



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ
HASTALIKLAR ANABİLİM
DALI**

**ONKOLOJİK HASTALARDA KLİNİK VE
DERMOSKOPIK TIRNAK ÜNİTESİ BULGULARININ
KEMOTERAPİ İLAÇLARI İLE OLAN İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ahmet Doğukan DAĞDAŞ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Varol L. AKSUNGUR**

ADANA – 2023



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ
HASTALIKLAR ANABİLİM
DALI**

**ONKOLOJİK HASTALARDA KLİNİK VE
DERMOSKOPIK TIRNAK ÜNİTESİ BULGULARININ
KEMOTERAPİ İLAÇLARI İLE OLAN İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ahmet Doğukan DAĞDAŞ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Varol L. AKSUNGUR**

ADANA – 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi birikimi ve deneyimlerinden yararlandığım, yalnızca mesleki olarak değil, hayata dair fikirleri ve tecrübeleri ile beni aydınlatan, tez çalışmam süresince desteğini esirgemeyen, ilgisini ve sevgisini her daim hissettiğim, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum çok değerli ve saygıdeğer hocam Prof. Dr. Varol Lütfü AKSUNGUR'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bana bilgi birikimlerini ve deneyimlerini aktaran, her konuda yardımlarını esirgemeyen, donanımlı bir uzman olarak yetişmemde büyük emekleri olan, çok değerli ve saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Yaşargül DENLİ'ye, Prof. Dr. Mehmet KARAKAŞ'a, Prof. Dr. Suhan GÜNAŞTI TOPAL'a ve Doç. Dr. Bilge FETTAHLIOĞLU KARAMAN'a,

Eğitim sürecimin tamamında olmasa da, birlikte çalıştığım süre boyunca bana bilgi ve deneyimleri ile katkıda bulunan değerli hocam Prof. Dr. Aydın YÜCEL'e ve Uzm. Dr. Dilek DAŞGIN'a,

Tez çalışmamın veri toplama süreci boyunca yardımlarını esirgemeyen Onkoloji Polikliniği Günübirlik Kemoterapi Ünitesi çalışanlarına,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif duyduğum başta tüm asistan arkadaşlarım olmak üzere, dermatoloji servis ve poliklinik çalışanlarına,

Son olarak da uzmanlık eğitimim süresince devamlı olarak yanımda olan, sevgisini ve desteğini esirgemeyen aileme ve sevgili hayat arkadaşıma,

Sonsuz minnet, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
KISALTMALAR LİSTESİ	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tırnak Dermoskopisi (Onikoskopi).....	4
2.1.1. Tırnak Pigmentasyonlarında Dermoskopi	4
2.1.2. Enfeksiyöz Tırnak Hastalıklarında Dermoskopi.....	5
2.1.3. Non-enfeksiyöz Enflamatuvar Tırnak Hastalıklarında Dermoskopi	6
2.1.4. Travmatik Tırnak Hastalıklarında Dermoskopi	6
2.1.5. Tümöral Tırnak Hastalıklarında Dermoskopi	7
2.1.6. Sistemik Hastalıkların Tırnak Bulgularında Dermoskopi	7
2.2. Kemoterapi İlaçlarının Sınıflandırılması	8
2.2.1. Alkilleyici Ajanlar	8
2.2.2. Antimetabolitler	8
2.2.3. Antimikrotübül Ajanlar.....	10
2.2.4. Topoizomeras İnhibitörleri	10
2.2.5. Diğer Sitotoksik İlaçlar	10
2.2.6. Hormonlar	11
2.2.7. İmmünoterapiler.....	11

2.2.8. Hedefe Yönelik İlaçlar	11
2.3. Kemoterapi İlaçlarına Bağlı Tırnak Değişiklikleri	11
2.3.1. Melanonişi	12
2.3.2. Lökonisi	12
2.3.3. Beau Çizgileri	12
2.3.4. Onikoliz	13
2.3.5. Periungual Lezyonlar	13
2.3.6. Kıymık Kanama	13
2.3.7. Diğer Değişiklikler	13
3. GEREÇ ve YÖNTEM	15
4. BULGULAR.....	18
4.1. Tek Değişkenli Analizler	18
4.1.1. Demografik Özellikler	18
4.1.2. Kansere Süresi	18
4.1.3. Kansere Türü	19
4.1.4. Kemoterapi İlaç Grupları	20
4.1.5. Eşlik Eden Sistemik Hastalıklar	21
4.1.6. Klinik-Dermoskopik Tırnak Bulguları	21
4.2. Çok Değişkenli Analizler.....	22
4.2.1. Longitudinal Melanonişi Üzerine Analiz	22
4.2.2. Transvers Melanonişi Üzerine Analiz	23
4.2.3. Lökonisi Üzerine Analiz	23
4.2.4. Kırmızı Lunula Üzerine Analiz	24
4.2.5. Kıymık Kanama Üzerine Analiz.....	25
4.2.6. Onikoliz Üzerine Analiz	26
4.2.7. Longitudinal Çizgilenme Üzerine Analiz	26

5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇLAR.....	38
7. KAYNAKLAR	40



TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Kemoterapi ilaçlarının sınıflandırılması.....	9
Tablo 2. Klinik-dermoskopik tırnak bulguları.....	16
Tablo 3. Kanser türlerinin dağılımı.....	19
Tablo 4. Kemoterapi ilaç gruplarının dağılımı.....	20
Tablo 5. Tırnak bulguları yapabilen sistemik hastalıkların dağılımı.....	21
Tablo 6. Tırnak bulgularının dağılımı	21
Tablo 7. Longitudinal melanonişi için risk faktörleri	22
Tablo 8. Transvers melanonişi için risk faktörleri.....	23
Tablo 9. Lökonisi için risk faktörleri	24
Tablo 10. Kırmızı lunula için risk faktörleri	24
Tablo 11. Kıymık kanama için risk faktörleri.....	25
Tablo 12. Onikoliz için risk faktörleri.....	26
Tablo 13. Longitudinal çizgilenme için risk faktörleri	27

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No

Sayfa No

Şekil 1. Yıllara göre kemoterapi ve tırnak sözcükleri içeren yayın sayısının dağılımı	1
Şekil 2. Yaş dağılımı.....	18
Şekil 3. Kanser süresinin dağılımı	19



KISALTMALAR LİSTESİ

BCG	: Bacillus Calmette-Guerin
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörünü
<i>Inf</i>	: Sonsuz
LHRH	: Luteinizan Hormonu Salıveren Hormon
MEK	: Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz Enzimi
mTOR	: Rapamisin Protein Kompleksinin Memeli Hedefi
<i>Ref</i>	: Referans
RNA	: Ribonükleik Asit
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
VEGFR	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü

ÖZET

Onkolojik Hastalarda Klinik ve Dermoskopik Tırnak Ünitesi Bulgularının Kemoterapi İlaçları ile Olan İlişkisinin Değerlendirilmesi

Amaç: Kemoterapi ilaçlarına bağlı tırnak değişiklikleri birçok çalışmanın konusu olmuşken, bu değişiklikleri dermoskopik muayene ile inceleyen yalnızca birkaç çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle, bu çalışma kemoterapiye bağlı tırnak değişikliklerinin tanı ve takibinde dermoskopinin yerini kapsamlı olarak belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve yöntem: Çukurova Üniversitesi Onkoloji Polikliniğinde kemoterapi almakta olan 227 hastanın (115 erkek, 112 kadın, yaşları 20 ile 88 yıl arasında değişen) yalnızca el tırnakları hem klinik hem de dermoskopik olarak incelendi. Tırnak değişikliklerinin bağımlı değişken; yaş, cinsiyet, kanser türü, kanser süresi, tırnak bulguları yapabilen sistemik hastalık varlığı ve kemoterapi gruplarının ise bağımsız değişken olarak kullanıldığı çok değişkenli lojistik regresyon testleri yapıldı.

Bulgular: Çalışmada en sık gözlenen kanser türleri meme (% 25,6), akciğer (% 21,6), kolon (%14,5) ve hematolojik kanserlerdi (% 8,4). Hastaların % 49,3'ünün kanser süresi dokuz aydan daha kısayken, kalanlarda daha uzundu. Tırnak bulguları yapabilen sistemik hastalıklar hastaların % 14,5'inde bulunmaktaydı. En sık kullanılan kemoterapi grupları kortikosteroidler (% 62,6), platinumlar (% 50,2), hedefe yönelik ilaçlar (% 41,0) ve taksanlardı (% 31,3). En sık saptanan tırnak değişiklikleri longitudinal çizgilenme (% 45,4), onikoliz (% 37,0), kıymık kanama (% 37,0), longitudinal melanonişi (% 26,4), lökonişi (% 23,3), kırmızı lunula (% 15,9) ve transvers melanonişiydi (% 13,7). Çok değişkenli lojistik regresyon analizlerinde bulguların yalnızca üçü değişkenler ile anlamlı ilişki gösteriyordu. Transvers melanonişi taksan kullanan hastalarda daha sık saptandı (odds oranı [OR] 9,458, % 95 güven aralığı [CI] 1,938 – 46,151, $p \approx 0,005$). Onikoliz ve longitudinal çizgilenme yaş ile pozitif ilişki gösteriyordu (sırasıyla, OR 1,052, % 95 CI 1,021 - 1,085, $p \approx 0,001$ ve OR 1,068, % 95 CI 1,034 to 1,103, $p < 0,001$).

Sonuç: Kemoterapiye bağlı tırnak değişikliklerini inceleyen diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında, bu çalışmada longitudinal çizgilenme, onikoliz, kıymık kanama ve kırmızı lunula daha sık saptanmıştır. Özellikle kıymık kanama için olmak üzere saptanan bu yüksek oranlar, dermoskopinin bu çalışmada kullanılırken diğer çalışmalarda kullanılmaması ile açıklanabilir. Kıymık kanama ve melanonişi, taksanların da dahil olduğu kemoterapiye bağlı tırnak toksisitesinin erken bulguları olduğu gerçeği ışığında; daha şiddetli tırnak toksisitelerinin gelişmesini önlemek amacıyla, kemoterapi alan hastaların tırnaklarının kemoterapi başlangıcından itibaren periyodik olarak dermoskopik incelenmesi önerilir.

Anahtar kelimeler: Antineoplastik, Kemoterapi, Tırnak değişikliği, Dermoskopi, Onikoskopi

ABSTRACT

Evaluation of Relationship Between Clinical and Dermoscopic Nail Changes and Chemotherapy Drugs in Oncologic Patients

Aim: Since there are only a few studies dealing with dermoscopic examination of chemotherapy-induced nail changes, this study was done to determine more comprehensively the place of dermoscopy in the diagnosis and management of such changes.

Materials and methods: Of 227 patients (115 males and 112 females, aged 20 to 88 years) who were taking chemotherapy at the Oncology Outpatient Clinic of Çukurova University, only fingernails were examined both clinically and dermoscopically. The following variables were analyzed as risk factors for nail changes using multivariate logistic regression: age, sex, cancer type, cancer duration, presence of systemic diseases affecting nails, and groups of chemotherapeutics.

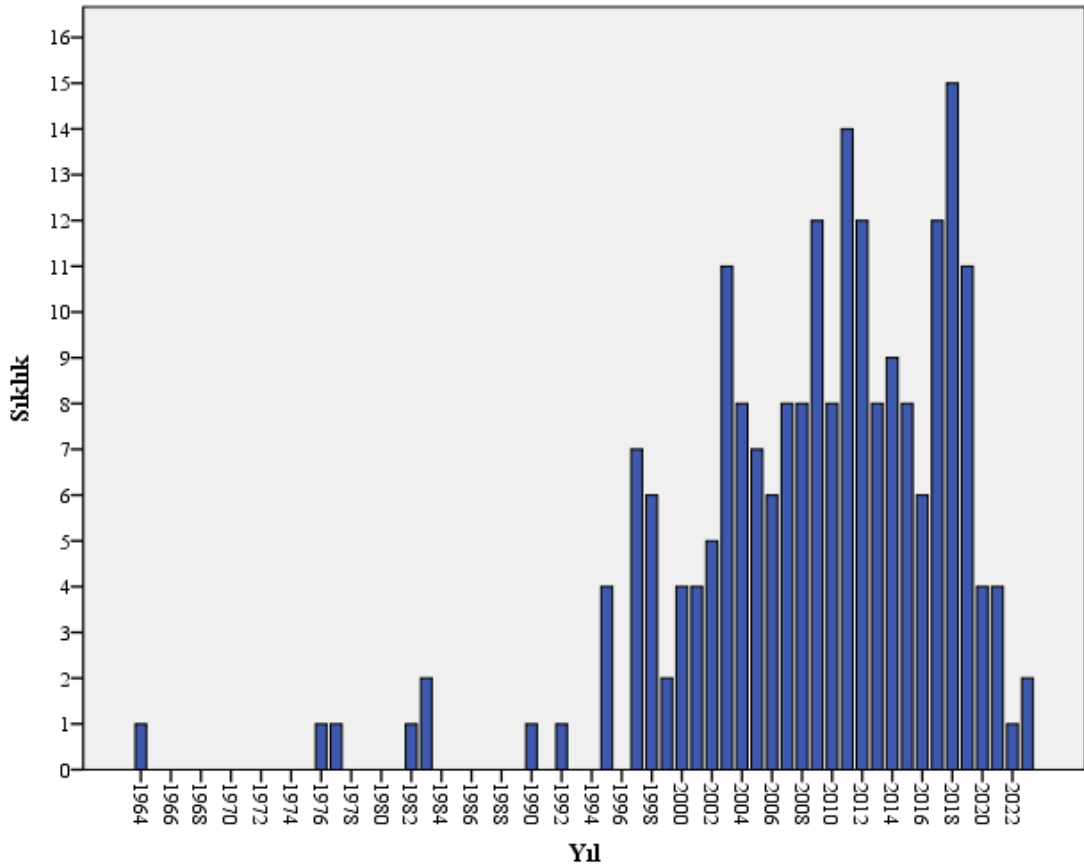
Results: The most common cancer types were breast (25,6%), lung (21,6%), colon (14,5%), and hematologic cancers (8,4%). Of the patients, 49,3% had suffered from cancer for periods shorter than nine months; and the rest, for longer periods. Systemic diseases affecting nails were present in 14,5% of patients. The most commonly used groups of chemotherapeutics were corticosteroids (62,6%), platins (50,2%), targeted therapies (41,0%), and taxanes (31,3%). The most common nail changes were longitudinal ridging (45,4%), onycholysis (37,0%), splinter hemorrhage (37,0%), longitudinal melanonychia (26,4%), leukonychia (23,3%), red lunula (15,9%), and transverse melanonychia (13,7%). Only three of them were significantly associated with some variables in multivariate logistic regression analysis. Transverse melanonychia was more common in patients using taxanes (odds ratio [OR] 9,458, 95% confidence interval [CI] 1,938 to 46,151, $p \approx 0,005$). Both onycholysis and longitudinal ridging positively associated with age (OR 1,052, 95% CI 1,021 to 1,085, $p \approx 0,001$ and OR 1,068, 95% CI 1,034 to 1,103, $p < 0,001$, respectively).

Conclusion: In this study, longitudinal ridging, onycholysis, splinter hemorrhage and red lunula were more commonly observed as compared to other studies investigating chemotherapy-induced nail changes. This study's higher rates for these changes, particularly for splinter hemorrhage, could be explained by that dermoscopy was used in this study, but did not in other studies. In the light of the fact that both splinter hemorrhage and melanonychia are early findings of nail toxicity caused by chemotherapeutics including taxanes, it is recommended that nails of patients under chemotherapy should be periodically examined by dermoscopy from the beginning of chemotherapy in order to detect nail toxicity before its advanced stages have developed.

Keywords: Antineoplastic, Chemotherapy, Nail changes, Dermoscopy, Onychoscopy.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tırnak değişiklikleri, kemoterapi ilaçlarının iyi bilinen yan etkileri arasındadır. Bunlar, İnternet’te “*chemo nails*” – Türkçesiyle “kemo tırnaklar” – olarak da adlandırılır.¹ PubMed’de “*antineoplastic*” ve “*nail*” sözcükleri “tıbbi majör konu başlıkları” (“*MeSH Major Topic*”) olarak taratılırsa, iki yüze yakın yayın ile karşılaşılır (Şekil 1).



