



İmatinibin Sıçan Karaciğerine Etkisi

Effects of Imatinib on Rat Liver

Yurdun Kuyucu, Leman Sencar

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Öz

Amaç: İmatinib antitanserojen ilaç olarak kullanılan bir protein-tirozin kinaz inhibitörüdür. Kullanımı sırasında karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmalara neden olabilmektedir. Çalışmamızda imatinibin farklı dozlarda, sıçan karaciğeri üzerine olan etkilerinin biyokimyasal ve elektron mikroskopik düzeyde incelenmesi amaçlanmaktadır.

Yöntemler: Çalışmamızda 200-250 g ağırlığında 8-12 haftalık Wistar cinsi 30 olgun erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar 5 gruba ayrıldıktan sonra, deney gruplarına sırasıyla 10, 50, 100 ve 200 mg/kg imatinib gavaj yoluyla günde tek doz 21 gün uygulandı. Beşinci grup kontrol grubu olup serum fizyolojik verildi. Deney sonunda alınan kan örneklerinde karaciğer transaminazları, bilirubin, alkalen fosfataz değerlerine bakıldı, karaciğer üzerine olan morfolojik etkileri ise elektron mikroskopik düzeyde incelendi.

Bulgular: 10 mg/kg ve 50 mg/kg imatinib uygulanan deney gruplarındaki sıçanların karaciğer kesitlerinde hepatositlerin çekirdek ve sitoplazmik yapılarının, perisinüzoidal ve sinüzoidal alanların kontrol grubunda olduğu gibi normal histolojik görünüme sahip oldukları izlendi. 100 mg/kg imatinib uygulanan deney grubunda ise bazı hepatositlerin sitoplazmik densitelerinin arttığı, sitoplazmada yer yer litik alanların oluştuğu ve bu hücrelerin sitoplazmalarında lipid birikimi olduğu gözlemlendi. 200 mg/kg imatinib uygulanan grupta ise hücrelerin sitoplazmasında litik değişikliklerin belirginleştiği ve lipid birikiminin arttığı dikkati çekti.

Sonuç: Protein-tirozin kinaz inhibitörü olan imatinibin dozla bağlantılı olarak karaciğerde dejeneratif değişikliklere neden olabileceği ve tedavi sürecinde hastaların karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: İmatinib, karaciğer, ince yapı

Abstract

Aim: Imatinib is a protein tyrosine kinase inhibitor that's used as an anticancer drug. In this study, evaluation the effects of different doses of imatinib on liver ultrastructurally and biochemically was aimed.

Methods: 200-250 g, 8-12 weeks old, 30 mature male Wistar rats were used. Rats were divided in 5 groups; 10, 50, 100 and 200 mg/kg imatinib daily were administered by gavage during 21 days to the experimental groups respectively. Fifth group was control; saline was given. Serum levels of liver transaminases, bilirubin, alkaline phosphatase were examined, morphological effects were investigated via electron microscopy.

Results: In 10 mg/kg and 50 mg/kg imatinib applied experimental groups, the nuclear and cytoplasmic structures, sinusoidal and perisinusoidal areas were similar to the control group. In 100 mg/kg imatinib applied group cytoplasmic density was increased, lytic areas and lipid accumulation in cytoplasm of some hepatocytes were seen. In 200 mg/kg imatinib applied experimental group lytic changes and lipid accumulation were prominent.

Conclusion: It is concluded that, protein-tyrosine kinase inhibitor imatinib may cause dose related degenerative changes in the liver, and liver functions should be monitored in patients during treatment.

