

**PARMAK İZİ KAYBINA NEDEN OLAN
KANSER İLAÇLARINA GENEL BAKIŞ
“İNCELEME”**

SARA ÖĞRETİCİ ORAL



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PARMAK İZİ KAYBINA NEDEN OLAN
KANSER İLAÇLARINA GENEL BAKIŞ
“İNCELEME”**

Sara ÖĞRETİCİ ORAL
0000-0003-0596-4581
501927001

Doç. Dr. Egemen DERE
(Danışman)

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KRİMİNALİSTİK ANABİLİM DALI

BURSA – 2023
Her Hakkı Saklıdır

TEZ ONAYI

Sara ÖĞRETİCİ ORAL tarafından hazırlanan “Parmak İzi Kaybına Neden Olan Kanser İlaçlarına Genel Bakış “İnceleme” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Bursa Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kriminalistik Anabilim Dalı’nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Doç. Dr. Egemen DERE

Başkan: Doç. Dr. Egemen DERE
0000-0001-9572-1051
Bursa Uludağ Üniversitesi,
Fen Edebiyat Fakültesi,
Biyoloji Anabilim Dalı

Üye: Prof. Dr. Ferda ARI
0000-0002-6729-7908
Bursa Uludağ Üniversitesi,
Fen Edebiyat Fakültesi,
Biyoloji Anabilim Dalı

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Gökçe TANER
0000-0002-0290-1166
Bursa Teknik Üniversitesi,
Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi,
Biyomühendislik Anabilim Dalı

Yukarıdaki sonucu onaylarım
Prof. Dr. Hüseyin Aksel EREN
Enstitü Müdürü

.././....

B.U.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı **beyan ederim.**

.../.../.....

Sara ÖĞRETİCİ ORAL

TEZ YAYINLANMA FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezin/raporun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kâğıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma izni Bursa Uludağ Üniversitesi'ne aittir. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet hakları ile tezin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları tarafımıza ait olacaktır. Tezde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığını ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederiz.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**” kapsamında, yönerge tarafından belirtilen kısıtlamalar olmadığı takdirde tezin YÖK Ulusal Tez Merkezi / B.U.Ü. Kütüphanesi Açık Erişim Sistemi ve üye olunan diğer veri tabanlarının (Proquest veri tabanı gibi) erişimine açılması uygundur.

Doç. Dr. Egemen DERE
Tarih

Sara ÖĞRETİCİ ORAL
Tarih

İmza

Bu bölüme kişinin kendi el yazısı ile okudum
anladım yazmalı ve imzalanmalıdır.

İmza

Bu bölüme kişinin kendi el yazısı ile okudum
anladım yazmalı ve imzalanmalıdır.

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

PARMAK İZİ KAYBINA NEDEN OLAN KANSER İLAÇLARINA GENEL BAKIŞ “İNCELEME”

Sara ÖĞRETİCİ ORAL

Bursa Uludağ Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kriminalistik Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Egemen DERE

Kanser, günümüzde kalp krizinden sonraki ikinci ölümcül hastalıktır. Erken tanı ve tedavi ciddi anlamda yaşam süresini ve kalitesini artırmaktadır. Birçok kanser ilacı mevcuttur ve hepsinin bir takım yan etkisi vardır. Kanser tedavileri çeşitli cilt ve tırnak değişikliklerine neden olabilir. El ayak sendromu, kanser tedavilerinde kullanılan bazı ilaçlar nedeniyle palmar ve plantar bölgelerde çeşitli derecelerde deride kızarma, karıncalanma, yanma ve ödemle karakterize, aniden başlayan ve şiddetlenebilen bir tepkimedir. Bu tepkimenin mekanizması henüz keşfedilmiş değildir. Bu tepkimeye neden olan ilaç etken maddeleri arasında kapesitabin, doksorubisin, dosetaksel, pazopanib, aksitinib, kabozantinib, regorafenib, sorafenib, sunitinib, vemurafenib gibi etken maddeler yer almaktadır. Bu ilaçlar arasında kemoterapi ve hedefe yönelik ilaçlar bulunmaktadır. Bu çalışmada el ayak sendromuna neden olan kanser ilaçları incelenmiş ve literatüre katkıda bulunulmuştur. Çalışmada ilgili makale, tez ve kitaplar araştırılmış başta kapesitabin olmak üzere kullanılan ilaçlar bir araya getirilmiştir. Bu ilaçların kanser türlerine göre dozları da verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: El-ayak sendromu, palmar-plantar, kanser, kemoterapi, kapesitabin, 5-FU

2023, vii + 96 sayfa.

ABSTRACT

MSc Thesis

OVERVIEW OF CANCER DRUGS CAUSING FINGERPRINT LOSS “REVIEW”

Sara ÖĞRETİCİ ORAL

Bursa Uludağ University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Criminalistic

Supervisor: Doç. Dr. Egemen DERE

Cancer is now the second deadliest disease after a heart attack. Early diagnosis and treatment significantly increases life expectancy and quality. There are many cancer drugs available, and they all have a number of side effects. Cancer treatments can cause a variety of skin and nail changes. Hand-foot syndrome is a reaction that starts suddenly and can be exacerbated, characterized by various degrees of skin redness, tingling, burning and edema in the palmar and plantar regions due to some drugs used in cancer treatments. The mechanism of this reaction has not yet been discovered. Among the active substances that cause this reaction, there are active substances such as capecitabine, doxorubicin, docetaxel, pazopanib, axitinib, cabozantinib, regorafenib, sorafenib, sunitinib, vemurafenib. These drugs include chemotherapy and targeted drugs. In this study, cancer drugs causing hand foot syndrome were examined and contributed to the literature. In the study, related articles, theses and books were researched and the drugs used, especially capecitabine, were brought together. Doses of these drugs according to cancer types are also given.

Key words: Hand-foot syndrome, palmar-plantar, cancer, chemotherapy, capecitabine, 5-FU

2023, vii + 96 pages.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince danışmanlığımı yapan hem akademik hem sosyal yaşama dair bilgi ve deneyimlerini her zaman paylaşan ve yol gösteren, bu süreçte hoşgörü, sabır, destek ve emeğini hiçbir zaman eksik etmeyen değerli hocam öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Egemen DERE'ye,

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve desteklerini esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Serap ÇELİKLER KASIMOĞULLARI'na,

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi, hoşgörü ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ferda ARI'ya

Hayatım boyunca her zaman maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen, bugünlere gelmemi sağlayan ve her zaman yanımda olan, bana gösterdikleri fedakârlıkları için sevgili aileme, teşekkürlerimi sunarım.

Sara ÖĞRETİCİ ORAL
.../.../.....

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
TEŞEKKÜR	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiiiv
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER ve KAYNAK ARAŞTIRMASI	2
2.1. Kanser ve Kemoterapi İlaçları	2
2.1.1. Terapötik (definitif) Kemoterapi	3
2.1.2. Palyatif Kemoterapi	3
2.1.3. Adjuvan Kemoterapi	3
2.1.4. Neoadjuvan (pre-op) Kemoterapi	4
2.2. Kemoterapi İlaçlarının Etki Yolları	4
2.2.1. Alkileyici Ajanlar	4
2.2.2. Antimetabolitler	4
2.2.3. Mitoz İnhibitörleri	4
2.2.4. Topoizomeraz İnhibitörleri	5
2.2.5. Tirozin Kinaz İnhibitörleri	5
2.2.6. Antrasiklinler	6
2.2.7. Hormon Reseptörlerine Bağlananlar	6
2.2.8. Kemoterapi İlaçlarının Yan Etkileri	7
2.3. El Ayak Sendromu	8
2.3.1. El Ayak Sendromu Dünya Sağlık Örgütü Kriterleri	9
2.3.2. El Ayak Sendromu Ulusal Kanser Enstitüsü Kriterleri	9
2.4. Parmak İzi Nedir? Adli Bilimlerdeki Önemi Nedir?	10
2.4.1. Parmak İzi Kaybına Neden Olan Kanser İlaçları	13
2.4.2. 5-FU	14
2.4.3. Kapesitabin	15
2.4.4. Doksorubisin	19
2.4.5. Pegile Lipozomal Doksorubisin	20
2.4.6. Dosetaksel	23
2.4.7. Sitarabin	24
2.4.8. Epirubisin	25
2.4.9. Hidroksiüre	26
2.4.10. 6-Merkaptopürin	28
2.4.11. Siklofosamid	29
2.4.12. Vinorelbin	31
2.4.13. Paklitaksel	32
2.4.14. Sisplatin	34
2.4.15. Etoposid	36
2.4.16. İrinotekan	37
2.4.17. Bevacizumab	38
2.4.18. İmatinib	39

2.4.19. Gefitinib	40
2.4.20. Pazopanib	41
2.4.21. Aksitinib	42
2.4.22. Kabozantinib	43
2.4.23. Regorafenib	46
2.4.24. Sorafenib	48
2.4.25. Sunitinib	53
2.4.26. Vemurafenib	55
3.MATERYAL ve YÖNTEM	57
4. BULGULAR	60
5. SONUÇ (TARTIŞMA ve SONUÇ)	70
KAYNAKLAR	72
ÖZGEÇMİŞ	81

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Kısaltmalar	Açıklama
DOX	: Doksorubisin
DPD	: Dehidropirimidin dehidrogenaz
DPYD	: Dehidropirimidin dehidrogenaz geni
dUMP	: Deoksiüridin monofosfat
dTMP	: Deoksitimidin monofosfat
FDA	: Amerikan gıda ve ilaç dairesi
HFS	: El ayak sendromu
IL	: İnterlökin
PEGL- DOX	: Pegile lipozomal doksorubisin
ROS	: Reaktif oksijen türleri
VEGFR	: Vasküler endotelyan büyüme faktörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa
Şekil 2.1.	DNA Onarım İşlevleri (Fırat ve Yıldız, 2020)	2
Şekil 2.2.	Parmak İzi Dermatoglif (Cihangiroğlu, 2005)	11
Şekil 2.3.	Francis Galton'a Ait Parmak İzleri (Galton, 1892)	11
Şekil 2.4.	Parmak İzi Genetik Varyantlar (Glover ve ark., 2022)	12
Şekil 2.5.	5- FU' nun Kimyasal Yapısı (https://www.tipacilar.com/5-fluorouracil/ 10.06.2018)	14
Şekil 2.6.	5- FU Detoksifikasyon (Baskın ve Çalıbaşı, 2011)	15
Şekil 2.7.	Kapesitabin Kimyasal Yapısı (Daldal ve Demiralay, 2020)	16
Şekil 2.8.	Timidilat Sentaz Metabolizma (https://slideplayer.biz.tr/amp/3742844/)	16
Şekil 2.9.	5- FU Metabolizmasında TP Etkinliği (Rooseboom ve ark., 2004).	17
Şekil 2.10.	Kapesitabinin 5- FU'ya Dönüşüm Metabolizması (Milano ve ark., 2008)	17
Şekil 2.11.	Kapesitabin Metabolizması (Amirfallah ve ark. 2018)	18
Şekil 2.12.	Doksorubisin Kimyasal Formülü (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/31703 24.06.2005)	19
Şekil 2.13.	Doksorubisin Etki Metabolizması (Osoro ve ark., 2022)	20
Şekil 2.14.	PEG- DOX Kimyasal Formülü (https://www.ilactr.com/ilac/caelyx.html)	21
Şekil 2.15.	Hayvan Deneylerinde HFS (Yokomichi ve ark., 201)	22
Şekil 2.16.	DOX ile HFS Mekanizması (Yokomichi ve ark., 2013)	22
Şekil 2.17.	Dosetaksel Kimyasal Formül (Fang ve ark., 2014)	23
Şekil 2.18.	Kanser İlerlemesine Katılan ve Dosetaksel Direncini Uyarıcı Moleküler Yolların Şematik Bir Temsili (Ashrafizadeh ve ark., 2021)	24
Şekil 2.19.	Sitarabin Kimyasal Formül (Sevinçli, 2019)	24
Şekil 2.20.	Epirubisin Kimyasal Formül (https://www.eczacidergisi.com.tr/doksorubisin-ve-epirubisin/ 21.11.2022)	25
Şekil 2.21.	Hidroksiüre (hidroksikarbamid) Kimyasal Formülü (Singh ve ark., 2016)	26
Şekil 2.22.	Hidroksiüre Hücre Ölüm Mekanizmaları (Singh ve ark., 2016)	27
Şekil 2.23.	6-Merkaptopürin Kimyasal Formül (Tunçbilek, 2018)	28
Şekil 2.24.	6-MP'nin Metabolizması ve MTX'ten Etkilenen Tepkimeler (Giverhaug ve ark., 1999)	28
Şekil 2.25.	Siklofosfamid Kimyasal Formülü (Tunçbilek, 2018)	29
Şekil 2.26.	Siklofosfamid Metabolik Yolu (Emadi ve ark., 2009)	30
Şekil 2.27.	Siklofosfamid Karaciğerde Biyoaktivasyonu (Tunçbilek, 2018)	30
Şekil 2.28.	Vinorelbin Kimyasal Formül (Gökçe ve ark., 2011)	31
Şekil 2.29.	Paklitaksel Kimyasal Formül (Erdemoğlu ve Şener, 2000)	32
Şekil 2.30.	Paklitaksel Biyosentez Yolu (Zhu ve Cehen, 2019)	33
Şekil 2.31.	Sisplatin Kimyasal Formül (Karademir, 2015)	34
Şekil 2.32.	Sisplatin- DNA Bağlanması (Sabuncuoğlu ve Özgüneş 2011)	34

Şekil 2.33.	Sisplatin Toksik Mekanizmaları (Sabuncuoğlu ve Özgüneş 2011)	35
Şekil 2.34.	Etoposid, Teniposid ve Etoposid Fosfatın Kimyasal Yapısı (Hande, 1998)	36
Şekil 2.35.	İrinotekan Kimyasal Formül (https://se.dreamstime.com)	37
Şekil 2.36.	İrinotekan Metabolizması (Kurtan ve ark., 2014)	37
Şekil 2.37.	Bevacizumab Etki Mekanizması (https://www.creativebiolabs.net/bevacizumab-overview.htm)	39
Şekil 2.38.	İmatinib Kimyasal Formül (Waller, 2018)	40
Şekil 2.39.	Gefitinib Kimyasal Formül (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/123631 26.03.2005)	41
Şekil 2.40.	Pazopanib Kimyasal Formül (Alp ve Bozca, 2019)	41
Şekil 2.41.	Pazopanib ve Metabolitleri (Paludetto ve ark., 2018)	42
Şekil 2.42.	Aksitinib Kimyasal Formül (Alp ve Bozca, 2019)	42
Şekil 2.43.	VEGFR-2 ve Aksitinib Etkileşimi: Membran Reseptörünün Kinaz Alanında Aksitinibi Gösteren Görüntü (Kelly ve Rixe, 2009)	43
Şekil 2.44.	Kabozantinib Kimyasal Formül (Alp ve Bozca, 2019)	43
Şekil 2.45.	Kabozantinib Antitümör ve İmmünomodülatör Aktivitesi (El-Khoueiry ve ark., 2021)	44
Şekil 2.46.	Regorafenib Kimyasal Formül (Alp ve Bozca, 2019)	46
Şekil 2.47.	Regorafenib Antitumor Mekanizması (Arai ve ark., 2019)	47
Şekil 2.48.	Regorafenib Etkisi ile İlgili Olarak VEGF ve Anjiyopietin Sinyalleşmesi Arasında Anjiyogenez ve Damar Stabilitesinin Farklı Düzenlenmesi (Arai ve ark., 2019)	47
Şekil 2.49.	Sorafenib Kimyasal Formül (Alp ve Bozca, 2019)	49
Şekil 2.50.	Tirozin Kinaz Sınıflandırması (Ölgen ve Şentürk, 2021)	49
Şekil 2.51.	Tirozin Kinaz İnhibitörleri (Ölgen ve Şentürk, 2021)	50
Şekil 2.52.	Sorafenib Çoklu Kinaz İnhibisyonu (Lou ve ark., 2021)	51
Şekil 2.53.	RCC’de Sorafenib Direncinden Sorumlu Mekanizmalar (Lou ve ark., 2021)	52
Şekil 2.54.	Sorafenib Tedavisi. A) Sorafenib Kaynaklı HFS, B) Tedavinin 2. Hatfasında Topikal Kalsipotriol Krem ile Tedaviye Ara Vermeden Gelen Gerileme (Demirkan ve ark., 2017)	53
Şekil 2.55.	Sunitinib Kimyasal Formül (Alp ve Bozca, 2019)	54
Şekil 2.56.	Sunitinib Kaynaklı HFS (Lacouture ve ark., 2008)	54
Şekil 2.57.	Vemurafenib Kimyasal Formül (Alp ve Bozca, 2019)	55
Şekil 2.58.	BRAF Mutasyonu (Özdoğan, 2020)	56
Şekil 2.59.	Vemurafenib Kaynaklı HFS (Boussemart ve ark., 2013)	56

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 2.1.	Meme Kanseri Hormon Tedavileri (https://www.drozdogan.com/meme-kanseri-belirtileri-evreleri-ve-tedavisi/ 13.10.2022)	7
Çizelge 2.2.	Antikanser İlaçlar	13
Çizelge 2.3.	Kapesitabin Kullanım Çizelgesi (https://www.drozdogan.com/kapesitabin-kapeda-xeloda-kapetabin-xelotabin-nedir-yan-etki/ 06.10.2020)	18
Çizelge 4.1	5-FU İçeren İlaç Listesi (https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=348 , 11.03.2023), (https://www.ilacrehberi.com/s/5-fluorouracil/2/)	60
Çizelge 4.2.	Kapesitabin İçeren İlaç Listesi (https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=378 11.03.2023), (https://www.ilacrehberi.com/v/xeloda-roche-500-mg-film-kapli-tablet-9d68/kt/ 01.02.2013)	61
Çizelge 4.3.	Doksorubisin İçeren İlaç Listesi (https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=382 11.03.2023)	61
Çizelge 4.4.	Pegile Lipozomal Doksorubisin İçeren İlaç Listesi (Şahin ve ark., 2011)	61
Çizelge 4.5.	Dosetaksel İçeren İlaç Listesi (https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=368 11.03.2023)	62
Çizelge 4.6.	Sitarabin İçeren İlaç Listesi (https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=360 11.03.2023)	62
Çizelge 4.7.	Epirubisin İçeren İlaç Listesi (https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=345 11.03.2023))	63
Çizelge 4.8.	Hidroksiüre İçeren İlaç Listesi (https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=350 11.03.2023))	63
Çizelge 4.9.	Merkaptopürin İçeren İlaç Listesi (https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=354 11.03.2023)	63
Çizelge 4.10.	Siklofosamid İçeren İlaç Listesi (https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=358 11.03.2023)	64
Çizelge 4.11.	Vinorelbin İçeren İlaç Listesi (https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=396 11.03.2023)	64
Çizelge 4.12.	Paklitaksel İçeren İlaçlar (https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=386 , 11.03.2023)	65
Çizelge 4.13.	Sisplatin İçeren İlaç Listesi (https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=359 11.03.2023)	65
Çizelge 4.14.	Etoposid İçeren İlaç Listesi (https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=347 11.03.2023)	66
Çizelge 4.15.	İrinotekan İçeren İlaç Listesi (https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=377 11.03.2023)	66
Çizelge 4.16.	Bevacizumab İçeren İlaç Listesi (https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=400 11.03.2023)	67

Çizelge 4.17.	İmatinib İçeren İlaç Listesi (https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=403 11.03.2023)	67
Çizelge 4.18.	Gefitinib İçeren İlaç Listesi (https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=1842 11.03.2023)	68
Çizelge 4.19.	Pazopanib İçeren İlaç Listesi (https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=1503 11.03.2023)	68
Çizelge 4.20.	Aksitinib İçeren İlaç Listesi (https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=1648 11.03.2023)	68
Çizelge 4.21.	Kabozantinib İçeren İlaç Listesi (https://www.ilacabak.com/cabometyx-20-mg-film-kapli-tablet-24583 11.03.2023)	68
Çizelge 4.22.	Regorafenib İçeren İlaç Listesi (https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=1739 11.03.2023)	69
Çizelge 4.23.	Sorafenib İçeren İlaç Listesi (https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=1301 11.03.2023)	69
Çizelge 4.24.	Sunitinib İçeren İlaç Listesi (https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=667 11.03.2023)	69
Çizelge 4.25.	Vemurafenib İçeren İlaç Listesi (https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=1691 11.03.2023)	69

1. GİRİŞ

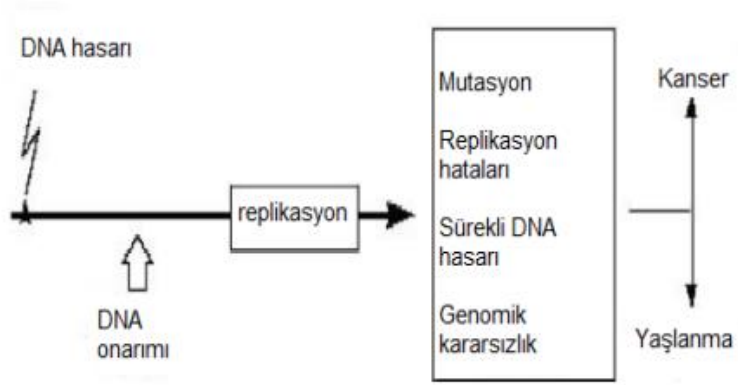
Kanser, günümüzde kalp krizinden sonraki 2. ölümcül hastalıktır. Kanser erken tanı ve tedavileriyle yaşam kalite ve süresi artırılmaktadır. Kanser tedavilerinde kullanılan birçok ilaç grubu vardır. Bu ilaçların çeşitli yan etkileri sebebiyle tedavi gören hastalar, kansere ek yeni problemler yaşamaktadır. Bu yan etkiler kişiye göre değişmektedir, dolayısıyla tedavi öncesi oluşabilecek yan etki tahmini yapmak ya da önlem almak günümüzde mümkün olmamaktadır. İlaç yan etkileri kısa ya da uzun vadeli olabilmektedir. Bazı yan etkiler kalıcı dahi olabilmektedir. Oluşan komplikasyonların ne kadar süreceğini tahmin etmek mümkün değildir. İlaç çeşidi ve dozu, hastanın yaşı, cinsiyeti, biyokimyası gibi bu durumu etkileyen birçok faktör vardır. Bu yan etkiler arasında doza bağımlı olarak ortaya çıkan el ayak sendromu, birçok hastanın günlük hayatında sorun yaratmaktadır. Palmoplantar eritrodizestezi olarak da bilinen el ayak sendromu, el ayak ve ağız hastalığıyla karıştırılmamalıdır. El ayak ağız hastalığı *oxsackievirus A16* ve *enterovirüs 71* isimli iki adet virüsün neden olduğu bir hastalıktır. Oldukça bulaşıcı, ağız çevresinde döküntülerle başlayan bir hastalıktır. El ayak sendromu ise kanser ilaçları nedeniyle doza bağımlı 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. Kanser tedavisi gören hastalar, seyahat edecekler ise tedavi gördüklerine dair belgeleri yanlarında bulundurmaları gerekmektedir. Parmak izi kaybı oluşabileceğinden havaalanlarında sorun yaşanabilmektedir. Parmak izi kriminalistik açıdan oldukça önemlidir. Adli bilimlerde uzun zamandır kullanılan parmak izi, suçluları belirlemede anahtar konumundadır. El ayak sendromu, adli bilimler açısından sorun oluşturabilir. El ayak sendromunun mekanizmasının tesbit edilmesi halinde oluşabilecek sorunlar ortadan kaldırılabilir. Bu konuda multidisipliner yaklaşımlar kriminalistik açısından da oldukça önemlidir.

Bu çalışmamızda el ayak sendromuna neden olan başlıca kanser ilaçları incelenmiş ve literatüre katkıda bulunulmaya çalışılmıştır.

2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Kanser ve Kemoterapi İlaçları

Kanser, hücrelerin anormal şekilde büyümesidir. Kanser hücreleri, hücre döngüsünde kontrol noktalarından kaçarak hızlı şekilde bölünürler. Kendilerine ait yeni damar oluşturabilirler (anjiyogenez). Sağlıklı hücrelerden şekilleri farklıdır ve ilk oluştuğu bölgeden farklı dokulara yayılabilirler (metastaz). Bir doku ve organda gelişen ilk kansere primer kanser denir, metastaz yapıp yeni bir yerde kanser oluşturmasına sekonder kanser denir. Bir metastaz orijinal kanserin adını korur, örneğin kemiğe sıçrayan bir böbrek kanserinde kişi kemik kanseriyle ilgili problemler yaşasa da buna metastatik böbrek kanseri denir. Kanser gibi sorunların oluşmaması için hücrede onarım mekanizmaları vardır. Şekil 2.1’de gösterildiği gibi bu onarım mekanizmaları (şekilde onarım mekanizmaları verilmemiştir) çeşitli olaylar için kullanılır (Fırat ve Yıldız, 2020).



Şekil 2.1. DNA Onarım Fonksiyonları (Fırat ve Yıldız, 2020)

Kanser, iyi huylu, kötü huylu ve prekanseröz (prealign) olarak üç gruptur.

İyi huylu (benign) kanser nadir olarak sorun oluşturur. Genellikle sağlıklı hücreler gibi büyüme gösterirler, yaşamı tehdit etmezler. İyi huylu da olsa eğer aşırı büyüyerek diğer organlara baskı yaparsa sorun oluşturabilir.

Kötü huylu (malign) kanser ilk oluştuğu bölge dışındaki yerlere metastaz yapan hücrelerdir. Prekanseroz ise kansere dönüşme ihtimali olan anormal hücrelerdir.

Kemoterapi ilaçları, kanser hücrelerini öldürmek için hastaya verilen ilaçlardır. Radyoterapi ve cerrahi işlemlerden farklı olarak kemoterapi, tüm vücut hücreleri üzerinde etkilidir. Saç dökülmesi, kusma, bulantı gibi şikâyetler sağlıklı hücrelerin zarar görmesinden dolayıdır. Günümüzde kanser tedavileri kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi işlemlerin kombinasyonu şeklinde yapılmaktadır. Kemoterapinin 4 farklı tedavi yöntemi vardır (Fırat ve Yıldız, 2020).

2.1.1. Terapötik (definitif) Kemoterapi

Terapötik kemoterapi bazı kötü huylu tümörlerde tedavi amacıyla yapılır. Bu kanser türleri arasında bazı çocukluk çağı kanserleri, testis kanserleri, germ hücreli kanserler, küçük hücreli akciğer kanseri, lenfoma ve akut lösemiler sayılabilir.

