

T.C.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

**KEMOTERAPOTİK KULLANIMINA BAĞLI KUTANÖZ
YAN ETKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Zeynep UTLU

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Handan BİLEN

ERZURUM-2017

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

İLGİ : 21.12.17 tarih ve 1700354884 sayılı yazınız.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Aratırma Görevlisi Dr. Zeynep UTLU'nun " Kemoterapotik Kullanımına Bağlı Kutanöz Yan Etkilerin Değerlendirilmesi " konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, Prof.Dr. Şevki ÖZDEMİR, Prof.Dr. Necmettin AKDENİZ, Yrd.Doç.Dr. Handan BİLEN 22.12.2017 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

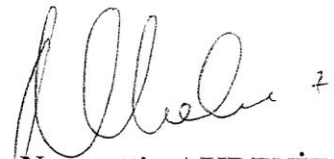
Bilgilerinize arz ederiz.


Prof.Dr. Şevki ÖZDEMİR
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları
Anabilim Dalı Başkanı
JÜRİ BAŞKANI
22.12.2017

Yrd.Doç. Handan BİLEN

JÜRİ ÜYESİ
22.12.2017




Pof.Dr. Necmettin AKDENİZ
İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
JÜRİ ÜYESİ
22.12.2017

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kanser	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etiyoloji.....	4
2.1.4. Tedavi Yöntemleri	5
2.2. Klasik Kemoterapi İlaçları	7
2.2.1. Alkilleyici Ajanlar.....	9
2.2.2. Antimetabolitler	10
2.2.3. Antrasiklin ve Antitümör Antibiyotikler.....	10
2.2.4. Alkaloidler.....	11
2.2.5. TopoizomeraZ İnhibitörleri	11
2.3.1. Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör (EGFR) İnhibitörleri.....	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ.....	46
KAYNAKLAR	47
EKLER.....	57

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Antineoplastik İlaçlar	8
Tablo 2. Klasik Kemoterapi İlaçlarının Kutanöz Yan Etkileri.....	9
Tablo 3. Setuksimab kutanöz yan etkiye göre doz rehberi.....	13
Tablo 4. Panitumumab kutanöz yan etkiye göre doz rehberi.	14
Tablo 5. Erlotinib kutanöz yan etkiye göre doz rehberi	14
Tablo 6. Akneiform döküntü şiddeti	15
Tablo 7. Vemurafenib'in döküntü şiddetine göre doz ayarı.....	17
Tablo 8. Dabrafenib'in döküntü şiddetine göre doz ayarı.....	18
Tablo 9. Lapatinib'in döküntü şiddetine göre doz ayarı.....	19
Tablo 10. Hastaların cinsiyete göre sosyodemografik özellikleri	28
Tablo 11. Çalışmamızdaki hastalarda görülen yan etkiler ve hasta sayıları.....	30
Tablo 12. En sık görülen yan etkilerin gruplar arası karşılaştırması.....	31
Tablo 13. Çalışmamızda en az görülen yan etkilerin ilaç dağılımı	33
Tablo 14. Hedefe yönelik ilaçlar ve izlenen yan etkiler.....	34

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Setuksimab ilişkili akneiform erüpsiyon	35
Şekil 2. Nilotinib ilişkili büllöz dermatit	35
Şekil 3. Aksitinib ilişkili inflama aktinik keratoz	35
Şekil 4. Nilotinib ilişkili kronik GVHH.....	35
Şekil 5. Trastuzumab ilişkili kutanöz pigmentasyon.....	35
Şekil 6. Trastuzumab ilişkili likenoid erüpsiyon	35
Şekil 7. Sorefanib ilişkili mukozal pigmentasyon	35
Şekil 8. Ritüksimab ilişkili mukozit.....	35
Şekil 9. Lapatinib ilişkili palmoplantar eritrodizestezi.....	36
Şekil 10. Pertuzumab ilişkili palmoplantar eritrodizestezi	36
Şekil 11. Klorambusil ilişkili paraneoplastik pemfigus	36
Şekil 12. Erlotinib ilişkili generalize pruritus	36
Şekil 13. Doksorubisin ilişkili psödoskleroderma	36
Şekil 14. Doksorubisin ilişkili psödoskleroderma	36
Şekil 15. 5 FU ilişkili psöriaziform akral hiperkeratoz	36
Şekil 16. Paklitaksel ilişkili psöriaziform plaklar	36
Şekil 17. Vinkristin ilişkili psöriaziform plaklar	36
Şekil 18. Nilotinib ilişkili selülit.....	37
Şekil 19. Sisplatin ilişkili telenjektazi	37
Şekil 20. Doksorubisin ilişkili melanoşi striata	37
Şekil 21. Pertuzumab ilişkili ungiumlarda onikomadezis.....	37
Şekil 22. 5-FU ilişkili diskolorasyon ve total distrofi.....	37
Şekil 23. İmatinib ilişkili pitting ve diskolorasyon.....	37
Şekil 24. Kapesitabin ilişkili periungal hipertrofik granülasyon dokusu.....	37
Şekil 25. Sorafenib kullanan hastada yaygın vaskülitik lezyonlar	38

TEŞEKKÜR

Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dal'ında bulunduğum süre içerisinde uzmanlık eğitimimde değerli bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemde katkıları bulunan başta Ana Bilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Şevki ÖZDEMİR olmak üzere hocalarım Sayın Prof. Dr. Necmettin AKDENİZ'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. Mehmet MELİKOĞLU'na, Sayın Yrd. Doç. Dr. Erdal PALA'ya teşekkürlerimi sunuyorum.

Deri ve Zührevi Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince ve yaptığım tez çalışmalarım sırasında bana destek ve yön vererek değerli yardımlarda bulunan Sayın Yrd. Doç. Dr. Handan BİLEN 'e teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim boyunca yanımda olan ve mutluluğumu olduğu kadar üzüntümü de paylaşan asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Eğitimim süresince birlikte olduğum hemşirelerimiz, sekreterlerimiz ve klinik personeline dostlukları ve yardımları için teşekkür ediyorum.

Tanıştığım ilk günden itibaren beni destekleyen en iyi ve en kötü günümde yanımda olan sevgili eşim Mustafa' ya ve aileme teşekkür ederim.

Dr.Zeynep UTLU

ÖZET

Kemoterapotik Kullanımına Bağlı Kutanöz Yan Etkilerin Değerlendirilmesi

Giriş: Kanser dünya genelinde giderek artan bir sağlık problemi haline gelmeye başlamıştır ve bu durum ciddi bir yük oluşturmakla birlikte önemli kayıplara yol açmaktadır. Kanser istatistiklerine göre Dünya’da 14,1 milyon yeni kanser vakası görülmüş ve 8,2 milyon kansere bağlı ölüm raporlanmıştır. Kanser tedavisinde cerrahi, radyoterapi, kemik iliği nakli, alternatif tıp teknikleri sıklıkla uygulanan yöntemler olarak sayılabilir. Primer korunma üstünde ilk durulan konu olup erken tanı alan hastalarda da cerrahi tedavi ile küratif tedavi şansı olabilmektedir. Ancak cerrahi şansı olmayan ve ileri evrede olan kanserlerde son yıllarda daha çok geliştirilmiş olan ve hastaların tedavi şansını arttıran kemoterapi öne çıkmaktadır. Bu tedavilerin hastalığı tamamen ortadan kaldırma şansı yüksek olmasa bile hastalığın şiddetinde azalma, hastanın kliniğinde düzelme yaratmaktadır. Klasik kemoterapi tedavilerinde tedavi hedefe özgü olmadığı için en çok karşılaşılan ve tedaviyi zorlaştıran şüphesiz yan etkiler olmuştur ve oldukça sık izlenmiştir. Son dönemlerde hedefe yönelik tedaviler geliştirilmiş ve yan etkiler azaltılmış olmasına rağmen bu yan etkiler tamamen ortadan kalkmamış ve halen bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu yan etkilerden de en sık karşılaşılan dermatolojik yan etkilerdir.

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız bahsi geçen yan etkilerin tanımlanması ve sınıflandırılmasına katkı sağlamaktır. Kemoterapi tedavisi alan ve dermatoloji kliniğimize yan etkiler nedeniyle başvuran hastalar aldıkları tedaviye göre gruplandırılıp bu yan etkilerin raporlanarak bu konuda açığın kapanmasına katkıda bulunmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Nisan 2016-Aralık 2016 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine yönlendirilen ve kemoterapi tedavisi alan 18 yaş üstü hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden 128 hasta alındı. Hastaların kullandıkları kemoterapik ilaç bilgisi not edildi. Kullanılan ilaca göre öncelikle

klasik kemoterapi ilacı kullanan hastalar ve hedefe yönelik ilaç tedavisi alanlar olmak üzere iki grup oluşturuldu. Daha sonra alt gruplandırmalar oluşturularak not edildi.

Bulgular: En sık görülen yan etki kserozis oldu. Hastaların %72,7'sinde (93 hasta) kserozis izlendi. Diğer sık görülen yan etkiler; 64 hastada (%50) alopesi, 63 hastada (%49,2) pruritus, 34 hastada (%26,6) mukozit, 30 hastada (%23,4) cilt pigmentasyonu, 35 hastada (%27,3) palmar plantar eritem izlenmiştir. En az görülen yan etkiler ise; AraC kulaklar, epidermal distrofi ve akut graft versus host hastalığı sadece birer hastada izlendi.

Sonuç: En sık görülen yan etkiler açısından klasik kemoterapi ilaçlarını kullanan ve hedefe yönelik tedavi alan hasta grubu karşılaştırıldı. Yapılan analizde gruplar arasında hiçbir yan etki açısından anlamlı düzeyde fark saptanmadı. Tüm sık görülen yan etkilerin iki grupta da birbirlerine yakın sıklıkta görüldü. En fazla fark cilt pigmentasyonunda izlendi. Cilt pigmentasyonu klasik kemoterapi tedavisi alan grupta 26 (%27,7) hastada görülürken, hedefe yönelik tedavi alan grupta 4 (11,8) hastada görüldü. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi (p:0,061).

ABSTRACT

Evaluation of Cutaneous Side Effects Due to Chemotherapeutic Drugs Use

Introduction: Cancer has recently become an increasing health problem throughout the world and this situation causes both a serious burden and also significant losses.

According to the cancer statistics, around 14,1 million of incidences have been seen and 8,2 millions of death number based on cancer have been reported. Radiotherapy, transplantation of bone marrow, alternative medical techniques are frequently applied methods in order to treat cancer.

The primary protection is the first matter emphasized and may be a curative treatment chance by the surgery for the early diagnosed patients. Yet, the chemotherapy which increases the treatment possibility has recently become prominent for the cancer cases who do not have any surgery chance and severe level.

Even so these treatments may not eradicate the the disease as a whole, these may occur alleviation of severity of disease and amelioration of clinic of patients. There are some side effects which make the treatment difficult and are met the most frequently in the classical chemotherapy tratments because the treatment is not special to the target and undoubtedly these are observed very frequently.

The treatments have been recently developed to the target and despite the fact that the side effects have been eased, but not removed completely and stand still a problem. The dermatological ones are the most encoutered side effects.

Aim: In this study, we has aimed to define the side effects mentioned and contibute those to be classified. The patients who are treated with chemotherapy and applied to our dermatology clinics for the side effects have been classified to the treatments and closing the deficiency in this area has been aimed by reporting these side efefcts.

Material and Methods: The patients older than 18 years, who are channelled to the outpatient clinic of Dermatological and Veneeral Diseases of Faculty of Medicine in the Atatürk University and treated with chemotherapy, have been included to this study between the April and December 2016. 128 volunteer patients have been taken to this study. The chemotherapical medicine information was noted. According to the medicines used, the patients have been classified mainly under two groups as the patients used the classical chemotherapy and target-oriented medicines. Later on, some subgroups were constituted.

Findings: Xerosis was the most frequent side effect. Xerosis was observed at 72,7% of the patients (93 patients). The other frequent side effects observed were alopecia (64 patients, 50%), pruritus (63 patients, 49,2 %), mucositis (34 patients, 26,6 %), skin pigmentation (30 patients, 23,4 %), palmarplantar erythema (35 patients, 27,3 %). The least observed side effects were AraC ears, epidermal dystrophy and acute graft-versus-host syndrome with only one patient for each.

Result: The patient groups who used classical chemotherapy and target-oriented medicines were compared in terms of the most frequent side effects. According to the analysis, there was not observed any significant difference between the groups in terms of side effects. All the most frequent side effects were observed closely at the two groups. The most difference was observed from skin pigmentation. Skin pigmentation was observed from 26 patients taken the classical chemotherapy medicine (27,7 %), 4 patients taken the target-oriented medicine (11,8 %). However, this difference had not statistically important ($P:0,061$).

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser en basit tanımıyla hücre büyümesi ve çoğalmasının kontrolsüz bir şekilde gerçekleşmesi sonucu ölüme kadar giden ciddi sonuçlara yol açabilen bir hastalıktır [1]. Kanser primer olarak yaşlıların hastalığıdır. Son 30 yılda ortalama yaşam ömrünün artması ve aynı zamanda tanı yöntemlerinin gelişmesi ile beraber kanser tanısı alan hastaların sayısı da artmıştır [2]. Kanser dünya genelinde giderek artan bir sağlık problemi haline gelmeye başlamıştır ve bu durum ciddi bir yük oluşturmakla birlikte önemli kayıplara yol açmaktadır. Kanser istatistiklerine göre Dünya’da 2012 yılında 14,1 milyon yeni kanser vakası görülmüş ve 8,2 milyon kansere bağlı ölüm raporlanmıştır [3]. Kanser tanılarındaki bu artışın devam etmesi durumunda 2030 yılında yıllık 22 milyon yeni vaka sayısına çıkması tahmin edilmektedir [3]. Ülkemizde de durum benzer bir boyuttadır. Türkiye’de kardiyovasküler hastalıklardan sonra en sık raporlanan ölüm sebebi kanserdir [4]. Türkiye’de TÜİK (Türkiye İstatistik Kurumu) verilerine göre en sık görülen ilk üç kanser türü sırasıyla kadınlarda meme, tiroid ve kolorektal kanserler, erkeklerde akciğer, prostat ve kolorektal kanserler olmuştur [4].

Kanser hastalığının sıklığında olan artış ve yüksek mortalite durumu bu hastalıktan korunma, erken tanı ve tedavi konusunda araştırmalara ihtiyaç doğurmuştur. Kanser tedavisinde asıl amaç hastalığı tamamen tedavi etmektir. Fakat hastalığın evreleri, tümörün yapısı, ne kadar metastaz yapmış olduğu tedavi amacını değiştirebilmektedir ve tedavi, hastalığı kontrol altına almak, hastanın yaşam kalitesini artırmak ve yaşamını uzatmak amacı ile de yapılmaktadır. Kanser tedavisinde cerrahi, radyoterapi, kemik iliği nakli, alternatif tıp teknikleri sıklıkla uygulanan yöntemler olarak sayılabilir. Primer korunma üstünde ilk durulan konu olup erken tanı alan hastalarda da cerrahi tedavi ile küratif tedavi şansı olabilmektedir. Ancak cerrahi şansı olmayan ve ileri evrede olan kanserlerde son yıllarda daha çok geliştirilmiş olan ve hastaların tedavi şansını arttıran kemoterapi öne çıkmaktadır. Bu tedavilerin hastalığı tamamen ortadan kaldırma şansı yüksek olmasa bile hastalığın şiddetinde azalma, hastanın kliniğinde düzelme yaratmaktadır. Klasik kemoterapi tedavilerinde tedavi hedefe özgü olmadığı için en çok karşılaşılan ve tedaviyi zorlaştıran şüphesiz yan etkiler olmuştur ve oldukça sık izlenmiştir [5, 6].

Bu yan etkiler hastalığın patogeneğinde etkili hücre sistemlerinin spesifik olarak hedef alınacağı ve bu şekilde yan etkilerin azaltılacağı farklı tedavi protokollerinin geliştirilme ihtiyacını ortaya koymuştur. Buna yönelik son dönemlerde hedefe yönelik tedaviler geliştirilmiş ve yan etkiler azaltılmış olmasına rağmen bu yan etkiler tamamen ortadan kalkmamış ve halen bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. En sık karşılaşılan yan etkiler dermatolojik olanlardır [5, 6]. Yan etkilerin şiddetine göre tedavinin dozu azaltılabilir, tedaviye ara verilebilir veya tedavi sonlandırılmak zorunda kalınabilir [6]. Bu durum bu yan etkilerin tanımlanması, önceden öngörülmesi ve tedavi başlangıcında buna yönelik bir tedavi planının yapılması gerektiğini gözler önüne sermektedir. Ayrıca bu tedavi protokollerinin yakın zamanda uygulamaya geçmiş olmasından dolayı bu konuda yeterli bilgi birikimi bulunmamaktadır. Bu konuda yapılacak çalışmalar bu yan etkilerin tanımlanması ve tedavi başlangıcında bu yan etkilerin öngörülüp önlem alınmasında şüphesiz önemi bir katkı sağlayacaktır.

