



Radyasyona bağlı cilt reaksiyonları, ağrı ve ödem, hardal, zerdeçal, zencefil bazlı kremle tedavisi

Treatment of radiation-induced skin reactions, pain and edema with mustard, turmeric, ginger-based cream

Huriye Şenay Kızıltan¹, Ertuęrul Tekce¹, Alpaslan Mayadaęlı¹

¹Bezmialem Vakıf University, Faculty of Medicine, Department of Radiation Oncology

ABSTRACT

AIM: Radiotherapy (RT) may cause some side effects such as edema hyperemia and pain due to inflammation, cytotoxicity and necrosis. We have started a study investigating the effect of mustard, turmeric, ginger-based cream (MGT) on radiation-induced skin reactions, pain and edema.

METHODS: In 2019, a pilot study was conducted to investigate the effects of mustard, turmeric and ginger based cream on skin or soft tissue damage due to radiotherapy in Bezmialem Vakıf University Radiation Oncology Department. We studied 12 patients who had breast, skin or soft tissue cancer close to the skin and had postoperative RT.

RESULTS: The most important finding in the study was that each patients were able to complete their treatment without interrupting RT. In other words, cream treatment was started after the reaction related to RT toxicity and RT was not interrupted. The best response rates were obtained in edema + pain side effects and the most significant response was obtained in pain and edema findings in the first 30 minutes.

DISCUSSION: In this study, 70-85% response was obtained with HZZ based cream especially in pain and edema and lymphedema. In skin reactions, the median response was 60%.

CONCLUSION: The results were quite significant. We believe that it should be supported with randomized studies with larger patient groups.

KEY WORDS: Mustard, turmeric, ginger radiation-related side effects, skin reactions, pain and edema

Corresponding author

Huriye Şenay Kızıltan, MD, Bezmialem Vakıf University, Faculty of Medicine, Department of Radiation Oncology, PK: 34093

e-mail: hskiziltan@gmail.com

Ethical approval: Not needed because this is a pilot study with nontoxic cream which approved.

Conflict of interest: None

ÖZET

AMAÇ: Radyoterapi (RT) yapılan hastalarda inflamasyon, sitotoksite ve nekroza bağlı olarak ödem hiperemi ve ağrı gibi yan etkiler görülebilmektedir. Hardal, zerdeçal, zencefil (HZZ) bazlı bir kremin radyasyona bağlı cilt reaksiyonları, ağrı ve ödem üzerine etkisini araştıran bir çalışma yaptık.

YÖNTEM: 2019'da Bezmialem Vakıf Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim dalında, radyoterapiye bağlı cilt veya yumuşak doku hasarlarında, HZZ bazlı kremin etkilerini araştırmak amaçlı pilot bir çalışma yapılmıştır. Cilde yakın meme, cilt veya yumuşak doku kanseri olup postoperatif RT görmüş 12 hasta üzerinde çalışılmıştır.

BULGULAR: Çalışmadaki en önemli bulgu, hastaların hepsinin krem tedavisi ile RT'ye ara vermeden tedavilerini tamamlamış olmalarıdır. Yani RT toksisitesine bağlı reaksiyon başladıktan sonra krem tedavisine başlanmış ve RT'ye ara verilmemiştir. Çalışmada en iyi cevap oranları, ödem/lenfödem + ağrı yan etkilerinde elde edilmiş olup en belirgin cevap ilk 30 dakikada olmak üzere ağrı ve ödem bulgularında alınmıştır.

TARTIŞMA: Bu çalışmada özellikle ağrı ve ödem ve lenfödemde HZZ bazlı krem ile %70-85 cevap alınmıştır. Cilt reaksiyonlarında ise median %60 cevap alınmıştır.

SONUÇ: Alınan bu neticeler oldukça anlamlı bulunmuştur. Daha büyük hasta grupları ile, randomize çalışmalarla desteklenmesi gerekir diye düşünüyoruz.