2.1.2. Palyatif Kemoterapi

İyileşme ihtimali olmadığı bilinen metastatik kanser türlerinde semptomları azaltmak ya da yaşam süresini uzatmak amacıyla yapılır. Örneğin; metastatik meme, kolon, akciğer kanseri gibi.

2.1.3. Adjuvan Kemoterapi

Koruyucu kanser tedavisi de denir. Genellikle cerrahi tedaviden sonra mevcut olabileceği düşünülen metastazları yok etmek için yapılır. Yumurtalık, meme, kolorektal kanser adjuvan tedavinin başarılı olduğu kanser türleridir.

2.1.4. Neoadjuvan (pre-op) Kemoterapi

Genellikle cerrahi işlemden önce tümörlerin boyutunu küçültmek, tümörün kemoterapi duyarlılığını belirlemek ve organ korumak için yapılan tedavidir. Günümüzde baş boyun kanseri, rektal kanser ve ekstremitte sarkomlarında organ koruyucu tedavidir.

2.2. Kemoterapi İlaçlarının Etki Yolları

2.2.1. Alkileyici Ajanlar

Kanser hücre DNA'sına zarar vererek kendini çoğaltmasını engelleyen ilaçlardır. Alkileyici ajanlar, en eski kemoterapi ilaçlarındandır. Birçok kanser türünde kullanılmaktadır. Başlıca alkileyici ilaç grupları: Azot hardalları (siklofosamid, mekloretemin, klorambusil, melfalan, ifosfamid), nitrozoüreler (karmustin, lomustin, estramusin), alkil sülfonatlar (busulfan), triazinler, etileniminler (trietilenmelamin, trietileniofosforamid), platin kompleksleri (sisplatin, karboplatin).

2.2.2. Antimetabolitler

Nükleik asitlere ya da bunların yapılarına katılan koenzimlere yapısal benzerlik gösteren bileşiklerdir. Bu gruptaki ilaçlar organizmaya verildiğinde, kanser hücre DNA'sı ile sağlıklı hücre DNA'sını ayıramadığı için aşırı toksik özellik gösterirler. Antimetabolit grupları şunlardır; substrat analogları (5-Florourasil, sitarabin, merkaptopürin, tiyoguanin), nükleozit analogları (tegafur, pentostatin), folik asit analogları (metotreksat, aminopterin), aminoasit antagonistleri (azaserin).

2.2.3. Mitoz İnhibitörleri

Doğal bazı alkoloitler bu gruptadır. Hücre bölünmesinin G2 ve metafaz gibi evrelerine etki ederek bölünmeyi engelleyen ilaçlardır. Kolşisin, vinka alkoloitleri (vinblastin, vinkristin, vindesin), podofilotoksin ve türevleri, taksanlar (paklitaksel) bu gruptadır.

2.2.4. Topoizomeraz İnhibitörleri

DNA topoizomerazlar, hücrenin yaşamı için gerekli olan, DNA'da geçici kırıklar oluşturan enzimlerdir. Fırat ve Yıldız (2020) topoizomerazları şu şekilde açıklamışlardır; Topoizomeraz I ve II enzimleri, enzim aktif bölgelerindeki tirozin kalıntıları aracılığı ile DNA'ya geçici ve kolayca bölünebilir şekilde kovalent olarak bağlanır. Bağlanma sonrasında DNA iplikçiklerinden biri DNA'daki geçici kırık içine girer ve DNA'da meydana gelen boşluk kapatılmış olur. Bu tepkime ile kimyasal olarak değiştirilmemiş ancak farklı topolojide kapanmış DNA oluşur. Her iki topoizomeraz enziminin normal katalitik siklusu iki transesterifikasyon basamağı içerir, bunlardan ilki bölünme/yarılma ve diğeri ise religasyon sürecidir. Topoizomeraz enzimleri arasındaki fark, topoizomeraz I'in tek zinciri kırarken topoizomeraz II'nin çift zinciri kırması ve bu işlem için ATP gerektirmesidir. Son on yıl içinde, bu enzimlerin yapısal biyolojisi ve biyokimyası ile ilgili gelişmeler, topoizomeraz enzimlerini hedef alan yeni ilaç ajanların keşfedilmesine yol açmaktadır.

Topoizomeraz inhibitörleri, topoizomeraz enzim inhibisyonu ile DNA'da kırıklar oluşmasına neden olur. FDA onayı almış topoizomeraz inhibitörleri, etoposid, teniposid, doksorubisin, idarubisin, epirubisin ve mitoksantrondur (Fırat ve Yıldız, 2020).

2.2.5. Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Tirozin kinaz ATP'deki fosforun proteine aktarılmasını sağlayarak, protein fosforilasyonunu sağlayan enzimdir (Paul ve Mukhopadhyay, 2004). Hücre bölünmesi, sinyal iletimi, hücresel proliferasyonda, hücrenin canlılığı ve hareketi gibi görevleri vardır (Pawson, 2002; Zhang ve ark., 2009).

Tirozin kinazlar; reseptör protein kinaz ve non-reseptör protein kinaz olarak ikiye ayrılır (Pawson, 2002). Tirozin kinaz inhibitörler 3 ana başlık altında toplanabilir:

- BCR-ABL inhibitörleri (İmatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib)
- EGFR ve EGFR/HER2 inhibitörleri (Gefitinib, erlotinib, lapatinib, vandetanib, ruksolitinib, afatinib, osimertinib, cetuximab)

- VEGFR inhibitörleri (Sorafenib, sunitinib, pazopanib, aksitinib, kabozantinib, regorafenib, lenvatinib, imatinib, nilotinib, vandetanib ve ruksolitinib) (Alp ve Bozca, 2019).

2.2.6. Antrasiklinler

Antrasiklinler *streptomyces* türü bakterilerden elde edilen doğal ürünlerdir. Çocuk ve yetişkinlerde katı tümörler için başarı göstermiş ilaç grubudur (Osoro ve ark., 2022). DNA replikasyon ve transkripsiyonunu engelleyip, Topoizomerez II'ye bağlanarak etki eder (Bayles ve ark., 2023). En büyük doz sınırlayıcı etkisi kardiyotoksisitedir (Fırat ve Yıldız, 2020).

Daunorubisin, doksorubisin, zorubisin, epirubisin, idarubisin ve aklorubisindir bu gruptaki ilaçlardandır.

2.2.7. Hormon Reseptörlerine Bağlananlar

Hormon tedavileri, büyümek için hormonlara ihtiyaç duyan kanser hücrelerini hedef alır. Meme, prostat, nöroendokrin tümörler, rahim kanseri hormon tedavisi uygulanan kanser türleridir. Çizelge 2.1'de meme kanserinde kullanılan hormon ilaçları verilmiştir.

Meme kanseri için hormon ilaçları 4 grupta toplanabilir:

- Seçici östrojen reseptör düzenleyici (Tamoksifen)
- Over baskılama için LHRH agonistleri (Goserelin, leuprolid)
- Seçici östrojen downregülatörü (Fulvestrant)
- Aromataz inhibitörleri (Anastrozol, letrozol, eksemestan)

Prostat kanseri için kullanılan ilaçlar:

- LHRH antagonistleri (Degarelix)
- CYP17 baskılayıcı (Abiraterone)
- Anti-androjenler [(Flutamide (Eulexin), Bicalutamide (casodex)]
- Nöroendokrin tümörlerde kullanılan ilaçlar:

- Nöroendokrin tümörlerde somatostatin analogları
- Karsinoid tümörlerin tedavisinde kullanılan somatostatin analogları

Çizelge 2.1. Meme Kanseri Hormon Tedavileri (<https://www.drozdogan.com/meme-kanseri-belirtileri-evreleri-ve-tedavisi/> 13.10.2022)

Meme Kanseri Hormon Tedavileri			
Etken Madde	Ticari İsim	Etki Mekanizması	Kullanım Yeri
Tamoksifen	Nolvadex, Tamoxifen	Anti-östrojen	Menopoz öncesi ve sonrası
Anastrozol	Arimidex, Aristu	Aromataz inhibitörü	Menopoz sonrası
Letrozol	Femara, Letu	Aromataz inhibitörü	Menopoz sonrası
Exemestan	Aromasin	Aromataz inhibitörü	Menopoz sonrası
Leuprolid asetat	Lucrin depot	Yumurtalık baskılayıcı	Menopoz sonrası
Goserelin asetat	Zoladex	Yumurtalık baskılayıcı	Menopoz sonrası
Fulvestrant	Faslodex	Östrojen blokörü	Menopoz sonrası

2.2.8. Kemoterapi İlaçlarının Yan Etkileri

- Kemik erimesi
- Düzensiz kalp atışı veya aritmi
- Kalp hastalığı
- Yüksek tansiyon
- Konjestif kalp yetmezliği
- Valvüler kalp hastalığı
- Felç
- Azalan akciğer kapasitesi
- Pulmoner fibroz adı verilen skar (yara) dokusunda bir artış
- Akciğerlerde iltihaplanma
- Dispne (nefes almada zorluk veya nefes darlığı)
- Bilişsel problemler
- Anksiyete
- Depresyon

- Saç dökülmesi
- Yorgunluk
- Bulantı, kusma
- Cinsel istekte değişiklikler
- Sıcak basmalar
- Mesane kontrolü ile ilgili sorunlar
- Daha seyrek adet dönemi
- Kısırlık
- Sinir hasarı
- Diş problemleri
- El ayak sendromu

Yan etkiler kısa ya da uzun vadeli olabilir. Yan etkiler için net bir zaman çizelgesi yoktur, kişiye göre değişebilir. Bazı komplikasyonlar kalıcı olabilir. Bunları önlemenin net bir yöntemi yoktur (Chun ve Johson, 2021).

2.3. El Ayak Sendromu

El-ayak sendromu (EAS- HFS), el ve ayaklarda karıncalanma, rahatsız edici iğnelenme hissi ile kendini göstereteabilen Burgdorf Sendromu olarak da bilinen, kemoterapötik ajanlara bağlı gelişen sık görülen bir deri tepkimesidir (Lou ve ark., 2016).

Bu sendromun ilk olarak mitotan tedavisi alan bir hastada Dr. Zühlke tarafından tanımlandığını Lou ve ark. (2016) çalışmalarında belirtmiştir. Zühlke (1974) çalışmasında mitotan ile tedavi edilen erkek hastada sıradışı bir patlama gözlemlediğini, hastanın avuç içlerinde ve ayak tabanlarında, öncelikle basınca maruz kalan bölgelerde, eritematöz, ödemli, kısmen peteşiyal bir döküntü geliştiğini, döküntü bölgelerinde kaşıntı, yanma ve hassasiyet yaşadığını belirtmiştir. El ayak sendromu, uyuşma, karıncalanma, yanma, kaşıntı, iltihap, şişlik, hassasiyet gibi hafif belirtilerle kendini gösterebileceği gibi deride yarık, su toplama veya çeşitli zedelenmeler, aşırı ağrı, günlük hareketlerde zorluk gibi ağır belirtilerle de kendini gösterebileceğini Milano ve ark. (2008) çalışmalarında vurgulamıştır.

Chen ve ark. (2016) el ayak sendromu mekanizmasının henüz keşfedilmediğini ifade etmişlerdir. Sibaud ve ark. (2011) el ayak sendromunun hastaların günlük aktivitelerini etkilediğini söylemiştir. Genel olarak yapılan çalışmalarda, miktara bağlı oluşması ve epidermis incelemelerinde ölü hücrelerin gözlenmesi sebebiyle kaynağı konusunda en kabul gören açıklama kemoterapötik ajanların epidermal hücrelere karşı doğrudan zehir etkisinin sorumlu olduğu şeklindedir. Özellikle avuç içi ve ayak tabanını seçme sebebi ise tam olarak bilinmemekle beraber bu bölgelerin kendine özgü yapılarının (stratum korneum yapısı, ısı, sebese bez, ektrin bez) etkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada doksorubisin tedavisi alan hastada, ilk doksorubisin uygulamasından 3 saat sonra fleksör ön kol, avuç içi, ayak tabanı, koltuk altı ve alın bölgesinde floresans gözlemlendiği belirtilerek, bu bölgelerin ter bezlerinin derin bölgeleri ve üst deri katmalarında floresans gözlemlendiği aktarılmıştır (Jacobi ve ark., 2005).

2.3.1. El-Ayak Sendromunun Sınıflandırılması İçin Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Kriterleri

Seviye

1. Disestezi/ parestezi, ellerde ve ayaklarda karıncalanma.
2. Nesnelere tutarken ve yürürken rahatsızlık, ağrısız şişlik ve kızarıklık.
3. Avuç içi ve ayak tabanlarında ağrılı eritem ve şişlik, periungual eritem ve şişlik.
4. Soyulma, ülserasyon, kabarma ve şiddetli ağrı.

2.3.2. El-Ayak Sendromunun Sınıflandırılması İçin Ulusal Kanser Enstitüsü (NIH) Kriterleri

Seviye

1. Ağrısız minimal cilt değişiklikleri veya dermatit.
2. Ağrı ile birlikte cilt değişiklikleri; günlük yaşamın araçsal etkinliklerini sınırlamak (bireyin toplum içinde bağımsız yaşamasını sağlayan etkinlikler, örneğin ev işleri, fatura ödeme, market alışverişi).
3. Ağrı ile birlikte şiddetli cilt değişiklikleri; günlük yaşamın öz bakım aktivitelerini sınırlamak (karıncalanma, kanama, kabarcıklar, soyulma).

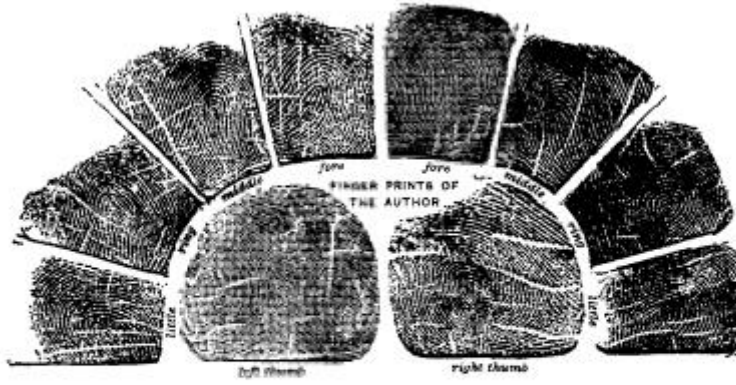
2.4. Parmak İzi Nedir? Adli Bilimlerdeki Önemi Nedir?

Cummins ve Midlo (1926) dermatogliflerin, avuç içi ve el parmaklarında, ayak tabanı ve ayak parmaklarında bulunan paralel sırt oluşumu olduğunu belirtmiştir. Şekil 2.2’de parmak izi dermatoglifi verilmiştir. Petridis (2011), parmak izi tarihinin çok eskilere dayandığını hatta taş devrinin sonlarına ait tuğlalarda, milattan önce döneme ait kabartmalarda, antik döneme ait eşyalarda parmak izlerine rastlandığını belirtmiştir. Faulds (1880), Japonya’da tarih öncesi döneme ait kil kaplarda parmak izlerine rastlandığını belirtmiştir. Parmak izi tarihi, çok eski dönemlere dayansa da kriminal çalışmalarda kullanımı o kadar eski değildir. 19. yüzyıldan itibaren kişisel tanımlama için yaygın olarak kullanılmaktadır. Parmak izi şekilleri kişiye özgüdür ve yaşam boyu değişmez (Galton, 1892). Şekil 2.3’te Francis Galton’a ait parmak izi şekilleri gösterilmiştir. Parmaklardaki dermatogliflik desenler gebeliğin 10. haftasından sonra oluşmaya başlar. 14. haftaya gelindiğinde dermal epidermal bağlantı bölgelerinde birincil sırtlar tarafından tanımlanırlar (Okajima, 1975). Gebelik esnasında yaşanabilecek olumsuz durumlar parmak izi oluşumunu etkileyebilir. Bu olumsuz durumlar arasında genetik faktörler ya da anneye bağlı beslenme, hormon düzeyi, çevresel radyasyon gibi durumlar olabilir (Gutierrez ve ark., 2012). Chockaian ve ark. (2013) fetüsün rahim içindeki duruşu ve amniyotik sıvıdaki farklılığın parmak izinin belirlenmesinde etkileri olduğunu vurgulamıştır.

Glover ve ark. (2022) parmak izi oluşumuyla ilgili birkaç gen varyantı olduğunu belirtmekle beraber altta yatan biyolojik temel henüz net olmadığını da belirtmişlerdir. Şekil 2.4’te parmak iziyle alakalı genetik varyantlar verilmiştir Glover ve ark. (2022).

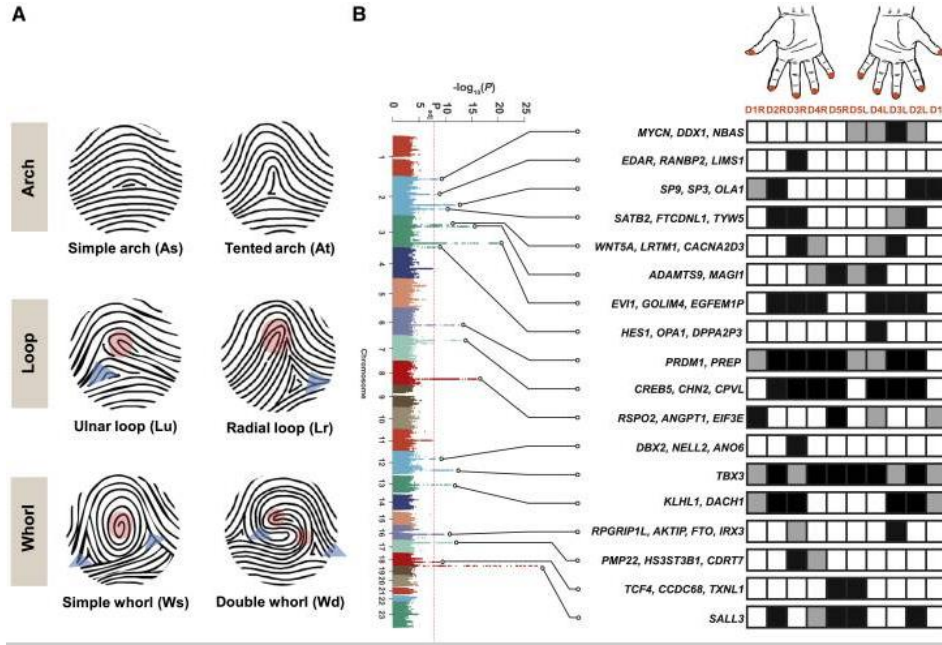


Şekil 2.2. Parmak İzi Dermatoglif (Cihangiroğlu, 2005)



BY
FRANCIS GALTON, F.R.S., ETC.

Şekil 2.3. Francis Galton'a Ait Parmak İzleri (Galton, 1892)



Şekil. 2.4. Parmak İzleriyle İlişkili Genetik Varyantlar (Glover ve ark., 2022)

Parmak izi, eşsizlik, kararlılık ve tasnif edilebilme gibi özellikleriyle önemli bir kimliklendirme aracıdır. Aynı parmak izi desenlerinin iki kez oluşmadığı söylenebilir (Chockaian ve ark., 2013). Parmak izlerinin kullanımı milattan önce 246 yılına, Çinlilere kadar dayanmaktadır (Neumann, 2012). Parmak izinin değişmediği keşfiyle, bu izlerin, farklı ülkelerde kanuni belgelerin doğruluğunu kanıtlamak için kullanıldığını belirten çalışmalar mevcuttur (Naji ve ark., 2010, Neumann 2012).

Meulen (1955), Naji ve ark. (2010), 19. yüzyıl sonrasında parmak izi özelliklerinin kriminal olayları çözmek için de kullanılabilceği anlaşılınca özellikle kriminoloji alanında sıklıkla kullanılmaya başlandığını belirtmiştir. Bu amaçla parmak izi ilk kez bir polis kuruluşunda 1901 yılında kullanılmıştır (Scotland Yard) (Neumann 2012). Türkiye’de ise ilk parmak izi işlemleri 1916 yılında gerçekleşen bir cinayet olayında kullanılmıştır (Poyraz, 2005).

Penrose ve Ohara (1973) parmak izinin benzersiz olduğunu, tek yumurta ikizlerinin bile parmak izinin aynı olmadığını, oluşan hasarların orijinali gibi onarıldığını belirtmiştir. Parmak izi oluşumu birkaç genin sorumluluğundadır. Bu genler yeni nesillere aktarılır.

Parmak izinin bu işlevini kullanarak gen anomalilerinin varlığını belirlemek, nesil takibi ve kişiler arasında kaç nesil geçtiğini tahmin etmek de mümkün olmuştur (Gutierrez ve ark., 2012). Delice ve ark. (2014), günümüzde parmak izlerinin güvenlik alanının yanında biyolojik işlemler için (kalıtsal özellikleri, cinsiyet, nesil takibi, kan grubu) ve hatta kişilik analizi yapmak için bile kullanılmaya başlandığını ifade etmiştir.

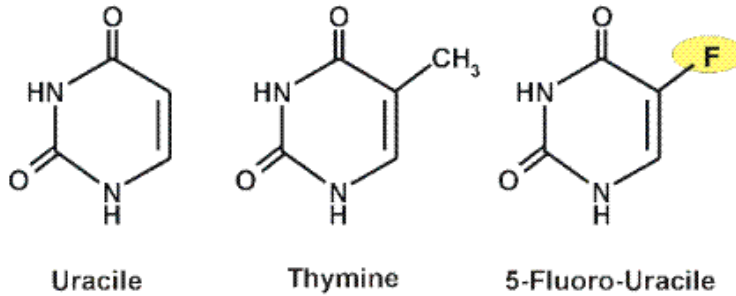
2.4.1. Parmak İzi Kaybına Neden Olan Kanser İlaç Etken Maddeleri

Çizelge 2.2. Antikanser İlaçlar

Alkileyici Ajanlar	Antimetabolitler	Mitoz İnhibitörleri	Topoizomera z İnhibitörleri	Tirozin Kinaz İnhibitörleri	Antrasiklinler	Hormon Reseptörleri
Siklofosfamid Mekloreタミン Klorambusil Melfalan İfosfamid Kamustin Lomustin Estramustin Busulfan Trietilenmelamin Trietilenfosfor amid Sisplatin Karboplatin	5- FU Kapesitabin Sitarabin Merkaptopürin Tiyoguanin Tega fur Pentostain Metotreksat Aminopterin Azaserin	Vinblastin Vinkristin Vindesin Podofilotoksinler Taksanlar	Etoposid Teniposid Doksorubisin İdarubisin Epirubisin Mitoksantron	İmatinib Nilotinib Dasatinib Bosutinib Panotinib Gefitinib Erlotinib Lapatinib Vandetanib Ruksolitinib Afatinib Osimertinib Cetuximab Sorafenib Sunitinib Pazopanib Aksitinib Kabozantinib Regorafenib Lenvatinib İmatinib Nilotinib Vandetanib Ruksolitinib	Daunorubisin Doksorubisin Zorubisin Epirubisin İdarubisin Aklorubisin	Tamoksifen Goserelin Leuprolid Fulvestrant Anastrozol Letrozol Eksemestan Degarelix Abiraterone Flutamid Bicalutamid Estramustinfosfat Klorotrianisen Fosfestrol Klomifen Siproteron asetat Flutamit

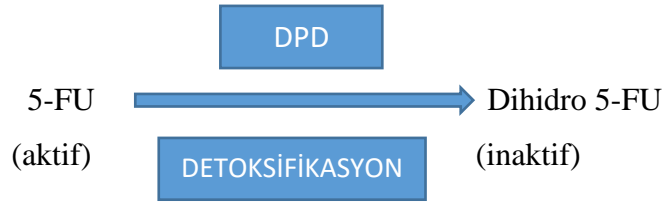
2.4.2. 5-Florourasil (5-FU)

Antimetabolitler, DNA replikasyonunu engelleyerek hücre bölünmesini durduran ilaç gruplarıdır. 5-Florourasil (5-FU), çeşitli malignitelerin tedavisinde kullanılan urasil analogu olan kemoterapötik ajanlardan biridir. Şekil 2.5'te 5-FU kimyasal yapısı gösterilmiştir. Chu ve Sartorelli (2014), 5-FU ana formunun inaktif olduğunu ve bir dizi enzimatik tepkime ile aktif ribozil ve deoksiribozil nukleotid metabolitlerine dönüştüğünü ifade etmiştir. Correia ve ark. (2018) yaptıkları çalışmada 5-FU'nun hücre içerisinde çeşitli aktif metabolitlerine dönüştürülerek RNA, DNA sentezini baskılayıp, timidilat sentaz çalışmasını da engelleyerek antikanser özelliği gösterdiğini belirtmiştir. 5-FU'nun %80'den fazlası karaciğerde dehidropirimidin dehidrojenaz (DPD) tarafından metabolize edilir. 5-FU'nun DPD ile inaktif dihidrofluorourasile (DHFU) dönüştürülmesi, 5-FU yıkımının hız sınırlayıcı adımındır (Amirfallah ve ark., 2018). DPYD geninde oluşan bir nokta mutasyonu (guanin yerine adenin gelir) yanlış protein şifrelenmesine neden olmaktadır. Mutasyon ürünü bu proteinin yıkılması sonucu oluşan düşük enzim etkinliği, aktif 5-FU detoksifikasyonunun engellenmesine ve ölümcül toksisitelerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Lou ve ark., 2016). Şekil 2.6'da 5-FU detoksifikasyonu verilmiştir.



Şekil 2.5. 5- FU'nun Kimyasal Yapısı (<https://www.tipacilar.com/5-fluorouracil/> 10.06.2018)

Hastayı mutasyon sonucu oluşan ve ölüme dahi sebep olabilecek bu durumlardan korumak adına Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (US FDA) 5-FU içeren detoksifikasyon stratejisinden evvel DPYD farmakogenetik testinin yapılmasını tavsiye etmektedir.