Şekil 1. Yıllara göre kemoterapi ve tırnak sözcükleri içeren yayın sayısının dağılımı

Bu özellikte bir yayın, ilk kez 1964 yılında yayımlanmış olsa da, 1990’lı yılların ortasından başlayarak böyle yayınların sayısı giderek artmıştır. Son birkaç yılda bu sayı biraz azalmış olsa da, artış 2010’lu yılların sonuna dek sürmüştür. Kısacası kemoterapi ilaçlarına bağlı tırnak değişiklikleri, son yıllarda güncelliğini koruyan bir bilimsel çalışma konusudur.

“*Antineoplastic*” ve “*nail*” sözcükleri kullanılarak yapılan PubMed taramasında “tıbbi majör konu başlıklarında arama yapılması” kısıtlaması kaldırılırsa, bu durumda bini aşkın yayın ortaya çıkar. Bu son taramaya “*dermoscopy*” ve “*dermatoscopy*” sözcüklerinden herhangi birini de kapsaması için bir kısıtlama konursa, bulunan yayın sayısı on bire düşer. Bu on bir yayının²⁻¹² yalnız beşi^{2,3,5-7} kemoterapi ilaçlarına bağlı tırnak değişikliklerini dermoskopik muayeneyi de kullanarak ele almış çalışmalardır.

Bu beş yayının üçü olgu bildirisi^{2,3,7}, ikisi ise araştırmadır.^{5,6} İlk olgu bildirisi, 2004 yılında yayımlanmış olup, tegafur/urasil tedavisi sonrası avuç içleri, ayak tabanları, tırnaklar ve oral mukozada gelişen çok sayıdaki nevüsü konu edinmiştir.² Yazarlara göre bu yayın, ilaca bağlı pigmentasyonun dermoskopik bulgularını sunan ilk olgu bildirisi.

İkinci olgu bildirisi, 2013 yılında yayımlanmış olup, dosetaksel, siklofosfamid ve doksorubisin kullanan bir hastada gelişen melanonişi striatayı konu edinmiştir.³ Bu olguda yapılan tırnak dermoskopisinde proksimal tırnak kıvrımına uzanan, longitudinal homojen kahverengimsi diskolorasyon saptanmış, ancak pigment nestleri de pigment dotları da gözlenmemiştir.

Üçüncü olgu bildirisi, 2018 yılında yayımlanmış olup, dosetaksel, siklofosfamid ve letrozol kullanan bir hastada gelişen longitudinal melanonişi ve Muehrcke çizgilerini konu edinmiştir.⁷ Bu olguda yapılan tırnak dermoskopisinde tabanı perikutikuler kenarda olan, ince uzun üçgen biçimli bir pigmentasyon saptanmış, ancak Hutchinson ve mikro-Hutchinson bulguları gözlenmemiştir.

Kemoterapi ilaçlarına bağlı tırnak değişikliklerini konu edinmiş, dermoskopik muayeneyi de içeren araştırmalara gelince, ilki 2016 yılında yayımlanmış olup, metastatik melanoma tedavisinde vemurafenib, dafrafenib veya trametinib kullanan 24 hastada gelişen kıl ve tırnak yan etkilerini konu edinmiştir.⁵ Bu araştırmada onikoskopi, tırnak değişikliklerini periyodik olarak izlemek amacıyla kullanılmıştır.

İkinci araştırma, 2017 yılında yayımlanmış olup, mide veya meme kanseri tedavisinde taksan veya antrasiklin kullanan 41 hastada gelişen ilaca bağlı tırnak pigmentasyonlarını konu edinmiştir.⁶ Bu araştırmada ana dermoskopik bulgu, kahverengimsi homojen bir zeminde gözlenen açık veya koyu gri paralel çizgiler olmuştur.

Kemoterapi ilaçlarına bağlı tırnak değişikliklerini dermoskopik muayene ile incelemiş olan çalışmaların az sayıda olmasından dolayı, bu konudaki bilgi birikimini artırmak üzere, bu çalışmada hastanemizde kemoterapi gören hastalardaki tırnak değişikliklerini, yalnız klinik muayene ile değil, dermoskopik muayene de yaparak araştırmak amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tırnak Dermoskopisi (Onikoskopi)

Dermoskopinin geçmişi on yedinci yüzyıla dek geriye gider. Pierre Borel, 1656 yılında tırnak yatağı kapillerlerini incelemek üzere ilk kez mikroskobu kullanmıştır.¹³ Günümüzde bu yönteme “kapiller dermoskopi” denmektedir. 1663 yılında ise Johan Christophorus Kolhaus, mikroskop kullanarak tırnakları çevreleyen küçük kan damarlarını incelemiştir.¹⁴ Daha sonra Carl Hueter, Ernst Karl Abbe, Carl Zeiss, Paul Gerson Unna, Johann Saphier ve Lean Goldman gibi birçok araştırmacı dermoskopi üzerine çalışmış olsa da¹⁵, modern dermoskopi için gerçek bir dönüm noktası Ronald Mackie olmuştur.¹³ Bu araştırmacı, pigmente lezyonların preoperatif tanısında ve melanomun ayırıcı tanısında yüzey mikroskopisi kullanmanın yararını 1971 yılında ilk kez tanımlamıştır.

Tırnak plağı dermoskopisine gelince, 2001 yılında Yasuhiro Kawabata ve Kuniaki Ohara, subungual melanom üzerine yaptıkları bir çalışmada dermoskopi kullanmıştır.¹⁶ Bu çalışmayı izleyerek 2000’li yılların başında melanonişide tırnak plağı dermoskopisini ele alan birçok yayın yapılmış, 2013 yılında ise konu üzerine bir konsensus yayımlanmıştır.¹⁷ Daha sonra tırnak dermoskopisinin ilgi alanı, tırnak kıvrımı kapillerlerini ve tırnak bölgesindeki pigmentasyonları incelemenin ötesine geçmiş, neredeyse tüm tırnak bozukluklarını kapsayacak bir genişliğe ulaşmıştır.

2.1.1. Tırnak Pigmentasyonlarında Dermoskopi

Tırnak pigmentasyonlarında dermoskopi, öncelikle pigmentin melanin olup olmadığını belirlemeye yardımcı olur.^{18,19} Pigment melanin ise melanosit aktivasyonundan mı yoksa proliferasyonundan mı kaynaklandığını ayırmada da kullanılabilir.

Subungual hematoma, kahverengi-siyah renkte olabileceği için melanine bağlı pigmentasyonlar ile karışabilir. Gerek subungual hematomun gerekse melanonişinin benign nedenleri olabileceği gibi, malign nedenleri de vardır.²⁰ İkisi arasında ayırıcı tanı birtakım klinik özelliklere dayanır. Ana pigmentasyon zonundan ayrı düşmüş kan

damlacıklarının görülmesi gibi dermoskopik özellikler, bu klinik ayırıcı tanıyı daha az karmaşık bir duruma getirir.

Yeşil tırnak sendromu, tırnak plağının *Pseudomonas aeruginosa*'ya bağlı yeşil-siyah diskolorasyonudur.²¹ Bu diskolorasyon koyu yeşilden siyaha kaymışsa, çıplak gözle melanik pigmentasyondan ayırt edilemeyebilir.²² Dermoskopi, yeşil rengin daha iyi görülmesini sağlayabilir. Mantarlar da tırnakta melanositik pigmentasyonlar ile karışabilecek renk değişikliklerine yol açabilir. Bu durum, fungal melanonişi olarak adlandırılır.²³ Dermoskopide sarı renk, beyaz/sarı çizgiler ve subungual keratozun varlığı, öte yandan longitudinal pattern ve psödo-Hutchinson bulgusunun yokluğu, fungal melanonişilerin melanositik pigmentasyonlardan ayırt edilmesini kolaylaştırır.

Melanosit aktivasyonuna bağlı pigmentasyon nedenlerine örnek olarak yineleyen travmalar, ilaçlar, Addison hastalığı, Cushing sendromu ve hipertiroidi gibi endokrinopatiler verilebilir.²⁴ Melanosit proliferasyonu ise lentigo, nevüs veya melanomdur. Dermoskopide grimsi bir zeminde regüler gri çizgiler görülmesi, melanosit aktivasyonuna bağlı pigmentasyon için tipiktir.¹⁹ Böyle bir zemine kan ekstrevasiyonuna karşılık gelen küçük koyu kırmızı veya kahverengi benekler eşlik ediyorsa, yineleyen travmalar düşünülmelidir. Kahverengimsi renk ise melanosit proliferasyonu açısından düşündürücüdür.²⁵ Lentigo ve nevüste regüler pigment çizgiler görülürken, melanomda çizgiler irregülerdir.

2.1.2. Enfeksiyöz Tırnak Hastalıklarında Dermoskopi

Dermoskopi, tırnak bölgesinin gerek viral gerek bakteriyel gerekse fungal enfeksiyonlarının klinik tanısında yardımcı olabilir.²⁶ Örneğin dilate kapillerlere karşılık gelen küçük siyah noktaların görülmesi açısından dermoskopi, şüpheli periungual verruka olgularında yardımcı olabilir. Örneğin akut paronişide tırnak kıvrımlarından irin sızıntısı dermoskopi ile görünür kılınabilir.

Fungal tırnak enfeksiyonlarına gelince, yukarıda melanonişi açısından sözü edilen bulgular dışında başka dermoskopik bulgular da onikomikoz açısından düşündürücüdür. Distal subungual onikomikozda onikolitik bölgenin proksimal kenarında tırtıklanma ve tırnak plağının proksimaline doğru uzanan başak gibi sivri uçlar; süperfisiyel onikomikozda ve proksimal subungual onikomikozda irregüler olarak dağılmış beyaz opak gevrek yamalar görülür.²⁶

2023 yılında yayımlanan onikomikozun dermoskopisi üzerine yazılmış bir sistematik derlemede yıkıntı görünümü, longitudinal çizgiler ve başak gibi sivri uçlar için spesifisite, sırasıyla % 99,4, % 83,8 ve % 85,6 olarak verilmiştir.²⁷ Ancak bu bulguların sensitiviteyi yeterince yüksek değildir (sırasıyla % 17,8, % 39,8 ve % 66,8). Yine onikomikozlarda görülebilen bir dermoskopik bulgu olan "aurora borealis" için sensitivite % 85 ve spesifisite % 100 olarak verilmiştir. Ancak bu değerlendirme, yalnız 20 onikomikozlu ve 40 travmatik veya psoriatik tırnak değişikliği olan hastaya dayanmaktadır. Üstelik 87 onikomikozlu ve 27 onikomikozsuz tırnakta yapılan bir araştırmada dermoskopinin onikomikoz tanısında genel sensitivitesi % 86,2, spesifisitesi ise yalnız % 33,3 olarak bulunmuştur.²⁸ Bu çelişkili bilgilere karşın, kültür ve histopatoloji gibi zaman alıcı yöntemlere göre daha hızlı olan dermoskopi, yine de onikomikoz tanısında bir yer edinebilir.²⁹

2.1.3. Non-enfeksiyöz Enflamatuvar Tırnak Hastalıklarında Dermoskopi

Klinik olarak saptanabilen çukurcuklar ("pitting"), onikoliz, lökonişi, yağ lekesi, kıymık kanama ve subungual keratoz gibi psoriatik tırnak değişiklikleri, dermoskopi ile de görünür kılınabilir.²⁶ Üstelik çukurcuklar örneğinde olduğu gibi, dermoskopi ile bu bulguların ayrıntıları daha iyi saptanabilir. Çukurcuklar, psoriasiste biçim, büyüklük ve dağılım açısından irregüler iken, alopesi areatada ise regülerdir.²²

Tırnak liken planusu üzerine yapılan bir çalışmada dermoskopik bulgular olarak en sık longitudinal çizgilenme, tırnak yatağında kromonişi ve tırnak plağında fragmantasyon saptanmıştır.³⁰ Ayrıca proksimal tırnak plağı değerlendirilse, dermoskopi tedaviye yanıtın izlenmesinde de yararlı olabilir.²⁶

2.1.4. Travmatik Tırnak Hastalıklarında Dermoskopi

Travmalar, tırnaklarda lökonişi, melanonişi, subungual hematom, kıymık kanama, longitudinal veya transvers çizgilenme gibi birçok değişikliğe yol açabilir. Yine onikoliz nedenleri arasında da travma önde gelir. Travmaya bağlı onikolizleri, psoriasise veya onikomikoza bağlı onikolizlerden ayırt etmede dermoskopi yardımcı olur.¹⁸ Tırnak plağının yatağından ayrılma çizgisi, travmaya bağlı olgularda düzgündür, oysa onikomikoza bağlı olgularda tırtıklıdır. Ayrılmış bölgenin proksimalinde tırnak

yatağı, travmaya bağlı olgularda normalde olduğu gibi soluk pembe iken, psoriasise bağlı olgularda parlak sarıdır.

2.1.5. Tümöral Tırnak Hastalıklarında Dermoskopi

Yukarıda sözü edilen melanom dışında tırnak bölgesinin onikopapillom, onikomatrisom, glomus tümörü, piyojenik granülom, dijital miksoid kist, Bowen hastalığı ve skuamöz hücreli karsinom gibi benign veya malign tümöral hastalıklarının tanısında da dermoskopinin yeri vardır. Örneğin onikopapillom ile onikomatrisom arasındaki ayırıcı tanıda dermoskopi yararlıdır. İkisi de tırnak matriksinin epitelyal benign tümörüdür. “Frontal dermoskopi” olarak adlandırılan uygulamada, açık anlatımıyla tırnak plağının distal kenarına dermoskop uygulandığında, onikopapillomda subungual filiform bir kitle görülürken, onikomatrisomda bal peteği görünümü saptanır.²²

Örneğin glomus tümörü, küçük boyutları nedeniyle çıplak gözle muayenede görülemeyebilir veya ancak öteki vasküler anormallikler ile karışabilecek kırmızı bir leke olarak görülebilir.¹⁸ Oysa jelli dermoskopi yapıldığında, glomus tümörünün kitlesi, bulanık kenarlı koyu kırmızı-mor bir bölge olarak daha iyi ayırt edilebilir.

2.1.6. Sistemik Hastalıkların Tırnak Bulgularında Dermoskopi

Tırnak kıvrımı dermoskopisi, öteki adıyla kapilleroskopi, sistemik skleroz, dermatomiyozit, sistemik lupus eritematozus ve miks konnektif doku hastalığı gibi konnektif doku hastalıklarında iyi bilinen tanısal bir yöntemdir.^{18,26} Öte yandan kapilleroskopik değişiklikler, diyabetes mellitusta da görülebilir. Güncel bir çalışmaya 50 diyabetik hasta ve 50 sağlıklı kişi alınmış, dermoskopi ile subklinik tırnak tutulması araştırılmış, diyabetiklerin % 26’sında mikrohemorajiler görülürken, kontrollerde bu bulgu saptanmamıştır.³¹ Bu bulguya dayanarak kapilleroskopinin hastalığın kontrolünde ve tedavi planlarında yardımcı olabileceği ileri sürülmüştür.

Trakionişi, yirmi tırnak sendromu ve zımpara kağıdı (“sandpaper”) tırnaklar olarak da bilinir.³² Nedenleri arasında amiloidoz da yer alır. Sistemik amiloidoza bağlı tırnak distrofisi (“*Systemic Amyloidosis-induced Nail Dystrophy*”), İngilizce adındaki sözcüklerin ilk harflerinden dolayı “SAND” olarak da anılır.⁸ Bir 2019 yılı yayınında böyle bir olgu bildirisi yapılmıştır.⁸ Altmış yaşında bir kadın, üç yıllık trakionişi

nedeniyle başvurmuş, yapılan dermoskopisinde proksimal tırnak plağının göreceli olarak korunduğu saptanmış, tırnak matriksinden biyopsi alınmış ve amiloid birikimi gösterilmiştir. Trakionişili olgularda proksimal tırnak plağı korunmuşsa, SAND'dan şüphelenmek gerektiği vurgulanmıştır.

2.2. Kemoterapi İlaçlarının Sınıflandırılması

Kemoterapide, bir başka deyişle kanser tedavisinde sitotoksik ilaçlar, hormonlar, immünoterapiler ve hedefe yönelik ilaçlar kullanılır (Tablo 1).³³⁻³⁵ Sitotoksik ilaçlar, fonksiyonlarına göre alkilleyici ajanlar, antimetabolitler, antimikrotübül ajanlar ve topoizomeraaz inhibitörleri olarak dörde ayrılabilir. Topoizomeraaz inhibitörlerini antimikrotübül ajanlar içine alanlar da vardır.³⁵

2.2.1. Alkilleyici Ajanlar

Alkilleyici ajanlar, proteinler ve nükleik asitler ile reaksiyona giren stabil olmayan bir alkil grubu sunarak, hücre siklusunun tüm fazlarında protein, RNA ve DNA sentezini yarıda kesip hücrenin üremesini önler.³³⁻³⁵ Bu ilaçlar, akciğer, meme, over, lenf bezi ve kemik iliği gibi organların kanserlerinde kullanılır. Başlıca alt grupları, alkil sülfonatlar, aziridinler, nitrojen mustardlar, nitrosurealar, platinumlar ve triazinlerdir.

