



**METASTATİK KOLOREKTAL KANSER OLGULARINDA EŞ ZAMANLI
UYGULANAN 5-FLUOROURASİL VE PROTON POMPA
İNHİBİTÖRLERİNİN KAN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
İNCELENMESİ**

Dolunay Merve TOPUZ

UZMANLIK TEZİ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ ECZACILIK FAKÜLTESİ

KLİNİK ECZACILIK UZMANLIK PROGRAMI

Ağustos 2022

Dolunay Merve FAKIOĞLU tarafından hazırlanan ‘‘**METASTATİK KOLOREKTAL KANSER OLGULARINDA EŞ ZAMANLI UYGULANAN 5-FLUOROURASİL VE PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİNİN KAN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**’’ adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĞU ile Gazi Üniversitesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalında UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Sevgi AKAYDIN

Biyokimya Anabilim, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum

Başkan:

Üye:

Tez Savunma Tarihi:

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Uzmanlık Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

Prof. Dr. İlkay ERDOĞAN ORHAN

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Dolunay Merve TOPUZ

METASTATİK KOLOREKTAL KANSER OLGULARINDA EŞ ZAMANLI
UYGULANAN 5-FLUOROURASİL VE PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİNİN KAN
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dolunay Merve Fakıoğlu

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ
AĞUSTOS 2022

ÖZET

5-Fluorourasil (5-FU), DNA ve RNA sentezini engelleyen bir pirimidin analogu antimetabolittir; 5-FU, kolorektal kanser başta olmak üzere diğer gastrointestinal kanserler, meme kanseri ve baş-boyun kanserinin tedavisi için sistemik kombinasyon kemoterapisinin bel kemiğidir. 5-FU dozajı, genellikle vücut yüzey alanı kullanılarak belirlenir fakat vücut yüzey alanı saptanırken genotip, yaş, cinsiyet, hastalık durumu, ilaç-ilaç etkileşimleri, organ fonksiyonu gibi 5-FU klirensinden sorumlu olan birçok faktör hesaba katılmaz. Bu durum; 5-FU plazma konsantrasyonunun hastalarda istenilen terapötik plazma aralığının dışına çıkmasına, tedavi etkinliğinin azalmasına veya toksik düzeylere çıkmasına neden olabilir.

Kolorektal kanser tedavisinde 5-FU'nun dahil olduğu bir çok kemoterapi kür rejimleri mevcuttur. Bu hastalarda 5-FU içeren kür rejimlerine ek olarak birçok hastada mide koruyucu ilaçlar olan proton pompa inhibitörleri (PPI) de eş zamanlı reçete edilmektedir. Ancak PPI'lar efflux pompası olarak görev yapan ve ilaç direncine neden olabilen ABCB1 ve ABCG2 proteinleri üzerine etkili ajanlardır. PPI'ların 5-FU'nunda içerisinde bulunduğu birçok kemoterapötik ajanın ilaç direnç mekanizmasının temelinde yer alması bu ilaçlarla eş zamanlı uygulamada ilacın farmakokinetikini etkileyebilir.

Kolorektal kanser tedavisi için 5-FU 'in içerisinde bulunduğu tedavi protokollerini alan hastalarda planlanmış olan bu çalışmada hastalara uygulanan her tedavi rejiminde 5-FU plazma düzeyleri saptanmış ve plazma düzeylerine proton pompa inhibitör ilaçların etkisi değerlendirilmiştir.

Çalışmamıza, dört farklı PPI grubundan (Pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol ve omeprazol) toplam 61 hasta ve PPI almayan 25 hasta olmak üzere toplam 86 metastatik kolorektal kanserli hasta dâhil edilmiştir. Pantoprazol kullanan hastalarda 5-FU düzeyi anlamlı olarak yüksek çıkmıştır ($p=0,716$). Çalışmamızda pantoprazol ilaç düzeyi ile 5-FU düzeyi arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($P=0,716$). Çalışmamızda tedavi sonrası nötropeni varlığı kaydedilmiştir ve buna göre; Pantoprazol kullanan hasta grubunda tedavi sonrası son bir ay içerisinde görülen nötropeni varlığı ve 5-FU konsantrasyonları arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,001$). Çalışmamızda ayrıca

hastaların örneklem alındığı kür sayısı ile 5-FU düzeyi arasında istatistiksel olarak pozitif ve anlamlı bir korelasyon gözlemlenmiştir ($p=0,05$) ve bu farklılıkların 6. Ve 7. Kürlerde tezahür olduğu görülmektedir. PPI kullanan hastalarada kür rejimine göre de 5-FU kan düzeyi farklılık göstermektedir ($p<0,01$). Buna göre oluşan bu farklılık daha çok ikili kemoterapi rejimleri ile üçlü kemoterapi rejimleri arasında olduğu görülmektedir. PPI kullanan hastalarada kür rejimine göre 5-FU kan düzeyi farklılık göstermektedir ($p<0,01$). Buna göre oluşan bu farklılık daha çok ikili kemoterapi rejimleri ile üçlü kemoterapi rejimleri arasında olduğu görülmektedir. Bu tez çalışmasında farklı PPI gruplarının 5-FU düzeyine etkisi değerlendirilmiş ve sadece Pantoprazol'un 5-FU ilaç düzeyini etkilediği ve bu 5-FU'daki kan düzeyi artışının nötropeni gibi önemli bir yan etkiye neden olabileceği gösterilmiştir.

Bilim Kodu

Anahtar Kelimeler Terapötik ilaç izleme, Kolorektal kanser, 5-Fluorourasil, Proton pompa inhibitörleri

Sayfa Adedi

Danışman Prof. Dr. Sevgi AKAYDIN

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN BLOOD LEVELS OF
CONCOMITANTLY ADMINISTERED 5-FLUOROURACIL AND PROTON PUMP
INHIBITORS IN METASTATIC COLORECTAL CANCER CASES

Dolunay Merve TOPUZ

GAZI UNIVERSITY
FACULTY OF PHARMACY
AUGUST 2022

ABSTRACT

5-Fluorouracil (5-FU) is a pyrimidine analog antimetabolite that inhibits DNA and RNA synthesis; 5-FU is the backbone of systemic combination chemotherapy for the treatment of colorectal cancer, other gastrointestinal cancers, breast cancer and head and neck cancer. 5-FU dosage is usually determined using body surface area, but many factors responsible for 5-FU clearance are not taken into account when determining body surface area, such as genotype, age, sex, disease status, drug-drug interactions, organ function. This situation; 5-FU may cause the plasma concentration to go beyond the desired therapeutic plasma range in patients, reduce the efficacy of treatment or increase to toxic levels.

There are many chemotherapy curing regimens, including 5-FU, in the treatment of colorectal cancer. In addition to 5-FU-containing cure regimens in these patients, proton pump inhibitors (PPIs), which are gastric protective drugs, are also prescribed concurrently in many patients. However, PPIs are effective agents on ABCB1 and ABCG2 proteins, which act as efflux pumps and can cause drug resistance. The fact that many chemotherapeutic agents, including 5-FU of PPIs, are at the base of the drug resistance mechanism, may affect the pharmacokinetics of the drug in simultaneous administration with these drugs.

In this study, which was planned for patients receiving treatment protocols including 5-FU for the treatment of colorectal cancer, 5-FU plasma levels were determined in each treatment regimen applied to the patients and the effect of proton pump inhibitor drugs on plasma levels was evaluated.

A total of 86 patients with metastatic colorectal cancer, 61 patients from four different PPI groups (Pantoprazole, lansoprazole, esomeprazole and omeprazole) and 25 patients not taking PPIs, were included in our study. 5-FU level was found to be significantly higher in patients using pantoprazole ($p=0.716$). In our study, a positive and significant relationship was found between pantoprazole drug level and 5-FU level ($P=0.716$). In our study, the presence of neutropenia was noted after treatment and accordingly; A positive and significant correlation was found between the presence of neutropenia in the last month after the treatment and 5-FU concentrations in the patient group using pantoprazole ($p<0.001$). In our study, a statistically positive and significant correlation was observed between the number of courses from which the patients were sampled and the 5-FU level ($p=0.05$), and it was observed that these differences were manifested in the 6th and 7th

courses. In patients using PPI, 5-FU blood levels differ according to the cure regimen ($p<0.01$). Accordingly, it is seen that this difference is mostly between double chemotherapy regimens and triple chemotherapy regimens. In patients using PPI, 5-FU blood levels differ according to the cure regimen ($p<0.01$). Accordingly, it is seen that this difference is mostly between double chemotherapy regimens and triple chemotherapy regimens. In this thesis study, the effect of different PPI groups on 5-FU levels was evaluated and it was shown that only Pantoprazole affects 5-FU drug level and that the increase in blood level of this 5-FU can cause an important side effect such as neutropenia.

Science Code

Key Words Therapeutic drug monitoring, Colorectal cancer, 5-Fluorouracil,
Proton pump inhibitors

Page Number

Supervisor Prof. Dr. Sevgi AKAYDIN

TEŞEKKÜR

Tecrübelerini, bilgilerini ve emeğini hiçbir zaman esirgemeyen, uzmanlık sürecimde ve daha öncesinde her aşamada bana destek olan, aldığım kararlarda her zaman yanımda olduğunu hissettiren çok değerli danışmanım Prof. Dr. Sevgi AKAYDIN hocama tüm emekleri ve bana katkıları için sonsuz teşekkür ederim.

Uzmanlık sürecimde ve daha öncesinde kapısını rahatlıkla çalabildiğim, desteklerini hiçbir konuda benden esirgemeyen Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı Prof. Dr. İlkay ERDOĞAN ORHAN'a teşekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
TEŞEKKÜR	ix
İÇİNDEKİLER	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kolorektal kanser	2
2.1.1. Ülkemizde ve Dünyada kolorektal kanser epidemiyolojisi ve insidansı	2
2.1.2. Kolon ve rektumun anatomisi ve fizyolojisi	3
2.1.3. Kolorektal kanser patofizyolojisi	4
2.1.4. Kolorektal kanser etyolojisi	11
2.1.5. Kolorektal kanser tanısı evreleme	13
2.1.6. Kolorektal kanser tedavisi	15
2.2. Antimetabolitler ve pirimidin analogları	20
2.2.1. 5-Fluorourasil	21
2.2.3. 5-Fluorurasil ilaç direnci mekanizmaları	24
2.2.4. 5-Fluorourasil direncinde ABC proteinlerinin rolü	27
2.3. Terapötik ilaç düzeyi izlemi ve antineoplastik ilaçların dozlamasındaki önemi	30
2.3.1 5-Fluorourasil farmakokinetik-farmakodinamik (PK-PD) ilişkisi ve PK temelli doz ayarlaması	32
2.4. Proton pompa inhibitörleri ve ABC protein inhibisyonundaki rolü	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42

3.1 Gözlemsel ilaç çalışması	42
3.1.1. Araştırmanın tipi, evreni ve yapıldığı yer.....	42
3.1.2. Etik kurul onayı	42
3.1.3. Örneklem seçimi	42
3.1.4. Çalışmaya dâhil edilmesi planlanan gönüllülere ilişkin bilgiler ve hasta onam formunun alınması ve numunelerin saklanması.....	43
3.2. Çalışma metodu.....	43
3.2.1. Proton pompa inhibitörleri analiz metodu.....	43
3.2.2. 5-Fluorourasil analiz metodu.....	48
3.2.3. İstatistiksel Analiz.....	50
4. BULGULAR.....	51
4.1. Farklı hasta gruplarının demografik açıdan karşılaştırılması	51
4.2. Farklı hasta gruplarının HPLC analizi ve sonuçlarının karşılaştırılması	57
5. TARTIŞMA.....	64
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	73
KAYNAKLAR DOLUNAY	74
EKLER.....	87
Ek-1. Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onay Formu	88
Ek-2. Olgu Rapor Formu Örneği	89

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil 2.1. 2020 Dünya çapında kolorektal kanser insidansı	3
Şekil 2.2. Kalın bağırsak anatomisi.....	4
Şekil 2.3. Kolorektal kanserde adenom-karsinom sekansı	5
Şekil 2.4. WNT/Beta katenin sinyal yolağı	6
Şekil 2.5. MAPK sinyal iletim yolu.	9
Şekil 2.6. Antimetabolit ilaçların sınıflandırılması	20
Şekil 2.7. Urasil ve 5-florourasil yapıları.	21
Şekil 2.8. 5-Fluorourasil etki mekanizması ve metabolizması.	22
Şekil 2. 9. 5-Fluorourasil direnç mekanizmaları.....	24
Şekil 2.10. ABCG2 protein yapısı	28
Şekil 2.11. Gastik lümende HCL oluşumu ve proton pompa inhibitörlerinin etki mekanizması.	35
Şekil 2.12. Proton pompa inhibitörlerinin kimyasal yapısı ve pK_{a1} ve pK_{a2} bölgeleri (a) ve çalışmada yer alan PPI'ler (b) (Feng ve ark.dan modifiye edilmiştir.).....	36
Şekil 2.13. PPI'lerinin gastrik mide pH'ında aktivasyonu	38
Şekil 3.1. Pantoprazol kalibrasyon grafiği	45
Şekil 3.2. Lansoprazol kalibrasyon grafiği.....	46
Şekil 3.3. Esomeprazol kalibrasyon grafiği.....	47
Şekil 3.4. Omeprazol kalibrasyon grafiği.....	48
Şekil 3.5. 5-Florourasil kalibrasyon grafiği.....	49
Şekil 4.1. 5-Fluorourasil içeren kemoterapi rejimlerinin yüzdelik dağılımı.	55
Şekil 4.2. PPI kullanmayan hastalarda 5-Fluorourasil içeren kemoterapi rejimlerinin yüzdelik dağılımı.....	56
Şekil 4.3. PPI kullanan hastalarda 5-Fluorourasil içeren kemoterapi rejimlerinin yüzdelik dağılımı.	56

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge 2.1. Kolorektal kanserlerde TNM sistemine göre evreleme (Amin, 2017).	14
Çizelge 2.2. Kolorektal kanser prognostik evre grupları (Amin, 2017).....	15
Çizelge 2.3. Metastatik kolorektal kanser için irinotekan ve oksaliplatin bazlı rejimler. ...	19
Çizelge 3.1. Pantoprazol standart çalışma sonuçları.....	44
Çizelge 3.2. Lansoprazol standart çalışma sonuçları	45
Çizelge 3.3. Esomeprazol standart çalışma sonuçları	46
Çizelge 3.4. Omeprazol standart çalışma sonuçları	47
Çizelge 3.5. 5-Fluorourasil standart çalışma sonuçları	49
Çizelge 4.1. PPI kullanan ve kullanmayan hasta gruplarında demografik verilerin karşılaştırılması.	52
Çizelge 4.2. PPI kullanan ve kullanmayan hastalarda laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.	53
Çizelge 4.3. PPI kullanan hasta alt gruplarındaki PPI ilaç kan düzey ölçüm sonuçları.	57
Çizelge 4.4. PPI alan ve almayan hastalarda 5-FU kan düzeyinin karşılaştırılması.	57
Çizelge 4.5. Farklı hasta gruplarında 5-FU kan düzeylerinin karşılaştırılması.	58
Çizelge 4.6. PPI kullanan hastalarda 5-FU ve PPI kan düzey konsantrasyonlarının korelasyonu.	58
Çizelge 4.7. Hasta gruplarında son bir ay içerisinde nötropeni varlığı ve 5-FU kan düzey arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.	59
Çizelge 4.8. PPI kullanan hasta gruplarında son bir ay içerisinde nötropeni varlığı ve PPI kan düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.	60
Çizelge 4.9. PPI kullanan hastalarda farklı kemoterapi rejimlerine göre 5-FU kan düzeylerinin karşılaştırılması.	61
Çizelge 4.10. PPI kullanan ve kullanmayan grupta kemoterapi kür sayılarına göre 5-FU kan konsantrasyon düzeylerinin HPLC analiz sonuçları.	62
Çizelge 4.11. Hasta gruplarının 5-FU plazma konsantrasyon aralıklarına göre sınıflandırılması.	63

Çizelge 5. 1. Eğri altında kalan alana karşılık gelen plazma konsantrasyonuna göre 5-FU doz ayarlama çizelgesi (Gamelin, 2008)	68
--	----



SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

Açıklamalar

°C	Santigrat derece
dk	Dakika
g	Gram
kg	Kilogram
L	Litre
mg	Miligram
mL	Mililitre
mM	Milimolar
µg	Mikrogram
%	Yüzde

Kısaltmalar

Açıklamalar

CRC	Kolorektal kanser
mCRC	Metastatik kolorektal kanser
IARC	Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
GLOBOCAN	Küresel Kanser İnsidansı, Mortalite ve Prevalans Çevrimiçi Veritabanı
APC	Adenomatöz polipoz
CTNNB1	β-katenin
GSK3β	Glikojen Sentez Kinaz 3β
CKIα	Kazein kinaz Iα
FAP	Ailesel adenomatöz polipoz
LOH	Heterozigotluk kaybı
DCC	Deleted in colorectal carcinoma
DNA MMR	DNA Yanlış eşleşme tamiri

HNPCC	Kalıtsal polipoz olmayan kolorektal kanser
H-MSI	Yüksek frekanslı mikrosatellit kararsızlığı
EGFR	Endotelyal büyüme faktörü reseptörü
EGF	Endotelyal büyüme faktörü
MAPK	Mitojenle aktive olan protein kinaz yolu
BKİ	Beden kitle indeksi
BT	Bilgisayarlı tomografi
FDG-PET	Florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisi
MRI	Manyetik rezonans
CEA	Karsinoembriyonik antijen
AJCC	Amerikan Kanser Komitesi Ortaklığı
TNM	Tümör, nod, metastaz
5-FU	5-Fluorourasil
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
FOLFOX	5-FU, lökoverin ve oksaliplatin
FOLFIRI	5-FU, lökoverin ve oksaliplatin ve irinotekan
NCCN	Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı)
DNA	Deoksiribonükleik asit
RNA	Ribonükleik asit
FH4	Tetrahidrafolik asit
TMP	Timidin monofosfat
5-UMP	5-floroüridin monofosfat
5-dUMP	5-Floro-2'-deoksiüridin 5'-monofosfat
TS	Timidilat sentaz
TK	Timidilat kinaz
TP	Timidilat fosforilaz
CH₂THF	5,10-metilentetrahidrofolat
MDR	Çoklu ilaç direnci
TGF- β	Transforme edici büyüme- β
TİDİ	Terapötik ilaç düzeyi izlemi
BSA	Vücut yüzey alanı
PK-PD	Farmakokinetik-Farmakodinamik

LV5FU2	Lökoverin 200 mg/m ² /gün, ardından 5FU 400 mg/m ² /gün bolus ve 2 haftada bir 2 ardışık gün boyunca 22 saatlik sürekli 5-FU 600 mg/m ² /gün infüzyonu
mCRC	Metastatik kolorektal kanser
TNF-α	Tümör nekrozis faktör- alfa
ORR	Objektif yanıt oranı
Css	Kararlı durum konsantrasyonu
HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
FOLFOX6	Lökoverin 200 mg/m ² /gün, Oksaliplatin 85 mg/m ² /gün , 5FU 400 mg/m ² /gün 5-FU bolus uygulaması takiben takiben 46 saat uzun infüzyon 2400mg/m ² 5-FU
OS	Genel sağkalım

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Genel tanım olarak, tedavi sırasında erişilen ilaç kan plato konsantrasyonu hakkında bilgi edinmek ve ilaç konsantrasyonunun yeterli düzeye çıkıp-çıkmadığını kontrol ederek tedavi etkinliğini artırmak veya toksisiteyi önlemek amacıyla vücut sıvılarında bulunan ilaç düzeylerinin ölçülmesine “Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi (Therapeutic Drug Monitoring)” adı verilmektedir. Özellikle antineoplastik ilaçların plazma düzeyini incelemek bu ilaçların neden olabileceği yan etkiler göz önünde bulundurulduğunda oldukça önemli hale gelmektedir. 5-Fluorourasil (5-FU) ise terapötik ilaç düzeyi çalışmalarında uzun yıllardır araştırılan ve 5-FU plazma ilacı ilaç seviyelerinin geniş bir aralıkta değişiklik gösterdiği kanıtlanan önemli bir antikanser ilaçtır ([Hiemke, 2018](#)).

Terapötik ilaç izleme 5-FU için potansiyel olarak önemlidir, çünkü ilaç kan konsantrasyonu terapötik pencerenin altında kalan dozlar tedavi etkinliğini sınırlandırır, pencerenin üzerindeki dozlar ise yan etkilere ve toksisiteye neden olma olasılığını artırır ([Longley, Harkin ve Johnston, 2003](#)). 5-FU kemik iliği depresyonu, mukozit, nörotoksite koroner damarlarda vazospazm, febril nötropeni, bulantı, kusma gibi önemli yan etkilere neden olur. İstenilen plazma aralığından daha yüksek konsantrasyonlara çıkıldığında bu yan etkilerin insidansı da artmaktadır ([Longley, 2003](#)). 5-FU terapötik ilaç düzeyi izlemi, 'standart' dozaj alan kişiler arasında plazma konsantrasyonunun büyük ölçüde değiştiği bir çok çalışmaya konu olmakla beraber, bu çalışma ilaç-ilac etkileşiminin 5-FU'nun serum konsantrasyon üzerine etkisinin eş zamanlı olarak değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Bu tez kapsamında 46 saat uzun infüzyon şeklinde 5-FU alan hastalardan infüzyon süresinin bitimini takiben alınan kan örnekleri ile eş zamanlı hastaya reçete edilen proton pompası inhibitör ilaçların 5-FU plazma düzeylerine etkisi incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kolorektal kanser

Kanser, anormal hücrelerin kontrolsüz bölünmesi ile karakterize bir hastalıktır. Bu tip büyüme kolon veya rektumda meydana geldiğinde kolorektal kanser (CRC) olarak adlandırılır. Kolon ve rektum (kolorektum), anüsle birlikte, gastrointestinal (GI) sistemin son bölümü olan kalın bağırsakı oluşturur. Kolorektal kanserler iyi (benign) veya kötü huylu (malign) olabilir.

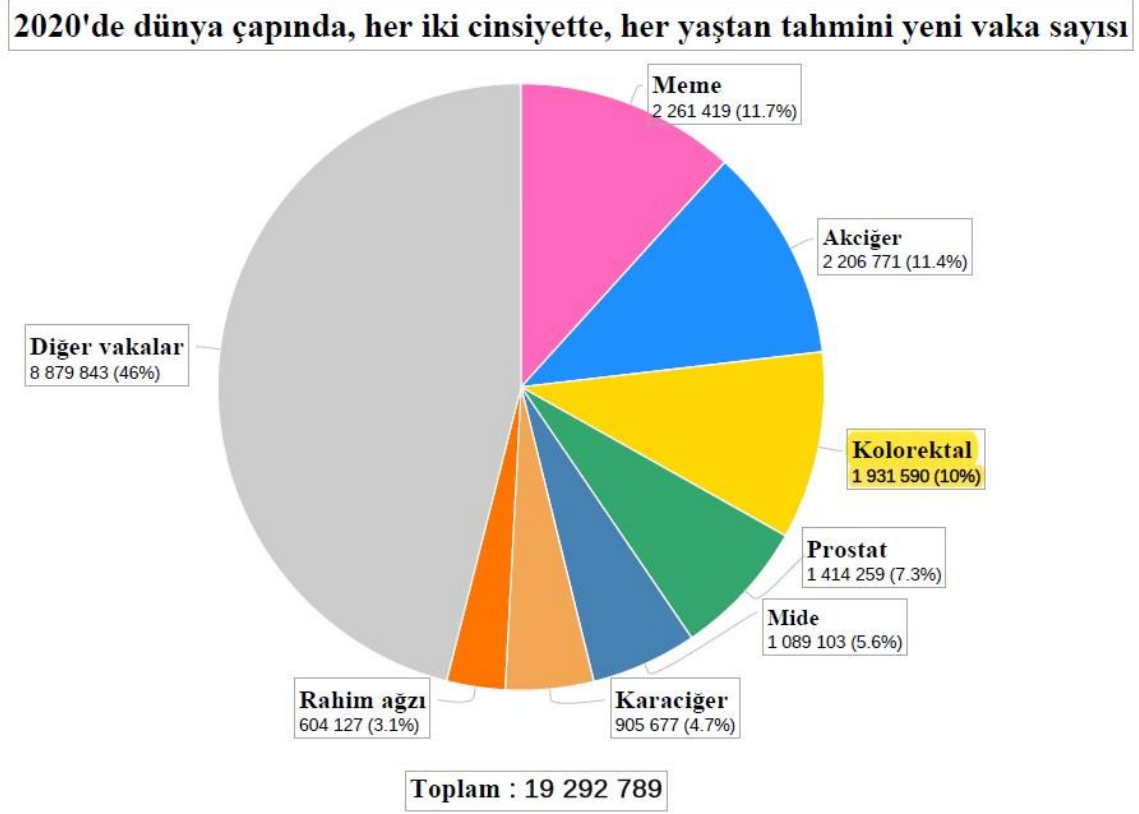
2.1.1. Ülkemizde ve Dünyada kolorektal kanser epidemiyolojisi ve insidansı

CRC farklı kültürel beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak, farklı ülkelerde insidansı ve mortalitesi bakımından oldukça değişkenlik göstermektedir. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) 'nın bir projesi olan GLOBOCAN (Küresel Kanser İnsidansı, Mortalite ve Prevalans Çevrimiçi Veritabanı)'ın 2020 yılı verilerine göre; dünya çapında üçüncü en yaygın malignite ve en ölümcül ikinci kanser tipi olan CRC tüm kanser tiplerinin %10'unu temsil etmektedir (Şekil 2.1). Hem insidans hem de mortalite açısından en sık görüldüğü kıta Asya kıtası olmakla beraber en fazla vaka (CRC vakalarının %28.8'i) ve ölüm sayısı (CRC kaynaklı ölümlerin %30.6'sı) ile Çin Halk Cumhuriyeti ilk sırada yer almaktadır ([Sung, 2021](#)).