Keywords: Imatinib, liver, ultrastructure

Giriş

İmatinib bazı kanser türlerinde tedavi amacıyla kullanılan, Bcr-Abl tirozin kinazı inhibe eden bir protein tirozin kinaz inhibitörüdür (1). İmatinib, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) reseptörünü ve kök hücre faktörü (SCF) reseptörü olan c-kit'i de inhibe etmektedir (2). Hedefe yönelik tedavilerde öncü ilaç olan imatinib kronik miyeloid lösemi (KML) tedavisinde çok önemli gelişmeler sağlamıştır (3,4). Gastrointestinal sistem stromal tümör (GIST) hücrelerinde proliferasyonu inhibe edip apoptozu uyardığı bildirilmektedir (5,6). Rezekte edilemeyen metastatik GIST'lerinde kemoterapiye kötü cevap veren hastalarda dahi etkinliği gösterilmiştir (7). Kliniklerde fibrozisi azaltıcı etkilerinden dolayı da kullanılmaktadır. Wang ve ark. (8) imatinibin böbrekte fibrozisi azalttığını bildirmişlerdir. Schellings ve ark. (9) yaptıkları in vitro çalışmada, imatinibin kalp ve böbrek fibrozisini azalttığını rapor etmektedirler. Yapılan çalışmalarda, imatinibin karaciğer fibrozisinde rol alan PDGF'nin etkisini azalttığı immünohistokimyasal olarak gösterilmiştir (10,11).

İmatinib, karaciğerde p450 enzim sistemi ile metabolize edilmektedir (2). Tedavide kullanımı sırasında ödem, sitopeni ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmalara neden olduğu için bazen tedaviye ara verilmekte veya ilaç tamamen kesilebilmektedir (2). Birçok çalışmada imatinibin karaciğer transaminazları, bilirubin, alkalen fosfataz değerlerinde değişikliklere neden olduğu rapor edilmektedir. Guilhot (12) yaptığı klinik çalışmalarda ödem, alerjik deri reaksiyonları, miyalji, kas krampları, karaciğer transaminazlarında artış ve miyelosupresyon tespit edilmiştir. Miyelosupresyonu ve karaciğer transaminazlarında artışı olan hastalarda tedavi kesilmektedir (12).

İmatinibin karaciğere olan etkilerini araştırmak için canlı hücre kültürü, immünohistokimyal ve ışık mikroskopik çalışmalar yapılmış olup, karaciğerin ince yapısı üzerindeki etkileri bu güne kadar gösterilmemiştir. Bu çalışmada, antikanserojen ilaç olan imatinibin farklı dozlarda uygulanmasının, sıçan karaciğeri üzerine olan etkilerinin biyokimyasal ve elektron mikroskopik düzeyde incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler

Deney sırasında yapılan tüm işlemler 1986 Uluslararası Strasbourg Hayvan Hakları Evrensel Beyannemesine uygun olarak, etik kurul onayı (toplantı sayısı 8, toplantı tarihi 06 Ekim 2009) ile veteriner hekim kontrolünde Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamızda 200-250 g ağırlığında 8-12 haftalık Wistar cinsi 30 olgun erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar 5 gruba ayırdıktan sonra, deney gruplarına sırasıyla 10, 50, 100

ve 200 mg/kg dozlarında imatinib gavaj yoluyla 21 gün, günde tek doz uygulandı. Beşinci grup kontrol grubu olup aynı doz ve sürede gavaj yolu ile serum fizyolojik verildi. Çalışma sonunda, deney ve kontrol gruplarından alınan kan örneklerinde karaciğer transaminazları, bilirubin, alkalen fosfataz serum değerlerine bakıldı, karaciğer üzerine olan morfolojik etkileri ise rutin yöntemlere göre takip edilerek elde edilen kesitlerde elektron mikroskopik düzeyde incelendi.

Biyokimyasal Analizler

Serum alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), total bilirubin (TBIL) ve alkalen fosfataz (ALP) seviyeleri Çukurova Üniversitesi Merkez Laboratuvarında, E170 immunoassay (Roche, Almanya) yöntemi ile ölçüldü.

Elektron Mikroskopik Doku Hazırlama Yöntemi

Elektron mikroskopik değerlendirme için alınan karaciğer doku örnekleri Millionig fosfat tamponu ile hazırlanmış, %5'lik glutaraldehit solusyonu içerisinde 4 saat süre ile tespit edildi. Elde edilen doku bloklardan Reichert Ultracut S ultramikrotomu ile yarı ince kesitler alınarak Toluidin mavisi ile boyandı ve ışık mikroskopunda değerlendirildi. Belirlenen alanlardan 50 nanometre kalınlığındaki alınan ince kesitler Jeol JEM 1400 Transmisyon Elektron Mikroskobu ile incelendi ve mikrografı elde edildi.