2.2.2. Antimetabolitler

Antimetabolitler, nükleik asitlerin normal yapı taşlarının yapısal analoglarıdır. Böylece onların yerine geçerek RNA ve DNA'nın içine girip, DNA'nın kendini kopyalamasını, dolayısıyla hücrenin üremesini önlerler.^{33,34} Bu ilaçlar, sıklıkla lösemilerde ve meme, over ve barsak kanserlerinde kullanılır. Başlıca alt grupları, folat analogları, primidin analogları ve pürin analoglarıdır.

Tablo 1. Kemoterapi ilaçlarının sınıflandırılması

Sitotoksik ilaçlar		
Alkilleyici ajanlar	Alkil sülfonat	Busulfan, treosulfan
	Aziridin	Mitomisin C, tiyotepa
	Nitrojen mustard	Bendamustin, estramustin, ifosfamid, klorambusil, meklorektamin, melfalan, siklofosfamid
	Nitrözüre	Karmustin, lomustin, streptozosin
	Platinum	Karboplatin, oksaliplatin, sisplatin
Antimetabolitler	Triazin	Dakarbazin, prokarbazin, temozolomid
	Folat analogu	Metotreksat, pemetreksat, pralatreksat, raltitreksed
	Primidin analogu	Azasitidin, desitabin, flourourasil, gemesitabin, kapesitabin, sitarabin, trifluridin-tipiracil
	Pürin analogu	Fludarabin, kladribin, klofarabin, merkaptopürin, nelarabin, pentostatin, tioguanin
Antimikrotübül ajanlar	Taksan	Dosetaksel, kabazitaksel, paklitaksel
	Vinka alkaloidi	Vinblastin, vinflunin, vinkristin, vinorelbin
	Diğer	Eribulin, iksabepilon
Topoizomeraz I inhibitörleri	Kamptotesin	İrinotekan, topotekan
Topoizomeraz II inhibitörleri	Antrasiklin	Daunorubisin, doksorubisin, epirubisin, idarubisin, valrubisin
	Podofilotoksin	Etoposid, mitoksantron, teniposid
	Diğer	Amsakrin
Antibiyotikler	Antrasiklin dışı	Bleomisin, daktinomisin
Diğer		Arsenik trioksit, asparaginaz, belinostat, hidroksiüre, iniparib, lurbinektin, mitotan, omasetaksin, pegaspargaz, porfimer, romidepsin, vorinostat
Hormonlar		
Antiöstrojenler		Fulvestrant, tamoksifen
Antiandrojenler		Apalutamid, bicalutamid, darolutamid, enzalutamid, flutamid, nilutamid
		Abirateron
Androjen biyosentez inhibitörleri		
Androjenler		Testosteron
Kortikosteroidler		Deksametazon, metilprednizolon, prednizon
Somatostatin analogları		Lanreotid, oktreotid
TSH analogu		Tirotropin alfa
Aromataz inhibitörleri		Anastrozol, eksemestan, letrozol
GnRH analogları		Buserelin, goserelin, löprolid
LHRH antagonisti		Degarelik
Progestinler		Medroksiprogesteron, megestrol
Prolaktin düşürücü ilaçlar		Bromokriptin, kabergolin, kinagolid
İmmünoterapiler		
Sitokinler		Aldeslöklin, interferon, peginterferon
Aşı		BCG
İmmünomodulator		Lenalidomid, pomalidomid, talidomid
A vitamini deriveleri		Asitretin, alitretinoin, beksaroten, tretinoin
Diğer		İmikuimod
Hedefe yönelik ilaçlar		
		Abemasiklib, acalabrutinib, aflibersept, AGS-16C3F, alektinib, aksitinib, alemtuzumab, amivantamab, atezolizumab, avelumab, belantamab, bevacizumab, binimetinib, blinatumomab, bortezomib, bosutinib, brentuksimab, brigatinib, cemiplimab, dabrafenib, dakomitinib, daratumumab, dasatinib, denosumab, dinutuksimab, durvalumab, encorafenib, enfortumab, erlotinib, everolimus, fedratinib, gefitinib, gemtuzumab, gilteritinib, ibrutinib, idelalisib, imatinib, inotuzumab, ipilimumab, isatuksimab, kabozantinib, karfilzomib, karotuksimab, kobimetinib, krizotinib, lapatinib, larotrektrinib, lenvatinib, midostaurin, mogamulizumab, nilotinib, niraparib, nivolumab, obinutuzumab, ofatumumab, olaparib, olaratumab, osimertinib, palbosiklib, panitumumab, pazopanib, pembrolizumab, pertuzumab, polatuzumab, ponatinib, ramucirumab, regorafenib, ribosiklib, ripretinib, rituksimab, ruksolitinib, sakituzumab, seritinib, setuksimab, siltuksimab, sonidegib, sorafenib, sunitinib, tebentafusp, temsirolimus, tislelizumab, tosilizumab, trametinib, trastuzumab, tucatinib, vandetanib, vemurafenib, venetoklaks, vismodegib, zanubrutinib

2.2.3. Antimikrotübül Ajanlar

Antimikrotübül ajanlar, mitotik inhibitörler olarak da bilinir.^{33,34} Bitkiler gibi doğal ürünlerden elde edilen bileşikler oldukları için bu grubun bir başka adı, bitki alkaloidleridir. Mikrotübüller, hücre iskeletinin parçaları olan polimerlerdir.³⁶ Veziküller, organeller ve makromoleküllerin hücre içi transportunda görev alırlar. Kromozomları çekip ayırarak hücre bölünmesinde de işe yararlar. Dolayısıyla antimikrotübül ajanlar, hücre bölünmesini durdurabildiği gibi hücre siklusunun tüm fazlarında hücreyi hasara uğratabilir.³³ Bu ilaçlar, akciğer, meme, lenf bezi ve kemik iliği gibi organların kanserlerinde kullanılır. Başlıca alt grupları, taksanlar ve vinka alkaloidleridir.

2.2.4. Topoizomeraz İnhibitörleri

Topoizomeraz enzimleri, DNA süper sarmalını kırıklar oluşturarak açar, böylece RNA ve DNA sentezinin gerçekleşmesine olanak sağlar. Ayrıca sarmal açıldıktan sonra bu kırıkları onarır.³⁷ Topoizomeraz inhibitörleri ise bu onarım aşamasını önler. Böylece büyük miktarda fragmente DNA oluşur. Bu durum, hücreyi destabilize ederek öldürür. Topoizomeraz inhibitörleri, lösemilerde ve akciğer, over, mide, barsak ve pankreas kanserlerinde kullanılır. İki türü vardır. Topoizomeraz I inhibitörleri kamptotekinlerdir. Topoizomeraz II inhibitörlerinin ise başlıca alt grupları, antrasiklinler ve podofilotoksinlerdir.

2.2.5. Diğer Sitotoksik İlaçlar

Yukarıda sözü edilen alkilleyici ajanların alt grubu olan aziridinler arasında yer alan mitomisin C; topoizomeraz II inhibitörlerinin alt grubu olan antrasiklinler arasında yer alan daunorubisin, doksorubisin, epirubisin, idarubisin ve valrubisin; yine topoizomeraz II inhibitörlerinin alt grubu olan podofilotoksinler arasında yer alan mitoksantron antibiyotiktir.^{33,35} Kanser tedavisinde başka antitümör antibiyotikler de kullanılır. Bunların en iyi bilinenleri, bleomisin ve daktinomisindir. Antibiyotikler dışında kalan hidroksiüre, mitotan ve vorinostat gibi birçok başka sitotoksik ilaç da vardır.

2.2.6. Hormonlar

Kanser tedavisinde luteinizan hormonu salıveren hormon (LHRH) agonistleri, LHRH antagonistleri, tiroid stimulan hormon (TSH) agonistleri, somatostatin analogları, prolaktin düşürücü ajanlar, androjen biyosentez inhibitörleri, androjenin östrojene dönüşümünü sağlayan aromataz enziminin inhibitörleri, anti-östrojenler, anti-androjenler, progestinler ve kortikosteroidler gibi hormonlar da kullanılır.³⁴

2.2.7. İmmünoterapiler

Kanser tedavisinde kullanılan immünoterapiler arasında interferon gibi sitokinler, BCG gibi aşılar, talidomid gibi immünomodülatör ilaçlar ve beksaroten gibi A vitamini türevleri sayılabilir.³⁴ Bu grupların dışında kalan ve dermatolojide verruka tedavisinde de yeri olan imikvimod da immünoterapötik bir ajandır.

2.2.8. Hedefe Yönelik İlaçlar

Hedefe yönelik ilaçlar, kanser tedavisinde 1980’lerde kullanılmaya başlanmıştır.³⁸ İlk kullanılanlar arasında gefitinib, imatinib, setuksimab ve trastuzumab sayılabilir. Kanserli hücre biyolojisine yönelik yapılan araştırmalar ile intrasellüler sinyal iletimi, büyüme faktörü modülasyonu, sellüler differansiyasyon, apoptoz, anjiyogenez ve metastaz gibi konularda önemli bilgiler elde edilmiştir. Böylece bunların yollarını hedef alan yeni ilaçlar geliştirilmiştir. Aralarında barsak epiteli gibi normal hücrelerin de yer aldığı hızlı çoğalan hücreleri hedef alan sitotoksik ilaçların aksine, hedefe yönelik ilaçlar, kanserli hücrelerde bulunan özel maddeleri hedef alır.³³ Böylece yan etki oranları azalırken, daha yüksek hayatta kalım süreleri elde edilmiştir.³⁹ Hedefe yönelik ilaçlar, kanserlerin tedavisinde tek başına kullanılabileceği gibi, diğer kemoterapi ilaçları ile kombine olarak da kullanılabilir.

2.3. Kemoterapi İlaçlarına Bağlı Tırnak Değişiklikleri

Kemoterapi ilaçları tırnak matriksi gibi hızla bölünen hücreleri etkilediği için sıklıkla tırnak değişikliklerine neden olur.⁴⁰ Kemoterapiye bağlı tırnak değişikliklerinin klinik özellikleri etkilenen tırnak ünitesi bileşenine, toksisitenin süresine ve şiddetine bağlı olarak değişir. Etkilenen tırnak ünitesi bileşenine göre sınıflandırıldığında, tırnak

matriksi için melanonişi, lökonişi, Beau çizgisi ve onikomadez; tırnak yatağı için onikoliz; tırnak kıvrımı için paronişi ve pyojenik granülüm benzeri lezyonlar; damarlar için ise subungual hematoma ve kıymık kanamalar örnek olarak verilebilir. Tırnak yatağı ve tırnak plağının etkilendiği değişiklikler sitotoksik ajan kullananlarda daha sık gözlenirken, periungual lezyonlar ve paronişi hedefe yönelik ilaç kullananlarda daha sık gözlenir.⁴⁰

2.3.1. Melanonişi

Genellikle kemoterapinin başlangıcından 1-2 ay sonra gözlenir. Bir veya daha fazla transvers veya longitudinal bant şeklinde olabileceği gibi diffüz de olabilir.⁴¹ Bu hiperpigmentasyon matriksteki melanositlerin aktivasyonundan kaynaklanır. Çoğu hastada ilacın kesilmesini takiben birkaç ay içerisinde geriler. En sık olarak melanonişi bildirilen kemoterapi ilaçları siklofosfamid, doksorubisin ve hidroksiüredir. Ayrıca busulfan, taksan, kapesitabin, sisplatin, bleomisin ve imatinibe bağlı da tırnak pigmentasyonları bildirilmiştir.⁴⁰

2.3.2. Lökonişi

Kemoterapiye bağlı lökonişi tırnak matriksinin keratinizasyon bozukluğundan kaynaklanabileceği gibi, tırnak yatağındaki anormal kan akımından dolayı da oluşabilir. Tırnak matriksinin, dolayısıyla tırnak plağının etkilendiği alt türüne “gerçek lökonişi” adı verilir.⁴¹ Doksorubisin, siklofosfamid ve vinkristine bağlı gerçek lökonişi bildirilmiştir.⁴⁰ Tırnak yatağındaki anormal kan akımından dolayı oluşan lökonişiler ise üç şekilde görülebilir: yarım-yarım tırnak, Muehrcke çizgileri ve Terry tırnağı.

2.3.3. Beau Çizgileri

Beau çizgileri tırnak matriksindeki keratinositlerin mitotik aktivitesinin geçici olarak azalmasından kaynaklanır.⁴¹ El tırnaklarında ayak tırnaklarına kıyasla daha sık olarak görülür. Sitotoksik kemoterapi ilaçlarının neredeyse tümünde yan etki olarak bildirilmiştir.⁴⁰ En şiddetli formuna onikomadez adı verilir.

2.3.4. Onikoliz

Kemoterapiye bağlı onikoliz, ilaçların tırnak yatağı epiteline oluşturduğu toksik etkiye bağlı tırnak plağının ayrılması ile oluşur.⁴¹ Tırnak yatağı epitelinin tamamen ayrılması ile hemorajik bül gelişebilir, bu durum tırnak plağının altındaki basıncı arttırarak ağrıya sebep olabilir. Hemorajik onikoliz taksanların karakteristik tırnak toksisitesidir. Ayrıca kapesitabin, etoposet, mitoksantron, doksorubisin ve hedefe yönelik ilaçlara bağlı onikoliz bildirilmiştir.⁴⁰ Kemoterapi rejimlerinin daha sık ve uzun süreli olması onikoliz insidansını arttırmaktadır.⁴¹

2.3.5. Periungual Lezyonlar

Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, tırnak kıvrımlarını etkileyen yan etkiler sitotoksik ilaç kullananlara kıyasla, hedefe yönelik ilaç kullananlarda daha sık gözlenir.⁴¹ Ancak taksanlar bu duruma istisnadır. Taksanlar proksimal tırnak kıvrımında sıklıkla inflamasyona neden olmaktadır. EGFR inhibitörleri, MEK inhibitörleri, mTOR inhibitörleri, kapesitabin, metotreksat ve doksorubisine bağlı paronişi bildirilmiştir.⁴⁰ Ayrıca bazı kemoterapi ilaçlarına bağlı pyojenik granülom benzeri lezyon gelişimi de gözlenebilir.

2.3.6. Kıymık Kanama

Kemoterapiye bağlı kıymık kanama, özellikle VEGFR inhibitörü kullanan hastalarda sıklıkla gözlenir.⁴¹ İnfektif endokardit, romatoid artirit veya antifosfolipid sendromunda görülen kıymık kanamalar ile klinik görünüm olarak aynı olmasına rağmen, kemoterapiye bağlı kıymık kanamaların patogenezinde tromboembolinin rol oynamadığı düşünölmektedir. El tırnaklarında ayak tırnaklarına kıyasla daha sık gözlenmektedir. Kemoterapiye bağlı oluşan trombositopeninin de kıymık kanama oluşmasında rolü olabilir.⁴⁰

2.3.7. Diğer Değişilikler

Tırnak uzama hızında yavaşlama, kırılğan tırnaklar, koilonişi, onikoreksis, onikoşizi, subungual keratoz, subungual hematoma ve lunular eritem gibi tırnak

değişikleri de yukarıda sözü edilen değişikliklerin yanında kemoterapi ilaçlarına bağlı olarak bildirilmiştir.⁴²



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Polikliniğinin Günöbirlik Kemoterapi Ünitesinde Ağustos 2022 – Şubat 2023 döneminde yürütöldü. Bu ünite de izlenen hastalar arasından sıklıkla tırnak bulguları yapabilen psoriasis, liken planus ve alopesi areata gibi dermatozları olanlar dışlandı. Ayrıca tırnak değışiklikleri tedavi görmekte oldukları kanserden önce başlamış olan veya tırnak değışiklikleri için tedavi görmüş olan hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan hastaların demografik bilgileri (yaş ve cinsiyet) toplandı. Tedavi görmekte oldukları kanserlerinin süresi, ayrıca diyabetes mellitus, gut hastalığı, hepatit, hipertiroidi, hipotiroidi, koroner arter hastalığı ve osteoartrit gibi tırnak bulguları yapabilen sistemik hastalıklarının olup olmadığı sorgulandı. Kanserlerinin türü ve son altı ay içinde kullandıkları kemoterapi ilaçları, Hastane İnförmasyon Sisteminden öğrenildi. Kemoterapi ilaçları, Tablo 1’de göröldüğü gibi sınıflandırıldı.

