

Parmak İzi Kaybına Neden Olan Kanser İlaçlarına Genel Bakış

Sara ÖĞRETİCİ ORAL¹, Egemen DERE²

Derleme/Review Article

DOI: 10.59312/ebshhealth.1376750

Geliş Tarihi / Received: 16.10.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 15.11.2023

ÖZET

Amaç: Günümüzde kanser; cerrahi yöntemler, kemoterapi, radyoterapi, kemik iliği, kök hücre nakli, immünoterapi, hormon ve antikor tedavisi gibi yöntemler kullanılarak tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Her yöntemin kendi içinde avantaj ve dezavantajları vardır. Kemoterapide kullanılan ilaçların meydana getirdiği yan etkilerden birisi de hastalarda el ve ayaklarda kızarıklık, şişme, kaşıntı ve hissisleşmeye neden olmasıdır. Özellikle bu yan etki sürecinde parmak izlerinin kaybolması kriminal açıdan önemli sorunlara neden olmaktadır. Bu çalışmada el ayak sendromuna neden olan kanser ilaçları incelenmiş ve etkileri açıklanmaya çalışılmıştır.

Yöntem: Farklı veri tabanları üzerinden makaleler, elektronik kitaplar, dergiler, tezler incelenmiştir.

Bulgular ve Sonuç: Çalışmada kemoterapide kullanılan ilaçlardan palmar ve plantar bölgelerde kızarıklıklara neden olan el ve ayaklarda yanma, hissislik meydana getiren ilaç etkin maddeleri tablolar halinde sunulmuştur. Bu maddeler arasında başta kapesitabin olmak üzere, kabozantinib, pazopanib, vemurafenib, aksitinib, doksorubisin, sunitinib, regorafenib, dosetaksel ve sorafenib gibi maddeler bulunmaktadır. El ayak sendromuna neden olan metabolik yol hala açıklanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Kapesitabin, 5-flourourasil, kanser, parmak izi, el ayak sendromu

Overview of Cancer Drugs That Cause Fingerprint Loss

ABSTRACT

Purpose: Today, cancer; It is attempted to be treated using methods such as surgical methods, chemotherapy, radiotherapy, bone marrow, stem cell transplantation, immunotherapy, hormone and antibody therapy. Each method has its own advantages and disadvantages. One of the side effects caused by chemotherapeutic drugs is that they cause redness, swelling, itching and numbness in the hands and feet of patients. Especially during this side effect process, the loss of fingerprints causes important criminal problems. In this study, cancer drugs that cause hand-foot syndrome were examined and their effects were tried to be explained.

Material method: Articles, electronic books, journals and theses were examined through different databases.

Findings and results: In the study, the active substances of the drugs used in chemotherapy, which cause redness in the palmar and plantar regions and cause burning and sensation in the hands and feet, are presented in tables. These substances include, primarily capecitabine, cabozantinib, pazopanib, vemurafenib, axitinib, doxorubicin, sunitinib, regorafenib, docetaxel and sorafenib. The metabolic pathway that causes hand-foot syndrome is still unexplained.

Keywords: Capecitabine, 5-flourouracil, cancer, fingerprint, hand-foot syndrome

¹Bursa Uludağ Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kriminalistik Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye, e- posta: saraogretici12@gmail.com ORCID ID 0000-0003-0596-4581

² Bursa Uludağ Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler biyoloji Anabilim Dalı Bursa, Türkiye, ORCID ID 0000-0001-9572-1051 (**Sorumlu Yazar**)

GİRİŞ

Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar tablo 1 de gösterilmiştir. İlaçların yan etkilerinden dolayı, tedavi gören hastalar, yeni problemler yaşamaktadır. Bu yan etkiler kullanılan doza ve kişiye göre değişmektedir, dolayısıyla tedavi öncesinde oluşabilecek yan etkileri tahmin etmek zordur. İlaç yan etkileri kısa ya da uzun vadeli olabilmektedir. Yan etkiler ilacın çeşidine, dozuna, hastanın yaşına, cinsiyetine ve pek çok faktöre bağlı olmaktadır. Bu yan etkiler arasında doza bağımlı olarak ortaya çıkan el ayak sendromu (EAS), birçok hastanın günlük hayatında sorun yaratmaktadır. Palmoplantar eritrodizestezi olarak da bilinen EAS el, ayak ve ağız hastalığıyla karıştırılmamalıdır. El, ayak, ağız hastalığı genel olarak *Coxsackievirus A16* ve *Enterovirüs 71* isimli iki adet virüsün neden olduğu bir hastalıktır (Ekinci ve ark., 2013). EAS ise kanser ilaçları nedeniyle doza bağımlı olarak ortaya çıkar. Geçici parmak izi kaybına neden olur. Doz azaltımı ya da ilacı tamamen keserek bu durum kontrol altına alınır. Bir süre sonra el ve ayaklar normal durumuna döner. EAS'nin mekanizmasının tesbit edilmesi halinde oluşabilecek sorunlar ortadan kaldırılabilir. Bu çalışmada EAS'ye neden olan kanser ilaçları incelenmiştir.

Tablo 1. Antikanser İlaçlar

Alkilleyici Ajanlar	Antimetabolitler	Mitoz İnhibitörleri	Topoizomera z inhibitörleri	Tirozin kinaz inhibitörleri (TKI)	Antrasiklinler	Hormon reseptörleri
Busulfan Estramusin İfosfamid Karboplatin Karmustin Klorambusil Lomustin Mekloreタミン Melfalan Siklofosfomit Sisplatin Trietilenmelamin Trietilenfosfor amid	5-flourourasil Aminopterin Azaserin Kapasitabin Merkaptopürin Metatreksat Pentostain Tegafur Tiyoguanin	Podoflotoksinler Taksanlar Vindesin Vinkristin Vinplastin	Doksorubisin Epirubisin Etoposid İdarubisin Mitoksantron Teniposid	Afatinib Aksitinib Alectinib Bosutinib Brigatinib Cetuximab Ceritinib Dabrafenib Dasatinib Erlotinib Everolimus Gefitinib İbrutinib İmatinib Kabozantinib Krizotinib Lapatinib Nilotinib Lenvatinib Nilotinib Nintedanib Osimertinib Palbocicclib Panotinib Pazopanib Regorafenib Ruksolitinib Sorafenib Sunitinib Temsirolimus Tofacitinib Vandetanib Vemurafenib	Aklorubisin Daunorubisin Epirubisin İdarubisin Zorubisin	Abiraterone Anastrozol Bicalutamide Degarelix Eksemestan Ekstramustinfosfat Flutamid Fosfestrol Fulvestrant Goserelin Klomifen Klorotrianisen Letrozol Leuprolid Siproteron asetat Tamoksifen

Kemoterapi ilaçlarının meydana getirdiği yan etkiler

Meydana gelen yan etkilerinin %90'ı geçici etkilerdir. Bulantı-kusma, kan değerlerinin düşüklüğü, bağırsaklarda meydana gelen problemler, zayıflama, enfeksiyonlara açık hale gelme, saçların dökülmesi, ağız ve dudaklarda yaraların meydana gelmesi, el ve ayaklarda uyuşukluk, kızarıklık ciltte kuruluk ve pullanma ileri aşamada da parmak izi kaybı ilk sayılacak yan etkilerdendir. Kardiyotoksisite de ayrıca önem kazanmaktadır. Miyokardiyal depresyon, hemorajik miyokardit, endomiyokardiyal fibrozis, pulmoner fibrozis, bradikardiler, nöropati, raynaud fenomeni, iskemi, hipertansiyon veya hipotansiyon sık kullanılan kanser ilaçları için ön plana çıkmaktadır. Bu gibi etkiler kişilerin görünümünü değiştirdiği için adli bilimler için de önemli olmaktadır (Aslam ve ark., 2014; Carr ve ark., 2008). Kullanılan doza bağlı olarak DNA üzerinde de farklı hasarlar meydana gelmektedir (Boogaard ve ark., 2022)