Bu konuda yeterli bilgiye ulaşılması durumunda dermatoloji ve onkoloji uzmanlarının işbirliği içinde çalışması ile yan etkilerin önüne daha erken geçilebilecektir. Neticede tedaviye ara verilmesi veya sonlandırılmasının önüne geçilmesi tedavi başarısını arttırmış olacaktır. Dolaylı olarak hastanın yaşam kalitesinde çok önemli oranda iyileşme sağlanmış olacaktır.

Bu çalışmadaki amacımız kemoterapi ajanlarının kullanımına bağlı gelişen dermatolojik yan etkilerin tanımlanması ve sınıflandırılmasına katkı sağlamaktır. Kemoterapi tedavisi alan ve dermatoloji kliniğimize yan etkiler nedeniyle başvuran hastaların aldıkları tedaviye göre gruplandırılıp bu yan etkilerin raporlanarak bu konudaki bilincin artmasına katkıda bulunmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser

2.1.1. Tanım

Kanser, bazı genetik ve metabolik yollarda meydana gelen hasar sonucu hücrelerin kontrolsüz çoğalması olarak tanımlanmaktadır [2]. Amerika’da ve aynı şekilde Türkiye’de ölüme en sık sebep olan hastalık kanser olmuştur [4, 7]. Mortalite ve morbiditesinin yüksek olmasından dolayı belki de toplumda en çok korkulan ve çekinilen hastalık kanser olmuştur.

2.1.2. Epidemiyoloji

Dünya genelinde 2008 yılında 12,7 milyon yeni kanser vakası ve 7,6 milyon kansere bağlı ölüm gerçekleşmişken bu sayılar 2012 yılında 14,1 milyon yeni kanser vakasına ve 8,2 milyon kansere bağlı ölüme yükselmiştir [8]. Bu artışın devam etmesi durumunda 2025 yılında 19,3 milyon, 2030 yılında 22 milyon yeni vaka gibi bir rakamla karşı karşıya kalınacağı tahmin edilmektedir [3, 8]. Türlerine bakıldığında dünyada en çok tanı konulan kanserler; akciğer (%13), meme (%11,9) ve kolon kanseri (%9,7) iken, kansere bağlı ölümler açısından durum akciğer (%19,4), karaciğer (%9,1) ve mide kanseri (%8,8) şeklindedir [8]. Bu konudaki diğer dikkat çekici konu ise hem kanser vakalarının (%56,8) hem de kansere bağlı ölümlerin (%64,9) büyük çoğunluğunun gelişmiş ülkelerde görülmesidir [8]. Mevcut istatistiklere göre Amerika’da üç kişiden biri hayatlarının bir döneminde kanser tanısı almaktadır [7]. Amerika Birleşik Devletleri’nde Amerikan Kanser Derneği verilerine göre bir yılda kanser teşhisi konan vakaların %33’lük kısmı ölümlle sonuçlanmıştır [9].

Yeni kanser vakaları ve kansere bağlı ölüm sayıları artmasına rağmen kanserin mortalite oranının yıllar içinde azalmış olduğunu görmekteyiz. Ölüm oranlarına göre 1991 ve 2009 yılı verileri karşılaştırıldığında yaklaşık %20 düşüş görülmüştür [7]. Bu düşüş en sık görülen 4 kanser türünde (akciğer, kolorektal,

meme, prostat) daha belirgin izlenmiştir [7]. Bu düşüşün sebebi şüphesiz erken tanı imkanlarının yaygınlaşması, farkındalığın oluşması ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemeye bağlıdır.

2.1.3. Etiyoloji

Kansere sebep olma açısından suçlanan birçok faktör mevcuttur. Bunların çoğu kişisel ve çevresel faktörlerdir ve değiştirilebilir etkenlerdir.

Sigara: Sigara kansere bağlı ölümlerin en sık sebebi olup değiştirilebilir bir etkidir. Amerika’da kansere bağlı ölümlerin en az %30’unun sigarayla ilişkili olduğu tahmin edilmektedir [7]. En az 15 kanser türünün sigarayla ilişkisi olduğuna dair kanıtlar vardır [7]. Bunlardan en dikkat çeken akciğer kanseridir. Akciğer kanserlerinin %80’i sigara içen kişilerde ortaya çıkmaktadır [7]. Dünya’da yaklaşık 1,3 milyar sigara içen insan olduğu tahmin edilmektedir ve erkeklerde sıklığın daha fazla olduğu bilinmektedir [10].

Radyasyon: Kanser konusunda diğer bir faktör radyasyon olup sigara gibi değiştirilebilir veya önlenabilir bir faktördür. Radyasyonun ortaya çıkardığı karsinojenik etkiler; gen amplifikasyonları, kromozom translokasyonları ve nokta mutasyonları sonucu gelişen onkogen aktivasyonu, kromozom delesyonları, tümör baskılayıcı gen kayıpları ile serbest radikal oluşumu mekanizmalarıyla gelişir [11]. Bu durumla en çok tanısal amaçlı yapılan bilgisayarlı tomografi görüntülemelerinde rastlanmaktadır. Radyasyon dozuna ve maruz kalınan yaşa bağlı olarak bu görüntülemeler kişinin hayatı boyunca kanser hastalığına yakalanma riskini arttırmaktadır [7]. Bundan dolayı tomografi dozunun mümkün olduğunca düşük tutulması büyük önem arz etmektedir.

Genetik: Kişinin genetik yapısı gerek çevresel faktörlere verdiği yanıt, gerekse kanser gelişmesine yatkın olmasını sağlaması nedeniyle kanser oluşumunu etkileyen faktörlerden biridir. Bazı genlerin (onkogenler, tümör baskılayıcı genler, risk modifiye edici genler) diziliminde meydana gelen bozukluk kanser riskinde artış ortaya çıkarmakta ve bu genler kalıtsal olarak aktarılabilmektedir. En sık

karşılaşılan kanserlerden olan meme ve kolorektal kanserlerin %5-10 kadarının günümüzde iyi tanımlanmış bazı genlerdeki mutasyonlar sonucu geliştiği kabul edilmektedir [12].

Diyet, Egzersiz ve Obezite: Yiyecekler pişirme teknikleri, saklama koşulları ve katkı maddeleri nedeniyle kanserojen etki gösterebilmektedirler. Kanser önlenmesinde yeterli ve dengeli beslenmenin önemli etkisi olduğu bilinmektedir. Bu konu belki de toplumda ve medyada en çok dile getirilen ve vurgulanan konudur. Obezite birçok kronik hastalığın oluşmasına yatkınlığa sebep olmasının yanı sıra bazı karsinogenik mekanizmaların ortaya çıkmasına sebep olduğu için kanser riskinde de artışa neden olduğu bildirilmiştir [13]. Fiziksel aktivite, beslenme alışkanlıkları gibi hayat tarzı özelliklerinin kanser riskinde ve kanser tedavisinin başarısında önemli bir yere sahip olduğu bildirilmektedir [13].

Enfeksiyonlar: Etiyolojide üzerinde durulması gereken bir diğer husus enfeksiyon ajanlarıdır. Bu konuda etkili olan ajanlardan ilk akla gelenler Human papilloma virüs, hepatit B ve Helikobakter pyloridir [7].

2.1.4. Tedavi Yöntemleri

Primer Korunma ve Erken Tanı: Primer korunmada rol alan koruyucu hekimliğin hedef kitlesi hastalar değil sağlıklı kişilerdir. Amaç hastalığa sebep olan etkenleri saptamak ve kişiyi sağlıklı dönemde bu etkenlere maruziyetten uzak tutup hasta olmasını engellemektir. Erken tanı ise belirli bir hastalığı, hastalık sürecinin başlangıcında, hastalığın belirti ve bulguları henüz ortaya çıkmadan saptamaktır. Çeşitli tarama yöntemleri ile hastalığın erken evrede yakalanması özellikle kanser hastaları için çok büyük önem arz etmektedir. Birçok kanser türünde erken evrede tanı konulması halinde cerrahi tedavi ile hastalığın tamamen ortadan kaldırılma şansı vardır. Bu açıdan bakıldığında özellikle kanser alanında hem primer korunma hem de erken tanı çalışmalarının hastalarının yaşam ömrü, yaşam kalitesi ve tedavi maliyetlerine çok büyük katkısının olacağı görülmektedir [14].

Cerrahi: Kanser hastalığının tedavisinde cerrahi yöntemler büyük öneme sahiptir. Özellikle erken evrelerde cerrahi tedavi ile hastalığı tamamen ortadan kaldırma imkanı vardır. Bu noktada cerrahiye uygun hastanın seçiminde en önemli nokta hastalığın evresidir. Evrelendirmede en yaygın kullanılan yöntem tümörün boyutu, lenf nodu tutulumu ve metastaz durumuna göre yapılan TNM evreleme yöntemidir [7]. Bu bileşenlere rakamların eklenmesi hastalığın yayılımını belirler. T₁, T₂, T₃, T₄ tümör yaygınlığındaki artmayı, N₀ lenf nodu tutulumunun olmadığını, N₁, N₂, N₃ lenf nodu tutulumunun arttığını göstermektedir. M₀ metastaz olmadığını ifade ederken, M₁ uzak metastaz olduğunu ifade etmektedir [7]. Bu evrelendirme klinisyenlere tedavi planı hakkında yol göstermektedir. Özellikle metastazın olmadığı, yaygın lenf nodu tutulumunun olmadığı hastalarda cerrahi tedaviler öncelikli düşünülmektedir. İleri evre hastalarda cerrahi uygulanması hastalık yükünü azaltmak veya yaşam kalitesini yükseltmek amacıyla yapılmaktadır.

Radyoterapi: Kanser tedavisinde kullanılan en önemli tedavi yöntemlerinde biri de radyoterapidir. Çoğu kanser türünde kullanılmakla beraber uygulamaların %70-80'i küratif amaçlı olmaktadır. Ülkemizde de çoğu yerde uygulanmakta olan radyoterapi yönteminde organ koruyucu protokollerin gelişmesiyle bu tedavinin önemi daha da artmıştır [14]. Radyoterapi özellikle cilt kanseri, baş-boyun kanseri, erken evre Hodgkin veya Non-Hodgkin Lenfoma gibi bazı tip tümör türlerinde ilk tedavi seçeneği olabilmektedir [7]. Radyoterapi ayrıca diğer tedavi yöntemlerine yardımcı, hastalık yükünü azaltıcı ve palyatif amaçlı da kullanılmaktadır [7, 14].

Kemoterapi ve Hedefe Yönelik Tedaviler: Kemoterapi büyüme ve çoğalma bakımından kontrolden çıkmış olan kanserli hücrenin bölünmesi ve büyümesini durdurmayı ve apoptoza gitmesini hedefleyen ilaçların kullanıldığı bir medikal tedavidir. Antineoplastik olarak adlandırılan bu ilaçlara erişimin hızı ile sağ kalım arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır [15]. Yapılan bir çalışmaya göre bir ülkede bulunan kanser ilaç sayısındaki artış hem 1 yıllık hem de 5 yıllık sağkalımla paralellik göstermektedir [15]. Aynı çalışmada yeni çıkan kanser ilaçlarının kullanılıyor olmasının kanser mortalitesinde %5,9 kadar düşüşe sebep olduğu saptanmıştır [15]. Bundan dolayı kemoterapi kanser hastalarının tedavisinde vazgeçilemeyecek bir tedavi yöntemi haline gelmiştir. Ancak klasik kemoterapi

yöntemlerinde yan etkiler çok sık görülmüş, hastanın yaşam kalitesinde düşme, tedavi başarısında azalma ve tedavide sonlandırmaya sebebiyet vermiştir [5, 6]. İlaçlar sağlam dokuya da etki ettiğinden ve bölünmeyi baskılayıcı etkisi olduğundan özellikle hızlı çoğalan dokular olan deri, saç, kemik iliği gibi bölgelerde daha belirgin etkilere yol açmaktadırlar. Bu yan etkilerden kaynaklanan zorluk klinisyenleri yeni tedavi metotlarının araştırılmasına yönlendirmiştir. Bu amaçla daha spesifik etkiye sahip hedefe yönelik ajanlar geliştirilmiştir. Bu ajanlarla yapılan tedavilerde yan etkilerin azaldığı görülse de tamamen ortadan kalktığı söylenemez. Mevcut tedavilerde de birtakım yan etkilere rastlanmakta ve tedavi de zorlaşmaktadır. Bu yan etkilerden de en sık karşılaşılan dermatolojik yan etkiler olmaktadır [5, 6]. Hastaların tedavisinde büyük öneme sahip olan hedefe yönelik tedavilerde bu yan etkilerin tanımlanması ve tedavi başlangıcında öngörülüp buna yönelik hazırlıklı olunması tedavi başarısının artmasında ciddi bir ihtiyaçtır. Çok fazla geçmiş olmaması bu tedavilerin yan etkilerinde tam anlamıyla bir sınıflandırma ve tanımlama yapılmış değildir. Bizim çalışmamız bu konuyla alakalı olduğundan ayrı bir başlık altında bu konuda ayrıntılı bilgi verilecektir.

2.2. Klasik Kemoterapi İlaçları

Kemoterapi kelime anlamı olarak ilaçla tedavi manasına gelmektedir. Kanser tedavisinde kemoterapi, tümör hücrelerinin yok edilmesi veya büyümesini engellenmesi amacıyla ilaçların kullanılmasıdır. Bu amaçla kullanılan ilaçlar antineoplastikler olarak üst başlıkta toplanmıştır. Farklı sınıf ve etki mekanizmalarına sahip bu ilaçlar Tablo 1’de gösterilmiştir [11].

Tablo 1. Antineoplastik İlaçlar

Sınıf / Etki Mekanizması	Kemoterapötik Ajan	Sınıf / Etki Mekanizması	Kemoterapötik Ajan
Alkilleyici Ajanlar	Busulfan Karmustin Klorambusil Siklofosfamid Dakarbazin İfosfamid Lomustin Melfalan Prokarbazin Bendamustin	Alkaloidler	Vinkristin Vinblastin Vinorelbin Paklitaksel Dosetaksel
		Topoizomeraz inhibitörleri	Etoposid Teniposid Topotekan İtinotekan
Antimetabolitler	Kapesitabin Fludarabin Gemsitabin Sitarabin Hidroksiüre Flurourasil Metotreksat Merkaptopurin Sitozin arabinozid	Antrasiklin ve Antitümör Antibiyotikleri	Aktinomisin D Adriamisin Bleomisin Epirubisin İdarubisin Doksorubisin Daktinomisin
Hormonal Agonist ve Antagonistleri	Tamoksifen Toremifen Raloksifen Lörolid Flutamid Bikalutamid	Platin Bileşikleri	Sisplatin Karboplatin Oksaliplatin

Klasik kemoterapi ilaçları özellikle cerrahi şansı olmayan hastalarda önemli bir tedavi metodu olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlar spesifik ilaçlar olmadığı ve hücrede apoptoza gitme, büyümeyi inhibe etme gibi bir fonksiyona sahiptirler. Bu yüzden bu ilaçlar sağlam dokuya da etki ederler ve birçok yan etkiye sebep olabilmektedirler [7]. Bu ilaçlara bağlı kutanöz yan etkiler özet halde Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Klasik Kemoterapi İlaçlarının Kutanöz Yan Etkileri [6].

Alkilleyici Ajanlar	Hiperpigmentasyon, alopesi, ürtikeryel hipersensitivite, profiria kutana tarda, nötrofilik hidradenit
Platin Bileşikleri	Hipersensitivite, hiperpigmentasyon, alopesi
Antimetabolitler	Makülopapüler veya büllöz reaksiyonlar, el-ayak sendromu, fotosensitivite, alopesi, stomatit, aktinik keratoz, piyojenik granülom
Antitümör Antibiyotikler	El-ayak sendromu, foliküler raş, tırnak değişiklikleri, pigmentasyon, fibrosis
Alkaloidler	Tırnak değişiklikleri, alopesi, hipersensitivite, makülopapüler raş, eritema multiforme
Topoizomeraz inhibitörleri	Saç dökülmesi, hipersensitivite, paronişi, el-ayak sendromu, allerjik reaksiyonlar

2.2.1. Alkilleyici Ajanlar

Alkilleyici ajanların etkileri doğrudan DNA'nın alkillenmesiyle ilgilidir. DNA sentezinin bozulması, DNA transkripsiyonunun engellemesi, anormal baz eşleşmesi gibi etkiler ortaya çıkartırlar. Bu ilaçlar lösemi, lenfoma, multipl miyelom, sarkomlar, ve akciğer, meme ve over kanserlerinde kullanılmaktadırlar [16]. Hiperpigmentasyon sık görülen bir yan etkidir [17]. Tedavinin herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir. Bazı hastalarda tedavi devam ederken hafifleme izlenirken bazı hastalarda tedavi sonlanmasına rağmen hiperpigmentasyon devam edebilir [18-20]. Bunun yanında eritem, deskuamasyon ve pruritus yaygın görülen yan etkilerdir [21].