Ayak tırnaklarında travmaya bağı değışiklikler daha sık gözleendiği için, travmaya bağı değışiklikleri olanaklı olduğunca dışlamak amacıyla, bu çalışmada yalnız el tırnakları değeriendirmeye alındı. Değeriendirme, gerek çıplak gözle gerekse dermoskopik olarak yapıldı.

Dermoskopide “*DermLite MCC™ Universal*” markalı adaptör aracılığı ile “*Apple iPad*” markalı tablet bilgisayara bağlanabilen ve 10X büyütme yapabilen “*DermLite DL4*” markalı elde taşınabilir bir cihaz kullanıldı. Değeriendirmede yalnız non-polarize ışık kullanıldı. Cihazın büyütmesinin yeterli olmamasından dolayı tırnak kıvrımlarındaki kapillerler değeriendirme dışı bırakıldı.

Tüm el tırnaklarını içine alan klinik fotoğraflar, ayrıca her bir el tırnağının ayrı ayrı dermoskopik fotoğrafları çekildi. Tablo 2’de görölen tırnak bulgularının klinik ve/veya dermoskopik olarak olup olmadığı muayene sırasında saptanıp kaydedildiği gibi, söz konusu fotoğraflar daha sonra yeniden gözden geçirilerek veriler doğrulandı. Bu bulgulardan lökonışinin formları, şiddet açısından “punktata, striata, parşiyalis ve totalis” olarak dizildi. Bir hastada bu formların birden çoğu bulunuyorsa, en şiddetli form değeriendirmeye alındı.

İstatistiksel değerlendirmede, değişken sayısının çok olmasından dolayı, gerek kemoterapi ilaçları gerekse tırnak bulguları arasından yalnız hastaların en az % 10’unda görülenler kullanıldı. Tırnak bulgularının ayrı ayrı bağımlı değişken olarak kullanıldığı çok değişkenli lojistik regresyon testleri yapıldı. Dolayısıyla birden çok hipotez söz konusu olduğu için, p değerlerine Bonferoni yöntemi ile düzeltme uygulandı. Açık anlatımıyla p değerleri, çok değişkenli lojistik regresyon testlerinin sayısı ile çarpıldı.

Tablo 2. Klinik-dermoskopik tırnak bulguları

Melanonişi	Hemoraji
• Longitudinal	• Subungual hematoma
• Transvers	• Kıymık kanama
• Diğer	Yeşil tırnak
Lökonişi	Çukurcuklanma (“ <i>pitting</i> ”)
• Punktata	Çizgilenme / Sırtlanma / Oluklanma
• Striata	• Longitudinal
• Parsiyalis	• Transvers
• Totalis	Distal çentik
Eritronişi	Onikoliz
• Longitudinal	Onikomadez
• Transvers	Pterijyum
• Kırmızı lunula	

İstatistiksel değerlendirmede, değişken sayısının çok olmasından dolayı, gerek kemoterapi ilaçları gerekse tırnak bulguları arasından yalnız hastaların en az % 10’unda görülenler kullanıldı. Tırnak bulgularının ayrı ayrı bağımlı değişken olarak kullanıldığı çok değişkenli lojistik regresyon testleri yapıldı. Dolayısıyla birden çok hipotez söz konusu olduğu için, p değerlerine Bonferoni yöntemi ile düzeltme uygulandı. Açık anlatımıyla p değerleri, çok değişkenli lojistik regresyon testlerinin sayısı ile çarpıldı.

Bu testlerde yaş, cinsiyet, kanser türü, kanser süresi ve sıklıkla tırnak bulguları yapabilen en az bir sistemik hastalık varlığı, bağımsız değişkenler olarak kullanıldı. Yaş ve kanser süresi interval değişkenler iken, cinsiyet, kanser türü ve sistemik hastalık varlığı kategorik değişkenler idi. Kanser süresi, “medyandan daha düşük” ve “medyana eşit veya daha yüksek” olmak üzere iki gruba ayrıldı. Böylece kanser süresi de kategorik değişkene dönüştürüldü. Kanser türleri, çok sayıda olduğu için “yalnız en sık görülen dört kanser ve diğer kanserler” biçiminde beş kategorilik yeni bir sınıflandırma yapıldı. Çok değişkenli lojistik regresyon testlerinde “kanser türü” bağımsız değişkeni için bu yeni sınıflandırma kullanıldı.

Bu alışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakóltesi Giriřimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 22.07.2022 tarih 27 sayılı kararı ile onaylandı. Çalışmaya alınan tüm hastalar, çalışma hakkında bilgilendirildi ve hastalardan yazılı olarak aydınlatılmış onam alındı.

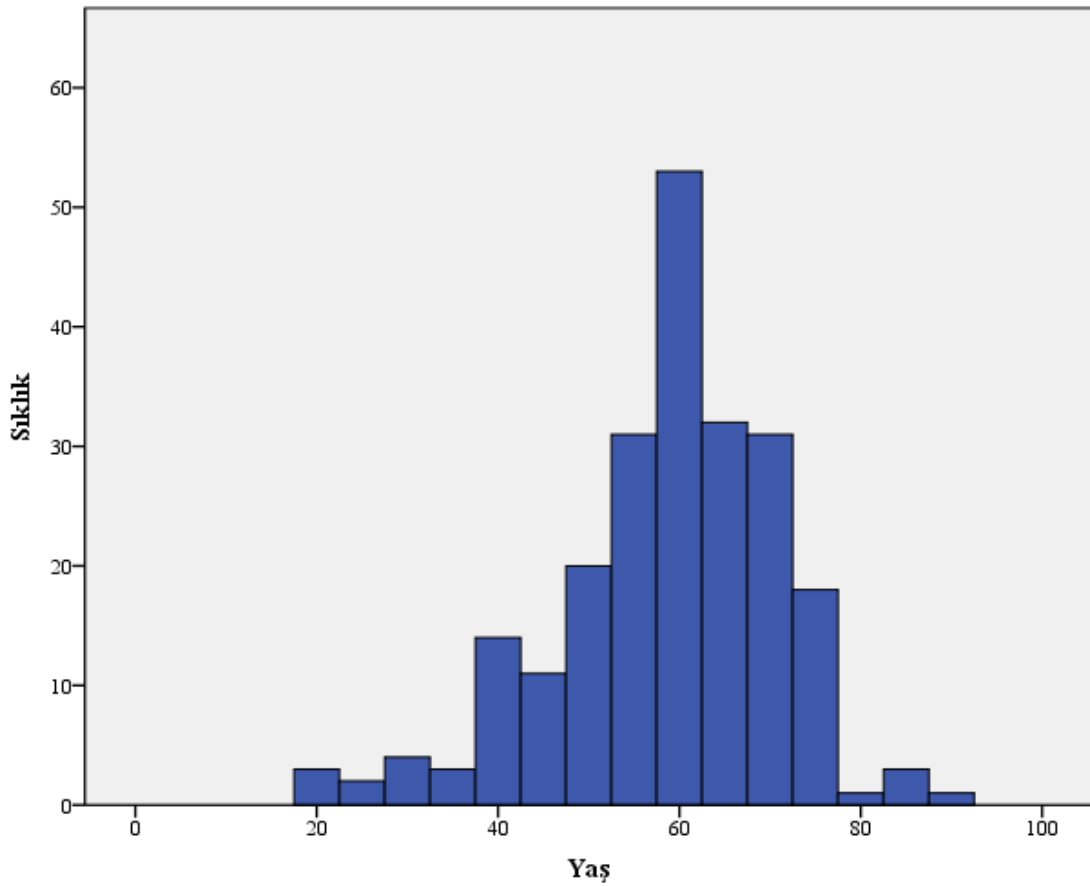


4. BULGULAR

4.1. Tek Değişkenli Analizler

4.1.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya 227 hasta alındı. Bunların 115'i (% 50,7) erkek ve 112'si (% 49,3) kadın idi. Hastaların yaş dağılımı Şekil 2'de görülmektedir. Yaş 20–88 yıl arasında değişiyordu. Ortalaması $58,6 \pm 12,2$ yıl idi.

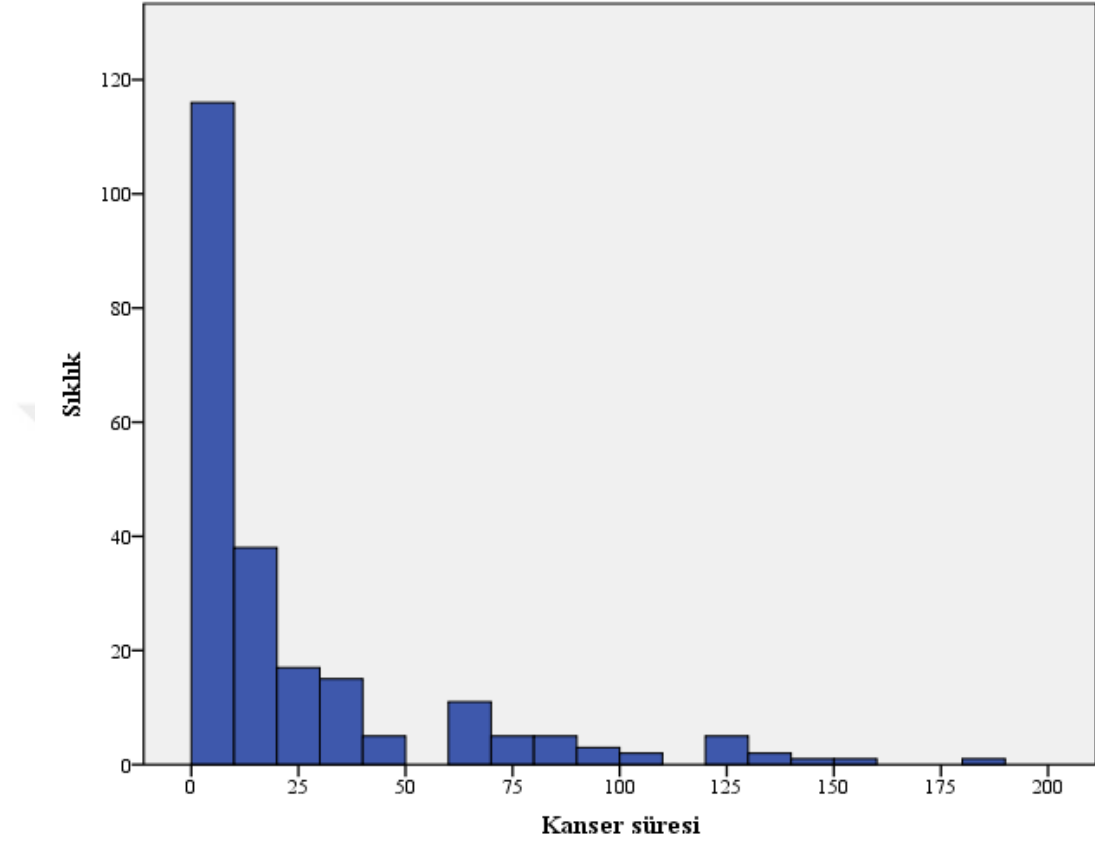


Şekil 2. Yaş dağılımı

4.1.2. Kanser Süresi

Hastaların tedavi görmekte oldukları kanserlerinin süresinin dağılımı Şekil 3'te görülmektedir. Bu süre 1–180 ay arasında değişiyordu. Ortalaması $24,2 \pm 33,5$ ve medyanı 9 (IQR 4–24) ay idi. Kanser süresi medyandan daha düşük, bir başka deyişle

“kısa süreli” kanseri olan 112 (% 49,3) hasta ve medyana eşit veya daha yüksek, bir başka deyişle “uzun süreli” kanseri olan 115 (% 50,7) hasta vardı.



Şekil 3. Kanser süresinin dağılımı

4.1.3. Kanser Türü

Hastaların kanser türlerinin dağılımı Tablo 3’te görülmektedir. Sıklık açısından ilk dört sırada 58 (% 25,6) hasta ile meme kanseri, 49 (% 21,6) hasta ile akciğer kanseri, 33 (% 14,5) hasta ile kolon kanseri ve 19 (% 8,4) hasta ile hematolojik kanserler yer alıyordu.

Tablo 3. Kanser türlerinin dağılımı

Kanser türü	<i>n</i>	%
Meme kanseri	58	25,6
Akciğer kanseri	49	21,6
Kolon kanseri	33	14,5
Hematolojik kanserler	19	8,4
Mesane kanseri	9	4
Pankreas kanseri	8	3,5
Mide kanseri	7	3,1

Tablo 3'ün devamı

Malign melanom	5	2,2
Mezotelyom	5	2,2
Over kanseri	5	2,2
Kolanjiyokarsinom	3	1,3
Karaciğer kanseri	3	1,3
Malign mezenkimal tümör	3	1,3
Böbrek kanseri	3	1,3
Malign beyin tümörü	2	0,9
Nazofarenks kanseri	2	0,9
Osteosarkom	2	0,9
Prostat kanseri	2	0,9
Uterus kanseri	2	0,9
Yumuşak doku sarkomu	2	0,9
Serviks kanseri	1	0,4
Özofagus kanseri	1	0,4
Testis kanseri	1	0,4
Dil kanseri	1	0,4
Vajina kanseri	1	0,4

4.1.4. Kemoterapi İlaç Grupları

Hastaların kullandıkları kemoterapi ilaç gruplarının dağılımı Tablo 4'te görülmektedir. En sık kullanılan gruplar, 142 (% 62,6) hasta ile kortikosteroidler, 114 (% 50,2) hasta ile platinumlar, 93 (% 41,0) hasta ile hedefe yönelik ilaçlar, 71 (% 31,3) hasta ile taksanlar, 65 (% 28,6) hasta ile primidin analogları, 44 (% 19,4) hasta ile antrasiklinler, 42 (% 18,5) hasta ile nitrojen mustardlar, 29 (% 12,8) hasta ile kamptotekinler ve 24 (% 10,6) hasta ile vinka alkaloidleri idi.

Tablo 4. Kemoterapi ilaç gruplarının dağılımı

Ana grup	Alt grup	n	%
Alkilleyici ajanlar	Nitrojen mustardlar	42	18,5
	Platinumlar	114	50,2
	Triazinler	4	1,8
Antimetabolitler	Folat analogları	7	3,1
	Primidin analogları	65	28,6
	Pürin analogları	1	0,4
Antimikrotübüller	Taksanlar	71	31,3
	Vinka alkaloidleri	24	10,6
Topoizomeraz inhibitörleri	Kamptotekinler	29	12,8
	Antrasiklinler	44	19,4
	Podofilotoksinler	15	6,6
Diğer sitotoksik ilaçlar	-	4	1,8
Hormonlar	Antiöstrojenler	2	0,9
	Kortikosteroidler	142	62,6
	LHRH analogları	4	1,8
İmmünoterapiler	İmmünomodülatörler	2	0,9
Hedefe yönelik ilaçlar	-	93	41,0

Kısaltma: LHRH = luteinizan hormonu salıveren hormon.

Not: Hastalar, genellikle birden çok grubu bir arada kullanmaktaydı.

4.1.5. Eşlik Eden Sistemik Hastalıklar

Hastalarda saptanan sıklıkla tırnak bulguları yapabilen sistemik hastalıkların dağılımı Tablo 5’te görülmektedir. Hastaların 29’unda (% 12,8) diyabetes mellitus, 5’inde (% 2,2) koroner arter hastalığı, 4’ünde (% 1,8) hipotiroidi, 2’sinde (% 0,9) hepatit, 1’inde (% 0,4) osteoartrit ve 1’inde (% 0,4) gut hastalığı bulunmaktaydı. Otuz üç (% 14,5) hastada bu hastalıklardan en az biri varken, 194 (% 85,5) hastada ise bu hastalıkların hiçbiri yoktu.