ANAHTAR KELİMELER: *Hardal, zerdeçal, zencefil radyasyona bağlı yan etkiler, cilt reaksiyonları, ağrı ve ödem*

GİRİŞ

Radyoterapi bazı istisnaları hariç olmak üzere daha çok lokal tedaviler şeklinde uygulanır. RT yapılan hastalarda inflamasyon, sitotoksite ve nekroza bağlı olarak ödem hiperemi ve ağrı gibi yan etkiler görülebilmektedir. Yüksek doz RT uygulanan hastalarda bazen bu yan etkiler çok rahatsız edici olduğundan tedaviye ara vermek, bazen de tamamen kesmek gerekebilir. RT yan etkilerini azaltmak için bazı ajanlar geliştirilmiştir. Bu ajanlara genel olarak radyoprotektan denir (1).

RT ile kanserli dokuyu tedavi ederken, çevresindeki normal dokulara da zarar verebiliriz. Bunun sebebi RT esnasında çok kuvvetli serbest radikallerin oluşmasından kaynaklanır. Aslında RT etkisini bu radikaller üzerinden gösterirse de kişisel farklılıklar nedeni ile dozun her kişi için yan etki yapmayacak miktarı farklıdır. Bu nedenle başta cilt reaksiyonları olmak üzere ağrı ve ödem, lenfödem, fibrozis gibi yan etkilere sıklıkla rastlanır. Yan etkileri en düşük seviyeye düşürebilmek için verilecek dozların dikkatli bir planlama ile ayarlanması gerekir.

RT ile oluşan serbest radikalleri zararsız hale getiren bazı enzimlerin varlığı yapılan araştırmalarla gösterilmiştir.. Radyasyondan koruyucu, yani radyoprotektan etkili bu enzimlere antioksidan da denir. Superoksit radikalini zararsız hale getiren superoksit dismutaz (SOD) bunların en önemlilerindedir. Katalaz enzimi de peroksit radikalini suya dönüştürerek hidroksil radikallerinin oluşumunu azaltır. İndirgenmiş glutasyondan su oluşumunu sağlayan glutasyon peroksidaz enzimi, peroksit ve hidroksil radikallerini zararsız hale getiren sülfhidril proteinleri de diğer faydalı antioksidan enzimlerdir (2).

Hardal yağı Brassicaceae familyasından olup yağ glikozitleri, hardal yağı ve enzimatik hidroliz içerdiği bilinir. İçerdiği etken maddelerle mikroorganizmalara, mantarlara ve diğer zararlılara karşı koruma sağlar (3). Biyolojik fonksiyonları birbirinden farklı olan 120'den fazla farklı hardal yağı vardır., Antibakterial, antiviral, .antimikotik, antioksidan ve DNA hasarlarından koruyucu etkileri vardır. Bu etkileri bazı çalışmalarla gösterilmiştir (4).

Zerdeçal, çok yıllık ve yumrulu bir bitki olup zencefil ailesine mensuptur. Zerdeçöp, turmeric, hint safranı, safran kökü, olarak da bilinir. Nezle, öksürük, sinüzit gibi infeksiyon hastalıkları, romatizma hastalıkları, deri hastalıklarında ve antikanser olarak yaygın kullanımı vardır (5, 6).

İçeriğindeki Kurkuminin antikanser, Alzheimer önleyici gibi çok sayıda tedavi edici ve önleyici özellikleri bildirilmiştir. Deri yumuşatıcı özelliği nedeni ile krem ve banyo sabunlarının üretiminde kullanılmaktadır. Yara iyileştirici özelliği nedeni ile kesik ve yaralarda kullanılmaktadır (1-11)..

Zencefil ve bileşenleri, anti-enflamatuar ve anti-oksidan etkilere sahip olup bu özellikleri ile radyo-koruyucu etki yapabilir. Zencefilin radyo-koruyucu etkisi içerdiği 6-shogaol zingerone ve dehydrozingerone ile gerçekleşmektedir (12, 13).

