] olarak, kantitatif veriler ise ortalama  $\pm$  standart sapma olarak belirtildi. Tüm grupların verileri arasındaki kıyaslamada normal dağılımlı kantitatif verilerin analizinde varyans analizi (ANOVA) testi, normal dağılım olmayan kantitatif verilerin analizinde Kruskal Wallis testi uygulandı. İkili gruplar arası kantitatif verilerin kıyaslamalarında normal veri dağılımı durumuna göre Student T-testi veya Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm grupların verileri arasında ve ikili gruplar arasındaki kalitatif verilerin kıyaslamalarında Ki-Kare testi ve Fisher's Exact testi kullanıldı. Yapılan kıyaslamalar sonucunda  $p < 0.05$  değerleri istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Grup 1, 2 ve 3'ün yaş ortalamaları sırasıyla  $49.5 \pm 8.1$ ;  $47.5 \pm 5.4$ ;  $47.4 \pm 6.7$  yılı ( $p=0.536$ ). Her 3 hasta grubunun da diğer demografik verileri açısından yapılan kıyaslamada istatistiki farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Gruplar arasında, uygulanan radyoterapi tedavisi ile ilişkili olarak, günlük ve toplam radyasyon dozları, ışınlanan alan büyüklükleri, bolus kullanma gereklilikleri, ek kemoterapi alma gerekliliği parametreleri açısından farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Toplam 6 haftalık tedavi takip sürecinde Grup 1'de 11 (%55); Grup 2'de 5 (%25); Grup 3'de 5 (%25) hastada radyasyon dermatiti geliştiği saptandı (Şekil 4-1, Tablo 4-1). Profilaktik olarak radyoterapi uygulamaları ile eş zamanlı tedavi başlanmış olan her 3 çalışma grubunda da radyasyon dermatiti gelişen hasta sayılarının tedavi takip sürecinde hastaların ortalama %85'inde beklenen dermatit gelişimi oranları ile yapılan kıyaslamalarında anlamlı azalma olduğu saptandı ( $p<0.001$ ). Tüm gruplar arasında 6 haftalık tüm tedavi takip sürecinde radyasyon dermatiti gelişen hasta sayıları açısından anlamlı farklılık olmadığı ( $p=0.106$ ); Grup 1 ile Grup 3 arasında ( $p=0.053$ ) ve Grup 1 ile Grup 2 arasında ( $p=1$ ) anlamlı farklılık olmadığı saptandı.

**Şekil 4-1:** Gruplar arasında radyasyon dermatiti gelişimi seyri



Grup 1: *Centella asiatica*; Grup 2: *Centella asiatica* + Mometazon furoat; Grup 3: Mometazon furoat

**Tablo 4-1:** Haftalara göre gruplar arasında radyasyon dermatiti gelişimi

|                 | <b>Grup 1</b> | <b>Grup 2</b> | <b>Grup 3</b> |                 |
|-----------------|---------------|---------------|---------------|-----------------|
| <b>Hafta</b>    | <b>n (%)</b>  | <b>n (%)</b>  | <b>n (%)</b>  | <b>p değeri</b> |
| <b>1. Hafta</b> | 1 (5)         | 0 (0)         | 0 (0)         | 1               |
| <b>2. Hafta</b> | 2 (10)        | 0 (0)         | 0 (0)         | 0.322           |
| <b>3. Hafta</b> | 5 (25)        | 4 (20)        | 2 (10)        | 0.589           |
| <b>4. Hafta</b> | 9 (45)        | 5 (25)        | 4 (20)        | 0.189           |
| <b>5. Hafta</b> | 11 (55)       | 5 (25)        | 4 (20)        | 0.04*           |
| <b>6. Hafta</b> | 11 (55)       | 5 (25)        | 5 (25)        | 0.072           |

*Grup 1: Centella asiatica; Grup 2: Centella asiatica + Mometazon furoat; Grup 3: Mometazon furoat*