İstatistiksel Analizler

Çalışma verilerinin değerlendirilmesinde GraphPad Prism 5 (GraphPad Software Inc. USA) programı kullanıldı. Gruplar arasındaki farklılıklar Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi. 0,05'ten küçük p değerleri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

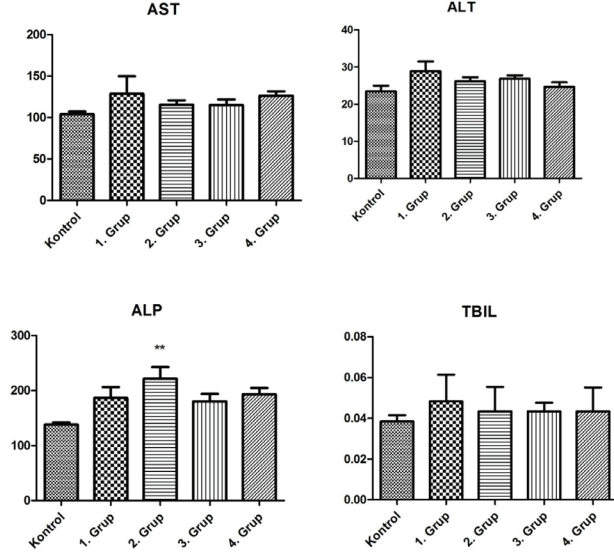
Biyokimyasal Analizler

Bütün deney gruplarında serum AST, ALT, ALP ve TBIL serum değeri yükselmekle birlikte kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı gözlemlendi. Biyokimyasal analizlerden sadece Grup 2'deki ALP değerindeki yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil 1).

Elektron Mikroskopik Bulgular

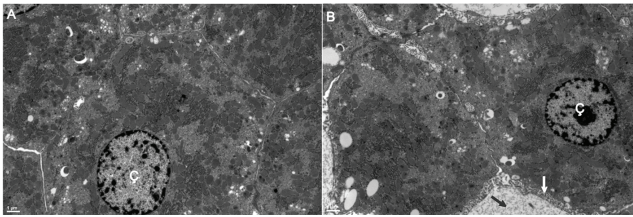
Kontrol grubunda hepatositlerin çekirdek ve sitoplazmik yapılarının, perisinuzoidal ve sinuzoidal alanların normal histolojik görünümüne sahip oldukları izlendi (Şekil 2). 10 mg/kg ve 50 mg/kg imatinib uygulanan deney gruplarındaki sıçanların karaciğer kesitlerinde hepatositlerin çekirdek ve sitoplazmik yapılarının, perisinuzoidal ve sinuzoidal alanların kontrol grubunda olduğu gibi normal histolojik görünümüne sahip oldukları izlendi (Şekil 3,4). 100 mg/kg imatinib uygulanan deney grubunda ise bazı hepatositlerin

sitoplazmik densitelerinin arttığı, sitoplazmada yer yer litik alanların oluştuğu ve bu hücrelerin sitoplazmalarında lipid damlacıklarının arttığı gözlemlendi (Şekil 5). 200 mg/kg imatinib uygulanan deney grubunda sitoplazmik densitelerin arttığı, granüler endoplazmik retikulum sisternalarının elektron

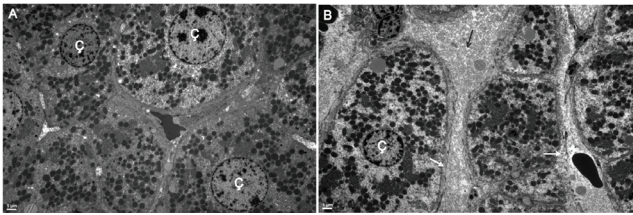


Şekil 1. Kontrol, Grup 1 (10 mg/kg imatinib), Grup 2 (50 mg/kg imatinib), Grup 3 (100 mg/kg imatinib) ve Grup 4 (200 mg/kg imatinib) deneklerinin AST, ALT, ALP ve TBIL seviyelerinin değerlendirilmesi. **p=0.0238

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfatase TBIL: Total bilirubin



Şekil 2. A, B) Kontrol grubu. Hepatositlerin çekirdek (Ç) ve sitoplazmik yapılarının, perisinüzoidal (beyaz ok) ve sinüzoidal alanların (siyah ok) normal histolojik görünüme sahip oldukları izlenmekte. Bar=1 µm.