Ayrıca, hem iltihabı hem de malonaldehit ve myeloperoksit gibi oksidatif stres markörlerini azaltır. Zingerone içeriği ile yapılan prelinik çalışmalar ise bu kimyasalın radyasyona karşı normal hücrelere karşı seçici bir koruma yaptığını ortaya koymuştur (14).

Zencefilin içeriklerinden olan 6-gingerol, DNA hasarı ve kromozom sapmalarını azaltır (15).

Radyasyona bağlı yan etkilerden ağrı, ödem ve lenfödem, hiperemi sorunlarının çözümü zor olduğundan HZZ bazlı bir kremle (Levich cream) bir çalışma planladık.

YÖNTEMLER

2019'da Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim dalında RT'ye bağlı cilt veya yumuşak doku hasarlarında hardal, zerdeçal ve zencefil (HZZ bazlı Levich cream) bazlı kremin etkilerini araştırmak amaçlı pilot bir çalışma yapılmıştır.

Çalışmaya alınma kriterleri

- 1.Cilde yakın meme, cilt veya yumuşak doku kanseri olmak
- 2.Hastaların postoperatif RT görmüş olması
- 3.RT esnasında veya sonrasında radyodermatit, ödem, ağrı, hiperemi veya lenfödem gelişmesi
- 3.Kremin içeriğindeki maddelere karşı alerji olmaması

Bu özelliklere uygun 12 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların özellikleri

Özellikler	Hasta sayısı	%
Cinsiyet		
Kadın	10	83,3
Erkek	2	16,7
Yaş		
43-60	7	58,3
61-83	5	41,7
Performans		
ECOG1	10	83,3
ECOG2	2	16,7
Toplam	12	100

RT öncesi tümör özellikleri tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. RT öncesi tümör özellikleri

Özellik	Hasta sayısı	%
Kanser yeri		
Meme	9	75
Cilt	2	16,7
Maks sin tm	1	8,3
Evre		
I	10	83,3
II	1	8,3
III	1	8,3
Patoloji		
İDC	9	75
SCC	3	25
Toplam	12	100

Maks sin tm İDC: İnvazif duktal karsinom SCC: Skuamoz hücreli karsinom

BULGULAR

RT öncesi gelişen toksisitelerde krem tedavisine alınan cevap oranları tablo 3'te gösterilmiştir. Ödem ve ağrı yan etkilerinde ilk 30 dak. da belirgin cevap elde edilmiştir (%70-75). Sonrasında da cevap oranları azalmakla beraber devam etmiştir. En düşük cevap H (Hiperemi cilt toksisitesinde (Grad 1) elde edilmiş olup median %55-60'dır.

Tablo 3. RT süresince gelişen toksisitelerde krem tedavisine alınan cevap oranları

Yan etkiler	30 d M % C	1 gün M % C	1 haf M % C	T M % C
Ö+A	70	75	75	75
H	60	55	55	55
Ö+A+	75	65	60	65
H				
Ö+H	70	65	60	60

d: Dakika haf: Hafta T: TotL M: Median Ö: Ödem A: Ağrı H: Hiperemi

RT sonrası gelişen toksisitelerde krem tedavisine alınan cevap oranları tablo 4'te gösterilmiştir. Ödem ve ağrı, lenfödem yan etkilerinde ilk 30 dakikada belirgin cevap elde edilmiştir (%80).

Sonrasında da cevap oranları az da olsa artış göstermiştir.