Ülkemizde CRC, akciğer ve meme'den sonra hem kadınlarda hem erkeklerde üçüncü en yaygın görülen kanser tipidir. Dünyada CRC insidansı yüz binde 26,9 iken Amerika'da 25,6 ülkemizde ise 20,6'dır. CRC ülkemizde kansere bağlı ölümlerin %8,5'unu oluşturur ([GLOBOCAN \(Global Cancer Incidence, 2020\)](#)). İnsidans ve ölüm oranları kadınlara kıyasla erkeklerde daha yüksektir ve 65-74 yaş arası kişilerde teşhis edilir ve 2021 verilerine göre 5 yıllık sağkalımı % 64,7'dir.

Şekil 2.1. 2020 Dünya çapında kolorektal kanser insidansı

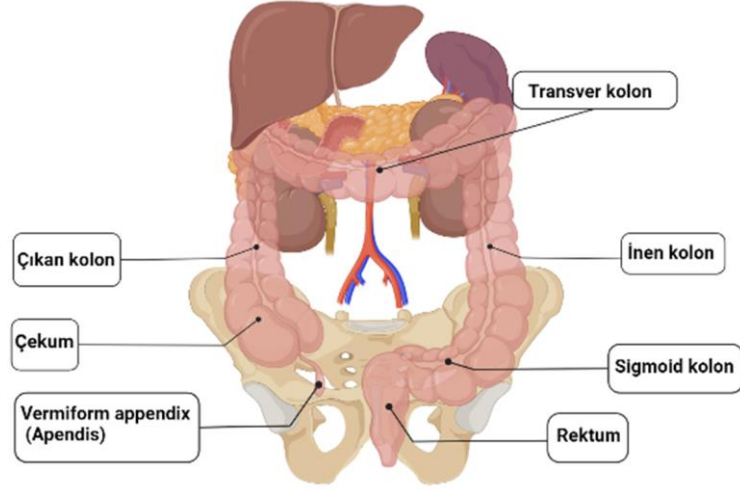
GLOBOCAN 2020 kanser insidansından elde edilen verilerle düzenlenmiştir.



2.1.2. Kolon ve rektumun anatomisi ve fizyolojisi

Kolon ve rektum, vücudun atıkları işleme yeteneğinde önemli bir rol oynayan kalın bağırsağı oluşturur. Kolon; çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum olmak üzere altı bölümden oluşmaktadır (Şekil 2.2).

Besin ve su emilimi ve dışkı depolama kolon ve rektumun ana işlevleridir. Ancak bu işlevler kalın bağırsağın farklı bölümlerinde farklı şekillerde gerçekleşir. Sodyum ve su absorpsiyon oranları çekumda en yüksektir ve rektuma doğru giderek azalır. Kolonun duvar yapısı rektuma göre daha incedir. Çıkan kolonun kapiller ağları çok katmanlı iken distal kolonunkiler (inen kolon ve sigmoid kolon) neredeyse tek katmanlıdır. Aynı zamanda distal kolona yaklaştıkça kapiller yoğunluğun da azaldığı belirtilmiştir. Histolojik olarak, sigmoid kolon ve rektumda müsin salgılanmasında görev yapan goblet hücrelerinin oranı, distal kolonda artan fiziksel ve kimyasal uyaranlara karşı mukozal yüzeyin bir savunması olarak sağ kolona göre daha yüksektir (F.-y. Li ve Lai, 2009).



Şekil 2.2. Kalın bağırsak anatomisi

Şekil Biorender® programında çizilmiştir.

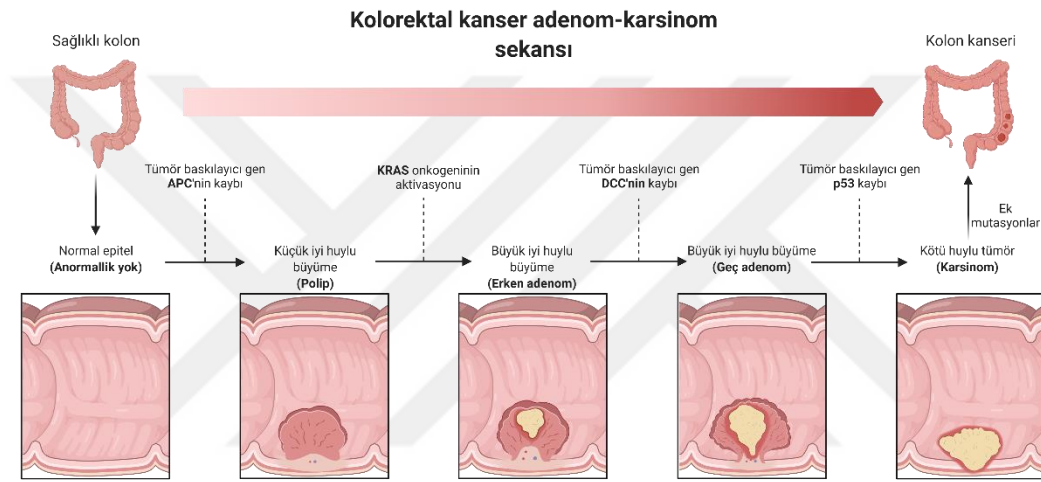
Kısa zincirli yağ asitleri ve etanol konsantrasyonları proksimal kolonda (çekum, çıkan kolon ve transver kolon) en yüksektir; bununla birlikte distal kolonda, protein ürünleri fermentasyon içeriğinin büyük bir kısmını oluşturur. İnen kolonda nötral mukopolisakkaritler baskınken rektum asit münislerle karakterizedir ([Shamsuddin, Phelps ve Trump, 1982](#)).

Dolayısıyla kolon ve rektum anatomik ve fizyolojik olarak farklı bölgelerde farklı epitel hücre metabolizması, emme kapasitesi ve motor aktivitedeki farklılıklara göre farklı fermentasyon ürünlerini barındırmaktadır ([Vogelstein, 1988](#)).

2.1.3. Kolorektal kanser patofizyolojisi

Genetik olarak, kolorektal kanser karmaşık bir hastalığı temsil eder ve genetik değişiklikler sıklıkla premalign lezyondan (adenom) invaziv adenokarsinomaya ilerleme ile ilişkilidir. Adenomatöz poliplerden açık maligniteye dönüşüme yol açan bu süreç bir takım moleküler ve genetik olaylar dizisini kapsar ([Vogelstein, 1988](#)). Son yıllarda kolorektal

kanserde ortaya çıkan en önemli temel kavramlardan biri adenom-karsinom sekansı olmuştur; bu terim, farklı gen değişikliklerinin birikimi ile ilişkili olarak normalden displastik epitelden karsinoma doğru aşamalı ilerlemeyi ve sonuçta invazif kanser oluşumunu tanımlar (Vogelstein, 1988). Adenom-karsinom sekansı konseptinde (Şekil 2.3) APC (adenomatöz polipoz) mutasyonları kolorektal karsinogenez neoplazminin gelişiminin erken evrelerinde kendini gösterirken, KRAS mutasyonları adenomatöz evrede, malignite evresinde ise p53 ve kromozom 18q delesyonu sıklıkla görülmektedir (Matsumoto, Mizuno, Shimizu, Manabe ve Iida, 1999).

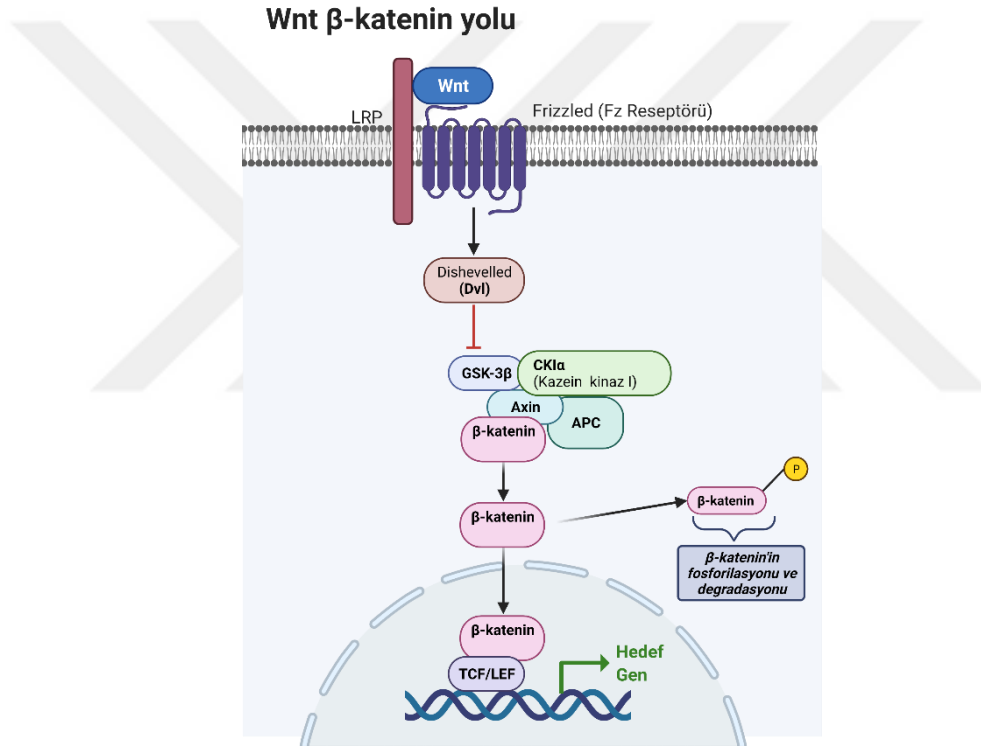


Şekil 2.3. Kolorektal kanserde adenom-karsinom sekansı

Şekil Biorender® programında çizilmiştir.

WNT sinyal yolağı kanonik veya klasik, kanonik olmayan ve planar hücre polaritesi (PCP) sinyal yolağı olmak üzere üç şekilde kendini göstermektedir. Klasik/CTNNB1 (β -katenin) WNT sinyal yolağı birçok farklı kanser oluşumunda temel mekanizmalardan biridir. Bu yolaktaki merkez rolü β -katenin üstlenmektedir. Sitoplazmada bulunan β -katenin; WNT sinyal yolağının aktivasyonu ile çekirdeğe taşınır ve böylece hücre proliferasyonundan sorumlu çok sayıda geni aktive etmektedir. Çoğu onkogenler olarak bilinen bu genler kanser tedavisinin güçlü birer hedefleridir. Çeşitli kontrol mekanizmaları tarafından kontrol edilen bu yolak gerektiğinde güçlü bir şekilde aktive olmaktadır. Bu yolağın başlıca multiproteinleri; yıkım kompleksleri **Axin-APC**, **GSK3 β** (Glikojen Sentez Kinaz 3 β), **CK1 α** (Kazein kinaz I α), ve bu yıkım komplekslerinin antagonisti olan **Dvl**

(Dishevelled), **CKIε**, **GBP/Frat** ve de **β-katenin**'dir. APC, β-katenin'in fosforillenmesine aracılık edip parçalar ve sitoplazmadaki β-katenin seviyesini azaltmış olur (Şekil 2.4) ve dolayısıyla β-katenin'in nükleusa translokasyonunu inhibe ederek büyüme sinyalini engellemiş olur ([Schneikert ve Behrens, 2007](#)). APC inaktivasyonuna bağlı olarak enterosit öncülerinde β-katenin birikimi, enterositlerin kök hücre fenotipinde kalmasına neden olur, bu da onların yüzeye göç etmelerini önler. Dolayısıyla APC, WNT sinyal yolağının negatif bir regülatörü olarak işlev görür. Böylece; APC sinyal kaybıyla hücre göçü ve adhezyonu, transkripsiyonel aktivasyon ve apoptoz gibi süreçler etkilenmiş olur ([Hankey, Frankel ve Groden, 2018](#)).



Şekil 2.4. WNT/Beta katenin sinyal yolağı

Şekil Biorender® programında çizilmiştir.

APC mutasyonu kolorektal karsinogenez gelişimindeki en önemli mutasyonlardan biridir. İlk olarak ailesel adenomatöz polipozlu (FAP) bireylerde keşfedilmiştir. Kolorektal kanserijenezinde, APC sinyal yolağındaki değişiklikler malign fenotipe ilerlemeye aracılık eden onkogen *c-MYC* ve *siklin D1* aktivasyonuna neden olmaktadır ([Pignatelli, 1999](#)). FAP, kolon kanseri vakalarının sadece %1'ini oluşturan nadir bir kalıtsal sendrom olmasına

rağmen, sporadik kolorektal kanserlerde de APC mutasyonları çok sık görülmektedir ([Fodde, 2002](#)). Adenom-karsinom modelinde gösterildiği gibi, KRAS ve TP53 gibi genleri içeren ek mutasyonların birikmesi, sonunda karsinoma yol açabilir.

17. Kromozomun kısa kolunda (17p) lokalize olan tümör baskılayıcı diğer gen TP53 geni, hücre döngüsü ve apoptozun kontrolünde önemli ölçüde yer alır ve yaygın olarak CRC'de mutasyona uğrar ([Lane ve Benchimol, 1990](#); [Vogelstein, 1988](#)). TP53 proteini, G1 hücre döngüsünün durmasını indükler ve bir hücrenin DNA replikasyonu sürecine girmesinden önce DNA onarımını kolaylaştırır. DNA onarımı başarısız olursa, p53 hücre ölümüne (apoptoz) neden olur. TP53 mutasyonunun genellikle adenomdan kansere geçiş sırasında tezahür olduğu düşünülmektedir. Çoğu karsinogenez mekanizmasının temelinde yer alsa da, p53 mutasyonları tek başına neoplazmaya ilerlemede yeterli değildir ve ek tümör baskılayıcı genler ve onkogenlerle birlikte sürece katkıda bulunmaktadır ([Popat, 2006](#)).

18q21 bölgesindeki heterozigotluk kaybı (LOH), ilerlemiş kolorektal kanserde sıklıkla görülür. LOH, bir genin iki kopyasından veya alelinden birinin kaybı olarak tanımlanır. Genellikle kalan alel bir mutasyondan etkilenir. DCC (Deleted in Colorectal Carcinoma) geni, 18. kromozomun (18q21.3) uzun kolunda bulunur ve transmembran protein DCC veya diğer adıyla netrin reseptör DCC'yi kodlar. CRC'lerin yaklaşık %70'i DCC gen bölgesinde LOH gösterir. Netrin-1, kolorektal mukozanın kriptlerinin derinliklerinde üretilir. DCC ligandı netrin-1 yokluğunda hücre büyümesini bloke etmektedir ve apoptotik etkilidir ancak netrin-1 varlığında ise antiapoptotik özellikler gösterir. Bu nedenle apoptoz üzerine hem pozitif hem de negatif etkileri bulunmaktadır. DCC geni mutasyona uğradığında, netrin-1 DCC transmembran proteinine bağlanmayacak ve bu da anormal hücre sağkalımı ile sonuçlanacaktır. Epitel hücreleri farklılaşp yüzeye doğru hareket ettikçe, netrin-1 konsantrasyonu azalır ve netrin-1'in değişen bu konsantrasyon gradyanının, normal apoptoz sürecine ve epitel hücrelerinin dökülmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir ([Forcet, 2001](#)).

DNA nükleotidleri, çevresel mutajenler ve kendiliğinden oluşan hatalar tarafından değiştirilir. Hücre replikasyonu sırasında DNA polimeraz, bozulmamış bir DNA zincirini bir şablon olarak "okur" ve onu özdeş bir kopyayı sentezlemek için kullanır (semi-konservatif replikasyon). Ancak DNA polimeraz sıfır hata ile çalışmamaktadır ve DNA replikasyonu sırasında hatalar meydana gelebilir. DNA polimeraz, nükleotidleri 5' ila 3' yönünde bir araya getirirken, birleştirilmiş olan iplikteki hataları taramaktadır. Bir hata

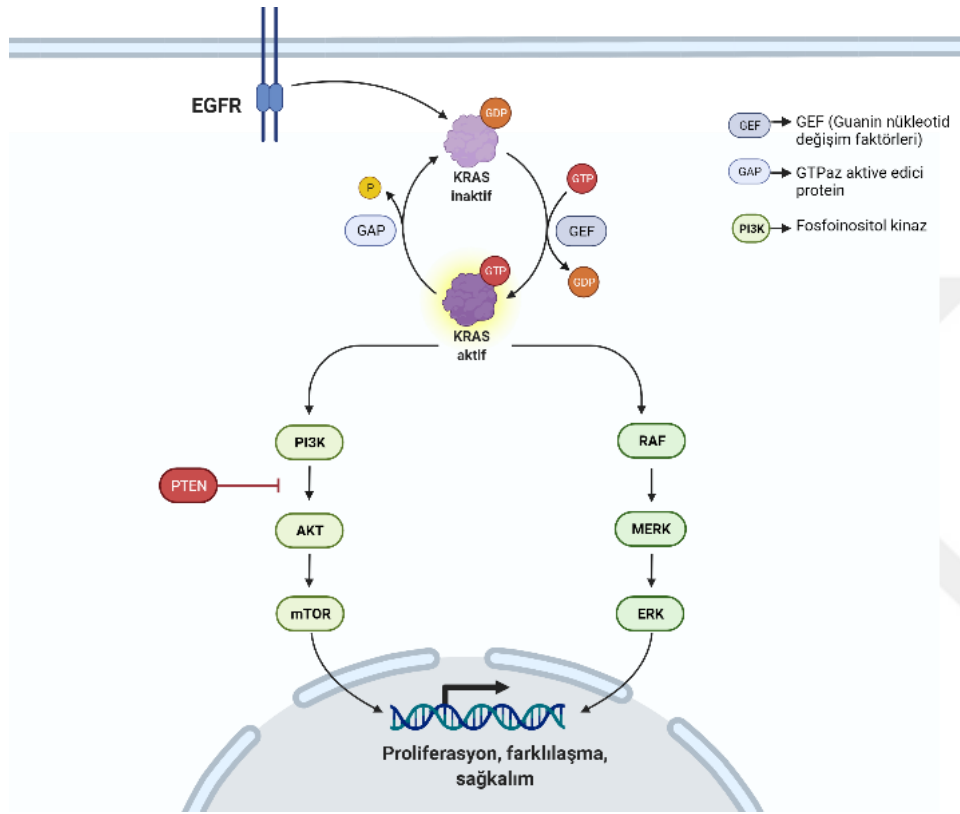
tespit edildiğinde DNA polimeraz geriye doğru hareket eder ve hatalı bölümü çıkarmak için endojen eksonükleaz aktivitesini kullanır. DNA yanlış eşleşme tamiri (DNA Mismatch Repair MMR), DNA polimeraz tarafından gözden kaçan hataların giderilmesi için önemlidir ([G.-M. Li, 2008](#)).

Kolorektal kanserdeki genetik değişimlerin bir alt kümesini de, yetersiz DNA yanlış eşleşme tamiri mekanizmaları oluşturmaktadır. Tüm kolorektal kanserlerin %3-5'ini oluşturan Lynch sendromu (kalıtsal polipoz olmayan kolorektal kanser, [HNPCC]), çeşitli MMR genlerinden birindeki germ hattı mutasyonlarının neden olduğu otozomal dominant bir bozukluktur. Lynch sendromu, tüm CRC vakalarının %6'sını oluşturur ve DNA yanlış eşleşme onarım genleri (DNA Mismatch Repair genleri) MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2'deki mutasyonlardan kaynaklanır ([Lynch ve De la Chapelle, 2003](#)).

Kusurlu bir MMR sistemi sonucunda genom içerisinde mikrosatellit olarak adlandırılan yanlış eşleşmiş DNA dizileri oluşur. Bir başka ifadeyle genom içerisinde düzinelerce ya da yüzlerce kez tekrarlanan kısa nükleotid baz dizilerindeki anormalliklerin birikmesidir ve bu fenomene yüksek frekanslı mikrosatellit kararsızlığı (H-MSI) adı verilir. H-MSI Lynch sendromunun en önemli özelliği olsa da, sporadik kanserlerin %20'sinde H-MSI'ya rastlanmaktadır ([Vilar ve Gruber, 2010](#)). Yüksek MSI düzeyi yalnızca MMR gen mutasyonundan değil epigenetik faktörlerden de kaynaklanabilmektedir. DNA transkripsiyon mekanizmaların düzenlenmesinde kontrol noktası görevi yapan MMR gen promotor bölgesinin hipermetilasyonu da MMR gen ekspresyonunun susturulmasına yol açar. Örneğin MLH1 mutasyonu, MLH1 geninin her iki allelinin de hipermetilasyonu ile oluşur ve mCRC olgularında epigenetik değişikliklere neden olur ([Weisenberger, 2006](#)).

EGFR (endotelyal büyüme faktörü reseptörü), hücresel proliferasyonu ve hayatta kalmayı aktive etmek için sinyalleri iki paralel hücre içi yoldan ileten bir transmembran tirozin kinazdır. EGFR'nin bir hücre dışı ligand bağlanma alanı ve bir hücre içi tirozin kinaz alanı mevcuttur. EGFR'nin ligandı olan EGF (endotelyal büyüme faktörü), EGFR'nin hücre dışı alanına bağlanır ve reseptör dimerizasyonuna yol açar. Dimerizasyonun ardından, EGFR'nin hücre içi bölgesi otofosforile edilir ve EGFR tarafından aktive edilen temel iki yolak olan RAS/RAF/MAPK ve PI3K/AKT yollarının çoklu aşağı akış proteinlerini aktive eder. Bu sinyal kaskadı, hücre proliferasyonunu, anjiyogenezi, hücre motilitesini ve metastazı indüklemek için çekirdek içindeki hücre DNA'sına ulaşır ([Gong, Cho ve Fakih, 2016](#)).

Mitojenle aktive olan protein kinaz yolu (MAPK; Ras-Raf-MEK-ERK yolu olarak da bilinir), hücre yüzeyinden çekirdeğe giden ana hücre çoğalma sinyal iletim yoludur. Bu aktivasyon, RAS, RAF ve MEK dâhil olmak üzere bir dizi ara protein kullanır. RAS, RAF yolağının yanı sıra fosfoinozitol kinazlar (PI3K) aracılığıyla da kaskadları aktive eder ve böylece sinyalin merkezi bir dağıtıcısı olarak görev yapar (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. MAPK sinyal iletim yolu.

Şekil Biorender® programında çizilmiştir.

PI3K aktivasyonu apoptozu inhibe ederken, RAF aktivasyonu hücresel proliferasyonu uyarak karsinogeneze sinerjik olarak katkıda bulunur. Bu basamak, kanserde büyüme sinyallerinin, hücrenin hayatta kalmasının ve istilasının kontrolünde yer alır. KRAS mutasyonları söz konusu olduğunda EGFR reseptöründen bağımsız olarak hücre çoğalmasını ve hücre sağkalımını indükler. Bu nedenle EGFR inhibisyonuyla diğer kaskadlar da engellenmiş olur. KRAS mutasyonlarının, adenom-karsinom dizi modelinde APC mutasyonlarından sonra meydana geldiği düşünülmektedir ([Saletti, Molinari, De Dosso ve Frattini, 2015](#)).