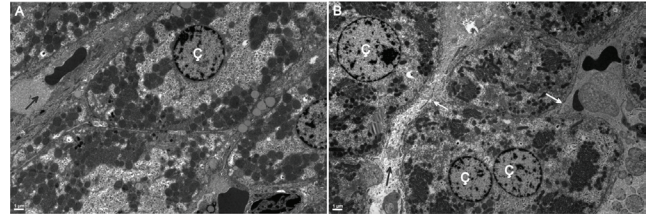


Şekil 3. A, B) Grup 1. 10 mg/kg imatinib uygulanan deney gruplarındaki sıçanların karaciğer kesitlerinde genellikle hepatositlerin çekirdek (Ç) ve sitoplazmik yapılarının, perisinüzoidal (beyaz oklar) ve sinüzoidal alanların (siyah ok) kontrol grubunda olduğu gibi normal histolojik görünüme sahip oldukları izlenmekte. Bar=1 µm.

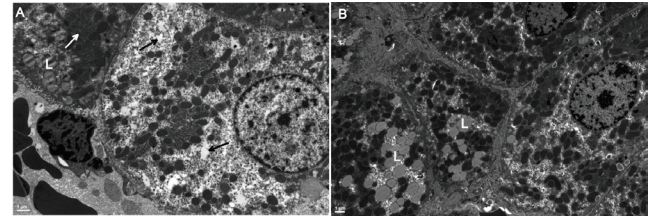
dens görünümlü mitokondriyonların arasında kümeleştiği ve lipid damlacıklarının arttığı dikkati çekti (Şekil 6).

Tartışma

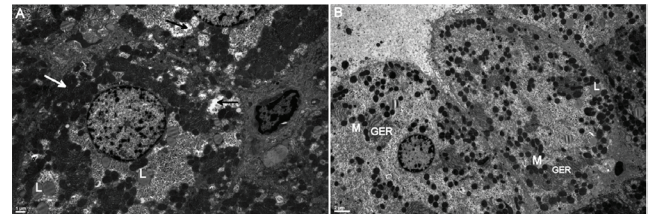
Günümüzde moleküler onkolojideki heyecan verici gelişmeler sonucu, hedefe yönelik anti-kanser tedavisinde önemli gelişmeler kaydedilmiş ve onkoloji kliniklerinde yeni ilaçlar kullanılmaya başlanmıştır (13). Hedefe yönelik tedavilerde hedeflenmiş moleküller arasında tirozin kinaz sinyal sistemi, tümör hücre yüzey antijenleri, epitelyal büyüme faktör reseptör sistemi, vasküler endotel büyüme



Şekil 4. A, B) Grup 2. 50 mg/kg imatinib uygulanan deney gruplarındaki sıçanların karaciğer kesitlerinde genellikle hepatositlerin çekirdek (Ç) ve sitoplazmik yapılarının, perisinüzoidal (beyaz oklar) ve sinüzoidal alanların (siyah oklar) kontrol grubuna yakın histolojik görünüme sahip oldukları görülmekte. Bazı hücrelerde ise organellerin sitoplazmik dağılımlarının değiştiği ve hücre periferinde toplandıkları gözlenmekte. Bar=1 µm.



Şekil 5. A, B) Grup 3. 100 mg/kg imatinib uygulanan deney grubunda bazı hepatositlerin sitoplazmik densitelerinin arttığı (beyaz ok), sitoplazmada yer yer litik alanların oluştuğu (siyah oklar) ve bu hücrelerin sitoplazmalarında lipid (L) birikimi olduğu gözlenmekte. Bar=1 µm.