Tablo 5. Tırnak bulguları yapabilen sistemik hastalıkların dağılımı

Sistemik hastalık	n	%
Diyabetes mellitus	29	12,8
Koroner arter hastalığı	5	2,2
Hipotiroidi	4	1,8
Hepatit	2	0,9
Osteoartrit	1	0,4
Gut hastalığı	1	0,4

4.1.6. Klinik-Dermoskopik Tırnak Bulguları

Hastalarda saptanan klinik-dermoskopik tırnak bulgularının sıklıkları Tablo 6’da görülmektedir. En sık saptanan bulgular, 103 (% 45,4) hasta ile longitudinal çizgilenme, 84 (% 37,0) hasta ile kıymık kanama, 84 (% 37,0) hasta ile onikoliz, 60 (% 26,4) hasta ile longitudinal melanonişi, 36 (% 15,9) hasta ile kırmızı lunula, 31 (% 13,7) hasta ile transvers melanonişi ve 29 (% 12,8) hasta ile lökonişi punktata idi. Lökonişi striatalı ve lökonişi parsiyalisli hastalarda da lökonişi punktata bulunabildiği için, lökonişi tek başlığa indirildi. Dolayısıyla istatistiksel değerlendirmeler, lökonişi 53 (% 23,3) hastada gözlenmiş olarak yapıldı. Hastaların 99’unda (% 43,6) herhangi bir melanonişi ve 58’inde (% 25,6) herhangi bir eritronişi formu vardı. Ancak istatistiksel değerlendirme, birer test olarak değil, longitudinal melanonişi, transvers melanonişi ve kırmızı lunula için ayrı ayrı testler olarak yapıldı.

Tablo 6. Tırnak bulgularının dağılımı

Tırnak bulgusu	n	%
Longitudinal melanonişi	60	26,4
Transvers melanonişi	31	13,7
Diğer melanonişi	10	4,4
Lökonişi punktata	29	12,8
Lökonişi striata	19	8,4
Lökonişi parsiyalis	5	2,2

Tablo 6'ın devamı

Longitudinal eritronişi	18	7,9
Transvers eritronişi	8	3,5
Kırmızı lunula	36	15,9
Subungual hematoma	10	4,4
Kıymık kanama	84	37,0
Yeşil tırnak	4	1,8
Çukurcuklanma	13	5,7
Longitudinal çizgilenme	103	45,4
Transvers çizgilenme	19	8,4
Distal çentik	4	1,8
Onikoliz	84	37,0
Onikomadez	1	0,4
Pterijyum	3	1,3

4.2. Çok Değişkenli Analizler

4.2.1. Longitudinal Melanonişi Üzerine Analiz

Longitudinal melanonişi ile ilerleyen yaş, diğer kanserlere göre meme kanseri, kolon kanseri ve hematolojik kanser, sıklıkla tırnak bulguları yapabilen sistemik hastalık varlığı, antrasiklin, kamptotekin, platinum ve kortikosteroid pozitif ilişki; öte yandan cinsiyet (kadın), akciğer kanseri, kısa süreli kanser, nitrojen mustard, primidin analogu, hedefe yönelik ilaç, taksan ve vinka alkaloidi negatif ilişki gösteriyordu. Ancak hiçbir bağımsız değişken ile longitudinal melanonişi arasındaki ilişki anlamlı değildi (Tablo 7).

Tablo 7. Longitudinal melanonişi için risk faktörleri

Değişken	Odds oranı	% 95 Güven aralığı		p değeri
		Alt sınır	Üst sınır	
Intercept	0,086	0,012	0,634	≈0,016
Yaş	1,022	0,992	1,052	>0,050
Cinsiyet (kadın)	0,739	0,332	1,647	>0,050
Kanser türü (ref = diğer kanserler)				
Meme	1,417	0,442	4,547	>0,050
Akciğer	0,514	0,194	1,361	>0,050
Kolon	1,380	0,422	4,507	>0,050
Hematolojik	1,666	0,388	7,152	>0,050
Kısa süreli kanser	0,746	0,366	1,518	>0,050
Sistemik hastalık	1,697	0,694	4,152	>0,050
Antrasiklin	1,084	0,270	4,352	>0,050
Kamptotekin	1,418	0,536	3,751	>0,050
Nitrojen mustard	0,566	0,127	2,519	>0,050
Platinum	1,635	0,664	4,025	>0,050
Primidin analogu	0,768	0,277	2,131	>0,050
Kortikosteroid	2,006	0,898	4,477	>0,050
Hedefe yönelik ilaç	0,853	0,383	1,900	>0,050
Taksan	0,588	0,235	1,476	>0,050
Vinka alkaloidi	0,577	0,153	2,170	>0,050

4.2.2. Transvers Melanonişi Üzerine Analiz

Transvers melanonişi ile diğer kanserlere göre meme kanseri ve kolon kanseri, antrasiklin, nitrojen mustard, platinum ve taksan pozitif ilişki; öte yandan ilerleyen yaş, cinsiyet (kadın), akciğer kanseri, hematolojik kanser, kısa süreli kanser, sıklıkla tırnak bulguları yapabilen sistemik hastalık varlığı, kamptotekin, primidin analogu, kortikosteroid, hedefe yönelik ilaç ve vinka alkaloidi negatif ilişki gösteriyordu. Bunlar arasından yalnız taksan ile transvers melanonişi arasındaki pozitif ilişki anlamlıydı ($p \approx 0,005$). Üstelik Bonferoni düzeltmesi yapılsa bile anlamlılığını korumaktaydı (Tablo 8).

Tablo 8. Transvers melanonişi için risk faktörleri

Değişken	Odds oranı	% 95 Güven aralığı		p değeri
		Alt sınır	Üst sınır	
Intercept	0,352	0,024	5,257	>0,050
Yaş	0,984	0,941	1,029	>0,050
Cinsiyet (kadın)	0,100	0,010	1,055	>0,050
Kanser türü (ref= diğer kanserler)				
Meme	4,917	0,444	54,416	>0,050
Akciğer	0,106	0,009	1,221	>0,050
Kolon	1,620	0,134	19,624	>0,050
Hematolojik	0,000	0,000	Inf	>0,050
Kısa süreli kanser	0,696	0,214	2,260	>0,050
Sistemik hastalık	0,926	0,180	4,774	>0,050
Antrasiklin	3,642	0,654	20,283	>0,050
Kamptotekin	0,750	0,065	8,594	>0,050
Nitrojen mustard	2,183	0,294	16,191	>0,050
Platinum	1,284	0,328	5,019	>0,050
Primidin analogu	0,538	0,060	4,808	>0,050
Kortikosteroid	0,540	0,142	2,058	>0,050
Hedefe yönelik ilaç	0,817	0,231	2,894	>0,050
Taksan	9,458	1,938	46,151	$\approx 0,005$
Vinka alkaloidi	0,000	0,000	Inf	>0,050

4.2.3. Lökonşi Üzerine Analiz

Lökonşi ile cinsiyet (kadın), diğer kanserlere göre akciğer kanseri ve kolon kanseri, kısa süreli kanser, sıklıkla tırnak bulguları yapabilen sistemik hastalık varlığı, kamptotekin, nitrojen mustard, primidin analogu, kortikosteroid, hedefe yönelik ilaç, taksan ve vinka alkaloidi pozitif ilişki; öte yandan ilerleyen yaş, meme kanseri, hematolojik kanser, antrasiklin ve platinum negatif ilişki gösteriyordu. Ancak hiçbir bağımsız değişken ile lökonşi arasındaki ilişki anlamlı değildi (Tablo 9).

Tablo 9. Lökonişi için risk faktörleri

Değişken	Odds oranı	% 95 Güven aralığı		p değeri
		Alt sınır	Üst sınır	
<i>Intercept</i>	0,768	0,116	5,083	>0,050
Yaş	0,977	0,950	1,006	>0,050
Cinsiyet (kadın)	1,008	0,433	2,343	>0,050
Kanser türü (<i>ref</i> = diğer kanserler)				
Meme	0,823	0,237	2,854	>0,050
Akciğer	1,572	0,550	4,492	>0,050
Kolon	1,369	0,363	5,161	>0,050
Hematolojik	0,474	0,098	2,298	>0,050
Kısa süreli kanser	1,782	0,816	3,889	>0,050
Sistemik hastalık	1,254	0,485	3,243	>0,050
Antrasiklin	0,767	0,216	2,720	>0,050
Kamptotekin	1,273	0,440	3,682	>0,050
Nitrojen mustard	1,517	0,409	5,623	>0,050
Platinum	0,468	0,184	1,189	>0,050
Primidin analogu	1,139	0,361	3,596	>0,050
Kortikosteroid	1,068	0,461	2,476	>0,050
Hedefe yönelik ilaç	1,213	0,540	2,727	>0,050
Taksan	1,203	0,450	3,220	>0,050
Vinka alkaloidi	2,424	0,679	8,655	>0,050

4.2.4. Kırmızı Lunula Üzerine Analiz

Kırmızı lunula ile diğer kanserlere göre meme kanseri ve kolon kanseri, antrasiklin, primidin analogu, kortikosteroid, hedefe yönelik ilaç ve vinka alkaloidi pozitif ilişki; öte yandan ilerleyen yaş, cinsiyet (kadın), akciğer kanseri, hematolojik kanser, kısa süreli kanser, sıklıkla tırnak bulguları yapabilen sistemik hastalık varlığı, kamptotekin, nitrojen mustard, platinum ve taksan negatif ilişki gösteriyordu. Bunlar arasından yalnız hedefe yönelik ilaç ile kırmızı lunula arasındaki pozitif ilişki anlamlıydı ($p \approx 0,033$). Ancak Bonferoni düzeltmesi yapılırca anlamlılığını koruyamadı (Tablo 10).

Tablo 10. Kırmızı lunula için risk faktörleri

Değişken	Odds oranı	% 95 Güven aralığı		p değeri
		Alt sınır	Üst sınır	
<i>Intercept</i>	0,163	0,016	1,653	>0,050
Yaş	0,994	0,961	1,027	>0,050
Cinsiyet (kadın)	0,799	0,286	2,232	>0,050
Kanser türü (<i>ref</i> = diğer kanserler)				
Meme	1,675	0,402	6,971	>0,050
Akciğer	0,671	0,149	3,028	>0,050
Kolon	2,101	0,465	9,481	>0,050
Hematolojik	0,971	0,166	5,695	>0,050
Kısa süreli kanser	0,814	0,314	2,109	>0,050
Sistemik hastalık	0,605	0,181	2,017	>0,050
Antrasiklin	3,474	0,547	22,077	>0,050
Kamptotekin	0,332	0,072	1,525	>0,050

Tablo 10'un devamı

Nitrojen mustard	0,291	0,043	1,960	>0,050
Platinum	0,487	0,147	1,615	>0,050
Primidin analogu	2,826	0,700	11,403	>0,050
Kortikosteroid	1,282	0,456	3,600	>0,050
Hedefe yönelik ilaç	2,987	1,095	8,148	≈0,033
Taksan	0,651	0,171	2,484	>0,050
Vinka alkaloidi	1,077	0,187	6,217	>0,050

4.2.5. Kıymık Kanama Üzerine Analiz

Kıymık kanama ile diğer kanserlere göre kolon kanseri, kısa süreli kanser, kamptotekin, nitrojen mustard, hedefe yönelik ilaç, taksan ve vinka alkaloidi pozitif ilişki; öte yandan ilerleyen yaş, cinsiyet (kadın), meme kanseri, akciğer kanseri, hematolojik kanser, sıklıkla tırnak bulguları yapabilen sistemik hastalık varlığı, antrasiklin, platinum, primidin analogu ve kortikosteroid negatif ilişki gösteriyordu. Bunlar arasından kısa süreli kanser ve taksan ile kıymık kanama arasındaki pozitif ilişkiler, cinsiyet (kadın) ile kıymık kanama arasındaki negatif ilişki anlamlıydı (sırasıyla $p \approx 0,023$, $\approx 0,029$ ve $\approx 0,043$). Ancak Bonferoni düzeltmesi yapılmıca anlamlılıklarını koruyamadılar (Tablo 11).

Tablo 11. Kıymık kanama için risk faktörleri

Değişken	Odds oranı	% 95 Güven aralığı		p değeri
		Alt sınır	Üst sınır	
Intercept	1,132	0,190	6,755	>0,050
Yaş	0,994	0,968	1,022	>0,050
Cinsiyet (kadın)	0,447	0,205	0,977	≈0,043
Kanser türü (ref = diğer kanserler)				
Meme	0,516	0,158	1,685	>0,050
Akciğer	0,710	0,283	1,783	>0,050
Kolon	2,536	0,784	8,210	>0,050
Hematolojik	0,283	0,062	1,297	>0,050
Kısa süreli kanser	2,272	1,117	4,622	≈0,023
Sistemik hastalık	0,946	0,386	2,321	>0,050
Antrasiklin	0,744	0,218	2,533	>0,050
Kamptotekin	1,599	0,618	4,136	>0,050
Nitrojen mustard	1,241	0,331	4,646	>0,050
Platinum	0,872	0,374	2,030	>0,050
Primidin analogu	0,465	0,157	1,376	>0,050
Kortikosteroid	0,506	0,241	1,066	>0,050
Hedefe yönelik ilaç	1,285	0,610	2,708	>0,050
Taksan	2,734	1,105	6,760	≈0,029
Vinka alkaloidi	1,795	0,515	6,259	>0,050

4.2.6. Onikoliz Üzerine Analiz

Onikoliz ile ilerleyen yaş, diğer kanserlere göre meme kanseri, kolon kanseri ve hematolojik kanser, sıklıkla tırnak bulguları yapabilen sistemik hastalık varlığı, nitrojen mustard, platinum, hedefe yönelik ilaç ve taksan pozitif ilişki; öte yandan cinsiyet (kadın), akciğer kanseri, kısa süreli kanser, antrasiklin, kamptotekin, primidin analogu, kortikosteroid ve vinka alkaloidi negatif ilişki gösteriyordu. Bunlar arasından ilerleyen yaş ve diğer kanserlere göre hematolojik kanser ile onikoliz arasındaki pozitif ilişkiler, cinsiyet (kadın) ile onikoliz arasındaki negatif ilişki anlamlıydı (sırasıyla $p \approx 0,001$, $\approx 0,014$ ve $\approx 0,028$). Ancak Bonferoni düzeltmesi yapılnca yalnız ilerleyen yaş ile onikoliz arasındaki pozitif ilişki anlamlılığını korudu (Tablo 12).

Tablo 12. Onikoliz için risk faktörleri

Değişken	Odds oranı	% 95 Güven aralığı		p değeri
		Alt sınır	Üst sınır	
Intercept	0,042	0,006	0,311	$\approx 0,002$
Yaş	1,052	1,021	1,085	$\approx 0,001$
Cinsiyet (kadın)	0,389	0,167	0,904	$\approx 0,028$
Kanser türü (ref = diğer kanserler)				
Meme	1,068	0,324	3,526	$> 0,050$
Akciğer	0,557	0,214	1,449	$> 0,050$
Kolon	2,086	0,586	7,426	$> 0,050$
Hematolojik	7,172	1,496	34,393	$\approx 0,014$
Kısa süreli kanser	0,789	0,383	1,625	$> 0,050$
Sistemik hastalık	1,159	0,472	2,846	$> 0,050$
Antrasiklin	0,484	0,135	1,739	$> 0,050$
Kamptotekin	0,535	0,178	1,610	$> 0,050$
Nitrojen mustard	2,124	0,534	8,454	$> 0,050$
Platinum	1,662	0,684	4,040	$> 0,050$
Primidin analogu	0,345	0,112	1,060	$> 0,050$
Kortikosteroid	0,729	0,332	1,604	$> 0,050$
Hedefe yönelik ilaç	1,182	0,553	2,525	$> 0,050$
Taksan	2,084	0,833	5,217	$> 0,050$
Vinka alkaloidi	0,853	0,239	3,047	$> 0,050$

4.2.7. Longitudinal Çizgilenme Üzerine Analiz

Longitudinal çizgilenme ile ilerleyen yaş, cinsiyet (kadın), diğer kanserlere göre akciğer kanseri, kısa süreli kanser, sıklıkla tırnak bulguları yapabilen sistemik hastalık varlığı, platinum, hedefe yönelik ilaç ve vinka alkaloidi pozitif ilişki; öte yandan meme kanseri, kolon kanseri, hematolojik kanser, antrasiklin, kamptotekin, nitrojen mustard, primidin analogu, kortikosteroid ve taksan negatif ilişki gösteriyordu. Bunlar arasından yalnız ilerleyen yaş ile longitudinal çizgilenme arasındaki pozitif ilişki anlamlıydı

($p<0,001$). Üstelik Bonferoni düzeltmesi yapılsa bile anlamlılığını korumaktaydı (Tablo 13).