*\*, p<0.05*

## 5. TARTIŞMA

Kadınlarda en sık görülen kanser tipi olan meme kanserinin tedavisinde önemli bir yer tutan radyoterapi sonrası dermatit gelişimi oldukça sık rastlanılan bir durumdur [1,2,13,73,74]. Radyodermatit gelişimi sık olsa da günümüzde hala standart bir tedavi veya önleyici yaklaşımın olmaması yeni çalışmalarla irdelenen güncel bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır [7]. Klinik olarak radyodermatit tablosu için, radyoterapinin cilt üzerindeki erken dönem etkileri ile inflamatuvar reaksiyonlara yol açması nedeniyle özellikle antiinflamatuvar etkilerinden faydalanılmak istenen MMF gibi güçlü etkili topikal kortikosteroidler kullanılmıştır [6]. Literatürde yer alan Boström ve arkadaşları çalışmalarında %0.1 mometazon furoat ile yumuşatıcı bir başka kremi çift kör randomize olarak kullanmışlar ve steroidli ajan lehine reaksiyonların şiddetinde azalma gözlemlemişlerdir [75]. Çalışmamızda da tedavi kollarından birisinde (Grup 3) tek başına bir tanesinde de (Grup 2) kombinasyon şeklinde kullanılması sonucu etkilerini değerlendirmek istediğimiz topikal ajan MMF idi.

Radyoterapinin 1-4. haftalarında başlayan deri reaksiyonları, tedavi süresince genellikle devam eder ve tedavi bitiminden sonraki 2-4 hafta içinde iyileşmeye başlar. Radyoterapinin ilk dozu ile birlikte serbest radikaller ve inflamatuvar hücreler harekete geçer, kök hücre fonksiyonu azalır ve endotel hücrelerinde inflamasyondan, nekroz ve ölüme kadar gidebilen hasarlar oluşur. Hasarın derecesini belirleyen faktörler arasında günlük ve toplam radyasyon dozu, ışınlanan alanın büyüklüğü, tedavi sırasında bolus kullanılıp kullanılmadığı, ek olarak kemoterapi alıp almadığı önem taşır [74]. Çalışmamız kapsamındaki gruplar arasında radyoterapi dozu, uygulama alanı ve ek tedavi uygulamaları açısından herhangi bir istatistiki farklılık yoktu ( $p>0.05$ ).

Cilt reaksiyonlarından korunmak ya da bu reaksiyonları en aza indirmek için hastaya cildini tahriş etmeyen temizleyicilerle (sabun, katkısız temizlik ürünleri) ve ılık su ile yıkamak, pamuklu çamaşırları tercih etmek, deodorant ve kolonyadan kaçınmak gibi günlük bakım önerileri sunulabilir [76]. Ayrıca çeşitli topikal ajanlar da radyasyona bağlı deri reaksiyonlarından korunmak için kullanılmaktadır [77]. Topikal bir ajan kullanmayan kontrol grubuna karşılık; beklometazon dipropiyonat sprey kullanan iki grubun karşılaştırıldığı bir çalışmada yaş deskuamasyon görülme oranları steroid kullanan grupta %13 iken kontrol grubunda %37 bulunmuştur ( $p:0.03$ ) [78]. Nonsteroidal ajanların kullanıldığı çalışmalar da mevcuttur. Olsen ve arkadaşları '*Aloe*

*vera*'lı sabun kullanan hastalarda sıradan bir sabun kullananlara göre istatistiki olarak anlamlı olmayan bir iyileşme gözlemişlerdir [79]. Szumacher, faz II çalışmasında eş zamanlı kemoterapi ve radyoterapi alan hastalarda kullanılan "Biafine krem" in grade 2 ve 3 cilt toksisitelerini azalttığını vurgulamıştır [80]. Ribet'in randomize kontrollü çalışmasında Biafine krem kullanan hastalar ile termal su avne kullanan grup arasında radyasyona bağlı cilt semptomlarının başlama zamanı arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Başka bir çalışma Biafine krem ile "Calendula merhem" ini karşılaştırmış ve RTOG kriterlerine göre derece 2 ve üstü toksisitenin Calendula kullanan grupta anlamlı olarak daha iyi olduğu sonucunu göstermiştir [81]. Klinik deneyim ve gözleme dayanan tedavi seçenekleri içerisinde yer alan bitkisel içerikli topikal ajanların önde gelenleri içerisinde *Centella asiatica* (CA), *Aloe vera*, *Calendula* ve *Chamomilla* sayılabilir [8,9].