Şekil 6. A, B) Grup 4. 200 mg/kg imatinib uygulanan grupta, hepatositlerin sitoplazmik densitelerinin arttığı (beyaz ok), hücrelerin sitoplazmasında litik değişikliklerin belirginleştiği (siyah oklar), granüler endoplazmik retikulum sisternalarının elektron dens görünümlü mitokondriyonların arasında kümeleştiği ve lipid birikiminin varlığı dikkati çekmekte. Bar (A)=1 µm, Bar (B)=2 µm. GER: Granüler endoplazmik retikulum sisternaları, M: Mitokondriyon, L: Lipid

faktör reseptörü, matris metalloproteinazlar, siklin bağımlı kinazlar, apoptozis sürecinde görev alan moleküller, proteazom yolundaki moleküller, Ras onkojeni ve ısı şok proteinleri bulunmaktadır (14). Hedefe yönelik terapötikler, özgül moleküler defekti olan kanser hücrelerini seçici olarak etkilemekte, kanser hücrelerini öldürürken normal hücrelerin sağlıklı kalmalarına imkan sağlamaktadır (15). Hedefe yönelik tedavide imatinib, öncü ilaçlar içerisinde. İmatinib, kronik miyelositer lösemi ve gastrointestinal stromal tümörlerini diğer antineoplastik terapötiklerle kıyaslandığında çok daha etkin bir şekilde kontrol altına almaktadır (3-7).

Protein tirozin kinazlar büyüme, metabolizma, farklılaşma, adhezyon ve apoptozis gibi birçok fizyolojik olayda rol alır. Tirozin kinazlar reseptör protein kinazlar veya reseptör olmayan (non reseptör) protein kinazlar olarak bulunurlar (16). Pirimidin (imatinib, dasatinib, nilotinib ve pazopanib), piridin (sorafenib) ve pirol (sunitinib) tirozin kinaz inhibitörleri çok hedefli tirozin kinaz inhibitörleridir; anjiyogenezde, tümör büyümesinde ve kanser metastazında görev alan birçok reseptör ve non-reseptör tirozin kinazla etkileşirler (17). Oral olarak kullanılan bu ilaçların içerisinde imatinibin biyoyararlanımı %100'dür. İmatinibin insanlarda merkezi sinir sistemine çok az geçtiği bildirilmektedir. Bütün tirozin kinaz inhibitörleri, plazmada %90'ın üzerinde plazma proteinlerine (α 1-asid glikoprotein ve/veya albümin) bağlanırlar ve karaciğerde sitokrom p450 (CYP) 3A4 ile metabolize edilirler. İmatinib ve sunitinibin aktif metabolitlerinin de anti tümör etkisi olduğu bildirilmektedir. İmatinib, sorafenib ve pazopanibin sistemik kullanımında karaciğer fonksiyonlarının bozulduğu ve bu durumlarda tedavi dozunun azaltılması veya tamamen kesilmesi gerektiği bildirilmektedir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda da imatinibin başlangıç dozlarının azaltılması önerilmektedir (17).

İmatinib, onkoloji kliniklerindeki kullanımının yanında, antifibrotik etkilerinden dolayı da birçok klinik tarafından tedavi edici ajan olarak önerilmektedir. İmatinibin PDGR üzerine olan inhibe edici etkilerinden yola çıkılarak, vazorelaksasyona neden olacağı düşünülmekte ve pulmoner hipertansiyonda da tedavi edici ajan olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (18). İmatinibin, PDGF ve transforme edici büyüme faktörünün aktivitesini azaltarak hipertansiyon modeli oluşturulmuş sıçanlarda miyokardiyal fibrozisi azalttığı rapor edilmiştir (19). Dermatologlar kortikosteroidlere dirençli eozinofilik fasiitte alternatif terapötik olarak imatinibi kullanmaktadırlar (20).

İmatinibin kullanımı sırasında hastanın genel durumuna, hastalığın türüne, kullanılan ilacın dozu ve süresine, birlikte kullanılan diğer ilaçlara da bağlı olarak ağırlığı değişen yan etkiler ortaya çıkabilmektedir; ödem, alerjik deri reaksiyonları, miyalji, kas krampları, karaciğer toksisitesi ve miyelosupresyon bunlar içerisinde en iyi bilinenlerdir. İmatinibin kullanımı sırasında hastanın düzenli aralıklarla

kontrol edilmesi ve karaciğer fonksiyon testleri ile takip edilmesi tavsiye edilmektedir (21). Yan etkilerin ağırlığına bağlı olarak ilacın dozunun azaltılması veya tedavinin tamamen kesilmesi önerilmektedir.