El ayak sendromu (EAS)

EAS, el ve ayaklarda iğnelenme, uyuşukluk hissi, karıncalanma, kızarıklıkla kendini gösteren, Burgdorf Sendromu olarak da açıklanan bir deri hastalığıdır. Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (Lou ve ark., 2016). Bu sendromun ilk olarak Dr. Zühlke (1974) tarafından tanımlandığını Lou ve ark. (2016) belirtmişlerdir. Sendromun çok daha ağır belirtiler gösterebileceği de ileri sürülmüştür (Milano ve ark. 2008). Sebebi ise ilacın deri hücrelerine toksik etkisi olarak açıklanmıştır. Doksorubisin uygulanan kişide, ilk doz uygulamasından 3 saat sonra alın, koltuk altı, ön kol, avuç içi ve ayak tabanlarında yan etkilerin başladığı gösterilmiştir (Jacobi ve ark., 2005). Özellikle kanser tedavisi gören kadınlarda oluşan EAS'nın yaşam kalitesini, kadının imajını, cinselliğini ve özellikle zihinsel sağlığını ciddi bir şekilde etkilediği ileri sürülmüştür (Ferreira ve ark., 2019). Kemoterapi ilaçları içerisinde Tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi edilenlerin daha yaygın bir şekilde EAS ile karşılaştıkları ileri sürülmüştür (Nardi ve ark., 2023).

Parmak izi nedir? Adli bilimlerdeki önemi nedir?

Suç mahalinde en çok aranan ve belirlenen delillerden birisi parmak izidir. Parmak izi bireye özel olmaları bakımından yaygın olarak kullanılan biyometrik karakter olarak tanımlanır (Kanchan and Krishan 2018). El ve ayak tabanlarında papiller desenlerin olduğu Cummins ve Midlo (1926) tarafından açıklanmıştır. Değişik yüzeylerde uzun süre bozulmadan kaldığı, taş devrindeki bazı tuğlalarda, kabartmalarda, kazılarda bulunan eşyalarda parmak izlerine rastlandığı ileri sürülmüştür (Petridis ve Üner, 2020). Parmak izi tarihi çok eski dönemlere dayansa da kriminal çalışmalarda kullanımı o kadar eski değildir. 19. yüzyıldan itibaren kimlik belirlemede yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. Parmaklardaki dermatoglik desenler gebeliğin 10. haftasından itibaren oluşmaya başlar (Okajima, 1975). Gebelikte yaşanan olumsuz durumlar parmak izi oluşumunu etkileyebilir (Gutierrez ve ark., 2012). Chockaian ve ark. (2013) fetüsün rahim içindeki duruşu ve amniyotik sıvıdaki farklılığın parmak

izinin belirlenmesinde etkili olduğunu vurgulamışlardır. SMARCAD geninin parmak izi ile ilgili olduğu açıklandıktan sonra bu genin cilde özel formunun mutasyona uğramasının otozomal dominant bir durum olarak ortaya çıktığı ileri sürülmüştür (Nousbeck ve ark.,2011). Glover ve ark. (2022) parmak izi oluşumuyla ilgili birkaç gen varyantı olduğunu belirtmekle beraber altta yatan biyokimyasal mekanizmanın henüz açıklanmadığını da belirtmişlerdir.

EI Ayak Sendromuna neden olan kanser ilaç etken maddeleri

Kanser tedavisinde kullanılan ilaçların önemli yan etkilerinden birisi de EAS'dir. Bu ilaçlardan biri olan Kapesitabin, vücutta; ayakları, elleri, avuç içini etkileyerek şişmeye kızarıklığa, çatlamaya, pullanmaya ve bazı nodül benzeri sert oluşumlara neden olmaktadır. Doza bağlı olarak da parmak izi kaybına neden olmaktadır (Zhao ve ark., 2020; Azadeh ve ark., 2017; Al-Ahval. 2012).

5-Florourasil (5-FU), Antimetabolitler grubundan bir etken maddedir. DNA replikasyonunu engelleyerek hücre bölünmesini durdururlar. 5-FU, çeşitli malignitelerin tedavisinde kullanılan urasil analogu olan kemoterapötik ajanlardan birisidir. Chu ve Sartorelli (2014), 5-FU ana formunun inaktif olduğunu ve bir dizi enzimatik tepkime ile aktif ribozil ve deoksiribozil nükleotid metabolitlerine dönüştüğünü ifade etmiştir. Correia ve ark. (2018) yaptıkları çalışmada 5-FU'nun hücre içerisinde çeşitli aktif metabolitlerine dönüştürülerek RNA, DNA sentezini baskılayıp, timidilat sentazın çalışmasını da engelleyerek antikanser özelliği gösterdiğini belirtmişlerdir.

Kapesitabin, 5-FU'nun benzeri, ağızdan alınan floropirimidin tabanlı bir ilaç etken maddesidir. Kapesitabin bir dizi enzimatik tepkimeyle 5-FU'ya dönüşür. Erken evre kanser türlerinde tamamen tedavi amacıyla kullanılır. Ancak ilerlemiş kanser vakalarında, tümörleri küçülterek hasta şikâyetlerini azaltmak amaçlanır (Baskın ve Çalıbaşı, 2011). Kapesitabin, DNA sentezini inhibe eden tümörün büyümesini yavaşlatan bir ön ilaçtır. Caronia ve ark. (2011) kapesitabinin, pirimidin yıkımında görev alan dehidropirimidin dehidrogenaz (DPD) eksikliği sonucunda oluşan şiddetli toksisite ile ilişkilendirilebileceğini belirtmiştir. Sitidin deaminaz (CDA), kapesitabin metabolizması için önemli bir enzimdir. Bu enzim, kapesitabinin 5-FU'ya dönüşümünü sağlamaktadır. Baskın ve Çalıbaşı (2011) CDA'da meydana gelebilecek anomalilerin 5-FU toksisitesine sebep olabileceğini belirtmiştir. Kapesitabinin bulantı, kusma, ishal, yorgunluk, saç dökülmesi, EAS gibi birçok yan etkisi bulunmaktadır (Daldal ve Demiralay, 2020). Kapesitabin ile tedavi edilen hastaların %50-60'ında EAS geliştiği, %19-34'ünde cilt reaksiyonlarının meydana geldiği rapor edilmiştir (Doorn ve ark., 2016).

Doksorubisin, antikanser özellikteki antrasiklin antibiyotik ilaçtır (Osoro ve ark., 2022). Meme, akciğer, mesane, tiroid bezi, yumurtalık kanserleri, kemik sarkomu ve yumuşak doku sarkomu, Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfomalar, nöroblastoma, Wilms tümörü, akut lenfoblastik lösemi, akut miyeloid lösemi gibi çeşitli neoplastik tümörlerde kullanılır. Topoizomeraz-DNA kompleksini bloke ederek DNA sentezini engeller ve kanser hücre çoğalmasını durdurur. Ancak birçok hastadaki ilaç direnci nedeniyle tedavide sıkıntı yaşanmaktadır (Natu ve ark., 2023). Birçok yan etkisi arasında EAS da gözlenmektedir (Grinnell ve ark., 2020).