Çalışmamızda da tedavi kollarından birisinde (Grup 1) tek başına, bir tanesinde de (Grup 2) kombinasyon şeklinde kullanılması sonucu etkilerini araştırmak için tercih ettiğimiz topikal ajan *Centella asiatica* (CA) idi.

Apiaceace familyasına ait olan CA'nın önde gelen aktif bileşenlerinden AA antiinflamatuvar etkiden sorumlu tutulmaktadır. Yara iyileşmesi üzerine fibroblast üretimini artırdığı, kollagen sentezini indüklediği gösterilen CA, çalışmamızda yer alan gruplardaki kullanımında da radyodermatit gelişimi üzerinde benzer faydalar sağlayacağı ön görülerek değerlendirilmeye alınmıştır. Çalışmamızdaki grupların haftalık takip süreçlerindeki radyodermatit gelişim oranlarına göre yapılan kıyaslamalarda 5. haftaya kadar MF kullanan grubun (Grup 3) anlamlı oranda en düşük [4(%20)] ( $p=0.04$ ) olduğu; bu oranın daha sonra 6. haftada MMF + CA kullanan grup (Grup 2) ile aynı hale geldiği [5(%25)], tek başına CA kullanan gruptan (Grup 1) hep daha düşük olduğu saptandı. Toplam 6 haftalık süreçte gelişen radyodermatit olgularının oranı bakımından sadece CA kullanan Grup 1 ile diğer iki grup arasında istatistiki anlamlı olmayan bu farklılık, radyodermatit gelişiminin akut inflamatuvar aşamaları olan ilk haftalarda TKS grubundan MMF'in daha etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca MMF'in yanına eklenen CA'nın radyodermatit gelişen vaka eğrisinde eğimi giderek azalan, orta takip dönemlerinde yeni vaka gelişimini azaltan bir etki ile kombinasyon şeklinde kullanılabileceğini göstermektedir.

Günümüzde radyoterapi teknikleri gelişmeye devam etse de radyoterapi hastalarının %90-95'inde farklı derecelerde radyasyon dermatiti görülmektedir [73].

Radyoterapi sonrasında neredeyse tüm hastalarda dermatit gelişimi beklendiğinden çalışmamızda herhangi bir tedavinin uygulanmadığı kontrol grubunun değerlendirmeye alınması planlanmamıştır. Çalışma gruplarının tedavi etkinliği, literatür verileri ışığında beklenen oranlara göre kıyaslanmıştır. Tüm gruplarda, literatür verilerine göre beklenen ortalama %85 radyodermatit gelişimi oranlarına göre anlamlı şekilde daha düşük oranlarda dermatit olduğu saptandı ( $p<0.001$ ). Bunun sonucunda, hastaların antiinflamatuvar özellikleri bulunan TKS grubundan MMF kullanımı veya bitkisel kaynaklı CA kullanımı ile tedavinin hiç kullanılmadığı durumda beklenen oranların çok altındaki oranlarda radyodermatit geliştiği saptandı. Genel literatür oranlarına göre yapılan bu kıyaslama, her iki ajan için de fayda sağladığını ortaya koymaktadır. Buna rağmen gruplar arasındaki kıyaslamalar ışığında, özellikle erken dönemi içeren ilk haftalarda MMF'in CA kullanan gruba kıyasla daha etkili olduğu göz önünde bulundurularak, MMF ve CA'nın kombinasyon şeklinde kullanılması önerilir. Böylece MMF'in akut dönem, CA'nın uzun dönem faydalarının birleştirilmesi ve klinik takiplerde radyodermatit gelişim oranlarının daha makul düzeylere çekilmesi sağlanmış olabilir.