Şekil 2.6. 5- FU'nun Detoksifikasyonu (Baskın ve Çalıbaşı, 2011)

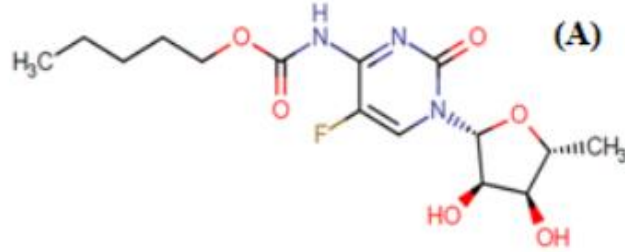
2.4.3. Kapesitabin

Kapesitabin, 5-FU'nun benzeri, ağızdan alınan floropirimidin tabanlı bir ilaç etken maddesidir. Şekil 2.7'de kapesitabin kimyasal formülü verilmiştir. Kapesitabin bir dizi enzimatik tepkime ile 5- FU'ya dönüşür. İlaç etken maddesi olan kapesitabin, piyasada Kapeda, Kapetabin, Xeltabin ve Xeloda gibi çeşitli ilaçlarda görülmektedir.

Kapesitabin kullanımı 1998 yılında onaylanmıştır. Erken evre kanser türlerinde tamamen tedavi amacıyla kullanılabilir 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 DPD eksikliği sonucunda oluşan şiddetli toksisite ile ilişkilendirilebileceğini belirtmiştir.

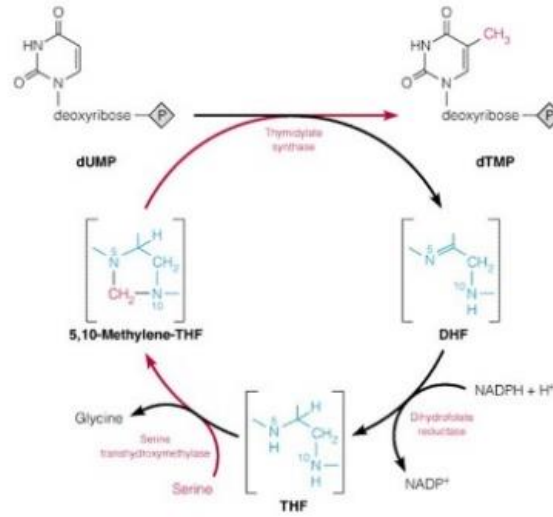
Sitidin deaminaz (CDA), kapesitabin metabolizması için önemli bir enzimdir. Bu enzim, kapesitabinin 5-FU'ya dönüşümünü sağlamaktadır. Baskın ve Çalıbaşı (2011) CDA'da meydana gelebilecek anomalilerin 5-FU toksisitesine sebep olabileceğini belirtmiştir.

Timidin fosforilaz (TP) ve timidilat sentaz da (TS) 5- FU metabolizması için son derece önemli enzimlerdir (Baskın ve Çalibaşı 2011). Şekil 2.8’de TS metabolizması, Şekil 2.9’da TP etkinliği verilmiştir.

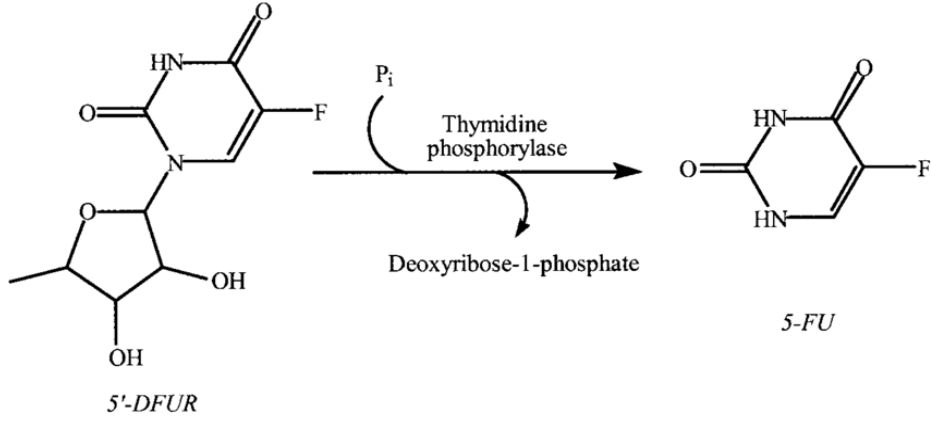


Şekil 2.7. Kapesitabinin Kimyasal Yapısı
(N4-pentiloksikarbonil-5-deoksi-5-florositidin) (Daldal ve Demiralay, 2020)

Timidilat sentaz ve tetrahidrofolat metabolizması enzimleri arasındaki ilişki

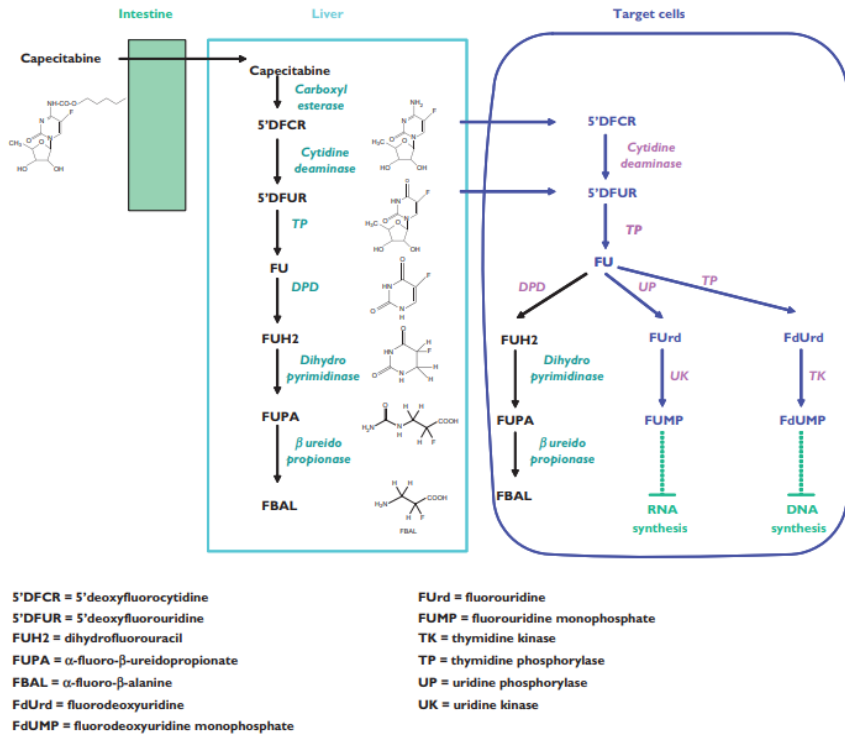


Şekil 2.8. Timidilat Sentaz Metabolizma
(<https://slideplayer.biz.tr/amp/3742844/>)

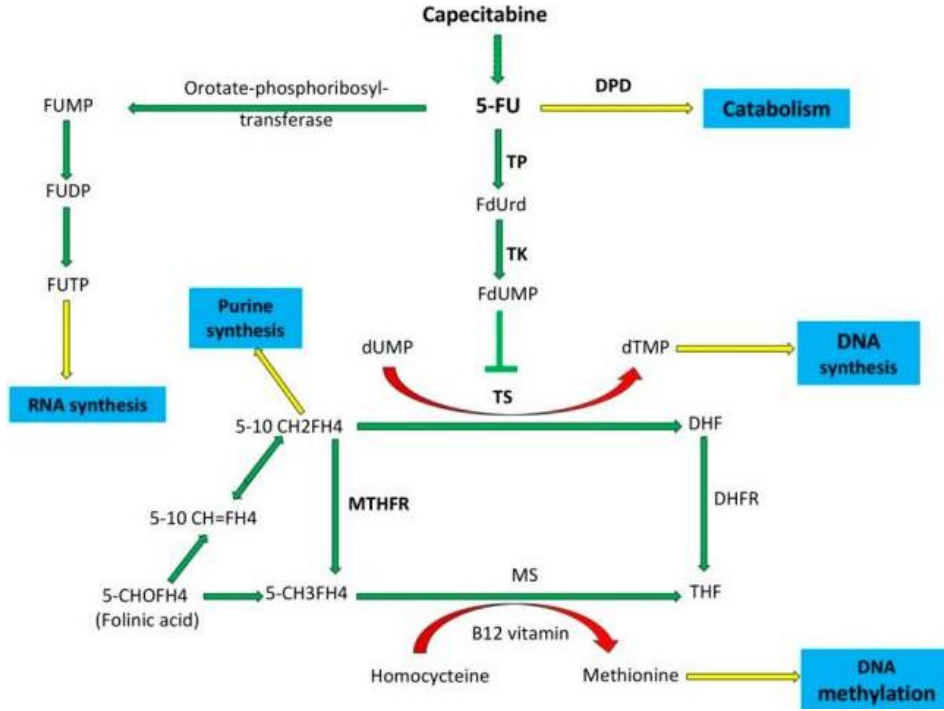


Şekil 2.9. 5-FU Metabolizmasında Timidin Fosforilaz Etkinliği (Rooseboom ve ark., 2004)

Şekil 2.10 ve 2.11’de kapesitabin metabolizması verilmiştir.



Şekil 2.10. Kapesitabin 5-FU Dönüşüm Metabolizması (Milano ve ark., 2008)



Şekil 2.11. Kapesitabin Metabolizması (Amirfallah ve ark., 2018)

Kapesitabinin bulantı, kusma, ishal, yorgunluk, saç dökülmesi, el-ayak sendromu gibi birçok yan etkisi bulunmaktadır.

Çizelge 2.3. Kapesitabin Kullanım Çizelgesi (<https://www.drozdogan.com/kapesitabin-kapeda-xeloda-kapetabin-xeltabin-nedir-yan-etki/> 06.10.2020)

Hafta	Pazartesi	Salı	Çarşamba	Perşembe	Cuma	Cumartesi	Pazar
1	X	X	X	X	X	X	X
2	X	X	X	X	X	X	X
3	7 GÜN ARA						
4	X	X	X	X	X	X	X
5	X	X	X	X	X	X	X
6	7 GÜN ARA						
7	X	X	X	X	X	X	X
8	X	X	X	X	X	X	X
9	7 GÜN ARA						
10	X	X	X	X	X	X	X
11	X	X	X	X	X	X	X
12	7 GÜN ARA						

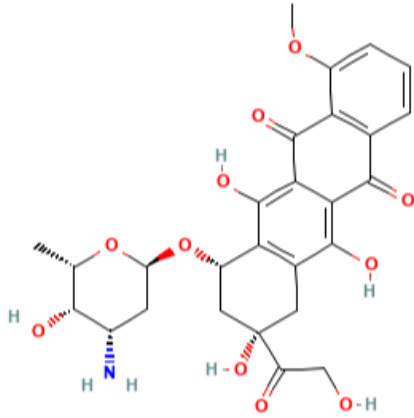
KAPESİTABİN	Doz
Sabah	
Akşam	

drozdogan.com 2018

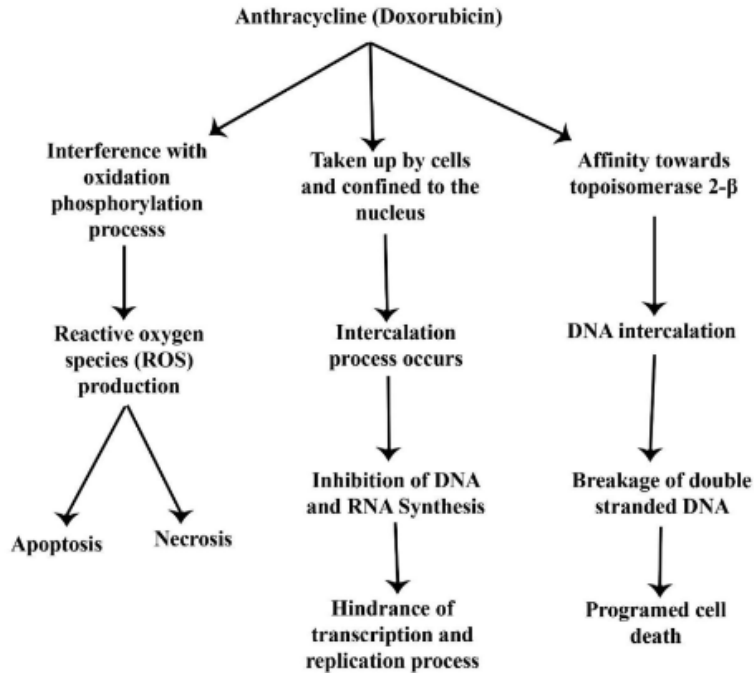
2.4.4. Dokсорubisin

Dokсорubisin antikanser özellikteki antrasiklin antibiyotik ilaçtır. 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. Şekil 2.12’ de dokсорubisin kimyasal formülü verilmiştir.

DNA sentezini engelleyerek kanser hücre çoğalmasını durdurur. Ancak birçok hastadaki dokсорubisin ilaç direnci nedeniyle tedavide sıkıntı yaşanmaktadır. Dokсорubisin ilaç direnç mekanizması henüz çözümlenebilmiş değildir (Natu ve ark., 2023). Dokсорubisin tek başına ya da diğer ilaçlarla kombine olarak kullanılabilir. Bulantı, kusma, saç dökülmesi, karaciğer enzimlerinde artış, anormal EKG, nefes darlığı gibi yan etkiler gözlenebilir. Birçok yan etkisi arasında el ayak sendromu da gözlenmektedir (Grinnell ve ark., 2020). Şekil 2.13’te dokсорubisin etki metabolizması verilmiştir.



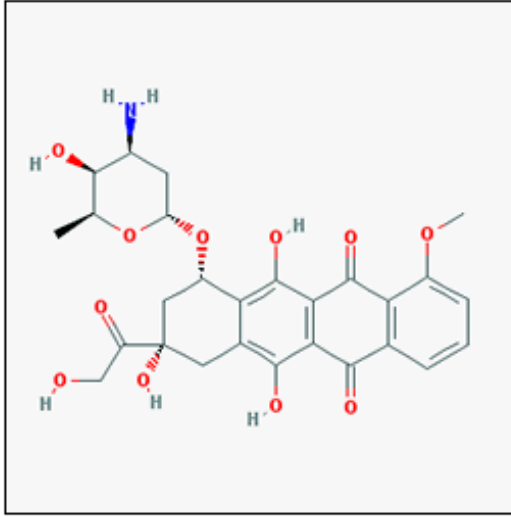
Şekil 2.12. Dokсорubisin Kimyasal Formülü
(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/31703> 24.06.2005)



Şekil 2.13. Doksorubisin Etki Metabolizması (Osoro ve ark., 2022)

2.4.5. Pegile Lipozomal Doksorubisin (PLD- PEG-DOX)

Pegile lipozomal doksorubisin, metastatik meme kanseri başta olmak üzere birçok kanser türüne sahip hastayı tedavi etmek için sıklıkla kullanılır. Artık PLD'nin geleneksel doksorubisine alternatif bir ilaç olduğunu birçok çalışma belirtmektedir. Şekil 2.14'te kimyasal formülü verilmiştir.

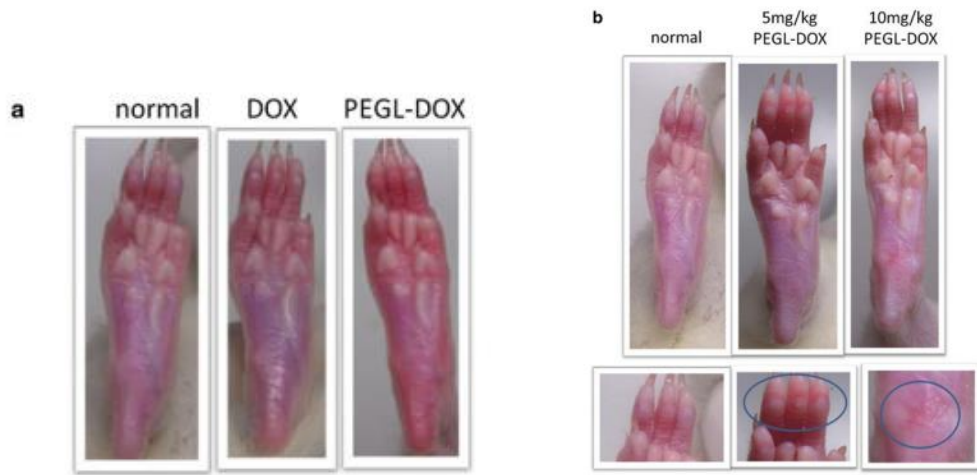


Şekil 2.14. PEG- DOX Kimyasal Formülü (<https://www.ilactr.com/ilac/caelyx.html>)

O'Brien (2008) çalışmasında miyelotoksisite, bulantı/kusma ve alopesi insidanslarının PLD'de doksorubisine göre daha düşükken, el-ayak sendromu ve stomatitin daha sık meydana geldiğini vurgulamıştır.

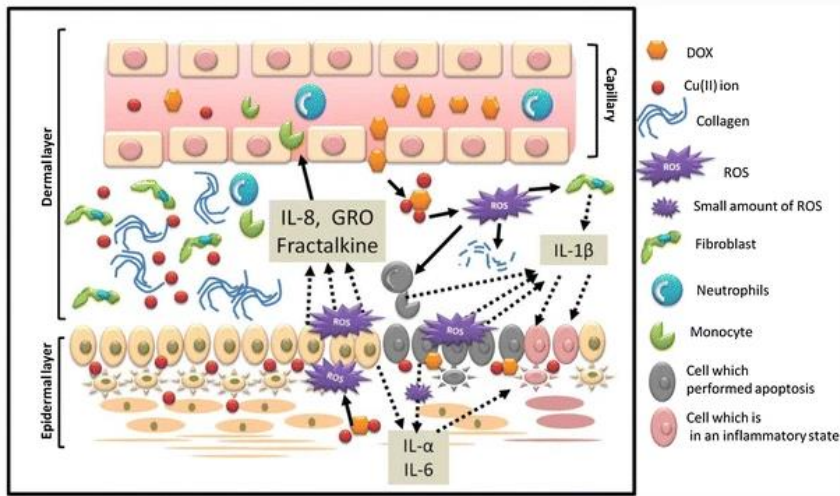
Sitotoksik kemoretabik ajanların, en yaygın yan etkilerinden biri olan ve hastanın yaşam kalitesini büyük ölçüde etkileyebilen, dozun azaltılmasına ve hatta ilacın kesilmesine neden olan el ayak sendromuna (HFS) neden olduğunu Song ve ark. (2022) ifade etmiştir. Aşırı ilerlemiş vakalarda tedaviye devam etmek zorlaşabileceği için PLD derişimini azaltmak gerekebilir.

Yokomichi ve ark. (2013) yaptıkları çalışmada DOX ve PEG-DOX ile hayvan deneylerinde oluşan HFS Şekil 2.15'de, doksorubisin kaynaklı HFS mekanizmaları Şekil 2.16'da verilmiştir.



Şekil 2.15. Hayvan Deneğinde HFS (Yokomichi ve ark., 2013)

Yokomichi ve ark. (2013) Şekil 2.16'da HFS geliştirme mekanizmasını aşağıdaki gibi açıklamışlardır: (1) DOX kılcal duvarlara nüfuz eder ve ROS üretmek için derideki Cu (II) iyonlarıyla etkileşime girer; (2) bu ROS, kemokinleri ve IL-1p, IL-6 ve IL-1a enflamatuvar sitokinleri serbest bırakan keratinositlere saldırır; sitokinler, keratinositlerde apoptozu indükler ve kemokinler kan hücrelerinde pozitif kemotaksiyi indükler, bu da IL-1β ve apoptozu serbest bırakır; (3) fibroblastlar, ROS'un varlığına yanıt olarak IL-1β salmaktadır; (4) ROS, hücre ölümüne neden olmanın yanı sıra kolajen liflerini de yok eder; ve (5) yakın çevrede biriken sitokinler ve kolajen yıkımı nedeniyle iltihaplanma ve keratinosit apoptozunun kombinasyonu, tam cilt dokusu tahribatı ile sonuçlanır.



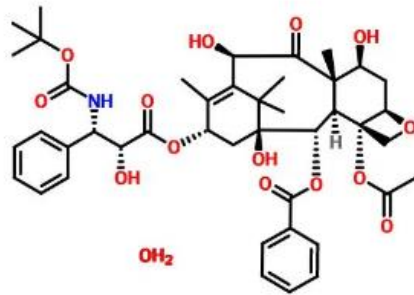
Şekil 2.16. DOX ile HFS Mekanizması (Yokomichi ve ark., 2013)

Doksozobisin metal iyonlarının varlığında ROS üretecektir. Doksozobisin ROS üretmek için Cu (II) iyonları ile tepkimeye gireceğinden, çizim Cu (II) iyonlarının mevcudiyeti durumunda gösterilmiştir. Doksozobisin, keratinozotleri (epidermal tabaka hücreleri) ve kan hücrelerini kendi başlarına kemokin ve sitokin üretimi ile uyararak ROS ile cilt hücrelerinin apoptozunu indükleyebilir. Ek olarak, ROS kollajen yıkımına neden olur.

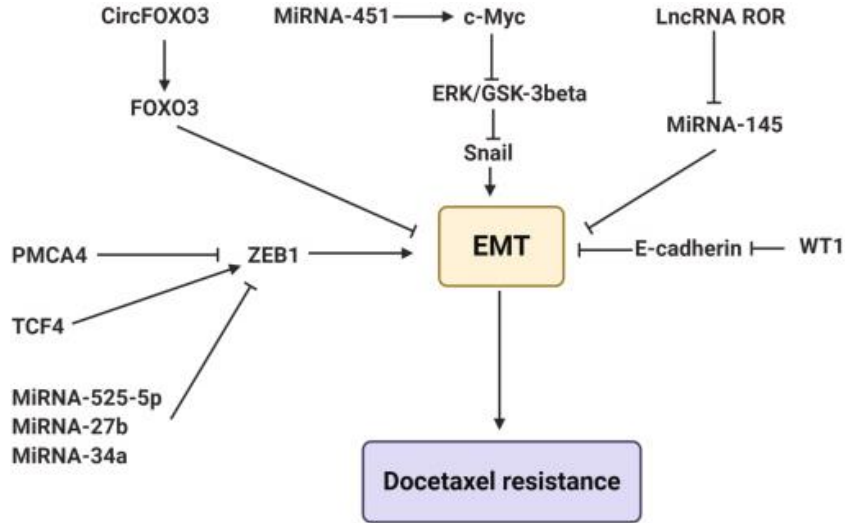
2.4.6. Dosetaksel

Dosetaksel başta meme kanseri olmak üzere çeşitli kanser tedavilerinde kullanılan önemli bir ilaçtır. Ashrafizadeh ve ark. (2021) çalışmalarında dosetakselin β -tübüline bağlanıp, mitoz ve hücre iskelet fonksiyonlarını etkilemek için mikrotübül dinamiklerini bozduğunu belirtmiştir. Şekil 2.17’de dosetaksel kimyasal formülü verilmiştir. Degen ve ark. (2010) dosetaksel ile tedavi edilen ve HFS bildiren kanser hastalarının %6-58’i sadece dosetaksel, %89’u sürekli 5-FU ile birlikte dosetaksel ve %56-63’ü kapesitabin ile kombine olarak dosetaksel aldığını bildirmiştir. Semptomların genellikle tedaviden 24-48 saat sonra başladığını ve tedavinin kesilmesinden sonraki iki hafta içinde düzelme görüldüğünü de birçok çalışma belirtmiştir. Şekil 2.18’de dosetaksel direncini uyararak yollar verilmiştir.

Grinnell ve ark. (2020) çalışmalarında HFS'nin patogenezinin tam olarak anlaşamadığını ve her ilaç sınıfı için farklı olduğunu varsayıldığını belirterek, avuç içi ve ayak tabanlarının benzersiz fizyolojisi, kemoterapilerin ve otoimmün hastalıkların neden ellerde ve ayaklarda alevlenme eğiliminde olduğu konusunda fikir verebileceğini ifade etmiştir.



Şekil 2.17. Dosetaksel Kimyasal Formül (Fang ve ark., 2014)

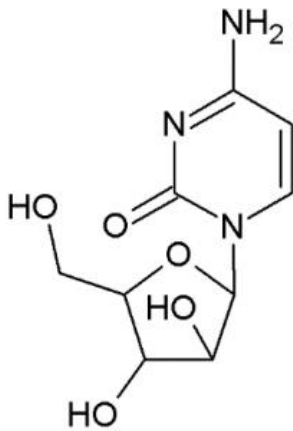


Şekil 2.18. Kanser İlerlemesine Katılan ve Dosetaksel Direncini Uyarın Moleküler Yolların Şematik Bir Temsili (Ashrafiadeh ve ark., 2021)

Ashrafizadeh ve ark. (2021) kanser hücrelerinin dosetaksel direncini baskılamak için anti-tümör bileşikleri ile kombinasyon terapisi, gen terapisi ve biyomühendislik kullanımı dahil olmak üzere üç farklı yöntem uygulanabileceğini belirtmişlerdir.

2.4.7. Sitarabin

Sitozin Arabinozid (sitarabin, ARA-C), özellikle akut lösemilerde kullanılan pirimidin analogu, antimetabolit kemoterapötik ajandır (Öneç, 2016). Şekil 2.19’da kimyasal formülü verilmiştir.



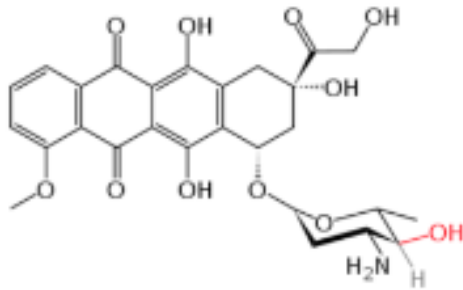
Şekil 2.19. Sitarabin Kimyasal Formül (Sevinçli, 2019)

Özdoğan (2021), sitarabinin hücre bölünmesinin S fazına etki ederek, bölünmeyi engellediğini belirterek, etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte DNA polimerazı inhibe ettiğini ifade etmiştir.

Baer ve ark. (1985) yüksek doz sitarabin alan lösemi hastalarında el ayak sendromu geliştiğini bildirmiştir. Doz azaltımı yapılarak el ayak sendromuna müdahale etmişlerdir.

2.4.8. Epirubisin

Epirubisin, doksorubisinden üretilen, intravenöz (IV) yolla alınan, antineoplastik etken maddedir (Cersosimo ve ark., 1986). Epirubisin çalışma mekanizmaları arasında interkalasyon (baz çiftleri arasında sıkışma), DNA ipliği kırılması ve topoizomerez II inhibisyonu vardır. Gen ekspresyonunun düzenlenmesini de etkileyebilir. Serbest radikal hasarı üretebilir (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=epirubicin>, 24.06.2005). Şekil 2.20’de epirubisin kimyasal formülü verilmiştir.