2.2.2. Antimetabolitler

Nükleik asitin biyosentezini engellerler, böylece hücre fonksiyonlarında ve çoğalmasında temel unsur olan DNA ve RNA'nın sentezinin engellenmesi ile hücre ölümünü gerçekleştirmektedirler [6]. Kronik miyeloid lösemi, Non-Hodgkin lenfoma, Waldenström makroglobulinemisi ve akciğer küçük hücreli dışı kanserlerinde kullanımları mevcuttur [6]. Makülopapüler veya büllöz reaksiyonlar, el-ayak sendromu, fotosensitivite ve hiperpigmentasyon en sık görülen yan etkilerdir [22-24]. Ağrılı büllöz lezyonlar ve mukozal erozyonlarla karakterize olan paraneoplastik pemfigus fludarabin kullanan hastalarda yan etki olarak rapor edilmiştir [25]. Fludarabinin kesilmesi ve immunsupresif tedavi ile paraneoplastik pemfigus lezyonlarında iyileşme gözlenmiştir [25]. Fludarabine bağlı görülen diğer kutanöz reaksiyonlar makülopapüler raş, stomatit ve akral eritemdir [26]. Yapılan bir çalışmada kladribine bağlı gelişen yan etkilerin %21 oranında olduğu tesbit edilmiştir. Makülopapüler raş, toksik epidermal nekrolizis(TEN) ve generalize purpurik raş bildirilen yan etkiler arasındadır [27, 28]. Gemsitabin kullanımı esnasında başta alopesi ve makülopapüler raş olmak kutanöz yan etki gelişme oranı %25 ile %39 arasında gözlenmiştir[29]. Bir pirimidin analogu olan 5flourourasil dermatolojik yan etki olarak en sık mukozit ve dermatit gibi yan etkiler karşımıza çıkmaktadır. El-ayak sendromu da yaygın olarak bildirilen bir yan etkidir [30]. 5-flourourasil kullanımı esnasında sıklıkla gözlenen hiperpigmentasyon yan etkisi tedaviden sonraki günlerde de gecikmiş bir reaksiyon olarak ortaya çıkabilmektedir [31]. Antimetabolitlere bağlı görülen diğer yan etkiler arasında tırnak değişiklikleri, fotosensitivite, alopesi, stomatit, aktinik keratoz yer almaktadır [31].

2.2.3. Antrasiklin ve Antitümör Antibiyotikler

Bu gruptaki ilaçların hücre döngüsü üzerinde spesifik bir etkileri olmamakla beraber hücre bölünmesini durdurarak ve DNA sentezini engelleyerek etki ederler [11]. Antrasiklinler hematolojik maligniteler ve solid tümörlerde, bleomisin ise skuamöz hücreli karsinomlar, lenfomalar ve testiküler karsinomlarda kullanılmaktadır [6]. Antrasiklinlere bağlı el-ayak sendromu, foliküler raş ve bleomisine bağlı pigmentasyon, fibrosis, Raynaud fenomeni, tırnak değişiklikleri sık

görülen yan etkilerdir [6]. Alopesi hem antrasiklinlerde hem de antitümör antibiyotiklerde görülebilen diğer bir kutanöz yan etkidir [32].

2.2.4. Alkaloidler

Hücre döngüsünde spesifik bir etkiye sahiptirler ve bu etki üzerinden hücre bölünmesine engel olarak etki ederler [6]. Paklitaksel ve dosetaksel meme kanseri, AIDS ilişkili Kaposi sarkomu ve over kanserlerinde kullanılmakta iken, vinka alkaloidleri olarak adlandırılan vinkristin, vinblastin ve vinorelbin ise akut lenfositik lösemi, multipl myelom, kronik lenfositik lösemi, Hodgkin lenfoma ve uzak metastazı olan küçük hücreli akciğer kanserinde kullanılmaktadır [7]. Taksanlara bağlı el-ayak sendromu, tırnak değişiklikleri, hipersensitivite, alopesi ve vinka alkaloidlerine bağlı raş ve el-ayak sendromu sık bildirilen yan etkilerdir [6]. Taksanlara bağlı nadir de olsa subakut kutanöz lupus benzeri eritem ve skleroderma lezyonları da yan etki olarak bildirilmiştir [33, 34].

2.2.5. Topoizomeraz İnhibitörleri

Bu ilaçlar da hücre döngüsünde spesifik fazlara etki ederler. Topoizomeraz 1 ve topoizomeraz 2 enzimlerini inhibe ederek hücre döngüsünün S ve G2 fazında DNA replikasyonuna engel olurlar ve sonuç olarak hücre bölünmesi önlenmiş olur [6]. Topotekan ve irinotekan metastatik over kanserleri ve küçük hücreli akciğer kanserlerinde, etoposid ve teniposid ise kombinasyon tedavisi amaçlı küçük hücreli akciğer kanseri ve testiküler kanserlerde kullanılmaktadır [6, 7]. Saç dökülmesi, el-ayak sendromu, paronişi ve alerjik reaksiyonlar görülmektedir [6].

2.3. Hedefe Yönelik Tedaviler ve Yan Etkiler

Karsinogenezisin daha iyi anlaşılması sayesinde hedefe yönelik tedaviler son yıllarda hızlı bir şekilde gelişmiştir. Bu ilaçlar özellikle hücreler arası ve hücre içi sinyal iletim yollarını (EGFR, HER2, HER3, HER4, FLT3, RAS, RAF, MEK, KIT, RET, MTOR, SRC, EPH, SCF) hedef alır [5, 6, 35]. Sinyal iletim yollarının yanında tümör anjiogenezisi (VEGFR, TIE2) ve tümör microçevresi ile ilgili genler

(PDGFR, FGFR) de hedefleri arasındadır [35]. Sistemik yan etkileri yanında dermatolojik yan etkilere sıklıkla sebebiyet vermektedirler [6, 35].

Sık kullanılan hedefe yönelik tedavi yöntemleri ve yan etkileri şu şekilde sıralanabilir.

2.3.1. Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör(EGFR) İnhibitörleri

EGFR inhibitörleri kolon, rektum, pankreas, akciğer ve meme kanseri gibi kanser türlerinde kullanılmaktadır [36]. Monoklonal antikor olan setuximab ve panitumumab ve tirozin kinaz inhibitörleri (gefitinib, erlotinib, lapatinib, afatinib, sanertinib ve vandetanib) bilinen EGFR inhibitörleridir [37].

EGFR inhibitörleri ile kutanöz yan etkiler sık görülmektedir. Bunun sebebi EGFR'nin epidermis ve plasebo ünitenin döngüsünde önemli bir role sahip olmasıdır. Bu reseptör inhibe edildiğinde doğal olarak keratinosit göçü, farklılaşması ve proliferasyonu olumsuz etkilenmektedir [7, 38]. Başlıca bildirilen yan etkiler; papülopüstüler akneiform döküntü, deri kuruluğu, kıl folikülü gelişim sorunları, paronişi, pruritus, fotohassasiyet ve ürtikerdir [37, 39]. Bunların yanında tedavinin sonlandırılmasına sebebiyet verebilecek olan TEN, Stevens Johnson Sendromu ve PRIDE sendromu (Papulopustules and/or paronychia, Regulatory abnormalities of hair growth, Itching, Dryness due to Epidermal growth factor receptor inhibitors) da nadir de olsa görülebilmektedir [7, 40, 41].

Akneiform Döküntü: Epidermis ve pilosebace bezlerin döngüsünde önemli bir rolü olan EGFR'nin inhibe edilmesi keratinositlerin döngüsünü de olumsuz etkilemekte ve akneiform döküntüye sebebiyet vermektedir [39]. Akneiform döküntünün şiddeti tedavi dozunun azaltılmasını gerektirebileceği için tedavinin etkinliğinde rolü vardır [42, 43]. Bu yüzden bu yan etkinin öngörülüp profilaksi uygulanması tedavinin aynı dozda devam edilmesi ve başarıya ulaşmasında önem arz etmektedir. Akneiform döküntünün gelişmesinde hastanın yaşı cinsiyeti, sigara öyküsü, ultraviyole maruziyet öyküsü ve kombinasyon tedavisinin uygulanıp uygulanmıyor olması riski belirleyen etkenlerdir. Klasik kemoterapi ilaçların

kombinasyonu ile döküntünün şiddetinin arttığına yönelik bildirimler mevcuttur [44]. Klasik kemoterapi ilaçları ile EGFR inhibitörleri kombinasyonu kullanan hastaların %75'inde akneiform döküntünün izlenmektedir [45].

Eritemli papül ve püstüller şeklinde karşımıza çıkan akneiform döküntüde akneden farklı olarak komedon izlenmemektedir. Yüz ve boyun gibi güneş gören bölgelerde görülmesi ultraviyole ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Kıl folikülü içermeyen bölgelerde görülmemektedir. Şiddeti tedavinin dozuna bağlıdır. Bu yüzden tedavinin kesilmesi gerekmesi bile kozmetik sorunlar, kaşıntı ve ağrı gibi durumlardan dolayı hastanın yaşam kalitesini etkilemekte ve doz azaltımına ihtiyaç doğurabilmektedir. Döküntünün şiddeti ve antitümör etkinin arasında pozitif bir ilişki olup bu durumda daha yüksek antitümör etki planlanan hastalarda bu yan etkinin öngörülüp buna göre planlama yapılması gerekmektedir [42, 43]. Tedavi sırasında yapılması gereken doz azaltımı hakkında Setuksimab (Tablo 1), panitumumab (Tablo 2) ve erlotinib (Tablo 3) için rehberler mevcuttur.

Tablo 3. Setuksimab kutanöz yan etkiye göre doz rehberi[46].

Şiddetli döküntü	İlk yaklaşım	Sonuç	Doz ayarı
1. Kez	İlacı 1-2 hafta erteleyin	İyileşme varsa	250 mg/m ² devam edin
		İyileşme yoksa	Tedaviyi kesin
2. Kez	İlacı 1-2 hafta erteleyin	İyileşme varsa	200 mg/m ² ye düşün
		İyileşme yoksa	Tedaviyi kesin
3. Kez	İlacı 1-2 hafta erteleyin	İyileşme varsa	150 mg/m ² ye düşün
		İyileşme yoksa	Tedaviyi kesin
4. Kez	Tedaviyi kesin		

Tablo 4. Panitumumab kutanöz yan etkiye göre doz rehberi [47].

Döküntü şiddeti	Yaklaşım	Sonuç	Doz ayarı
Tolere edilemeyen veya $\geq$ derece 3 döküntü	İlaca 1 ay ara verin	İyileşme yoksa	Tedaviyi kesin
		Döküntü şiddeti $\leq$ derece 2 olacak şekilde iyileşme varsa	Dozu % 50 azaltarak tedaviye devam edin
		Döküntü tekrarlar ise	Tedaviyi kesin
		Döküntü tekrarlamaz ise	Sonraki dozlarda başlangıç dozunun % 25'i kadar artırın ve tavsiye edilen 6 mg/kg doza yeniden ulaşın

Tablo 5. Erlotinib kutanöz yan etkiye göre doz rehberi [48].

Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4
150 mg olarak devam edin	150 mg olarak devam edin, semptomatik tedaviye rağmen döküntü kötüleşirse dozu 100 mg'a düşün	Dozu 50 mg'a düşün. Eğer tedaviye rağmen döküntü düzelmez ise tedaviye ara verin. Döküntü şiddeti 2 veya altına düşerse 100 mg'dan devam edin	Tedaviyi tamamen kesin

Hastalara tedavi öncesinde bu konuda bilgi verilmelidir. Döküntü güneş maruz kalma ile artabilir, döküntü sonrası deride pigmentasyon oluşabilir, eritem ve kalıcı telanjiyektazi gelişebilir, şiddetli olanlarda antibiyotik tedavisine ihtiyaç duyulabilmektedir [49-51]

Döküntünün şiddetine göre hastaya yapılacak yaklaşım da değişmektedir. Akneiform döküntü şiddeti ile ilgili şema tablo 6'da verilmiştir Hastalara güneş ışığından ve sıcak su banyosundan kaçınmaları tavsiye edilmelidir [50]. Döküntünün şiddeti göz önünde bulundurularak, antihistaminik, lokal antiseptikler, lokal antibiyotikler, steroidler kullanılabilir ve tedavi dozunda düşmeye gidilebilir [50, 51].

Tablo 6. Akneiform döküntü şiddeti [52]

Derece 1	VYA'nın % 10'undan azını tutan döküntü
Derece 2	VYA'nın % 10-30'unu tutan, psikososyal etkiyle ilişkili, günlük aletli yaşam aktivitelerini etkileyen döküntü
Derece 3	VYA'nın % 30'undan fazlasını tutan, günlük kişisel bakım aktivitelerini etkileyen, oral antibiyoterapi gerektiren yerel süperenfeksiyon ile seyreden döküntü
Derece 4	Herhangi bir tutulum yüzdesine sahip, intravenöz antibiyoterapi gerektiren yaygın süperenfeksiyon ve yaşamı tehdit edici sonuçlar ile seyreden döküntü
Derece 5	Ölüm

Not: Günlük aletli yaşam aktiviteleri denildiğinde yemek hazırlamak, alış verişi yapmak ve telefon kullanmak gibi aktiviteler kastedilmektedir. Kişisel bakım aktiviteleri olarak ise kendi kendine banyo yapmak, giyinmek – soyunmak, beslenmek, tuvalete gitmek ve ilaçlarını almak anlaşılmalıdır.

Akneiform Döküntü (Deri Kuruluğu): Akneiform döküntü kadar olmasa da deri kuruluğu da EGFR inhibitörü kullanımında sık görülen bir yan etkidir. Hastaların yaklaşık üçte birinde görülebilmektedir [50]. Çok ciddi bir yan etki olmasa bile hastanın yaşam kalitesini düşürebilir ve doz bağımlıdır [49, 50]. Aynı şekilde bu aynı etki de EGFR inhibitörü kullanılacak hastalarda öngörülmeli ve tavsiyelerde bulunulmalı. Deri kuruluğunu arttıracak olan sık su ve sabun temasından kaçınılmalı, gerektiğinde nemlendirici kullanmaları önerilmelidir.

Alopesi ve Diğer Kıl Folikülü Sorunları: Saçlarda kırılabilirlik, incelme, büyüme hızında azalma, kirpiklerde ve kaşlarda uzama ve kalınlaşma görülebilir. Alopesi de görülebiliyor olsa da hafif düzeyde olmakta ve erkek tipi alopesi şeklinde izlenmektedir [53, 54]. Bu konuda hastalara saçlarını sık sık yıkamaları, nemlendirici kullanmaları, uzayan kirpikleri aralıklarla kesip kısaltmaları, kadın hastalarda kılınma artışı durumunda lazer epilasyon veya tüy dökücü kullanmaları önerilebilir.

Mukozit: Hızlı yenilenen ve bölünen hücrelere sahip bir bölge olmasından dolayı mukoza da EGFR inhibitörlerinden etkilenmekte ve yenilenme fonksiyonunda aksaklıklar ortaya çıkmaktadır. Başta ağız ve genital bölge mukozası olmak üzere tüm mukozalarda aft ve benzeri iltihabi reaksiyonlar görülebilmektedir [53]. Tedavi

diğer hastalara uygulanandan farklı değildir. Tedavide klorheksidin gibi antiseptik gargaralar, triamsinolon asetonid gibi yerel steroidler ve lidokain birleşimli yerel anestezikler kullanılabilir. Vajinal kuruluğu önlemek amacıyla kayganlaştırıcılar, göz kuruluğu için yapay gözyaşı damlaları reçete edilebilir. Keratit veya konjonktivit şüphesi varsa göz hastalıkları uzmanından destek alınmalıdır.