### **5.1. Çalışmadaki Kısıtlılıklar**

Covid-19 pandemisi dönemi dolayısıyla, çalışmanın başlangıçta planlanan hasta sayılarından daha az sayıda hasta ile tamamlanmak durumunda kalınması, çalışmanın retrospektif olarak ve tek merkezli yapılmış olması, plasebo kontrol grubunun yer almaması çalışmanın önde gelen kısıtlılıklarıdır.

### **5.2. Sonuç**

Sonuç olarak meme kanseri tedavisinde yer alan radyoterapi uygulanması dönemlerinde CA ve MMF kullanımının beklenen radyodermatit gelişimi oranlarında belirgin azalma sağladığı, ancak CA'nın tek başına kullanımının öncelikli olarak tercih edilmemesi gerektiği, özellikle erken dönemde daha etkili bir antiinflamatuvar olan MMF'in uzun dönem etkilerinden faydalanılması hedeflenen CA ile kombine şekilde kullanılmasının uygun olacağı sonucuna varılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, ve ark. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; **136**: E359-386.
2. Goetz MP, Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Allison KH, ve ark. NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 3.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2019; **17**: 118-126.
3. Hall EJ, Giaccia AJ, editors. *Radiobiology for the Radiologist*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
4. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, ve ark. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; **21**: 109-122.
5. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, ve ark. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; **378**: 1707-1716.
6. Meghrajani CF, Co HC, Ang-Tiu CM, Roa FC. Topical corticosteroid therapy for the prevention of acute radiation dermatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013; **6**: 641-649.
7. 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**: 558-567.
8. McQuestion M. Evidence-based skin care management in radiation therapy. *Semin Oncol Nurs* 2006; **22**: 163-173.
9. Wickline MM. Prevention and treatment of acute radiation dermatitis: a literature review. *Oncol Nurs Forum* 2004; **31**: 237-247.
10. Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh KW. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *Int J Med Sci* 2012; **9**: 193-199.
11. Jackson SP, Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature* 2009; **461**: 1071-1078.
12. Leventhal J, Young MR. Radiation Dermatitis: Recognition, Prevention, and Management. *Oncology* 2017; **31**: 885-887.

13. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021; **71**: 7-33.
14. Özmen V. Breast cancer in Turkey: Analysis of 20.000 patients with breast cancer. *Eur J Breast Health* 2019; **15**: 141-146.
15. Barlow WE, Lehman CD, Zheng Y, Ballard-Barbash R, Yankaskas BC, Cutter GR, ve ark. Performance of diagnostic mammography for women with signs or symptoms of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; **94**: 1151-1159.
16. Ozmen V. Türkiye’de Meme Kanseri: Klinik ve Histopatolojik Özellikler (13.240 Olgunun Analizi). *J Breast Health* 2014; **10**: 98-105.
17. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, ve ark. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; **347**: 1233-1241.
18. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, ve ark. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; **378**: 1707-1716.
19. Yaney A, Ayan AS, Pan X, Jhawar S, Healy E, Beyer S, ve ark. Dosimetric parameters associated with radiation-induced esophagitis in breast cancer patients undergoing regional nodal irradiation. *Radiother Oncol* 2021; **155**: 167-173.
20. Taylor CW, Kirby AM. Cardiac Side-effects From Breast Cancer Radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2015; **27**: 621-629.
21. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; **31**: 1341-1346.
22. Fisher J, Scott C, Stevens R, Marconi B, Champion L, Freedman GM, ve ark. 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**: 1307-1310.