KRAS mutasyonları, CRC oluşumunda nispeten erken olaylardır ve bu nedenle primer tümördeki mutasyon durumu ile metastazlar arasında çok sıkı bir ilişki vardır. Özellikle, KRAS ve BRAF'ta aktive edici mutasyonların varlığı daha kötü prognoz ile ilişkilidir ve mCRC'de anti-EGFR monoklonal antikorları olan setuksimab ve panitumumab'a karşı direncin nedeni olarak gösterilmiştir ([Benvenuti, 2007](#); [Di Nicolantonio, 2008](#)).

BRAF mutasyonlarının çoğu ise V600E (Val600Glu) etkin nokta mutasyonu ile temsil edilmektedir. Lynch sendromuyla ilişkili CRC'li hastalarda BRAF mutasyonları nadir beklendiğinden, MSI tümörleri durumunda (Lynch sendromunun en önemli özelliği) bir BRAF V600E mutasyonunun tanımlanması, ailesel CRC'yi (Lynch sendromu) sporadik CRC'den ayırmada yardımcı olur ([Thiel, 2013](#)). BRAF, EGFR yolunda aktifleştirilmiş KRAS proteininin aşağı akışında olduğundan, BRAF'ın V600E tarafından aktivasyonu, BRAF mutasyonu olan bireylerde EGFR monoklonal antikorları olan setuksimab ve panitumumaba karşı tedavi cevabı sağlanamaz. Bu nedenle, NCCN (Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağı) şu anda hastanın tedavi rejiminin bir parçası olarak EGFR monoklonal antikorlarının dâhil edilip edilmeyeceğinin belirlenmesine yardımcı olmak için KRAS'ta mutasyon olmaksızın CRC'de "opsiyonel" olarak BRAF mutasyon analizini önermektedir ([A Grothey, Fakih ve Tabernero, 2021](#)). Dolayısıyla BRAF ve KRAS mutasyonları CRC'de prognostik ve prediktif (karsinogenezde risk artışını öngören) değere sahiptir.

Kolorektal, meme kanseri gibi solid tümörler, tümör mikroçevresine salgılanan proanjiyogenik faktörler aracılığıyla yeni damarların oluşumuna neden olarak çevre dokulara yayılma eğilimindedirler. Bir dizi büyüme faktörü anjiyogenezi düzenler, ancak vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) bunların içerisinde en önemlisidir. VEGF yolunun aktivasyonu, vasküler endotelial hücre büyümesini, göçü, hayatta kalmayı ve geçirgenliği uyaran bir dizi sinyal sürecini tetikler. Buna dayanarak, terapötik bir strateji olarak VEGF'yi hedeflemek, tümör anjiyogenezini önleme potansiyeline sahiptir. Tümör hücrelerinden ziyade tümör kan damarlarını kaplayan endotel hücrelerinin büyümesini etkileyen bir faktörün hedeflenmesi, kullanılan diğer antikanserojen ajanların da tümöre daha iyi nüfuz etmesini sağlayacaktır. Bu nedenle VEGF'yi hedef alan bevacizumab gibi anti-anjiyogenik ajanlar kolorektal kanserlerde kombinasyon tedavisinde yerini almıştır ([Díaz-Rubio, 2006](#)).

Meme kanseri ile ilişkili (BRCA) BRCA1 ve BRCA2, homolog rekombinasyonda işlev gördüğü bilinen tümör baskılayıcı genlerdir ([Moynahan, Chiu, Koller ve Jasin, 1999](#)) .

BRCA1, hem DNA onarımında hem de kontrol noktası aktivasyonunda çalışır ve homolog rekombinasyonun birincil mekanizmasında işlev gören BRCA2'nin üst akışında bir role sahiptir. BRCA1 ve BRCA2 genleri her ne kadar meme ve yumurtalık kanserleri ile ilişkilendirilmiş olsa da BRCA2 ve daha az ölçüde BRCA1, pankreas kanserleri, prostat kanserleri, mide kanserleri ve CRC'ler ile de ilişkilendirilmiştir. BRCA taşıyıcılarında mCRC riskine ilişkin veriler tutarsız olmasına rağmen, BRCA1 mutasyon taşıyıcılarına ilişkin prospektif bir çalışma, 30 ila 49 yaşları arasındaki kadınlarda CRC riskinin arttığını öne sürülmüştür ve BRCA2 mutasyonları için risk artışı kaydedilmemiştir ([Phelan, 2014](#)). Buna rağmen BRCA1/2 ve CRC nedenselliğini destekleyen bir sonuç, henüz destekleyici moleküler verilere sahip değildir.

2.1.4. Kolorektal kanser etyolojisi

Kolorektal kanser çok faktörlü bir hastalık sürecidir. Genetik faktörler, çevresel maruziyetler (diyet dâhil) ve sindirim sisteminin enflamatuvar koşullarının tümü kolorektal kanserin gelişiminde rol oynar. CRC sporadik (%70), ailesel kümelenme (%20) ve kalıtsal sendromlar (%10) olarak ortaya çıkabilir. Sporadik olguların tespiti genellikle 50 yaş üstü olmakla birlikte kalıtsal olgular genellikle 50 yaş altı popülasyonda görülmektedir ([Biller ve Schrag, 2021](#)).

CRC genetik altyapısı oldukça çeşitlilik göstermekle beraber en yaygın kalıtsal CRC sendromları, FAP ve Lynch sendromudur her ikisi de otozomal dominant hastalıklardır ([Allen ve Sears, 2019](#); [Snyder ve Hampel, 2019](#)). Lynch sendromu, CRC gelişimi için yaşam boyu yaklaşık %40 risk oluşturur; bu sendromu olan bireyler ayrıca ürotelyal kanser, endometriyal kanser ve daha az yaygın olan diğer kanserler için de yüksek risk altındadır ([Steinke, 2013](#)).

Genetik temelinde APC mutasyonunun yattığı FAP sendromu, tüm CRC vakalarının %1'inden azını oluşturur ([Bodmer, 1987](#)). FAP sendromu, çoklu kolorektal adenomların erken başlangıcı ile karakterizedir. Üst gastrointestinal sistemde adenomlar oluşabilir ve ekstra kolonik organlar etkilenebilir. APC geninin kalıtsal mutasyonu, etkilenen bireyler 40 yaşına kadar neredeyse %100 kolon kanseri geliştirme riski taşımaktadır ([Jaspersion, Tuohy, Neklason ve Burt, 2010](#)).

Epidemiyolojik çalışma sonuçları, CRC için güçlü çevresel ve yaşam tarzı ilişkilerine işaret etmektedir. Özellikle diyet faktörleri yoğun ve devam eden araştırmaların konusudur ([Feng, 2017](#); [Meyerhardt, 2007](#)). Epidemiyolojik çalışmalar, kırmızı et ve hayvansal yağ oranı yüksek bir diyet, düşük lifli diyetler ve genel olarak düşük meyve ve sebze alımı ile kolorektal kanser riskinin artması arasında bağlantı kurmuştur. Aune ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada, yüksek lif alımının kolorektal kanser riskinin azalmasıyla ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur ([Aune, 2011](#)). Pala ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada ise yüksek yoğurt alımının kolorektal kanser riskinin azalmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir ([Pala, 2011](#)).

Tabung ve arkadaşlarının 26 yıl boyunca 121050 yetişkini takip eden bir kohort çalışmasında, hem erkeklerde hem de kadınlarda proinflatuar diyetlerin (örneğin kırmızı, işlenmiş ve iç organ) alımının, önemli ölçüde daha yüksek CRC gelişme riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Risk özellikle aşırı kilolu ve obez erkeklerde ve paradoksal olarak zayıf kadınlarda yüksekti. Alkol içmeyen erkek ve kadınlarda da riskin arttığı tespit edilmiştir ([Harrison, 2018](#); [Tabung, 2018](#)). Düşük risk ile ilişkili faktörler arasında folat alımı ([Kim, 2003](#)), kalsiyum alımı ([Han, 2015](#)) ve östrojen replasman tedavisi ([Botteri, 2017](#)) bulunur. Bununla birlikte, bu çalışmaların çoğu retrospektif epidemiyolojik çalışmalardır ve prospektif, plasebo kontrollü, girişimsel çalışmalarla henüz doğrulanmamıştır.

Büyük bir prospektif çalışmada Cho ve arkadaşları, yüksek alkol tüketiminin, ailede hastalık öyküsü olan bireylerde yüksek kolorektal kanser riski ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. İlişki yalnızca günde 30 g veya daha fazla olan en yüksek alkol alım kategorisi için anlamlıydı; belirgin bir doğrusal eğilim yoktu. Aile öyküsü olmayan içmeyenlerle karşılaştırıldığında, 30 g/gün veya daha fazla tüketen ve ailesinde kolorektal kanser öyküsü olan bireylerde kolon kanseri için relatif risk 2,80'dir ([Cho, Lee, Rimm, Fuchs ve Giovannucci, 2012](#)).

Mevcut tarama kılavuzları, klinisyenlerin sigara içen veya obez hastalarda artan kolorektal kanser riskinin farkında olmasını önermektedir, ancak diyabetli hastalarda artan riski vurgulamamaktadır. Vaka kontrol ve kohort çalışmalarının meta analizi, diyabeti kolon ve rektum kanseri için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlamıştır ([Yuhara, 2011](#)).

Beden kitle indeksi (BKİ) ile kolorektal adenom ve kanser riski arasındaki ilişki bildirilmiştir, ancak çok az sayıda çalışma, tabakalı analizler yapmak için yeterli örneklem büyüklüğüne sahiptir. Jacobs ve arkadaşları yedi prospektif çalışmadaki 8213 katılımcıdan

elde ettiği veriler doğrultusunda; BKİ'nin erkeklerde metakron adenomların (farklı zamanlarda ve farklı kolon bölgelerinde kanser belirmesi) histolojik özelliklerinin çoğuyla anlamlı şekilde ilişkili olduğu, ancak kadınlarda olmadığı sonucuna varmışlardır. Araştırmacılar, vücut büyüklüğünün, özellikle erkeklerde, nispeten erken evrelerde kolorektal karsinogenezi etkileyebileceği sonucuna vardılar ([Jacobs, 2009](#)).

Ayrıca Fransa'da yürütölen kohort çalışmasında bariatrik cerrahi uygulanan obez hastalarda kolon kanseri gelişme riskinin genel popölasyon ile aynı olduğu bulunmuştur ([Bailly, Fabre, Pradier ve Iannelli, 2020](#)). Bu durum yıllar içinde obezitenin farklı mekanizmalar ile kanser gelişimine kümülatif şekilde katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

2.1.5. Kolorektal kanser tanısı evreleme

CRC tanısı, kolonoskopi, sidmoidoskopi ve bilgisayarlı tomografik (BT) kolonoskopi aracılığıyla koyulmaktadır. CRC'li hastaların yaklaşık %25'i ilk tanı anında metastaz ile tanı almaktadır ve CRC'li hastaların yaklaşık %50'si metastaz geliştirerek yüksek ölüm oranlarına katkıda bulunur. Metastatik hastalığın klinik veya biyokimyasal şüphesi her zaman yeterli radyolojik görüntöleme [BT taraması veya alternatif olarak manyetik rezonans görüntöleme (MRI) veya ultrasonografi] ile doğrulanmalıdır ([Argilés, 2020](#)).

Florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) taraması, özellikle bir BT taraması ile veya tümör belirteçlerinde [karsinoembriyonik antijen (CEA) yükselmiş olması durumunda] tümör lezyonlarının malign özelliklerini belirlemede yararlı olabilir ([Van Cutsem, Cervantes, Nordlinger ve Arnold, 2014](#)).

Bir kanser teşhisinden sonra evreleme, vücuttaki kanserin boyutu ve tedaviye beklenen yanıt hakkında önemli bilgiler sağlar. Kolorektal kanser için en sık kullanılan evreleme sistemi, 3 temel bilgiye dayanan Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) TNM (Tümör, Nod, Metastaz) sistemidir. Lokal tümör invazyon derinliği (T evresi), bölgesel lenf nodu tutulum derecesi (N evresi) ve uzak metastaz varlığına (M evresi) dayanan bir evreleme sistemidir ([Amin, 2017](#)) (Çizelge 2.1 ve Çizelge 2.2). Evre 0; karsinoma in situ olarak da adlandırılır ve bu bir bakıma kanserin bulunduğu yer ile sınırlı kaldığı ve çevre dokulara invaze olmadığı anlamı taşımaktadır.

Çizelge 2.1. Kolorektal kanserlerde TNM sistemine göre evreleme ([Amin, 2017](#)).

Primer Tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör yok
Tis	Karsinoma in situ, intramukozal karsinom (muskularis mukoza yoluyla uzantısı olmayan lamina propria tutulumu)
T1	Tümör submukozayı invaze eder (muskularis mukoza yoluyla ama muskularis propriaya değil)
T2	Tümör muskularis propriaya invaze olur.
T3	Tümör, muskularis propria yoluyla perikolorektal dokulara invaze olur.
T4a	Tümör, visseral peritonu invaze etmiştir.
T4b	Tümör diğer organ ve yapılara direk olarak invaze ya da yapışık haldedir.
Bölgesel Lenf Nodları (N)	
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bir ila üç bölgesel lenf nodu pozitifdir
N1a	Bir bölgesel lenf nodu tutulumu vardır
N1b	2-3 bölgesel lenf nodu tutulumu
N1c	Bölgesel lenf nodu pozitif değildir ancak subseroza, mezenter veya non-peritonize perirektal doku içerisinde tümör depoziti söz konusu
N2	4 veya daha fazla bölgesel lenf nodu tutulumu
N2a	4-6 bölgesel lenf nodu tutulumu
N2b	7 veya daha fazla bölgesel lenf nodu tutulumu
Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	1 organda sınırlı uzak metastaz
M1b	İki veya daha fazla bölgeye veya organa metastaz, peritoneal metastaz olmadan tanımlanır
M1c	Peritoneal yüzeye metastaz tek başına veya diğer bölge veya organ metastazları ile tanımlanır

Çizelge 2.2. Kolorektal kanser prognostik evre grupları ([Amin, 2017](#)).

Evre	Primer tümör	Bölgesel lenf nodları	Uzak metastaz
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1,T2	N0	M0
Evre IIa	T3	N0	M0
Evre IIb	T4a	N0	M0
Evre IIc	T4b	N0	M0
Evre IIIa	T1-T2	N1/N1c/N2a	M0
Evre IIIb	T3, T2, T3,T4a	N1/N1cN2aN2b	M0
Evre IIIc	T4a, T4b, T3	N2aN2bN1/N2	M0
Evre IVa	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
Evre IVb	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
Evre IVc	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M2c

2.1.6. Kolorektal kanser tedavisi

Cerrahi, lokalize kolon kanseri (evre I-III) için tek tedavi yöntemidir ve karaciğer ve/veya akciğerde sınırlı metastatik hastalığı olan (evre IV) hastalar için de potansiyel olarak tek tedavi seçeneği sunar ([Argilés, 2020](#)). Küratif olarak lezyonun çıkarılmasından sonra adjuvan kemoterapi kararı verilebilir. Adjuvan tedavi endikasyonu ile ilgili kesin kararlar ancak verilen adjuvan tedavinin risk yararları ve komplikasyonları ayrıntılı olarak tartışıldıktan sonra verilebilir. Adjuvan kemoterapi, evre III hastalığı olan hastalar için standarttır. Evre II hastalıkta kullanımı tartışmalıdır, ancak mevcut kılavuzlar, nüks için risk faktörleri olan bazı hastalarda kullanımını önermektedir ([Baxter, 2022](#)).

Lokal olarak ileri olan ve ameliyat şansı bulunmayan olgularda veya metastatik vakalarda ise cerrahi yerine standart kemoterapi tedavi, hastanın önceden kemoterapi alıp almadığına ve bakım hedeflerine bağlıdır. Tekli ajanlar veya kombinasyon tedavileri dahil olmak üzere mCRC olgularında farklı kemoterapi rejimleri uygulanır ([Cremolini, 2015](#)). Kemoterapi

seçimi; mevcut kaynaklara, toksisite, tedaviden sağlanan en verimli sonuçlar ve mevcut kemoterapi ajanlarının çoklu kombinasyonları ile belirlenmektedir ([Axel Grothey, Sargent, Goldberg ve Schmoll, 2004](#)).

1950'lerin ortasından 1996'ya kadar yaklaşık 40 yıl boyunca, floropirimidin 5-florourasil (5-FU), mCRC (metastatik kolorektal kanser) tedavisi için onaylanmış tek ajandı. Bununla birlikte, 1996'dan beri topoizomera I inhibitörü irinotekanın onayı ile ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından çeşitli sitotoksik, biyolojik ve hedefli ajanların onaylanmasıyla önemli ilerlemeler kaydedilmiştir ([Fujita, Kubota, Ishida ve Sasaki, 2015](#)). Metastatik olgularda kullanılan ajanlardan irinotekan ve iki oral floropirimidine ek olarak, sitotoksik ajanlar arasında üçüncü kuşak bir platin analogu olan oksaliptatin ve TAS-102 (Trifluridin ve tipiracil), bevacizumab, zif-aflibercept ve regorafenib vb. birçok ajan yer almaktadır.

KRAS/BRAF/NRAS mutasyonları ve kolorektal kanser tedavisindeki önemi

RAS-RAF-ERK yolunun yapısal aktivasyonu ile sonuçlanan RAS'taki mutasyonlar (KRAS, NRAS) anti-EGFR tedavisine direnci indükler. Bu nedenle mCRC olgularında primer tümör dokusundan RAS genotiplenmesi tedavi stratejisinin belirlenmesi açısından önerilmektedir ([Allegra, 2016](#)). Bilinen KRAS veya NRAS mutasyonları olan hastalar, tek başına veya diğer antikanser ajanlarla kombinasyon halinde anti-EGFR ajanları olan setuksimab veya panitumumab ile tedavi edilmemelidir, çünkü tedaviden yarar sağlanamamasının yanı sıra toksisiteye maruz kalırlar ve farmakoekonomik açıdan yük söz konusudur ([Sepulveda, 2017](#)). RAS testi tavsiyesi, mCRC olgularında birinci basamak kemoterapi rejim seçimine ilişkin bir tercihi belirtmeyi amaçlamamaktadır. Çünkü birinci basamak uygun tedavi seçimi için RAS genotiplenmesinin sonuçlanması klinisyen ve hasta açısından hem tedavi sürecinin gecikmesi hem de tümör yükünün artması ile sonuçlanabilir. Bunların yanında Evre I, II veya III hastalığın yönetiminde anti-EGFR ajanlarının hiçbir rolü olmadığı için, bu erken evrelerde CRC'lerin RAS genotiplenmesi önerilmemektedir ([Benson, 2021](#)).

Kötü prognoz ile ilişkilendirilen BRAF mutasyonları EGFR sinyal yolağında aşağı akış kısmında bulunmaktadır ve özellikle V600E tarafından aktivasyonu durumunda anti-EGFR ajanlarına direnç söz konusudur ([Dienstmann, Salazar ve Tabernero, 2015](#)). BRAF V600E'de mutasyonları olan hastalarda setuksimab, panitumumab gibi EGFR hedefli ajanlara direnç durumu, bir EGFR inhibitörü ile kombinasyon halinde bir MEK inhibitörü olan veya olmayan BRAF inhibitörleri ile aşılabılır ([Kopetz, 2019](#)). BRAF inhibitörü olan

encorafenib, vemurafenib, dabrafenib ve MEK inhibitörleri olan **binimetinib, trametinib** MAPK sinyal yolağının aşağı akış kısmına etkili ajanlardır.

Ameliyat edilemeyen mCRC için başlangıç kemoterapisi genellikle hastanın progresyonu ve komorbiditesine ve başta karaciğer olmak üzere organ metastazlarına, RAS ve BRAF mutasyon durumuna, dMMR/MSI-H'nin varlığına, birincil tümörün konumuna ve tedavinin amacına dayanır. dMMR/MSI-H varlığında tedaviye pembrolizumab gibi immun kontrol noktası inhibitörü (PD-1 inhibitörü) bir ajanın eklenmesi gerekmektedir.

Anti-VEGF ajanlar ve kolorektal kanser tedavisindeki önemi

Anti-anjiyogeneze yönelik tedavi hedefleri mCRC'li hastalarda önerilen yaklaşımlardan olmuştur. Bevacizumab, anjiyogenez yolunda önemli bir faktör olan VEGF-A'yı bağlayan ve nötralize eden bir monoklonal antikordur. Bir anti-VEGF antikoru olan Bevacizumab, bir anti-EGFR antikoru olan Setuksimab ile birlikte 2004 yılında onay almış insan IgG monoklonal antikordur ([Cohen, Gootenberg, Keegan ve Pazdur, 2007](#)). Bevacizumab aracılı metastatik dokularda dâhil olmak üzere mikrovasküler büyümenin inhibisyonuyla endotelial proliferasyon ve yeni kan damarlarının oluşumu engellenerek anti-anjiyojenik tedavi sağlanır. Bevacizumabın metabolizması ve eliminasyonu endojen IgG'ye benzerdir, yani esas olarak vücutta proteolitik katabolizma (lizozomal degradasyon) ile metabolize olur. Diyaliz edilebilir olmadığı ve karaciğer tarafından metabolize edilmediği için renal ve karaciğer yetmezliğinde doz ayarı gerektirmez ([Ryman ve Meibohm, 2017](#)). 5-FU lökoverin infüzyonunu takiben 90 dakika içerisinde uzun infüzyon şeklinde uygulanabilir ([FDA, 2004](#)).

2012 yılında anti-VEGF rekombinant füzyon proteini Ziv-aflibercept ([Administration, 2012a](#)) ve bir multikinaz küçük molekül inhibitörü olan regorafenib ([Administration, 2012b](#)) onay almıştır. Ziv-aflibercept VEGF'nin reseptörlere bağlanmasını engelleyen ve plasental büyüme faktörü (PlGF)'nü hedef alan rekombinant füzyon proteinidir ([A. Patel ve Sun, 2014](#)).

2006 yılında, bir anti-EGFR antikoru olan panitumumab, hastalığa dirençli olgularda onaylanmıştır ([Giusti, Shastri, Cohen, Keegan ve Pazdur, 2007](#)) ve bunu takiben 2012'de, anti-VEGF rekombinant füzyon proteini Ziv-aflibercept ([Administration, 2012a](#)) ve bir multikinaz küçük molekül inhibitörü olan regorafenib ([Administration, 2012b](#)) onaylanmıştır. VEGF'nin çoklu izoformları, reseptörleri ve VEGF-B gibi alternatif

ligandları ve VEGF-A hedefli anjiyogenez inhibisyonundan kaçışı mümkün kılan plasental büyüme faktörü gibi mekanizmalar, Bevacizumab tedavisini kompleks hale getirmektedir. Yakın zamanda geliştirilen tedaviler, VEGF yolundaki diğer ligandları (örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'nde ziv-aflibercept olarak bilinen aflibercept), VEGF reseptörlerini (örneğin, ramucirumab) ve bunların tirozin kinaz sinyalleşmesini (yani tirozin kinaz inhibitörleri) de hedef almıştır (Saif, 2013). Ramucirumab, VEGFR-2'ye bağlanan ve reseptör aktivasyonunu bloke eden IgG1 sınıfının rekombinant monoklonal antikordur.

Metastatik olgularda birinci basamak tedavileri çoğunlukla ikili ve üçlü rejimler oluşturmaktadır. Floropirimidin (5-FU veya kapesitabin) ve oksaliplatin (FOLFOX veya CAPEOX tedavi rejimleri) veya FU ve irinotekan (FOLFIRI tedavi rejimi) ile ikili kemoterapi; bir çok kılavuzda tedaviyi tolere edilebilen hastalar için önerilmektedir ([Chiorean, 2020](#); [Van Cutsem, 2016](#); [Young, 2018](#)).