Şekil 2.20. Epirubisin Kimyasal Formül

(<https://www.eczacidergisi.com.tr/doksorubisin-ve-epirubisin/> 21.11.2022)

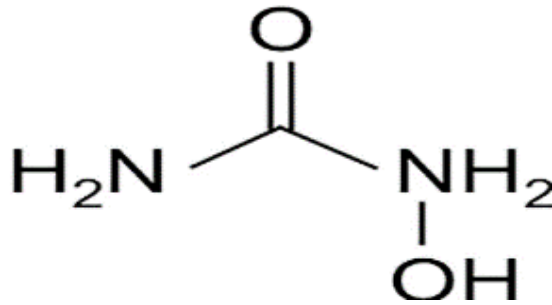
Meme kanseri başta olmak üzere birçok kanser türünde etkilidir. Epirubisin, meme kanserinde cerrahi işlem sonrası aksiller düğümlerde metastaz görülen hastalarda adjuvan olarak kullanılır (<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00445>, 13.06.2005).

Innocenti ve ark. (2001) epirubisinin esas olarak karaciğerde metabolize edildiğini belirtmiştir. Alyuvar ve diğer hücreler tarafından da metabolize edilebilir (<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00445>, 13.06.2005). Epirubisin ve metabolitleri %90 safra, %10 idrarla dışarı atılır (Cersosimo ve ark., 1986).

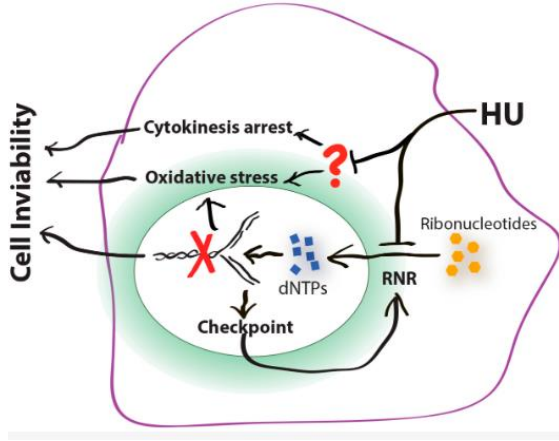
Epirubisin tek başına ya da diğer ilaçlarla kombine olarak da kullanılabilir. Birçok yan etki arasında el ayak sendromu da görülmektedir (Saji ve ark., 2007).

2.4.9. Hidroksiüre

Hidroksiüre, kanser başta olmak üzere birçok hastalıkta tedavi için kullanılan ribonükleotid redüktaz inhibitörüdür. Şekil 2.21’de hidroksiüre kimyasal formülü verilmiştir. Hematoloji, onkoloji, bulaşıcı hastalık ve dermatoloji alanlarında sıklıkla kullanılır. Orak hücreli anemi ve kronik miyeloproliferatif bozukluklarda kullanılan temel ilaç konumundadır. Teratojenik etkisi vardır (Singh ve ark., 2016). Son yıllarda alzheimer hastalığında da umut verici gelişmeler yaşanmıştır (Brose ve ark., 2018). Bununla birlikte cilt kanserinin ilerlemesini kolaylaştırdığını belirten çalışmalar da mevcuttur (Musialek ve Rybaczek, 2021).



Şekil 2.21. Hidroksiüre (hidroksikarbamid) Kimyasal Formülü (Singh ve ark., 2016)



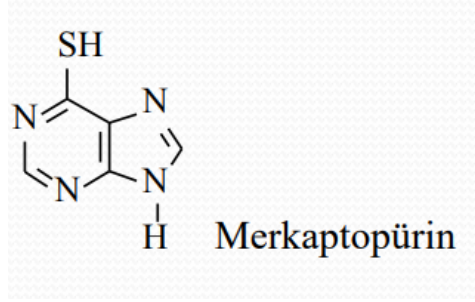
Şekil 2.22. Hidroksiüre Hücre Ölüm Mekanizmaları (Singh ve ark., 2016)

Singh ve ark. (2016), Şekil 2.22'yi şu şekilde açıklamışlardır: Hidroksiüre, deoksiribonükleotit trifosfat (dNTP) seviyelerini azaltan ve çatalarda DNA polimerazların hareketini yavaşlatarak (kırmızı çarpı) birincil hücresel hedef ribonükleotid redüktazı (RNR) inhibe eder. Yavaş çatalar, DNA replikasyon kontrol noktasını etkinleştirir. Etkinleştirilmiş kontrol noktası, DNA sentezi ve çatal geri kazanımı için dNTP üretimini artırmak üzere RNR'yi uyarır. Etkinleştirilmiş kontrol noktası, anormal hücre bölünmesini önlemek için mitozu da baskılayabilir (gösterilmemiştir). İşlevsel bir kontrol noktası olmadan, yavaşlayan çatalar çöker ve böylece hücre yenilmezliğine yol açan DNA hasarı oluşturur. Son çalışmalar, RNR'ye ek olarak, HU'nun ikincil bir hedef(ler)e sahip olabileceğini düşündürmektedir (kırmızı son zamanlarda bildirilen metal enzimler ve matriks proteazlar gibi soru işareti). İkincil hedef(ler)in baskılanması, hücreleri sitokinezde durdurabilir veya aynı zamanda hücre öldürücülüğüne yol açan oksidatif stres oluşturabilir. *Escherichia coli*'de oksidatif stres, üç ana bakterisidal antibiyotik sınıfının tümünün hücre öldürme sürecinin altında yatan ortak mekanizmadır. Çatal çökmesinin mayada oksidatif stres oluşturduğu gösterilmiştir. HU kaynaklı sitokinez durmasının ökaryotlarda oksidatif stres oluşturup oluşturmadığı da araştırılmaya devam etmektedir.

Hidroksiüre tek başına ya da kombine olarak kullanılabilir. Yan etkileri arasında el ayak sendromu da görülmektedir (Butler ve ark., 2014).

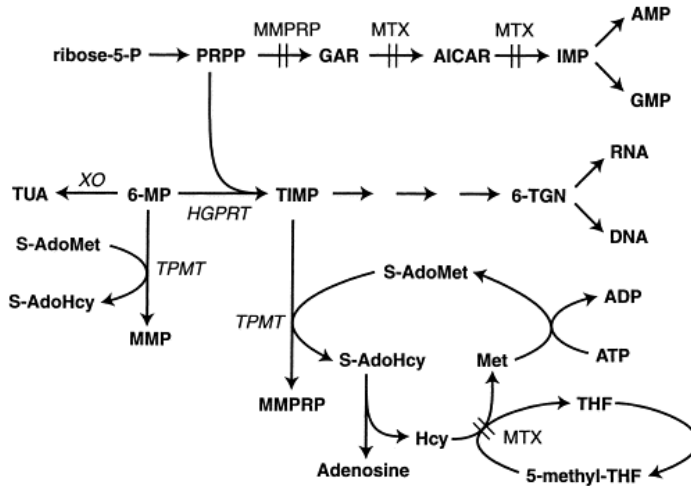
2.4.10. 6-Merkaptopürin (6-MP)

Merkaptopürin, kanser ve otoimmün hastalıkların tedavisi için kullanılır. Akut lenfositik lösemide yaygın olarak kullanılmaktadır. Pürin analogudur (Giverhaug ve ark., 1999). Şekil 2.23’de merkaptopürin kimyasal formülü verilmiştir.



Şekil 2.23. 6-Merkaptopürin Kimyasal Formül (Tunçbilek, 2018)

Giverhaug ve ark. (1999), merkaptopürinin metotreksat (MTX) ile birlikte sağ kalımı artırdığını ve günümüzde genellikle çocuklarda lösemi tedavisinde kullanıldığını belirtmiştir. Merkaptopürin ve metotreksat arasında sinerjizm vardır. Bu sinerjizmin altında yatan mekanizma henüz net değildir.



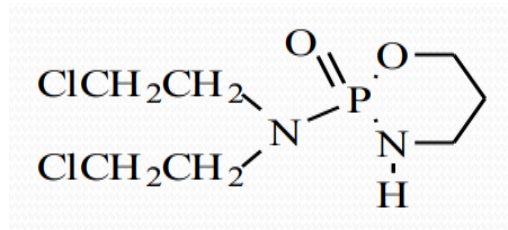
Şekil 2.24. 6-MP'nin Metabolizması ve MTX'ten Etkilenen Reaksiyonlar (Giverhaug ve ark., 1999)

Giverhaug ve ark. (1999), Şekil 2.24'deki açıklamaları şu şekildedir: RPP, fosforibozil pirofosfat; GAR, glisinamid ribonükleotid; AICAR, aminoimidazolkarboksamid ribonükleotid; IMP, inosin monofosfat; AMP, adenzin monofosfat; GMP, guanozin monofosfat; 6-MP, 6-merkaptopürin; TIMP, tiyoinosin monofosfat; 6-TNG, 6-tiyoguanin nükleotid; S-AdoMet, S-adenosil-metiyonin; S-AdoHcy, S-adenosilhomosistein; MMP, 6-metilmerkaptopürin; MMPRP, metilmerkaptopürin ribosit monofosfat; TUA, tiourik asit; Hcy, homosistein; Met, metiyonin; THF, tetrahidrofolat;

MTX, metotreksat; HGPRT, hipoksantin-guanin fosforiboziltransferaz; TPMT, tiopürin metiltransferaz; XO (s. 343). Merkaptopürinin birçok yan etkisi arasında el ayak sendromu da görülmüştür (Giacchero ve ark., 2008).

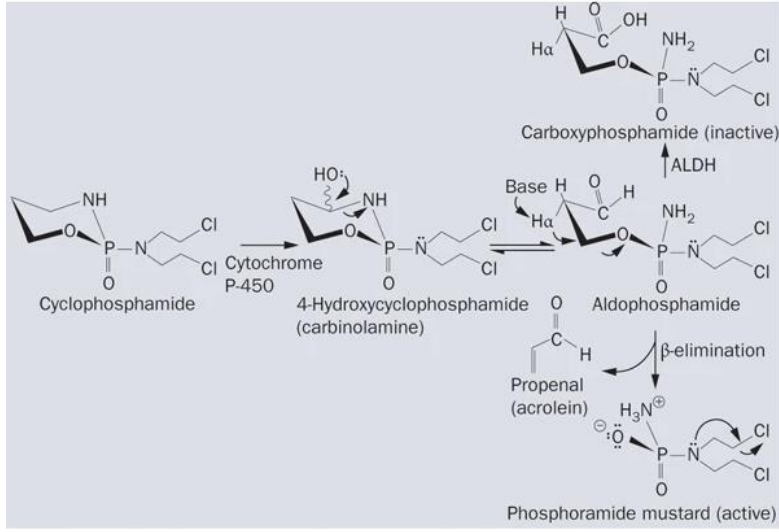
2.4.11. Siklofosfamid

Siklofosfamid günümüzde sıklıkla kullanılan antikanser ajanlardan biridir. Organ naklinde bağışıklık baskılayıcı olarak da kullanılır. 1959 yılında kanser tedavisi için FDA onayı almıştır. Siklofosfamid kimyasal formülü Şekil 2.25'te verilmiştir.



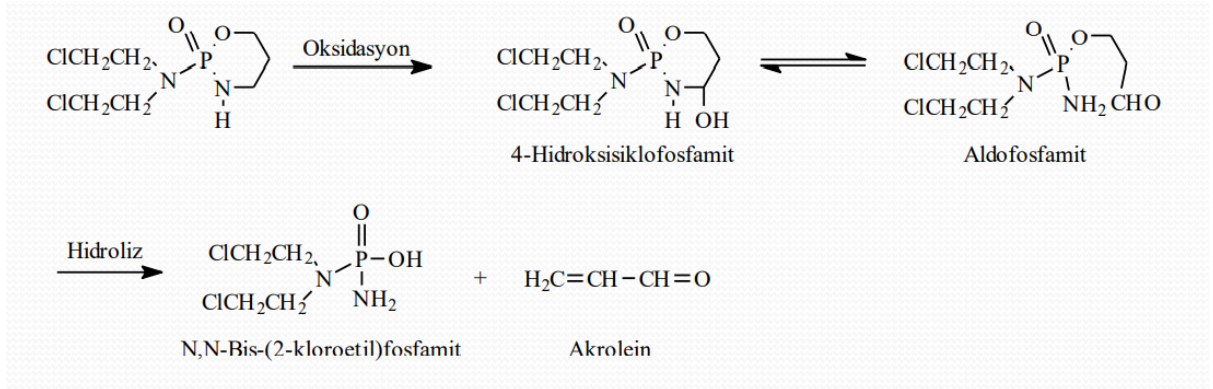
Şekil 2.25. Siklofosfamid Kimyasal Formülü (Tunçbilek, 2018)

Tüm metabolitleri idrarla atılır. Aldehit dehidrojenaz derişimindeki artışa bağılı olarak bazı kanser türlerinde direnç gelişmiştir (Bakirel ve ark. 2019). En büyük doz sınırlayıcı yan etkisi miyelosupresyondur. Bunun yanında çeşitli nörotoksisite olayları da görülmektedir. Yan etkileri arasında el ayak sendromu da gözlenmektedir (Demirdağ ve ark. 2019). Siklofosfamid diğerk ilaçlarla birlikte kombine olarak da kullanılabilir (Bakirel ve Alkan, 2019).



Şekil 2.26. Siklofosfamid Metabolik Yolu (Emadi ve ark., 2009)

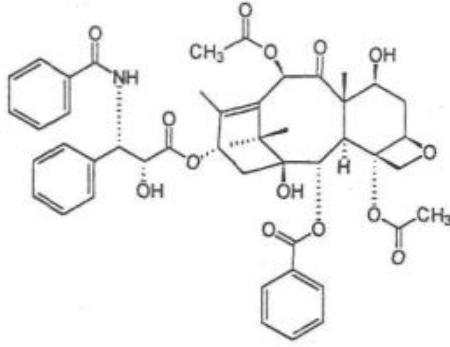
Emadi ve ark. (2009) Şekil 2.26'yı şu şekilde açıklamışlardır: Siklofosfamid, hepatic sitokrom P-450 enzim sistemi tarafından, açık halka tautomeri olan aldofosfamid ile dengede olan 4-hidroksisiklofosfamid oluşturmak üzere aktive edilir. Bu iki ara metabolit, hücelere kolayca yayılır ancak sitotoksik değildir. Hücre tipine bağlı olarak aldofosfamid, β -eliminasyon adı verilen kimyasal bir işlemle sitotoksik fosforamid hardalı ve yan ürün akroleini oluşturmak üzere ayrışır. Alternatif olarak, aldofosfamid, aldehit dehidrojenaz tarafından inaktif metabolit karboksifosfamide oksitlenir. Bu son tepkime, yüksek seviyelerde aldehit dehidrojenaz ifade ettikleri için hematopoietik kök hücelerde meydana gelir.



Şekil 2.27. Siklofosfamidin Karaciğerde Biyoaktivasyonu (Tunçbilek, 2018)

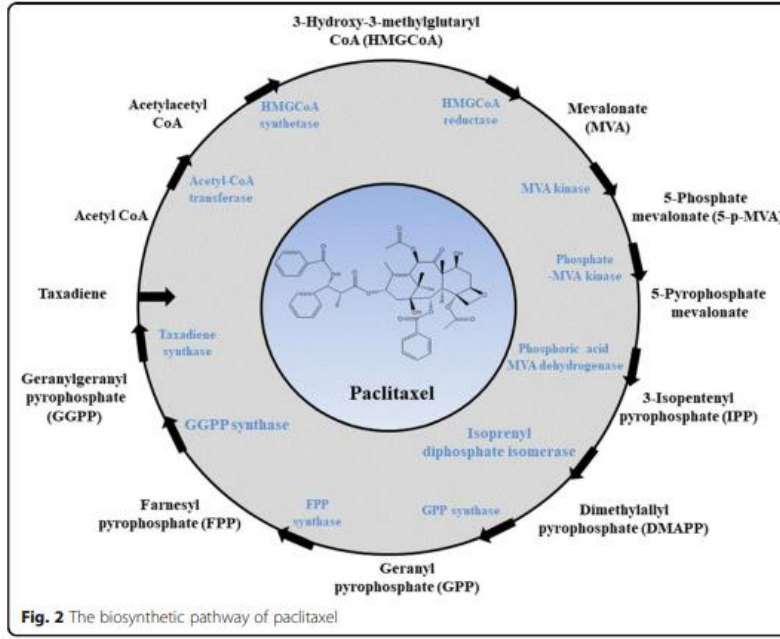
2.4.13. Paklitaksel

Taksanlar grubundan olan paklitaksel ilk kez ABD'de yetişen *Taxus brevifolia Nutt.*'nin kabuğundan 1971 yılında izole edilmiştir. Şekil 2.29'da paklitaksel kimyasal yapısı verilmiştir. Paklitaksel meme ve ovaryum kanseri olmak üzere birçok kanser türünde tedavi için kullanılmaktadır (Xu ve ark., 2022).



Şekil 2.29. Paklitaksel Kimyasal Formül (Erdemoğlu ve Şener, 2000)

Zhu ve Chen (2019) AIDS tedavisinde de paklitaksel kullanıldığını belirtmiştir. Paklitaksel tübülün proteininin mikrotübül oluşturmasını teşvik eder, mikrotübüllerin ayrılmasını etkiler ve böylece mitozu engeller (Zhu ve Chen, 2019). Şekil 2.30'da paklitaksel biyosentez mekanizması verilmiştir.



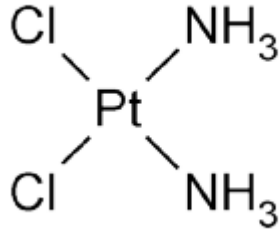
Şekil 2.30. Paklitaksel Biyosentez Yolu (Zhu ve Cehen, 2019)

Zhu ve Chen (2019) paklitaksel biyosentez yolunu şu şekilde açıklamışlardır: Paklitaksel biyosentezi, sırasıyla mevalonat (MVA) yolundan ve 2-C-metil-eritritol-4-fosfat (MEP) yolundan elde edilen izopentenil pirofosfat (IPP) birimleri ve dimetilallil pirofosfat (DMAPP) arasındaki reaksiyonu içerir. Taksadien sentaz (TS) varlığında geranylgeranyl pirofosfat (GGPP), taksa-4(5),11(12)-dien oluşturmak üzere siklize edilir. Biyosentetik yol, plastid, endoplazmik retikulum ve sitozol dâhil olmak üzere birkaç farklı hücresel bölmede bulunan birkaç farklı sınıftan enzimleri içerir. Bakatinin asilasyonu ve ketonasyonu gibi modifikasyonlar gerçekleştirilir. Daha sonra fonksiyonel yan zincir grupları eklenir ve paklitakselin tam senteziyle sonuçlanır.

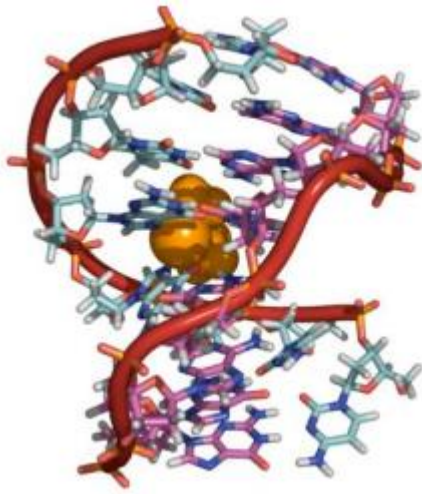
Paklitakselin birçok yan etkisi vardır bunlar arasında en sık gözlenen nöropatidir. El ayak sendromu bildiren çalışmalar da mevcuttur (Su ve ark., 2019).

2.4.14. Sisplatin (CP)

Sisplatin, ağır metal olan platin içeren, sıklıkla kullanılan antikanser ilaçlardan biridir. Ancak tedaviyi kısıtlayan nefrotoksisite, hepatotoksisite, ototoksisite gibi oldukça toksik yan etkileri mevcuttur. Sisplatin toksik etki metabolizması henüz tam olarak açıklanamamıştır. Toksik etki mekanizmasına dair ileri sürülen görüşler mevcuttur, bu görüşleri Şekil 2.33’de Sabuncuoğlu ve Özgüneş (2011) çalışmalarında açıklamışlardır. Diğer kanser ilaçlarının tek başına başarısız oldukları tedavilerde sisplatin ile kombinasyon yapıldığında başarı oranları artmıştır. Sisplatin DNA’ya etki ederek kanser hücre çoğalmasını engeller (Sabuncuoğlu ve Özgüneş 2011). Şekil 2.31’ de sisplatin kimyasal formülü, Şekil 2.32’de sisplatinin DNA bağlanması verilmiştir.

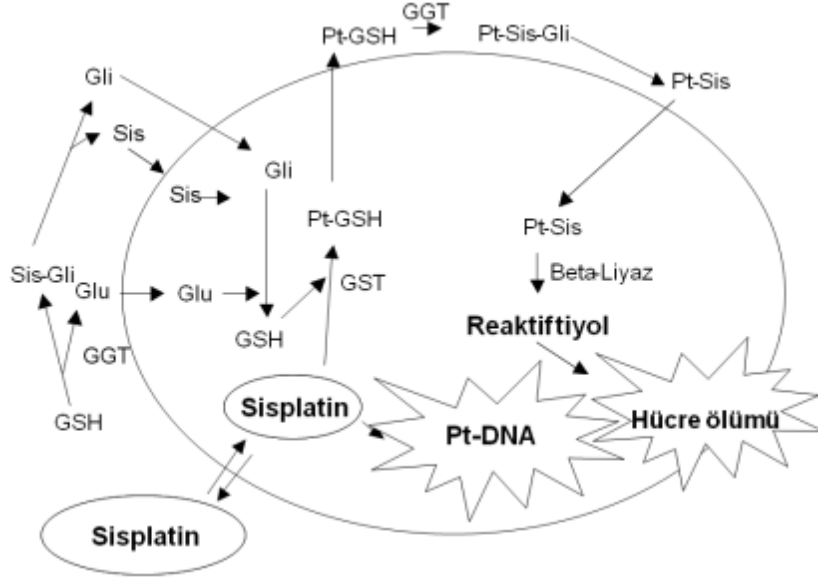


Şekil 2.31. Sisplatin Kimyasal Formül (Karademir, 2015)



Şekil 2.32. Sisplatin- DNA Bağlanması (Sabuncuoğlu ve Özgüneş 2011)

Sabuncuoğlu ve Özgüneş (2011) Şekil 2.32'yi şu şekilde açıklamışlardır: Pozitif yüklü Pt atomu hücre DNA, RNA ve proteinleri bağlayabilir. Pt-DNA kompleksinin özellikle hücre bölünmesi üzerinde önemli toksik etkileri mevcuttur. Bir diğer mekanizma ise, CP'nin redükte glutatyon (GSH) ile konjugasyonu sonucu oluşan reaktif tiyoller aracılığıyla nefrotoksisite oluşturmasıdır. Mekanizma kısaca özetlenirse; gama glutamil transpeptidaz, hücre dışındaki GSH'ü glutamik asit ve sisteinil glisin olarak ayırır. Sisteinil glisin ise diaminopeptidaz ile glisin ve sisteine parçalanır ve ayrılan bu aminoasitlerin bir kısmı tekrar hücre içine alınır ve hücreye alınan amino asitler ile GSH hücre içinde yeniden oluşturulur. CP molekülü, yapısında halojen taşıyan, alkileyici bir ajandır. CP, glutatyon-S-transferaz varlığında GSH ile birleşmekte Pt-GSH konjugatı oluşmaktadır. Oluşan Pt-GSH konjugatları oldukça kararsız yapıdadır. Pt-GSH konjugatları, GGT tarafından hücre dışında Pt-sistein-glisin konjugatlarına metabolize olur. Hücre içine alınan Pt-Sis konjugatı, beta liyazlar aracılığı ile reaktif tiyollere dönüşür. Oluşan reaktif tiyoller, hücre ölümüne yol açabilirler.



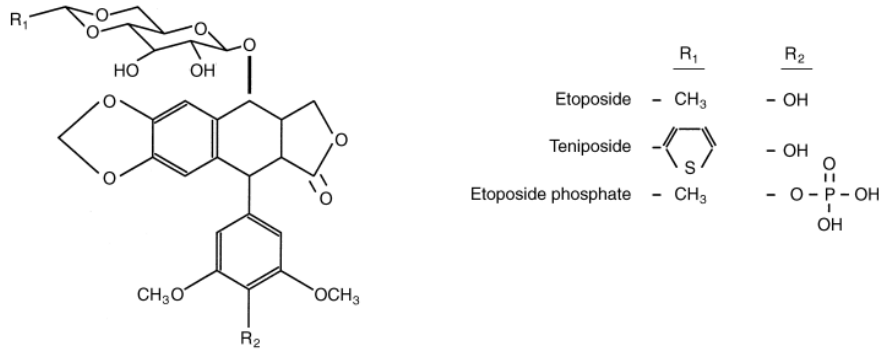
Şekil 2.33. Sisplatin Toksik Mekanizmaları (Sabuncuoğlu ve Özgüneş 2011)

Sisplatin oldukça toksik bir ajandır. El ayak sendromu da bu toksik etkilerinden biridir (Yoshida ve ark., 2022).

2.4.15. Etoposid

Etoposid, *Podophyllum peltatum* bitkisinden elde edilen bir alkaloiddir (Saied ve ark., 2023). Topoizomeraz II inhibitörlerinden biridir (Topoizomeraz II inhibitörleri; etoposid, teniposid, doksorubisin, daunorubisin, idarubisin, mitoksantron). Hücreyi apoptoza gönderecek çeşitli olayları tetikler. Büyük çoğunluğu idrarla, ufak bir kısmı ise safra ile dışarı atılır.

Etoposid fosfat ise sonradan geliştirilen etoposidin ön ilacıdır. Hızlı bir şekilde etoposide dönüştürülür. Farmakokinetik olarak etoposid ile benzer etkilere sahiptir. Etoposite göre uygulama kolaylığı ve sürenin kısılması sebebiyle tercih edilebiliyor. Teniposid de etoposid analogudur ancak aşırı toksik etkisinden dolayı çok fazla tercih edilmez. Şekil 2.34'te etoposid, teniposid ve etoposid fosfat kimyasal yapısı verilmiştir. Etoposid testis kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri, lenfomalar, Ewing sarkomu, Kaposi sarkomu, yumurtalık kanseri, akut lenfoblastik lösemi gibi kanserlerin tedavisinde kullanılır (Hande, 1998).