23. Salvo N, Barnes E, van Draanen J, Stacey E, Mitera G, Breen D, ve ark. Prophylaxis and management of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review of the literature. *Curr Oncol* 2010; **17**: 94-112.
24. Hegedus F, Mathew LM, Schwartz RA. Radiation dermatitis: an overview. *Int J Dermatol* 2017; **56**: 909-914.
25. Glover D, Harmer V. Radiotherapy-induced skin reactions: assessment and management. *Br J Nurs* 2014; **23**: S30-5.
26. Wong RK, Bensadoun RJ, Boers-Doets CB, Bryce J, Chan A, Epstein JB, ve ark. 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**: 2933-2948.
27. Porock D. Factors influencing the severity of radiation skin and oral mucosal reactions: development of a conceptual framework. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2002; **11**: 33-43.
28. Pignol JP, Olivotto I, Rakovitch E, Gardner S, Sixel K, Beckham W, ve ark. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 2085-2092.
29. Fiets WE, van Helvoirt RP, Nortier JW, van der Tweel I, Struikmans H. Acute toxicity of concurrent adjuvant radiotherapy and chemotherapy (CMF or AC) in breast cancer patients. a prospective, comparative, non-randomised study. *Eur J Cancer* 2003; **39**: 1081-1088.
30. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocortical hormone in arthritis: preliminary report. *Ann Rheum Dis* 1949; **8**: 97-104.
31. Sulzberger MB, Witten VH. The effect of topically applied compound F in selected dermatoses. *J Invest Dermatol* 1952; **19**: 101-102.
32. Niedner R. Extern anzuwendende Glukokortikosteroide. Teil 1: Anwendungsregeln--Klassifikation [External administration of glucocorticosteroids. Part 1: Administration guidelines--classification]. *Fortschr Med* 1992; **110**: 327-329.
33. Tüzün B, Özdemir M, Tüzün Y. Dermatolojide yerel kortikosteroidlerin kullanım kolaylığı. *Galenos* 1998; **2**: 78-85.

34. Tüzün Y, Engin B, editors. *Dermatolog olmayanlar için dermatoloji*. İstanbul: Doyuran Matbaası; 2012.
35. Chi CC, Wang SH, Kirtschig G, Wojnarowska F. Systematic review of the safety of topical corticosteroids in pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 2010; **62**: 694-705.
36. Campbell IR, Illingworth MH. Can patients wash during radiotherapy to the breast or chest wall? A randomized controlled trial. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1992; **4**: 78-82.
37. Roy I, Fortin A, Larochelle M. The impact of skin washing with water and soap during breast irradiation: a randomized study. *Radiother Oncol* 2001; **58**: 333-339.
38. Miller RC, Schwartz DJ, Sloan JA, Griffin PC, Deming RL, Anders JC, ve ark. 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**: 1460-1466.
39. Boström A, Lindman H, Swartling C, Berne B, Bergh J. Potent corticosteroid cream (mometasone furoate) significantly reduces acute radiation dermatitis: results from a double-blind, randomized study. *Radiother Oncol* 2001; **59**: 257-265.
40. Moriyasu S, Yamamoto K, Kureyama N, Okamura K, Ikeda T, Yamatodani A. Involvement of histamine released from mast cells in acute radiation dermatitis in mice. *J Pharmacol Sci* 2007; **104**: 187-90.
41. Schmuth M, Wimmer MA, Hofer S, Sztankay A, Weinlich G, Linder DM, ve ark. Topical corticosteroid therapy for acute radiation dermatitis: a prospective, randomized, double-blind study. *Br J Dermatol* 2002; **146**: 983-991.
42. 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**: 5343-5353.
43. Dermirezer LÖ, editor. *FFD Monografıları Tedavide Kullanılan Bitkiler*. Ankara: NM Medikal & Nobel; 2011.
44. Capasso R, Laudato M, Borrelli F. Meeting report: First National Meeting on Aloe, April 20-21, 2013, Isernia, Italy. New perspectives in Aloe research: from basic science to clinical application. *Nat Prod Commun* 2013; **8**: 1333-1334.
45. Hoopfer D, Holloway C, Gabos Z, Alidrisi M, Chafe S, Krause B, ve ark. Three-Arm Randomized Phase III Trial: Quality Aloe and Placebo Cream Versus Powder