Pegile lipozomal doksorubisin (PLD- PEG-DOX), metastatik meme kanseri başta olmak üzere birçok kanser türüne sahip hastayı tedavi etmek için sıklıkla kullanılır. PLD'nin geleneksel doksorubisine alternatif bir ilaç olduğu söylenmektedir. Miyelotoksisite, kusma ve alopesi insidanslarının PLD'de doksorubisine göre daha düşükken, EAS'nin daha sık meydana geldiğini gösterilmiştir (O'Brien 2008).

Dosetaksel, başta meme kanseri olmak üzere çeşitli kanser tedavilerinde kullanılan önemli bir ilaçtır. dosetaksel β -tübüline bağlanıp, mitoz ve hücre iskelet fonksiyonlarını bozmaktadır (Ashrafizadeh ve ark., 2021). Degen ve ark. (2010) dosetaksel kullanan hastaların %6-58'inde, dosetaksel ile birlikte kapesitabin kullananların %56-63'ünde, dosetaksel ile birlikte 5-FU kullananların %89'unda EAS geliştiğini açıklamışlardır.

Sitarabin, özellikle akut lösemilerde kullanılan pirimidin analogu, antimetabolit kemoterapötik bir ajandır (Öneç, 2016). Sitarabin hücre bölünmesinin S fazına etki ederek, bölünmeyi engeler. DNA polimerazı inhibe ettiği açıklanmıştır. Yüksek doz sitarabin alan lösemi hastalarında EAS'nin geliştiği bildirilmiştir (Baer ve ark. 1985; Assessment-report, 2022).

Epirubisin, doksorubisinden üretilen, intravenöz yolla alınan, antineoplastik etken maddedir. Meme kanseri başta olmak üzere birçok kanser türünde etkilidir (Cersosimo ve ark., 1986). Epirubisin çalışma mekanizmaları arasında interkalasyon, DNA ipliği kırılması ve topoizomeraz II inhibisyonu vardır. Gen ekspresyonunun düzenlenmesini de etkilemektedir. Innocenti ve ark. (2001) epirubisinin esas olarak karaciğerde metabolize olduğunu göstermişlerdir. Birçok yan etkisi arasında EAS da görülmektedir (Saji ve ark., 2007).

Hidroksiüre, kanser başta olmak üzere hematoloji, bulaşıcı hastalıklar ve dermatolojide kullanılan ribonükleotid redüktaz inhibitörüdür. Orak hücreli anemi ve kronik miyeloproliferatif bozukluklarda kullanılan temel ilaç konumundadır (Singh ve ark., 2016). Son yıllarda alzheimer hastalığında da umut verici gelişmeler yaşanmıştır (Brose ve ark., 2018). Bununla beraber cilt kanserinin ilerlemesini kolaylaştırdığını açıklayan çalışmalar da mevcuttur (Musialek ve Rybaczek, 2021). Yan etkileri arasında EAS da görülmektedir (Butler ve ark., 2014).

6-Merkaptopürin (6-MP), pürin analogu olan madde, kanser ve otoimmün hastalıkların tedavisinde özellikle akut lenfositik lösemide kullanılır. Merkaptopürin, metotreksat ile birlikte kullanıldığında sağ kalımı artırdığı belirtmiştir (Giverhaug ve ark., 1999). Birçok yan etkisi arasında EAS da görülmüştür (Giacchero ve ark., 2008).

Siklofosamid, günümüzde özellikle multiple miyolom, meme kanseri ve sarkom olmak üzere neoplazma tedavisinde kullanılan bir ajandır. Etkisini DNA'nın alkilasyonu yoluyla gösterir. Bağışıklığı baskılamak için organ nakillerinde de tercih edilir. Aldehit dehidrojenaz derişimindeki artışa bağlı olarak bazı kanser türlerinde direnç gelişmiştir. Antineoplastik ve antimitotik etkisinin yanı sıra immunosupresif etkisi de vardır. Sıklıkla görülen yan etkisi mesane ve gonadal toksisite ile ilgilidir. Bununla beraber miyelosupresyon, amenore ve hemorajik sistit önemli bir yan etki olarak tanımlanmıştır (Ogino ve Tadi 2023). Bunun yanında nörotoksisite ve EAS da gözlenmektedir (Demirdağ ve ark. 2019).

Vinorelbin, alkoloit özellikte olan kimyasal, metafazdan anafaza geçişte mikrotübül özelliğine etki ederek hücrenin apoptoza yönlendirilmesini sağlar. B-cell lymphoma gene-2 (Bcl-2) geni üzerine de etkisi pekçok kemoterapi ajanından daha fazladır. Ovaryum, küçük hücre dışı akciğer kanseri ve meme kanserlerinde yan etkilerinin az olması nedeniyle tercih edilmektedir (Gökçe ve ark., 2011). Yan etki bakımından kapesitabin kullanan hastalarda EAS gelişirken vinorelbin kullananlarda EAS'nin gelişmediği ileri sürülmüştür (Pajk ve ark., 2008). Bununla beraber Vinorelbinin intravenöz yolla kullanımının daha az yaygın olmakla beraber el ve ayaklarda kızarıklık, şişlik ve his kaybına neden olduğu da gösterilmiştir (MFMER., 2023). Vinorelbin diğer bazı ilaçlarla kullanıldığı zaman dikkat edilmelidir.

Paklitaksel, Başta ovaryum ve meme kanserleri olmak üzere pekçok kanser türünde kullanılan taksanlar grubundan bir ilaçtır (Xu ve ark., 2022). Etkisini mitozu engelleyerek gösterir, mikrotübüllerin ayrılmasını etkiler. Aynı zamanda Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu (AIDS) tedavisinde de kullanıldığı açıklanmıştır (Zhu ve Chen, 2019). Başta nöropati, alopasi, tırnaklarda değişiklik ve deri döküntüsü olmak üzere pekçok yan etkisinin yanında EAS da bildirilmiştir (Su ve ark., 2019). Parmak izinin kaybolması kriminalde önemli olmaktadır (Azadeh ve ark., 2017).

Sisplatin, yapısında platin bulunan, antikanser ilaçlarından biridir. Doğrudan DNA'yı etkileyerek hücre çoğalmasını engellediği ileri sürülmüştür (Sabuncuoğlu ve Özgüneş 2011). Farklı kemoterapik ilaçlarla birlikte kullanıldığında daha iyi sonuçların alındığı görülmüştür. Oldukça toksik etkilere sahip olan sisplatin, başlıca hepatotoksisiteye, nefrotoksisiteye ve ototoksisiteye neden olmaktadır. EAS da açığa çıkan önemli yan etkilerden birisidir (Yoshida ve ark., 2022).

Etoposid, küçük hücreli akciğer kanseri, yumurtalık kanseri, lenfomalar, kaposi sarkomu, ewing sarkomu, testis kanseri ve akut lenfoblastik lösemi gibi kanserlere karşı kullanılan bir ajandır. Alkaloidler grubundan olup topoizomeraz II'yi inhibe eder, hücreleri farklı yollarla apoptoza yönlendirir (Hande, 1998; Saied ve ark., 2023). Etoposid kullanan hastalarda birçok yan etkinin yanı sıra EAS'nin da görüldüğü ileri sürülmüştür (Marigny ve ark., 2005).