Tablo 4. RT sonrası gelişen toksisitelerde krem tedavisine alınan cevap oranları

YE	30 d M % C	1 gün M % C	1 haf M % C	T M % C
Ö	80	85	85	85
LÖ	80	80	80	80

YE: Yn etki d: Dakika haf: Hafta T: Total M: Median C: Cevap Ö: Ödem

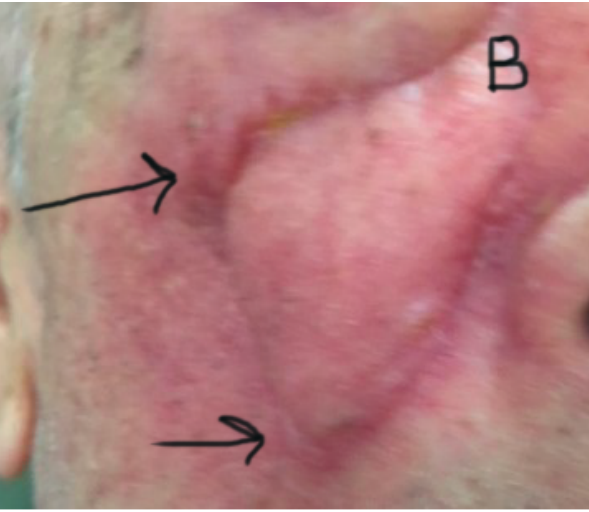
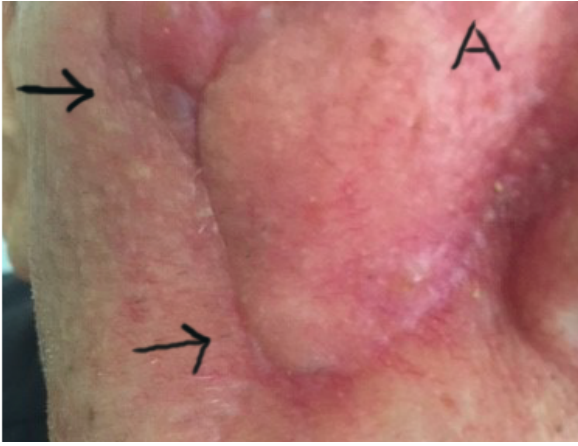
Dudak kanseri olan bir hastada postoperatif RT'nin 30Gy dozuna erişildiğinde ağrı, ödem, hiperemi, gelişmiştir. HZZ bazlı krem oral mukoza haricindeki ödem ve ağrılı kısımlara sürüldükten yarım saat sonra bulgularda %85 gerileme olduğu görülmüştür (Şekil 1).

Bu hastada RT'ye 1 hafta ara verildiği söylenmiştir. Ancak hasta yarım saat sonra şikayetlerinin geçtiğini ve RT'ye devam etmek istediğini bildirmiş ve devam kararı alınmıştır.

Şekil 1. RT'ye bağlı hiperemi ödem ve ağrı A: Krem tedavisi öncesinde ve B: Krem sürüldükten 30 dakika sonrası

Maksiller sinüs tümörü nedeni ile opere edilmiş ve postoperatif RT uygulanmakta olan diğer bir hastamızda total doz 26Gy doza gelindiğinde ödem, hiperemi ve küçük büller (grad 2) nedeni ile HZZ bazlı krem başlanmış ve RT'ye devam edilmiştir. 1 hafta sonraki kontrolünde büllerin kaybolduğu görülmüştür (%60 cevap) (Şekil 2).

Şekil 2. RT'ye bağlı hiperemi ödemde krem tedavisi A: Krem tedavisi öncesinde ve B: Krem sürüldükten 1 hafta sonrası



TARTIŞMA

Radyoterapiye bağlı reaksiyonlardan en sık rastlanılan cilt reaksiyonları olmasına rağmen tedavisinde henüz ideal bir ajan bulunamamıştır. Bu konuda maalesef yeterli düzeyde çalışma yapılmamıştır. Yapılan az sayıdaki çalışmalardan bazılarında topikal kortikosteroidlerden %0.1 mometason furoat uygulamaları ile iyi neticeler almıştır (16). Yıkama uygulamaları ve, veya aloe vera kremi ile cilt reaksiyonlarının azaldığı gösterilmiştir (17, 18).

Sucralfate ve sucralfate ürünleri topikal veya oral uygulandığında RT'ye bağlı ciltte görülen ıslak deskuamasyonda (Grad II) belirgin azalma görülmüştür (19). Calendula kremi uygulamaları ile yapılan çalışmalarda hem grad II hem de daha ileri cilt reaksiyonlarının ve ağrının azaldığı gösterilmiştir (20).