Tablo 13. Longitudinal çizgilenme için risk faktörleri

Değişken	Odds oranı	% 95 Güven aralığı		p değeri
		Alt sınır	Üst sınır	
<i>Intercept</i>	0,016	0,002	0,142	<0,001
Yaş	1,068	1,034	1,103	<0,001
Cinsiyet (kadın)	1,157	0,532	2,520	>0,050
Kanser türü (<i>ref</i> = diğer kanserler)				
Meme	0,931	0,308	2,812	>0,050
Akciğer	1,277	0,506	3,222	>0,050
Kolon	0,531	0,165	1,706	>0,050
Hematolojik	0,225	0,047	1,085	>0,050
Kısa süreli kanser	1,661	0,816	3,381	>0,050
Sistemik hastalık	1,042	0,424	2,560	>0,050
Antrasiklin	0,438	0,115	1,662	>0,050
Kamptotekin	0,626	0,237	1,659	>0,050
Nitrojen mustard	0,754	0,180	3,155	>0,050
Platinum	1,230	0,512	2,955	>0,050
Primidin analogu	0,579	0,211	1,587	>0,050
Kortikosteroid	0,810	0,380	1,723	>0,050
Hedefe yönelik ilaç	1,599	0,731	3,501	>0,050
Taksan	0,995	0,412	2,401	>0,050
Vinka alkaloidi	2,905	0,725	11,642	>0,050

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada kanser tedavisi için kemoterapi ilaçları kullanmakta olan 227 hastada klinik-dermoskopik olarak tırnak bulguları incelenmiştir. Özellikle Hindistan’da yapılmış benzer çalışmalar bulunmaktadır.⁴³⁻⁴⁸ Bunlar arasında bu çalışmada olduğu gibi hastaları bir kez gözlemiş olanlar olduğu gibi,^{43,45,47} kemoterapi ilaçlarına bağlı tırnak bulgularını hastaları belirli bir süre izleyerek saptamış olanlar da vardı.^{44,46,48}

Bu çalışma, diğer çalışmalar ile erkek:kadın oranı, ortalama yaş, kanser türü dağılımı ve kemoterapi ilaç grubu dağılımı açısından karşılaştırıldığında, birtakım farklar olduğu açıktır. Erkek:kadın oranı diğer çalışmaların çoğunda bu çalışmada olduğu gibi yaklaşık olarak 1:1 iken, Mizaj ile arkadaşlarının çalışmasında 1:2,5 olarak bildirilmiştir.⁴⁵ Ortalama yaş, diğer çalışmaların çoğunda^{43,45-48} bu çalışmada 58,6 yıl olarak bulunan değerden daha düşüktür. Kanser türlerinden söz eden diğer çalışmaların^{43-45,48} hepsinde bu çalışmada olduğu gibi en sık kanser türü, meme kanseridir. Ancak ilk dört kanser türü arasında baş-boyun kanseri, ağız kanseri ve over kanseri gibi bu çalışmada ilk dörde giremeyen kanserler yer almıştır. Kemoterapi ilaç grubu dağılımına gelince, bu çalışmada en sık sitotoksik ilaç grubu platinumlar iken, Zawar ile arkadaşlarının çalışmasında taksanlar⁴⁴ ve Mizaj ile arkadaşlarının çalışmasında ise antrasiklinlerdir.⁴⁵

Kemoterapi ilaçlarına bağlı tırnak bulgularını inceleyen diğer çalışmaların hepsinde melanonişi en sık gözlenen bulgudur.⁴³⁻⁴⁸ Tablo 14’te bu çalışmada ve diğer çalışmalarda bulunan melanonişi ve formlarının sıklıkları görülmektedir. Bu çalışmada % 43,6 olarak bulunan melanonişi sıklığı, diğer çalışmalarda elde edilen sınırın (% 20,5 - % 54,3) içindedir. Bu çalışmada ve Mizaj ile arkadaşlarının çalışmasında en sık melanonişi formu longitudinal melanonişi iken,⁴⁵ Saraswat ile arkadaşlarının çalışmasında diffüz melanonişidir.⁴⁶

Tablo 14. Olgu serilerinde kemoterapi ilaçlarına bağlı melanonişi sıklıkları (%)

Form	Pavey ⁴³ (n = 53)	Zawar ⁴⁴ (n = 129)	Mizaj ⁴⁵ (n = 100)	Saraswat ⁴⁶ (n = 205)	Trivedi ⁴⁷ (n = 500)	Samal ⁴⁸ (n = 434)	Bu çalışma (n = 227)
Longitudinal	-	-	17,0	17,6	-	-	26,4
Transvers	-	-	7,0	-	-	-	13,7
Diğer/Diffüz	-	-	8,0	49,3	-	-	4,4
Herhangi biri	49,1	54,3	32,0	-	31,6	20,5	43,6

Tablo 15’te bu çalışmada ve diğer çalışmalarda bulunan lökonişi ve formlarının sıklıkları görülmektedir. Bu çalışmada Mees ve Muehrcke çizgileri lökonişi striata başlığı altında yer alırken, diğer çalışmaların hepsinde ayrı ayrı bildirilmiştir.⁴³⁻⁴⁸ Dolayısıyla lökonişi striata sıklığı için en düşük oran % 1’in altı ve en yüksek oran en az % 19,4’tür. Bu çalışmada % 8,4 olarak bulunan lökonişi striata sıklığı, bu sınırın içindedir. Terry tırnağı ve yarım-yarım tırnağı da kapsayan lökonişi parsiyalisin sıklığı için Mizaj ile arkadaşları, Trivedi ile arkadaşları ve Samal ile arkadaşları, bu çalışmada % 2,2 olarak bulunan orana yakın değerler bildirmiştir.^{45,47,48} Bu çalışma dışında lökonişi punktata sıklığı bildiren olmamıştır. Diğer araştırmacılar, minör travmalara bağlı olduğu için lökonişi punktatayı göz ardı etmiş olabilir.

Tablo 15. Olgu serilerinde kemoterapi ilaçlarına bağlı lökonişi sıklıkları (%)

Form	Pavey ⁴³ (n = 53)	Zawar ⁴⁴ (n = 129)	Mizaj ⁴⁵ (n = 100)	Saraswat ⁴⁶ (n = 205)	Trivedi ⁴⁷ (n = 500)	Samal ⁴⁸ (n = 434)	Bu çalışma (n = 227)
Punktata	-	-	-	-	-	-	12,8
Striata	-	-	-	-	-	-	8,4
Mees çizgisi	3,8	19,4	2,0	7,3	0,6	-	-
Muehrcke çizgisi	7,5	11,6	2,0	2,0	-	0,2	-
Parsiyalis	-	-	-	-	-	-	2,2
Terry tırnağı	-	-	-	-	-	1,8	-
Yarım-yarım tırnak	-	-	1,0	-	2,6	1,4	-
Totalis	-	-	-	-	-	-	-
Belirtilmemiş	-	-	-	-	0,8	0,5	-
Herhangi biri	-	-	-	-	-	-	23,3

Bu çalışmada melanonişi ve lökonişi sıklıkları genelde diğer çalışmaların sıklıklarına benzer iken, eritronişi için durum değişir. Tablo 16’da bu çalışmada ve diğer çalışmalarda bulunan eritronişi ve formlarının sıklıkları görülmektedir. Diğer

çalışmaların yalnız ikisinde eritronişi bildirilmiş olup, oranlar bu çalışmadaki oranlara göre oldukça düşüktür.

Tablo 16. Olgu serilerinde kemoterapi ilaçlarına bağlı eritronişi sıklıkları (%)

Form	Pavey ⁴³ (n = 53)	Zawar ⁴⁴ (n = 129)	Mizaj ⁴⁵ (n = 100)	Saraswat ⁴⁶ (n = 205)	Trivedi ⁴⁷ (n = 500)	Samal ⁴⁸ (n = 434)	Bu çalışma (n = 227)
Longitudinal	-	-	-	-	-	-	7,9
Transvers	-	-	-	-	-	-	3,5
Kırmızı lunula	-	2,3	-	-	-	-	15,9
Belirtilmemiş	-	1,6	-	-	2,0	-	-
Herhangi biri	-	-	-	-	-	-	27,3

Tablo 17’de bu çalışmada ve diğer çalışmalarda bulunan diğer tırnak bulgularının sıklıkları görülmektedir. En çok göze çarpan, bu çalışmada kıymık kanama, longitudinal çizgilenme ve onikoliz için çok yüksek oranlar saptanmış olmasıdır. Ayrıca Saraswat ile arkadaşları, Beau çizgisi ve onikomadez için genelde saptanan oranlardan daha yüksek değerler bildirmiştir.⁴⁶

Tablo 17. Olgu serilerinde kemoterapi ilaçlarına bağlı diğer tırnak bulgularının sıklıkları (%)

Bulgu	Pavey ⁴³ (n = 53)	Zawar ⁴⁴ (n = 129)	Mizaj ⁴⁵ (n = 100)	Saraswat ⁴⁶ (n = 205)	Trivedi ⁴⁷ (n = 500)	Samal ⁴⁸ (n = 434)	Bu çalışma (n = 227)
Subungual hematoma	-	3,9	-	-	-	-	4,4
Kıymık kanama	-	4,7	-	-	-	0,2	37,0
Çukurcuklanma	-	-	-	-	0,2	-	5,7
Longitudinal çizgilenme	-	-	-	-	-	12,2	45,4
Transvers çizgilenme	-	-	-	-	-	-	8,4
Beau çizgisi	1,9	7,0	-	15,1	0,2	0,9	-
Onikoliz	-	3,1	-	1,0	-	-	37,0
Onikomadez	-	1,6	-	8,3	-	-	0,4

Özetlenecek olursa, bu çalışma ile diğer çalışmalar arasındaki küçük farklılıklar, yukarıda söz edildiği gibi çalışmalar arasındaki erkek:kadın oranı, ortalama yaş, kanser türü dağılımı ve kemoterapi ilaç grubu dağılımı açısından bulunan farklara bağlı olabilir. Ancak longitudinal çizgilenme, kıymık kanama, onikoliz ve eritronişi sıklıklarında gözlenen çarpıcı farklar, ayrı ayrı tartışmayı gerektirir.

Longitudinal çizgilenme, bu çalışmada kanser tedavisi için kemoterapi ilaçları kullanmakta olan hastalarda saptanan en sık klinik-dermoskopik tırnak bulgusu olup, hastaların yaklaşık yarısında bulunmuştur. Ayrıca çok değişkenli analizde bu bulgu ile ilerleyen yaş arasında anlamlı pozitif bir ilişki gösterilmiştir. Longitudinal çizgilenme ile yaşlılık arasındaki ilişki başka çalışmalarda da gözlenmiştir.

Demirseren ile arkadaşları, dermatoloji polikliniğine başvuran 65 yaş ve üzeri 249 hastada tırnak değişikliklerini araştırmıştır.⁴⁹ Bu araştırmada en sık saptanan tırnak değişiklikleri 194 (% 77,9) hasta ile lunula kaybı, 105 (% 42,1) hasta ile kırılan tırnaklar ve 104 (% 41,7) hasta ile donuk-soluk tırnaklar olmuştur. Longitudinal çizgilenme diğer adıyla onikoreksis ise 96 (% 38,6) hastada saptanan en sık dördüncü bulgu olarak yerini almıştır. Bu araştırmanın daha da çarpıcı olan bir sonucu şudur: 65-74 yaş aralığındaki 206 hastanın 75'inde (% 36,4) onikoreksis gözlenirken, 75 yaş ve üzeri 43 hastanın ise 21'inde (% 48,8) bu bulgu saptanmıştır. Kısacası yaş ilerledikçe longitudinal çizgilenme sıklığı artmaktadır.

Ülkemizde yapılan bu araştırmanın dışında başka ülkelerde de yaşlılarda tırnak değişikliklerini ele alan çalışmalar olmuştur. Örneğin Irak'ta yapılan bir çalışma, dermatoloji polikliniğine başvuran 50 yaş üzeri 100 hastayı, 20-30 yaş aralığındaki 100 kişilik bir kontrol grubuyla karşılaştırmıştır.⁵⁰ Longitudinal çizgilenme yaşlı grubunda %71 sıklığında gözlenirken, kontrol grubunda hiç gözlenmemiştir. Bir başka örnek olarak Hindistan'da yapılmış bir çalışma verilebilir.⁵¹ Bu çalışmaya bir üçüncü basamak hastanesine başvuran 60 yaş üzeri 100 hasta alınmış, neredeyse hepsinde (% 97) onikoreksis saptanmıştır.

Bu çalışma ile diğer çalışmalar arasında longitudinal çizgilenme sıklığı açısından gözlenen çarpıcı farka dönülecek olursa, birisi dışında tüm diğer çalışmalarda longitudinal çizgilenme bildirilmemiştir (Tablo 17).⁴³⁻⁴⁷ Söz konusu araştırmacılar, ilerleyen yaş ile ilişkili olduğu için longitudinal çizgilenmeleri göz ardı etmiş olabilir. Samal ile arkadaşlarının çalışmasındaki % 12,2'lik düşük orana gelince,⁴⁸ bu çalışmanın % 45,4'lük oranı ile olan farkının iki çalışmadaki ortalama yaşlar (sırasıyla 50,7 yıl ve 58,6 yıl) ile açıklanması pek olanaklı görülmemektedir.

Mısır'da yapılan bir araştırmada 100 alopesi areatalı hastada tırnak değişiklikleri, dermoskopik olarak değerlendirilmiştir.⁵² En sık değişiklikler olarak 75 hasta ile skuamli kutikula, 67 hasta ile lateral tırnak kıvrımında skuamlar, 60 hasta ile punktat

lökonişi ve 51 hasta ile longitudinal çizgilenme saptanmıştır. Bu araştırmanın yazarları, başka yayınlarda bildirilen %2'lik ve % 10'luk oranlara göre oldukça yüksek olan bir sıklıkta longitudinal çizgilenme saptamış olmayı iki nedene bağlamıştır: (1) Tırnak takviye ve tırnak bakım ürünlerinin kendi toplumlarında pek kullanılmaması ve (2) kendilerinin değerlendirmeyi dermoskopik olarak yapmış olması. Bu örnekten yola çıkılarak, kanser tedavisi için kemoterapi ilaçları kullanmakta olan hastalarda tırnak bulgularını inceleyen bu çalışmada Samal ile arkadaşlarının çalışmasına⁴⁸ göre çok daha yüksek oranda longitudinal çizgilenme gözlenmiş olması, yine dermoskopinin kullanılmış olmasına bağlanabilir.

Kıymık kanama, melanonişi formları ayrı ayrı ele alınacak olursa, bu çalışmada kanser tedavisi için kemoterapi ilaçları kullanmakta olan hastalarda saptanan en sık ikinci klinik-dermoskopik tırnak bulgusu olup, hastaların % 37,0'ında bulunmuştur. Oysa diğer çalışmalarda bildirilmemiş^{43,45-47} veya en yüksek olarak % 4,7 oranında bildirilmiştir (Tablo 17).⁴⁴ İnce ve kısa kırmızı çizgiler olarak görülen kıymık kanamalar, çıplak gözle yapılan muayenelerde gözden kaçabilir. Dermoskopi, büyütmenin de işin içine girdiği bir inceleme yöntemidir. Dolayısıyla küçük, ince veya kısa yapıları daha iyi görünür kılar. Bu nedenle dermoskopik incelemenin de kullanıldığı bu çalışmada daha yüksek bir sıklıkta kıymık kanaması gözlemiş olmak şaşırtıcı değildir.

Kıymık kanamanın dermoskopik incelemede daha iyi görünür kılınması, psoriasisli hastalarda yapılan birtakım çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Hindistan'da yapılan bir çalışmada 37 psoriatik hastada kıymık kanama, klinik muayenede % 16,2 ve dermoskopik muayenede % 37,8 sıklığında bulunmuştur.⁵³ Hindistan'da yapılan 50 hastalık bir başka çalışmada bu oranlar, sırasıyla % 8,0 ve % 62,0 olarak elde edilmiştir.⁵⁴ Yine Hindistan'da yapılan 120 hastalık bir başka çalışmada bu oranlar, sırasıyla % 5,0 ve % 25,8 olarak elde edilmiştir.⁵⁵

2022 yılında yayımlanmış kemoterapi ilaçlarına bağlı tırnak değişikliklerini ele alan bir derlemede tırnak yatağındaki damarsal ağ ile ilişkili değişiklikler arasında kıymık kanama ve subungual hematoma sayılmıştır.⁴⁰ İkisinin de kanser kemoterapisine sekonder trombositopeniye bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. Dolayısıyla kemoterapi ilaçları kullananlarda kıymık kanamanın sık gözlenmesi şaşırtıcı değildir. Öte yandan az

sonra değinileceği üzere böyle hastalarda kıymık kanamanın gözlenmesi, kemoterapi ilaçlarına bağlı tırnak toksisitesi için oldukça önemli bir bulgudur.