İrinotekan, kamptotesin türevi bir kimyasaldır. Yüksek toksik etkisi nedeniyle tedavide tercih edilmez. Daha çok yarı sentetik türevleri kullanılır. Genellikle küçük hücreli ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, lösemi, kolorektal kanserler, ovaryum kanseri, servikal kanserler ve lenfomada kullanılır. Tek başına veya diğer ilaçlarla birlikte kullanılabilirdiği rapor edilmiştir (Kurtan ve ark., 2014). Jordan ve ark. (2004) uygulanan kombine tedavi sonucunda EAS geliştiğini bildirmiştir.

Bevacizumab, vasküler endotelyan büyüme faktörlerinden VEGF-A'yı hedef alan bir ilaçtır. VEGF-A'ya bağlanarak, VEGF-A'nın ilgili reseptörüne bağlanmasını engeller ve böylece kanser hücrelerinin yeni damar oluşturmaya izin vermez. Tekrarlanmış ya da sekonder kansere sebep olan kolorektal kanserli hastalarda esas olarak kullanılır (Garcia ve ark., 2020). Anti-anjiyogenik etki gösterir. Tek başına veya kombine olarak kullanılır. Kombine olarak kullanıldığında yaşam süresinde artış sağladığı gözlenmiştir (Çetin ve ark., 2016). Munehiro ve ark. (2010) yaptıkları çalışmada bevacizumab ile tedavi alan hastada EAS gözlendiğini ve ilacı kesince EAS'da gerileme olduğunu

belirtmişlerdir.

İmatinib, kronik miyeloid lösemi tedavisinde kullanılan füzyon geninin (BCR-ABL) BCR-ABL1 hedefli tirozin kinaz inhibitörüdür (TKİ) (Ölgen ve Şentürk 2021). İmatinib ayrıca trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF-R) ve kök hücre faktörü c-kit için reseptör tirozin kinazları da inhibe eder (Cohen ve ark., 2002). Cohen ve ark. (2021) imatinib'in farklı birçok kanser türünde de kullanıldığını, erken tanı ve tedavinin başarı oranını büyük ölçüde artırdığını belirtmiştir. Tuğlu ve Melli (2012) imatinib etki mekanizmasını şu şekilde açıklamışlardır: Tirozin kinazda ATP'yi bağlayan aktivasyon bölgesi mevcuttur. Enzim, ATP'den terminal fosfatı koparıp substratta bulunan tirozin rezidülerine aktarır. Bu olaya protein tirozin fosforilasyonu denir. BCR-ABL1 kinazda, imatinib bağlandığı zaman tirozin kinazın aktivasyon bölgesi kapanır veya "self-inhibited" konformasyona geçer ve ATP bağlanması mümkün olmadığı için aktivitesi semi kompetitif bir şekilde inhibe olur. BCR-ABL1 kinaz bölgesindeki mutasyonlar nedeniyle imatinibe direnç geliştiren hastalar gözlenmektedir (Tuğlu ve Melli, 2012). İmatinib alan hastalarda mide bulantısı, kas krampları, ishal, baş ağrısı, karın ağrısı, nötropeni, trombositopeni, anemi gibi birçok yan etkinin yanında EAS'nın da geliştiğini belirtilmiştir (Battistella ve ark. 2008; Waller (2018).

Gefitinib, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tedavisinde kullanılan TKİ'dir. Küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinin tedavisinde epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) mutasyonu hedef alınmaktadır. Kanser tedavisinde kullanılan akıllı ilaçlar olarak bilinen Afatinib, osimertinib, erlotinib ve gefitinib bu grup ilaçlardandır (Wen ve ark., 2023). Gefitinib tedavisinin önemli yan etkileri arasında trombositopeni, baş ve karın ağrısı, deride kuruluk ve döküntünün yanında EAS da tanımlanmıştır (Razis ve ark., 2006).

Pazopanib, TKİ'dir. İlerlemiş böbrek hücreli karsinom ve yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde kullanılır. Vasküler endotelyan büyüme faktörünü (VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3) hedefleyen bir ilaçtır (Alp ve Bozca, 2019). Pazopanib bir multikinaz inhibitörü olduğundan, birçok sinyal yolunun üstesinden gelebilmektedir. Böylece anjiyogenezin yanı sıra hücre içi sinyallerin transdüksiyonunu da etkili bir şekilde inhibe edebilmektedir. Birçok yan etkisi arasında EAS da görüldüğü açıklanmıştır (Pick ve Neytsrom 2012; Paludetto ve ark. 2018).

Aksitinib, ilerlemiş böbrek hücreli karsinom tedavisinde kullanılmaktadır. VEGFR-1, VEGFR 2, VEGFR-3'ü inhibe ettiği (Alp ve Bozca 2019), anjiyogenezi inhibe ettiği belirtilmiştir (Escudier ve Gore, 2011). Ayrıca aksitinib'in BCR-AB1 füzyon proteinine bağlandığı, özellikle ilaca dirençli T315I mutant izoformunu inhibe ettiği gösterilmiştir. En sık bildirilen yan etkileri hipertansiyon, yorgunluk, diyare, stomatit ve EAS'dır (Pemovska ve ark., 2015).

Kabozantinib, böbrek ve karaciğer kanserinde kullanılan bir ilaçtır. TKİ etkisi ile tümör hücresi proliferasyonunu ve anjiyogenezi engeller (Sennino ve ark., 2012; Choueiri ve ark. 2021). Pek çok yan etkisinin yanında EAS'nın da ortaya çıktığı belirtilmiştir (Nguyen ve ark., 2019)

Regorafenib, kolorektal kanser ve gastrointestinal stromal tümörlerde kullanılmaktadır. Anjiyogenik (VEGFR1-3, TIE2), stromal (PDGFR-β, FGFR) ve onkojenik kinazların (KIT, RET ve

RAF) inhibitörüdür (Mross ve ark., 2012). McLellan ve ark. (2017) klinik çalışmalarda en önemli toksisiteleri arasında EAS olduğunu ve bugüne kadar regorafenib ile ilişkili EAS'yi önlemeye veya yönetmeye yönelik hiçbir klinik müdahale çalışmanın yayınlanmadığını belirtmiştir. Sunakawa ve ark. (2014) nemlendirici kremler ve profilaksi çalışmalarının regorafenib kaynaklı EAS yönetmede fayda sağladığını ifade etmiştir. Regorafenib, tümör mikro-ortamını yeniden şekillendirmektedir. VEGF inhibisyonuna giden moleküler kaçış yollarını (FGF, PIGF ve PDGF sinyali) inhibe ettiği, VEGF inhibitörlerine dirençli tümörlerde bile antianjiyogenik etki sağladığı açıklanmıştır (Arai ve ark., 2019).