Tırnak Sorunları: EGFR kullanan hastalarda paronişi, onikoliz, piyojenik granülom, renk ve şekil değişiklikleri, kırılma gibi tırnak sorunları görülebilmektedir [53, 54]. Çok sık görülmesi de bu yan etkiler hastanın yaşam kalitesini çok etkilemekte ve tedaviye ara verilmesine sebebiyet verebilmektedir. Lokal antiseptikler, lokal steroid ve antibiyotikler tedavide kullanılabilir. Piyojenik granülomda bu tedaviler yetersiz kalabilir ve bu durumda elektrokoterizasyon uygulanabilir. Şiddetli durumlarda ve enfekte olduğu düşünüldüğünde sistemik antibiyotik ve antifungal tedaviler düşünülmelidir.

Fotohassasiyet: Akneiform döküntüde bahsettiğimiz gibi hastalarda güneş gören bölgelerde döküntü, pigmentasyon ve telanjiyektazi görülebilir [55]. Sistemik etkiye sahip olmasa da sosyal açıdan hastalar rahatsızlık duyabilir. Bundan dolayı hastalara güneş ışığından kaçınma, güneş kremi kullanmaları önerilmelidir. Gelişen pigmentasyon için hidrokinon içerikli leke açıcı lokal tedaviler veya lazer tedavisi uygulanabilir.

2.3.2 BRAF VE MEK İnhibitörleri

BRAF ve MEK inhibitörleri BRAF mutasyonu olan melanom hastalarında kullanılan ilaçlardır. BRAF inhibitörü olarak Vemurafenib ve Dabrafenib bulunmakta olup bunlar serin tireonin kinaz enziminde inhibisyon yaparlar [56, 57]. Trametinib ve kobimetinib ise MEK1 ve MEK2 üzerinden inhibisyon yaparak etki ederler. MEK1 ve MEK2, mitojen aktive protein kinaz (MAPK)'ın iki enzimidir [58, 59].

Deri döküntüsü, fotohassasiyet, güneş yanığı, alopesi, pruritus, aktinik keratoz, seboreik keratoz ve kserozis vemurafenib kullanımına bağlı geliştiği

bildirilen kutanöz yan etkiler [56]. Stevens Johnson sendromu ve TEN de çok nadir olsa da bildirimi yapılmış yan etkilerdendir [56, 60].

Vemurafenib kullanımına bağlı keratoakantom, skuamoz hücreli karsinom ve melanom geliştiğinin bildirildiği olgular olduğu için tedavi verilirken ve sonrasındaki altı aya kadar, iki ayda bir dermatolojik muayene yapılması önerilmektedir [60]. Vemurafenib kullanımına bağlı sık kutanöz yan etkiler için güneşten korunma, nemlendirici ve gerektiğinde topikal tedaviler önerilmektedir. Ayrıca döküntü şiddetine göre doz ayarı tablo 7’de gösterildiği gibi önerilmektedir.

Tablo 7. Vemurafenib’in döküntü şiddetine göre doz ayarı [61].

Döküntü Şiddeti	Yaklaşım	Sonuç	Doz ayarı
Derece 4 döküntü	İlk seferde (kliniğe göre) İlacı ara verin veya ilacı kesin	İyileşme var (derece 0-1’e gerileme oldu)	Dozu yarıya düşün
	İkinci seferde	İlacı kesin	
Tolere edilemeyen derece 2-3 döküntü	İlacı ara verin	İyileşme var (derece 0-1’e gerileme oldu)	İlk seferde dozu % 25 azaltarak devam edin
			İkinci seferde dozu baştaki dozun yarısına düşün

Genellikle Vemurafenib’le beraber kullanılan Cobimetinib’e bağlı derece 3-4 döküntü veya tolere edilemeyen derece 2 döküntü gelişmesi durumunda tedaviye ara verilmesi ve sonrasında doz düşürülmesi önerilmektedir. Şiddetli fotohassasiyet gelişmesi durumunda da tedaviye 4 hafta ara verilmesi, sonrasında iyileşme varsa daha düşük dozda tedaviye devam edilmesi, iyileşme yoksa tedavinin kesilmesi önerilmektedir [62].

Dabrafenib’te görülen kutanöz yan etkiler Trametinib ile benzerdir (deri döküntüsü, hiperkeratoz, alopesi, palmoplantar eritrodizestesi, pruritus, aktinik keratoz, gece terlemesi, kseroz is ve akneiform döküntü). Selülit, folikülit gibi deri

enfeksiyonlarının gelişebileceği de akılda tutulmalıdır [57, 63]. Dabrafenib için doz ayarı Tablo 8’de gösterilmiştir. Trametinib’in doz ayarı Dabrafenib ile aynıdır.

Tablo 8. Dabrafenib’in döküntü şiddetine göre doz ayarı [64].

Döküntü Şiddeti	Yaklaşım	Sonuç	Doz ayarı
Tolere edilemeyen derece 2 veya derece 3-4 döküntü	İlacı 3 haftaya kadar ara verin	İyileşme yoksa	Tedaviyi kesin
		İyileşme varsa	Dozu azaltarak tedaviye devam edin

Dabrafenib kullanımına bağlı Vemurafenib’te olduğu gibi keratoakantom, skuamöz hücreli karsinom ve melanom geliştiğinin bildirildiği olgular olduğu için tedavi verilirken ve sonrasındaki altı aya kadar, iki ayda bir dermatolojik muayene yapılması önerilmektedir. Özellikle tedavinin ikinci ve üçüncü ayında bu açıdan dermatolojik muayene yapılmalıdır. Trametinib kombinasyonunda skuamöz hücreli karsinom riski azalırken bazal hücreli karsinom gelişme riski artmaktadır [57, 63].

2.3.3 HER2/neu İnhibitörleri

İnsan epidermal büyüme faktör reseptörlerinden HER-2/neu, tirozin kinaz reseptörü ve büyüme faktörüdür. Başta meme kanseri olmak üzere bazı kanserlerde bu reseptörün yüksek oranda olduğu tespit edilmiş ve reseptörün aktivitesini azaltarak etki edecek olan HER-2/neu inhibitörleri geliştirilmiştir [65]. Trastuzumab, pertuzumab ve lapatinib klinik pratikte kullanılan üç HER-2/neu inhibitörü ilaçtır [66].

Trastuzumab bir insan monoklonal antikoru olup HER2 proteinin hücre dışı kısmına yüksek afiniteye sahiptir. Özellikle meme kanserli hastalarda kullanımında yaşam ömründe uzama sağladığı gösterilmiştir. Makulopapüler döküntü, eritem, pruritus, terleme, tırnak bozuklukları, kserozis, alopesi ve akne bildirilen kutanöz yan etkilerdir. Ancak bu yan etkilerden dolayı doz düşürme veya tedaviye ara verme ihtiyacı doğmamaktadır[67].

Lapatinib, EGFR ve HER2 reseptörlerinin hücreiçi kısmına bağlanarak güçlü ve selektif olarak inhibe eder. Bu inhibisyon hücreyi apoptoza götürür. Lapatinib kullanan hastalarda kutanöz yan etki olarak akneiform döküntü, kseroz, palmoplantar eritrodistezi ve paronişi görülebilir. Lapatinibe bağlı tolere edilebilen dermatolojik yan etkilerde semptomatik tedavi yeterlidir [68]. Tolere edilemeyen şiddetli yan etkilerde doz ayarı tablo 9’da gösterildiği gibi yapılmalıdır.

Tablo 9. Lapatinib’in döküntü şiddetine göre doz ayarı [68]

Döküntü Şiddeti	Yaklaşım	Sonuç	Doz ayarı
Tolere edilemeyen derece 2 ve üstü döküntü	İlacı ara verin	İyileşme yoksa Derece 1 ve daha az dereceye indiğinde	Tedaviyi kesin 1250 mg/gün standart dozdan tekrar başlayın. Tekrar toksisite oluşursa 1000 mg/gün’e düşün

2.3.4. BCR-ABL ve KIT İnhibitörleri

Hücre büyümesi, farklılaşması, çoğalması ve apoptoz gibi birçok sinyal yolağında görevli olan BCR-ABL proteini yapısal olarak aktif bir protein kinazdır. İmatinib bu protein kinazı seçici bir şekilde inhibe ederek etki etmektedir. İmatinib kronik miyelositik lösemi hastalarda sağkalımı önemli ölçüde iyileştirmiş ve bu hastalığın tedavisinde ciddi manada ilerleme sağlamıştır [69].

Fotohassasiyet, pruritus, kserozis, likenoid döküntü, pigmentasyon değişiklikleri gibi kutanöz yan etkiler izlense de bu yan etkiler kendini sınırlayan genelde tedaviye olumlu yanıt veren yan etkilerdir. Yaklaşık %5 olguda bu yan etkiler tolere edilememekte ve ilacın kesilmesini gerektirmektedir [70].

2.3.5 Anjiyogenez İnhibitörleri

Tümör gelişimi ve yayılımı açısından yeni damar gelişimi (anjiyogenez) ciddi öneme sahiptir. Anjiyogenezi uyaran çeşitli faktörler vardır. En çok bilinenleri Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), trombosit kökenli endotelial hücre büyüme faktörü (PDGEF) ve temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF)’dür. Bu

proteinler tümör hücrelerinden salınmakta ve yayılıma sebep olmaktadır [71]. VEGFR inhibitörleri monoklonal antikor yapısında olup metastatik kolon kanseri, küçük hücre dışı akciğer kanseri, gliyoblastom, meme kanseri ve melanomda kullanılır. Bevasizumab ve ramusirumab bilinen VEGFR inhibitörleridir [72].

VEGFR inhibitörleri ile görülen kutanöz yan etkiler alopesi, eritem, hiperhidroz, ödem, ağız kuruluğu, oral mukozada ülser ve el ayak sendromudur [73].

2.3.6 İmmunoterapi

Kanser tedavisinde immunoterapi lenfositler, naturel killer hücreler ve makrofajlar üzerinden tümöral hücrelerin ortadan kaldırılması prensibiyle geliştirilmiştir. Tümör hücrelerinin tanınmasında ve ortadan kaldırılmasında özellikle sitotoksik (CD8+) ve yardımcı (CD4+) T hücrelerinin, doğal öldürücü olarak nitelenen Natural Killer (NK) hücrelerinin ve makrofajların önemli bir rol oynadığı bilinmektedir [74]. T lenfositlerin tümöral hücreleri tanımadaki yeteneği, antijen sunan hücreler ve kostimulatörlerle olan ilişkisini hedef alan antitümöral ajanlar geliştirilmiştir.

İpilimumab T lenfositlerin aktivasyonunu engelleyen CTLA-4 proteinini inhibe ederek etki etmektedir. CTLA-4 inhibe olunca T lenfositlerin üzerindeki inhibisyon kalkmış olur ve T lenfosit aktivasyonu daha kolay hale gelmektedir. Tümör hücrelerine karşı daha kolay aktive olan T lenfositler tümöral dokuda küçülme sağlamaktadır [75]. İpilimumab metastatik melanom tedavisinde kullanılmaktadır [76].

PD (programlanmış hücre ölümü) 1 ve PD Ligand 1-2 arasındaki eşleşme apoptoz üzerinde inhibitör bir etki yapmaktadır. Bu eşleşmenin engellenmesi durumunda apoptoz üzerindeki inhibisyon kalkar ve tümör hücrelerindeki apoptoz aktive olmaktadır [77]. Bu amaçla nivolumab metastatik melanomda, pembrolizumab da metastatik melanom ve ileri evre küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde etkili bulunmuştur [74].

Bu tedaviler immün sistem üzerinden etki ettikleri için otoimmün bazı hastalıklarda alevlenme yapabilir, kutanöz ve sistemik yan etkilere sebebiyet verebilirler. Kutanöz yan etkiler yaklaşık %40 hastada görülmekle beraber en sık ve en erken görülen yan etkilere aittir. Makülopapüler döküntü, vitiligo, mukozit, ağız kuruluğu ve nadir de olsa Stevens Johnson Sendromu ile TEN de görülebilmektedir. Özellikle ipilimumab kullanımında görülebilmektedir. Ciddi reaksiyonlarda tedavinin kesilmesi gerekebilir [78]. Hafif ve orta derece yan etkilere lokal tedaviler (steroid, hidrokortizon, antihistaminik) kullanılabilir. Orta derece (derece 2) toksisitede tedaviye ara verilir ve iyileşme izlenirse tedaviye devam edilebilir. İyileşme izlenmezse sistemik steroid tedavisi uygulanır. Yüksek dereceli (derece 3-4) toksisiteelerde ilaç tamamen kesilmeli ve yüksek doz sistemik steroid (1-2 mg/kg/gün prednizolon) verilmelidir. Steroide cevap alınmazsa infliksimab tedavisi denenebilir [74, 78].

2.4 Kutanöz Yan Etkiler, Koruma ve Tedavi

Kemoterapi tedavi protokollerine sekonder gelişen çok sayıda yan etki vardır. Alopesi, trikomegali ve saç kıvrıklığı, tırnak değişiklikleri, deri kuruluğu, nötrofilik ekrin hidradenit, ekrin squamöz siringometaplazi, akral eritem, toksik eritem, akneiform döküntü, stomatit (mukozit), intertrigo benzeri döküntü, hiperpigmentasyon, otoimmün reaksiyonlar, bacak ülserleri, vazomotor değişiklikler, flushing, fototoksik dermatit, radyasyon geri çağırma fenomeni, radyasyon alevlenmesi, hipersensitivite reaksiyonu, ilaç ekstrevasyonu, hidroksiüre dermopatisi ve sekonder maligniteler bildirilen yan etkilerdendir[6,7]. Bu yan etkilerden bazıları basit tedavilere cevap verirken bazıları tedavi dozunun azaltılması hatta tedavinin sonlandırılmasına sebep olabilmektedir. Bu açıdan bu yan etkilerin bilinmesi ve tedavisi hastanın yaşam kalitesi ve tedavi başarısını etkilemektedir[11]. Aşağıda bu yan etkilerden sık görülenler ve tedavi yöntemleri ayrıntılı olarak verilmiştir.

2.4.1. Alopesi

Alopesi kemoterapinin en sık görülen yan etkilerinden biridir. İki şekilde ortaya çıkmaktadır; birincisinde kıl matriksinin mitotik aktivasyonunun engellenmesi sonucu kemoterapinin ilk haftasından sonra saç üretimi durur ve incelmeye başlar. Buna Anagen effluvium denir [79]. Telogen effluvium olarak adlandırılan ikinci durumda ise folikül epitelinde apoptozun indüklenmesi nedeniyle anagen fazdan katajen faza geçiş hızlanır ve saçta incelme ve kırılmalar ortaya çıkar [79]. Saç kaybı kemoterapi başlangıcından sonraki 1 ila 2 ay içinde gelişir. Kıl foliküllerinin %10'u istirahat fazında olduğu için total kayıp gözlenmez ama tekrarlayan kemoterapilerde total alopesi gelişebilir [79]. Siklofosamid ve busulfana bağlı geri dönüşümsüz alopesi gelişebilse de genelde geri dönüşümlü ve doza bağımlı bir yan etkidir [79, 80]. Yeni geliştirilen hedefe yönelik tedavilerde de alopesi daha sık görülmektedir [81]. Alopesiyi azaltmak veya engellemek için turnike ve hipotermi yöntemi kullanılmakla beraber başarı şansı sınırlıdır. Ayrıca lösemi, lenfoma gibi cilt tutulumu olabilecek kanserlerde uygulanmamalıdır. Lokal minoksidil uygulaması alopesiyi engellemese bile azaltabilmektedir [79, 82].

2.4.2. Akneiform Döküntü

Akneiform döküntü özellikle EGFR inhibitörleri ile sık karşımıza çıkmaktadır. EGFR inhibitörlerinin kendi içindeki en sık ve en erken görülen yan etkisi akneiform döküntüdür [83]. Tedavinin 7-10.gününde ortaya çıkmaktadır. Kalıcı iz bırakmaz. Sebase bezlerin bulunduğu tüm alanlarda görülebilir (saçlı deri, yüz orta kısmı, boyun, göğüs, omuzlar, sırt, kulak arkası). Avuç içi ve ayak tabanları tutulmaz. Primer lezyon papül ve püstül olup komedon nadir görülür. Klinik asemptomatik olabilir veya kaşıntı şikayeti yapabilir. Tedavi devamında kendiliğinden düzelme görülebilir [26]. Aşırı foliküler hiperkeratoz ile foliküler açıklık tıkanmakta sonrasında da glandüler duvar yırtılıp inflamatuvar sürecin başlaması sonucu ortaya çıkmaktadır [79]. Hafif vakalarda klindamisin jel, tretinoin krem, lokal metronidazol, doksisisiklin, minosiklin ve oral isotretinoin, şiddetli vakalarda lokal ve oral steroid verilebilir. Kaşıntı için hidrokortizon verilebilir [26].