Çalışmamızda biyokimyasal analizlerde serum AST, ALT, ALP ve TBIL değerinde yükselme olmuş ancak kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı görülmüştür. Literatürde birçok çalışmada, oluşacak yan etkilerin derecesinin hasta genel durumu, ilacın dozu, süresi gibi nedenlere bağlı olarak değişebileceği bildirilmektedir (22). Sunulan çalışmamızdaki biyokimyasal sonuçlar birçok araştırmacı tarafından bildirilmiş önceki raporlarla uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda, 21 gün süreyle farklı dozlarda imatinib uygulamasına maruz kalan sıçanların karaciğer dokuları elektron mikroskopik düzeyde değerlendirildiğinde, 10 mg/kg ve 50 mg/kg imatinib uygulanan deney gruplarındaki sıçanların karaciğer kesitlerinde genellikle hepatositlerin çekirdek ve sitoplazmik yapılarının, perisinüzoidal ve sinüzoidal alanların kontrol grubuna yakın histolojik görünüme sahip oldukları ve önemli oranda etkilenmedikleri ancak bazı hücrelerde sitoplazmik organellerin yapı ve dağılımlarında değişiklikler olduğu görüldü. 100 mg/kg ve 200 mg/kg imatinib uygulanan deney gruplarında ise bu değişikliklerde belirginleşme, hepatositlerin sitoplazmik densitelerinde artma, sitoplazmada yer yer litik alanların ve lipid birikiminin varlığı dikkat çekiciydi. Son yapılan çalışmalar, axitinib, crizotinib, nilotinib ve imatinib gibi günümüzde birçok kanser türünde tedavi amacıyla kullanılan tirozin kinaz inhibitörü ilaçların farmakolojik aktiviteleri sonucu reaktif oksijen türlerinin (ROS) açığa çıkmasına neden olduklarına ve bu yola toksik etkilere neden olduklarına dikkat çekmektedirler (23). ROS'lerinin açığa çıkmasının karaciğerde akut ve kronik hepatotoksisteye neden olduğu birçok araştırmacı tarafından rapor edilmektedir. Karaciğerde metabolik olaylar sırasında açığa çıkan artmış serbest radikallerin oksidatif stresin artmasına ve bu yolla lipid peroksidasyonuna, DNA, RNA, protein hasarına ve sonuçta hücre hasara neden olduğu bildirilmektedir (24). Tirozin kinaz inhibitörü ilaçların kullanımı sırasında meydana gelen oksidatif stresin azaltılması amacıyla tedavide antioksidanların eklenmesinin yararlı etkileri olabileceği düşünülmektedir (23). İmatinibin kullanımı sırasında oluşabilecek akut karaciğer yetersizliğinde kortikosteroidlerin tedaviye eklenmesi gerektiği de bildirilmektedir (25).

Sonuç

Hepatositlerdeki ultrastrüktürel değişiklikler dikkate alındığında, protein tirozin kinaz inhibitörü olan imatinibin dozla bağımlı olarak karaciğerde dejeneratif değişikliklere

neden olabileceği ve tedavi sürecinde hastaların karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Y.K., L.S., Dizayn: Y.K., L.S., Veri Toplama veya İşleme: Y.K., L.S., Analiz veya Yorumlama: Y.K., L.S., Literatür Arama: Y.K., L.S., Yazan: Y.K., L.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje no: TF2009BAP15).