Sorafenib, renal hücreli karsinom (RCC) tedavisi için onaylanmış multikinaz inhibitörü olan bir ilaçtır. Bu ilacı kullanan hastalarda şiddetli EAS'nın oluştuğu ileri sürülmüştür (Demirkan ve ark., 2017). Tang ve ark. (2020) sorafenibin, RAF/MEK/ERK sinyal yolunu bloke ederek RCC hücrelerinin proliferasyonunu doğrudan inhibe ettiğini, aynı zamanda tümör anjiyogenezini inhibe etmek için trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü (PDGFR- β), VEGFR 2, hepatosit faktör reseptörü (c-KIT) ve diğer proteinleri hedefleyebileceğini ifade etmiştir.

Sunitinib, gastrointestinal stromal tümörler ve renal hücreli karsinom tedavisinde yaygın olarak kullanılan multikinaz inhibitörü ilaçtır (Alp ve Bozca 2019). Lacouture ve ark. (2008) sunitinibin antitümör ve antianjiyogenik etkiye sahip olduğunu belirterek yan etkileri arasında mukozit, döküntü, alopesi, kseroz, ağız kuruluğu ve EAS görüldüğünü açıklamıştır. Xiao ve ark. (2019) sunitinib tedavisinde ciddi böbrek hasarlarının meydana geldiğini de ileri sürmüştür.

Vemurafenib, yayılmış melanomada sıklıkla kullanılan hedefi BRAF, MEK olan bir ilaç etken maddesidir (Alp ve Bozca, 2019). Zhao ve ark. (2020) melanom hastalarının yaklaşık %50'sinde BRAF mutasyonları meydana geldiğini, vemurafenib'in spesifik bir BRAF inhibitörü olarak, melanom hastalarında progresyonsuz sağkalımı önemli ölçüde uzattığını ve bununla birlikte, çoğu hastada 6 ay sonra vemurafenib'e direnç geliştiğini belirtmiştir. Turaçlı (2017) da BRAF mutasyonlarını açıklamıştır. Vemurafenibin yan etkileri arasında döküntü, skuamoproliferatif büyüme, ışığa duyarlılık, skuamöz hücreli karsinom, milia, EAS ve ciltte kuruluk bulunur (Vance ve ark., 2017).

SONUÇ

Bu çalışmada EAS'ya neden olan kanser ilaçları kaynak taraması yapılarak araştırılmıştır. Belirlenen kanser ilaçlarının ortak noktasının doza bağlı olarak EAS sebep olduğu görülmüştür. İlaçlar karşılaştırılmalı olarak incelendiğinde, özel olarak EAS'ya neden olan ortak bir doz bulunmamıştır. Her etken madde için EAS dozu farklı olmakla birlikte aynı etken maddenin farklı kanser türünde farklı dozda EAS'ya neden olduğu saptanmıştır. Kanser tedavisinde kullanılan ilaçların dozunun kişiye özel olduğu dikkati çekmiştir. Kişilerin genetik yapısı EAS neden olan ilaç doz miktarını ve EAS'nın şiddetini belirlediği görülmüştür. Aynı şekilde hastanın genetik yapısının ilaçlara farklı direnç mekanizmaları geliştirdiği de belirlenmiştir. İlaç direnci oluşması nedeniyle kanser tedavilerinde başarı yüzdesi düşmektedir. EAS'nın bazı etken maddelerde birkaç hafta içinde bazılarında ise aylar sonra ortaya çıktığı arkasından da parmak izi kaybının yaşandığı görülmüştür (Azadeh ve ark., 2017).

Literatürde EAS'ya neden olan biyokimyasal yolları açıklayan herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. İlaç mekanizmalarının EAS'ı nasıl oluşturduğu henüz net değildir. Yaygın görüş kemoterapik ajanların epidermal hücrelere direkt toksik etkisi olduğu yönündedir. EAS geri dönüşlü bir rahatsızlıktır. Doz azaltımı ya da ilacı keserek hasta eski durumuna dönebilmektedir. Bu konuda daha çok çalışma yapılarak mekanizma tespit edilirse, kullanılan ilaçları o mekanizmadan kurtaracak bir yöntem bulunabilir ve EAS engellenebilir. EAS gelişen hastalarda sendromları hafifletmek için bazı nemlendirici kremler, sistemik steroid ilaçlar, %0.1 tazaroten krem, E vitamini, siklooksijenaz inhibitörleri, piridoksin ve nikotin bandı kullanılmaktadır (Demirkan ve ark., 2017).

Kanser tedavisi gören hastaların, çalıştıkları iş yerlerine parmak izi kaydı ile giren kişilerin, yurt dışına çıkmak durumunda kalan kişilerin havaalanlarında sorun yaşamamaları için kanser hastası olduklarını ve kullandıkları ilaca bağlı olarak parmak izlerinin kaybolacağını belgelemeleri gerekmektedir. Parmak izi, kriminal açıdan oldukça önemlidir. Kimlik belirleme açısından güvenilir bir yöntem olan parmak izinin polis, jandarma ve ilgili ortamlarda çalışan kişilerin bilgilendirilmesi bu anlamda önem arz etmektedir. Parmak izi tanımlaması yapılması gereken durumlarda, kanser hastalarının durumlarını ifade etmesi halinde, yetkililerin kişiyi tanımlayabilmeleri için retine veya iris analizi gibi farklı yöntemleri kullanması önerilebilir.

Çıkar Çatışması

Derlemenin yazarları, herhangi bir finansal ve kişisel çıkar çatışması içinde olmamıştır.

Yazar Katkısı

Yazarlar derlemenin hazırlanmasında eşit paya sahiptir.

KAYNAKLAR

- Al-Ahval M. S. (2012) Chemotherapy and fingerprint loss: Beyond cosmetic. *Oncologist*. 17:(2) 291-293. doi:10.1634/theoncologist.2011-0243
- Arai, H., Battaglin, F., Wang, J., Lo, J.H., Soni, S., Zhang, W. & Lenz, H.J., (2019). Molecular insight of regorafenib treatment for colorectal cancer. *Cancer Treatment Reviews* 81, 101912, doi:10.1016/j.ctrv.2019.101912
- Ashrafizadeh, M., Mirzaei, S., Hashemi, F., Zarrabi, A., Zobalian, A., Saleki, H..., Samarghandian, S. (2021). New insight towards development of paclitaxel and docetaxel resistance in cancer cells: EMT as a novel molecular mechanism and therapeutic possibilities. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 141, doi:10.1016/j.biopha.2021.11182412
- Aslam, M.S., Naveed, S., Ahmed, A., Abbas, Z., Gull, I., Athar, M.A. (2014). Side effects of chemotherapy in cancer patients and evaluation of patients opinion about starvation based differential chemotherapy. *Journal of Cancer Therapy*, 5, 817-822. doi.org/10.4236/jct.2014.58089
- Assessment-report, (2022) Vyxeos liposomal. European Medicines Agency, Science Medicines Health, 1-96 EMA/665588/2022.
- Azadeh, P., Dashti-Khavidaki, S., Joibari A.Y., Sarbaz, S. (2017). Fingerprint changes among cancer patients treated with paclitaxel. 143:(4), 1-9 doi: 10.1007/s00432-016-2314-1