Oral enzim kullanan hastalarda da RT'ye bağlı cilt reaksiyonu görülme oranı belirgin olarak daha azdır (21). Amifostine, topikal chamomile ile de belirgin başarı elde edilmiştir (22, 23).

Radyasyona bağlı reaksiyonlardan biri de Radyasyona bağlı fibroz ve nekroz olup hemen daima kalıcıdır. Kortikosteroidler, E vitamini, pentoxipyllinle dolaşımı hızlandırıcı tedavi, yine hiperbarik oksijen tedavisi, anti-oksidan tedavi, interferonla anti-inflamatuvar tedavi gibi yöntemlerle tedavi edilmeye çalışılır. Operasyon ve RT sonrasında ödem, ağrı ve hiperemi görülen hastalarda geç dönemde fibrozis ve nekroz oranı yükselir (24, 25).

Lenf damarlarının RT ile zarar görmesi neticesi lenfödem gelişebilir. Özellikle Meme kanseri, yumuşak doku kanseri başta olmak üzere kanser ameliyatlarından sonra yapılan adjuvant RT ile lenf damarları daha çok zarar görür.

RT sonrasında 1-2 yıl içinde kolda, bacakta şişme yani lenfödem gelişebilir. Lenfödem tedavisinde en çok uygulanan tedaviler olan masaj ve bandaj uygulamaları ile maalesef istenen etki elde edilememiştir. Egzersiz ve masaj tedavisi, diğer yöntemlere göre daha faydalı bulunurken, aralıklı hava basıncı uygulamaları, bandaj gibi tedaviler de az da olsa etkili bulunmuştur. Trimetilhesperidin kalkon ile de bazı faydalı etkiler bildirilmiştir (26, 27).

Bu çalışmada, özellikle ağrı, ödem ve lenfödemde HZZ bazlı krem ile %70-85 cevap alınmıştır. Cilt reaksiyonlarında ise median %60 cevap alınmıştır. Literatürdeki diğer çalışmalarda ise daha çok cilt reaksiyonları için belirlenmiş %50-60 cevap oranları bildirilmiştir (16-23).

Bu çalışma pilot bir çalışma olup hasta sayısı 12 ile sınırlı ve kısmen heterojen bir grupla çalışılmış olmasına rağmen alınan neticeler oldukça anlamlı bulunmuştur. Daha büyük ve homojen hasta grupları ile, çok merkezli randomize çalışmalarla desteklenmesi gerekir diye düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

- 1.Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, et al. Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18:3339-3345.
- 2.List AF. Use of amifostine in hematologic malignancies, myelodysplastic syndrome, and acute leukemia. *Semin. Oncol.*1999; 26:(7). 61-65.
- 3.Herr I, Lozanovski V, Houben P, Schemmer P, Büchler MW. Sulforaphane and related mustard oils in focus of cancer prevention and therapy. *Wien Med Wochenschr.* 2013 Feb;163(3-4):80-8.
- 4.Summers A, Visscher MO, Khatry SK, Sherchand JB, LeClerq CS, Katz J et al. Indicators of skin barrier