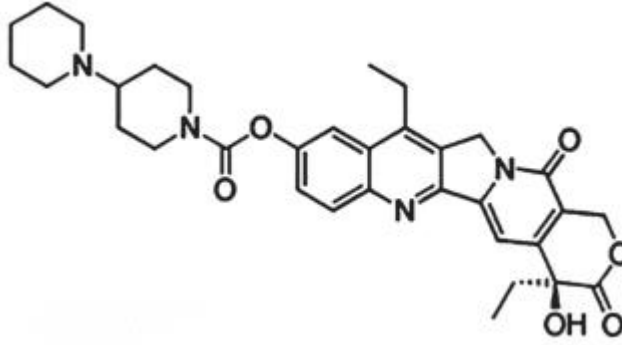


Şekil 2.34. Etoposid, Teniposid ve Etoposid Fosfatın Kimyasal Yapısı (Hande, 1998)

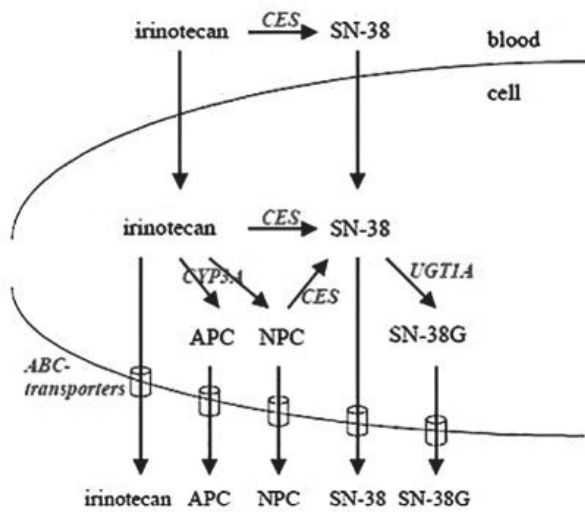
Marigny ve ark. (2005) yaptıkları bir çalışmada, etoposid kullanımı sonucu el ayak sendromu da dâhil birçok yan etki gözlemlenmiştir.

2.4.16. İrinotekan

İrinotekan kamptotesin türevi bir bileşiktir. Kanser tedavilerinde kamptotesin yüksek toksisitesi nedeniyle tercih edilmez. Yarı sentetik türevleri kullanılmaktadır. İrinotekan aktif metaboliti 7-etil-10-hidroksikamptotesin (SN-38) dir. İrinotekan kolorektal, servikal, ovaryum kanseri, küçük hücreli ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, lefoma ve lösemi gibi birçok kanser türünde kullanılır. İrinotekan tek başına ya da diğer ilaçlarla kombine olarak kullanılmaktadır (Kurtan ve ark., 2014). İrinotekan kimyasal formülü Şekil 2.35’ te metabolizması ise Şekil 2.36’da verilmiştir.



Şekil 2.35. İrinotekan Kimyasal Formül (Kurtan ve ark., 2014)



Şekil 2.36. İrinotekan Metabolizması (Kurtan ve ark., 2014)

Kurtan ve ark. (2014) Şekil 2.36'yı şu şekilde açıklamışlardır: İrinotekan karboksilesterazlar (CES) tarafından SN-38'e dönüşmektedir. CES serum, bağırsak, tümör dokusu ve yüksek oranda karaciğerde bulunmaktadır. SN-38 uridin difosfat-glukuronosiltransferaz 1A (UGT1A) tarafından glukuronidasyona uğrar ve SN-38G (10-O-glukuronil-SN-38) oluşur, bu dönüşüm SN-38'in detoksifikasyonunda ana yoldur.

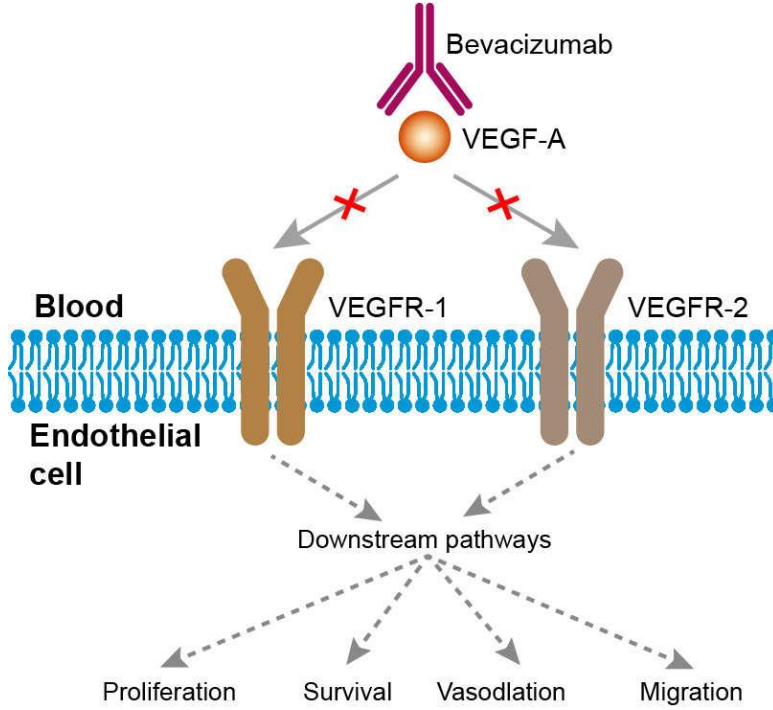
Bunun yanında sitokrom P450 3A (CYP3A) tarafından hidroliz ile inaktif metabolitler APS (7-etil-10-[4-N-(5aminopentanoikası)-1 piperidino] karboniloksikamptotesin) ve NPC (7-etil-10-(4- amino-1 piperidino) karboniloksikamptotesin) oluşmaktadır. Ayrıca NPC CES tarafından SN-38G'ye dönüşebilmektedir.

Jordan ve ark. (2004) irinotekan kombine tedavide el ayak sendromu da görüldüğünü belirtmiştir.

2.4.17. Bevacizumab

Bevacizumab vasküler endotelyan büyüme faktörlerinden VEGF-A'yı hedef alan bir ilaçtır. Tekrarlanmış ya da sekonder kansere sebep olan kolorektal kanserli hastalarda esas olarak kullanılır. Yine birçok kanser türünde de diğer ilaçlarla kombine tedavide kullanılır (Garcia ve ark., 2020). Bevacizumab VEGF-A'ya bağlanarak, VEGF-A'nın ilgili reseptörüne bağlanmasını engeller ve böylece kanser hücrelerinin yeni damar oluşturmasına izin vermez.

Anti-anjiyogenik etki gösterir (<https://www.creativebiolabs.net/Bevacizumab-22416.htm>, 2023). Şekil 2.37'de bevacizumab etki mekanizması verilmiştir. Tek başına ya da diğer ilaçlarla kombine olarak kullanılır. Kombine olarak kullanıldığında yaşam süresinde artış sağladığı gözlenmiştir (Çetin ve ark., 2016). Munehiro ve ark. (2010) yaptıkları bir çalışmada bevacizumab ile tedavi alan hastada el ayak sendromu gözlendiğini ve ilacı kesince el ayak sendromunda gerileme gerçekleştiğini belirtmiştir.

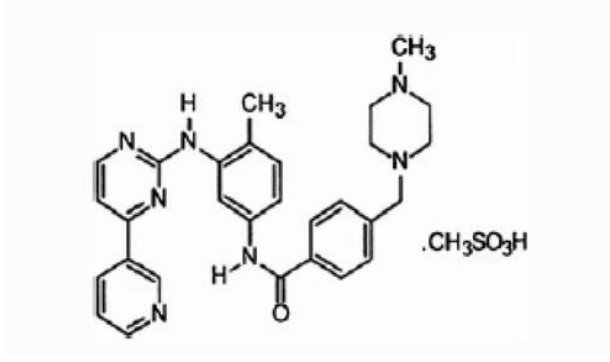


Şekil 2.37. Bevacizumab Etki Mekanizması
<https://www.creativebiolabs.net/bevacizumab-overview.htm>

2.4.18. İmatinib

İmatinib kronik miyeloid lösemi tedavisinde kullanılan BCR-ABL1 hedefli tirozin kinaz inhibitörüdür. 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). Şekil 2.38’de imatinib kimyasal formülü verilmiştir. Cohen ve ark. (2021) imatinibin 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-abl 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. Bu direnç yolları araştırılarak ilacın etki mekanizması güçlendirilmeye çalışılmaktadır (Tuğlu ve Melli, 2012).

Waller (2018) çalışmasında imatinib alan hastalarda mide bulantısı, kas krampları, ishal, baş ağrısı, karın ağrısı, nötropeni, trombositopeni, anemi gibi birçok yan etki oluştuğunu belirtmiştir. Battistella ve ark. (2008) metastatik gastrointestinal stromal tümör için imatinib tedavisi alan bir hastada el ayak sendromu geliştiğini belirtmiştir.



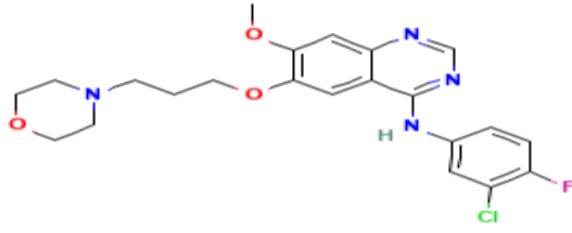
Şekil 2.38. İmatinib Kimyasal Formül (Waller, 2018)

2.4.19. Gefitinib

Gefitinib küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tedavisinde kullanılan tirozin kinaz inhibitörüdür. Şekil 2.39’da gefitinib kimyasal formül verilmiştir. Küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinin büyük kısmında epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) aşırı derecede ifade edilir. Bu durum EGFR’nin tedavide hedef olmasını sağlamıştır.

Gefitinib ilk EGFR tirozin kinaz inhibitörlerindedir. Birçok hastada kısa süre sonra gefitinib ilaç direnci gelişmektedir. Gefitinib ilaç direnç mekanizmaları henüz net değildir.

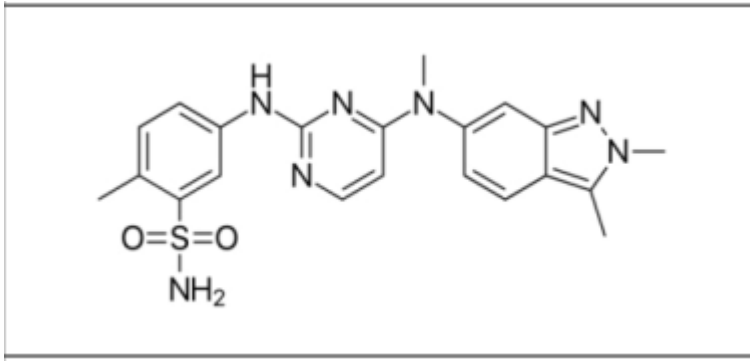
Bu mekanizmalar tam anlamıyla keşfedilirse gefitinib etki düzeyi oldukça artacaktır (Wen ve ark., 2023). Gefitinib tedavisinin birçok yan etkisi vardır. Razis ve ark. (2006) gefitinib ile tedavi edilen hastalarda el ayak sendromu geliştiğini belirtmiştir.



Şekil 2.39. Gefitinib Kimyasal Formül
(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/123631> 26.03.2005)

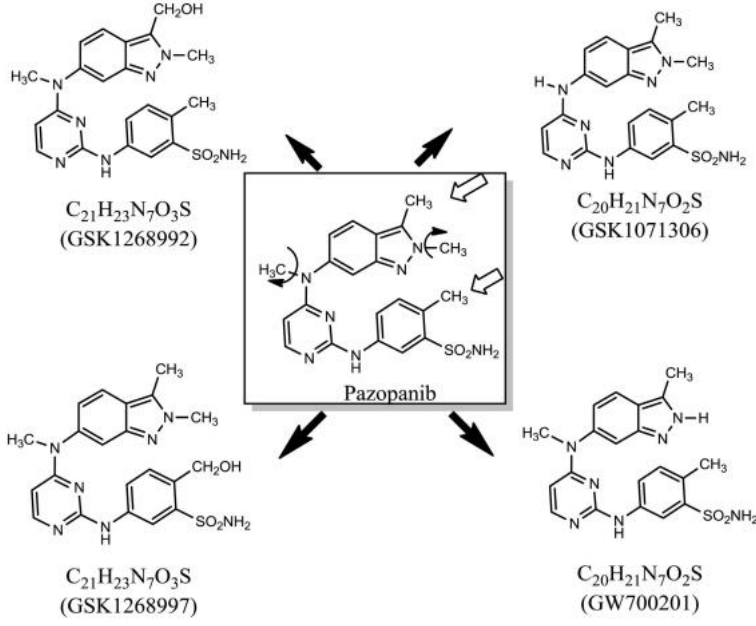
2.4.20. Pazopanib

Pazopanib tirozin kinaz inhibitörüdür. İlerlemiş böbrek hücreli karsinom ve yumuşak doku sarkomlarının tedavisi için 2009 yılında FDA onayı almıştır. Vasküler endotelyan büyüme faktörünü (VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3) hedefleyen bir ilaçtır (Alp ve Bozca, 2019). Şekil 2.40'ta pazopanib kimyasal formül verilmiştir.



Şekil 2.40. Pazopanib Kimyasal Yapı (Alp ve Bozca, 2019)

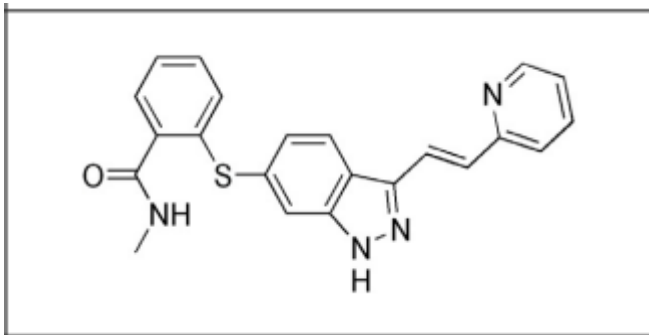
Pick ve Neytsrom (2012) pazopanib bir multikinaz inhibitörü olduğundan, birçok sinyal yolunun üstesinden gelebileceğini ve böylece anjiyogenezin yanı sıra hücre içi sinyallerin transdüksiyonunu etkili bir şekilde inhibe edebileceğini belirlemiştir. Birçok yan etkisi arasında el ayak sendromu görüldüğünü de eklemiştir. Paludetto ve ark. (2018) pazopanib metabolitlerinin toksisiteyle ilişkili olduğunun düşünüldüğünü ama kanıtlanmadığını ifade etmiştir. Şekil 2.41'de pazopanib metabolitleri verilmiştir. Pazopanib toksisitesini açıklayan moleküler mekanizmalar belirsizliğini koruyor.



Şekil 2.41. Pazopanib ve Metabolitlerinin Yapıları (Paludetto ve ark., 2018)

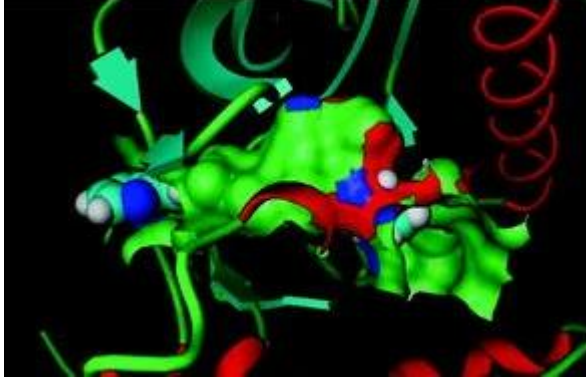
2.4.21. Aksitinib

Alp ve Bozca (2019) aksitinibin ilerlemiş böbrek hücreli karsinom tedavisi için kullanıldığını ve vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGFR-1, VEGFR 2, VEGFR-3) inhibe ettiğini belirtmişlerdir. 2012 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Şekil 2.42'de aksitinib kimyasal formül verilmiştir. Anjiyogenezi inhibe eder (Escudier ve Gore, 2011).



Şekil 2.42. Aksitinib Kimyasal Formül (Alp ve Bozca, 2019)

Ayrıca aksitinibin BCR- ABL füzyon proteinine (VEGF bağlanmasından farklı bir konformasyonda) bağlandığı, özellikle ilaca dirençli T315I mutant izoformunu inhibe ettiği gösterilmiştir (Pemovska ve ark., 2015).

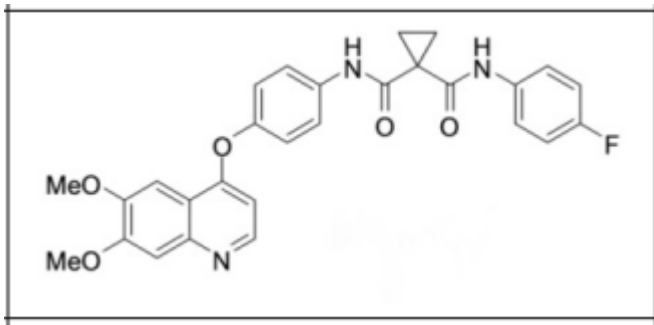


Şekil 2.43. VEGFR-2 ve Aksitinib Etkileşimi: Membran Reseptörünün Kinaz Alanında Aksitinibi Gösteren Görüntü (Kelly ve Rixe, 2009)

En sık bildirilen yan etkileri hipertansiyon, yorgunluk, diyare, el ayak sendromu ve stomatittir.

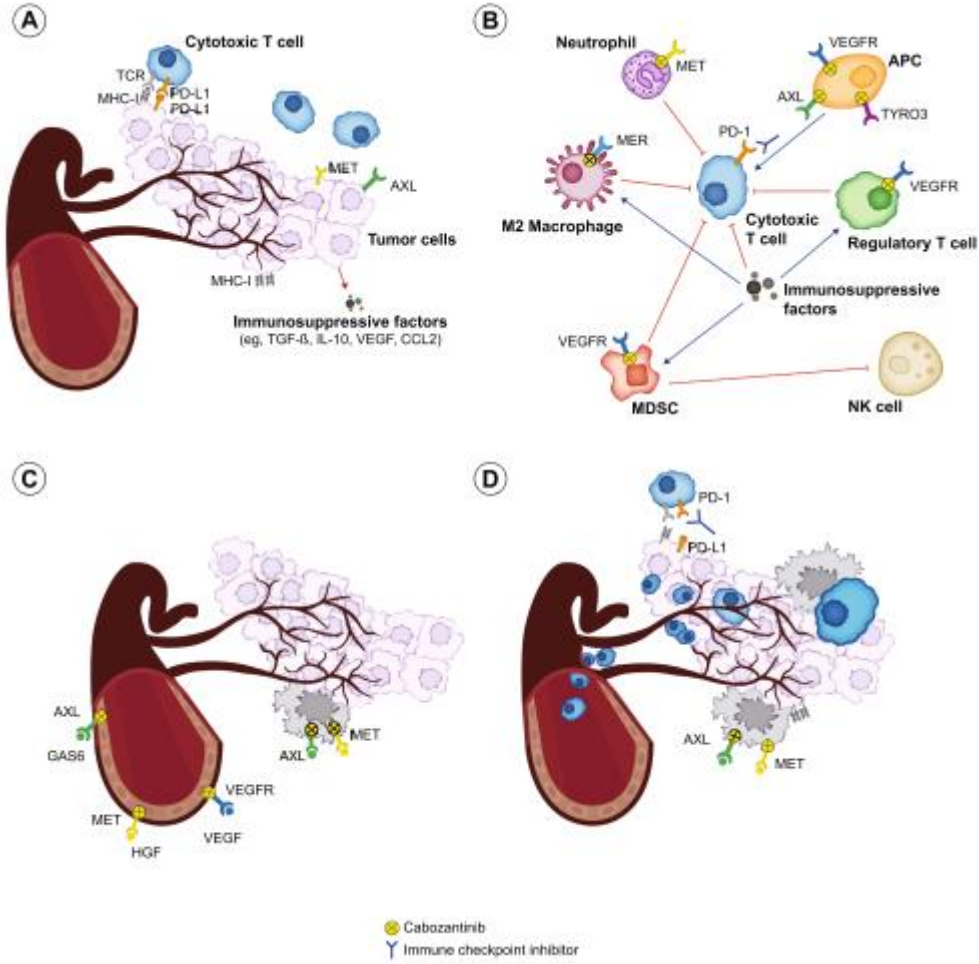
2.4.22. Kabozantinib

Kabozantinibin, tümör hücresi proliferasyonu, neovaskülarizasyon ve MET, vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü 1 (VEGF-R1) aracılığıyla VEGF-R3 ve TAM kinaz ailesi (TYRO3, AXL ve MER) ve tümör kaynaklı immüno-supresyona karşı koyan ve immün kontrol noktası inhibisyonuna yanıtı artırabilen immünomodülatör özelliklere sahip olduğunu Choueiri ve ark. (2021) çalışmalarında ifade etmiştir. Şekil 2.44'te kabozantinib kimyasal formülü verilmiştir.



Şekil 2.44. Kabozantinib Kimyasal Formül (Alp ve Bozca, 2019)

Sennino ve ark. (2012) kabozantinibin, HCC ve diğer katı tümörlerin prelinik modellerinde tümör büyümesini, metastazı ve vaskülarizasyonu inhibe ettiğini belirtmiştir.



Şekil 2.45. Kabozantinibin Antitümör ve İmmünomodülatör Aktivitesi (El-Khoueiry ve ark., 2021)

El-Khoueiry ve ark. (2021) Şekil 2.45'teki tümör mikro -ortamı şu şekilde karakterize etmişlerdir: (A) tümörü zenginleştirmek için anjiyogenez ve (B) ICI'lere karşı optimal olmayan tepkiye yol açabilecek çoklu yollar ile immünosupresyon . Kabozantinib hem antitümör hem de immünomodülatör aktiviteye sahiptir. Kabozantinib hedefleri VEGFR , MET ve AXL anjiyogenezi inhibe eder. (C); ilgili ligandlar VEGF, HGF ve GAS6). Ek olarak, MET ve AXL, tümör hücresi proliferasyonu , istilası ve göçü ile ilişkilidir. Kabozantinibin immünomodülatör aktivitesi birkaç yoldan oluşur.

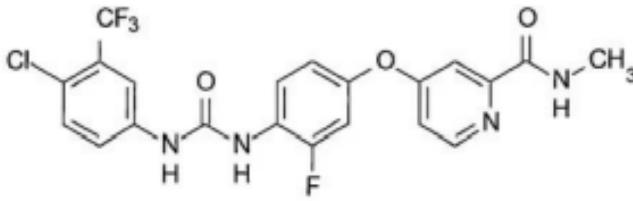
(B). VEGFR'nin inhibisyonu, düzenleyici T hücrelerinin ve MDSC'lerin, dendritik hücrelerin APC'lere olgunlaşmasına ve sitotoksik T hücre infiltrasyonunu destekleyen damar sisteminin normalleşmesine TAM' ın inhibisyonu kinaz ailesi, dolaşan ve tümör infiltre eden sitotoksik T hücrelerinin sayısını artırır, M2'den (bağışıklık baskılayıcı) M1'e (bağışıklık uyarıcı) makrofaj fenotip geçişini destekler, tümör MHC sınıf I ekspresyonunu artırır ve APC' lerin olgunlaşmasını destekler. MET inhibisyonu, tümör hücreleri üzerinde PD-L1 ekspresyonunu bloke eder ve c-Met +immünosupresif nötrofil alt popülasyonlarının mobilizasyonuna müdahale eder. Kabozantinib ayrıca, MET'den bağımsız bir şekilde nötrofil alımı ve antitümör aktivitesi yoluyla bir antitümör etki gösterme kapasitesini göstermiştir. Kabozantinibin birleşik etkileri, antitümör aktivitenin yanı sıra ICI'lere karşı gelişmiş bir bağışıklık tepkisi ile sonuçlanır (D).

APC, antijen sunan hücre; CCL2, CC motifli kemokin ligandı 2; GAZ6, AXL reseptör tirozin kinaz ligandı; HGF, insan büyüme faktörü; IL-10, interlökin 10 ; MDSC, miyeloid türevli baskılayıcı hücreler; NK hücresi, doğal öldürücü hücre; PD-L1, anti-programlanmış ölüm ligandı 1; TCR , T hücre reseptörü ; TGF- β , dönüştürücü büyüme faktörü beta; TKI , tirozin kinaz inhibitörü; VEGF, vasküler endotelial büyüme faktörü; VEGFR, vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü (s. 2).

Kabozantinibin, kapsül veya tablet formülasyonu mevcuttur, kapsül formülasyonunun medüller tiroid kanserli hastalar için, tabletin ise RCC veya HCC hastaları için onaylandığını Nguyen ve ark. (2019) çalışmalarında ifade etmiştir.

2.4.23. Regorafenib

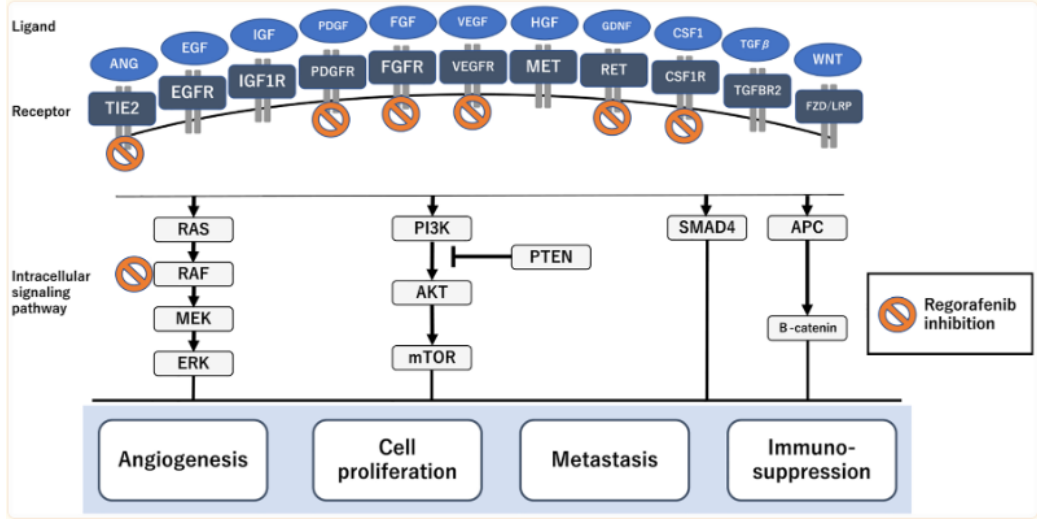
Mross ve ark. (2012) regorafenibin, anjiyojenik (VEGFR1-3, TIE2), stromal (PDGFR- β , FGFR) ve onkojenik kinazların (KIT, RET ve RAF) yeni bir oral multikinaz inhibitörü olduğunu ifade etmiştir. Şekil 2.46'da regorafenib kimyasal formülü verilmiştir. Kolorektal kanser ve gastrointestinal stromal tümörlerde kullanım için uygundur (Mross ve ark., 2015).