- Baer, M. R., King, L. E. & Wolff, S. N., (1985). Cytarabine-induced palmar-plantar erythema. *Annals of Internal Medicine*, 102(4): 556, doi:10.7326/0003-4819-102-4-556_1
- Baskın, Y. ve Çalıbaşı, G. (2011). Kanser hastalarında farmakogenetik uygulamaları ve farmakoeкономи. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 68 (3): 152 – 164, doi:10.5505/TurkHijyen.2011.77598
- Battistella, M., Fremont, G., Vignon-Pennamen, M. D., Gornet, J. M., Dubertret, L. & Viguier, M. (2008). Imatinib-induced hand-foot syndrome in a patient with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Archives of Dermatology*, 44(10):1400-1402, doi:10.1001/archderm.144.10.1400
- Boogaard, W.C.V.D., Komninos D.S.J., Vermeij W.P. (2022). Chemotherapy side-effects: Not all DNA damage is equal. *Cancers*, 14, 627. doi:10.3390/cancers14030627
- Brose, R. D., Lehrmann, E., Zhang, Y., Reeves, R. H., Smith, K. D. & Mattson, M. P. (2018). Hydroxyurea attenuates oxidative, metabolic, and excitotoxic stress in rat hippocampal neurons and improves spatial memory in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 72: 121-133, doi:10.1016/j.neurobiolaging.2018.08.021.
- Butler, D., Nambudiri, V. E. & Nandi, T. (2014). Hydroxyurea-associated acral erythema in a patient with polycythemia vera. *American Journal of Hematology*, 89:9, 865-940, doi:10.1002/ajh.23698
- Caronia, D., Martin, M., Sastre, J., Torre, J. D. L., Garcia-Saenz, J. A., Alonso, M. R..., & Gonzalez-Neira, A. (2011). A polymorphism in the cytidine deaminase promoter predicts severe capecitabine-induced hand-foot syndrome. *Clinical Cancer Research*, 17 (7), doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-1741
- Carr, C., Ng, J., & Wigmore, T. (2008). The side effects of chemotherapeutic agents. *Current Anaesthesia & Critical Care* 19:(2), 70-79. doi:10.1016/j.cacc.2008.01.004
- Cersosimo, R. J. & Hong, W.K., (1986). Epirubicin: a review of the pharmacology, clinical activity, and adverse effects of an adriamycin analogue. *Journal of Clinical Oncology* 4(3) 425-439, doi:10.1200/JCO.1986.4.3.425
- Chockaian, K., Vayanaperumal, R. & Kanagaraj, B.R. (2013). New approach for identifying hereditary relation using primary fingerprint patterns. *The Institution of Engineering and Technology*, 7(5), 423-431, doi:10.1049/iet-ipr.2012.0399
- Choueiri, T.K., Powles, T., Burotto, M., Escudier, B., Bours, M.T., Zurawski, B..., & Motzer, R.J. (2021). Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, 384:9, doi:10.1056/NEJMoa2026982
- Chu, E. ve Sartorelli, A.C. (2014). Kanser kemoterapisi, Temel ve klinik farmakoloji 12. Baskı, 949-975, Nobel Tıp Kitabevi.
- Cohen, M. H., Dagher, R., Griebel, D.J., Ibrahim, A., Martin, A., Scher, N.S..., & Pazdur, R. (2002). U.S. food and drug administration drug approval summaries: imatinib mesylate, mesna tablets, and zoledronic acid. *The Oncologist* 7: 393-400, doi:10.1634/theoncologist.7-5-393
- Cohen, P., Cross, D. & Janne, P.A. (2021). Kinase drug discovery 20 years after imatinib: progress and future directions. *Nature Reviews Drug Discovery* 20, 551-569, doi:10.1038/s41573-021-00195-4
- Correia, A., Silva, D., Correia, A., Vilanova, M., Gärtner, F., & Vale, N. (2018). Study of new therapeutic strategies to combat breast cancer using drug combinations. *Biomolecules*, 8(4); 175, doi:org/10.3390/biom8040175
- Cummins H. & Midlo C. (1926). Palmar and plantar epidermal ridge configurations (dermatoglyphics) in european- americans. *American Journal of Biological Antropology*, 9(4), 471-502, doi:10.1002/ajpa.1330090422
- Çetin, D.A., Gündeş, E., Aday, U., Çiyiltepe, H., Değer, K.C., & Duman, M. (2016). Metastatik kolon kanseri tedavisinde bevacizumab sonrası ince barsak perforasyonu: Nadir bir olgu. *Dicle Tıp Dergisi* 43 (1), 168-170, doi:10.5798/diclemedj.0921.2016.01.0661
- Daldal, Y. D. ve Demiralay, E. Ç. (2020). Merkezi kompozit dizayn kullanılarak kapesitabin tayini için RPLC yönteminin geliştirilmesi ve validasyonu. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi* Cilt 24(1), 105-112, doi:10.19113/sdufenbed.582980.
- Degen, A., Alter, M., Schenck, F., Satzger, I., Völker, B., Kappa, A., & Gutzmer, R. (2010). The hand-foot-syndrome associated with medical tumor therapy – classification and management. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 8(9), 652- 661, doi:10.1111/j.1610-0387.2010.07449.x