Onikoliz de bu çalışmada kanser tedavisi için kemoterapi ilaçları kullanmakta olan hastaların % 37,0'ında bulunmuştur. Dolayısıyla en sık görülen bulgular açısından ikinciliği kıymık kanama ile paylaşmaktadır. Ayrıca çok değişkenli analizde onikoliz ile ilerleyen yaş arasında anlamlı pozitif bir ilişki gösterilmiştir. “Yaşlılarda tırnak değişiklikleri ve bozuklukları” başlıklı bir derlemede kırılğan tırnak, trakionişi, onikoksis, pakionişi, onikogrifoz, onikofoz, onikoklavus, onikokriptoz, kıymık kanama, subungual hematoma ve subungual ekzostoz gibi değişiklikler ile birlikte onikoliz de ele alınmıştır.⁵⁶

Yukarıda sözü edilen yaşlılarda tırnak değişikliklerini ele alan üç çalışmanın ikisinde onikoliz nadir bir bulgu iken, birinde ise oldukça sık karşılaşılan bir değişikliktir. Ülkemizde yapılan 249 yaşlıyı içeren çalışmada % 2,4, Irak'ta yapılan 100 yaşlıyı içeren çalışmada % 8,0 ve Hindistan'da yapılan 100 yaşlıyı içeren çalışmada % 68,0 oranında saptanmıştır.⁴⁹⁻⁵¹

Bu çalışma ile diğer çalışmalar arasında onikoliz sıklığı açısından gözlenen çarpıcı farka dönülecek olursa, ikisi dışında tüm diğer çalışmalarda onikoliz bildirilmemiştir (Tablo 17).^{43,45,47,48} Zawar ile arkadaşlarının ve Saraswat ile arkadaşlarının bildirdiği % 3,1'lik ve % 1,0'lık oranlar^{44,46} ise bu çalışmanın % 37,0'lık oranına göre oldukça düşüktür. Kemoterapi ilaçlarına bağlı tırnak değişiklikleri konusundaki bilgi birikimine göz atılırsa, bu çalışmanın yüksek oranının gerçeği daha iyi yansıttığı anlaşılabılır.

2022 yılında yayımlanmış kemoterapi ilaçlarına bağlı tırnak değişikliklerini ele alan bir derlemede onikolizin gelişimi şöyle açıklanmıştır: Toksinler tırnak yatağını hasara uğratar, böylece tırnak plağı yatağından ayrılır.⁴⁰ Bu derlemeye göre nitrojen mustardlar, platinumlar, folat analogları, primidin analogları, antrasiklinler, podofilotoksinler ve taksanlar gibi çok sayıda sitotoksik ilaç, ayrıca birçok hedefe yönelik ilaç, onikoliz yapabilir. Hedefe yönelik ilaçlar arasında yer alan epidermal büyüme faktörü reseptörünün (“*Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR*”) inhibitörlerine bağlı tırnak toksisitesinin evrenlenmesinde bile onikoliz önemli bir yer tutar: “Evre 1: Ağrısız onikoliz veya sırtlanma. Evre 2: Hafif-orta ağırlı onikoliz veya

enstrümental günlük yaşam aktivitelerini bozan herhangi bir değişiklik. Evre 3: Öz bakım günlük yaşam aktivitelerini bozan herhangi bir değişiklik.”

2000 yılında yayımlanan “Sistemik kemoterapi komplikasyonu olarak onikoliz” başlıklı bir yayında yukarıda sitotoksik ilaçlar arasında sayılan taksanların antrasiklinler ile birlikte onikolize eşlik eden en sık ilaçlar olduğu vurgulanmıştır.⁵⁷ Bu yayının yazarlarının izlemiş olduğu taksan kullanan 21 hastanın 5’inde onikoliz gelişmiştir. Yazarlar, ayrıca daha önce bildirilen taksana bağlı onikolizleri de ele alıp, dosetaksel kullanmış olan 209 hastanın 69’unda (% 33,0) onikoliz geliştiğini de aktarmıştır. Kendilerinin ve başkalarının olgularının dökümü incelenirse, taksana bağlı onikolizin bir hafta gibi erken, 27 hafta gibi geç başlayabileceği söylenebilir.

Taksana bağlı onikoliz, el sırtlarında, perimalleolar bölgelerde ve Aşil bölgelerinde enflamatuvar eritem ile birlikte olabilir.⁴⁰ Böyle olgulara İngilizce “*Periarticular Thenar Erythma with Onycholysis*” sözcüklerinin kısaltması yapılarak “PATEO” denir. Bu olgularda söz konusu bölgelerde viyolase plaklar ve büller gelişebilir.⁵⁸ Onikolize subungual hemorajiler eşlik edebilir.⁵⁹

Taksana bağlı onikoliz, önleyici yöntemleri araştıran çalışmalar nedeniyle de güncel bir konudur.^{60,61} Önleyici yöntemlere bir örnek olarak “dondurulmuş eldiven” yöntemi verilebilir.⁶² Belirli bir bölgeye kemoterapi ilaçlarının daha az gelmesini sağlayarak saç dökülmesi gibi yan etkileri azaltmak üzere soğuk uygulama yapmak, eskiden beri bilinen bir yöntemdir. Dondurulmuş eldiven yönteminde kullanılan eldivenler gliserin içerir ve kullanmadan önce en az 3 saat eksi 25°C ile eksi 30°C arasında buzdolabında tutulur. İnfüzyondan 15 dakika öncesinden başlanarak infüzyondan 15 dakika sonrasına dek giyilir.

Eritronişinin bir formu olan kırmızı lunula, bu çalışmada kanser tedavisi için kemoterapi ilaçları kullanmakta olan hastalarda saptanan en sık bulgular arasında olup, hastaların % 15,9’unda bulunmuştur. Oysa diğer çalışmaların yalnız ikisinde eritronişi, bunların da yalnız birinde kırmızı lunula bildirilmiştir (Tablo 16).^{44,47} Üstelik elde edilen sıklıklar, bu çalışmanın bulduğu sıklığa göre çok düşüktür.

Kırmızı lunula, çok çeşitli nedenlere bağlı olabilir.⁶³ Bu nedenler kardiyovasküler, dermatolojik, endokrin, gastrointestinal, hematolojik, hepatik, enfeksiyöz, neoplastik, nörolojik, pulmoner, renal ve romatolojik hastalıklar, ayrıca travmalar başlıkları altında toplanabilir. Her bir başlık altında birçok neden sayılabilir. Örneğin neoplastik

hastalıklar başlığı altında Hodgkin hastalığı, miyeloid lösemi, polistemiya vera, lenfoid folliküler retiküloz, lenfosarkom ve retikülosarkom gibi hematolojik neoplaziler yer alır. Bu başlıklar altına sokulamayan nedenlerin toplandığı “çeşitli” başlığı altında steroidler gibi ilaçlar da sayılabilir. Steroidlerin kanser tedavisinde sıklıkla kullanılabileceği de göz önüne alınırsa, kemoterapi ilaçları kullanan hastalarda nadir olmayarak kırmızı lunula görülmesi şaşırtıcı değildir.

2023 yılında yayımlanan “Onkolojik hastalarda ilaca eşlik eden tırnak toksisitelerinin anlatısal derlemesi” başlıklı yayında hedefe yönelik ilaçlar arasında yer alan immün kontrol noktası (“*checkpoint*”) inhibitörlerine bağlı tırnak değişikliklerinin çeşitli olduğu vurgulanmıştır.⁴² Bunlar arasında onikoliz, onikomadez, longitudinal fissür, onikoreksis, tırnak plağının tabaka tabaka yarılması, tırnak plağının incilmesi ve fragilitesi yanında lunular eritem de sayılmıştır. Yukarıda kırmızı lunula bildirdiğinden söz edilen Zawar ile arkadaşlarının çalışmasında kemoterapi ilaçları kullanan 129 hastanın üçünde bu bulgu gözlenmiştir.⁴⁴ Bu üç hastanın ikisinde kırmızı lunula, multipl miyelom nedeniyle kullanılan ve bir immünomodülatör olan talidomide bağlanmış. Bu bulgulardan yola çıkılarak şöyle bir yorum yapılabilir: Kanser tedavisinde kullanılan gerek hedefe yönelik ilaçlar gerekse immünomodülatörler gibi immün sistemi etkileyen ilaçların kırmızı lunula yapması beklenebilir.

Bu çalışmada kırmızı lunula üzerine yapılan çok değişkenli analizde Bonferoni düzeltmesi öncesinde hedefe yönelik ilaçlar, kırmızı lunula ile pozitif ilişki göstermiştir. Açık anlatımıyla hedefe yönelik ilaç kullananlarda kırmızı lunula daha sık gözlenmiştir. Bu bulgu, “kanser tedavisinde kırmızı lunula gelişebilir” yorumunu güçlendirir.

Kemoterapi ilaçları ile tırnak bulguları arasındaki ilişkileri araştırmayı amaçlayan bu çalışmanın bu konudaki en somut bulgusu, çok değişkenli analiz aşamasında taksanlar ile transvers melanonişi arasında Bonferoni düzeltmesinde bile anlamlılığını koruyan pozitif bir ilişki saptamış olmasıdır. Bir başka deyişle bu çalışmaya göre taksan kullananlarda kullanmayanlara göre transvers melanonişi daha sık gözlenir.

Taksanlara bağlı tırnak pigmentasyonları, değişik formlarda olabilir. 2017 yılında yayımlanmış Hindistan’da yapılmış bir çalışmaya göre en sık karşılaşılan form diffüz pigmentasyondur.⁶⁴ Bu yayında adı geçen diğer formlar ise longitudinal pigmenter bant, longitudinal pigmente çizgilenme ve transvers pigmenter banttır.

2022 yılında yayımlanmış yine Hindistan’da yapılmış bir çalışmada taksan içeren kemoteraplere bağlı tırnak değişiklikleri konu edinilmiştir.⁶⁵ Söz konusu çalışmada 144 hasta altı kemoterapi kürü boyunca izlenmiştir. En sık gözlenen tırnak değişikliği pigmentasyon olmuştur. Üçüncü kürde 43 (% 29,9) hastada tırnak pigmentasyonu saptanmış, altıncı kürde bu sayı 105 (% 72,9) hastaya çıkmıştır. Bu pigmentasyonların formlar açısından dağılımı incelenirse, en sık formun tüm tırnakta diffüz pigmentasyon olduğu (% 38,1), onu birden çok patternde pigmentasyon (% 28,6), longitudinal melanonişi (% 21,0), transvers pigmenter bantlar (% 9,5) ve proksimal tırnakta diffüz pigmentasyonun (% 2,9) izlediği görülür.

Söz konusu çalışmanın bir başka özelliği, bu çalışmada olduğu gibi dermoskopik bir değerlendirmenin yapılmış olmasıdır. Yazarlar, kemoterapi ilaçlarına bağlı tırnak değişikliklerinin dermoskopik olarak doğrulanmasının bu değişikliklerin nedeni ile ilgili tanısal doğruluğu artırmaya yardımcı olabileceğini ileri sürmüştür.⁶⁵ 2017 yılında yayımlanmış Türkiye’de yapılmış bir çalışma da taksanlar ve antrasiklinlerin pigmenter yan etkilerini onikoskopik olarak değerlendirmeyi konu edinmiştir.⁶ Yazarlar, ilaca bağlı tırnak pigmentasyonunun tipik dermoskopik özelliklerini vurgulamıştır: “Homojen kahverengimsi-gri zeminde ince longitudinal gri çizgiler.” Bu bulgunun dermatologlara doğru tanı koyma olanağı sağlayacağını ileri sürmüşlerdir.

2022 yılında yayımlanan Çin’de yapılmış bir çalışmada erken evre meme kanserli hastalarda kemoterapiye bağlı tırnak pigmentasyonları konu edinilmiştir.⁶⁶ Çalışmaya alınan 90 hastanın hepsinin kemoterapi rejiminde taksanlar yer almıştır. Bu çalışmada 81 (% 90,0) hastada tırnak pigmentasyonu gözlenmiştir. Çalışmacılar, tırnak pigmentasyonunu renk tonuna (açık gri, koyu gri, siyah) ve etkilenen alana (tırnak plağının üçte birinden azı, üçte bir ile üçte ikisi arası, üçte ikisinden çoğu) göre skorlamıştır. Bir başka deyişle taksanlara bağlı tırnak pigmentasyonlarını şiddet açısından dercelendirmişlerdir.

Alessandrini ile arkadaşları ise taksanlara bağlı tırnak toksisitesi için genel bir derecelendirmeden söz eder.¹⁸ Derece 1’de melanonişi, Beau çizgisi, kıymık kanama ve ağrısız subungual hematoma; derece 2’de non-hemorajik onikoliz, ağrılı subungual hematoma, hemorajik onikoliz ve hafif–şiddetli paronişi; derece 3’te ise seropürülan akıntılı ağrılı onikoliz, periungual piyojenik granülomlu ağrılı paronişi ve subungual piyojenik granülom söz konusudur. Öyleyse taksanlara bağlı tırnak değişiklikleri,

melanonişi ve kıymık kanama gibi semptomsuz belirtiler ile başlar. Onikoliz, hemoraji, enflamasyon, süpürasyon ve granülom gelişimi gibi hastanın günlük yaşantısını bozacak değişikliklere ilerleyebilir.

Bu çalışmada çok değişkenli analiz aşamasında Bonferoni düzeltmesi öncesinde kıymık kanama ile gerek kısa süreli kanser gerekse taksanlar arasında anlamlı pozitif ilişkiler saptanmıştır. Bir başka deyişle kısa süreli kanseri olanlarda ve taksan kullananlarda kıymık kanama daha sık görülmektedir. Bu bulgu, Alessandrini ile arkadaşlarının derecelendirmesi ve dermoskopinin kemoterapiye bağlı tırnak değişikliklerinin tanısındaki yararı ile birlikte ele alınırsa, özellikle taksan içeren kemoterapi rejimi alanlarda kıymık kanama ve melanonişi gibi semptomsuz tırnak değişiklikleri kemoterapi başlatılır başlatılmaz düzenli aralıklarla dermoskopik olarak değerlendirilmelidir. Böylece daha şiddetli tırnak toksisitesinin gelişmesi önlenabilir.

Bu çalışmanın limitasyonları, tek bir gözlem ile yetinilip hastaların izlenmemesi, dermoskopik muayenede yalnız non-polarize ışık kullanılması, onikomikozda görülebilen tırnak değişiklikleri saptandığında potasyum hidroksit preparasyonu gibi mantar aramaya yönelik mikolojik bir incelemenin yapılmamasıdır.

6. SONUÇLAR

1. Hastanemiz Onkoloji Polikliniğinde kemoterapi gören hastalarda tırnak değişikliklerini klinik ve dermoskopik olarak inceleyen bu çalışmadaki 227 hastanın erkek:kadın oranı, benzer çalışmaların çoğunda olduğu gibi yaklaşık olarak 1:1 idi. Ancak 58,6 yıl olarak bulunan yaş ortalaması, diğer çalışmalara göre daha yüksek idi. Bu durum, longitudinal çizgilenme gibi birtakım yaşa bağlı tırnak değişikliklerinin bu çalışmada daha sık gözlenmesinin bir açıklaması olabilir.
2. Hastaların ortalama kanser süresi 24,2 ay idi. Benzer çalışmalarda böyle bir veri sunulmadığı için karşılaştırma yapılamadı.
3. Hastaların kanserleri tutulan organlar açısından çok çeşitliydi. En sık görülen tür, meme kanseriydi. Benzer çalışmalarda da meme kanseri ilk sırada yer alıyordu. Bununla birlikte daha sonraki sıralarda farklılıklar vardı. Ancak bu çalışmada kanser türü ile tırnak değişiklikleri arasında bir ilişki kurulamadığı için bu farklılıklar üzerinde durulmadı.
4. Steroidler ve hedefe yönelik ilaçlar, kullanım sıklığı açısından birinci ve üçüncü sırada bulunuyor olsa da, yalnız sitotoksik ilaçlar ele alındığında, en sık kullanılan ilaçlar platinumlar, taksanlar ve pirimidin analoglarıydı. Benzer çalışmaların genelinde böyle bir veri sunulmadığı için kapsamlı bir karşılaştırma yapılamadı.
5. Sıklıkla tırnak bulguları yapabilen sistemik hastalığı olan hastaların oranı, % 14,5 olarak bulundu. Benzer çalışmalarda böyle bir veri sunulmadığı için karşılaştırma yapılamadı.
6. Melanonişi sıklığı % 43,6 olarak bulundu. Bu oran, diğer çalışmaların bulguları ile benzerdi.
7. Lökonişi striata sıklığı % 8,4 ve lökonişi parsiyalis sıklığı % 2,2 olarak bulundu. Bu oranlar, diğer çalışmaların bulguları ile benzerdi. Diğer çalışmalarda lökonişi punktata bildirilmemiş iken, bu çalışmada % 12,8 oranında bulundu. Bu durum, minör travmalara bağlı olabilen lökonişi punktatanın diğer araştırmacılar tarafından göz ardı edilmiş olmasına bağlı olabilir.