5-Fluorourasil içeren ikili ve üçlü tedavi yaklaşımları

Temel olarak iki farklı mekanizma ile antikanserojen etki sağlamayı hedefleyen ikili kombinasyon tedavisi; 5-FU/Lökovorin (LV) ile oksaliplatin veya irinotekanın kombinasyonudur. Oksaliplatin içeren ikili kemoterapi rejimi FOLFOX'u, irinotekan içeren ikili kemoterapi rejimi FOLFIRI'yi temsil etmektedir. 5-FU yerine kapesitabinin dahil olduğu ikili kemoterapi XELOX veya CAPOX olarak adlandırılmaktadır. 5-FU, LV, oksaliplatin ve irinotekan'ın hepsinin birden dahil olduğu kemoterapi rejimi ise FOLFOXIRI olarak adlandırılmaktadır ([Cassidy, 2008](#); [de Gramont, 2000](#); [Falcone, 2007](#); [Fuchs, 2007](#); [Goldberg, 2004](#)) (Çizelge 2.3). NCCN ve ESMO kılavuzlarına göre, mCRC'de birinci basamak tedavi yaklaşımı olarak, özellikle sınırlı karaciğer metastazı olan hastalarda ikili kemoterapi kombinasyon tedavisi yaklaşımı (FOLFOX, CAPOX [XELOX] veya FOLFIRI) monoterapi yerine tercih edilmektedir ([Benson, 2021](#); [Van Cutsem, 2016](#)).

İkili ve üçlü tedavi rejimlerinin çoğunda lökovorin yer almaktadır. Lökovorin (LV), diğer indirgenmiş folik asit türevlerine dönüştürülen ve böylece folik aside eşdeğer vitamin aktivitesine sahip olan bir tetrahidrofolik asit türevidir. Lökovorin, tümör hücrelerinde timidilat sentazı inhibe ederek 5-FU antitümör aktivitesini artırır ([Priest, Schmitz, Bunni ve Stuart, 1991](#); [Taflin, Wettergren, Odin ve Derwinger, 2014](#)). Bu nedenle kolorektal kanserde ikili ve üçlü kemoterapi rejimlerinin parçası haline gelmiştir.

Çizelge 2.3. Metastatik kolorektal kanser için irinotekan ve oksaliplatin bazlı rejimler.

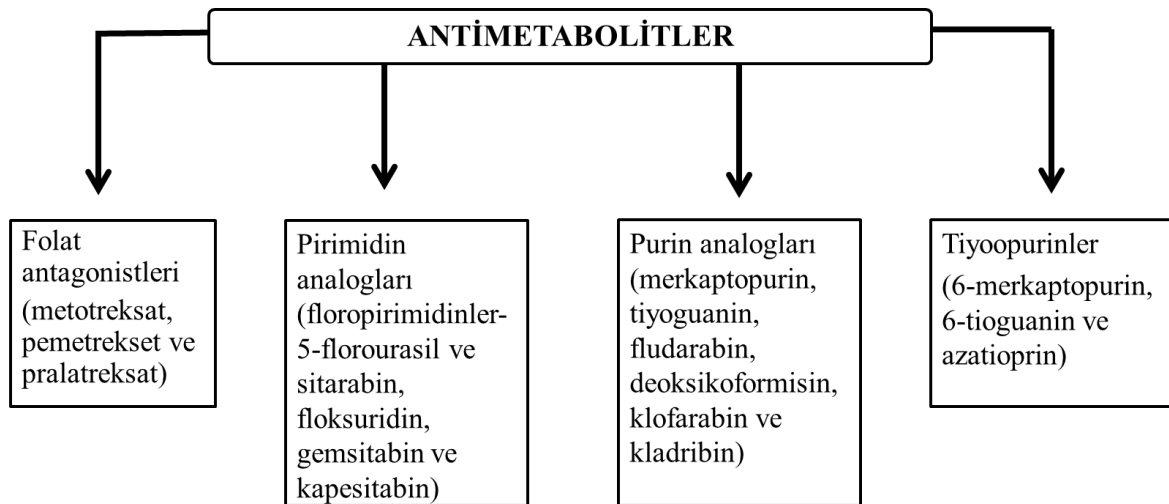
Rejim*	İrinotekan	Oksaliplatin	Lökoverin	Florourasil/Kapesitabin	Kür aralığı
FOLFIRI	1.gün→180 mg/m ²		1.gün iki saat boyunca 400 mg/m ² infüzyon	Fluorourasil 400 mg/m ² 1.gün bolus, ardından 46 saatte 2400-3000 mg/m ² sürekli infüzyon	14 gün
FOLFOX4		1.gün →85 mg/m ²	Fluorourasilden 1 ve 2 gün önce iki saat boyunca 400 mg/m ² infüzyon	Fluorourasil 400 mg/m ² bolus, ardından 1. ve 2.günler 22 saat boyunca 600 mg/m ² sürekli infüzyon	14 gün
FOLFOX 6		1.gün →100 mg/m ²	1. günde iki saat boyunca 400 mg/m ²	Fluorourasil 400 mg/m ² bolus, ardından 46 saat boyunca 2400 mg/m ² sürekli infüzyon	14 gün
FOLFOX 7		1.gün →130 mg/m ²	1. günde iki saat boyunca 400 mg/m ²	Fluorourasil 400 mg/m ² bolus, ardından 46 saat boyunca 2400 mg/m ² sürekli infüzyon	14 gün
XELOX		1.gün →130 mg/m ²		Kapesitabin 1000 mg/m ² ağızdan günde iki kez 1 ila 14. günlerde	21 gün
FOLFOXIRI	1.gün→180 mg/m ²	1.gün →85 mg/m ²	1. günde iki saat boyunca 400 mg/m ²	48 saatte fluorourasil 3200 mg/m ²	14 gün

Yoğun kemoterapi ifadesi; ikiden fazla antikanserojen mekanizmanın dahil olduğu kemoterapiyi belirtmektedir ([Van Cutsem, 2016](#)). Üçlü veya bir bevacizumab gibi biyolojik ajanın dahil olduğu dördümlü kemoterapi yaklaşımları ikili kemoterapiye göre daha toksik olmasına rağmen başlangıç tedavisi için iki ila beş ay arasında bir sağkalım yararı bildirmiştir ([Gruenberger, 2015](#); [Hurwitz, 2019](#); [Shimozaki, 2022](#); [Shui, 2018](#)). Başlangıç tedavisinin yoğunluğunun belirlenmesinde karaciğer metastazları önemlidir. Sınırlı karaciğer metastazları olan hastalar için NCCN, ESMO kılavuzları ikili kemoterapi yaklaşımını desteklerken; yoğun tedaviyi tolere edebilen, özellikle yüksek tümör yükü olan ve başlangıçta rezeke edilemeyen ancak potansiyel olarak rezeke edilebilir karaciğer metastazları için ikiden fazla ilaç kombinasyonlarının yer aldığı yoğun kemoterapi yaklaşımı önerilmektedir ([Benson, 2021](#)) ([Van Cutsem, 2016](#)). Bevacizumab gibi anti-anjiyojenik ajanlar hem ikili hem de üçlü kombinasyonlara dâhil olabilir, ancak bu, yoğun kemoterapi tanımının bir parçası olarak değerlendirilmez.

2.2. Antimetabolitler ve pirimidin analogları

Kanser hücrelerinin normal hücrelere göre çok daha hızlı büyümeleri, DNA ve RNA sentezi için daha fazla nükleotidin oluşumuyla gerçekleşmektedir. Antimetabolitler, yapısal olarak doğal pürin veya pirimidin bazına, nükleozit veya nükleotitlere benzer bileşikler olarak tanımlanan bir antikanser ilaç sınıfıdır. Benzerlikleri nedeniyle normal metabolitlerin analogları gibi davranırlar ve birincil metabolik reaksiyonları yürütmek için gerekli moleküllerin yerine geçerek hücrelerdeki metabolik süreçleri ve böylece DNA, RNA sentezini ve hücre bölünmesini önlerler ([Vardanyan ve Hruby, 2016](#)). Bu grup ilaçlar etkilerini; DNA replikasyonunun inhibisyonunu nükleotidde tükenmeyi indükleyerek ve yapısal analogların nükleik asit yapısına ihtivasi ile hücre ölümüne yol açan yapısal anormaliliklere aracılık etmesi aracılığıyla gösterir.

Antimetabolit ilaçlar temelde dört ana grupta sınıflandırılabilir; bunlar metotreksat, pemetreksat gibi folik asit antimetabolitleri, 5-FU, sitarabin, floksuridin, gemsitabin gibi pirimidin analogları, merkaptopurin, tiyoguanin, fludarabin gibi pürin analogları ve 6 merkaptopürin ve 6-tioguanin ve azatiyopürin gibi tiyopürin yapısı ihtiva eden ilaçlardır (Şekil 2.6).



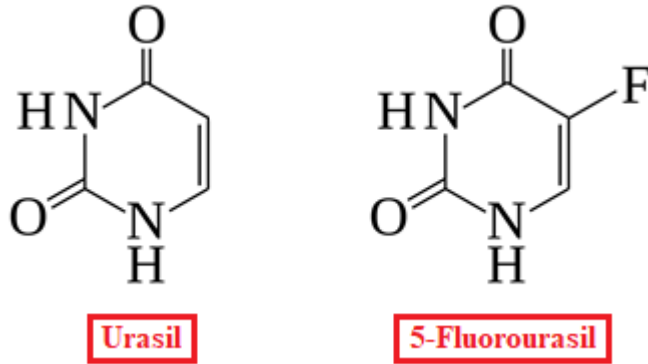
Şekil 2.6. Antimetabolit ilaçların sınıflandırılması

Şekil Microsoft Powerpoint® programında çizilmiştir

Pirimidin bazlarından timin ve sitozin, pürin bazlarından ise guanin ve adenin DNA'nın yapısına katılan bazlardır. RNA, timin yerine urasil nükleotiti içermesi bakımından DNA'dan yapısal farklılık gösterir. Pirimidin antimetabolitleri, RNA ve DNA fonksiyonunu inhibe eden çeşitli ilaç gruplarını kapsar. Floropirimidinler ve belirli pürin analogları, DNA'nın temel öncüllerinin sentezini engeller ([P. M. Wilson, Danenberg, Johnston, Lenz ve Ladner, 2014](#)). Bu grup ilaçların DNA sentezini inhibe etme stratejilerinin temelinde hücre içerisine kolayca giren ve hücre içerisinde aktive olan bu bazların analogları olarak DNA sentezine müdahale etmek vardır. Bu bileşikler, metabolik düzenli yol ile hücresel nükleotitlerin analoglarına dönüşerek hücrelerde DNA replikasyonunu engelleyen antimetabolitler gibi davranırlar ve böylece DNA hasarına ve apoptozun indüklenmesine neden olurlar ([Dudhe, Sharma, Verma ve Chaudhary, 2011](#)).

2.2.1. 5-Fluorourasil

RNA'daki pirimidin bazından urasilin beşinci karbon atomundaki hidrojen yerine flor yapısı ihtiva eden 5-fluorourasil, başta kolorektal kanser olmak üzere neredeyse yarım yüzyıldır birçok kanser tedavisinin temelinde yer almaktadır (Şekil 2.7).

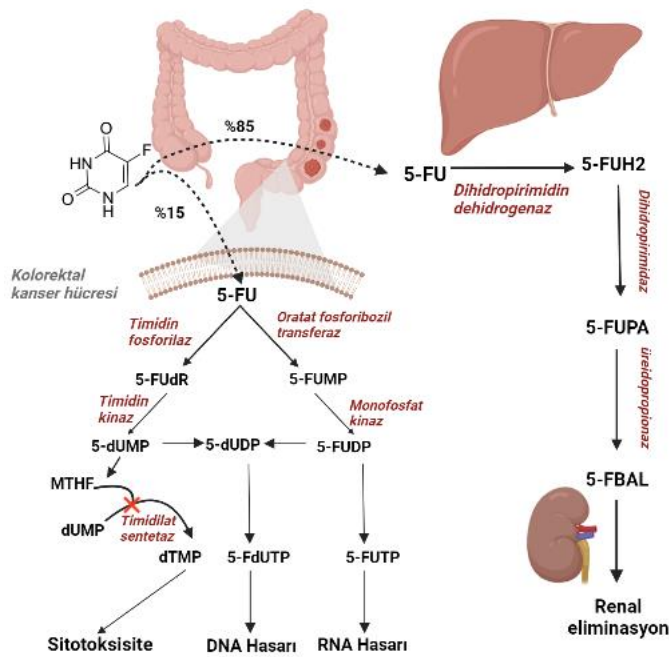


Şekil 2.7. Urasil ve 5-florourasil yapıları.

Şekil Biorender® programında çizilmiştir.

5-FU tıpkı urasil gibi hücre içerisine kolaylaştırılmış transport mekanizmasıyla hızla giriş yapar ([Wohlhueter, McIvor ve Plagemann, 1980](#)) ve hücre içerisinde birkaç aktif metabolitine dönüştürülür. Bu metabolitlerden; 5-floroüridin trifosfat (F-UTP), RNA ile birleşerek; RNA hasarına aracılık eder.

Timidin fosforilaz (TP), 5FU'yu reversible olarak Florodeoksiüridin (F-UDR)'e dönüştürmektedir. F-UDR ise timidin kinaz (TK) ile fosforillenerek 5-Floro-2'-deoksiüridin 5'-monofosfat (F-dUMP)'e çevrilir. F-dUMP aracılığıyla timidilat sentetaz irreversible inhibe edilir ve böylece DNA sentezinin gerekli olan timidin trifosfatı tüketir. F-dUMP'nin ileri fosforilasyonu ile oluşan 5-Floro-2'-deoksiüridin 5'-trifosfat (FdUTP) da DNA yapısına katılarak DNA hasarına aracılık eder (Şekil 2.8). Dolayısıyla 5-FU; antikanser etkilerini hem DNA ve RNA'nın yapısına katılarak hem de timidilat sentetazı inhibe ederek göstermektedir.



Şekil 2.8. 5-Fluorourasil etki mekanizması ve metabolizması.

(TP: timidin fosforilaz, TK: Timidin kinaz, TS: Timidilat sentaz, 5-FdR: 5-florodeoksiürin, 5-FUMP: 5-floroüridin monofosfat, 5-FdUMP: 5-Floro-2'-deoksiüridin 5'-monofosfat, 5-FdUTP: 5-florodeoksiüridin-trifosfat, 5-FUDP: 5-florodeoksiüridin-difosfat, 5-FUTP: 5-florodeoksiüridin-trifosfat, 5-FUH2: 5-florodihidrourasil, 5-FUPA: 5-floroüredopropiyonat, 5-FBAL: 5-Floro-betaalanin).

Şekil Biorender® programında çizilmiştir.

TS, deoksiüridin monofosfatın (dUMP) deoksitimidin monofosfata (dTMP) indirgeyici metilasyonunu katalize eder. TS aracılı 5,10-metilentetrahidrofolat (CH_2THF)'ın dihidrofolata okside olmasıyla, CH_2THF 'nin pirimidin halkasındaki metil grubu dUMP'ye

transfer edilir böylece dUMP'nin dTMP'ye metilasyonu sağlanmış olur ([McCallum, Lip ve Padmanabhan, 2014](#)). Bu reaksiyon, DNA replikasyonu ve onarımı için gerekli olan tek *de novo* timidilat kaynağı sağlar ([Wigmore, 2010](#)).

Urasil ile aynı mekanizma ile hücre içerisine giren 5-FU'nun yalnızca %10'dan az bir kısmı plazma proteinlerine bağlanmaktadır. Çok büyük bir kısmı plazmada serbest fraksiyon halinde bulunur.

Fluorourasil, beyin dokusu, beyin omurilik sıvısı, kemik iliği, bağırsak mukozası ve karaciğer dâhil olmak üzere tüm vücuda dağılır. İlacın merkezi sinir sistemine penetrasyonu düşük dağılım hacmi nedeniyle sınırlıdır ([Diasio ve Harris, 1989](#)).

5-FU, nonlineer yani doğrusal olmayan farmakokinetik özellik sergilemektedir, 500-600 mg/m²'lik bir intravenöz bolus dozun ardından 5-FU, 8-14 dakikalık bir yarılanma ömrü ile plazmadan hızla kaybolur. Uygulanan doz arttıkça 5-FU doyurulabilir farmakokinetik gösterir, yani plazma yarı ömrü artar, plazma klirensi azalır, hepatik ekstraksiyon azalır ve konsantrasyon-zaman eğrisi (EAA) altındaki alan orantısız bir şekilde artar. Sonuç olarak, verilen herhangi bir dozla elde edilen plazma konsantrasyonu, hem uygulanan doza hem de infüzyon hızına bağlıdır. ([Schilsky, 1998](#)).

5-FU tarafından görüntülenen doğrusal olmayan kinetik, istenen hedef konsantrasyonun elde edilmesi için dozaj ayarlamasını karmaşık hale getirir, çünkü hem istenen hedef hem de doz ayarlama yöntemi, farklı ilaç uygulama programları ile farklı olacaktır. 5-FU'nun klirensi, sürekli infüzyon yoluyla verildiğinde bolus uygulamaya göre çok daha hızlıdır ve yüksek kümülatif 5-FU dozlarının güvenli bir şekilde uygulanmasına izin verir ([Bocci, 2000](#)).

5-FU'nun %5'den azı idrarla değişmeden atılmakla beraber, temel metabolizması yaygın genetik polimorfizm gösteren dihidropirimidin dehidrogenaz (DPD) enzimi aracılığı ile olur. 5-FU'nun % 80-85'i DPD tarafından aktif olmayan metabolitlere katabolize edilir ve orijinal dozun sadece % 1-3'ü tümör hücreleri ve normal dokular üzerindeki sitotoksik etkilere aracılık etmektedir ([Diasio ve Harris, 1989](#)). Dolayısıyla düşük DPD seviyeleri, yüksek ilaç yanıtına aracılık ettiği kadar; kemik iliği depresyonu, mukozit, nörotoksisite koroner damarlarda vazospazm, febril nötropeni, bulantı, kusma gibi önemli yan etkilerde artışla da ilişkilendirilmiştir ([Danenberg, 1998](#)).

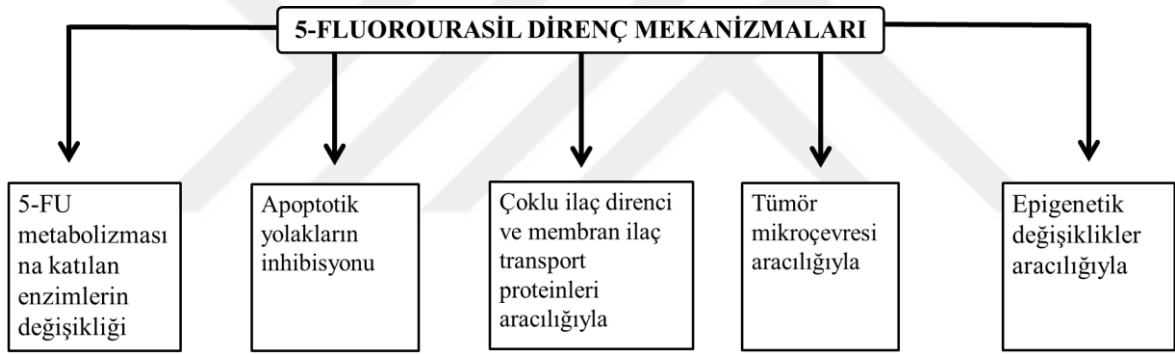
5-FU farmakokinetiğindeki değişkenliğin çoğu, 5-FU katabolizmasındaki başlangıç ve hız sınırlayıcı enzim olan DPD'nin aktivitesindeki birey içi ve bireyler arası varyasyona bağlanmıştır. İlacın sürekli infüzyonu sırasında 5-FU plazma seviyeleri gün boyunca

sirkadiyen düzende değişir. İlaç konsantrasyonları akşamları en yüksek ve sabahın erken saatlerinde daha düşük olma eğilimindedir ([Harris, Song, Soong ve Diasio, 1990](#)).

2.2.3. 5-Fluorurasil ilaç direnci mekanizmaları

Antikanser herhangi bir ilacın etki gösterebilmesi için, ilacın doku ortamından yapısal özellikleri bakımından farklılaşmış tümör dokusuna ulaşabiliyor olması gerekmektedir. Kanser hücreleri, antikanser ilaçlara yanıt olarak çeşitli direnç mekanizmaları geliştirebilir.

Floropirimidinlere direnç, taşıma mekanizmalarını, metabolizmayı, moleküler mekanizmaları, apoptozdan korunmayı ve hücre döngüsü kinetiği yoluyla direnci içeren çok faktörlü bir olaydır ([Jain, 1987](#)) (Şekil 2.9).



Şekil 2. 9. 5-Fluorourasil direnç mekanizmaları

Şekil Microsoft Powerpoint® programında çizilmiştir

TS başta olmak üzere 5-FU katabolizması ve hücrel aktivasyon mekanizmasına katılan enzimlerin gen ekspresyonundaki değişiklikler 5-FU direncine aracılık edebilir. Yüksek TS mRNA seviyesi hastalarda 5-FU direnci ile ilişkilidir ([Sobrero, Aschele, Guglielmi, Nobile ve Rosso, 1990](#)). Ayrıca 5-FU tedavisini takiben, metastazlı primer tümörlerde ve lenf nodu metastazı olanlarda gözlenen yüksek TS düzeyine sahip hastaların genel sağkalımı, düşük TS düzeyine sahip hastalara göre daha kısadır ([Kamoshida, 2004](#)).

TS'den farklı olarak; üridin kinaz, orotat fosforiboziltransferaz (de novo pirimidin biyosentezinde yer alan anahtar bir enzim) ve timidin kinaz gibi 5-FU aktivasyonuna

aracılık eden enzimlerin aktivitelerinin dirençli hücrelerde daha düşük olduğu ve bu enzimlerin de 5-FU direncine aracılık edebileceği gösterilmiştir ([Humeniuk, 2009](#)).

Apoptoz ve otofaji, kanser hücresi ölümüne yol açabilen iki düzenleyici olaydır. Tüm kanser hücreleri nedeni veya türüne bakılmaksızın; kontrolsüz büyüme, anjiyogenez ve apoptozdan kaçınmayı hedef almaktadır ([Arbiser, Bonner ve Gilbert, 2017](#)). Apoptotik kontrolün kaybı, kanser hücrelerinin daha uzun süre hayatta kalmasına izin verir ve tümör ilerlemesi sırasında istilacılığı artırabilen, anjiyogenezi uyarabilen, hücre proliferasyonunu düzensizleştiren ve farklılaşmaya müdahale edebilen mutasyonların birikmesi için daha fazla zaman verir ([Hassan, Watari, AbuAlmaaty, Ohba ve Sakuragi, 2014](#)). Kanser hücreleri, ilaca dirençli hale gelmek için sıklıkla bu süreçlere karşı koyar ve dolayısıyla apoptotik mekanizmalar ve bu mekanizmalara aracılık eden yollardan kaçınmak ilaç direncine aracılık etmektedir.

Apoptotik mekanizmalar aracılığı ile oluşan direncin en tipik örneği; tümör baskılayıcı gen p53 (TP53) aracılığı ile olur. Sitoplazmik TP53 bağlanmasındaki modifikasyonlar nedeniyle kanser hücrelerinde TP53 aracılı 5-FU direnci gelişebilir ([Jian Chen, 2019](#)). Benzer şekilde, kaspaz-9 ve aktivatörü olan apoptotik proteaz aktive edici faktör 1 gibi P53 regülatörlerinin inaktivasyonu aracılığıyla da 5-FU direnci söz konusu olabilir ([Blondy, 2020](#)).

Kanser hücrelerinin, orijinal tümör bölgesinin dışındaki dokularda yayılmak için bir embriyonik morfogenez mekanizmasını birlikte seçtiği bilinmektedir. Epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT), adı verilen bu durum; epitel hücrelerinin bir dizi morfolojik ve biyokimyasal değişiklik yoluyla epitelyal özelliklerini kaybetmesine ve mezenkimal özellikler kazanmasına izin veren önemli bir gelişim sürecidir. Transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) karsinogenezde önem teşkil eden EMT için kilit bir rol üstlenir ([Hao, Baker ve Ten Dijke, 2019](#)). Yapılan çalışmalarda 5-FU direncinde önemli bir regülatör olan TWIST1 gibi onkogenlerin supresyonu aracılığıyla apoptotik sürece etki edebileceği gösterilmiştir ([Sakowicz-Burkiewicz, 2016](#)).

Tümör hücreleri, integrin, selektin gibi adezyon proteinleri aracılığıyla bir kalkan oluşturarak otoimmün savunmadan kaçarak apoptozdan korunurlar ([Desgrosellier ve Cheresh, 2010](#)). Tümör hücresinin invazyonunda önemli olan β -6 integrin'in 5-FU tedavisi sonrası aşırı ekspresyonunun, BCL2 proteininin yukarı regülasyonu ve BAX proteinin

aşağı regülasyonu aracılığıyla direnç mekanizmalarına aracılık ettiği gösterilmiştir ([S. Liu, 2013](#)).