- Demirdağ, H. G., Ayanoğlu, B. T., & Armağan, B. Y. (2019). El-ayak sendromu ve el-ayak deri reaksiyonunun olgu serisi ile değerlendirilmesi. *Turkderm-Deri hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi* 53, 28-31, doi:10.4274/turkderm.galenos.2018.98624.
- Demirkan, S., Gündüz, Ö., & Devrim, T. (2017). Sorafenib-associated hand-foot syndrome treated with topical calcipotriol. *Journal of the American Academy of Dermatology, Case Reports*, 20;3(4), 354-357, doi:10.1016/j.jdc.2017.03.017
- Doorn, L.V., Veelenturf, S., Binkhorest, L., Bins, S., & Mahhijssen, R. (2016) Capecitabine and the risk of fingerprint loss. *Jama Oncology* 3(1), 122-123, doi:10.1001/jamaoncol.2016.2638
- Ekinci P.A., Erbudak E, & Baykal C. (2013) 2012 yılı Haziran ayında İstanbul'da el-ayak hastalığı sıklığında önemli artış. *Türkderm*, 47:192-3, doi:10.4274/turkderm.19942
- Escudier, B. & Gore, M., (2011). Axitinib for the management of metastatic renal cell carcinoma. *Drugs R D*, 11 (2), 113-126, doi:10.2165/11591240-000000000-00000.
- Ferreira, M. N., Ramseier, J., & Leventhal, J.S. (2019) Dermatologic conditions in women receiving systemic cancer therapy. *International Journal of Womans Dermatology*, 7;5(5), 285-307 doi:10.1016/j.ijwd.2019.10.003.
- Garcia, J., Hurwitz, H. I., Sandler, A. B., Miles, D., Coleman, R. L., Deurloo, R., & Chinot, O.L. (2020). Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future Outlook. *Cancer Treatment Reviews* 86, doi:10.1016/j.ctrv.2020.102017
- Giacchero, D., Monpoux, F., Chiaverini, C., & Lacour, J.P. (2008). Syndrome mains-pieds secondaire à la prise de 6-mercaptopurine chez un enfant de quatre ans. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 135, 580-583, doi:10.1016/j.annder.2008.02.021
- Giverhaug, T., Loennechen, T., & Aarbakke, J. (1999). The interaction of 6-mercaptopurine (6-MP) and methotrexate (MTX). *General Pharmacology* 33, 341–346, doi:10.1016/S0306-3623(99)00022-1
- Glover, J. D., Li, J., Zhang, H., Jin, L., Headon, D. J., & Wang, S. (2022). Limb development genes underlie variation in human fingerprint patterns. *Cell* 185(1), 95–112, doi:10.1016/j.cell.2021.12.008
- Gökçe, Ö., Yılmaz, A., Gürbüz, V., Konaç, E, & Ekmekçi, A. (2011). İnsan servikal kanser hela hücrelerinde vinorelbin'in apoptotik etkisi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 25(1), 5-14, https://dergipark.org.tr/pub/deutip/issue/4659/63487#article_cite
- Grinnell, M., Rieger, K. E., Katsumoto, T. R., Kwong, B. Y., & Zaba, L.C. (2020). Anti-cancer therapy related hand-foot syndrome in patients with systemic sclerosis: Case series and literature review. *Current Problems in Cancer: Case Reports* 1, doi:10.1016/j.cpc.2020.100021
- Gutierrez, S. B., Lucenario, J. L. S., & Yebes, M. J. T. (2012). Dermatoglyphic studies among the dumagat-remontado tribal population of the philippines. *Journal of Anthropology* 12, 1-6, doi:10.1155/2012/812128
- Gürkan-Alp, A. S. & Bozca, F. (2019). Tirozin kinaz enzim inhibitörü yeni bileşikler ve yapı aktivite ilişkilerinin değerlendirilmesi. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 44:(1) 65-78.
- Hande, K. R. (1998). Etoposide: Four decades of development of a topoisomerase II inhibitor. *European Journal of Cancer* 34(10), 1514-1521, doi:10.1016/s0959-8049(98)00228-7.
- Innocenti, F., Iyer, L., Ramirez, C., Green, M. D., & Ratain, M. J. (2001). Epirubicin glucuronidation is catalyzed by human UDP-glucuronosyltransferase 2B7. *Drug Metabolism and Disposition*, 29 (5) 686-692, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11302935/>
- Jacobi, U., Waibler, E., Schulze, P., Sehouli, J., Oskay-Özcelik, G., Schmook, T., . . . Lademann, J. (2005). Release of doxorubicin in sweat: first step to induce the palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome? *Annals of Oncology*, 16(7), 1210-1211. doi:10.1093/annonc/mdi204
- Jordan, K., Kellner, O., Kegel, T., Schmoll, H. J., & Grothey, A. (2004). Phase II trial of capecitabine/irinotecan and capecitabine/oxaliplatin in advanced gastrointestinal cancers. *Clinical Colorectal Cancer*, 4(1), 46-50, doi:10.3816/cc.2004.n.009
- Kanchan, T. & Krishan, K. (2018). Loss of fingerprints: forensic implications. *Egyptian Journal of Forensic Sciences* 8(19), doi:10.1186/s41935-018-0051-0
- Kurtan, M., Kurtoğlu, S., & Melikoğlu, G., (2014). Kamptotesin. *Marmara Pharmaceutical Journal* 18, 85-100,

doi:10.12991/mpj.2014186125

- Lacouture, M. E., Reilly, L. M., Gerami, P., & Guitart, J. (2008). Hand foot skin reaction in cancer patients treated with the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Annals of Oncology*, 19 (11), 1955–1961, doi:10.1093/annonc/mdn389
- Lou, Y., Wang, Q., Zhemg, J., Hu, H., Liu, L., Hong, D., & Zeng, S. (2016). Possible pathways of capecitabine-induced hand-foot syndrome. *Chemical Research in Toxicology*, 29, 1591-160, doi:10.1021/acs.chemrestox.6b00215
- Marigny, K., Aubin, F., Burgot, G., Gall, E. L., & Gandemer, V. (2005). Particular cutaneous side effects with etoposide-containing courses: is VP16 or etoposide phosphate responsible? *Cancer Chemother Pharmacol*, 55(3), 244–250, doi:10.1007/s00280-004-0858-2.
- McLellan, B., Ciardiello, F., Lacouture, M. S., Segal, S., & Cutsem, E. V. (2017). Regorafenib-associated hand-foot skin reaction: practical advice on diagnosis, prevention, and management. *Annals of Oncology*, 26, 2017-2026, doi:10.1093/annonc/mdv244
- MFMER (2023). Vinorelbine (Intravenous Route). 1998-2023 Mayo foundation for medical education and research. <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/vinorelbine-intravenous-route/side-effects/drug-20066710?p=1>
- Milano, G., Grimaldi, M., Mari, M., Lassalle, S., Formento, J., Froncoual, M., & Hofman, P. (2008). Candidate mechanisms for capecitabine-related hand-foot syndrome. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 88-95, doi:10.1111/j.1365-2125.2008.03159.x
- Mross, K., Frost, A., Steinbild, S., Hedbom, S., Büchert, M., Fsol, U., & Christensen, O. (2012). A phase I dose-escalation study of regorafenib (bay 73–4506), an inhibitor of oncogenic, angiogenic, and stromal kinases, in patients with advanced solid tumors. *Clinical Cancer Research*, 18(9), 2658-2667, doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-1900
- Munehiro, A., Yoneda, K., Nakai, K., Demitsu, T., Moriue, T., Moriue, J., & Kubota, Y. (2010). Bevacizumab-induced hand-foot syndrome: circumscribed type. *British Journal of Dermatology* 162, 1395-1416, doi:10.1111/j.1365-2133.2010.09716.x
- Musialek, M.W. & Rybaczek, D. (2021). Hydroxyurea-the good, the bad and the ugly. *Genes*, 12(7), 1096, doi:10.3390/genes12071096
- Nardi, A.E., Sancassiani, F., Barru V., Kalcev G., Uras V., Meloni G., & Carta M.G. (2023) The effects of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in monotherapy and with add-on treatments on health-related quality of life of people with chronic myeloid leukemia: a systematic review of randomized-controlled trials. *Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health*, 19 (1,M2), doi:10.2174/17450179-v17-e211118-2021-HT2-1910-12
- Natu, A., Pedgaonkar, A., & Gupta, S. (2023). Mitochondrial dysfunction and chromatin changes with autophagy-mediated survival in doxorubicin resistant cancer cell lines. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 648, 1-10, doi:10.1016/j.bbrc.2023.01.081
- Nguyen, L., Chapel, S., Tran, B.D., & Lacy, S. (2019). Cabozantinib exposure-response analyses of efficacy and safety in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Journal Pharmacokinetic Pharmacodyn*, 46, 577-589, doi:10.1007/s10928-019-09659-y
- Noesbeck, J., Burger, B., Fuchs-Telem, D., Pavlovsky, M., Fenig, S., Sarig, O., & Sprecher, E. (2011) A mutation in a skin specific isoform of SMARCD1 causes autosomal-dominant adematoglyfha. *The American Journal of Human Genetics* 89(2), 302-307, <https://core.ac.uk/download/pdf/82214524.pdf>
- O'Brien, M. E. (2008). Single-agent treatment with pegylated liposomal doxorubicin for metastatic breast cancer. *Anti Cancer Drugs* 19(1), 1-7, doi:10.1097/CAD.0b013e3282f14a00
- Ogino, M. H. & Tadi, P. (2023) Cyclophosphamide. *StatPearls*, last update 3 July, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553087/>
- Okajima, M. (1975). Development of dermal ridges in the fetus. *Journal of Medical Genetics* 12, 243, doi:10.1136/jmg.12.3.243
- Osoro, I., Sharma, A., Amir, M., Vohra, M., Kumar, R., Kumar, H., & Bangar, H. (2022). Prevention and management of anthracycline induced cardiotoxicity: A review. *Health Sciences Review* 5, doi:10.1016/j.hsr.2022.100070