Şekil 2.46. Regorafenib Kimyasal Formül (Alp ve Bozca, 2019)

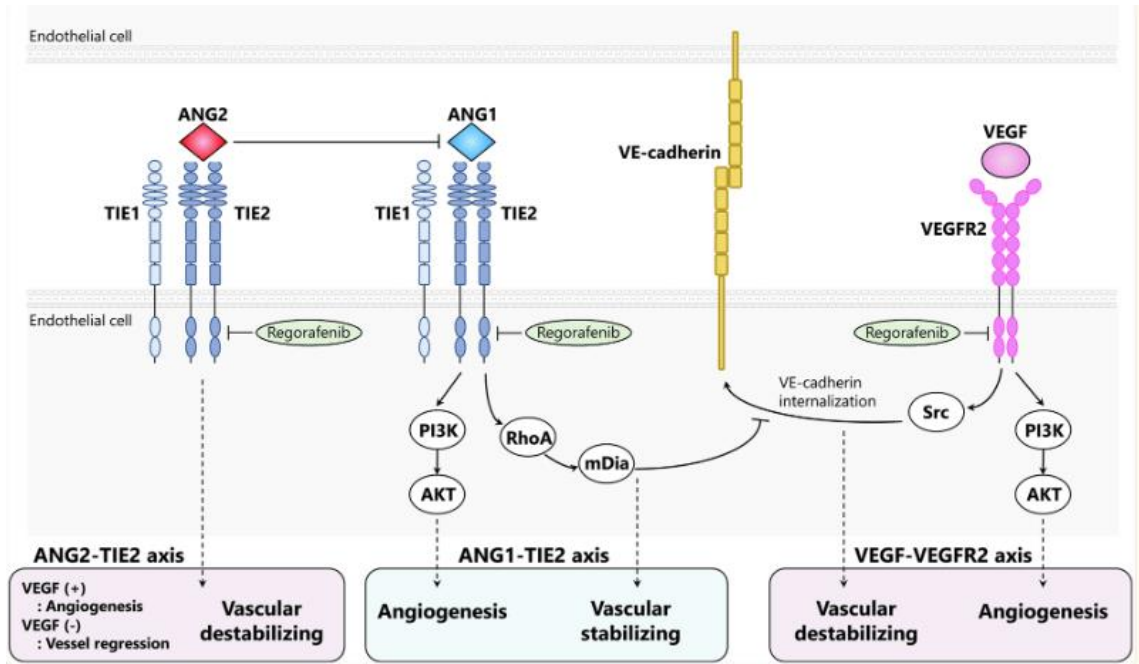
McLellan ve ark. (2017) klinik çalışmalarda en önemli toksisiteyi arasında el ayak sendromu olduğunu ve bugüne kadar regorafenib ile ilişkili HFS'yi önlemeye veya yönetmeye yönelik hiçbir klinik müdahale çalışmanın yayınlanmadığını belirtmiştir. Sunakawa ve ark. (2014) nemlendirici kremler ve profilaksi çalışmalarının regorafenib kaynaklı el ayak sendromunu yönetmede fayda sağladığını ifade etmiştir. Arai ve ark. (2019) regorafenibin, anti-anjiyogenez ve çeşitli etki mekanizmaları yoluyla tümör mikro-ortamının yeniden şekillendirdiğini çalışmalarında belirtmiştir.

Regorafenibin, VEGF inhibisyonuna giden moleküler kaçış yollarını (örneğin, FGF, PIGF ve PDGF sinyalini) inhibe ettiğini, VEGF inhibitörlerine dirençli tümörlerde bile sürekli antianjiyojenik etki sağladığını belirterek, makrofaj modülasyonu yoluyla anti-tümör bağışıklığını arttırmada da önemli bir etkiye sahip olduğunu Arai ve ark. (2019) ifade etmiştir.



Şekil 2.47. Regorafenib'in Anti-tümör Mekanizmaları (Arai ve ark., 2019)

Regorafenib, anjiyenez, metastaz, hücre proliferasyonu ve immünosupresyon ile ilgili çeşitli aktive edilmiş yolları inhibe eder (Arai ve ark., 2019).



Şekil 2.48. Regorafenib Etkisi ile İlgili Olarak VEGF ve Anjiyopietin Sinyalleşmesi Arasında Anjiyenez ve Damar Stabilitesinin Farklı Düzenlenmesi (Arai ve ark., 2019)

Arai ve ark. (2019) Şekil 2.48’de regorafenib çalışmasını şöyle açıklamışlardır: Hem VEGF-VEGFR2 hem de ANG1-TIE2 yolakları pro-anjiyogeniktir. Bununla birlikte, vasküler stabilizasyon üzerinde zıt etkileri vardır. Spesifik olarak, VEGF-VEGFR2 sinyali, VE-kadherinin Src'ye bağlı içselleştirilmesini aktive eder. Bu nedenle, interendotelial yapışık bağlantıların bozulmasını teşvik eder. Bu arada, ANG1-TIE2 sinyali, Src'nin VEGFR2'ye erişimini sınırlayan aşağı akış RhoA ve mDia'yı etkinleştirir. Sonuç olarak, damar bütünlüğünü güçlendirir. Tümörlerde, ANG2, ANG1-TIE2 yolunun bir antagonisti olarak görev yapar. Spesifik olarak, damar istikrarsızlaşmasına ve perisit düşmesine neden olur. ANG2-TIE2 sinyali, VEGF'nin varlığında anjiyogenezi indüklerken VEGF'nin yokluğunda damar gerilemesine yol açar. TIE1, TIE2 ile etkileşime giren yetim bir reseptördür. Regorafenib hem VEGFR2 hem de TIE2'yi inhibe eder (s.3).

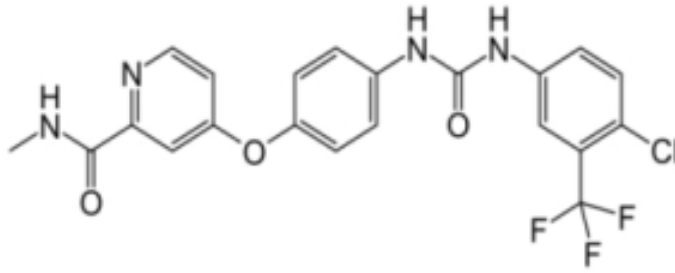
2.4.24. Sorafenib

Tirozin kinazlar, sinyal iletimini gerçekleştiren bir enzim grubudur. Normal fonksiyonlarının bozulması durumunda kanser başta olmak üzere birçok hastalığa neden olmaktadır (Ölgen ve Şentürk, 2021). Şekil 2.50’de tirozin kinazların sınıflandırılması verilmiştir.

Çoklu tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) EGFR, VEGF/R, PDGFR, bcr-abl, MET, RET vs gibi tümör kontrolü sağlarken, çeşitli hedeflerin inhibisyonu ile normal dokularda sıkıntılı durumlar oluşturabilirler (Zhang ve ark. 2011). Şekil 2.51’de tirozin kinaz inhibitörleri verilmiştir. Sorafenib renal hücreli karsinom (RCC) tedavisi için onaylanmış ilk hedefli multikinaz inhibitörü ve birinci basamak kimyasal ilaçtır. 2005 yılında ABD FDA tarafından onay almıştır. Şekil 2.49’da kimsayal formülü verilmiştir. Welker ve ark. (2010) sorafenib yan etkilerinin arasında deri toksisitelerinin %25’ini oluşturduğunu belirtmiştir.

Roberts ve ark. (2009) bu deri toksisitelerinin; %40’nın döküntü %30’nun el ayak sendromu (EAS), %27’sinin saçkıran, %20’sinin kaşıntı olduğunu ifade etmiştir. Sorafenib ile ilişkili el-ayak sendromunda, şiddetli vakalarda veziküller ve soyulma

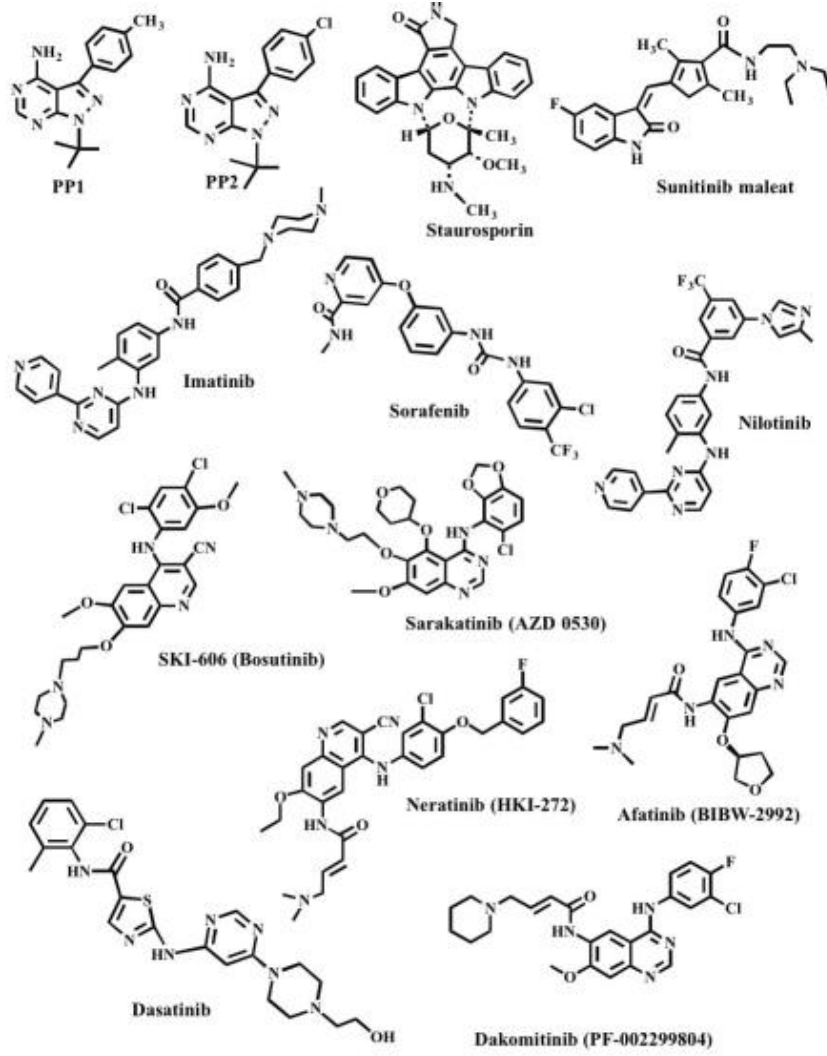
meydana gelebilir. Bu hastalar karıncalanma hissi, sıcak nesnelere temas tahammülsüzlük, yürüme güçlüğü ve nesnelere tutmada zorluk yaşayabilirler. El ayak sendromu doz azaltılması ya da tedavinin kesilmesi ile geriye çevrilebilir. Demirkan ve ark. (2017) sorafenib ile ilişkili el ayak sendromu olan hastalarda şu tedavileri önermektedir: nemlendiriciler, topikal veya sistemik steroidler, tazaroten %0,1 krem, nikotin bandı, E vitamini, piridoksin ve şiddetli reaksiyonlar için siklooksijenaz inhibitörü.



Şekil 2.49. Sorafenib Kimyasal Formül (Alp ve Bozca, 2019)



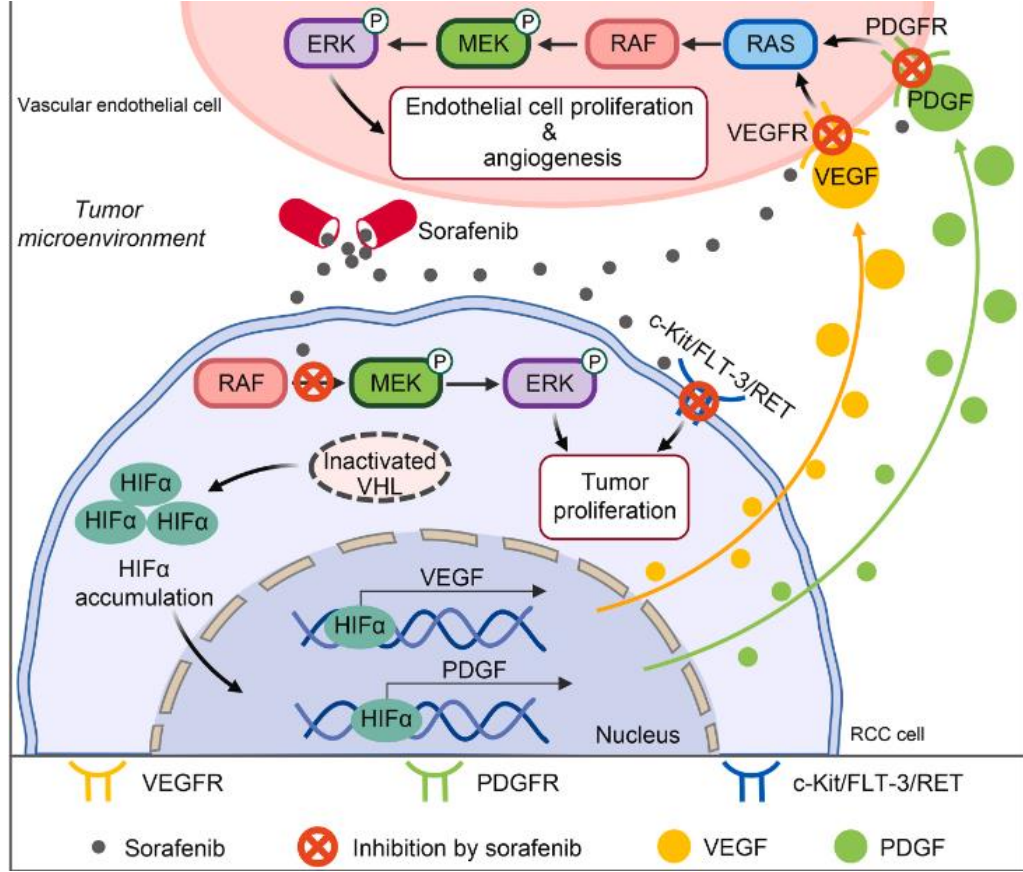
Şekil 2.50. Tirozin Kinazların Sınıflandırılması (Ölgen ve Şentürk, 2021)



Şekil 2.51. Tirozin Kinaz İnhibitörleri (Ölgen ve Şentürk, 2021)

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), vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü (VEGFR) 2, hepatosit faktör reseptörü (c-KIT) ve diğer proteinleri hedefleyebileceğini ifade etmiştir.

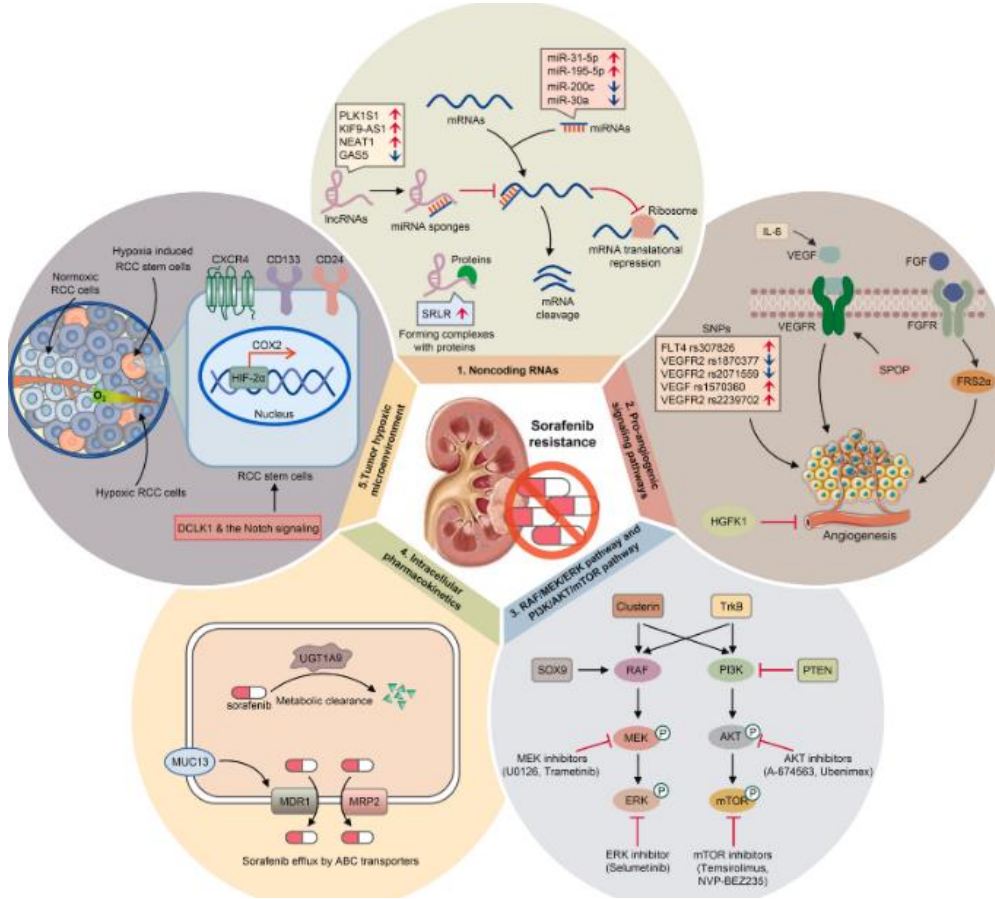
Son yıllarda yapılan çeşitli klinik çalışmalar, sorafenibin sadece RCC'de değil, aynı zamanda hepatoselüler karsinom (HCC), tiroidkansı, miyeloid lösemi, mezotelyoma ve prostat kanseri gibi diğer kanser türlerinde de antitümör etkileri olduğunu göstermiştir.



Şekil 2.52. Sorafenib Çoklu Kinaz İnhibisyonu (Lou ve ark., 2021)

Lou ve ark. (2021) Şekil 2.52'yi şu şekilde açıklamışlardır: Sorafenib RCC tümör büyümesini ve anjiyogenezi bloke eder. VHL etkisiz hale getirildiğinde, biriken HIF-2α çekirdeğe yer değiştirir ve VEGF/PDGF dahil olmak üzere tümörjenik hipoksiye yanıt veren genleri transkripsiyonel olarak yukarı regüle eder. VEGF/ PDGF , tirozin kinaz reseptörleri ile etkileşime girer VEGFR ve PDGFR, sırasıyla MEK/ERK sinyalleşme kaskatını aktive eder, böylece anjiyogenezi ve endotelial hücre proliferasyonunu destekler. Sorafenib, RAF, c-Kit, FLT-3 ve RET'yi hedefleyerek hücre proliferasyonunu doğrudan inhibe ederek ve bu arada VEGFR/PDGFR'yi baskılayarak tümör neovaskülarizasyonunun oluşumunu bloke ederek ikili antitümör etkilere sahiptir.

RAF, c-Kit, FLT-3 ve RET, RCC hücrelerinde sorafenib hedefleri iken VEGFR/PDGFR, vasküler endotelial hücrelerde sorafenib hedefleridir (s.2).



Şekil 2.53. RCC'de Rorafenib Direncinden Sorumlu Moleküler Mekanizmalar (Lou ve ark., 2021)

Lou ve ark. (2021), sorafenib direncinin artan prevalansı, RCC'de sorafenib tedavisinin etkinliğinin önemli bir engeli haline geldiğini belirterek, RCC hastalarının yaklaşık %22'si içsel direnç nedeniyle sorafenib ile erken tedaviye yanıt vermediğini ve kalan hastaların çoğunda 6-15 aylık tedaviden sonra sorafenib direnci ve tümör progresyonu geliştiğini ifade etmiştir.



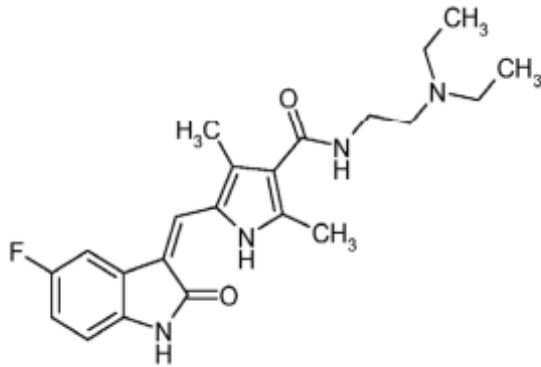
Şekil 2.54. Sorafenib Tedavisi. A) Sorafenib Kaynaklı HFS, B) Tedavinin 2. Haftasında Topikal Kalsipotriol Krem ile Tedaviye Ara Vermeden Gelen Gerileme (Demirkan ve ark., 2017)

2.4.25. Sunitinib

Alp ve Bozca (2019) sunitinibin metastatik renal hücreli karsinom ve gastrointestinal stromal tümör tedavisinde yaygın kullanıldığını 2006 yılında FDA onayı aldığını ifade etmiştir. Şekil 2.55’te sunitinib kimyasal formülü verilmiştir. Lacouture ve ark. (2008) sunitinibin antitümör ve antianjiyogenik etkiye sahip olduğunu belirterek yan etkileri arasında mukozit, döküntü, alopesi, kseroz, ağız kuruluğu ve el ayak sendromu görüldüğünü de eklemişlerdir.

Xiao ve ark. (2019) sunitinibin vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörlerinin (VEGFR1/2/3), trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörlerinin (PDGFR α/β), kök hücre faktörü reseptörünün (KIT), Fms benzeri tirozin kinazın oral çok hedefli bir tirozin kinaz inhibitörü olduğunu ifade etmiştir.

Xiao ve ark. (2019) sunitinib tedavisinde böbrek toksisitesinin klinik kullanımını sınırladığını belirterek, sunitinib tedavisinin başarısız olmasına yol açabileceği gibi hastaların sağlığını ve yaşamını da tehlikeye atmakta olduğunu ve şu anda sunitinib tedavisinin neden olduğu böbrek hasarı için dozu azaltmak veya ilacı durdurmak dışında daha iyi bir müdahale önlemi olmadığını ifade etmişlerdir. Şekil 2.56'da sunitinib kaynaklı el ayak sendromu verilmiştir.



Şekil 2.55. Sunitinib Kimyasal Formül (Alp ve Bozca, 2019)



Şekil 2.56. Sunitinib Kaynaklı HFS (Lacouture ve ark., 2008)

2.4.26. Vemurafenib

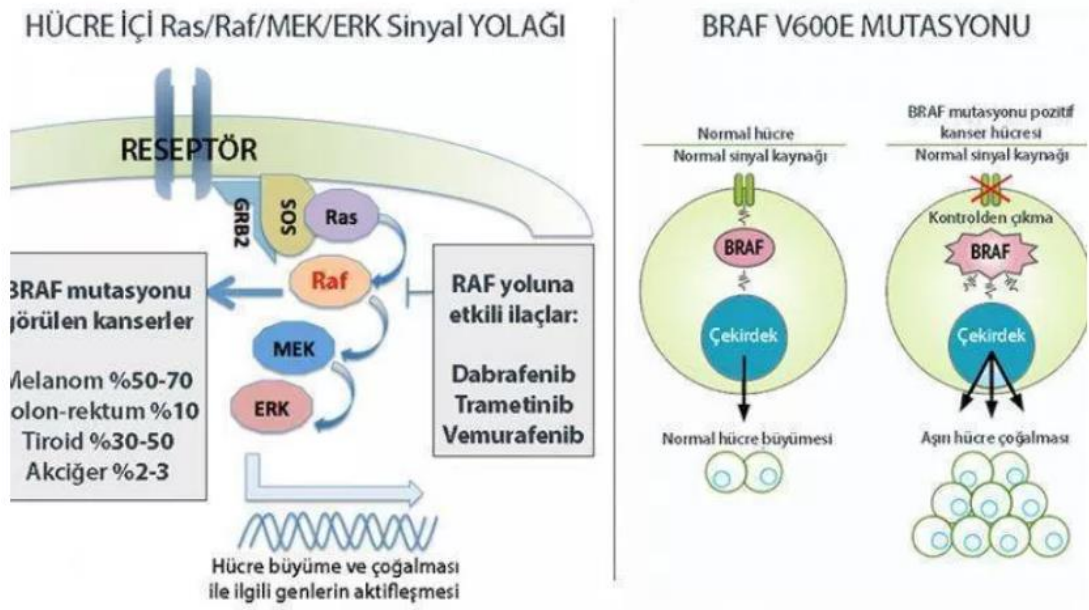
Vemurafenib yayılmış melanomada sıklıkla kullanılan hedefi BRAF, MEK olan 2011 yılında FDA onayı almış bir ilaç etken maddesidir (Alp ve Bozca, 2019). Şekil 2.57’de vemurafenib kimyasal formülü verilmiştir.



Şekil 2.57. Vemurafenib Kimyasal Formül (Alp ve Bozca, 2019)

Zhao ve ark. (2020) melanom hastalarının yaklaşık %50'sinde BRAF mutasyonları meydana geldiğini, vemurafenibin spesifik bir BRAF inhibitörü olarak, melanom hastalarında progresyonsuz sağkalımı önemli ölçüde uzattığını ve bununla birlikte, çoğu hastada 6 ay sonra vemurafenibe direnç geliştiğini belirterek ilaç direnç mekanizmasının henüz tam olarak anlaşılamadığını ifade etmiştir.

Özdoğan (<https://www.drozdogan.com/braf-mutasyonu-nedir-hangi-kanserlerde-braf-pozitifligi-gorulur/>) Braf geninin 7. kromozomda bulunduğunu ve sadece BRAF mutasyonunun pozitifliğine bakarak değil hangi kodonda mutasyon olduğuna bakılması gerektiğini çünkü bazı kodonlarda gerçekleşen mutasyonların daha agresif bazı kodonlarında gerçekleşen mutasyonların ise daha olumlu seyrettiğini belirtiyor. Turaçlı (2017), en sık gözlenen BRAF mutasyonlarının BRAF proteininin 600. kodonunda valin'in glutamik asite (V600E) dönüşümü olduğunu, yine 600. kodonda valin yerine lizin, aspartik asit ya da arjinine dönüşümünün de gözlendiğini, kutanöz melanomların yaklaşık %6'sında MEK1/2 mutasyonları görüldüğünü ve bu mutasyonlar nedeniyle BRAF ve MEK inhibitörlerine direnç gelişebildiğini ifade etmiştir.