Çoklu ilaç direncine (MDR) aracılık eden ATP bağlayıcı kaset proteinlerinin supresyonu birçok antikanser ilaç direncine aracılık eden temel mekanizmalardan biridir ([Sharma, Singh ve Sharma, 2021](#)). ABC proteinleri (ABCB1 veya MDR1, ABCG2 ve MVP), ATPazlar ve kanal proteinlerini kullanarak çeşitli substratların hücresel membranlar boyunca yer değiştirmesine yardımcı olan; taşıma sistemi süper ailesine aittir. Dolayısıyla bu proteinler; farklı grup ilaçların hücre içi konsantrasyonunu azaltarak terapötik etkinliğini düşürebilir ve ilaç direncine aracılık edebilirler ([H. G. Liu, 2010](#)). P-glikoprotein pompa (P-gp) olarak da bilinen ABCB1, çoklu ilaç direnciyle ilişkili protein 1 ve meme kanseri direnç proteini (ABCG2, eskiden BCRP olarak bilinen), ABC ailesinden en iyi bilinen üç transmembran proteindir ve çoğu durumda kanser hücrelerinde ilaçların hücresel düzeyde alımını azaltırlar ([Gottesman ve Ambudkar, 2001](#)).

Yapılan çalışmalarda; lösemi ve meme kanserinin de içerisinde bulunduğu 5-FU dirençli hücrelerde; ABCB1, ABCC1 (MRP1 olarak da bilinir) ve ABCG2 ekspresyonunda artış gözlenmiştir ([Długosz-Pokorska, Pięta, Janecki ve Janecka, 2019](#); [Yin, Zhong, Fan ve Xia, 2019](#)).

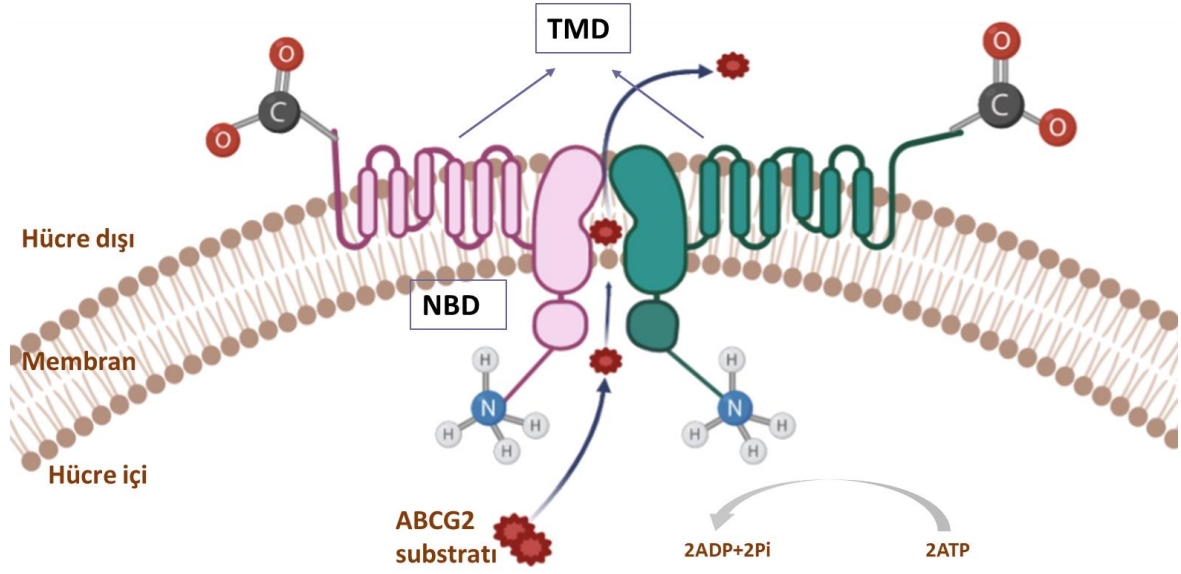
5-FU direnç mekanizmaları karsinom hücrelerinde meydana gelebileceği gibi; kemoterapötik moleküllerin biyoyararlılığında ve tümörlerin genel biyolojik davranışında çok önemli roller oynayan tümör mikroçevresinde de meydana gelebilir ([Schiavoni, Gabriele ve Mattei, 2013](#)). Özellikle kolorektal kanser gibi solid tümörlerde, bağışıklık hücreleri ve özellikle makrofajlar, tümör stromasının anahtar bileşenleri olarak ortaya çıkmış ve kanserin ilerlemesinde çok önemli roller oynamıştır. Proinflamatuvar makrofaj M1 ve antiinflamatuvar makrofaj M2 olmak üzere iki makrofaj alt tipi tümör ilişkili makrofajlar olarak tanımlanmıştır ve 5-FU direnç mekanizmalarına aracılık ettiği gösterilmiştir ([Hedbrant, Erlandsson, Delbro ve Wijkander, 2015](#)).

Bu direnç mekanizmalarına ek olarak nükleotid gen dizisini değiştirmeden, epigenetik değişiklikler de 5-FU direncine aracılık etmektedir. 5-FU direncine aracılık eden epigenetik direnç mekanizmaları; DNA-metilasyonu, Histon proteinlerinin postranslasyonel modifikasyonu ve miRNA aracılığı ile olmaktadır ([Blondy, 2020](#)).

2.2.4. 5-Fluorourasil direncinde ABC proteinlerinin rolü

ABC taşıyıcıları, taşıyıcı proteinlerin en büyük ailelerinden birini temsil eder. İnsanda 48 taşıyıcı olan ABC proteini bulunur ve bunlar gen yapısı benzerliklerine ve dizi homolojilerine göre ABCA'dan ABCG'ye kadar yedi farklı alt aileye bölünmüşlerdir ([Zhang, 2007](#)). Bu protein ailesi ATPaz'lar aracılığı ile ATP hidrolizinden gelen enerjiyi kullanırlar ve ağırlıklı olarak metabolik ürünler, vitaminler, lipidler ve steroller gibi endojen materyallerin yanı sıra sitoplazmadan hücre dışı boşluğa veya endoplazmik retikulum ve peroksizomlar gibi hücre içi bölümlere ilaçların ve toksinlerin akışına katılırlar ([Mo ve Zhang, 2012](#)).

Tüm insan ABC taşıyıcıları, sitoplazmada bulunan en az bir hidrofilik nükleotid bağlama domeni (NBD) ve bir hidrofobik transmembran domeninden (TMD) oluşan farklı bir modüler mimariye sahiptir. TMD ise 6-10 arası transmembran segmentlerden oluşmuştur (Şekil 2.10). NBD ve TMD yapısı ve düzenine bağlı olarak, "tam taşıyıcılar", "yarı taşıyıcılar" ve taşıyıcı olmayan tip ABC proteinleri olarak gruplandırılabilirler. Tipik olarak, ABCB1 gibi tam taşıyıcılar iki homolog yarıdan oluşur ve iki TMD ve iki NBD ile karakterize edilirken; ABCC1 gibi diğer tam taşıyıcı türleri fazladan bir TMD bölgesine sahiptir ([Mo, Liu ve Zhang, 2012](#)). Yarı taşıyıcılar ise; yalnızca bir TMD ve bir NBD içerir ve bunlar tam bir taşıyıcının yaklaşık yarısı büyüklüğündedir. ABCD alt ailesi, ABCB alt ailesinin bazıları ve ABCG alt ailesinin üyelerini içerir.



Şekil 2.10. ABCG2 protein yapısı

(NBD: Nükleotid bağlama domeni, TMD: Transmembran domen)

Şekil Biorender® programında çizilmiştir.

ABCB1 veya diğer adıyla P-gp efflux pompası, ilk olarak 1970’de tanımlanmış olup ([Biedler ve Riehm, 1970](#)), Riordan ve arkadaşları tarafından ise 1985’de klonlanmıştır ([Riordan, 1985](#)). Dolayısıyla tarihsel olarak tanımlanmış ve karakterize edilmiş ilk ABC taşıyıcı proteinidir. Esas olarak böbreklerdeki proksimal tübüler hücrelerin fırça kenar membranı, ince bağırsaktaki enterositlerin fırça kenar membranı, hepatositlerin kanaliküler membranı ve beynin kılcal endotel hücreleri gibi boşaltım veya koruyucu işlevi olan dokularda bulunur ve burada ilaç akışı olarak işlev görür ([Brinkmann ve Eichelbaum, 2001](#)). P-glikoproteinin ilaçların biyoyararlanımı, doku konsantrasyonları ve farmakodinamik etkileri üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğuna dair çarpıcı kanıtlar vardır ve digoksin, P-glikoproteinin şimdiye kadar en çok çalışılan ve bilinen substratını temsil eder ([Schinkel, Wagenaar, van Deemter, Mol ve Borst, 1995](#)).

ABCB1’in yüksek ekspresyonu, ilaç direncindeki en önemli mekanizmadır ve direncin tersine çevrilmesi için bir hedef olarak kabul edilmiştir ancak aktivitesini inhibe etmek ve için birçok ABCB1 modülatörü geliştirilmiş olmasına rağmen, çoğu ya çok toksiktir ya da tolere edilemez farmakokinetik etkileşimlere neden olur. ([Goda, Bacsó ve Szabó, 2009](#)). Yapılan çalışmalarda 5-FU direncine artmış ABCB1 protein ekspresyonunun aracılık ettiği

gösterilmiştir ([Jun Chen, Ying, Zhang, Xiang ve Xiong, 2017](#)). Ayrıca TrpC (klasik ya da canonical geçici reseptör potansiyel kanalı) ligand kapılı kanalları ABCB1 indüksiyonunun temel mekanizması olarak tanımlanmış ve TrpC aracılı ABCB1 akış pompasının inhibisyonu ile mCRC'de 5-FU direnç gelişiminin önüne geçebileceği gösterilmiştir ([T. Wang, 2015](#)). ABCB1'in inhibisyonu yoluyla kemoterapötik ilaçların etkinliğini arttırmayı amaçlayan bir dizi klinik çalışma mevcuttur ([Samanta, Hughes ve Moiseenkova-Bell, 2018](#)) ancak henüz kabul görmüş bir farmakolojik ajan kullanıma girmemiştir. Bunların yanında, MRP8/ABCC11 hem de ABCC5'in, CRC'de 5-FU ve aktif türev metabolitlerine dayalı tedavilere direnç aracılık ettiği gösterilmiştir ([Pratt, 2005](#)).

NBD-TMD'nin alan yapısına göre bir yarı taşıyıcı olan ve membranda homodimer olarak bulunan ABCG2, kanser kemoterapisinde MDR ile ilişkilendirilen insan ABC taşıyıcılarından biridir ([Xu, Peng ve Ting Zhang, 2007](#)). ABCG2 geni ilk olarak 1998'de hem ilaçla seçilmiş meme kanseri hücre dizilerinden hem de insan cDNA kütüphanesinden bağımsız olarak klonlanmıştır ([Doyle, 1998](#)). Kısa bir süre sonra, ABCG2'nin cDNA'sı, mitoksantron seçilmiş bir insan kolon karsinomu hücre hattından (S1-M1-80), bağımsız olarak klonlandı ve mitoksantron direnci için MXR olarak adlandırıldı ([Miyake, 1999](#)).

Normal insan dokularında ABCG2, plasental sinsityotrofoblastlarda, ince bağırsak ve kolon epitelinde, karaciğer kanaliküler membranlarında ve meme dokusu kanalları ve lobüllerinde belirgin şekilde ekspresyona edilir ([Maliepaard, 2001](#)). ABCG2 ekspresyonu, safra kesesi, alveolar pnömositler, yağ bezleri, testislerin interstisyel hücreleri, prostat epiteli, uterusun endoservikal hücreleri, serviksın skuamöz epiteli, adacık ve pankreasın asiner hücrelerindeki epitel hücrelerinin luminal membranı, zona reticularis adrenal bez tabakası, böbrek kortikal tübülleri ve hepatositlerde de tespit edilmiştir ([Aust, 2004](#); [Fetsch, 2006](#); [Huls, 2008](#)). İnsan ABCG2'si normal dokularda yaygın olarak ekspresyona edilmesine rağmen, ABCG2'nin artan ekspresyonu, ilaca dirençli kanser hücre dizilerinde ve klinik tümör dokularında sıklıkla görülür. Dolayısıyla; İnsan ABCG2 proteini, hem doğal hem de kazanılmış MDR'de, ilaç biyoyararlanımının düzenlenmesinde, hematopoetik ve katı malignitelerin prognoz tahmininde ve kanser kök hücrelerinin korunmasında önemli bir moleküldür. ABCG2'nin artan ekspresyonu hem kolon kanseri hücre hattında yapılan farklı çalışmalarda ([Candeil, 2004](#); [Perego, 2001](#)) hem de kolorektal kanser doku örneklerinde ([Nie, 2018](#)) tespit edilmiştir.

ABCG2'nin substratları, geniş çaplı antikanser ilaçlarını, sterollerin ve ksénobiyotiklerin sülfat ve glukuronid konjugatlarını, doğal bileşikleri ve toksinleri, floresan boyaları, ışığa duyarlılaştırıcıları ve antibiyotikleri içerir ([Mo ve Zhang, 2012](#)). Yuan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 5-FU'nun ABCG2'nin potansiyel substratı olduğu gösterilmiştir ([Yuan, 2009](#)).

Kanser hücrelerinin orijinal tümör bölgesinden uzaklaşıp dokularda yayılmak için gerekli olan EMT sürecinde de; ABC protein ailesinin rolü olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla bu proteinler çoklu ilaç direncinin yanı sıra; metastatik yayılma aracılığı ile de kanser gelişimine aracılık etmektedir. 5FU ilacının hücre dışına akışıyla ilişkili olduğu bilinen ABCB5 proteininin, son yıllarda kolorektal kanser kök hücrelerinde zengin olduğu gösterilmiştir ([Guo, 2018](#); [B. J. Wilson, 2011](#)). Dolayısıyla ABC proteinleri yalnızca MDR aracılığı ile değil, aynı zamanda migrasyon, invazyon ve metastaz süreçlerinde de rol oynayarak, 5-FU direncine aracılık edebilmektedir.

2.3. Terapötik ilaç düzeyi izlemi ve antineoplastik ilaçların dozlamasındaki önemi

Terapötik ilaç düzeyi izleme (TİDİ), ilaç etkinliğinin iyileştirilmesi ve ilgili toksisitelerin azaltılması için ilaç dozajını bireyselleştirmek amacıyla vücut sıvılarındaki ilaç konsantrasyonlarının ölçümüdür ([He, 2020](#)). Bu amaçla, tedavi esnasında plato konsantrasyonunun ölçümüne dayanarak; konvansiyonel dozlar yerine bireysel doz planlanması hedeflenmektedir. Metabolizma veya aktivasyonlarına bireyler arası farklılıkların aracılık ettiği ve özellikle dar terapötik indekse sahip ilaçlar için kullanımı uygundur.

Dolayısıyla sitotoksik ajanlar ve hedeflenen ajanlarla ilişkili çok dar terapötik indeks ve önemli hastalar arası farmakokinetik değişkenlik göz önüne alındığında, TİDİ, kanser tedavisine dâhil edilecek klinik olarak ilgili bir strateji olarak görülmelidir ([Beumer, Chu ve Salamone, 2012](#)). Ancak çoğu antineoplastik ajanın farmakolojisini ve farmakokinetiğini tam olarak tanımlanamamaktadır ve plazma ilaç konsantrasyonu, hedef dokudaki ilaç miktarını tam olarak yansıtmayabilir. Özellikle solid tümörler intravasküler alanlardan uzaktır ve kendilerine ait benzersiz bir yapıları vardır. Bu açıdan antineoplastik ajanlarda TİDİ'nin kullanımı antimikrobiyal ilaçlar gibi hızlı etki gösteren bir ilaç grubuna göre oldukça karmaşıktır ([Verheijen, 2017](#)). Bunların yanında antineoplastik ajanların çoğunlukla; kombinasyon tedavileri şeklinde ve belli aralıklarla uygulanması konsantrasyon-etki arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini zorlaştırabilir ([Paci, 2014](#)). Ek

olarak kanser, heterojen hastalıkların bir grubudur ve hastalığa bağlı faktörler antineoplastik ajanların doku konsantrasyonunu etkileyebilir ve konvansiyonel dozlama yerine TİDİ aracılı dozlama maliyetli ve validasyonu zordur.

TİDİ'nin antineoplastik ajanlardaki uygulamalarının önündeki zorluklara rağmen; kanser kemoterapisinde ilacın metabolize edilme ve vücuttan atılma prosesi günden güne değişiklik gösterebileceğinden bu durum TİDİ'yi kanser kemoterapisinde daha değerli kılmaktadır. Farmakokinetik temel alınarak ayarlanan bir dozlama rejimi yaş, cinsiyet, metabolizmadaki bireysel farklılıklar gibi ilaç düzeyini etkileyebilecek birçok değişkeni tolere edebilir.

Bir kemoterapi dozunu kişiselleştirmek için standart yaklaşım geleneksel olarak vücut yüzey alanına (BSA) dayanmaktadır. Tedavinin BSA dışında bireyselleştiği ve kabul gördüğü üç ajan vardır; Metotreksat, Busulfan ve karboplatindir ([Widmer, 2014](#)). 50 yılı aşkın bir süredir kanser tedavisinde kullanılan 5-FU'nun özellikle kolorektal, mide ve diğer kanserler gibi gastrointestinal tümörlere yönelik tedavi rejimlerinde, genellikle portatif bir pompa aracılığıyla implante edilmiş bir port sistemi aracılığıyla intravenöz (i.v.) uygulanması tedavinin temel taşıdır ([Goldberg, 2007](#)).

5-FU ilaç dozunun hesaplanması için standart yaklaşım BSA'dır (mg/m²). Ancak, bu strateji için geçerli bir bilimsel temel yoktur ve 5-FU ve diğer antikanser ajanların çoğu için BSA temelli doz, genellikle erken faz klinik çalışmalarda belirlenmiş olan tolere edilen maksimum doza göre tavsiye edilir. Bu nedenle, BSA'ya dayalı dozlama, plazma 5-FU seviyelerinde 100 kata kadar önemli değişkenlik ile ilişkilidir ([Baker, 2002](#); [Fety, 1998](#); [Undevia, Gomez-Abuin ve Ratain, 2005](#)).

Ayrıca, hastalar arası farmakokinetik değişkenlik, toksisite ve tedavi başarısızlığının başlıca nedenidir. Antikanser ilaçların emiliminde, dağılımında, metabolizmasında ve atılımında bireyler arası farmakokinetik ve farmakogenetik farklılıkların çeşitli potansiyel kaynakları mevcuttur ([de Jonge, Huitema, Schellens, Rodenhuis ve Beijnen, 2005](#); [Hon ve Evans, 1998](#); [Undevia, 2005](#)).

2.3.1 5-Fluorourasil farmakokinetik-farmakodinamik (PK-PD) ilişkisi ve PK temelli doz ayarlaması

İlacın farmakokinetiği (PK) ve farmakodinamiği (PD); bir başka deyişle tedaviye karşı bireyin verdiği yanıtın değerlendirilmesi, ilaç farmakokinetiğinin anlaşılması ve dolayısıyla terapötik ilaç düzeyi takibi ve TİDİ temelli dozlama açısından oldukça önemlidir.

1970'lerde Hillcoat ve arkadaşları, gastrointestinal sistem (GI) kanserli hastalarda 5-FU plazma konsantrasyonları ile tümör yanıtı arasındaki yakın ilişkiyi bildirmesiyle 5-FU'nun PK bazlı doz ayarı çalışmaları büyük bir ivme kazanmıştır ([Hillcoat, McCulloch, Figueredo, Ehsan ve Rosenfeld, 1978](#)).

Yapılan çalışmalarda 5-FU klirensinin tümör yanıtı sağlanamayan hastalarda fazla olduğu ve plazmada beklenen seviyeleri aştığı kanıtlanmıştır ([Hillcoat, 1978](#); [Seitz, Cano, Rigault, Aubert ve Carcassonne, 1983](#)). 5-FU tedavisi altında olan hastalarda ilaç düzeyi değişiminin klinik olarak etkisi; 5-FU'nun PK ve PD ilişkisinden, yani ilaca olan maruziyet ile klinik cevap arasındaki korelasyondan ileri gelmektedir. Bu nedenle terapötik olarak değişen ilaç düzeyi 5-FU toksisitesi açısından da risk teşkil edebilmektedir.

5-FU ilaç düzeyi değişikliğinin klinik yansıması, yalnızca tümör yanıtı olarak değil mukozit, diyare, mielosüpresyon şeklinde yan etki olarak da kendini göstermektedir ([Thyss, 1986](#); [van Groeningen, 1988](#)). Bu nedenle terapötik olarak değişen ilaç düzeyi 5-FU toksisitesi açısından da risk teşkil edebilmektedir.

5-FU PK-PD ilişkileri ile yapılan çalışmalar sayesinde BSA temelli konvansiyonel dozlama yerine PK parametrelerin aracılık ettiği dozlama çalışmalarına ivme kazandırmıştır. Yapılan bir çalışmada, 5-FU'nun EAA'ya göre dozlandığında hastaların %40'ında doz azaltılması yapılmıştır ve tedavi yanıtının artışı toksisitenin ise azaldığı gözlenmiştir ([Santini, 1989](#)). Bu çalışma, PK tabanlı bir yaklaşımın 5-FU tabanlı kemoterapinin klinik etkinliğini etkili bir şekilde artırabileceğini ve toksisitesini azaltabileceğini göstermiştir.

5-FU'nun metabolik degradasyonunun temel enzimi olan DPD uygulanan dozun %80-90 kadarını inaktif metabolit olan dihidrofluorourasil (FUH2)' e dönüştürür. DPD eksikliğinin varlığı, 5-FU'yu metabolize etme yeteneğinin ve dolayısıyla eliminasyonunun azalmasına

neden olarak plazma 5-FU düzeylerini etkiler ([Ezzeldin ve Diasio, 2004](#)). DPD gen varyantları, heterozigot formda, homozigot formda veya çift heterozigot formda bulunabilir, bu da bileşik heterozigot olarak da bilinir. Capitain ve meslektaşları, PK ile izlenen sürekli infüzyon 5-FU kemoterapisi alan mCRC'li 76 hastada genetik faktörlerin 5-FU metabolizması üzerindeki potansiyel etkisini ve tolerans, etkinlik ile korelasyonunu araştırmışlardır ([O Capitain, 2008](#)). Çalışma hastalarında 5-FU doz ayarı PK temel alınarak yapılmasına rağmen DPD heterozigot olan dokuz hastada erken yan etkiler gözlenmiştir. Bilinen DPD eksikliği olan hastalarda, ilk kemoterapide azaltılmış 5-FU dozu ve ardından PK verilerine dayalı olarak sonraki döngülerde 5-FU doz ayarlaması kullanılarak 5-FU'nun çok erken toksisitesinden kaçınılabılır.

mCRC'li hastalarla yapılan bir çalışmada, plazma ilaç seviyelerine dayalı 5-FU doz ayarlamasının kullanımı araştırılmış ([E. Gamelin, 1998](#)) ve istenilen plazma 5-FU düzeylerine ulaşmak için hastaların büyük çoğunluğunda ek doz gerektiği tespit edilmiştir ve PK temelli doz ayarlamasının klinik yararı desteklenmiştir.

Baş boyun kanserli hastalarda sürekli infüzyon 5-FU uygulanan hastalarda PK kılavuzlu doz ayarlamasının klinik önemini değerlendirmek için randomize ve çok merkezli olarak yürütülen farklı bir çalışmada ise, ([Fety, 1998](#)). nötropeni ve trombositopeni ve mukozit insidansının BSA temelli dozlamada daha yüksek olduğu görülmüş ve 5-FU dozunun PK kılavuzluğunda bireyselleştirerek uygulanmasının klinik ortamdaki olumlu etkileri kanıtlanmıştır.

Farklı bir çalışmada ise, 5-FU dozu önceden tanımlanmış bir algoritma kullanılarak ([M Ychou, 1999](#)) düzenlenmiştir ve dozlar bu de-eskelasyon şeması temel alınarak % olarak azaltılmış veya arttırılmıştır ([Marc Ychou, 2003](#)). Bu çalışma ile ilk kez PK temelli bir algoritma kullanılarak doz ayarlamasının klinik olarak faydası kanıtlanmıştır.