8. Kırmızı lunula sıklığı % 15,9 olarak bulundu. Bu oran, diğer çalışmalara göre oldukça yüksekti. Bu durum, kırmızı lunulaya yol açabildiği bilinen steroidlerin ve hedefe yönelik ilaçların bu çalışmanın hastalarında en sık kullanılan ilaçlar arasında olmasından kaynaklanabilir.
9. Kıymık kanama sıklığı % 37,0 olarak bulundu. Bu oran, diğer çalışmalara göre oldukça yüksekti. Bu durum, bu çalışmada klinik muayene ile yetinilmeyip dermoskopinin de kullanılmasından kaynaklanmış olabilir.
10. Longitudinal çizgilenme sıklığı % 45,4 olarak bulundu. Bu oran, diğer çalışmalara göre oldukça yüksekti. Üstelik yaş ile pozitif ilişki gösteriyordu. Diğer çalışmalarda bildirilmemiş veya çok düşük oranda bildirilmiş olması, lökonişi punktata örneğinde olduğu gibi, araştırmacıların bu bulguyu göz ardı etmiş olmasına da bağlı olabilir.
11. Onikoliz sıklığı % 37,0 olarak bulundu. Bu oran, diğer çalışmalara göre oldukça yüksekti. Üstelik yaş ile pozitif ilişki gösteriyordu. Kemoterapiye bağlı tırnak toksisitesinin evrelemesinde onikolizin önemli bir yer tuttuğu göz önüne alınırsa, bu çalışmanın yüksek oranının gerçeği daha iyi yansıttığı düşünülebilir.
12. Bu çalışmada transvers melanonişi, taksanlar ile pozitif ilişki gösteriyordu. Gerek melanonişinin gerekse kıymık kanamanın kemoterapiye bağlı tırnak toksisitesinin erken bulgusu olduğu ve tırnak dermoskopisinin bunların saptanmasını kolaylaştırdığı göz önüne alınırsa, kemoterapinin başlatılmasıyla birlikte hastaların tırnaklarının düzenli aralıklarla dermoskopik olarak incelenmesi önerilir.

7. KAYNAKLAR

1. Castiello L, Watson K. How chemotherapy affects your nails. Erişim: (<https://www.healthline.com/health/cancer/chemo-nails>) 11.05.2021. Erişim tarihi: 11.04.2023
2. Fukushima S, Hatta N. Atypical moles in a patient undergoing chemotherapy with oral 5-fluorouracil prodrug. *Br J Dermatol* **2004**; 151(3):698-700.
3. Poppe LM, Bröcker EB, Trautmann A. The one-nail brown band: macro- and micro-morphology. *Acta Derm Venereol* **2013**; 93(4):479-480.
4. Tsilika K, Tran A, Trucchi R, Pop S, Anty R, Cardot-Leccia N, Lacour JP, Ortonne JP, Passeron T. Secondary hyperpigmentation during interferon alfa treatment for chronic hepatitis C virus infection. *JAMA Dermatol* **2013**; 149(6):675-677.
5. Dika E, Patrizi A, Ribero S, Fanti PA, Starace M, Melotti B, Sperandi F, Piraccini BM. Hair and nail adverse events during treatment with targeted therapies for metastatic melanoma. *Eur J Dermatol* **2016**; 26(3):232-239.
6. Yorulmaz A, Dogan M, Artuz F, Zengin N. Comparison of pigmentary side effects of taxanes and anthracyclines: an onychoscopic evaluation. *Cutan Ocul Toxicol* **2017**; 36(2):135-139.
7. di Meo N, Longone M, Retrosi C, Zalaudek I. Drug-induced longitudinal melanonychia and transverse muehrcke's lines. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **2018**; 32(12):462-463.
8. Jo G, Shin DY, Mun JH. Systemic amyloidosis-induced nail dystrophy. *J Dtsch Dermatol Ges* **2019**; 17(10):1057-1059.
9. Irimada M, Ozawa M, Yamasaki K, Aiba S. Case of morphea with symmetrical distribution of sclerotic lesions on bilateral forearms accompanied by extensive nail fold capillary abnormalities in multiple fingers. *J Dermatol* **2020**; 47(2):61-62.
10. Tahara J, Kaku Y, Takimoto Ito R, Irie H, Endo Y, Egawa G, Dainichi T, Kabashima K. Amelanotic melanoma of the nail apparatus with regression previously diagnosed as melanoma of unknown primary site with a lymph node metastasis: A case report. *J Dermatol* **2020**; 47(2):36-38.
11. Alakad R, Nassar A, Atef H, Eldeeb F. Fractional CO2 Laser-Assisted Delivery Versus Intraleisional Injection of Methotrexate in Psoriatic Nails. *Dermatol Surg* **2022**; 48(5):539-544.
12. Yesudian PD, de Berker DAR. Inflammatory nail conditions. Part 1: nail changes in psoriasis. *Clin Exp Dermatol* **2021**; 46(1):9-15.
13. Buch J, Criton S. Dermoscopy Saga - A Tale of 5 Centuries. *Indian J Dermatol* **2021**; 66(2):174-178.

14. **Cutolo M, Smith V.** State of the art on nailfold capillaroscopy: a reliable diagnostic tool and putative biomarker in rheumatology?. *Rheumatology (Oxford)* **2013**; 52(11):1933-1940.
15. **Menezes N.** Pigmented lesions dermoscopy. *Trab Soc Port Dermatol Venereol* **2011**; 69(1):33-48
16. **Kawabata Y, Ohara K, Hino H, Tamaki K.** Two kinds of Hutchinson's sign, benign and malignant. *J Am Acad Dermatol* **2001**; 44(2):305-307.
17. **Di Chiacchio ND, Farias DC, Piraccini BM, Hirata SH, Richert B, Zaiac M, et al.** Consensus on melanonychia nail plate dermoscopy. *An Bras Dermatol* **2013**; 88(2):309-313.
18. **Alessandrini A, Starace M, Piraccini BM.** Dermoscopy in the Evaluation of Nail Disorders. *Skin Appendage Disord* **2017**; 3(2):70-82.
19. **Lencastre A, Lamas A, Sá D, Tosti A.** Onychoscopy. *Clin Dermatol* **2013**; 31(5):587-593.
20. **Bristow IR, de Berker DA, Acland KM, Turner RJ, Bowling J.** Clinical guidelines for the recognition of melanoma of the foot and nail unit. *J Foot Ankle Res* **2010**; 3:25.
21. **Elmas ÖF.** Dermoscopic features of green nail syndrome associated with dermatophytosis and, traumatic onycholysis. *J Basic Clin Health Sci* **2020**; 4:187-189.
22. **Starace M, Alessandrini A, Piraccini BM.** Dermoscopy of the Nail Unit. *Dermatol Clin* **2021**; 39(2):293-304.
23. **Ohn J, Choe YS, Park J, Mun JH.** Dermoscopic patterns of fungal melanonychia: A comparative study with other causes of melanonychia. *J Am Acad Dermatol* **2017**; 76(3):488-493.
24. **André J, Lateur N.** Pigmented nail disorders. *Dermatol Clin* **2006**; 24(3):329-339.
25. **Braun RP, Baran R, Le Gal FA, Dalle S, Ronger S, Pandolfi R, et al.** Diagnosis and management of nail pigmentations. *J Am Acad Dermatol* **2007**; 56(5):835-847.
26. **Pradhan S, Ran X, Xue S, Ran Y.** Dermoscopic manifestations of nail diseases. *Dermatol Sin* **2020**; 38:205-16.
27. **Litaïem N, Mnif E, Zeglaoui F.** Dermoscopy of Onychomycosis: A Systematic Review. *Dermatol Pract Concept* **2023**; 13(1):e2023072.
28. **Ma Y, Ji Y, Cen W, Qiao Z, Gao Y, He L, Feng W.** Assessment of the Clinical Diagnosis of Onychomycosis by Dermoscopy. *Front Surg* **2022**; 9:854632.

29. **Kayarkatte MN, Singal A, Pandhi D, Das S, Sharma S.** Nail dermoscopy (onychoscopy) findings in the diagnosis of primary onychomycosis: A cross-sectional study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* **2020**; 86(4):341-349.
30. **Nakamura R, Broce AA, Palencia DP, Ortiz NI, Leverone A.** Dermatoscopy of nail lichen planus. *Int J Dermatol* **2013**; 52(6):684-687.
31. **Hofny ERM, Tawfik YM, Hasan MS, Salah Y, Rageh MA.** Dermoscopy of subclinical nail involvement in patients with diabetes mellitus: a case-control study. *Clin Exp Dermatol* **2023**; 48(5):490-494.
32. **Jacobsen AA, Tosti A.** Trachyonychia and Twenty-Nail Dystrophy: A Comprehensive Review and Discussion of Diagnostic Accuracy. *Skin Appendage Disord* **2016**; 2(1-2):7-13.
33. **The American Cancer Society medical and editorial content team.** How chemotherapy drugs work. Erişim: (<https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/treatment-types/chemotherapy/how-chemotherapy-drugs-work.html>) 22.11.2019. Erişim tarihi: 18.04.2023
34. **Kalyn R.** Cancer Drug Pharmacology Table. Erişim: (http://www.bccancer.bc.ca/pharmacy-site/Documents/Pharmacology_Table.pdf) 06.02.2018. Erişim tarihi: 18.04.2023
35. **Amjad MT, Chidharla A, Kasi A.** Cancer Chemotherapy. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, **2023**.
36. **Avila J.** Microtubule functions. *Life Sci* **1992**; 50(5):327-334.
37. **Bardal SK, Waechter JE, Martin DS.** Applied Pharmacology. 1th Ed., Philadelphia: W.B. Saunders, **2011**:305-324.
38. **The American Cancer Society medical and editorial content team.** History of cancer treatments:targeted therapy. Erişim: (<https://www.cancer.org/cancer/understanding-cancer/history-of-cancer/cancer-treatment-targeted-therapy.html>) 12.06.2014. Erişim tarihi:19.04.2023
39. **Zhou Z, Li M.** Targeted therapies for cancer. *BMC Med* **2022**; 20(1):90.
40. **Mittal S, Khunger N, Kataria SP.** Nail Changes With Chemotherapeutic Agents and Targeted Therapies. *Indian Dermatol Online J* **2022**; 13(1):13-22.
41. **Robert C, Sibaud V, Mateus C, Verschoore M, Charles C, Lanoy E, Baran R.** Nail toxicities induced by systemic anticancer treatments. *Lancet Oncol* **2015**; 16(4):181-189.
42. **Emvalomati A, Oflidou V, Papageorgiou C, Kemanetzi C, Giannouli M, Kalloniati E, et al.** Narrative Review of Drug-Associated Nail Toxicities in Oncologic Patients. *Dermatol Pract Concept* **2023**; 13(1):64.

43. **Pavey RA, Kambil SM, Bhat RM.** Dermatological adverse reactions to cancer chemotherapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* **2015**; 81(4):434.
44. **Zawar V, Bondarde S, Pawar M, Sankalecha S.** Nail changes due to chemotherapy: a prospective observational study of 129 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **2019**; 33(7):1398-1404.
45. **Mizaj Z, Hegde SP, Bhat G, Amin VB, Pinto M, Shenoy MM.** Nail manifestations in cancer chemotherapy: A cross-sectional study. *J Dermatol Dermatol Surg* **2020**; 24:88-92.
46. **Saraswat N, Sood A, Verma R, Kumar D, Kumar S.** Nail Changes Induced by Chemotherapeutic Agents. *Indian J Dermatol.* **2020**; 65(3):193-198.
47. **Trivedi M, Mehta RD, Kumar HS, Ghiya BC, Soni P, Meena MK, et al.** Nail Changes Caused by Chemotherapy among Cancer Patients: A Cross-Sectional Study of Northwest Rajasthan. *Indian Dermatol Online J.* **2020**; 11(6):953-958.
48. **Samal K, Mohanty S, Satapathy S.** Chemotherapeutic drug-induced nail changes: A prospective observational study. *Turk J Dermatol* **2021**; 15:61-65.
49. **Demirseren DD, Kılınç F, Emre S, Metin A.** Nail changes and diseases in geriatric age group: assessment of 249 patients admitted to dermatology outpatient clinic. *Turkish Journal of Geriatrics* **2014**; 17(2):119-124
50. **Maluki AH, Al-Hulli AS.** The frequency of nail changes and disorders in Iraqi people above 50 years old. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications* **2016**; 6:124-132.
51. **Kumar Y, Singh K, Yadav N, Paliwal N.** A study on pattern of nail changes in geriatric population. *JMSCR* 2017; 5(8):26467-26472.
52. **Darwish HMA, Galal SA, Tawfik YM.** Dermoscopic evaluation of nail changes in alopecia areata. *The Scientific Journal of Al-Azhar Medical Faculty, Girls* **2021**; 5(3):690-698.
53. **Kaur H, Kaur J, Sharma S.** Evaluation and comparison of clinical and dermatoscopic nail patterns in psoriasis – an observational study. *IP Indian J Clin Exp Dermatol* **2020**; 6(2):145-150.
54. **Wanniang N, Navya A, Pai V, Ghodge R.** Comparative Study of Clinical and Dermoscopic Features in Nail Psoriasis. *Indian Dermatol Online J* **2020**; 11(1):35-40.
55. **Arora S, Paul D, Kumar R, Bhatnagar A, Arora G, Mech S, Suhag DK.** Study of Nail Psoriasis and Dermoscopic Correlation with Dermoscopic and Modified Dermoscopic Nail Psoriasis Severity Indexes (dnAPSI and dmNAPSI). *Dermatol Pract Concept* **2022**; 12(1):e2022010.
56. **Singh G, Haneef NS, Uday A.** Nail changes and disorders among the elderly. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* **2005**; 71(6):386-392.

57. **Hussain S, Anderson DN, Salvatti ME, Adamson B, McManus M, Braverman AS.** Onycholysis as a complication of systemic chemotherapy: report of five cases associated with prolonged weekly paclitaxel therapy and review of the literature. *Cancer* **2000**; 88(10):2367-2371.
58. **Dow EN, Piccolo J, Segal EM, Charlson JA.** Drug induced periarticular thenar erythema with onycholysis related to nano-albumin bound paclitaxel therapy. *Cancer Treatment Communications* **2015**; 4:161-164.
59. **Rzepecki AK, Franco L, McLellan BN.** PATEO syndrome: periarticular thenar erythema with onycholysis. *Acta Oncologica* **2018**; 57(7):991-992.
60. **Morrison A, Marshall-McKenna R, McFadyen AK, Hutchison C, Rice AM, Stirling L, et al.** A randomised controlled trial of interventions for taxane-induced nail toxicity in women with early breast cancer. *Sci Rep* **2022**; 12(1):11575.
61. **Mazzega-Fabbro C, Polesel J, Spazzapan S, Meneghetti L, Montagner D, Tabaro G, et al.** Mild Cryotherapy for Prevention of Paclitaxel-Induced Nail Toxicity in Breast Cancer Patients: A Phase II Single-Arm Clinical Trial. *Clin Breast Cancer (Elektronic Journal)*, **2023**; 1526-8209. Erişim: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526820923000575?via%3Dihub>
62. **Scott  F, Tourani JM, Banu E, Peyromaure M, Levy E, Marsan S, et al.** Multicenter study of a frozen glove to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity of the hand. *J Clin Oncol* **2005**; 23(19):4424-4429.
63. **Cohen PR.** Red lunulae: case report and literature review. *J Am Acad Dermatol* **1992**; 26(2 Pt 2):292-294.
64. **Reddy PKS, Prasad ALS, Sumathy TK, Reddy RV.** Nail changes in patients undergoing cancer chemotherapy. *International Journal of Research in Dermatology* **2016**; 3(1):1-6.
65. **Walia R, Aggarwal S, Chopra D, Aulakh S, Aggarwal A, Gupta S.** Recognising Nail Changes Induced by Chemotherapy with Taxane-based Regimens and their Dermoscopic Confirmation: A Prospective Observational Study from Northern India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* **2022**; 16(9): 1-4.
66. **Jiang K, Shi S, Lin Q, Sun P, Zhang L, Yuan Z, et al.** Nail pigmentation induced by chemotherapy: an observational study of patients with early-stage breast cancer. *Holistic Integrative Oncology* **2022**; 1:10.