Kaynaklar

- Capdeville R, Silberman S, Dimitrijevic S. Imatinib: the first 3 years. *Eur J Cancer* 2002;38:77-82.
- Lyseng-Williamson K, Jarvis B. Imatinib. *Drugs* 2001;61:1765-74.
- Agrawal M, Garg RJ, Cortes J, Quintás-Cardama A. Tyrosine kinase inhibitors: the first decade. *Curr Hematol Malig Rep* 2010;5:70-80.
- Moen MD, McKeage K, Plosker GL, Siddiqui MA. Imatinib: a review of its use in chronic myeloid leukaemia. *Drugs* 2007;67:299-320.
- Hsiao HH, Liu YC, Tsai HJ, et al. Imatinib mesylate therapy in advanced gastrointestinal stromal tumors: experience from a single institute. *Kaohsiung J Med Sci* 2006;22:599-603.
- An JY, Choi MG, Noh JH, et al. Gastric GIST: a single institutional retrospective experience with surgical treatment for primary disease. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:1030-5.
- Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001;344:1052-6.
- Wang S, Wilkes MC, Leof EB, Hirschberg R. Imatinib mesylate blocks a non-Smad TGF-beta pathway and reduces renal fibrogenesis in vivo. *FASEB J* 2005;19:1-11.
- Schellings MW, Baumann M, van Leeuwen RE, et al. Imatinib attenuates end-organ damage in hypertensive homozygous TGR(mRen2)27 rats. *Hypertension* 2006;47:467-74.
- Yoshiji H, Noguchi R, Kuriyama S, et al. Imatinib mesylate (STI-571) attenuates liver fibrosis development in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;288:907-13.
- Gonzalo T, Beljaars L, van de Bovenkamp M, et al. Local inhibition of liver fibrosis by specific delivery of a platelet-derived growth factor kinase inhibitor to hepatic stellate cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;321:856-65.
- Guilhot F. Indications for imatinib mesylate therapy and clinical management. *Oncologist* 2004;9:271-81.
- Kansu E. Hedeflenmiş tedavilerde "hedef" moleküller. Available from: https://www.kanser.org/saglik/upload/Hedefe_Yonelik_Tedavi_KUrsu/Hedeflenmi%5f_Tedavilerde_Hedef_Molek%5f%23Emin_Kansu.pdf ANKEM Derg 2005;19(Ek 2):112-6.
- Erdogan A, Özkan A. Moleküler hedefli anti-kanser ajan kombinasyonlarını optimize etmek için stratejiler. *Archives Medical Review Journal* 2015;24:432-51.
- Üskent N. Hedefe yönelik tedaviler ne kadar isabetli? *Onkoloji Bülteni Onkovid* 2010;4:1. DOI: 10.17827/aktd.55888
- Robinson DR, Wu YM, Lin SF. The protein tyrosine kinase family of the human genome. *Oncogene* 2000;19:5548-57.
- Di Gion P, Kanefendt F, Lindauer A, et al. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors: focus on pyrimidines, pyridines and pyrroles. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:551-603.
- Mucke H. The role of imatinib in the treatment of pulmonary hypertension. *Drugs Today (Barc)* 2013;49:203-11.
- Jang SW, Ihm SH, Choo EH, et al. Imatinib mesylate attenuates myocardial remodeling through inhibition of platelet-derived growth factor and transforming growth factor activation in a rat model of hypertension. *Hypertension* 2014;63:1228-34.
- Wu TT, Goodarzi H, Wang J, Novoa R, Teng JMC. Imatinib as a potentially effective therapeutic alternative in corticosteroid-resistant eosinophilic fasciitis. *Pediatr Dermatol* 2020;37:1171-2.
- Cross TJ, Bagot C, Portmann B, Wendon J, Gillett D. Imatinib mesylate as a cause of acute liver failure. *Am J Hematol* 2006;81:189-92.
- Garcia-Cortes M, Robles-Diaz M, Stephens C, Ortega-Alonso A, Lucena MI, Andrade RJ. Drug induced liver injury: an update. *Arch Toxicol* 2020;94:3381-407.
- Mihajlovic M, Ivkovic B, Jancic-Stojanovic B, et al. Modulation of oxidative stress/antioxidative defence in human serum treated by four different tyrosine kinase inhibitors. *Anticancer Drugs* 2020;31:942-9.
- Boyer-Diaz Z, Morata P, Aristu-Zabalza P, Gibert-Ramos A, Bosch J, Gracia-Sancho J. Oxidative Stress in Chronic Liver Disease and Portal Hypertension: Potential of DHA as Nutraceutical. *Nutrients* 2020;12:2627.
- Ferrero D, Pogliani EM, Rege-Cambrin G, et al. Corticosteroids can reverse severe imatinib-induced hepatotoxicity. *Haematologica* 2006 ;91:27.