Gamelin ve arkadaşlarının mCRC'li hastalarda randomize olarak yürüttüğü çalışmada BSA ve PK temelli 5-FU doz ayarının klinik açıdan önemi araştırılmıştır ([Gamelin, 2013](#)). Çalışma sonuçlarına göre 5-FU düzeyi, BSA kolundaki hastaların yalnızca dört tanesinde istenilen terapötik düzeye çıkarken PK kolundaki hastaların %94'ünde hedeflenen aralık sağlanmıştır. Çalışma bir ve iki yıllık sağkalım açısından da PK temelli doz ayarlamasını desteklemiştir. Farklı bir çalışmada ise FOLFOX rejiminde de PK temelli bir dozlama yaklaşımının klinik açıdan önemini araştırılmıştır ([Olivier Capitain, 2012](#)). Diyare, mukozit,

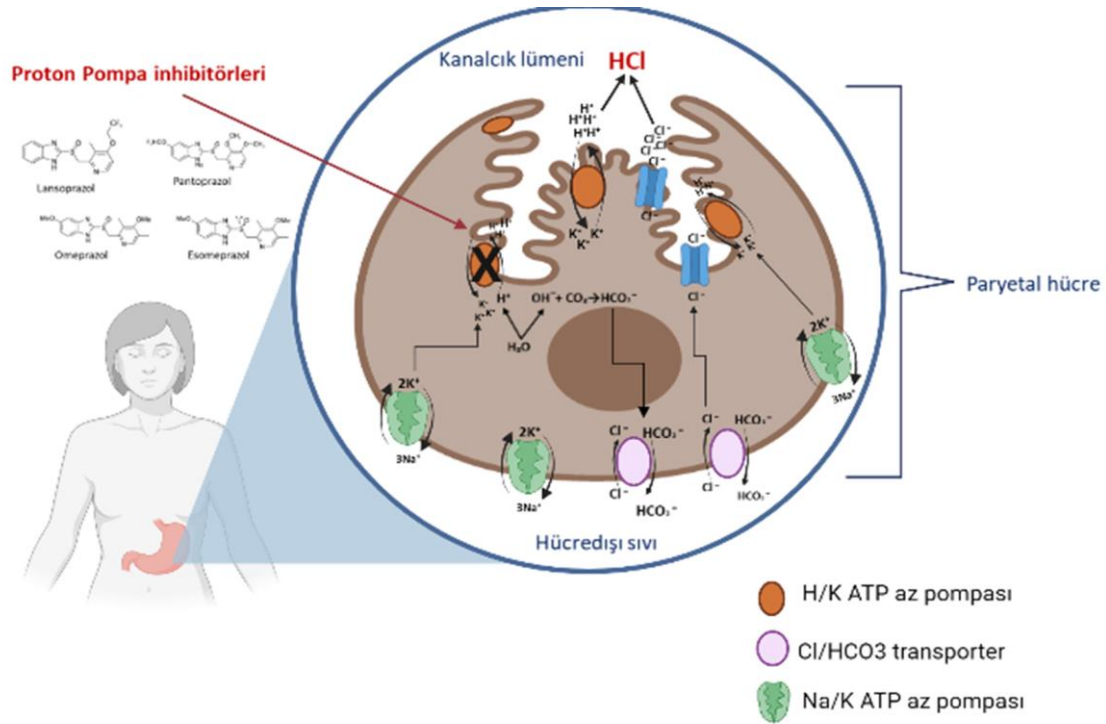
nötropeni, trombositopeni insidansı ve genel sağkalım diğer çalışmalarla tutarlı olacak şekilde BSA temelli doz ayarlanan grupta daha yüksek bulunmuştur.

Bunun gibi FOLFOX6, FOLFIRI gibi modern 5-FU rejimlerinde de, PK temelli bir doz yaklaşımının objektif yanıt oranı (ORR), genel sağkalım (OS), progresyonsuz sağkalım (PFS) ve toksisite açısından olumlu etkilerini gösteren birçok çalışma yürütülmüştür ([Braiteh, 2014](#); [Kunzmann, 2015](#); [J. N. Patel, 2013](#); [J. N. Patel, 2012](#)).

2.4. Proton pompa inhibitörleri ve ABC protein inhibisyonundaki rolü

Mide asidi pompası veya H^+/K^+ATPaz pompası, dinlenme halindeki paryetal hücrenin sitoplazmik zarlarında bulunan bir $ATPaz$ 'dir. Paryetal hücreler içerisinde bulunan H_2O , H^+ ve OH^- iyonlarına ayrışır ve böylece paryetal hücrelerde H^+ iyonları birikir. Alfa (α) ve beta (β) olmak üzere iki alt birimden oluşan heterodimerik protein H^+/K^+ATPaz pompasının aktivasyonunda, pompa kanaliküler membrana yer değiştirir ve burada K iyonları karşılığında H^+ iyonlarını kanaliküler boşluğa pompalar ([George Sachs, 2003](#)). Böylece paryetal hücreler tarafından lümene verilen Cl^- iyonları, H^+/K^+ATPaz pompası tarafından gastrik lümene salgılanan H^+ iyonları ile birleşerek mide asit salgısı olan Hidrojen klorür (HCl)' ü oluşturur. Bazolateral (hücre dışı) membranda bulunan sodyum potasyum $ATPaz$ ($Na^+/K^+ ATPaz$) pompası da hem hücre içi Na^+ seviyesinin düşük olmasına katkıda bulunur hem de K^+ iyonlarının hücre içine emilimini sağlar. Böylece $Na^+/K^+ ATPaz$ pompası da, H^+/K^+ATPaz pompası aracılığı ile gerçekleşen mide asit üretimine katkıda bulunur ve gastrik kanal lümen pH seviyesi < 1.0 olur.

Otuz yıldan daha uzun süredir kullanımda olan proton pompa inhibitörleri (PPI) mide paryetal hücre zarının luminal yüzeyinde bulunan H^+/K^+ATPaz pompasının sistein rezidülerine kovalent bağlanır ve gastrik asit salgılanmasını etkili bir şekilde bloke eder ([Shin ve Sachs, 2008](#)) (Şekil 2.11).

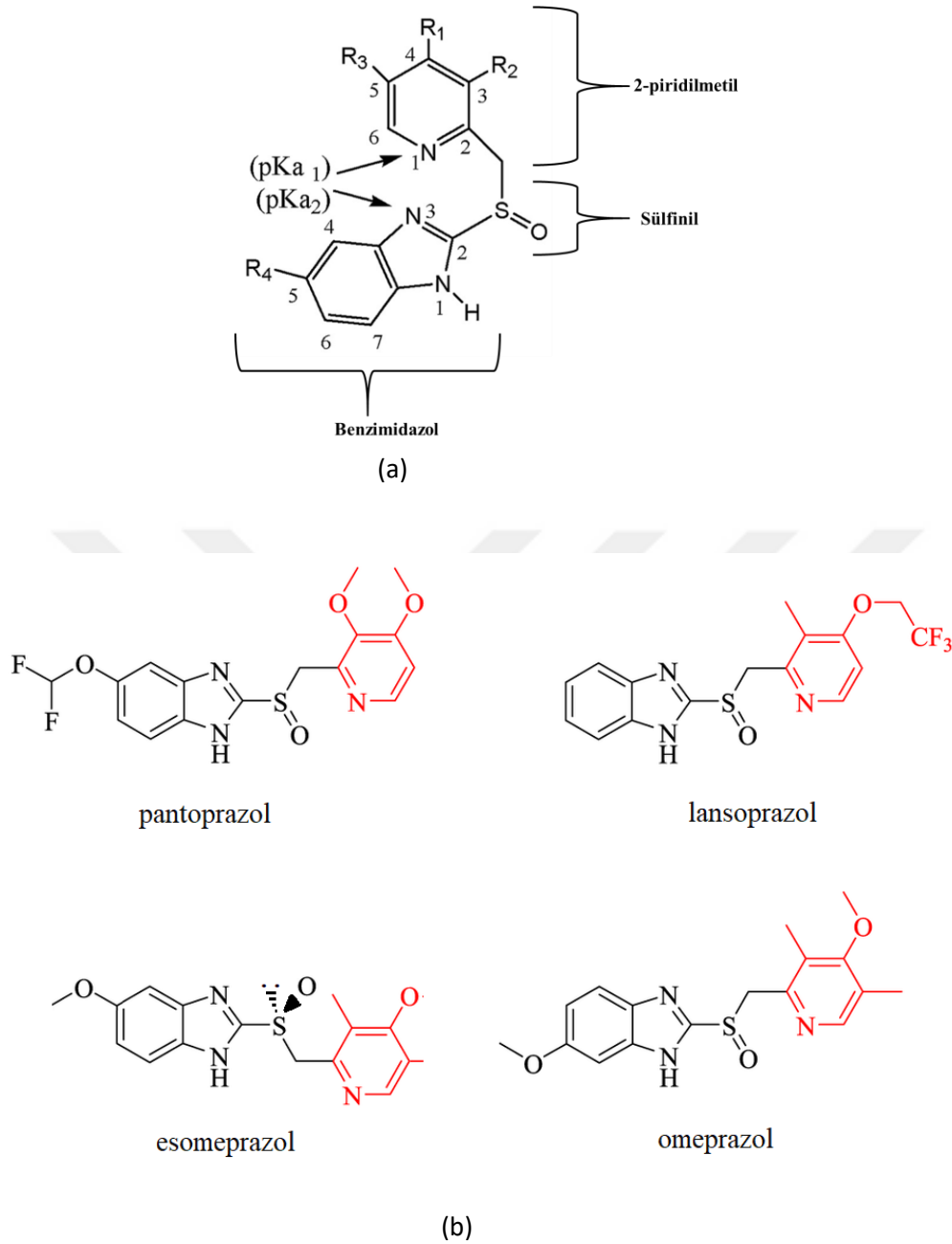


Şekil 2.11. Gastik lümende HCL oluşumu ve proton pompa inhibitörlerinin etki mekanizması.

Şekil Biorender® programında çizilmiştir.

PPİ'ler, parietal hücrenin salgı kanalında spesifik ve seçici olarak biriken benzimidazol türevi ön ilaçlardır ([Shin ve Kim, 2013](#)). Tüm bu ajanlar metilsülfinil grubu ile bağlı, biri benzimidazol biri piridin olmak üzere iki adet heterosiklik halkadan oluşur ve farmakofor grubu piridil-metilsülfinil-benzimidazol oluşturur (Şekil 2.12a). Piyasada mevcut olan tüm PPİ'lar (esomeprazol, omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol) bu temel yapısal çerçeveyi içerir, yalnızca piridin ve benzimidazol halkalarındaki ikame edicilerin doğası gereği birbirlerinden farklıdır. Çalışmamızda yer alan proton pompa inhibitörlerinin formülleri Şekil 2.12b' de gösterilmektedir.

PPİ'leri aside dayanıksız zayıf bazlardır ve mide asidi tarafından inaktivasyonunun önlenmesi adına enterik kaplı olarak üretilirler. Sistemik dolaşıma emildikten sonra, ön ilaç midenin parietal hücrelerine difüze olur ve asidik salgı kanallıklarında birikir.

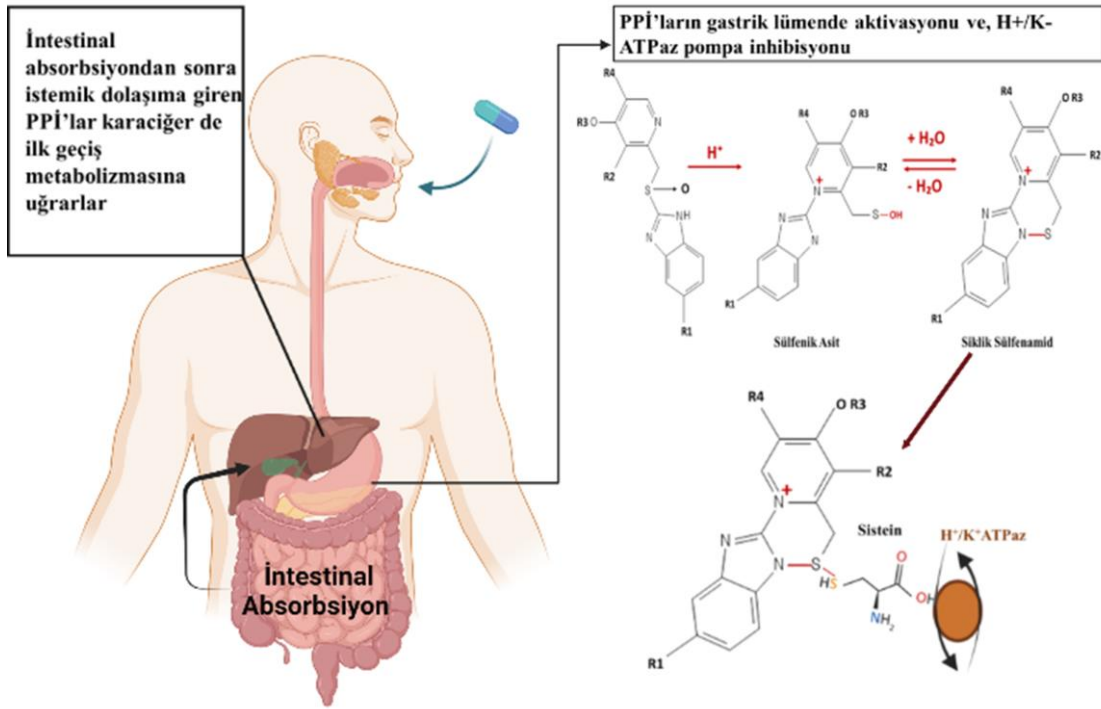


Şekil 2.12. Proton pompa inhibitörlerinin kimyasal yapısı ve pKa₁ ve pKa₂ bölgeleri (a) ve çalışmada yer alan PPI'ler (b) (Feng ve ark.dan modifiye edilmiştir.)

Feng J, Li T, Liang S, Zhang C, Tan X, Ding N, Wang X, Liu X, Hu C. Synthesis and biological evaluation of a new series of 1-aryl-3-[4-(pyridin-2-ylmethoxy)phenyl]urea derivatives as new anticancer agents. Med Chem Res. 2020;29(8):1413-1423. doi: 10.1007/s00044-020-02554-z. Epub 2020 May 18. PMID: 32427204; PMCID: PMC7232929.

PPI'leri proton pompasının sistein rezidülerine sülfenil grubu aracılığıyla kovalent olarak bağlanır ancak bağlanması için öncelikle 2 protonizasyon ve bunu takiben aktif sülfenamid veya sülfenik asit türevlerini oluşturmak için bir kendiliğinden yeniden düzenleme yoluyla

aktive edilmelidir. PPI'ların üç azotundan yalnızca ikisi proton yakalama yeteneğine sahiptir. Bunlardan birincisi piridin halkasının azotudur ve pK_{a1} 'i temsil eder. Diğeri ise benzimidazol'un çift bağlı olan azotudur ve pK_{a2} 'yi temsil eder. Bu pK_{a1} değerleri, tüm PPI'lerin piridin azotunun, parietal hücrelerin düşük pH'ında (≈ 1.3) neredeyse tamamen katyonik olmasını sağlar, böylece ilaç tam etki yerinde, yani parietal hücrelerdeki kanaliküllerde yakalanır. Kanalikülde, iki protonizasyonun ardından yine asit katalizörlüğünde tetrasiklik sülfonamide dönüşen ilaç tamamen gastik kanaliküllerde tamamen hapsolmuş olur. Aktive olan tetrasiklik sülfonamid formu, daha sonra H^+/K -ATPaz'daki sisteinlerin sülfhidril gruplarıyla kovalent olarak bağlanarak proton pompasını geri dönüşümsüz olarak inaktive eder (Şekil 2.13) ([Besancon, Simon, Sachs ve Shin, 1997](#)). H^+/K -ATPaz'ın kovalent olarak inhibisyonu nedeniyle, asit sekresyonu ancak yeni pompa molekülleri sentezlenip lümen membranına yerleştirildikten sonra devam edebilir ve çok kısa plazma seviyelerine rağmen uzun süreli (24-48 saat) etki sağlanmış olur ([Strand, Kim ve Peura, 2017](#)). Bağırsaktan hızla emildikten sonra, 1-2 saatlik yarı ömürleri ile karaciğerde özellikle CYP2C19 ve CYP3A4 tarafından büyük ölçüde metabolize edilir. Bununla birlikte, etki süreleri yaklaşık 24 saattir ve tam etkinliklerini elde etmek için 3-4 günlük tedavi gerektirebilir ([Camilleri, 2012](#)). Tüm pompalar ve tüm parietal hücreler aynı anda aktif olmadığı için asit salgısının maksimum düzeyde baskılanması için birkaç doz PPI gerektirir.



Şekil 2.13. PPI'lerinin gastrik mide pH'ında aktivasyonu

Şekil Biorender[®] programında çizilmiştir.

Benzimidazol halkasındaki azotun temsil ettiği ikinci pK_{a2} değeri pK_{a1} 'e göre çok daha düşüktür. pK_{a2} değeri ne kadar yüksek olursa benzimidazol nitrojeni protonu o kadar kolay kabul eder. Dolayısıyla pK_{a1} değeri kanaliküllere geçiş hızını yansıtırken, pK_{a2} değeri PPI'lerinin proton pompasını inhibe etme hızını yansıtmaktadır (Roche, 2006). Pantoprazol diğer PPI'lerine göre daha düşük pK_{a2} 'ye sahiptir ve diğerlerine göre daha yavaş aktive hale gelir. Dolayısıyla, onset zamanı yani etkinin başlaması diğerlerine göre daha yavaş gerçekleşebilir ancak bu durum Pantoprazol'e proton pompası üzerindeki tüm sistein rezidülerinin birçoğuna bağlanmak için gerekli olan zamanı verir (CYS813 ve CYS822). Ancak lansoprazol ve omeprazol'de CYS813 seçiliği yoktur. Pantoprazol'ün sistein rezidülerine bağlanması diğer PPI'lerine göre etki süresinin daha uzun olmasını sağlar (Shin ve Sachs, 2004).

Omeprazol, stereoselektif metabolizmalar sergileyen iki optik izomeri, S-omeprazol (esomeprazol) ve R-omeprazolün rasemik bir bileşimidir (Äbelö, 2000; Andersson, Bredberg, Sunzel, Antonsson ve Weidolf, 2000). PPI yapısının prototipik örneği olan omeprazol klinik

olarak kullanıma sunulan ilk ajandır. Daha sonra piyasaya lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol ve stereo-izomerik bileşikler esomeprazol ve dekslansoprazol sürülmüştür ([G Sachs, Shin ve Howden, 2006](#)). Esomeprazol omeprazol'un S izomeridir ve CYP2C19 tarafından R-omeprazolden daha düşük derecede metabolize edilir. Klirensi R-omeprazole göre yaklaşık 10 kat daha yavaştır. EAA doğrudan antisekretuar etki ile ilişkili olduğu için, esomeprazolün gastrik asit sekresyonu üzerindeki inhibitör etkisi omeprazol'den fazladır ([Junghard, Hassan-Alin ve Hasselgren, 2000](#)).

Esomeprazol'un pK_{a1} ve pK_{a2} değerleri pantoprazol ve lansoprazole oranla daha yüksektir. Bu nedenle onset yani farmakolojik etkinin başlama zamanı diğerlerine göre daha kısadır ([Welage, 2003](#)). Ancak pka değerleri omeprazol ile birbirine oldukça yakın olmasına rağmen hem biyoyararlanım hem de metabolizmadan S-izomeri formuyla kaçabilmesi nedeniyle hem etkinin başlama zamanı daha kısadır, hem de gastrik asit inhibisyonu üzerindeki etkisi lansoprazol, pantoprazol ve omeprazolden daha fazladır ([Röhss, Wilder-Smith, Naucélér ve Jansson, 2004](#)).

PPI'lar öncelikle gastrik ve duodenal ülserlerin iyileşmesini desteklemek ve H_2 reseptör antagonistleri ile tedaviye yanıt vermeyen veya komplike eroziv özofajit dahil olmak üzere gastroözofageal reflü hastalığını tedavi etmek için kullanılırlar. Bunların yanında non-steroidal antiinflatuar ilaç kullanımına bağlı gastrodüedonal ülserlerin önlenmesinde profilaktik olarak kullanılmasının yanında *H. pylori* enfeksiyonu için birinci basamak tedavi rejimlerinin ve kurtarma tedavisi rejiminin bir bileşenidir. Zollinger-Ellison sendromu gibi gastrin salgılayan tümörleri olan hastalarda gastrik asit hipersekresyonunu kontrol etmek için genellikle yüksek dozlarda PPI'lar gereklidir (<https://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/pharmacy/julyaugust2001/esomeprazole.htm>, 2001).

En sık görülen yan etkiler bulantı, karın ağrısı, kabızlık, gaz ve ishaldir. Subakut miyopati, artralji, baş ağrısı, interstisyel nefrit ve deri döküntüleri de bildirilmiştir. PPI'leri hepatik CYP'ler tarafından metabolize edilir ve bu nedenle bu yolla temizlenen diğer ilaçların eliminasyonunu engelleyebilir. PPI'leri arasında omeprazol daha fazla olmak üzere, omeperazol ve lansoprazol CYP2C19'u inhibe eder (böylece disülfiram, fenitoin ve diğer ilaçların klerensini azaltır) ve CYP1A2 ekspresyonunu indükler (böylece imipramin, çeşitli antipsikotik ilaçlar, takrin ve teofilinin klerensini artırır). PPI'lar klopidoğrelidin (CYP2C19

düzeyinde) aktif antikoagülan forma dönüşümünü engelleyebileceğine dair bazı kanıtlar olsa da klinik düzeyde tartışmalıdır ([Huang, 2012](#)).

PPİ'lerin ilaç efflux pompası olarak görev alan, ABCB1 ve ABCG2 proteinleri üzerine etkisi ilaç farmakodinamiği açısından oldukça önemlidir. 5-FU'nun da içerisinde bulunduğu birçok kematerapötik ajanın ilaç direnç mekanizmasının temelinde yer alması, efflux pompalarının inhibisyonu veya modülasyonuna etki eden ajanları önemli hedefler haline getirir. Yapılan çalışmalarda PPİ'lerin ABCB1 ve ABCG2 ile etkileşime girdiği rapor edilmiştir ve bu bağlamda PPİ'lerin ABC ilaç efflux pompaları için, hem inhibitör hem substrat olduğu gösterilmiştir ([Luciani, 2004](#); [Pauli-Magnus, Rekersbrink, Klotz ve Fromm, 2001](#)). Ayrıca PPİ ilaç tedavisinin sisplatin, 5-florourasil ve vinblastinin etkilerine karşı tümör hücre dizilerini duyarlı hale getirdiği de gösterilmiştir ([Luciani, 2004](#)).

PPİ'ler ve ilaçlar arasındaki etkileşim ilaç absorpsiyonu ve atılımı temelli olabileceği gibi dağılım esnasında da olabilmektedir ([Balayssac, Authier, Cayre ve Coudore, 2005](#)). Dolayısıyla pgp temelli ilaç etkileşimlerini sadece oral olarak kullanılan ilaçlar için sınırlandırılmaz. Pgp temelli bilinen en iyi ilaç etkileşimi digoksin-kinidin ilaç etkileşimidir. Kinidin, klaritromisin ve propafenon gibi maddeler renal tübüldeki P-gp aktivitesini bloke ederek digoksinin renal sekresyonunu azaltır. Ek olarak, kinidin, ince bağırsakta digoksin emilimi ile etkileşime girer. Bu iki mekanizma, serum digoksin düzeylerinde artışa yol açar ([Su ve Huang, 1996](#); [Wakasugi, 1998](#); [Woodland, Verjee, Giesbrecht, Koren ve Ito, 1997](#)).

PPİ'lerin in-vitro çalışmasında; omeprazol, lansoprazol ve pantoprazolün P-gp yani ABCB1'in substratları ve inhibitörleri olduğu açıkça gösterilmiştir ([Pauli-Magnus, 2001](#)). Eş zamanlı atorvastatin, esomeprazol ve klaritromisin alan bir hastada ciddi bir rabdomiyoliz vakası bildirilmiştir. Klaritromisin, atorvastatini metabolize eden güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olmasına rağmen, ilk semptomların ortaya çıkmasından sonra kısa bir süre içinde uygulanmış olması nedeniyle araştırmacılar, esomeprazolün P-gp inhibisyonunun atorvastatin klirensini azalttığından şüphelenmiştir ([Sipe, Jones ve Bokhart, 2003](#)). Aynı zamanda bu çalışma farklı zamanlarda P-gp temelli etkileşmesi mümkün olan iki ilacın farklı zaman aralıklarında alınmasına rağmen P-gp inhibisyonunun klinikte önem arz edebileceğini de gösterebilmektedir. Diğer bir çalışmada ise PPİ'lerin vinkristinle eş zamanlı uygulanmasının P-gp'nin fonksiyonunu ve ekspresyonunu inhibe ettiğini gösterilmiştir ([Lu, 2019](#)).