- integrity among newborns massaged with mustard oil in rural Nepal Journal of Perinatology volume. 2018; 38:64–70
5. Surh YJ. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals, *Nat Rev Cancer*. 2003;3:768-80.
 6. Miquel J, Bernd A, Sempere JM, Diaz-Alperi J, Ramirez A, The curcuma antioxidants: pharmacological effects and prospects for future clinical use, A review, *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 2002;34: 37-4.
 7. Limtrakul P, Lipigorngoson S, Namwong O, Apisariyakul A, Dunn FW. Inhibitory effect of dietary curcumin on skin carcinogenesis in mice, *Cancer Lett*: 1997; 116: 197-203.
 8. Anand P, Sundaram C, Jhurani S, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin and cancer: An “old-age” disease with an “age-old” solution, *Cancer Letters*. 2008; 267:133–164
 9. Lim GP, Chu T, Yang F, Beech W, Frautschy SA, Cole GM. The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic Mouse. *J Neurosci*. 2001; 21 (21): 8370-7.
 10. Padmaja S, Raju TN. Antioxidant effect of curcumin in selenium induced cataract of Wistar rats, *Indian J Exp Biol*. 2004; 42 (6): 601-3.
 11. Thiagarajan M, Sharma SS. Neuroprotective effect of curcumin in middle cerebral artery occlusion induced focal cerebral ischemia in rats, *Life Sci*. 2004; 74 (8), 969-85.
 12. Ji K, Fang L, Zhao H, Li Q, Shi Y, Xu C, et al. Ginger Oleoresin Alleviated γ -Ray Irradiation-Induced Reactive Oxygen Species via the Nrf2 Protective Response in Human Mesenchymal Stem Cells. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;1480294.
 13. Zhang QY, Wang FK, Ke-Ke J, Ling-Dong K. Natural Product Interventions for Chemotherapy and Radiotherapy-Induced Side Effects. *Front. Pharmacol*. 2018; doi.org/10.3389/fphar.2018.01253
 14. Baliga MS, Haniadka R, Pereira MM, Thilakchand KR, Rao S, Arora R. Radioprotective effects of Zingiber officinale roscoe (ginger): Past, present and future. *Food Funct*. 2012; 3: 714-723.
 15. Kaihua Ji, Lianying Fang, Hui Zhao, Qing Li, Yang Shi Chang Xu. Ginger Oleoresin Alleviated γ -Ray Irradiation-Induced Reactive Oxygen Species via the Nrf2 Protective Response in Human Mesenchymal Stem Cells. *Hindawi, Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017; doi.org/10.1155/2017/1480294
 16. 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; ;59:257–65.
 17. 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
 18. Olsen DL, Raub W, Jr, Bradley C, et al. 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;28:543–7.
 19. Evensen JF, Bjordal K, Jacobsen AB, Løkkevik E, Tausjø JE. Effects of Na-sucrose octasulfate on skin and mucosa reactions during radiotherapy of head and neck cancer. *Acta Oncol*. 2001; 40:751–5.
 20. Joyson K, Kyle TA. A Review of the Use of Topical Calendula in the Prevention and Treatment of Radiotherapy-Induced Skin Reactions. *Antioxidants*. 2015; 4:293-303.
 21. Gujral MS, Patnaik PM, Kaul R. Efficacy of hydrolytic enzymes in preventing radiation therapy-induced side effects in patients with head and neck cancers. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2001; 47:S23–8.
 22. Salvo N, Barnes E, van Draanen J, Stacey E, Mitera G, et al. Prophylaxis and management of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review of the literature. *Curr Oncol*. 2010; 17(4): 94–112.
 23. Maiche AG, Grohn P, Maki-Hokkonen H. Effect of chamomile cream and almond ointment on acute radiation skin reaction. *Acta oncol*. 1991; 30 (3):395-6
 24. Chiao TB, Lee AJ. Role of pentoxifylline and vitamin E in attenuation of radiation-induced fibrosis. Role of Pentoxifylline and Vitamin E in Attenuation of Radiation Induced Fibrosis. *Ann Pharmacother*. 2005; 39(3):516-22.
 25. Aygenc E, Celikkanat S, Kaymakci M, Aksaray F, Ozdem C. Prophylactic effect of pentoxifylline on radiotherapy complications: a clinical study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 ;130:351–6.
 26. Rogan S, Taeymans J, Luginbuehl H, Aebi M, Mahnig S, Gebruers N. Therapy modalities to reduce lymphoedema in female breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2016; 159(1):1-14.
 27. Hnatek L. Therapeutic potential of micronized purified flavonoid fraction (MPFF) of diosmin and hesperidin in treatment chronic venous disorder. *Vnitř Lek*. 2015; 61(9):807-14.