- as Skin Treatment During Breast Cancer Radiation Therapy. *Clin Breast Cancer* 2015; **15**: 181-190.
46. Cruceriu D, Balacescu O, Rakosy E. *Calendula officinalis*: potential roles in cancer treatment and palliative care. *Integr Cancer Ther* 2018; **17**: 1068-1078.
  47. Thanthong S, Nanthong R, Kongwattanakul S, Laebua K, Trirussapanich P, Pitiporn S, ve ark. Prophylaxis of Radiation-Induced Dermatitis in Patients With Breast Cancer Using Herbal Creams: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Integr Cancer Ther* 2020; **19**: 1534735420920714.
  48. Orhan İ. *Centella asiatica*. İçinde Demirezer LÖ, Ersöz T, Saraçoğlu İ, Şener B, editors. *FFD Monografıları Tedavide Kullanılan Bitkiler*. Ankara: MN Medikal & Nobel; 2011. pp. 113-27.
  49. Boiteau P, Buzas A, Lederer E, Polonsky J. Derivatives of *Centella asiatica* used against leprosy. *Nature* 1949; **163**: 258-264.
  50. Boiteau P, Chanez M. Isolement d'un nouvel acide triterpénique de *Centella asiatica* (L.) Urb. de Madagascar: l'acide madécassique [Isolation of a new triterpenic acid from *Centella asiatica* (L.) Urb. of Madagascar: madecassic acid]. *C R Acad Hebd Seances Acad Sci D* 1967; **264**: 407-410.
  51. Mimaki Y, Kuroda M, Yokosuka A, Harada H, Fukushima M, Sashida Y. Triterpenes and triterpene saponins from the stems of *Akebia trifoliata*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2003; **51**: 960-965.
  52. Yu QL, Duan HQ, Takaishi Y, Gao WY. A novel triterpene from *Centella asiatica*. *Molecules* 2006; **11**: 661-665.
  53. Orhan D. Ayurveda'dan gelen modern bir fitofarmakoterapötik: *Centella asiatica* (Gotu Kola). *Modern Fitofarmakoterapi ve Doğal Farmasötikler* 2010; **1**: 4-13.
  54. De Lucia R, Sertie JAA, Camargo EA, Panizza S. Pharmacological and toxicological studies on *Centella asiatica* extract. *Fitoterapia* 1997; **68**: 413-416.
  55. Mukherjee PK, Kumar V, Houghton PJ. Screening of Indian medicinal plants for acetylcholinesterase inhibitory activity. *Phytother Res* 2007; **21**: 1142-1145.
  56. Satake T, Kamiya K, An Y, Oishi Nee Taka T, Yamamoto J. The anti-thrombotic active constituents from *Centella asiatica*. *Biol Pharm Bull* 2007; **30**: 935-940.
  57. Wang XS, Dong Q, Zuo JP, Fang JN. Structure and potential immunological activity of a pectin from *Centella asiatica* (L.) Urban. *Carbohydr Res* 2003; **338**: 2393-2402.

58. Tenni R, Zanaboni G, De Agostini MP, Rossi A, Bendotti C, Cetta G. Effect of the triterpenoid fraction of *Centella asiatica* on macromolecules of the connective matrix in human skin fibroblast cultures. *Ital J Biochem* 1988; **37**: 69-77.
59. Lu L, Ying K, Wei S, Fang Y, Liu Y, Lin H, ve ark. Asiaticoside induction for cell-cycle progression, proliferation and collagen synthesis in human dermal fibroblasts. *Int J Dermatol* 2004; **43**: 801-807.
60. Yun KJ, Kim JY, Kim JB, Lee KW, Jeong SY, Park HJ, ve ark. Inhibition of LPS-induced NO and PGE2 production by asiatic acid via NF-kappa B inactivation in RAW 264.7 macrophages: possible involvement of the IKK and MAPK pathways. *Int Immunopharmacol* 2008; **8**: 431-441.
61. Maquart FX, Chastang F, Simeon A, Birembaut P, Gillery P, Wegrowski Y. Triterpenes from *Centella asiatica* stimulate extracellular matrix accumulation in rat experimental wounds. *Eur J Dermatol* 1999; **9**: 289-296.
62. Chen YJ, Dai YS, Chen BF, Chang A, Chen HC, Lin YC, ve ark. The effect of tetrandrine and extracts of *Centella asiatica* on acute radiation dermatitis in rats. *Biol Pharm Bull* 1999; **22**: 703-706.
63. Lu L, Ying K, Wei S, Fang Y, Liu Y, Lin H, ve ark. Asiaticoside induction for cell-cycle progression, proliferation and collagen synthesis in human dermal fibroblasts. *Int J Dermatol* 2004; **43**: 801-807.
64. Yun KJ, Kim JY, Kim JB, Lee KW, Jeong SY, Park HJ, ve ark. Inhibition of LPS-induced NO and PGE2 production by asiatic acid via NF-kappa B inactivation in RAW 264.7 macrophages: possible involvement of the IKK and MAPK pathways. *Int Immunopharmacol* 2008; **8**: 431-441.
65. Kimura Y, Sumiyoshi M, Samukawa K, Satake N, Sakanaka M. Facilitating action of asiaticoside at low doses on burn wound repair and its mechanism. *Eur J Pharmacol* 2008; **584**: 415-423.
66. Maquart FX, Chastang F, Simeon A, Birembaut P, Gillery P, Wegrowski Y. Triterpenes from *Centella asiatica* stimulate extracellular matrix accumulation in rat experimental wounds. *Eur J Dermatol* 1999; **9**: 289-296.
67. Shukla A, Rasik AM, Dhawan BN. Asiaticoside-induced elevation of antioxidant levels in healing wounds. *Phytother Res* 1999; **13**: 50-4.