PPİ'lerin ABCB1 protein üzerindeki etkilerinin yanı sıra, ABCG2 ilaç efflux pompası üzerinde de inhibitör etkilerinin olabileceği düşünülmüştür ([Suzuki, 2009](#)). Yapılan çalışmada PPİ ile eş zamanlı uygulanan metotreksat (MTX) eliminasyonu değerlendirilmiştir ve eş zamanlı PPİ alan hastalarda MTX'in gecikmiş eliminasyonunun söz konusu olduğu düşünülmüştür. Yapılan başka bir çalışmada ise PPİ'lerin MTX ile olası etkileşimin renal organik anyon taşıyıcılar aracılığı ile olabileceğini düşündürmüştür ([Chioukh, 2014](#)) . Ayrıca meme epitel hücrelerinin apikal yüzeyinde de eksprese edilen ABCG2'nin pantoprazol aracılı inhibisyonunun söz konusu olduğu da gösterilmiştir ([L. Wang, Leggas, Empey ve McNamara, 2012](#)).

Tüm bu çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda PPİ'lerin 5-FU'nun içerisinde bulunduğu kemoterapötik rejimlerde 5-FU ilaç düzeyine etkisinin incelenmesi, ilaç uygulama rejimlerine ışık tutacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Gözlemsel ilaç çalışması

3.1.1. Araştırmanın tipi, evreni ve yapıldığı yer

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalında takipli, mCRC tanısı almış ve venöz kemoterapi port katateri aracılığıyla 5-FU 48 saatlik uzun infüzyon içeren tedavi rejimlerinden (FOLFOX, FOLFIRI, FOLFIRINOX vb.) herhangi birini kullanan hastalarda, ABCG2 substratı ve inhibitörü olan PPI'lerin 5-FU ilaç düzeylerine etkisi araştırmak amacıyla gözlemsel olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız evrenini 01.01.2019-01.01.2021 tarihleri arasında mCRC tanısı almış PPI alan 68 hasta ve PPI almayan 25 hasta, toplam 94 hasta oluşturmaktadır.

3.1.2. Etik kurul onayı

Çalışmamız, Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan; 15/1861 araştırma kod numarasıyla onay almıştır (EK-1'de verilmiştir). Gözlemsel ilaç çalışması olarak yürütülen çalışmamızda etik kurul onayı alındıktan sonra Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan da 19-AKD-121 araştırma kodu ile onay alınmıştır.

3.1.3. Örneklem seçimi

Çalışmaya, araştırmanın hedeflediği kriterleri karşılayan Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalında takipli 18 yaşından büyük 94 mCRC tanılı hasta dâhil edilmiştir. Hamilelik, emzirme veya acil cerrahi ihtiyacı olan, epilepsi tanısı alan, serebeller disfonksiyon ve beyin metastazı bulunan hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo gibi demografik özellikleri, almış oldukları eşzamanlı ilaçlar,

kemoterapi doz şeması olgu rapor formuna kaydedilmiştir. Verapami, klaritromisin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, lamotrijin, amitriptilin, venlafaksin, atorvastatin gibi ilaç efflux pompaları ile etkileşebilecek ilaçları kullanan hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir.

3.1.4. Çalışmaya dâhil edilmesi planlanan gönüllülere ilişkin bilgiler ve hasta onam formunun alınması ve numunelerin saklanması

Venöz port takılım işlemleri ve 5-FU uygulamasından önce hastalara çalışmamızın ayrıntıları hakkında bilgi verilmiş olup, araştırmacı tarafından hasta onamı bilgilendirilmiş gönüllü onam formu hastalardan alınmıştır. Hasta onamı alınırken çalışma yönteminin ayrıntıları hasta ile paylaşılmıştır. Hastaların alacak oldukları kemoterapi rejimleri ve eş zamanlı ilaçları olgu rapor formuna kaydedilmiştir (EK-2’de verilmiştir). .

Hekimi tarafından 5-FU uzun infüzyon kullanılması kararlaştırılan hastalara onkoloji kliniğinde intravenöz port katater takılmaktadır. Bu hastaların infüzyon sürelerinin bitiminde port kataterleri onkoloji kliniğinde çıkarılmaktadır. 5-FU’nun terapötik ilaç düzeyi izlemine uygun yapmak adına bu hastaların infüzyonlarının tamamlanmasına kısa süre kala (İlaç kararlı durum konsantrasyonunda (C_{ss}) iken,) kliniğe gelmesi kendilerinden istenmiştir. Almış oldukları tedavi rejimi bitiminde;

- Ölçülecek ilacın metabolizmasının devam etmesi nedeniyle stabilizör ilave edilmiş EDTA’lı tüplere kan örnekleri alınmıştır.
- Belirlenen süre bekleyen kan örneklerinin santrifüj işlemi ile plazması ayrılmış ve analiz edilinceye kadar -80°C’de muhafaza edilmiştir.

3.2. Çalışma metodu

İlgili örneklerdeki PPI ve 5-FU analizleri Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografi (HPLC) cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.2.1. Proton pompa inhibitörleri analiz metodu

Toplanan plazma numunelerindeki PPI ilaç düzeyi analizleri, HPLC (Agilent 1220 infinity LC sistem) aracılığıyla 290-300 dalga boyunda UV dedektör ile analiz gerçekleştirilmiştir.

PPI'ların kromatografik ayrımı ODS-A (5 µm 250 mm x 4.6 mm) C18 kolonu kullanılarak ters faz kromatografi prensiplerine göre yapılmıştır. Mobil faz olarak; fosfat tamponu (10 mM)/asetonitril (53/47, v/v pH ortofosforik asit ile 7.3'e ayarlanmış) hazırlanıp degaze edildikten sonra oda sıcaklığında 1 mL/dk izokratik bir akış hızında cihaza pompalanmıştır.

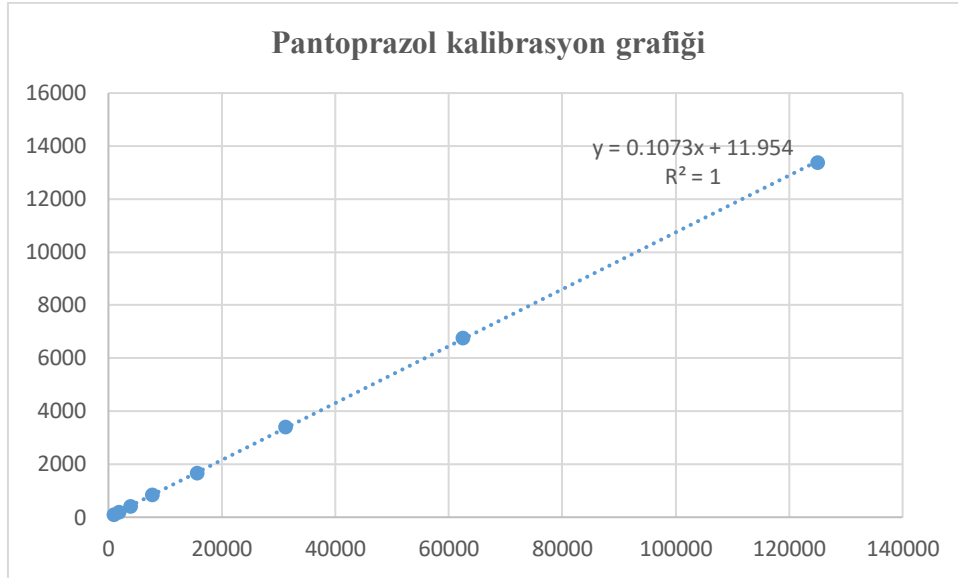
PPI analizi için standart çözeltilerin hazırlanması

Esomeprazol, Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol stok solüsyonu (1000 µg/mL) ilgili maddelerin toz standartlarından hareketle hazırlanmıştır. Kullanımdan hemen önce stok çözeltiden mobil faz ile sıralı seyreltme yoluyla standart çözeltileri hazırlandı ve kromatografik sisteme 50 µl enjekte edilerek konsantrasyona karşılık gelen eğri altında kalan alan not edildi. Elde edilen kalibrasyon denklemleri kullanılarak hasta sonuçları hesaplandı.

125.000 – 488,281 µg/L konsantrasyonlarında hazırlanan Pantoprazol standart çalışma sonunda elde edilen sonuçlar ve kalibrasyon grafiği Çizelge 3.1 ve Şekil 3.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.1. Pantoprazol standart çalışma sonuçları

Konsantrasyon (µg/L)	Pik alanı
125000	13396
62500	6770,4
31250	3405,6
15625	1675,9
7812,5	839,9
3906,25	419,9
1953,125	209,313
976,563	106,2
488,281	54,9

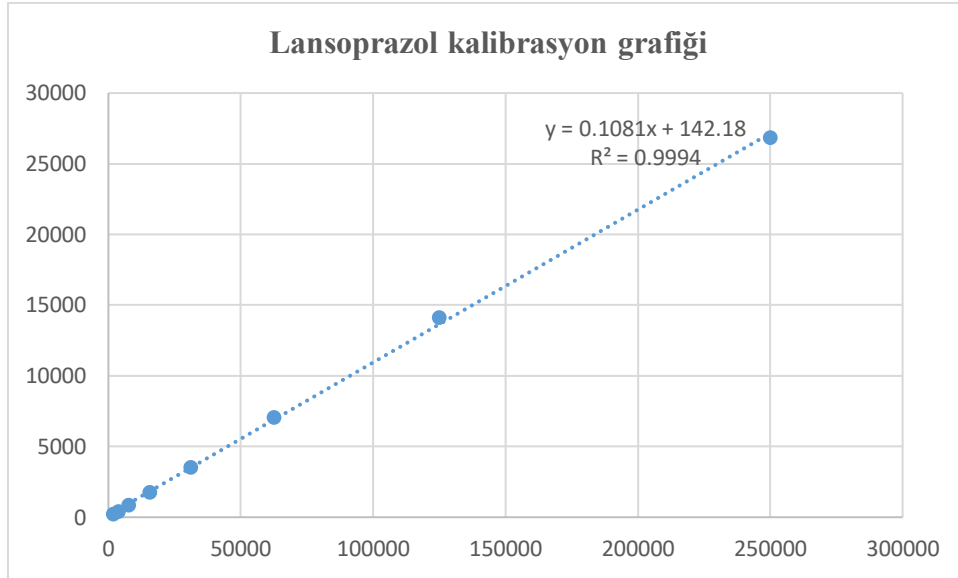


Şekil 3.1. Pantoprazol kalibrasyon grafiği

250000 – 1953,125 µg/L konsantrasyonlarında hazırlanan Lansoprazol standart çalışma sonunda elde edilen sonuçlar ve kalibrasyon grafiği Çizelge 3.2, Şekil 14’de gösterilmiştir.

Çizelge 3.2. Lansoprazol standart çalışma sonuçları

Konsantrasyon (µg/L)	Pik alanı
250000	26874,9
125000	14123,1
62500	7093,2
31250	3545,5
15625	1776
7812,5	874,5
3906,25	438,6
1953,125	226,4

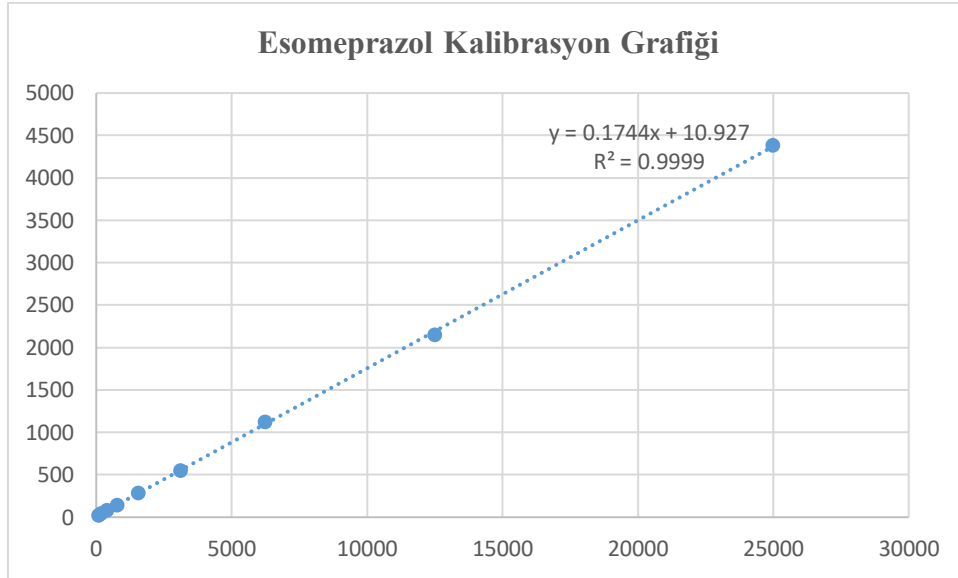


Şekil 3.2. Lansoprazol kalibrasyon grafiği

25000 – 97,966 µg/L konsantrasyonlarında hazırlanan Esomeprazol standart çalışma sonunda elde edilen sonuçlar ve kalibrasyon grafiği Çizelge 3.3, Şekil 3.3’de gösterilmiştir.

Çizelge 3.3. Esomeprazol standart çalışma sonuçları

Konsantrasyon (µg/L)	Pik alanı
25000	4384,1
12500	2155
6250	1125,5
3125	550,2
1562,5	288,9
781,25	146,5
390,625	84,4
195,313	45,6
97,966	22,7

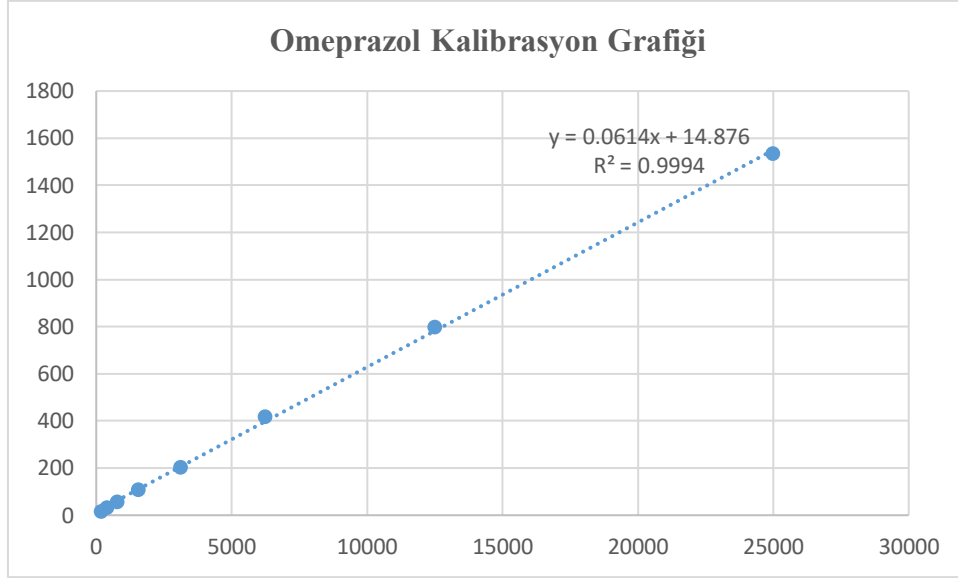


Şekil 3.3. Esomeprazol kalibrasyon grafiği

25000 – 195,33 µg/L konsantrasyonlarında hazırlanan Omeprazol standart çalışma sonunda elde edilen sonuçlar ve kalibrasyon grafiği Çizelge 16, Şekil 16’da gösterilmiştir.

Çizelge 3.4. Omeprazol standart çalışma sonuçları

Konsantrasyon (µg/mL)	Pik alanı
25000	1536
12500	799,6
6250	419,3
3125	205
1562,5	109,1
781,25	58,3
390,625	32,5
195,313	16,1



Şekil 3.4. Omeprazol kalibrasyon grafiği

PPI analizi için örneklerin hazırlanması

Plazma örnekleri alüminyum folyo ile sarılıp oda ısısında çözdürüldükten sonra (1 mL) 15 mL'lik bir cam tüpe aktarıldı ve üzerine 4-mL'lik ekstraksiyon solventi tert-butil metil eter ilave edildi. Örnekler 3 dakika vortekslendi, ardından 3000 rpm'de 3 dakika santrifüjlendi. Organik katman (3 mL) kantitatif olarak cam tüpe aktarıldı ve bir nitrojen akımı altında 37°C'de buharlaştırıldı. Daha sonra, kurutulmuş ekstrakt, 200 µL mobil faz ile çözdürüldü ve kromatografik sisteme 50 µL'lik bir alikot enjekte edildi ve eğri altında kalan alanlar kaydedildi.

3.2.2. 5-Fluorourasil analiz metodu

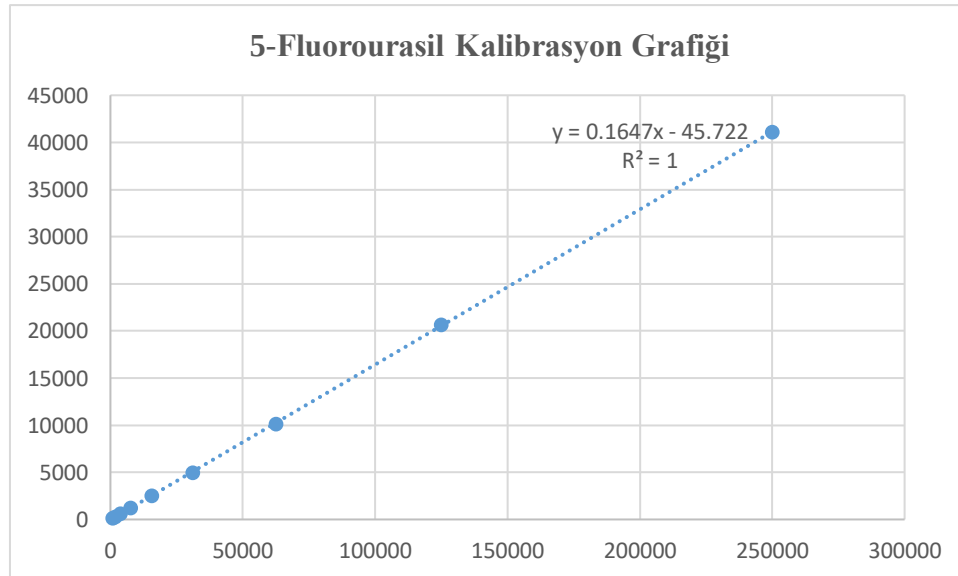
Toplanan plazma numunelerindeki 5-FU ilaç düzeyi analizleri, ayırma metodunda HPLC (Agilent 1220 infinity LC sistem) aracılığıyla 260 dalga boyunda UV dedektör ile analiz gerçekleştirilmiştir. Kromatografik ayırım poröz grafit karbon (PGC) kolon ile ters faz kromatografisi prensiplerine göre gerçekleştirilmiştir. Mobil faz olarak su: asetonitril (87:13 v/v) degaze edildikten sonra gradient olarak çalışılmıştır ve oda sıcaklığında 0,9 mL/dk izokratik bir akış hızında cihaza pompalanmıştır.

5-FU analizi için standart çözeltilerin hazırlanması

5-FU stok solüsyonu (1000 µg/mL) 5-FU toz standart numunesinden hareketle hazırlanmıştır. Stok solüsyondan 250 µg/ml- 097 µg/ml konsantrasyonlarında standart çözeltiler hazırlandı ve kromatografik sisteme 50 µl enjekte edildi ve konsantrasyona karşılık gelen eğri altında kalan alan not edildi (Çizelge 3.5, Şekil 3.5).

Çizelge 3.5. 5-Fluorourasil standart çalışma sonuçları

Konsantrasyon (µg/mL)	Pik alanı
250000	41089
125000	20691
62500	10156
31200	5008
15600	2510
7800	1243,5
3900	609,9
1950	302
970	152,1



Şekil 3.5. 5-Fluorourasil kalibrasyon grafiği

5-FU analizi için numunelerinin hazırlanması

Numune hazırlama sıvı-sıvı ekstraksiyonuna dayanmaktadır. 500 µl plazma örneği 15 mL'lik bir cam tüpe aktarıldıktan sonra her birine 500 mg amonyum sülfat eklenerek protein çöktürmesi sağlandı ve ardından 1 dk vorteksledi. Nihai karışım, 4 mL etil asetat ve izopropanol karışımı (85:15, v/v) ile ilave edildi ve 10 dakika boyunca, 50 rpm'de bir döner karıştırıcıda karıştırıldı. 3000 g'de 10 dakikalık santrifüjlemeden sonra, süpernatant bir buharlaştırma tüpüne aktarıldı ve bir nitrojen akımı altında 56 °C'de kurutuldu. Kurutulmuş ekstrakt, 200 µL ultra saflaştırılmış su ile çözündürüldü ve santrifüjlendi ve kromatografik sisteme 50 µL'lik bir alikot enjekte edildi ve eğri altında kalan alanlar kaydedildi.

3.2.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS Statistics 22 (IBM SPSS statistics for Windows, version 22.0, U.S.A.) programı ile yapılmıştır. Sayısal değişkenler ortalama ve standart sapma değerleri ile özetlenmiştir. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Önce istatistiksel analizler ile verilerinin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen sürekli sayısal değişkenler iki bağımsız grup karşılaştırması için parametrik olmayan Mann Whitney U testi ile incelendi, ikiden fazla bağımsız grup karşılaştırması için ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman's korelasyon testi ile incelendi.

4. BULGULAR

Bu tez çalışmasında prospektif olarak 94 hasta takip edilmiştir. PPİ kullanan hastalardan sekiz tanesinde PPİ pikleri HPLC analizleri esnasında tespit edilemediği için; çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya PPİ grubunda 25, PPİ kullanmayan grupta 61 olmak üzere toplam 86 hasta dâhil edilmiştir.

4.1. Farklı hasta gruplarının demografik açıdan karşılaştırılması

Bu çalışmaya dâhil edilen metastatik kolorektal kanser (mCRC) hastalarının %29.1'i PPİ kullanmamaktadır. PPİ kullanan ve kullanmayan gruplar arasında yaş ortalaması ve yaş grupları, kadın-erkek cinsiyet ve vücut yüzey alanı ortalaması açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Çizelge 4.1.1).

Hasta grubu total olarak değerlendirildiğinde, tüm hastaların %53,5'inde kemoterapi sonrası nötropeni görülmemiştir. PPİ kullanan hastaların nötropeni dereceleri çoktan aza doğru Grade 0 (tedavi sonrası son bir nötropeni görülmemiş' %55,7), Grade 2 (%23),

Grade 1 (%18), Grade 3 (3,3)' dır. PPI kullanmayan hastaların nötropeni dereceleri ise çoktan aza doğru Grade 0 (%48), Grade 1 (%40), Grade 2 (%8), Grade 3 (%4)'dür. Çalışmamızda PPI kullanan ve kullanmayan hasta gruplarında tedavi sonrasındaki bir ay içerisindeki nötropeni varlığı ve nötropeni derecesi açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.982$, $p=0.119$). PPI kullanan hasta grubunun %44,3'ünde, PPI kullanmayan grubun ise %44'ünde son bir ay içerisinde nötropeni gözlemlenmiştir. Hastalardan örneklem alındığı kür sayısına göre PPI kullanan ve kullanmayan hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Örneklem alındığı kür sayısı çoktan aza doğru 2.kür (%24,4), 3. kür (%24,4), 1. kür (%14), 4. kür (%11,6), 6. kür (%11,6), 5. kür (%7), 8. kür (%1,2)'dür (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. PPI kullanan ve kullanmayan hasta gruplarında demografik verilerin karşılaştırılması.