2.4.3. Tırnak Değişiklikleri

Tırnak değişiklikleri tırnak büyüme hızında yavaşlama, kırılabilirlik, renk değişiklikleri (Mees çizgileri), yatay çöküklük (Beau çizgileri), hiperpigmentasyon, subungal aseptik abselerle beraber onikoliz, fotoonikoliz, paronişi ve periungual kıvrımın piyojenik granülomu şeklinde görülebilir. Çoğu antineoplastik ajan tırnak büyümesinde yavaşlama, kırılabilirlik, Mees ve Beau çizgilenmesine neden olmaktadır. Siklofosfamid, hidroksiüre, 5-fluorourasil, doksorubisin ve daunorubisin kullanımına bağlı hiperpigmentasyon, taksan ve antrasiklin kullanımına bağlı ağırlı onikoliz ve subungal abse, erlotinib ve gefitinib kullanımına bağlı tırnak batması, paronişi ve piyojenik granülomlar görülmektedir [79]. EGFR inhibitörlerine bağlı tırnak kıvrımlarında ağırlı fissürler ve sekonder bakteriyel enfeksiyonlar gelişebilmektedir [26]. Bu yan etkiler doz azaltılması veya tedavinin kesilmesini gerektirebilir. Abse formasyonu var ve tırnak yatağının yarısından fazlasını tutmuşsa tırnağın çekilmesi gerekebilir [26]. Tedavide öncelikle hastalar dar ayakkabı giymemeleri konusunda uyarılmalıdır. Antiseptikler ile tırnaklar yıkanabilir. Eğer erken dönemde ise paronişi için lokal kortikosteroid kullanılabilir. Enfekte durum söz konusu ise kültür alınması, lokal ve sistemik antibiyotik tedavisi uygulanması gerekmektedir. Antiinflamatuvar etkisinden dolayı oral tetrasiklin ve doksisiklin faydalı olabilir. Gümüş nitrat, elektrokoter, kriyocerrahi, cerrahi debridman, intralezyonel steroid uygulanabilecek tedaviler arasındadır [84].

2.4.4. Deri Kuruluğu

Deri kuruluğu ve kaşıntı hedefe yönelik tedavi alanlarda %43'e kadar sık görülebilen bir yan etkidir. Tedavide nemlendiriciler, yerel steroidler ve oral antihistaminikler verilebilir. Setuksimab meibomian bezlerindeki EGFR eksprese eden hücreleri de hedef aldığından sekretuar fonksiyon bozukluklarına ve oküler skuamöz blefarite neden olabilir [84].

2.4.5. Stomatit (Mukozit)

Yüksek mitotik indekse sahip olan epitel hücreleri hücre bölünmesini engelleyen ilaçlara karşı daha duyarlıdır. Oral mukozit yaklaşık %40 hastada görülebilmekte ve kemoterapi alan hastalarda doz kısıtlamasına neden olan ana yan etkilerden biridir [85]. En çok görüldüğü ajanlar; bleomisin, daktinomisin, metotreksat, topotekan, 5-fluorourasildir. Stomatit primer olarak direkt toksik etkiyle, sekonder olarak da kemik iliği baskılanmasına bağlı gelişebilmektedir [85]. Oral mukozada erozyonlar, atrofi, odinofaji, yanma, kserostomi ve ülserasyonlar gelişebilir. Ülserler fokal olarak başlayıp genişleyerek diffüz bir hal alabilir, vezikül ve büller görülebilir. Bu değişiklikler keratinize olmayan mukozada, ilacın uygulanmasından sonraki 4-7 gün içerisinde oluşur ve tedaviye ara verdikten sonra 3-4 hafta içerisinde spontan iyileşme görülür. Tedavi için öncelikle su, tuz, sodyum bikarbonat veya hidrojen peroksit ile yıkama, gargara ve durulama ile ağız bakımı yapılmalıdır. Klorheksidin glukonat, betakorton, sukralfat ve benzydamin klorhidrat da önerilebilir. Yerel anestezikler ağrı kontrolünde kullanılabilir ancak faydaları sınırlıdır. Şiddetli ağrıda parasetamol ve opioidler diğer seçeneklerdendir. Sekonder bakteriyel, fungal ve viral infeksiyonlar açıdan dikkatli olunmalıdır. Kemik iliği transplantasyonu yapılan hematolojik maligniteli olgularda profilaktik olarak kullanılan keratinosit büyüme faktörü paliferminin mukozit şiddetini ve süresini azalttığı bildirilmiştir. Paliferminin epitelial tümörlerde kullanımı olası tümör stimülasyonu nedeniyle sınırlıdır [79, 86].

2.4.6. Hiperpigmentasyon

Birçok kemoterapi ajanının kullanımına bağlı ciltte, mukozalarda, tırnak ve saçta hiperpigmentasyon gelişebilmektedir. Direk olarak gelişebildiği gibi alerjik inflamatuvar bir reaksiyona sekonder olarak da görülebilir. Hiperpigmentasyon kemoterapötik ajana spesifik olarak gelişebilir [85]. Bleomisin kullanan hastaların %20'sinde hiperpigmentasyon basınca maruz kalan alanlar olan parmaklar, bilekler, dizlerde hatta elbiselerin basıncına bağlı minör travmaların olduğu bölgelerde görülmektedir. Kaşıntı ile beraber veya kaşıntı olmadan da görülebilir. Dosetakselde bleomisine benzer şekilde retiküler bir pigmentasyon ve infüzyon trasesinde

pigmentasyon izlenebilir. Busulfan ve siklofosfamid generalize hiperpigmentasyona neden olurken, 5-FU generalize hiperpigmentasyona ve dosetaksel gibi infüzyon trasesinde pigmentasyona neden olabilir. Hiperpigmentasyonun tedavisinde güneş ışığından kaçınma, güneş koruyucu kremler, lokal retinoin, lokal hidrokinon ve lokal steroidler kullanılabilir [81, 82, 87].

2.4.7. Akral Eritem

Akral eritem literatürde palmoplantar eritrodisestezi sendromu, Burgdorf's sendromu, palmoplantar eritem, el-ayak sendromu, avuç içi ve ayak tabanlarının toksik eritemi şeklinde farklı isimlendirmelerde yer almaktadır [79]. Özellikle sitarabin, kapesitabin ve dosetaksel gibi ilaçların kullanımında izlenen bir yan etki olmakla beraber birçok kemoterapi ilacının yan etkisi olarak izlenebilmektedir. Sorafenib ve sunitinibe bağlı çok sayıda akral eritem olgusu bildirilmiştir [88]. Kemoterapinin genel yan etkilerinde alopesi ve mukozitten sonra üçüncü sırada görülen sık bir yan etkidir [79]. Tedavinin 2-12. gününde el ve ayaklarda yanma hissi, sonrasında simetrik keskin sınırlı yoğun bir eritem ve ödem gelişir. Avuç içinde başlayıp el sırtına, parmaklara yayılır. Ödem giderek artar, vezikül ve bül gelişebilir [85]. Özellikle sitarabin ve metotreksat kullanımıyla ortaya çıkan şiddetli büllöz bir formu da tanımlanmıştır [79]. Lezyonlar 7-10 gün içinde gerileyip deskuamasyon ve pigmentasyon bırakabilir. Lezyonların olduğu yerdeki duyusal bozukluklar daha uzun süre devam edebilir [26].

Epidermal büyüme faktörlerinin kullanımında deri toksisiteleriyle ilacın etkinliği arasında pozitif ilişki olduğu bilinmektedir. Sorafenib ilişkili deri toksisitesi erken dönemde gelişen hastalarda tümör yanıt oranı %48.3, deri toksisitesi görülmeyen hastalarda ise tümör yanıt oranı %19.4 olarak belirlenmiştir [89]. Semptomların sıklık ve şiddeti doz ile ilişkilidir. Sorafenib ilişkili akral eritemin tedavisinde öncelikle ilaç dozu azaltılmadan lokal keratolitik tedaviler denenmelidir. Bir haftalık izlemde semptomlar yinelenmezse tedaviye devam edilir. Yinelerse doz azaltılması denir, doz azaltılmasına rağmen semptom varsa ilacın kesilmesi gerekecektir [89]. Ayırıcı tanıda polimorf eritem, eritromelaji, ekrin skuamöz siringometaplazi ve nötrofilik ekrin hidradenit yer alır. En önemli ayırıcı tanı akut

graft versus host hastalığı (GVHH) iledir. Akut GVHH diffüz eritem ile karakterize iken akral eritemde iyi sınırlı eritem ve ödem gözlenir [79].

Tedavide öncelikle yara bakımı, elevasyon, soğuk uygulama ve ağrı tedavisi yapılmalıdır. Şiddetli olgularda tedavi dozu düşürülebilir. Tedaviden 24 saat önce lokal steroid ve tedavi sırasında soğuk uygulama yapılabilir. Sistemik steroidler, vitamin B6, vitamin E, selekoksib ve lokal %99 dimetil sülfoksidin faydalı bulunmuştur [79, 81].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Nisan 2016- Aralık 2016 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine yönlendirilen ve kemoterapi tedavisi alan 18 yaş üstü hastalar dahil edilmiştir. Çalışma öncesi her hastaya çalışma hakkında bilgilendirilme yapıldı ve hastalardan aydınlatılmış yazılı onamları alındı. 28.04.2016 tarihinde Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan B.30.2.ATA.0.01.00/ numaralı etik kurul onamı alındı.

Çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden 128 hasta alındı. Hastaların sosyodemografik özellikleri (yaş, cinsiyet, medeni durum) kaydedildi. Anamnezleri alındı ve klinik muayeneleri yapıldı. Kutanöz yan etkilerin görünimleri fotoğraflandı. Psöriaziform erüpsiyon, likenoid erüpsiyon, psöriaziform akral hiperkeratoz, psödoskleroderma, akut GVHH, kronik graft versus host hastalığı (GVHH), vaskülit, inflame aktinik keratoz, epidermal distrofi, squamöz hücreli karsinom (SCC), keratoakantom, paraneoplastik pemfigus tanıları kutanöz punch biyopsi yapılarak histopatolojik ve immünfloresan incelemeler ile kesinleştirildi. Hastaların kanser dışı kronik hastalık durumunun olup olmadığı sorgulandı. Kullandıkları kemoterapik ilaç bilgisi not edildi. Kullanılan ilaca göre öncelikle klasik kemoterapi ilacı kullanan hastalar ve hedefe yönelik ilaç tedavisi alanlar olmak üzere iki grup oluşturuldu. Daha sonra klasik kemoterapi ilaçlarını alanlar da ilaç grubuna göre alkilleyici, antimetabolit, alkaloid, topoizomeras inhibitörleri, antrasiklinler, platin bileşikler ve hormonal bileşikler olmak üzere 7 farklı grupta toplandı. Hedefe yönelik ilaç tedavisi alanlar da EGFR inhibitörleri, BRAF ve MEK inhibitörleri, anjiogenez inhibitörleri, HER2/neu inhibitörleri ve proteazom inhibitörlerini kullanma durumlarına göre 5 gruba ayrıldı. Diğer grup ilaçlardan kullanan hastamız olmadığı için bu ilaçlar için grup oluşturulmadı.

Çalışma verilerinin istatistiksel analizi için SPSS 13.0 programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığına histogram ile bakıldı ve Kolmogrov-Smirnov ile test edildi. Normal dağılıma uyan veriler için bağımsız gruplarda t testi kullanıldı. Grupların karşılaştırılmasında kategorik verilerimiz için Ki-Kare testi kullanıldı. Güvenilirlik yüzdesi %95 alındı ve $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırmamıza toplam 128 hasta dahil edildi. Hastaların 62'si (%48,4) erkek, 66'sı (%51,6) kadın cinsiyette idi. Yaş açısından en küçük yaştaki hastamız 18, en büyük yaştaki hastamız 81 yaşında olup yaş ortalamamız 53,85 olmuştur. Medeni durum açısından hasta grubumuz, 91 (%71,1) hasta evli, 16 (%12,5) hasta bekar, 17 (%13,3) hasta dul ve 4 (%3,1) hasta da boşanmış olan hastalardan oluştu. Cinsiyet ile yaş karşılaştırıldığında erkek cinsiyette yaş ortalaması 57,69 iken kadın cinsiyette ise 50,24 olup, erkeklerde yaş ortalaması daha yüksek saptandı. Hastaların 59 'unun (%46,1) kanser dışı bir kronik hastalık öyküsü vardı ve buna yönelik sürekli kullandığı bir ilaca sahipti. Cinsiyete göre demografik özellikler tablo 10'da ayrıca gösterilmiştir.

Tablo 10. Hastaların cinsiyete göre sosyodemografik özellikleri

	Erkek	Kadın	Toplam
Sayı	62 (%48,4)	66 (%51,6)	128 (%100)
Yaş	57,69	50,24	53,85
Medeni durum			
Evli	44 (%71,0)	47 (%71,2)	91 (%71,1)
Bekar	6 (%9,7)	10 (%15,2)	16 (%12,5)
Dul	10 (%16,1)	7(%10,6)	17 (%13,3)
Boşanmış	2 (%3,2)	2(%3,0)	4 (%3,1)
Kronik hastalık durumu			
Var	34 (%54,8)	25 (%37,9)	59 (%46,1)
Yok	28 (%45,2)	41 (%62,1)	69 (%53,9)

İlaç kullanım durumlarına göre hastalar analiz edildi. Hastalarımızın 94'ü (%73,4) klasik kemoterapi ilaçları ile tedavi altında iken geriye kalan 34 (%26,6) hasta hedefe yönelik ilaç tedavisi almaktaydı. Klasik kemoterapi ilaçlarını alanlar kendi içinde değerlendirildiğinde; 5(%5,3) alkilleyici ajan, 29 (%30,9) antimetabolit, 27 (%28,7) alkaloid, 8 (%8,5) topoizomeraaz inhibitörü, 12 (%12,8) antrasiklin, 10 (%10,6) platin bileşikleri ve 3 (%3,2) kişi de antitümör hormonal ilaç tedavisini almaktaydı. Hedefe yönelik ilaç alan grupta 11 (%32,4) EGFR inhibitörü, 11 (%32,4) BRAF ve MEK inhibitörü, 3 (%8,8) anjiogenez inhibitörü, 7 (%20,6) HER2/neu inhibitörü ve 2 (%5,9) proteazom inhibitörü kullanan hastamız vardı. Bu verilerden anlaşılacağı en sık alkilleyici ajanlar, sonrasında da antimetabolit ilaç grubundan hastamız mevcuttu. Hedefe yönelik ilaçlardan da EGFR inhibitörü ve BRAF/MEK inhibitörü kullanan eşit sayıda (11) hastamız vardı.