- Ölgen, S. & Şentürk, A. M. (2021). Tirozin kinaz inhibitörü bileşiklerin tasarımı ve antikanser etki mekanizmaları. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences* 46, 2, 159-178, <https://dergi.fabad.org.tr/pdf/volum46/Issue2/159-178.pdf>
- Öneç, B. (2016). Sitozin arabinozid (ARA-C) ilişkili nörotoksisite. *Türkiye Klinikleri Journal Hematology-Special Topics* 9(3),110-113, <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-sitozin-arabinozid-ara-c-iliskili-norotoksisite-75875.html>
- Pajk, B., Cufer, T., Canney, P., Ellis, P., Cameron, D., Blot, E..., & Piccart, M. (2008). Anti-tumor activity of capecitabine and vinorelbine in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer: Findings from the EORTC 10001 randomized phase II trial. *The Breast* 17, 180–185, doi:10.1016/j.breast.2007.09.002
- Paludetto, M. N., Puisset, F., Le Louedec, F., Allal, B., Lafont, T., Chatelut, E., & Arellano, C. (2018). Simultaneous monitoring of pazopanib and its metabolites by UPLC–MS/MS. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 154, 373-383, doi:10.1016/j.jpba.2018.03.013.
- Pemovska, T., Johnson, E., Kontro, M., Repasky, G.A., Chen, J., Wells, P..., & Wennerberg, K. (2015). Axitinib effectively inhibits BCR-ABL1(T315I) with a distinct binding conformation. *Nature* 519(7541), 102-105, doi:10.1038/nature14119. Epub 2015 Feb 9.
- Petridis, G. & Üner, B. (2020). Parmak izlerinden elde edilen DNA'nın mini STR tekniği ile incelenmesi. *Journal of Medical Sciences*, 1(5) 46-58, doi:10.46629/JMS.2020.28
- Pick, A. M. & Neytsrom, K. K. (2012). Pazopanib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Clinical Therapeutics*, 34(3), 511-520, doi:10.1016/j.clinthera.2012.01.014
- Razis, E., Karina, M., Karanastassi, S., & Fountzilias, G. (2006). Three case reports of hand-foot syndrome with gefitinib. *Cancer Investigation* 26(5), 514-516, doi:10.1080/07357900600814847
- Sabuncuoğlu, S. & Özgüneş, H. (2011). Sisplatin toksisitesi: Oksidatif stresin önemi ve antioksidanların etkisi. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*, 74(1), 18-25, <https://dergipark.org.tr/tr/pub/iuitfd/issue/9264/115877>
- Saied, M., Ali, K., & Mosayeb, A., (2023). Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) essential oil alleviates testis failure induced by Etoposide in male rats. *Tissue and Cell* 81, 102016, doi:10.1016/j.tice.2023.102016
- Saji, S., Toi, M., Morita, S., Iwata, H., Ito, Y., Ohno, S..., & Sakamoto, J. (2007). Dose-finding phase I and pharmacokinetic study of capecitabine (xeloda) in combination with epirubicin and cyclophosphamide (CEX) in patients with inoperable or metastatic breast cancer. *Oncology*, 72, 330–337, doi:10.1159/000113062
- Sennino, B., Oonuma, T. I., Wei, Y., Naylor, R. M., Williamson, C. W., Bhagwandin, V..., & McDonald, D.M. (2012). Suppression of tumor invasion and metastasis by concurrent inhibition of c-met and VEGF signaling in pancreatic neuroendocrine tumors. *American Assosiation for Cancer Research*, 2(3), 270-287, doi:10.1158/2159-8290.CD-11-0240
- Singh, A. & Xu, Y.J., (2016). The cell killing mechanisms of hydroxyurea. *Genes* 7(11), 99, doi:10.3390/genes7110099
- Su, M. H., Chen, G. Y., Lin, J. H., Lee, H. H., Chung, K. C., & Wang, P.H. (2019). Paclitaxel-related dermatological problems: Not only alopecia occurs. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 58, 877-879, doi:10.1016/j.tjog.2019.08.003
- Sunakawa, Y., Furuse, J., Okusaka, T., Ikeda, M., Nagashima, F., Ueno, H..., & Sasaki, Y. (2014). Regorafenib in Japanese patients with solid tumors: phase I study of safety, efficacy, and pharmacokinetics. *Invest New Drugs*, 32: 104-112, doi:10.1007/s10637-013-9953-8
- Tang, W., Chen, Z., Zhang, W., Cheng, Y., Zhang, B., Wu, F..., & Wang, X. (2020). The mechanisms of sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma: theoretical basis and therapeutic aspects. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 5, 87, doi:10.1038/s41392-020-0187-x
- Tuğlu, M. M. & Melli, M. (2012). İmatinib: Etki mekanizması ve direnç geliştirme mekanizmaları. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 65(2), doi:10.1501/Tıpfak_000000813
- Turaçlı, İ. D. (2017). Malign melanom oluşum ve ilerleme sürecinde gözlenen bazı moleküler değişimler. *Türk Journal Dermatology*, 11, 184-188, doi:10.4274/tdd.3000
- Vance, S.L., Singer, H.M., Silvers, D., Husain, S., & Kabigting, F. (2017). Delayed-onset vemurafenib-induced panniculitis. *Case Reports*, 3, 384-386, doi:10.1016/j.jcdr.2017.06.001

- Waller, C.F. (2018). Imatinib mesylate. *Small Molecules in Hematology* 212, 1-27, doi:10.1007/978-3-319-91439-8_1
- Wen, C., Li, Y., Huang, Y., Wang, N., He, S., Bao, M..., & Wu, L. (2023). CircSETD3 mediates acquired resistance to gefitinib in non-small lung cancer cells by FXR1/ECT2 pathway. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 154, doi:10.1016/j.biocel.2022.106344
- Xiao, J., Yuan, L., Wang, J., Hao, L., & Wang, D. (2019). Study on the mechanism and intervention strategy of sunitinib induced nephrotoxicity. *European Journal of Pharmacology* 864, 172709 doi:10.1016/j.ejphar.2019.172709.
- Xu, Y., Jiang, Y., & Chen, X. (2022). Mechanisms underlying paclitaxel-induced neuropathic pain: Channels, inflammation and immune regulations. *European Journal of Pharmacology* 933, 175288 doi:10.1016/j.ejphar.2022.175288
- Yoshida, Y., Sasaoka, S., Tanaka, M., Matsumoto, K., Inoue, M., Satake, R..., & Nkamura, M. (2022). Analysis of drug-induced hand-foot syndrome using a spontaneous reporting system database. *Therapeutic Advances in Drug Safety*,13, doi:10.1177/20420986221101963.
- Zhao, J., Zhang, X., Cui, X., Wang, D., Zhang, B., & Ban, L. (2020). Loss of fingerprints as a side effect of capecitabine therapy: Case report and literature review. *Oncology Research*, 258, 103-106, doi:10.3727/096504019X15605078731913
- Zhu, L. & Chen, L. (2019). Progress in research on paclitaxel and tumor immunotherapy. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 2-11, doi:10.1186/s11658-019-0164-y
- Zühlke, R. L. (1974). Erythematous eruption of the palms and soles associated with mitotane therapy. *Dermatologica*, 148, 90-92, doi:10.1159/000251603