Şekil 2.58. BRAF Mutasyonu (<https://www.drozdogan.com/braf-mutasyonu-nedir-hangi-kanserlerde-braf-pozitifligi-gorulur/>)

Vemurafenibin yan etkileri arasında döküntü, skuamoproliferatif büyüme, ışığa duyarlılık, skuamöz hücreli karsinom, milia, el-ayak cilt reaksiyonu ve kuru cilt yer alır (Vance ve ark., 2017).



Şekil 2.59. Vemurafenib Kaynaklı HFS (Boussemart ve ark., 2013)

3. MATERYAL ve YÖNTEM

Bu çalışmada geriye yönelik 10 yıllık makale, tez ve kitaplar incelenmesine özen gösterilmiştir. Ancak daha eski kaynaklar da araştırmaya dâhil edilmiştir. Bu bağlamda parmak izi kaybına neden olan kanser ilaçları Google Akademik, Pubmed, ScienceDirect, Web of Science gibi veri tabanları kullanılarak araştırılmıştır. Anahtar kelimeler olarak el ayak sendromu, hand foot syndrome, palmar plantar syndrome ve ilaç isimleri yazılarak teker teker araştırılmıştır.

Çalışmamızda; 5- FU ve kapesitabin ortak araştırıldı. ScienceDirect veri tabanında 3732 sonuç bulundu, bunlardan 80 tanesi çalışmamızla ilgiliydi. Pubmed veri tabanında 1080 sonuç bulundu 140 tanesi anlamlıydı. Web of Science veri tabanında 258 sonuç arasından 40 tanesi anlamlıydı.

Doksorubisin ve pegile lipozomal doksorubisin birlikte araştırıldı. ScienceDirect veri tabanında 2291 tane sonuç arasından 45 tanesi anlamlıydı. Pubmed veri tabanında 262 tane sonuç arasından 98 tanesi, Web of Science veri tabanında 216 sonuç arasından 57 tanesi çalışmamız açısından anlamlıydı.

Dosetaksel için ScienceDirect veri tabanında 1702 sonuç arasından 21 tanesi uyumluydu. Pubmed veri tabanında 194 sonuç arasından 80 tanesi, Web of Science veri tabanında 296 sonuç arasından 25 tanesi çalışmamız ile uyumluydu.

Sitarabin için yapılan aramada ScienceDirect veri tabanında 538 sonuç arasından 16 tane uyumlu sonuç bulundu. Pubmed veri tabanında 25 sonuç arasından 13 tanesi, Web of Science veri tabanında 26 sonuç arasından 10 tanesi çalışmamız ile uyumluydu.

Epirubisin için yapılan aramada ScienceDirect veri tabanında 782 sonuç arasından 14 tanesi, Pubmed veri tabanında 52 sonuç arasından 13 tanesi, Web of Science veri tabanında ise 77 sonuç arasından 5 tanesi çalışmamız için anlamlıydı.

Hidroksiüre için yapılan aramada ScienceDirect veri tabanında 630 sonuç arasından 6 tanesi, Pubmed veri tabanında 7 sonuç arasından 4 tanesi, Web of Science veri tabanında ise 9 sonuç arasından 3 tanesi anlamlıydı.

Merkaptopürin için yapılan aramada ScienceDirect veri tabanında 442 sonuç arasından 6 tanesi, Pubmed veri tabanında 2 sonuç arasından 1 tanesi anlamlıydı. Web of Science veri tabanında ise 3 sonuç bulundu ve 3'ü de çalışmamız için anlamlıydı.

Siklofosfamid için yapılan aramada ScienceDirect veri tabanında 2903 sonuç arasından 20 tanesi, Pubmed veri tabanında 106 sonuç arasından 15 tanesi, Web of Science veri tabanında ise 143 sonuç arasından 8 tanesi çalışmamız için anlamlıydı.

Vinorelbin için yapılan araştırmada ScienceDirect veri tabanında 738 sonuç arasından 10 tanesi anlamlıydı. Pubmed veri tabanında 54 sonuçtan 11 tanesi, Web of Science veri tabanında ise 78 sonuçtan 8 tanesi anlamlıydı.

Paklitaksel için yapılan araştırmada ScienceDirect veri tabanında 2122 sonuç arasından 30 tanesi anlamlıydı. Pubmed veri tabanında 142 sonuçtan 35 tanesi, Web of Science veri tabanında ise 296 sonuçtan 12 tanesi çalışmamız ile anlamlıydı.

Sisplatin için yapılan araştırmada ScienceDirect veri tabanında 394 sonuç arasından 32 tanesi, Pubmed veri tabanında 104 sonuç arasından 22 tanesi, Web of Science veri tabanında 188 sonuç arasından 10 tanesi anlamlıydı.

Etoposid için yapılan araştırmada ScienceDirect veri tabanında 888 sonuç arasından 12 tanesi, Pubmed veri tabanında 15 sonuçtan 1 tanesi, Web of Science veri tabanında 21 sonuçtan 2 tanesi çalışmamız açısından anlamlıydı.

İrinotekan için yapılan araştırmada ScienceDirect veri tabanında 1347 sonuç arasından 30 tanesi, Pubmed veri tabanında 106 sonuç arasından 22 tanesi, Web of Science veri tabanında 155 sonuç arasından 12 tanesi anlamlıydı.

Bevacizumab için yapılan araştırmada ScienceDirect veri tabanında 1905 sonuç arasından 50 tanesi, Pubmed veri tabanında 132 sonuç arasından 55 tanesi, Web of Science veri tabanında 248 sonuçtan 35 tanesi çalışmamız açısından anlamlıydı.

İmatinib için yapılan araştırmada ScienceDirect veri tabanında 879 sonuç arasından 15 tanesi, Pubmed veri tabanında 41 sonuç arasından 12 tanesi, Web of Science veri tabanında 52 sonuç arasından 5 tanesi anlamlıydı.

Gefitinib için yapılan araştırmada ScienceDirect veri tabanında 579 sonuç arasından 12 tanesi, Pubmed veri tabanında 8 sonuçtan 3 tanesi, Web of Science veri tabanında 20 sonuçtan 4 tanesi araştırmamız açısından anlamlıydı.

Pazopanib için yapılan araştırmada ScienceDirect veri tabanında 621 sonuçtan 20 tanesi, Pubmed veri tabanında 50 sonuçtan 21 tanesi, Web of Science veri tabanında 62 sonuçtan 12 tanesi çalışmamız açısından anlamlıydı.

Aksitinib için yapılan araştırmada ScienceDirect veri tabanında 455 sonuçtan 14 tanesi, Pubmed veri tabanında 45 sonuçtan 22 tanesi, Web of Science veri tabanında 37 sonuçtan 7 tanesi çalışmamız açısından anlamlıydı.

Kabozantinib için yapılan araştırmada ScienceDirect veri tabanında 355 sonuçtan 17 tanesi, Pubmed veri tabanında 25 sonuçtan 12 tanesi, Web of Science veri tabanında 23 sonuçtan 4 tanesi çalışmamız açısından anlamlıydı.

Regorafenib için yapılan araştırmada ScienceDirect veri tabanında 368 sonuçtan 17 tanesi, Pubmed veri tabanında 53 sonuçtan 35 tanesi, Web of Science veri tabanında 45 sonuçtan 15 tanesi çalışmamız açısından anlamlıydı.

Sorafenib için yapılan araştırmada ScienceDirect veri tabanında 1664 sonuçtan 54 tanesi, Pubmed veri tabanında 331 sonuçtan 152 tanesi, Web of Science veri tabanında 364 sonuçtan 60 tanesi çalışmamız açısından anlamlıydı.

Sunitinib için yapılan araştırmada ScienceDirect veri tabanında 1394 sonuçtan 50 tanesi, Pubmed veri tabanında 238 sonuçtan 90 tanesi, Web of Science veri tabanında 273 sonuçtan 33 tanesi çalışmamız açısından anlamlıydı.

Vemurafenib için yapılan araştırmada ScienceDirect veri tabanında 267 sonuçtan 18 tanesi, Pubmed veri tabanında 13 sonuçtan 9 tanesi, Web of Science veri tabanında 10 sonuçtan 3 tanesi çalışmamız açısından anlamlıydı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda el ayak sendromuna neden olan başlıca kanser ilaç etken maddeleri araştırılmıştır. Materyal metod bölümünde bu etken maddeler verilmiştir. Etken maddelerin hangi ilaçta ne kadar dozda olduğu ve hangi kanser türünde kullanıldığı çizelgelerde verilmiştir.

Çizelge 4.1. 5-Florourasil İçeren İlaç Listesi

(<https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=348> 11.03.2023),
(<https://www.ilacrehberi.com/s/5-fluorouracil/2/>)

5- FU İçeren İlaçlar				
İlaç Adı	ml	mg	Firma	Etki Ettiği Hastalık
5-FU BIOSYN	5	250	Orna	Meme ve kolorektal karsinom
5-FU EBEWE	10	500	Sandoz	Meme ve kolorektal karsinom
5-FROTU	20	1000	Onko	Meme ve kolorektal karsinom
FU- FARMAKO	5	250	Farmako	Meme ve kolorektal karsinom
FU- KOÇAK	5	250	Koçak	Meme ve kolorektal karsinom
FURO-5 DEVA	20	1000	Deva	Meme ve kolorektal karsinom

Verilen ilaçların farklı miligram formları mevcuttur. Literatürde yapılan araştırmaya göre genel olarak el ayak sendromu ilaç tedavisi izleyen dönemde 1-2 hafta içinde başlamaktadır. İlaçların el ayak sendromu dozları ise hastadan hastaya değişmektedir. Genelleme yapılamıyor.

Çizelge 4.2. Kapesitabin İçeren İlaç Listesi

(<https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=378> 11.03.2023),

(<https://www.ilacrehberi.com/v/xeloda-roche-500-mg-film-kapli-tablet-9d68/kt/> 01.02.2013)

Kapesitabin İçeren İlaçlar				
İlaç Adı	Tablet	Mg	Firma	Etki Ettiği Hastalık
KAPEDA	60	150	Koçak	Kalın barsak, rektum, mide ve meme kanseri
XELODA	60	150	Roche	Kalın barsak, rektum, mide ve meme kanseri
XELTABİN	60	150	Teva	Kalın barsak, rektum, mide ve meme kanseri
CAPETABİN	60	150	Dem	Kalın barsak, rektum, mide ve meme kanseri

Verilen ilaçların farklı miligram formları mevcuttur.

Çizelge 4.3. Doksorubisin İçeren İlaçlar

(<https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=382> 11.03.2023)

Doksorubisin İçeren İlaçlar			
İlaç Adı	mg	Flakon	Firma
ADRAMISIN	10	1 Flakon	Saba
DOXO-TEVA	10	1 Flakon	Teva
DOXORUBICIN FRESENIUS	10	1 Flakon	Farmar
DOXORUBICIN KOÇAK	10	1 Flakon	Koçak
DOXTU	10	1 Flakon	Onko

Çizelge 4.3’ de verilen ilaçlar meme, akciğer, mesane, tiroid bezi, yumurtalık kanserleri, kemik sarkomu ve yumuşak doku sarkomu, Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfomalar, nöroblastoma, Wilms’ tümörü, akutlen foblastik lösemi, akut miyeloid lösemi gibi çeşitli neoplastik kanserlerin tedavisinde kullanılır.

Çizelge 4.4. Pegile Lipzomal Doksorubisin İçeren İlaç Listesi (Şahin ve ark., 2011)

Pegile Lipzomal Dox. İçeren İlaçlar				
İlaç Adı	ml	g	Firma	Etki Ettiği Hastalık
CAELYX	10	20	Schering Plough	İlerlemiş Over Kanseri

Çizelge 4.5. Dosetaksel İçeren İlaç Listesi

(<https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=368> 11.03.2023)

Dosetaksel İçeren İlaçlar		
İlaç Adı	1 Flakon	Firma
DOCETER	20 mg/ 0,5 ml IV Inf. Çöz.	Farmako
DOCETER TEC	20 mg IV Inf. Çöz.	Farmako
DOCETU	20 mg IV Inf. Çöz.	Onko
DOCEXUS	20 mg/ 0,5 ml IV Inf. Çöz.	Pharmada
DOXEL	20 mg IV Inf. Kons. Çöz.	Gensenta
DOXEL READY	20 mg/ 1 ml IV Inf. Kons. Çöz.	Gensenta
DOXİTAX	20 mg Steril Apirojen IV Inf. Çöz.	Koçak
DOXİTAX TEC	20 mg/ 1 ml IV Inf. Çöz.	Koçak
SANTAX	80 mg/ 8 ml IV Inf. Kons. Çöz.	Sandoz
TADOCEL	20 mg/ 1 ml IV Inf. Kons. Çöz.	Fortius
TAXOTERE	20 mg/ 1,5 ml IV Inf. Kons. Çöz.	Sanofi

Çizelge 4.5'te verilen ilaçlar meme, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, yumurtalık, baş- boyun kanseri, prostat ve mide kanserinde etkilidir. Verilen ilaçların farklı miligramda flakonları mevcuttur.

Çizelge 4.6. Sitarabin İçeren İlaçlar (<https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=360> 11.03.2023)

Sitarabin İçeren İlaçlar				
İlaç Adı	mg	ml	Firma	Etki Ettiği Hastalık
ALEXAN	100	5	Sandoz	AML, ALL, KML
ARA-CELL	1000	20	Assos	AML, ALL, KML
CYTARABINE	1	10	Orna	AML, ALL, KML
CYTU	100	1	Onko	AML, ALL, KML
KORABİN	100	5	Koçak	AML, ALL, KML

AML; akut myloid lösemi, ALL; akut lenfoblastik lösemi, KML; kronik myloid lösemi. Verilen ilaçlar AML, ALL ve KML'ye ek olarak farklı tip lenfoma türlerinde de tedavi için kullanılmaktadırlar.

Çizelge 4.7. Epirubisin İçeren İlaç Listesi (<https://ilacabak.com/etkengoster.php?Id=345> 11.03.2023)

Epirubisin İçeren İlaçlar			
İlaç Adı	mg	ml	Firma
EPIRITU	10	5	Onko
EPIRUBICIN EBEWE	100	50	Sandoz
EPIRUBICIN	100	50	Koçak
PIRUCIN	10	5	Saba
RUBENS	50	25	Gensenta
FARMORUBİCİN	50	25	Deva

Çizelgede verilen ilaçlar, meme, yumurtalık, mide, akciğer ve kalın bağırsak kanseri, kötü huylu lenf kanseri (malign lenfoma), lösemi, kemik iliği kanseri (multiple miyeloma), yüzeysel(non-invasif) mesane kanserinde ve ameliyat sonrası nükslerin önlenmesinde kullanılır.

Çizelge 4.8. Hidroksiüre İçeren İlaçlar (<https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=350> 11.03.2023)

Hidroksiüre İçeren İlaçlar			
İlaç Adı	mg	Tablet	Firma
HYDMOXİA	500	100	Saba
HYDREA	500	100	Deva

Çizelge 4.8’de verilen ilaçlar, rahim ağzı kanseri, kronik miyelositik lösemi gibi bazı kanser türlerinin tedavisinde ve orak hücreli anemi tedavisinde kullanılır.

Çizelge 4.9. Merkaptopürin İçeren İlaç Listesi (<https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=354> 11.03.2023)

Merkaptopürin İçeren İlaçlar				
İlaç Adı	mg	Tablet	Firma	Etki Ettiği Hastalık
MERPURIN	50	25	Koçak	AML, ALL
PURI-NETHOL	50	100	VLD	AML, ALL

Çizelge 4.10. Siklofosfamid İçeren İlaç Listesi
(<https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=358> 11.03.2023)

Siklofosfamid İçeren İlaçlar			
İlaç Adı	Gram, mg	Flakon	Firma
ENDOXAN	1	1G IV Inf. Çöz. Toz	Baxter, EIP Eczacıbaşı
ENDOXAN	500	500 MG IV IV Inf. Çöz. Toz	Baxter, EIP Eczacıbaşı
SYKLOFOSFAMİD	1	1 Flakon	Atafarm
ENDOXAN	50 mg	50 tablet	Baxter, EIP Eczacıbaşı

Çizelge 4.10' da verilen ilaçlar çeşitli lenfomalar, lösemiler, over kanseri, testis kanseri, meme kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri, nöroblastoma, Ewing sarkoma, çocuklardaki rabdomiyosarkoma, osteosarkoma, romatoid artrit, psöriyatik artropati, sistemik lupus eritematoz, skleroderma, sistemik vaskülitler (örn. nefritik sendrom ile), bazı glomerülonefrit tipleri (örn. nefritik sendrom ile), miyastheniagravis, otoimmün hemolitik anemi, soğuk aglutinin hastalığı, Wegener granülomatozisi, organ nakillerinde immünosüpresif tedavilerinde, ciddi aplastik anemi, akut miyeloid ve akut lenfoblastik lösemi, kronik miyeloid lösemi tedavilerinde kullanılır. Verilen ilaçların farklı miktarda mg ve ml' leri mevcuttur.

Çizelge 4.11. Vinorelbin İçeren İlaç Listesi
(<https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=396> 11.03.2023)

Vinorelbin İçeren İlaçlar				
İlaç Adı	mg	ml	Firma	Etki Ettiği Hastalık
NAVELBINE	10	1	Pierre Fabre	Akciğer, meme kanseri
RENOVEL	10	1	Gensenta	Akciğer, meme kanseri
VİNALBINE	10	1	Koçak	Akciğer, meme kanseri

Verilen ilaçların farklı miktarda mg ve ml' leri mevcuttur.

Çizelge 4.12. Paklitaksel İçeren İlaç Listesi
(<https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=386>, 11.03.2023)

Paklitaksel İçeren İlaçlar			
İlaç Adı	mg	Flakon	Firma
ALBİPAKSEL	100	1	Teva
ANZATAX	100	1	Orna
ATAXİL	100	1	Deva
EBETAXEL	100	1	Sandoz
PADAXEL	100	1	Vem
TAKSEN	100	1	Koçak Farma
TAXATU	100	1	Onko
TAXOL	100	1	Bristol Myers
VİTAX	100	1	Dem

Çizelge 4.12’de verilen ilaçlar meme, pankreas ve akciğer kanserinde etkilidir. İlaçların farklı mg içeren flakonları da mevcuttur.

Çizelge 4.13. Sisplatin İçeren İlaç Listesi
(<https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=359> 11.03.2023)

Sisplatin İçeren İlaçlar			
İlaç Adı	mg	ml	Firma
CİPİNTU	10	100	Koçsel
CİSPLATİN DBL	100	100	Orna
CİSPLATİN-KOÇAK	10	20	Koçak
CİSPLATİNÜM	50	100	Koçak
KEMOPLAT	10	20	Farfar
PLACİS	50	50	Farma- Tek

Çizelge 4.13’ de verilen ilaçlar testis ve yumurtalık tümörleri, baş ve boyun tümörleri, akciğer tümörleri, idrar kesesi tümörleri gibi kanser türlerinde kullanılır. Verilen ilaçların farklı miktarda mg ve ml’ leri mevcuttur.

Çizelge 4.14. Etoposid İçeren İlaç Listesi

(<https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=347> 11.03.2023)

Etoposid İçeren İlaçlar			
İlaç Adı	mg	ml	Firma
ETOPEX	100	5	Deva
ETOPOSID EBEWE	100	5	Sandoz
ETOPOSID	100	5	Koçak
FYTOSID	100	5	Farmar
LASTET	100	5	Onko
ONCOPOZID	100	5	Vem

Çizelge 4.13' te verilen ilaçlar küçük hücreli akciğer kanseri, seminomatöz olmayan testis kanseri (testisin belirli bir bölümünü tutan kanser), küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, Hodgkin ve Hodgkin olmayan lenf kanseri, akut myelositik lösemi, koriyon karsinomanın tedavisinde kullanılır. Lastet isimli ilacın kapsül formu da mevcuttur. Verilen ilaçların farklı miktarda mg ve ml' leri mevcuttur.

Çizelge 4.15. İrinotekan İçeren İlaçlar

(<https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=377> 11.03.2023)

İrinotekan İçeren İlaçlar			
İlaç Adı	mg	ml	Firma
CAMPTO	100	5	Sanofi
IRINOCAM	100	5	Koçak
IRINOTEKAN HYDROCHLORIDE DBL HOSPIRA	100	5	Orna
IRINOTEL	100	5	Farmar
IRITEC	100	5	Dem
IRONTU	100	5	Onko
IROTEN	100	5	Vem
TEKAMEN	100	5	Gensenta

Çizelge 4.15' de verilen ilaçlar kalın barsak kanserinde kullanılır. Verilen ilaçların farklı miktarda mg ve ml' leri mevcuttur.

Çizelge 4.16. Bevacizumab İçeren İlaç Listesi
(<https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=400> 11.03.2023)

Bevacizumab İçeren İlaçlar			
İlaç Adı	mg	ml	Firma
ALTUZAN ROCHE	100	4	Roche
BEVAX	100	4	Abdi İbrahim
MVASI	100	4	Amgen
ZIRABEZ	100	4	Pfizer PFE

Çizelge 4.16' da verilen ilaçlar yayılmış kalın barsak (kolon veya rektum) kanserinin tedavisinde, glioblastoma ve serviks kanserinin tedavisinde kullanılır. Verilen ilaçların farklı miktarda mg ve ml' leri mevcuttur.

Çizelge 4.17. İmatinib İçeren İlaç Listesi
(<https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=403> 11.03.2023)

İmatinib İçeren İlaçlar			
İlaç Adı	mg	Tablet	Firma
GLITINIB	400	30	Nobel
GLIVEC	400	30	Novartis
GLIVON	400	30	Nobel
IMAGLIV	400	30	Saba
IMATENİL	400	30	Logus
IMATIS	400	30	Deva
IMAVEC	400	30	Koçak Farma
MAXINIB	400	30	Centurion
NIBTU	400	30	Onko
PANTIKOR	400	30	World Medicine

Çizelge 4.17' de verilen ilaçlar kronik miyeloid lösemi ve Philadelphia Kromozomu pozitif akut lenfoblastik lösemi, gastrointestinal stromaltümörler, sistemik mastositoz, hipereozinofilik sendrom hastalıklarının tedavisinde kullanılır. Verilen ilaçların farklı miligramda tabletleri de mevcuttur.

Çizelge 4.18. Gefitinib İçeren İlaç Listesi
(<https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=1842> 11.03.2023)

Gefitinib İçeren İlaçlar			
İlaç Adı	mg	Tablet	Firma
GEFIRA	250	30	Teva
IRESSA	250	30	Astrazeneca

Çizelge 4.18' de verilen ilaçlar küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde kullanılır.

Çizelge 4.19. Pazopanib İçeren İlaç Listesi
(<https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=1503> 11.03.2023)

Pazopanib İçeren İlaçlar				
İlaç Adı	Tablet	mg	Firma	Etki Ettiği Hastalık
VOPAZZİ	30	200	Deva	İlerlemiş böbrek kanseri
VOPAZZİ	60	400	Deva	İlerlemiş böbrek kanseri
VOTRIENT	30	200	Novartis	İlerlemiş böbrek kanseri
VOTRIENT	60	400	Novartis	İlerlemiş böbrek kanseri

Çizelge 4.20. Aksitinib İçeren İlaç Listesi
(<https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=1648> 11.03.2023)

Aksitinib İçeren İlaçlar				
İlaç Adı	Tablet	mg	Firma	Etki Ettiği Hastalık
INLYTA	56	5	Pfizer	İlerlemiş böbrek kanseri

Verilen ilacın farklı miligramları mevcuttur.

Çizelge 4.21. Kabozantinib İçeren İlaç Listesi (<https://www.ilacabak.com/cabometryx-20-mg-film-kapli-tablet-24583> 11.03.2023)

Kabozantinib İçeren İlaçlar				
İlaç Adı	Tablet	mg	Firma	Etki Ettiği Hastalık
CABOMETRYX	30	20	Gen	İlerlemiş böbrek kanseri
CABOMETRYX	30	40	Gen	İlerlemiş böbrek kanseri
CABOMETRYX	30	60	Gen	İlerlemiş böbrek kanseri

Çizelge 4.22. Regorafenib İçeren İlaç Listesi
(<https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=1739> 11.03.2023)

Regorafenib İçeren İlaçlar			
İlaç Adı	Tablet	mg	Firma
STİVARGA	84	40	Bayer

Çizelge 4.22’te verilen ilaç metastatik kalın barsak kanseri, gastrointestinal stromal tümörler (GIST) ve karaciğer kanserinde etkilidir.

Çizelge 4.23. Sorafenib İçeren İlaç Listesi
(<https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=1301> 11.03.2023)

Sorafenib İçeren İlaçlar				
İlaç Adı	Tablet	mg	Firma	Etki Ettiği Hastalık
NEXAVAR	112	200	Bayer	Renal hücreli karsinom

Çizelge 4.24. Sunitinib İçeren İlaç Listesi
(<https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=667> 11.03.2023)

Sunitinib İçeren İlaçlar			
İlaç Adı	Kapsül	mg	Firma
SUNIKSA	14	50	Atabay
SUNUBIS	14	50	Nobel
SUTENT	14	50	Pfizer
SUTESGO	14	50	Deva

Çizelge 4.24’de verilen ilaçlar, metastatik renal hücreli karsinom, GIST, pankreatik nöroendokrin tümör tedavileri için kullanılır. İlaçların farklı mg’ ları mevcuttur.

Çizelge 4.25. Vemurafenib İçeren İlaç Listesi
(<https://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=1691> 11.03.2023)

Vemurafenib İçeren İlaçlar				
İlaç Adı	Tablet	mg	Firma	Etki Ettiği Hastalık
ZELBORAF	56	240	Roche	Melanom

Çizelge 4.25’te verilen ilaç sadece BRAF geni mutasyona uğramış hastalar için kullanılır (<https://www.medikaynak.com/kubkt/zelboraf-240mg-film-tablet-kt>).