Hastalar genel olarak yan etkiler açısından analiz edildi. En sık görülen yan etki kserozis oldu. Hastaların %72,7'sinde (93 hasta) kserozis izlendi. Diğer sık görülen yan etkiler; 64 hastada (%50) alopesi, 63 hastada (%49,2) pruritus, 34 hastada (%26,6) mukozit, 30 hastada (%23,4) cilt pigmentasyonu, 35 hastada (%27,3) palmar plantar eritem izlenmiştir. En az görülen yan etkiler ise; AraC kulaklar, epidermal distrofi ve akut GVHH sadece birer hastada izlendi. Yan etkiler Tablo 11'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 11. Çalışmamızdaki hastalarda görülen yan etkiler ve hasta sayıları

Yan etki	Hasta sayısı	Yan etki	Hasta sayısı	Yan etki	Hasta sayısı
El-ayak cilt reaksiyonu	23 (%18)	Mukozal pigmentasyon	19 (%14,8)	Kemoterapötik ilişkili ekrin reaksiyon	2 (%1,6)
Seboreik dermatit benzeri raş	12 (%9,4)	SCC/keratoakantom	3 (%2,3)	Epidermal distrofi	1 (%0,8)
Alopesi	64 (%50)	Kserostomi	19 (%14,8)	Palmar-plantar eritem	35 (%27,3)
Mukozit	34 (%26,6)	Subungual splinter hemoraji	6 (%4,7)	İntertrijinöz erüpsiyon	5 (%3,9)
Kserozis	93 (%72,7)	Eruptif melanositik lezyon	5 (%3,9)	Hidradenitis	2 (%1,6)
Yüzde ödem	12 (%9,4)	İnflame aktinik keratoz	4 (%3,1)	Selülit-erizipel	10 (%7,8)
Cilt pigment.	30 (%23,4)	AraC kulaklar	1 (%0,8)	Ürtiker	10 (%7,8)
Akut GVHH	1 (%0,8)	Kronik GVHH	1 (%0,8)	Trikomegali	2 (%1,6)
Telenjektazi	8 (%6,3)	Vaskülit	6 (%4,7)	Psöriaziform erüpsiyon	8 (%6,3)
Likenoid erüpsiyon	10 (%7,8)	Morbiliiform erüpsiyon	11 (%8,6)	Büllöz dermatit	12 (%9,4)
Flushing	4 (%3,1)	Pruritus	63 (%49,2)	Fotosensitivite	10 (%7,8)
Akne	17 (%13,3)	Psöriaziform akral hiperkeratoz	7 (%5,5)	Eritema nodozum	3 (%2,3)
Tırnak anomalisi	60 (%46,9)	Psödoskleroderma	4 (%3,1)	Palmoplantar keratoderma	9 (%7,0)
Paraneoplastik pemfigus	2 (%1,6)				

Yan etkiler ile kemoterapi ilaç grupları karşılaştırıldığında; klasik kemoterapi ilaçları alanlarda en sık görülen yan etkiler %52,1 (49 hasta) alopesi, %75,5 (71 hasta) kserozis, %30,9 (29 hasta) palmar-plantar eritem, %53,2 (50 hasta) pruritus ve %45,7 (43 hasta) tırnak anomalisi şeklinde izlendi. Hedefe yönelik tedavi alanlarda ise en sık görülen yan etkiler; %50 (17 hasta) tırnak anomalisi, %38,2 (13 hasta) pruritus, %64,7 (22 hasta) kserozis, %32,4 (11 hasta) mukozit, %44,1 (15 hasta) alopesi olarak tespit edildi. Kserozis, pruritus, alopesi ve tırnak anomalileri iki grupta da ortak olarak en sık görülen yan etkilerden olmuştur.

En sık görülen yan etkiler açısından klasik kemoterapi ilaçlarını kullanan ve hedefe yönelik tedavi alan hasta grubu karşılaştırıldı. Yapılan analizde gruplar arasında hiçbir yan etki açısından anlamlı düzeyde fark saptanmadı. Tüm sık görülen yan etkilerin iki grupta da birbirlerine yakın sıklıkta görüldü. En fazla fark cilt pigmentasyonunda izlendi. Cilt pigmentasyonu klasik kemoterapi tedavisi alan grupta 26 (%27,7) hastada görülürken, hedefe yönelik tedavi alan grupta 4 (11,8) hastada görüldü. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi (p:0,061). Yapılan analizin ayrıntılı incelemesi tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. En sık görülen yan etkilerin gruplar arası karşılaştırması

	Klasik kemoterapotikler	Hedefe yönelik ilaçlar	Toplam	p değeri
Alopesi	49 (%52,1)	15 (%44,1)	64 (%50)	0,423
Mukozit	23 (%24,5)	11 (32,4)	34 (%26,6)	0,372
Tırnak anomalisi	43 (%45,7)	17 (%50)	60 (%46,9)	0,670
Cilt pigmentasyonu	26 (%27,7)	4 (11,8)	30 (%23,4)	0,061
Kserozis	71 (%75,5)	22 (%64,7)	93 (%72,7)	0,225
Pruritus	50 (%53,4)	13 (%38,2)	63 (%49,2)	0,135
Palmar-plantar eritem	29 (%30,9)	6 (%17,6)	35 (%27,3)	0,139

Klasik kemoterapi ilaçlarının alt gruplarına göre değerlendirme yapıldığında; el-ayak cilt reaksiyonu %34,5 ile en sık antimetabolitlerde, alopesi %70 ile en sık platin bileşiklerinde, mukozit %62,5 ile topoizomeraz inhibitörlerinde, kserostomi %50 ile en sık topoizomeraz inhibitörlerinde, tırnak anomalileri %63 alkaloidler ve %66,7 ile antitümör hormonlarda izlenmiştir.

Spesifik yan etkiler incelendiğinde akut GVHH bir vaka olarak alkaloidlerden vinkristin kullanan hastada izlendi. Paraneoplastik pemfigus iki hastada izlendi. Bunlardan biri alkaloid grubundan dosetaksel, diğeri de alkilleyici ajanlar grubundan klorambusil kullanmaktaydı. Kronik GVHH bir vakada görüldü ve vaka hedefe yönelik ilaçlardan BRAF ve MEK inhibitör grubunda olan nilotinib kullanmaktaydı. AraC kulak yan etkisi görülen bir hasta antimetabolit olan sitozin arabinosid kullanmaktaydı. Kemoterapötik ilişkili ekrim reaksiyon iki hastada izlendi; bir hastamız hedefe yönelik ilaçlardan BRAF ve MEK inhibitör grubunda olan aksitinib kullanıyordu, diğeri antrasiklinler grubundan epirubisin kullanıyordu. Epidermal distrofi görülen tek hastamız topoizomeraz inhibitörü olan etoposid kullanmaktaydı. Hidradenitis iki hastada saptanmış olup ikisi de hedefe yönelik ilaç tedavisi almaktaydı. Biri EGFR inhibitörlerinden erlotinib, diğeri de tirozin kinaz inhibitörü imatinib kullanmaktaydı. Trikomegali görülen iki hastadan biri hedefe yönelik ilaçlardan olan EGFR inhibitörü setuksimab, diğeri hasta da alkaloidlerden olan paklitaksel tedavisi almaktaydı. Bu az görülen yan etkiler tablo 13’de gösterilmiştir:

Tablo 13. Çalışmamızda en az görülen yan etkilerin ilaç dağılımı

Yan etki	Hasta sayısı	İlaç
AraC kulaklar	1 (%0,8)	Sitozin arabinosid
Paraneoplastik pemfigus	2 (%1,6)	Dosetaksel ve Klorambusil
Kronik GVHH	1 (%0,8)	Nilotinib
Akut GVHH	1 (%0,8)	Vinkristin
Kemoterapötik ilişkili ekrin reaksiyon	2 (%1,6)	Aksitinib ve Epirubisin
Epidermal distrofi	1 (%0,8)	Etoposid
Hidradenitis	2 (%1,6)	Erlotinib ve İmatinib
Trikomegali	2 (%1,6)	Cetuximab ve Paklitaksel

Hasta grubumuzda hastalarımızın kullandığı 40 farklı ilaç mevcuttu. Bu ilaçların 27'si klasik kemoterapötik grubundan iken kalan 13 ilaç hedefe yönelik ilaç grubundandı. Hedefe yönelik ilaç kullanan hastalarımızda gözlenen kutanöz yan etkiler tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 14. Hedefe yönelik ilaçlar ve izlenen yan etkiler

İlaç	Yan etkiler	İlaç	Yan etkiler
Aksitinib	Kserozis, el-ayak cilt reaksiyonu, mukozit, yüzde ödem, inflame aktinik keratoz, kemoterapötik ilişkili ekrin reaksiyon, vaskülit, flushing, pruritus,	Nilotinib	Kserozis, alopesi, pigmentasyon, kserostomi, eruptif melanositik lezyon, selülit-erizipel, kronik GVHH, büllöz dermatit, pruritus, tırnak anomalileri
Bevakizumab	Kserozis, alopesi, mukozit, pigmentasyon, kserostomi, psöriaziform erüpsiyon, büllöz dermatit, pruritus, akne,	Bortezomib	Kserozis, seboreik dermatit benzeri raş, alopesi, ürtiker, telenjiektazi, morbiliform erüpsiyon, pruritus,
Pertuzumab	Kserozis, palmar plantar eritem, tırnak anomalileri,	Ritüksimab	Kserozis, alopesi, mukozit, tırnak anomalileri
Setuksimab	Kserozis, seboreik dermatit benzeri raş, alopesi, kserostomi, palmar plantar eritem, selülit-erizipel, trikomegali, pruritus, akne, tırnak anomalileri, palmoplantar keratoderma	Sorefanib	Kserozis, el-ayak cilt reaksiyonu, mukozit, alopesi, mukozal pigmentasyon, subungual splinter hemoraji, palmar plantar eritem, vaskülit, morbiliform erüpsiyon, pruritus
Erlotinib	Kserozis, seboreik dermatit benzeri raş, alopesi, mukozit, yüzde ödem, hidradenitis, flushing, pruritus, akne, tırnak anomalileri	Trastuzumab	Kserozis, alopesi, palmoplantar keratoderma , likenoid erüpsiyon, cilt pigmentasyonu, SCC/keratoakantom, palmar plantar eritem, intertrijinöz erüpsiyon, selülit-erizipel, pruritus, akne, eritema nodozum, tırnak anomalileri,
İmatinib	Kserozis, alopesi, mukozit, yüzde ödem, subungual splinter hemoraji, hidradenitis, selülit-erizipel, likenoid erüpsiyon, tırnak anomalileri,	Vandetanib	Pigmentasyon, psöriaziform erüpsiyon, tırnak anomalileri
Lapatinib	Kserozis, alopesi, mukozit, palmar plantar eritem, tırnak anomalileri		

Hastalarımızda görülen yan etkilerden bazılarının fotoğrafları aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 1. Setuksimab ilişkili akneiform erüpsiyon



Şekil 2. Nilotinib ilişkili bullöz dermatit



Şekil 3. Aksitinib ilişkili inflama aktinik keratoz



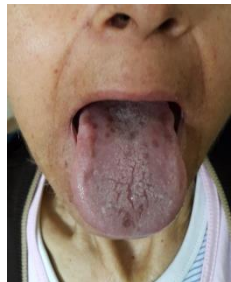
Şekil 4. Nilotinib ilişkili kronik GVHH



Şekil 5. Trastuzumab ilişkili kutanöz pigmentasyon



Şekil 6. Trastuzumab ilişkili likenoid erüpsiyon



Şekil 7. Sorefanib ilişkili mukozal pigmentasyon



Şekil 8. Ritüksimab ilişkili mukozit



Şekil 9. Lapatinib ilişkili palmoplantar eritrodizestezi



Şekil 10. Pertuzumab ilişkili palmoplantar eritrodizestezi



Şekil 11. Klorambusil ilişkili paraneoplastik pemfigus



Şekil 12. Erlotinib ilişkili generalize pruritus



Şekil 13. Doksorubisin ilişkili psödoskleroderma



Şekil 14. Doksorubisin ilişkili psödoskleroderma



Şekil 15. 5 FU ilişkili psöriaziform akral hiperkeratoz



Şekil 16. Paklitaksel ilişkili psöriaziform plaklar



Şekil 17. Vinkristin ilişkili psöriaziform plaklar



Şekil 18. Nilotinib ilişkili selülit



Şekil 19. Sisplatin ilişkili telenjektazi



Şekil 20. Doksorubisin ilişkili melanoşi striata



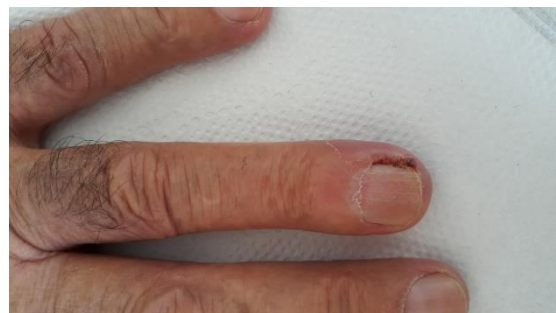
Şekil 21. Pertuzumab ilişkili ungiumlarda onikomadezis



Şekil 22. 5-FU ilişkili diskolorasyon ve total distrofi



Şekil 23. İmatinib ilişkili pitting ve diskolorasyon



Şekil 24. Kapesitabin ilişkili periungal hipertrofik granülasyon dokusu



Şekil 25. Sorafenib kullanan hastada yaygın vaskülitik lezyonlar

5. TARTIŞMA

Yaptığımız analizde tüm hastalar ele alındığında en sık görülen yan etki kserozis oldu. Hastaların %72,7'sinde (93 hasta) kserozis izlendi. Hedefe yönelik tedavilerde kserozisin görülme sıklığı %4 ile %35 arasında farklı sıklık oranlarında bildirilmiştir [85]. Klasik kemoterapi ilaçlarının çoğunda da kserozis yaygın bildirilen yan etkilerdendir [7]. Ancak yine de literatürde bizim hasta grubumuzdakinden daha az sıklıkta bildirimler vardır. Kemoterapötik ilaç grubu olarak bakıldığında da platin bileşiklerinde bu oran %90 ile en yüksek düzeydeydi. Platin bileşiklerinden birini kullanan 10 hastamızın dokuzunda kserozis saptandı. Sisplatin ve karboplatin kullanan hastaların hepsinde kserozis yan etki olarak görüldü. Aynı şekilde sisplatin ve karboplatinin deri kuruluğu yapabileceği bilinmektedir ancak her hastada görülmemiştir [7, 90]. Deri kuruluğunun bu kadar yaygın saptanmış olmasının bir sebebi de çalışmayı yürüttüğümüz Erzurum bölgesinin iklim koşulları da olabilir.

İkinci en sık saptanan yan etki alopesi olmuştur. Hastaların yarısında (64 hasta) alopesi saptanmıştır. Alopesi kemoterapi tedavisi alanlarda en sık görülen yan etki olarak bildirilmiştir [79]. Bizim çalışmamızda yukarıda da ifade ettiğimiz gibi belki de iklim koşullarından dolayı kserozis en sık yan etki olarak saptanmış olabilir ancak ikinci sırada alopesi gelmektedir. Grup olarak bakıldığında hedefe yönelik ilaçlarda biraz daha az olsa da yüksek bir oranda (%44,1) görülmüştür. En sık görüldüğü ilaç grubu ise kserozise benzer şekilde platin bileşiklerinde izlenmiştir (%70).

Alopesiden sonra en sık görülen yan etkiler; 63 hastada (%49,2) pruritus, 34 hastada (%26,6) mukozit, 30 hastada (%23,4) cilt pigmentasyonu, 35 hastada (%27,3) palmar plantar eritem şeklinde saptandı. Bu yan etkilerin literatürdeki bildirimlerine bakıldığında mukozit yaklaşık %40 hastada yan etki olarak bildirilmiştir [85]. Pigmentasyon açısından durum bizim saptadığımız orana yakın görülmüştür. Hastaların ortalama %20'sinde kullanılan ilaca spesifik olarak hiperpigmentasyon gelişebileceği bildirilmiştir [81, 82, 85, 87]. Palmar plantar eritem, farklı isimlendirmelerde olmak üzere, literatürde kemoterapinin genel yan

etkilerinde alopesi ve mukozitten sonra üçüncü sırada görülen sık bir yan etki olmuştur [79]. Kaşıntı çoğu yan etkinin sonucu olarak veya bu yan etkilere sekonder olacağı için yine literatürde sık bildirilmiş olan bir yan etkidir [7, 79].

Yan etkiler genel olarak değerlendirildiğinde kserozis hariç bizim sonuçlarımız literatüre benzer oranlarda görülmüştür. Kserozisin bizim hastalarımızda literatürdekinden çok daha yüksek sıklıkta görülmesi çalışmayı yürüttüğümüz Erzurum bölgesinin iklim koşullarına bağlanmıştır.

Klasik kemoterapi ilaçlarını kullanan ve hedefe yönelik tedavi alan hasta grubu en sık görülen yan etkiler açısından karşılaştırıldı. Yapılan analizde gruplar arasında hiçbir yan etki açısından anlamlı düzeyde fark saptanmadı. Tüm sık görülen yan etkiler iki grupta da birbirlerine yakın sıklıkta görüldü. En fazla fark cilt pigmentasyonunda izlendi. Cilt pigmentasyonu klasik kemoterapi tedavisi alan grupta 26 (%27,7) hastada görülürken, hedefe yönelik tedavi alan grupta 4 (11,8) hastada görüldü. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p:0,061$). Bu durum sık görülen yan etkilerin her iki grup kemoterapi ilacında da görülebileceğini göstermiştir. Tablo 12’de verilen sayısal veriler incelendiğinde en sık görülen yan etkiler incelendiğinde hedefe yönelik tedavi alan hasta grubunda mukozit dışındaki yan etkilerde sıklığın klasik kemoterapi ilaçlarını alan hasta grubundan daha az olduğu görülmüştür. Ancak anlamlı düzeyde bir fark değildi. Bundan yola çıkarak hedefe yönelik ilaçların yan etkileri bir miktar daha az görülse de bu farkın anlamlı düzeyde olmadığını, bu yan etkilerin görülebileceğinin her zaman akılda tutulması gerektiğinin söyleyebiliriz. Bu konuda daha geniş hasta gruplarında çalışmalar yapılması bu ilişkiyi daha açık bir şekilde ortaya çıkaracaktır. Bu konuda literatür taraması yapıldı ve genel manada hedefe yönelik ilaçlarla klasik kemoterapi ilaçlarını yan etkiler açısından istatistiksel olarak karşılaştıran çalışma yoktu. Bazı çalışmalarda alt grup olarak karşılaştırma yapıldığı görüldü. Örneğin bir çalışmada EGFR inhibitörü kullanan hastalarda foliküler cilt reaksiyonlarının hormonal tedavi alan hastalara göre anlamlı düzeyde daha sık görüldüğü saptanmıştır [91]. Bu konuda daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda nadir görülen yan etkiler açısından literatür taraması yaptık. AraC kulaklar hakkında yapılmış çalışmalar mevcut ve özellikle yüksek doz sitozin arabinosid kullanımında görülebileceği gösterilmiştir [92]. Bizim çalışmamızda sitozin arabinosid kullanan 1 hastamızda AraC kulaklar görülmüş olması bu durumu desteklemektedir.