68. Chen YJ, Dai YS, Chen BF, Chang A, Chen HC, Lin YC, ve ark. The effect of tetrandrine and extracts of *Centella asiatica* on acute radiation dermatitis in rats. *Biol Pharm Bull* 1999; **22**: 703-706.
69. Sharma J, Sharma R. Radioprotection of Swiss albino mouse by *Centella asiatica* extract. *Phytother Res* 2002; **16**: 785-786.
70. Somchit MN, Sulaiman MR, Zuraini A, Samsuddin L, Somchit N, Israf DA, ve ark. Antinociceptive and antiinflammatory effects of *Centella asiatica*. *Ind J Pharmacol* 2004; **36**: 377-380.
71. Süzgeç-Selçuk S, Eyisan S. Türkiye'deki eczanelerde bulunan bitkisel ilaçlar. *Marmara Pharmaceutical Journal* 2012; **16**: 164-180.
72. Yener G, Erdal S. Kolajen biyosentezini aktive eden maddeler ve etki mekanizmaları. *Anadolu University Journal of Science and Technology* 2005; **6**: 3-13.
73. Singh M, Alavi A, Wong R, Akita S. Radiodermatitis: A Review of Our Current Understanding. *Am J Clin Dermatol* 2016; **17**: 277-292.
74. Hymes SR, Strom EA, Fife C. Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment 2006. *J Am Acad Dermatol* 2006; **54**: 28-46.
75. Boström A, Lindman H, Swartling C, Berne B, Bergh J. Potent corticosteroid cream (mometasone furoate) significantly reduces acute radiation dermatitis: results from a double-blind, randomized study. *Radiother Oncol* 2001; **59**: 257-265.
76. Maddock-Jennings W, Wilkinson JM, Shillington D. Novel approaches to radiation-induced skin reactions: a literature review. *Complement Ther Clin Pract* 2005; **11**: 224-231.
77. Salvo N, Barnes E, van Draanen J, Stacey E, Mitera G, Breen D, ve ark. Prophylaxis and management of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review of the literature. *Curr Oncol* 2010; **17**: 94-112.
78. Shukla PN, Gairola M, Mohanti BK, Rath GK. Prophylactic beclomethasone spray to the skin during postoperative radiotherapy of carcinoma breast: a prospective randomized study. *Indian J Cancer* 2006; **43**: 180-184.
79. Olsen DL, Raub W Jr, Bradley C, Johnson M, Macias JL, Love V, ve ark. The effect of *Aloe vera* gel/mild soap versus mild soap alone in preventing skin reactions in patients undergoing radiation therapy. *Oncol Nurs Forum* 2001; **28**: 543-547.

80. Szumacher E, Wighton A, Franssen E, Chow E, Tsao M, Ackerman I, et al. Phase II study assessing the effectiveness of Biafine cream as a prophylactic agent for radiation-induced acute skin toxicity to the breast in women undergoing radiotherapy with concomitant cmf chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; **51**: 81-86.
81. 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 radiation for breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 1447-1453.