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Parmak izi şekilleri kişiye özgüdür ve yaşam boyu değişmez (Galton, 1892). Parmak izi, eşsizlik, kararlılık ve tasnif edilebilme gibi özellikleriyle önemli bir kimliklendirme aracıdır. Aynı parmak izi desenlerinin iki kez oluşmadığı söylenebilir (Chockaian ve ark. 2013). Penrose ve Ohara (1973) parmak izinin benzersiz olduğunu, tek yumurta ikizlerinin bile parmak izinin aynı olmadığını, oluşan hasarların orijinali gibi onarıldığını belirtmiştir. Delice ve ark. (2014), günümüzde parmak izlerinin güvenlik alanının yanında biyolojik işlemler için (kalıtsal özellikleri, cinsiyet, nesil takibi, kan grubu) ve hatta kişilik analizi yapmak için bile kullanılmaya başlandığını ifade etmiştir.

Kanser tedavilerinde kullanılan ilaçlar nedeniyle el ayak sendromu denilen parmak izi kaybına neden olan bir yan etki oluşabilmektedir. El-ayak sendromu (EAS- HFS), el ve ayaklarda karıncalanma, rahatsız edici iğnelenme hissi ile kendini göstereteabilen Burgdorf sendromu olarak da bilinen, kemoterapötik ajanlara bağlı gelişen sık görülen bir deri tepkimesidir (Lou ve ark., 2016). Kanser hastalarının günlük yaşantılarını oldukça sıkıntıya uğratan bir hastalıktır.

Bu çalışmada el ayak sendromuna neden olan kanser ilaçları literatür taraması yapılarak araştırılmıştır. Araştırılan kanser ilaçlarının ortak noktasının doza bağlı olarak el ayak sendromuna sebep olduğu görülmüştür. İlaçlar karşılaştırılmalı olarak incelendi, spesifik olarak el ayak sendromuna neden olan ortak bir doz gözlenmedi. Her etken madde için el ayak sendromu dozu farklı olmakla birlikte aynı etken maddenin farklı kanser türünde farklı dozda el ayak sendromu oluşturduğu da gözlenmiştir. Dolayısıyla kullanılan ilaç dozları önemli olmakla beraber el ayak sendromuna neden olan spesifik bir dozdan bahsetmek pek mümkün değildir. Yapılan çalışmada her ilaçta dozun kişiye özgü etki ettiği gözlemlendi. Kişilerin biyokimya ve genetik yapısı el ayak sendromuna neden olan ilaç doz miktarı ve sonrasında oluşan el ayak sendromu derecesini etkilediği görüldü. Yine aynı şekilde genetik yapının ilaçlara direnç mekanizması geliştirdiği de gözlenmiştir. İlaç direnci oluşması nedeniyle kanser tedavileri sıkıntı yaşamaktadır. İlaç direnç mekanizmaları üzerine yapılan birçok çalışma mevcut ve birçoğu da devam etmektedir.

El ayak sendromunun bazı etken maddelerde birkaç hafta içinde bazılarında ise aylar sonra ortaya çıktığını belirten çalışmalar da mevcuttur.

Literatürde el ayak sendromu mekanizmasını keşfeden herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. İlaç mekanizmalarının el ayak sendromuna nasıl etki ettiği henüz net değil. Yaygın görüş kemoterapik ajanların epidermal hücrelere direkt toksik etkisi olduğu yönündedir. El ayak sendromu geri dönüşlü bir rahatsızlıktır. Doz azaltımı ya da ilacı keserek hasta eski durumuna dönebilmektedir.

El ayak sendromu mekanizmasına yönelik çalışmalar henüz istenilen düzeyde değildir. Bu konuda daha çok çalışma yapılarak mekanizma tespit edilirse, kullanılan ilaçları o mekanizmadan kurtaracak bir yöntem bulunabilir ve el ayak sendromunu engelleyebiliriz. Bu şekilde zaten kanser ile mücadele eden hastalara ilave bir rahatsızlığı ortadan kaldırmış oluruz.

KAYNAKLAR

- Alp, G. A.S., Bozca, F. 2019. Tirozin Kinaz Enzim İnhibitörü Yeni Bileşikler ve Yapı Aktivite İlişkilerinin Değerlendirilmesi. *FABAD J. Pharm. Sci.*, 44:(1) 65-78.
- Amirfallah, A., Çalıbaşı- Kocal, G., Ünal, O. Ü., Ellidokuz, H., Öztop, İ., Başbınar, Y., 2018. DPYD, TYMS and MTHFR Genes Polymorphism Frequencies in a Series of Turkish Colorectal Cancer Patients. *Journal of Personalized Medicine* 8, 45. <https://doi.org/10.3390/jpm8040045>
- 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 Treat Rev. Author manuscript; available in PMC.* <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.101912>
- Ashrafizadeh, M., Mirzaei, S., Hashemi, F., Zarrabi, A., Zobalian, A., Saleki, H., Sharifzadeh, S. O., Soleymani, L., Daneshi, S., Hushmandi, K., Khan, H., Kumar, A.P., Aref, A.Z., 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. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111824>
- Bakırel, T., Alkan, F. Ü. 2019. Antineoplastik İlaçlar. Sunum.
- Baskın, Y., Çalıbaşı, G. 2011. Kanser hastalarında farmakogenetik uygulamaları ve farmakoekonomi. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 68 (3): 152 – 164. [DOI ID: 10.5505/TurkHijyen.2011.77598](https://doi.org/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. *Arch Dermatol.* 44(10):1400-1402. [doi:10.1001/archderm.144.10.1400](https://doi.org/10.1001/archderm.144.10.1400)
- Baer, M. R., King, L. E., Wolff, S. N., 1985. Cytarabine-induced palmar-plantar erythema. *Anne Intern Med.* 102(4): 556. https://doi.org/10.7326/0003-4819-102-4-556_1
- Bayles, C. E., Hale, D.E., Konieczny, A., Anderson, V. D., Richardson, C. R., Brown, K. V., Nguyen, J. T., Hecht, J., Schwartz, N., Kharel, M. K., Amissah, F., Dowling, T. C., Nybo, S. E. 2023. Upcycling the anthracyclines: New mechanisms of action, toxicology, and pharmacology. *Toxicology and Applied Pharmacology* 459 <https://doi.org/10.1016/j.taap.2022.116362>
- Boussemart, L., Routier, E., Mateus, C., Opletalova, K., Sebille, G., Kamsu-Kom, N., Thomas, N., Vagner, S., Favre, M., Tomasic, G., Wechsler, J., Lacroix, L., Robert, C. 2013. Prospective study of cutaneous side-effects associated with the BRAF inhibitor vemurafenib: a study of 42 patients. *Annals of Oncology* 24: 1691–1697, [doi:10.1093/annonc/mdt015](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt015)
- 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. <https://doi.org/10.1002/ajh.23698>
- 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.

- Caronia, D., Martin, M., Sastre, J., Torre, J. D. L., Garcia- Saenz, J. A., Alonso, M. R., Moreno, L., Pide, G., Diaz- Rubio, E., Benitez, J., Gonzalez- Neira, A. 2011. A Polymorphism in the Cytidine Deaminase Promoter Predicts Severe Capecitabine- Induced Hand-Foot Syndrome. *Clinical Cancer Research*, 17 (7).
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-1741>
- 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, no. 3,425-39. DOI: 10.1200/JCO.1986.4.3.425
- Cihangiroğlu, B. (2005). Gözenekli yüzeyler üzerindeki parmak izlerinin görünüşüne hale getirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- 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.
<https://doi.org/10.1049/iet-ipr.2012.0399>
- Cohen, M. H., Dagher, R., Griebel, D. J., Ibrahim, A., Martin, A., Scher, N. S., Sokol, G. H., Williams, G. A., Pazdur, R. 2002. U.S. Food and Drug Administration Drug Approval Summaries: Imatinib Mesylate, Mesna Tablets, and Zoledronic Acid. *The Oncologist* 7:393-400 <https://doi.org/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.
<https://doi.org/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. <https://doi.org/10.3390/biom8040175>
- Cummins H., Midlo C. 1926. Palmar and plantar epidermal ridge configurations (dermatoglyphics) in european- americans. *Am. J. Phys. Antropol.* Cilt 9: 471-502.
<https://doi.org/10.1002/ajpa.1330090422>
- Chen, M., Chen, J., Peng, X., Xu, Z., Shao, J., Zhu, Y., Li, G., Zhu, H., Yang, B., Luo, P., He, Q. 2016. The contribution of keratinocytes in capecitabine-stimulated hand-foot-syndrome. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 49: 81-88.
<https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.12.001>
- Choueiri, T.K., Powles, T., Burotto, Escudier, B., Broun, M.T., Zurawski, B., Juarez, V.M.O., Hesieh, J.J., Basso, U., Shah, A.Y., Suarez, C., Hamzaj, A., Goh, J.C., Barrios, C., Richardet, M., Porta, C., Kowalyszyn, R., Feregrino, J.P., Żołnierek, J., Pook, D., Kessler, E.R., Tomita, Y., Mizuno, R., Bedke, J., Zhang, J., Maurer, M.A., Simşek, B., Ejzykowicz, F., Schwab, G.M., Apolo, A.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, sayfa 949-975), Nobel Tıp Kitabevi.
- Chun, C., Johnson J. 2021. 11 long-term side effects of chemotherapy. *Medical News Today*
<https://www.medicalnewstoday.com/articles/long-term-side-effects-of-chemotherapy>

- Çetin, D. A., Gündeş, E., Aday, U., Çiyiltepe, H., Değer, K. C., Duman, M. 2016. Metastatik Kolon Kanseri Tedavisinde Bevacizumab Sonrası İnce Barsak Perforasyonu: Nadir Bir Olgu. *Dicle Tıp Derg* 43 (1): 168-170
[doi: 10.5798/diclemedj.0921.2016.01.0661](https://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2016.01.0661)
- Daldal, Y. D., 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, Sayı 1*, 105-112. DOI: 10.19113/sdufenbed.582980. 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), Sayfa 652- 661.
<https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2010.07449.x>
- Delice, M., Duman, A., Özel, Ş.A. (2014, Temmuz). Parmak izi ile suç türü arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Akademik Bakış Dergisi*, Sayı 43.
- Demirdağ, H. G., Ayanoğlu, B. T., Armağan, B. Y. 2019. El-ayak sendromu ve el-ayak deri reaksiyonunun olgu serisi ile değerlendirilmesi. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereology* 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. *Case Reports*, 3: 354-7.
<https://doi.org/10.1016/j.jcdr.2017.03.017>
- El-Khoueiry, A.B., Hanna, D.L., Llovet, J., Kelley, R.K. 2021. Cabozantinib: An evolving therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer Treatment Reviews*, 98.
<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102221>
- Emadi, A., Jones, R. J., Brodysky, R. A. 2009. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nature Reviews Clin Oncology*, 6: 638-647.
<https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2009.146>
- Erdemoğlu, N., Şener, B., 2000. Taksan Sınıfı Bileşiklerin Antitümör Etkileri. *Ankara Ecz. Fak. Derg.* 29(1)77-90.
- Escudier, B. Gore, M., 2011. Axitinib for the Management of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Drugs R D*, 11 (2): 113-126.
- Fang, G., Tang, B., Liu, Z., Gou, J., Zhang, Y., Xu, H., Tang, X. 2014. Novel hydrophobin-coated docetaxel nanoparticles for intravenous delivery: In vitro characteristics and in vivo performance. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 60, Sayfa 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2014.04.016>
- Faulds H. 1880. On the Skin-furrows of the Hand *Nature* 22: 605
- Fırat, O., Yıldız, İ. 2020. Topoizomeraz Iı Enzim İnhibitörleri. *Ankara Ecz. Fak. Derg. / J. Fac. Pharm.* 44(2): 356-372, Doi: 10.33483/jfpau.696349
- Galton F. 1892. Fingerprints. *Macmillan and co. London.*
- 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.
<https://doi.org/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.
<https://doi.org/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. [https://doi.org/10.1016/S0306-3623\(99\)00022-1](https://doi.org/10.1016/S0306-3623(99)00022-1)
- 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, sayfa 1-6. <https://doi.org/10.1155/2012/812128>
- 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 cilt* 185 (1): sayfa 95–112. <https://doi.org/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. *Deü Tıp Fakültesi Dergisi Cilt* 25, Sayı 1: 05 – 14.
- 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 I*. <https://doi.org/10.1016/j.cpcr.2020.100021>
- Hande, K. R., 1998. Etoposide: Four Decades of Development of a Topoisomerase II Inhibitor. *European Journal of Cancer* (34): 10, 1514- 1521.
- Hoff, P. M., Valero, V., Ibrahim, N., Wiley, J., Hortobagyi, G. N. 1998. Hand-foot syndrome following prolonged infusion of high doses of vinorelbine. *American Cancer Society* (82): 5. 801-1000. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19980301\)82:5<965::AID-CNCR23>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19980301)82:5<965::AID-CNCR23>3.0.CO;2-Y)
- 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
- Jacobi, U., Waibler, E., Schulze, P., Sehoulı, J., Oskay-Özcelik, G., Schmook, T., Sterry, W., Lademann, J. 2005. Release of doxorubicin in sweat: first step to induce the palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome? *Ann. Onco.* 16, Sayfa 1210-1211. <https://doi.org/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*, Vol. 4, No. 1, 46-50. <https://doi.org/10.3816/CCC.2004.n.009>
- Karademir, L. D. 2015. Sisplatin Bağlı Böbrek Hasarının Erken Tespiti ve Teofilin Kullanımının Koruyucu Etkinliği. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Tıpta Uzmanlık Tezi.
- Kelly, R. J., Rixe, O. 2009. Axitinib (AG-013736). *Small Molecules İn Oncology*, Sayfa 33-44.
- Kurtan, M., Kurtoğlu, S., Melikoğlu, G., 2014. Kamptotesin. *Marmara Pharmaceutical Journal* 18: 85-100, 2014 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. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn389>
- Lou, Y., He, Y., Huang, H., Zhang, D., Wang, X., Ji, J., Liang, S. 2021. New frontiers against sorafenib resistance in renal cell carcinoma: From molecular mechanisms to predictive biomarkers. *Pharmacological Research*, 170. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105732>

- Lou, Y., Wang, Q., Zhemg, J., Hu, H., Liu, L., Hong, D., Zeng, S. 2016. Possible Pathways of Capecitabine-Induced Hand–Foot Syndrome. *Chem. Res. Toxicol*, 29, 1591–160. <https://doi.org/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: 244–250.
- Meulen, L. J. (1955). False Fingerprints: A New Aspect. *Journal of Criminal Law. Criminolog & Police Science*, 46(1), 122-128.
- Milano, G., Grimaldi, M., Mari, M., Lassalle, S., Formento, J., Froncoual, M., Lacour, J., Hofman, P. 2008. Candidate Mechanisms for Capecitabine- Related Hand- Foot Syndrome. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 88-95. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2008.03159.x>
- Munehiro, A., Yoneda, K., Nakai, K., Demitsu, T., Moriue, T., Moriue, J., Yokoi, I., Fujita, N., Matsuura, N., Ishikawa, S., Yokomise, H., Kubota, Y. 2010. Bevacizumab-induced hand-foot syndrome: circumscribed type. *British Journal of Dermatology* 162, sayfa 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. <https://doi.org/10.3390/genes12071096>
- McLellan, B., Ciardiello, F., Lacouture, M.S., Segart, S., Cutsem, E.V., 2017. Regorafenib-associated hand–foot skin reaction: practical advice on diagnosis, prevention, and management. *Annals of Oncology*, 26: 2017–2026. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv244>
- Mross, K., Frost, A., Steinbild, S., Hedbom, S., Büchert, M., Fsol, U., Unger, C., Kratzschmar, J., Heinig, R., Boix, O., 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. *Clin Cancer Res*; 18(9): 2658-2667. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1900>
- Naji, A. W., Mazen, A. J., Abood, B. T. & Mutaz, A. A. Q. (2010). Evaluation of the Relationship Between Fingerprints and Blood Groups in Yemen Population. *Yemeni Journal of Medical and Health Research*, 2(1-2), 97-105. <https://search.emarefa.net/detail/BIM-285506>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2023.01.081>
- Neumann, C. (2012). Fingerprints at the Crime-scene: Statistically Certain, or Probable? *Significance*, 9(1), 21-25. <https://doi.org/10.1111/j.1740-9713.2012.00539.x>
- Nguyen, L., Chapel, S., Tran, B. D., Lacy, S. 2019. Cabozantinib exposure–response analyses of efficacy and safety in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J. Pharmacokinet Pharmacodyn*, 46, Sayfa 577 – 589. <https://doi.org/10.1007/s10928-019-09659-y>
- O'Brien, M. E. (2008). Single-agent treatment with pegylated liposomal doxorubicin for metastatic breast cancer. *Anti Cancer Drugs* 19(1), Sayfa 1-7. DOI: 10.1097/CAD.0b013e3282f14a00
- Okajima, M. 1975. Development of dermal ridges in the fetus. *Journal of Medical Genetics* 12, 243. <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.12.3.243>

- Ölgen, S., Şentürk, A. M., 2021. Tirozin Kinaz İnhibitörü Bileşiklerin Tasarımı ve Antikanser Etki Mekanizmaları. *FABAD J. Pharm. Sci.*, 46, 2, 159-178.
- Öneç, B., 2016. Sitozin Arabinozid (ARA-C) İlişkili Nörotoksisite. *Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics* 9(3):110-3
- Osoro, I., Sharma, A., Amir, M., Vohra, M., Kumar. R., Kumar, H., Zargar, A., Bangar, H. 2022. Prevention and management of anthracycline induced cardiotoxicity: A review. *Health Sciences Review* 5. <https://doi.org/10.1016/j.hsr.2022.100070>
- Özdoğan, M., 2021. Akut miyeloid lösemi tedavisi için lipozomal ilaç Vyxeos FDA onayı aldı. 15.02.2023, 23:52 <https://www.drozdogan.com/akut-miyeloid-losemi-tedavisi-icin-lipozomal-ilac-vyxeos-fda-onayi-aldi/>
- Pajk, B., Cufer, T., Canney, P., Ellis, P., Cameron, D., Blot, E., Vermorken, J., Coleman, R., Marreaud, S., Bogaerts, J., Başaran, G., 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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.03.013>
- Paul, M.K., Mukhopadhyay, A.K. (2004). Tyrosine kinase-Role and significance in cancer, *International Journal of Medicinal Science*, 1(2), 101-115.
- Pawson T. (2002). Regulation and targets of receptor tyrosine kinases, *European Journal of Cancer* (38) 5: 3-10.
- Penrose L. S., O'hara P. T. (1973). The Development of the Epidermal Ridges. *J Medi Genet*, 10, 201- 208. <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.10.3.201>
- Pemovska, T., Johnson, E., Kontro, M., Repasky, G. A., Chen, J., Wells, P., Cronin, C. N., McTigue, M., Kallioniemi, O., Porkka, K., Murray, B. W., Wennerberg, K. 2015. Axitinib effectively inhibits BCR-ABL1(T315I) with a distinct binding conformation. *Nature* 519, Sayfa 102-105.
- Petridis, G. 2011. Parmak İzlerinden Elde Edilen DNA'nın Mini STR Tekniği ile İncelenmesi. Doktora Tezi, İÜ Adli Tıp Enstitüsü.
- Pick, A.M., Neytsrom, K.K. 2012. Pazopanib for the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clinical Therapeutics*, 34-(3) sayfa 511-520. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.01.014>
- Poyraz, R. (2005, Aralık). *Adli Bilimler Dergisi Cilt: 4*, Sayı: 4
- Razis, E., Karina, M., Karanastassi, S., Fountzilas, G. 2006. Three case reports of Hand-Foot Syndrome with gefitinib. *Cancer Investigation* (26) sayı 5, sayfa 514-516. DOI: [10.1080/07357900600814847](https://doi.org/10.1080/07357900600814847)

- Roberts C., Mateus C., Spatz A., Wechsler, J., Escudier, B. 2009. Dermatologic symptoms associated with the multikinase inhibitor sorafenib. *J Am Acad Dermatol* 60:299-305. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.06.034>
- Rooseboom, M., Commandeur, J. N. M., Vermeulen, N. P. E. 2004. Enzyme-Catalyzed Activation of Anticancer Prodrugs. *Pharmacol Rev.* 56: 53–102. <https://doi.org/10.1124/pr.56.1.3>
- Sabuncuoğlu, S., Özgüneş, H. 2011. Sisplatin Toksisitesi: Oksidatif Stresin Önemi ve Antioksidanların Etkisi. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt: 74, Sayı 1.*
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2023.102016>
- Saji, S., Toi, M., Morita, S., Iwata, H., Ito, Y., Ohno, S., Kobayashi, T., Hozumi, Y., 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](https://doi.org/10.1159/000113062)
- Sennino, B., Oonuma, T. I., Wei, Y., Naylor, R. M., Williamson, C. W., Bhagwandin, V., Tabruyn, S. P., You, W. K., Chapman, H. A., Christensen, J. G., Aftab, D. T., 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 Canser Research*, 2(3): sayfa 270- 287. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-11-0240>
- Sevinçli, Z. Ş. 2019. Farmasötik Kimya IV Ders Notları. Van YYÜ Eczacılık Fakültesi.
- Sibaud, V., Dalenc, F., Chevreau, C., Roche, H., Delord, J.P., Mourey, L., Lacaze, J.L., Rahhali, N., Taieb, C. 2011. HFS-14, a Specific Quality of Life Scale Developed for Patients Suffering from Hand–Foot Syndrome. *Onkolog*, 16, s. 1469-1478. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0033>
- Singh, A., Xu, Y. J., 2016. The Cell Killing Mechanisms of Hydroxyurea. *Genes* 7(11): 99 <https://doi.org/10.3390/genes7110099>
- Song, Z., Tian, F., Feng, S., Shi, L., Chen, X., Liu, X., Wang, M., Qi, Y., Hui, T., Fu, Y. 2022. Pegylated liposomal doxorubicin- induced hand foot syndrome predicted by serum metabolomic profiling and preyented by calcium dosebilate. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 3:688-690. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.02.079>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2019.08.003>
- Sunakawa, Y., Furuse, J., Okusaka, T., Ikeda, M., Nagashima, F., Ueno, H., Mitsunaga, S., Hashizume, K., Ito, Y., 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](https://doi.org/10.1007/s10637-013-9953-8)
- Şahin, Ç., Terek, M.C., Özşaran, A., Dikmen, Y., Karabulut, B. 2011. Lipozomal Doksorubisin ile İlişkili Palmar- Plantar Eritrodizestesi (El Ayak Sendromu): Olgu Sunumu ve Derleme. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, Cilt 8, Sayı 1, Sayfa 62.* DOI: [10.5505/tjod.2011.87059](https://doi.org/10.5505/tjod.2011.87059)

- Tang, W., Chen, Z., Zhang, W., Cheng, Y., Zhang, B., Wu, F., Wang, Q., Wang, S., Rong, D., Reiter, F. P., Toni, E. N., Wang, X. 2020. The mechanisms of sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma: theoretical basis and therapeutic aspects. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 5:87. <https://doi.org/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
- Tunçbilek, M. 2018. Antikanser İlaçlar. Sunum
- Turaçlı, İ.D., 2017. Malign Melanom Oluşum ve İlerleme Sürecinde Gözlenen Bazı Moleküler Değişimler. *Turk J Dermatol*, 11:184-8. 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: 384-6. <https://doi.org/10.1016/j.jcdr.2017.06.001>
- Waller, C. F., 2018. Imatinib Mesylate. *Small Molecules in Hematology* 212, 1-27. https://doi.org/10.1007/978-3-319-91439-8_1
- Welker, M.W., Lubomierski, N., Gog, C., Hermann, E., Engels, K., Vogl, T. J., Bechstein, W. O., Zeuzem, S., Trojan, J. 2010. Efficacy and Safety of Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma Under Daily Practice Conditions. *Journal of Chemotherapy* 22: 205-211. <https://doi.org/10.1179/joc.2010.22.3.205>
- Wen, C., Li, Y., Huang, Y., Wang, N., He, S., Bao, M., Zhou, H., 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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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, <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.175288>
- Yokomichi, N., Nagasawa, T., Coler-Reilly, A., Suzuki, H., Kubota, Y., Yoshioka, R., Tozawa, A., Suzuki, N., Yamaguchi, Y. 2013. Pathogenesis of Hand-Foot Syndrome induced by PEG-modified liposomal Doxorubicin. *Human Cell*, 26:8-18. <https://doi.org/10.1007/s13577-012-0057-0>
- Yoshida, Y., Sasaoka, S., Tanaka, M., Matsumoto, K., Inoue, M., Satake, R., Shimada, K., Mukai, R., Suzuki, T., Iwata, M., Goto, F., Mori, T., Mori, K., Yoshimura, T., Nkamura, M. 2022. Analysis of drug-induced hand-foot syndrome using a spontaneous reporting system database. *Ther Adv İlaç Saf*. 13. doi:10.1177/20420986221101963.
- Zhang, J., Yang, P.L., Gray, N.S. (2009). Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. *Nature Reviews Cancer*, 9, 1, 28-39.
- 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. <https://doi.org/10.3727/096504019X15605078731913>
- Zhang L, Zhou Q, Ma L, Wang, Y. 2011. Meta-analysis of dermatological toxicities associated with sorafenib. *Clinical and Experimental Dermatology*; 36:344-50. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2011.04060.x>

- Zhu, L., Chen, L. 2019. Progress in research on paclitaxel and tumor immunotherapy. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 2-11.
<https://doi.org/10.1186/s11658-019-0164-y>
- Zühlke, R.L. 1974. Erythematous eruption of the palms and soles associated with mitotane therapy. *Dermatologica*, 148, sayfa 90-92. DOI: [10.1159/000251603](https://doi.org/10.1159/000251603)

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Sara ÖĞRETİCİ ORAL
Doğum Yeri ve Tarihi : Erzurum-1992
Yabancı Dil : İngilizce

Eğitim Durumu
Lise : Nuri Erbak Anadolu Lisesi Yıldırım-BURSA
Lisans : Bursa Uludağ Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi,
Biyoloji Bölümü Nilüfer-BURSA
Yüksek Lisans : Bursa Uludağ Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü
Kriminalistik Anabilim Dalı Nilüfer-BURSA

Çalıştığı Kurum/Kurumlar : Uludağ Koleji, Simya Koleji, Uzman Kariyer Eğitim Kurumları, Pegem Akademi

İletişim (e-posta) : saraogretici12@gmail.com

Yayımları :
Sara Öğretici ORAL, Egemen DERE, Overview of Cancer Drugs Causing Fingerprint Loss. 2nd International Multidisciplinary Cancer Research Congress *Short talk 11*, 21-24 July 2022 Giresun – Turkey.