Paraneoplastik pemfigus çalışmamızda biri dosetaksel kullanan ve biri klorambusil kullanan hasta olmak üzere iki hastamızda görüldü. Paraneoplastik konusunda literatürde çok sayıda vaka bildirimi olmasına rağmen bu vakalar daha çok lenfoma ve kronik miyeloid lösemi ile ilişkilendirilmiştir [93]. İlaç yan etkisi olarak fludarabin'in yan etkisi olarak bildirilmiştir [25]. Ancak dosetaksel ve klorambusil konusunda yeterli veri mevcut değildir. Bu konuda bizim vakalarımız literatüre yeni vaka olarak kabul edilebilir. Paraneoplastik pemfigus'un malignitelerin yanında ilaç yan etkisi açısından geniş hasta gruplarında çalışılması gereken bir yan etki olarak durmaktadır.

Akut GVHH konusunda literatürde bildirilmiş vakalar vardır [94]. Bizim hastalarımızın birinde akur GVHH izlenmiş olup bu vaka da aynı şekilde literatürü destekler niteliktedir. Vinkristin kullanan hastalarda da bu yan etkinin nadir de olsa görülebileceğini göstermektedir.

Hedefe yönelik tedaviler yeni geliştirilmiş olan tedaviler olup bu tedavilerin yan etkileri tam anlamıyla tanımlanabilmiş değildir. Bu yüzden özellikle hedefe yönelik tedavilerin yan etkileri üzerinde duracağız.

Anjiogenez inhibitörlerinden olan aksitinib kullanan hastamızda kserozis, el-ayak cilt reaksiyonu, mukozit, yüzde ödem, inflame aktinik keratoz, kemoterapötik ilişkili ekrin reaksiyon, vaskülit, flushing ve pruritus izlendi. Aksitinib için FDA (US Food and Drug Administration) bilgisi olarak el-ayak cilt reaksiyonu ve ekfoliyatif dermatit yapabileceği bildirilmiştir [95]. Spesifik olarak aksitinibe özgü olmasa da genel olarak anjiogenez inhibitörlerinin sık görülen dermatolojik yan etkileri; alopesi, eritem, hiperhidroz, ödem, ağız kuruluğu, oral mukozada ülser, el-ayak cilt

reaksiyonu ve eksfoliyatif dermatit olarak sıralanabilir [96]. Çalışmamızda farklı olarak inflame aktinik keratoz, kemoterapötik ilişkili ekrin reaksiyon görülmüştür.

Bir diğer anjiogenez inhibitörü olan bevakizumab VEGFR inhibitörüdür. VEGFR inhibitörlerinin kutanöz yan etkileri alopesi, eritem, hiperhidroz, ödem, ağız kuruluğu, oral mukozada ülser ve el-ayak cilt reaksiyonları vardır [73]. Bevacizumab kullanan hastalarımızda kserozis, alopesi, mukozit, pigmentasyon, kserostomi, psöriaziform erüpsiyon, büllöz dermatit, pruritus ve akne gözlemlendi. Literatürdeki tanımlamalardan farklı olarak bevacizumab kullanımına bağlı hastalarımızda gelişen büllöz dermatit ve psöriaziform dermatit yeni tanımlanan yan etkilerdir.

Pertuzumab kullanan hastalarımızda kserozis, palmar plantar eritem ve tırnak anomalileri izlendi. Genel olarak HER2/neu inhibitörleri için makulopapüller döküntü, eritem, pruritus, terleme, tırnak bozuklukları, kseroz, alopesi ve akne bildirilen kutanöz yan etkilerdir [66]. Bu konuda literatürden farklı olarak bir yan etki izlenmemiştir.

Setuksimab bir EGFR inhibitörü olup yan etkileri en iyi tanımlanmış hedefe yönelik ilaçlardan biridir. Başlıca bildirilen yan etkiler; papülopüstüler akneiform döküntü, deri kuruluğu, kıl folikülü gelişim sorunları, paronişi, pruritis, fotohassasiyet ve ürtikerdir [37, 39]. Bunların yanında tedavinin sonlandırılmasına sebebiyet verebilecek olan TEN, Stevens Johnson Sendromu ve PRIDE sendromu (Papulopustules and/or paronychia, Regulatory abnormalities of hair growth, Itching, Dryness due to Epidermal growth factor receptor inhibitors) nadir de olsa görülebilmektedir [7, 40, 41]. Akneiform döküntü şiddetine göre doz ayarlaması için şema da yapılmıştır (tablo 3). Bizim çalışmamızda Setuksimab kullanan hastalarda kserozis, seboreik dermatit benzeri raş, alopesi, kserostomi, palmar plantar eritem, selülit-erizipel, trikomegali, pruritus, akne, tırnak anomalileri ve palmoplantar keratoderma görülmüştür. Burda literatüre ek olarak hasta grubumuzda en nadir görülen yan etkilerden olan trikomegali gelişmiş olduğunu vurgulamak isteriz

Çalışmamızda erlotinib kullanan hastalarımızda kserozis, seboreik dermatit benzeri raş, alopesi, mukozit, yüzde ödem, hidradenitis, flushing, pruritus, akne ve

tırnak anomalileri izlenmiştir. Erlotinib de bir EGFR inhibitörü olup Setuksimab'a benzer yan etkilere sahiptir. Erlotinib için de kutanöz yan etkilere göre doz şeması mevcut olup Tablo 5'te gösterilmiştir. Farklı olarak erlotinib ve gefitinib kullanımına bağlı tırnak batması, paronişi ve piyojenik granülomlar görülmektedir [79]. Erlotinib kullanan hastalarımızda literatürdeki yan etkilerin yanında bunlardan farklı olarak hidradenitis gözlemlenmiştir.

Erlotinib gibi bir EGFR inhibitörü olan lapatinib kullanan hastalarımızda kserozis, alopesi, mukozit, palmar plantar eritem ve tırnak anomalileri izlenmiştir. Literatürde lapatinib kullanan hastalarda kutanöz yan etki olarak akneiform döküntü, kseroz, palmoplantar eritrodistezi ve paronişi görülebilir [68]. Lapatinib için geliştirilen kutanöz yan etki doz şeması da tablo 9'da verilmiştir. Literatürde tanımlanan yan etkilerden farklı olarak mukozit ve alopesi hastalarımızda gözlemlenen diğer bulgulardır. Ancak hasta sayımızın azlığı ifade edilmesi gereken bir kısıtlılıktır.

Vandetanib kullanan tek hastamızda cilt ve mukoza pigmentasyonu, psöriaziform erüpsiyon ve tırnak anomalileri izlenmiştir. Vandetanib bir EGFR inhibitörü olup yan etki profili yukarıda verilen diğer EGFR inhibitörleri gibidir. Bizim hastamızda da bu yan etkilerden farklı nadir bir yan etkiye rastlanmamıştır.

İmatinib kullanan hastalarımızda kserozis, alopesi, mukozit, yüzde ödem, subungual splinter hemoraji, hidradenitis, selülit-erizipel, likenoid erüpsiyon ve tırnak anomalileri görülmüştür. Literatüre ve FDA bilgisine bakıldığında imatinibe bağlı kutanöz yan etkiler; raş, pruritus, anjioödem, vaskulit, hiperpigmentasyon ve eritema multiformedir [97, 98]. İmatinib kullanan hastalarımızda literatürden farklı olarak nadir yan etkilerden olan hidradenitis görülmüş olup yan etki listesine eklenmesi gerekecek olan bir durumdur.

Bir diğer hedefe yönelik ilacımız olan nilotinib kullanan hastalarımızda görülen yan etkiler kserozis, alopesi, pigmentasyon, kserostomi, eruptif melanositik lezyon, selülit-erizipel, kronik GVHH, büllöz dermatit, pruritus ve tırnak anomalileridir. Nilotinibin FDA bilgilerinde yer alan yan etkiler raş, pruritus, eritem, egzema, ürtiker, alopesi, kserozis ve ekimozdur [99]. Bu konuda üzerinde

durulabilecek olan yan etki kronik GVHH'dır. Bu yan etki 128 hastamızın sadece birinde görülmüş olup bu hastamız nilotinib kullanmaktaydı. Bu konuda az sayıda da olsa bildirilmiş vakalar vardır [100]. Bizim vakamız da literatüre eklenecek yeni bir vaka özelliği taşımaktadır.

Bortezomib kullanan hastalarımızda kserozis, seboreik dermatit benzeri raş, alopesi, ürtiker, telenjektazi, morbiliform erüpsiyon ve pruritus görüldü. Bu ilaçla ilgili literatür ve FDA bilgilerinde yer alan yan etkiler; raş, pruritus, eritem, ürtiker, yüzde ödem, egzema, dermatit ve vaskülit olarak bildirilmiştir [101-103]. Bortezomib konusunda nadir bir yan etkiye rastlanmamış olup görülen yan etkiler literatür ile benzerdi.

Ritüksimab kullanan bir hastamızda kserozis, alopesi, mukozit ve tırnak anomalileri görülmüştür. Raş, vaskülit, pruritus, ürtiker, hipersensitivite reaksiyonları ve bacak ülserleri literatürde bildirilmiş yan etkilerdendir [104, 105]. Tek hastamızın olması bu konuya olan katkımızı sınırlandırmış ama literatürden farklı nadir bir yan etkinin görülmediği söylenebilir.

Sorefanib kullanan hastalarımızda kserozis, el-ayak cilt reaksiyonu, mukozit, alopesi, mukozal pigmentasyon, subungual splinter hemoraji, palmar plantar eritem, vaskülit, morbiliform erüpsiyon ve pruritus görülmüştür. Sorefanib açısından literatürde bildirilen kutanöz yan etkiler; el-ayak cilt reaksiyonu, alopesi, pruritus, kserozis, flushing, subungual splinter hemoraji ve fasiyal eritemdir [106]. Literatürden farklı olarak morbiliform erüpsiyon görülmüş olsa da yan etki profili çok benzerdir.

Trastuzumab hedefe yönelik ilaç tedavisi alan hastalarımızda en fazla yan etki çeşidi ortaya koyan ilaç olmuştur. Kserozis, alopesi, palmoplantar keratoderma , likenoid erüpsiyon, cilt pigmentasyonu, SCC/keratoakantom, palmar plantar eritem, intertrijnoz erüpsiyon, selülit-erizipel, pruritus, akne, eritema nodozum, tırnak anomalileri trastuzumab kullanan hastalarımızda görülen yan etkilerdir. Bir HER2/neu inhibitörü olan trastuzumab stuzumabın literatürdeki yan etki profili de geniştir. Makulopapüler döküntü, eritem, pruritus, terleme, tırnak bozuklukları,

kseroz, alopesi ve akne bildirilen kutanöz yan etkilerdir. Ancak bu yan etkilerden dolayı doz düşürme veya tedaviye ara verme ihtiyacı doğmamaktadır[67]. Bizim hastalarımızda görülen yan etkilerden SCC/keratoakantom bu konuda üzerinde durulabilecek dikkat çekilebilecek bir yan etkidir.



6. SONUÇ

Klasik kemoterapi ilaçları kanser hastalarında sık kutanöz yan etkilere neden olmaktadır. Yeni geliştirilen hedefe yönelik ilaçlarda da kutanöz yan etkiler bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamız, literatüre hedefe yönelik ilaçlarla klasik kemoterapi ilaçlarını genel yan etkiler açısından istatistiksel olarak karşılaştıran ilk çalışma olmasıyla katkıda bulunacaktır.

Ayrıca yaptığımız çalışmamızda hedefe yönelik kemoterapi ajanlarının kullanımına bağlı belki de rastlantısal ortaya çıkmış olan daha önce literatürde tanımlanmamış yan etkileri tanımlamış olmamız sonra yapılacak çalışmalara ışık tutabilecek düzeydedir.

Ancak hasta sayımızın sınırlı olması klasik kemoterapi ve hedefe yönelik tedavilerin kutanöz yan etkilerini karşılaştırılmasında kısıtlılık oluşturmuş ve sadece en sık görülen yan etkiler karşılaştırılabilmektedir. Bu konu daha ileri çalışmalar ile araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D: Global cancer statistics. CA: a cancer journal for clinicians 2011, 61(2):69-90.
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A: Cancer statistics, 2014. CA: a cancer journal for clinicians 2014, 64(1):9-29.
3. Ferlay J SI, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN: Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013 2013, v.01.
4. TÜİK: Ölüm Nedeni İstatistikleri. <http://www.tuikgovtr/PreHaberBultenleridoid=18855> 2014.
5. Payne AS, James WD, Weiss RB: Dermatologic toxicity of chemotherapeutic agents. Seminars in oncology 2006, 33(1):86-97.
6. Reyes-Habito CM, Roh EK: Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer: Part I. Conventional chemotherapeutic drugs. Journal of the American Academy of Dermatology 2014, 71(2):203.e201-203.e212.
7. Papadakis MA MS: Lange, Current Medical Diagnosis and Treatment; 2016.
8. SAATÇI E: Dünyada ve Türkiye'de Kanser Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Journal of Family Medicine Special Topics 2014, 5(2):1-8.
9. American Cancer Society Cancer Statistics. In. <https://cancerstatisticscenter.cancer.org/#!/;> 2012.
10. Boyle P, Levin B: World Cancer Report 2008. Lyon: IARC Press, International Agency for Research on Cancer; 2008.
11. VAUPEL, Peter. Tumor microenvironmental physiology and its implications for radiation oncology. In: Seminars in radiation oncology. WB Saunders, 2004. p. 198-206.
12. Nagy R, Sweet K, Eng C: Highly penetrant hereditary cancer syndromes. Oncogene 2004, 23(38):6445-6470.

13. Mehra K, Berkowitz A, Sanft T: Diet, Physical Activity, and Body Weight in Cancer Survivorship. *The Medical clinics of North America* 2017, 101(6):1151-1165.
14. Murat G: Türkiye'de kanser kontrolü. In. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı; 2014.
15. Lichtenberg FR: Pharmaceutical innovation and cancer survival.
16. American Cancer Society web site. Chemotherapy principles: an in-depth discussion of the techniques and its role in cancer treatment, <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/chemotherapy.html>
17. Reyes-Habito CM, Roh EK: Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer: part I. Conventional chemotherapeutic drugs. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2014, 71(2):203. e201-203. e212.
18. Susser WS, Whitaker-Worth DL, Grant-Kels JM: Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1999, 40(3):367-398.
19. Yule SM, Pearson AD, Craft AW: Ifosfamide-induced hyperpigmentation. *Cancer* 1994, 73(1):240-241.
20. Teresi ME, Murry DJ, Cornelius AS: Ifosfamide-induced hyperpigmentation. *Cancer* 1993, 71(9):2873-2875.
21. Rosman IS, Lloyd BM, Hayashi RJ, Bayliss SJ: Cutaneous effects of thiotepa in pediatric patients receiving high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2008, 58(4):575-578.
22. Gooptu C, Littlewood TJ, Frith P, Lyon CC, Carmichael AJ, Oliwiecki S, MacWhannell A, Amagai M, Hashimoto T, Dean D et al: Paraneoplastic pemphigus: an association with fludarabine? *The British journal of dermatology* 2001, 144(6):1255-1261.
23. Yildiz O, Ozguroglu M, Yanmaz MT, Turna H, Kursunoglu SG, Antonov M, Serdaroglu S, Demirkesen C, Buyukunal E: Paraneoplastic pemphigus

- associated with fludarabine use. *Medical oncology* (Northwood, London, England) 2007, 24(1):115-118.
24. Powell A, Albert S, Oyama N, Sakuma-Oyama Y, Bhogal B, Black M: Paraneoplastic pemphigus secondary to fludarabine evolving into unusual oral pemphigus vegetans. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2004, 18(3):360-364.
 25. Gooptu C LT, Frith P, Lyon CC, Carmichael AJ, Oliwiecki S,: Paraneoplastic pemphigus: an association with fludarabine? *The British journal of dermatology* 2001, 144:1255-61.
 26. Heidary N NH, Burgin S.: Chemotherapeutic agents and the skin: an update. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2008, 58:545-70.
 27. Meunier P CS, Bastie JN, Chosidow O, Aractingi S.: Cutaneous reactions after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine. *Acta dermato-venereologica* 1996, 76:385-6.
 28. Ganzel C GM, Maly A, Ben-Yehuda D, Goldschmidt N.: High incidence of skin rash in patients with hairy cell leukemia treated with cladribine. *Leuk Lymphoma* 2012, 53:1169-73.
 29. Chu CY YC, Chiu HC: Gemcitabine-induced acute lipodermatosclerosis-like reaction. *Acta dermato-venereologica* 2001, 81:426-8.
 30. Skacel T vMR, Dummer R.: Topoisomerase-interacting agents. In: Lacouture ME, editor. *Dermatologic principles and practice in oncology: conditions of the skin, hair and nails in cancer patients*. 1st ed Philadelphia (PA): Wiley-Blackwell; 2014, 170-83.
 31. Susser WS W-WD, Grant-Kels JM.: Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *J Am Acad Dermatol Clin* 1999, 40:367-98.
 32. Salzberg M TB, Hasler U, Delmore G, von Rohr A, Thurlimann A: Pegylated liposomal doxorubicin(caelyx) in metastatic breast cancer: a community-based observation study. *Oncology* 2007, 72:147-51.
 33. Chen M CA, Woofter M, Luca MB, Magro CM: Docetaxel (taxotere) induced subacute cutaneous lupus erythematosus: report of 4 cases. *J Rheumatol* 2004, 31:818-20.

34. Kupfer I BX, Courville P, Chinet P, Joly P.: Scleroderma-like cutaneous lesions induced by paclitaxel: a case study. *J Am Acad Dermatol Clin* 2003, 48:279-81.
35. Peuvrel L, Dréno B: Dermatological Toxicity Associated with Targeted Therapies in Cancer: Optimal Management. *American journal of clinical dermatology* 2014, 15(5):425-444.
36. Mendelsohn J, Baselga J: Epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *Seminars in oncology* 2006, 33(4):369-385.
37. Curry JL, Torres-Cabala CA, Kim KB, Tetzlaff MT, Duvic M, Tsai KY, Hong DS, Prieto VG: Dermatologic toxicities to targeted cancer therapy: shared clinical and histologic adverse skin reactions. *International journal of dermatology* 2014, 53(3):376-384.
38. Mendelsohn J, Baselga J: Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003, 21(14):2787-2799.
39. Hu JC, Sadeghi P, Pinter-Brown LC, Yashar S, Chiu MW: Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and management. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2007, 56(2):317-326.
40. Lacouture M, Lai S: The PRIDE (Papulopustules and/or paronychia, Regulatory abnormalities of hair growth, Itching, and Dryness due to Epidermal growth factor receptor inhibitors) syndrome. *British Journal of Dermatology* 2006, 155(4):852-854.
41. Lin W-L, Lin W-C, Yang J-Y, Chang Y-C, Ho H-C, Yang L-C, Yang C-H, Hung S-I, Chung W-H: Fatal toxic epidermal necrolysis associated with cetuximab in a patient with colon cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2008, 26(16):2779-2780.
42. Perez-Soler R: Rash as a surrogate marker for efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors in lung cancer. *Clinical lung cancer* 2006, 8:S7-S14.
43. Agero ALC, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C, Busam KJ, Myskowski P, Halpern AC: Dermatologic side effects associated with the epidermal growth

- factor receptor inhibitors. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2006, 55(4):657-670.
44. Balagula Y, Wu S, Su X, Lacouture M: The effect of cytotoxic chemotherapy on the risk of high-grade acneiform rash to cetuximab in cancer patients: a meta-analysis. *Annals of oncology* 2011, 22(11):2366-2374.
 45. Perez-Soler R, Delord JP, Halpern A, Kelly K, Krueger J, Sureda BM, Von Pawel J, Temel J, Siena S, Soulieres D: HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *The oncologist* 2005, 10(5):345-356.
 46. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125084s262lbl.pdf
 47. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125147s080lbl.pdf
 48. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021743s14s16lbl.pdf
 49. Segaert S, Van Cutsem E: Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Annals of oncology* 2005, 16(9):1425-1433.
 50. Lynch TJ, Kim ES, Eaby B, Garey J, West DP, Lacouture ME: Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *The oncologist* 2007, 12(5):610-621.
 51. Potthoff K, Hofheinz R, Hassel J, Volkenandt M, Lordick F, Hartmann J, Karthaus M, Riess H, Lipp H, Hauschild A: Interdisciplinary management of EGFR-inhibitor-induced skin reactions: a German expert opinion. *Annals of Oncology* 2010, 22(3):524-535.
 52. US National Cancer Institute (NCI), Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 (2010), <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>
 53. Busam K, Capodieci P, Motzer R, Kiehn T, Phelan D, Halpern A: Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the antiepidermal growth factor receptor antibody C225. *British Journal of Dermatology* 2001, 144(6):1169-1176.

54. Lee M-W, Seo C-W, Kim S-W, Yang H-J, Lee H-W, Choi J-H, Moon K-C, Koh J-K: Cutaneous Side Effects in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Iressa (ZD 1839), an Inhibitor of Epidermal Growth Factor. *Acta dermato-venereologica* 2003, 84(1):23-26.
55. Luu M, Lai SE, Patel J, Guitart J, Lacouture ME: Photosensitive rash due to the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine* 2007, 23(1):42-45.
56. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M et al: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *The New England journal of medicine* 2011, 364(26):2507-2516.
57. Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, Blank CU, Miller WH, Kaempgen E: Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet* 2012, 380(9839):358-365.
58. Kim KB, Kefford R, Pavlick AC, Infante JR, Ribas A, Sosman JA, Fecher LA, Millward M, McArthur GA, Hwu P: Phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor Trametinib in patients with metastatic BRAF-mutant cutaneous melanoma previously treated with or without a BRAF inhibitor. *Journal of Clinical Oncology* 2012, 31(4):482-489.
59. Medina TM, Lewis KD: The evolution of combined molecular targeted therapies to advance the therapeutic efficacy in melanoma: a highlight of vemurafenib and cobimetinib. *OncoTargets and therapy* 2016, 9:3739.
60. Sinha R, Larkin J, Gore M, Fearfield L: Cutaneous toxicities associated with vemurafenib therapy in 107 patients with BRAF V600E mutation-positive metastatic melanoma, including recognition and management of rare presentations. *British Journal of Dermatology* 2015, 173(4):1024-1031.
61. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/202429s012lbl.pdf
62. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/206192s001lbl.pdf
63. Ascierto PA, Minor D, Ribas A, Lebbe C, O'Hagan A, Arya N, Guckert M, Schadendorf D, Kefford RF, Grob J-J: Phase II trial (BREAK-2) of the BRAF

- inhibitor dabrafenib (GSK2118436) in patients with metastatic melanoma. *Journal of clinical oncology* 2013, 31(26):3205-3211.
64. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/202806s006lbl.pdf
 65. Owens MA, Horten BC, Da Silva MM: HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues. *Clinical breast cancer* 2004, 5(1):63-69.
 66. Chen Z-L, Shen Y-W, Li S-T, Li C-L, Zhang L-X, Yang J, Lv M, Lin Y-Y, Wang X, Yang J: The efficiency and safety of trastuzumab and lapatinib added to neoadjuvant chemotherapy in Her2-positive breast cancer patients: a randomized meta-analysis. *OncoTargets and therapy* 2016, 9:3233.
 67. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/125427orig1s000clinpharmr.pdf
 68. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/022059s001lbl.pdf
 69. Kota VK, Kong JH, Arellano M, El Rassi F, Gaddh M, Heffner LT, Winton EF, Jillella AP, McLemore ML, Khoury HJ: Outcomes of Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia Following an Elective Switch From Second-Generation Tyrosine Kinase Inhibitor to Imatinib. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* 2017.
 70. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/ucm431388.pdf>
 71. Folkman J: Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. In: *Seminars in oncology*: 2002: Elsevier; 2002: 15-18.
 72. Murukesh N, Dive C, Jayson GC: Biomarkers of angiogenesis and their role in the development of VEGF inhibitors. *British journal of cancer* 2010, 102(1):8.
 73. Kamba T, McDonald D: Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *British journal of cancer* 2007, 96(12):1788.
 74. Shoushtari AN CA, Postow M, Wolchok J.: *Principles of cancer immunotherapy*. Uptodate 2016.
 75. Leach DR, Krummel MF, Allison JP: Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science* 1996, 271(5256):1734-1736.

76. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, Patt D, Chen T-T, Berman DM, Wolchok JD: Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *Journal of clinical oncology* 2015, 33(17):1889-1894.
77. Francisco LM, Salinas VH, Brown KE, Vanguri VK, Freeman GJ, Kuchroo VK, Sharpe AH: PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells. *Journal of Experimental Medicine* 2009, 206(13):3015-3029.
78. Postow M WJ: Toxicities associated with checkpoint inhibitor immunotherapy. *Uptodate* 2016.
79. Sanches Junior JA BH, Moure ER, Pereire GL, Criado PR: Adverse mucocutaneous reactions to chemotherapeutic agents: part I. *An Bras Dermatol Clin* 2010, 425-437.
80. Tallon B BE, Goldberg LJ: Permanent chemotherapy-induced alopecia: case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2010, 63: 333-336.
81. Sanborn RE SD: Cutaneous reactions to chemotherapy: commonly seen, less described, little understood. *Dermatologic clinics* 2008, 26:103-119.
82. Rosen A A-LI, Lacouture M. : Management algorithms for dermatologic adverse events. Lacouture ME, editor *Dermatologic principles and practice in oncology: conditions of the skin, hair and nails in cancer patients* 1st ed Philadelphia (PA): Wiley-Blackwell; 2014., pp. 367-83.
83. KD Yazganoğlu BC: Hedefe yönelik kemoterapi ilaçlarına bağlı akneiform döküntü ve eşlik eden diğer dermatolojik yan etkiler: retrospektif bir değerlendirme. *Türkderm* 2012, 46: 84-89.
84. JN C: Chemotherapy-induced iatrogenic injury of skin: new drugs and new concepts. *Clinics in dermatology* 2011, 29: 587-601.
85. Nilgün B ZK, Burhan E, Yalçın T,: Kemoterapi Ajanlarının Kutanöz Etkileri. *Dermatoz* 2013, 4(2) : 69-76.
86. Miller MM DD, Hagemann TC: Prevention and treatment of oral mucositis in children with cancer. *Pediatr Pharmacol Ther* 2012, 17: 340-350.

87. Criado PR BH, Moure ER, Pereira GL, Sanches Junior JA.: Adverse mucocutaneous reactions to chemotherapeutic agents: part II. *An Bras Dermatol* 2010, 85: 591-608.
88. Roberts C MC, Spatz A: Dermatologic symptoms associated with the multikinase inhibitor sorafenib. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2009, 60: 299-305.
89. Güneş M BDB, Erçolak V: Sorafenib ilişkili üç farklı deri toksisitesi: olgu sunumu. . *Turk J Dermatol* 2012, 6: 17-20.
90. Shmoll H-J: *Esmo Handbook of Cancer Diagnosis & Treatment Evaluation*, vol. 2ND Edition.
91. Fabbrocini G, Cameli N, Romano MC, Mariano M, Panariello L, Bianca D, Monfrecola G: Chemotherapy and skin reactions. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 2012, 31(1):50.
92. Castleberry R, Crist WM, Holbrook T, Malluh A, Gaddy D: The cytosine arabinoside (Ara-C) syndrome. *Pediatric Blood & Cancer* 1981, 9(3):257-264.
93. Barnadas M, Roe E, Brunet S, Garcia P, Bergua P, Pimentel L, Puig L, Francia A, García R, Gelpí C: Therapy of paraneoplastic pemphigus with Rituximab: a case report and review of literature. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2006, 20(1):69-74.
94. Bertz H, Burger J, Kunzmann R, Mertelsmann R, Finke J: Adoptive immunotherapy for relapsed multiple myeloma after allogeneic bone marrow transplantation (BMT): evidence for a graft-versus-myeloma effect. *Leukemia* 1997, 11(2):281-283.
95. Inlyta®. FDA: full prescribing information. Adverse reactions. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202324lbl.pdf. Accessed October, 2017
96. Kuo. CJ: Overview of angiogenesis inhibitors. . Uptodate 2016.
97. Gleevec. FDA: full prescribing information. Adverse reactions. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021588s035lbl.pdf. Accessed October 2017

98. Kuraishi N, Nagai Y, Hasegawa M, Ishikawa O: Lichenoid drug eruption with palmoplantar hyperkeratosis due to imatinib mesylate: a case report and a review of the literature. *Acta dermato-venereologica* 2010, 90(1):73-76.
99. Tasigna. FDA: full prescribing information. Adverse reactions. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022068s004s0051bl.pdf. Accessed October 2017
100. Shimoni A, Leiba M, Schleuning M, Martineau G, Renaud M, Koren-Michowitz M, Ribakovski E, le Coutre P, Arnold R, Guilhot F: Prior treatment with the tyrosine kinase inhibitors dasatinib and nilotinib allows stem cell transplantation (SCT) in a less advanced disease phase and does not increase SCT Toxicity in patients with chronic myelogenous leukemia and philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2009, 23(1):190-195.
101. Velcade. FDA: full prescribing information. Adverse reactions. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021602s0271bl.pdf. Accessed October 2017
102. Wu KL, Heule F, Lam K, Sonneveld P: Pleomorphic presentation of cutaneous lesions associated with the proteasome inhibitor bortezomib in patients with multiple myeloma. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2006, 55(5):897-900.
103. Thomas M, Cavelier BB, Andreoli A, Briere J, Petit A: Bortezomib-induced neutrophilic dermatosis with CD30+ lymphocytic infiltration. In: *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*: 2009; 2009: 438-442.
104. Dereure O, Navarro R, Rossi J-F, Guilhou J-J: Rituximab-induced vasculitis. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 2001, 203(1):83-84.
105. Peterson JD, Chan LS: Effectiveness and side effects of anti-CD20 therapy for autoantibody-mediated blistering skin diseases: A comprehensive survey of 71 consecutive patients from the Initial use to 2007. *Therapeutics and clinical risk management* 2009, 5:1.
106. Autier J, Escudier B, Wechsler J, Spatz A, Robert C: Prospective study of the cutaneous adverse effects of sorafenib, a novel multikinase inhibitor. *Archives of dermatology* 2008, 144(7):886-892.

EKLER



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Bölümü : Dekanlık
Servisi : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/
Konu : Etik Kurul Kararı

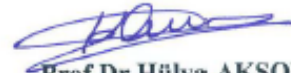
28.04.2016

Sayın: Arş.Gör.Dr.Zeynep UTLU
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı
Araştırma Görevlisi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz
"Kemoterapotik Kullanımına Bağlı Kutanöz Yan Etkilerin Değerlendirilmesi" isimli
bilimsel tez çalışmasına ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar
için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.


Prof.Dr.Hülya AKSOY
Etik Kurul Başkanı

Eki :
1 Adet Etik Kurul Kararı



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU



KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	+90 442 234 65 11
	FAKS	+90 442 236 09 68
	E-POSTA	atatipetikkurul@gmail.com
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SÖYADİ		Arş.Gör.Dr.Zeynep UTLU
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		Kemoterapotik Kullanımına Bağlı Kutanöz Yan Etkilerin Değerlendirilmesi
KARAR BİLGİLERİ	Toplantı Sayısı: 4 Karar No: 27	Tarih: 28.04.2016
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin kendisi tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

Prof.Dr.Hülya AKSOY
Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr.Mustafa GÜL
Üye

Prof.Dr.Zekai HALICI
Üye

Prof.Dr.Ragıp Atakan AL
Üye

Prof.Dr.Hamit ACEMOĞLU
Üye

Prof.Dr.Zeynep ÇAKIR
Üye

Doç.Dr.M.Hamidullah UYANIK
Üye

Uz.Dr.Sevilay AKALP ÖZMEN
Üye

Arş.Gör.Kamil DURMUŞ
Üye (Hukukçu)

Gülten TEK
Üye