Değişkenler	PPI kullanan	PPI kullanmayan	P
<i>Yaş, ortalama (min-max)</i>	58.96 (42-72)	62,19 (27-81)	0,199
<i>Yaş grupları, n(%)</i>			
<65 yaş	34 (55,7)	15 (60)	0,486
≥65 yaş	27 (44,3)	10 (40)	
<i>Cinsiyet, n(%)</i>			
Erkek	43 (70,5)	15 (60)	0,448
Kadın	18 (29.5)	10 (40)	
<i>Vücut yüzey alanı (m2), ortalama</i>	1.1711 m ²	1,1624 m ²	0,826
<i>Kür sayısı, n(%)</i>			
1.kür	8 (9,3)	4 (4,7)	0.324
2.kür	13 (15,1)	8 (9,3)	
3.kür	16 (18,6)	5 (5,8)	
4.kür	8 (9,3)	2 (2,3)	
5.kür	2 (2,3)	4 (4,7)	
6.kür	9 (10,5)	1 (1,2)	
7.kür	4 (4,7)	1 (1,2)	

8.kür	1 (1,2)	0 (0)	
<i>Son bir ay içerisinde nötropeni varlığı, n(%)</i>			
Yok	34 (39,5)	14 (16,3)	0.982
Var	27 (31,4)	11 (12,8)	
Toplam	25 (29,1)	61 (70,9)	
<i>Nötropeni derecesi, n(%)</i>			
Grade 0	34 (39,5)	12 (14)	0.119
Grade 1	11 (12,8)	10 (11,6)	
Grade 2	14 (16,3)	2 (2,3)	
Grade 3	2 (2,3)	1 (1,2)	
Toplam	61 (70,9)	25 (29,1)	

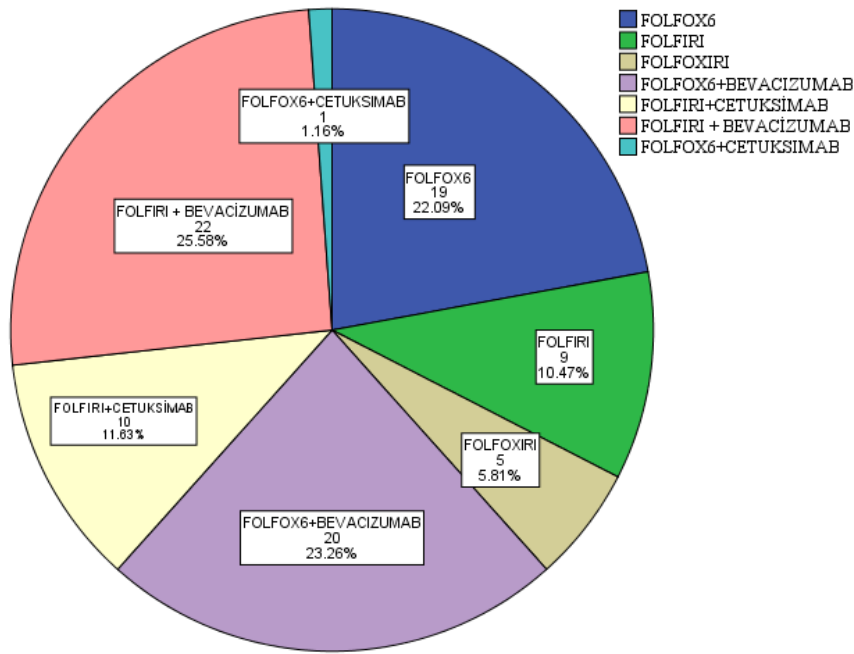
5-FU içeren kemoterapi kürlerini almadan bir gün önce rutin prosedür olarak hastalardan kan örnekleri istenmekte ve laboratuvar analizleri incelenmektedir. Hastalara ait bu veriler incelendiğinde nötrofil sayısı, trombosit sayısı, lökosit sayısı, hemoglobin, kan üre azotu, kreatinin, AST, LDL ortalama değerleri arasında PPİ kullanan ve kullanmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Ancak ALT ve GGT değerleri PPİ kullanmayan grupta istatistiksel olarak daha yüksektir ($p<0.05$) (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2. PPİ kullanan ve kullanmayan hastalarda laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	PPİ kullanan grup	PPİ kullanmayan grup	p
Nötrofil sayısı $10E3/uL$, ortalama (min-max)	2.513 (1.1-4.9)	2.772 (1.3-4.6)	0,310
PLT (Trombosit) $10.e3/uL$, ortalama (min-max)	151.98 (120-189)	153.92 (123-191)	0.794
WBC (Lökosit) $x10.e3/uL$, ortalama (min-max)	5.36 (3.3-8.3)	5.61 (3.6-7.5)	0,324

Değişkenler	PPI kullanan grup	PPI kullanmayan grup	p
HGB (Hemoglobin), ortalama g/dl, (min-max)	10.72 (7.7-14.20)	10.49 (7.8-14.4)	0,470
BUN (Kan üre azotu) ortalama mg/dl, (min-max)	18.55 (11-47)	17.8 (11-33)	0.935
Kreatinin ortalama mg/dl, (min-max)	0.75 (0.25-1.88)	0.85 (0.16-3.35)	0.648
AST ortalama U/L, (min-max)	56.98 (8-544)	65.16 (12-268)	0.072
ALT ortalama U/L, (min-max)	29.26 (3-218)	49.2 (9-226)	0.011
GGT ortalama U/L, (min-max)	137.32 (17-1153)	246.68 (11-1329)	0.032
LDL ortalama U/L, (min-max)	409.96 (84.5-2678)	527.43 (147.7- 1968)	0.159

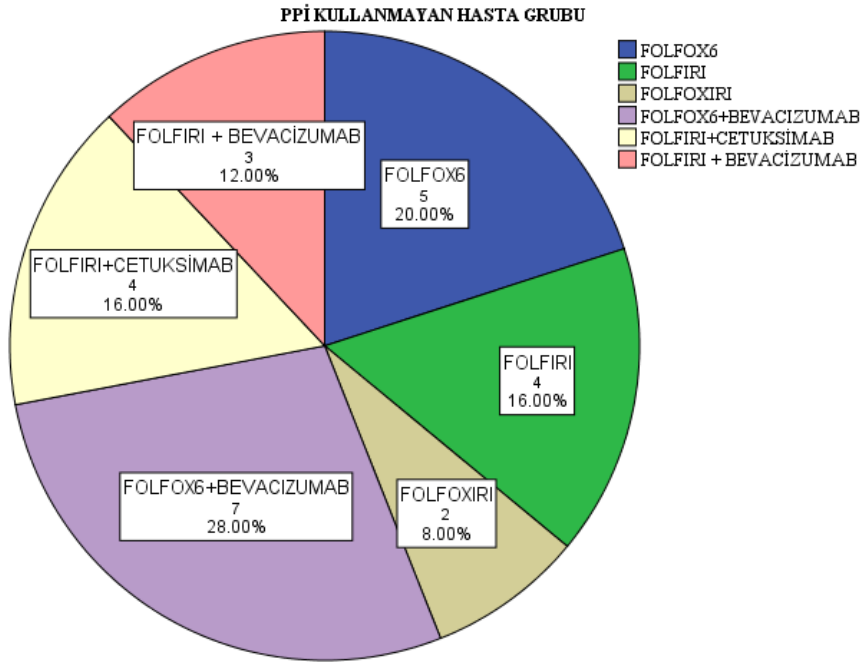
Tüm hastaların almış oldukları kemoterapi türü açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,386). FOLFIRI+BEVACIZUMAB grubu tüm hasta gruplarının %25.58'sini temsil etmektedir (Şekil 4.1).



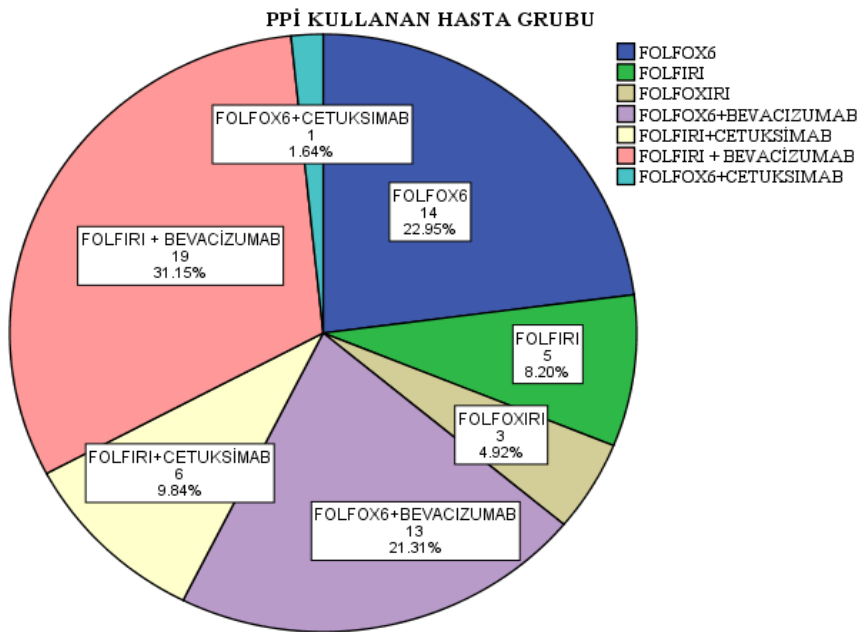
Şekil 4.1. 5-Fluorourasil içeren kemoterapi rejimlerinin yüzdelik dağılımı.

PPI kullanmayan hasta grubunda 5-Fluorourasil içeren rejimler çoktan aza doğru Folfox6+Bevacizumab (%28), Folfox6 (%20), Folfırı (%16), Folfırı+Cetuksimab (%16), Folfırı+Bevacizumab (%12), Folfoxırı (%8)'dir (4.2).

PPI kullanan hasta grubunda 5-Fluorourasil içeren rejimler çoktan aza doğru Folfırı+Bevacizumab (%31,15), Folfox6+Bevacizumab (%21,31), Folfox6 (%22,95), Folfırı+Cetuksimab (%9,8), Folfırı (8,20), Folfoxırı (%4,92)'dir (Şekil 4.3).



Şekil 4.2. PPİ kullanmayan hastalarda 5-Fluorourasil içeren kemoterapi rejimlerinin yüzdelik dağılımı.



Şekil 4.3. PPİ kullanan hastalarda 5-Fluorourasil içeren kemoterapi rejimlerinin yüzdelik dağılımı.

4.2. Farklı hasta gruplarının HPLC analizi ve sonuçlarının karşılaştırılması

PPİ kullanan farklı hasta gruplarında HPLC ile ölçülen PPİ plazma konsantrasyon ortalamaları Çizelge 4.3’de verilmektedir. Buna göre en yüksek kan PPİ düzeylerinin çoktan aza doğru sırasıyla, Pantoprazol (839,88), Omeprazol (1366,92), Esomeprazol (119,90) , Lansoprazol (92,68) kullanan hasta grubunda olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.3. PPİ kullanan hasta alt gruplarındaki PPİ ilaç kan düzey ölçüm sonuçları.

PPİ kan düzeyi (µg/L)	N	Ort ±SS (min-maks)	95% GA
Pantoprazol	24	839,88 ±455,70 (148,32-1650,49)	(647,46-1032,31)
Lansoprazol	15	92,68 ±40,75 (15,84-159,40)	(70,11-115,25)
Esomeprazol	14	119,90 ±74,38 (2,97-281,58)	(76,96-162,64)
Omeprazol	8	1366,92 ±1877,10 (332,76-5901,53)	(-202,38-2936,22)

Ort: Ortalama SS: Standart sapma GA: Güven aralığı

PPİ alan ve almayan hastalarda 5-FU kan düzeyi ölçümlerine bakıldığında PPİ alan grupta 5-FU düzeyi yüksektir ve istatistiksel olarak pozitif ve anlamlı bulunmuştur (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4. PPİ alan ve almayan hastalarda 5-FU kan düzeyinin karşılaştırılması.

Hasta grubu	N	5-FU Ort ±SS (min-maks) (µg/L)	P
PPİ (-)	25	977,28 ± 502,73 (458,17-2213,86)	0.037*
PPİ (+)	61	1810,80±2945,28 (277,06-21785,93)	

Farklı hasta gruplarındaki HPLC ile ölçülen 5-FU düzeylerine bakıldığında en yüksek plazma 5-FU düzey ortalamasının esomeprazol (4046,12 µg/L) alan hastalarda en düşük 5-FU düzey ortalamasının ise PPİ kullanmayan grupta olduğu görülmektedir (977,29

$\mu\text{g/L}$). PPI kullanmayan hastalar ve esomeprazol kullanan hastalar arasında 5-FU kan düzeyleri açısından istatistiksel olarak pozitif ve anlamlı bir fark görülmüştür. Benzer şekilde esomeprazol ve omeprazol kullanan hasta grupları arasında, 5-FU ilaç düzeyleri açısından istatistiksel olarak pozitif ve anlamlı bir fark görülmektedir (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5. Farklı hasta gruplarında 5-FU kan düzeylerinin karşılaştırılması.

Hasta Grupları	N	5-FU Ort $\pm$ SS (min-maks) ($\mu\text{g/L}$)	95% GA	p
1. PPI (-)	25	977,28 $\pm$ 502,72 (458,17-2213,85)	(769,26-1184,8)	1-4 $\rightarrow$ p<0,001** 3-4 $\rightarrow$ p=0,005**
2. Pantoprazol	24	1204,63 $\pm$ 754,83 (277,06-3057,32)	(885,9-1523,4)	
3. Lansoprazol	15	1053,51 $\pm$ 785,19 (355,02-3388,47)	(618,68-1488,34)	
4. Esomeprazol	14	4046,12 $\pm$ 5597,83 (6,46-217,85)	(814,03-7278,2)	
5. Omeprazol	8	1137,31 $\pm$ 232,07 (888,16-1502,32)	(943,3-1331,33)	

Ort: Ortalama SS: Standart sapma GA: Güven aralığı, PPI(-):PPI kullanmayan grup

Çalışmamızda pantoprazol ilaç düzeyi ile 5-FU düzeyi arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r_{\text{spearmen}}=0.719^{**}$, $p<0.001$) (Çizelge 4.6). Diğer PPI gruplarını alan hastalarda bu korelasyona rastlanmamıştır.

Çizelge 4.6. PPI kullanan hastalarda 5-FU ve PPI kan düzey konsantrasyonlarının korelasyonu.

PPI türlerine göre hasta alt grupları	N	PPI Ort $\pm$ SS (min-maks) ($\mu\text{g/L}$)	5-FU Ort $\pm$ SS (min-maks) ($\mu\text{g/L}$)	PPI-5FU r/ p
1. Pantoprazol ilaç düzeyi ($\mu\text{g/ml}$)	24	839,88 $\pm$ 455,7 (148,3-1650,5)	1204,63 $\pm$ 754,83 (277,06-3057,32)	1-5 r= 0,719** p<0,001

PPI türlerine göre hasta alt grupları	N	PPI Ort ±SS (min-maks) (µg/L)	5-FU Ort ±SS (min-maks) (µg/L)	PPI-5FU r/ p
2. Lansoprazol ilaç düzeyi (µg/ml)	15	92,68 ±40,75 (15,8-159,4)	1053,51±785,19 (355,02-3388,47)	2-5 r= 0,223 p=0,423
3. Esomeprazol ilaç düzeyi (µg/ml)	14	119,9 ±74,38 (2,97-281,59)	4046,12±5597,83 (6,46-217,85)	3-5 r= 0,121 p=0,681
4. Omeprazol ilaç düzeyi (µg/ml)	8	1366,9 ±1877,1 (332,7-5901,5)	1137,31±232,07 (888,16-1502,32)	4-5 r= 0,571 p=0,139
5. 5-FU ilaç düzeyi (µg/ml)	61	-	-	-

Ort: Ortalama SS: Standart sapma, **p<0.001

Çalışmamızda pantoprazol kullanan hasta grubunda tedavi sonrası son bir ay içerisinde görülen nötropeni varlığı ve 5-FU konsantrasyonları arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Çizelge 4.7).

Pantoprazol kullanan hasta grubunda aynı zamanda nötropeni varlığı ve PPI ilaç düzeyleri arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Çizelge 4.8).

Çizelge 4.7. Hasta gruplarında son bir ay içerisinde nötropeni varlığı ve 5-FU kan düzey arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.

PPI türlerine göre hasta alt grupları	Son bir ay içerisinde nötropeni varlığı	N	5-FU Ort ±SS (min-maks) (µg/L)	p
PPI (-)	Yok	14	943,86±418,25 (541,42-1788,05)	>0,05
	Var	11	1019,82±612,87	

PPI türlerine göre hasta alt grupları	Son bir ay içerisinde nötropeni varlığı	N	5-FU Ort ±SS (min-maks) (µg/L)	P
			(458,18-2213,87)	
Pantoprazol	Yok	15	790,75±399,65 (277,06-1618,05)	<0,001**
	Var	9	1894,44±708,60 (1083,86-3057,32)	
Lansoprazol	Yok	10	1141,17±940,61 (355,02-3388,48)	>0,05
	Var	5	878,20±331,01 (458,18-1254,48)	
Esomeprazol	Yok	4	8391,30±9702,54 (1078,40- 21785,93)	>0,05
	Var	10	2308,06±1461,18 (646,95-5497,83)	
Omeprazol	Yok	5	1082,73±261,57 (882,16-1502,32)	>0,05
	Var	3	1228,29±178,33 (1037,66-1391,03)	

Ort: Ortalama SS: Standart sapma GA: Güven aralığı **p<0,05

Çizelge 4.8. PPI kullanan hasta gruplarında son bir ay içerisinde nötropeni varlığı ve PPI kan düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.

PPI türlerine göre hasta alt grupları	Son bir ay içerisinde nötropeni varlığı	N	PPI Ort ±SS (min-maks) (µg/L)	P
Pantoprazol	Yok	15	683,55±448,47 (148,32-1605,50)	0,021**
	Var	9	1100,47±350,50 (560,7-1650,50)	
Lansoprazol	Yok	10	91,85±37,36 (23,01-151,95)	0,759
	Var	5	93,34±51,64 (15,84-159,40)	
Esomeprazol	Yok	4	71,67±60,96 (2,96-136,31)	0,121

	Var	10	139,19±72,83 (58,46-281,58)	
Omeprazol	Yok	5	1788,65±2334,07 (357,20-5091,53)	0,655
	Var	3	664,03±500,88 (332,78-1240,25)	

Ort: Ortalama SS: Standart sapma, * $p<0,05$

Kruskalwallis test analizi yapıldığında, PPI kullanan hastalarada kemoterapi kür rejimine göre 5-FU kan düzeyi farklılık göstermektedir ($p<0,01$). PPI alan hastalarda kemoterapi rejimlerinin alt gruplarına göre 5-FU kan düzeyinin karşılaştırılması Çizelge 4.9'da gösterilmiştir. Buna göre oluşan bu farklılık daha çok ikili kemoterapi rejimleri ile üçlü kemoterapi rejimleri arasında olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.9. PPI kullanan hastalarda farklı kemoterapi rejimlerine göre 5-FU kan düzeylerinin karşılaştırılması.

Kemoterapi rejimi	N	5-FU Ort ±SS	4	5	6
1. FOLFOX6	14	828,62±464,83	0,022*	0,008*	
2. FOLFIRI	5	713,45±328,64	0,016*	0,018*	0,005*
3. FOLFOXIRI	3	770,181±368,87		0,039*	0,031*
4. FOLFOX6+BEVACİZUMAB	13	1388,73±647,88			
5. FOLFIRI+CETUKSİMAB	6	2300,41±1127,56			
6. FOLFIRI + BEVACİZUMAB	19	3176,30±4958,39		0,002*	
7. FOLFOX6+CETUKSİMAB	1	773,90			

Ort: Ortalama SS: Standart sapma, * $p<0,05$

Kemoterapi kür sayısı ve kan 5-FU düzeylerinin karşılaştırılmalı analizi yapıldığında; PPI kullanan hasta grubunda kür sayısı ve 5-FU kan düzeyi arasında istatistiksel olarak pozitif ve anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p=0,05$) (Çizelge 4.10). Alt grup analizinde ise 1-6, 1-7, 2-6, 2-7'inci kürler ve 5-FU konsantrasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gözlenmiştir ($p_{1-6}=0,009$, $p_{1-7}=0,042$, $p_{2-7}=0,013$, $p_{2-6}=0,004$). PPI kullanmayan grupta ise kür sayıları ve 5-FU konsantrasyonu arasında istatistiksel olarak bir farklılık görülmemiştir ($p<0,05$).

Çizelge 4.10. PPI kullanan ve kullanmayan grupta kemoterapi kür sayılarına göre 5-FU kan konsantrasyon düzeylerinin HPLC analiz sonuçları.

Değişken	Kür sayısı	N	5-FU (µg/L), Ort±SS	p
PPI Kullanmayan grup	1	4	865,23±416,93	0,837
	2	8	958,68±462,94	
	3	5	1127,76±709,91	
	4	2	897,92±504,16	
	5	4	1148,54±643,42	
	6	1	678,70	
	7	1	594,25	
PPI kullanan grup	1	8	3210,67±7509,9	0,05** 1-6→P=0,009 1-7→ P=0,042 2-7→ P=0,013 2-6→P=0,004
	2	13	1492,39±2358,92	
	3	16	1389,86±1184,29	
	4	8	1368,82±565,00	
	5	2	1394,76±141,03	
	6	9	2033,94±1010,05	
	7	4	2578,61±783,44	
	8	1	773,90	

Hasta gruplarının, 5-FU plazma konsantrasyon aralıklarına göre sınıflandırılması Çizelge 4.11’de verilmiştir. Buna göre PPI almayan hasta grubunun hiçbirinde 5-FU düzeyi 2200 µg/L konsantrasyonunun üzerine çıkmamıştır. Alt grup analizine bakıldığında, Esomeprazol kullanan dört hastada 5-FU plazma düzeyi 3500’ün çıktığı bu hastalardan iki tanesinde ise, 5-FU plazma düzeyi 3700 µg/L üzerine çıktığı kaydedilmiştir. Toplam sekiz hastada 5-FU düzeyi <500 µg/L’de kalmış olup bu hastaların 4 tanesi Pantoprazol, 3 tanesi Lansoprazol almakta olduğu görülmektedir. Esomeprazol ve omeprazol alan hastaların hiçbirinde 5-FU düzeyi 500µg/L altına düşmemiştir. PPI kullanmayan hastaların %52’sinde 5-FU düzeyi 500-1000 µg/L arasındayken PPI kullanan hastaların %26,2’sinde bu aralıkta görülmüştür.

Çizelge 4.11. Hasta gruplarının 5-FU plazma konsantrasyon aralıklarına göre sınıflandırılması.

5-FU Doz aralığı µg/L		Hasta grupları					Toplam
		PPİ(-)	P	L	E	O	
<500	N	1	4	3	0	0	8
	%Toplam	1,2	4,7	3,5	0,0	0,0	9,3
500-1000	N	13	7	5	1	3	29
	%Toplam	15,1	8,1	5,8	1,2	3,5	33,7
1000,1200	N	4	4	2	3	2	15
	%Toplam	4,7	4,7	2,3	3,5	2,3	17,4
1200-1500	N	4	4	3	1	2	14
	%Toplam	4,7	4,7	3,5	1,2	2,3	16,3
1500-1800	N	1	2	1	2	1	7
	%Toplam	1,2	2,3	1,2	2,3	1,2	8,1
1800-2200	N	2	1	0	1	0	4
	%Toplam	2,3	1,2	0,0	1,2	0,0	4,7
2200-2500	N	0	0	0	1	0	1
	%Toplam	0,0	0,0	0,0	1,2	0,0	1,2
3000-3500	N	0	2	1	1	0	4
	%Toplam	0,0	2,3	1,2	1,2	0,0	4,7
3500-3700	N	0	0	0	2	0	2
	%Toplam	0,0	0,0	0,0	2,3	0,0	2,3
>3700	N	0	0	0	2	0	2
	%Toplam	0,0	0,0	0,0	2,3	0,0	2,3

5. TARTIŞMA

Kanser kemoterapisinde mevcut tedavi seçeneklerinin sayısı son yıllarda hızla artmıştır, ancak bu alan tarihsel olarak vücut büyüklüğü ölçümlerine (mg) dayalı bireyselleştirilmiş ilaç dozuna yönelik eski bir yaklaşıma dayanmaktadır. Bunun nedeni, böbrek fonksiyonu ve enerji harcaması dâhil olmak üzere, ilacın atılmasından sorumlu olan birçok fizyolojik parametrenin ölçümlerinin BSA kullanılarak normalleştirilebileceğinden ileri gelmektedir. (Veal, Coulthard ve Boddy, 2003). Ancak bu yaklaşım ile ilaç-ilaç etkileşiminin, ilaç düzeyi üzerisine etkisini gözlemlemek, değerlendirmek ve bu doğrultuda farklı dozlama yaklaşımları geliştirerek kemoterapiyi bireyselleştirmek son derece güçtür (Ratain, Schilsky, Conley ve Egorin, 1990). Sitotoksik ilaçlara verilen terapötik yanıtın ölçümü son derece güçtür çünkü dozlama ile beklenen anti-tümör etkisi arasında genellikle önemli bir zaman aralığı vardır (Ratain, 1990). Bunun yanında tümör dokusunda bulunan ilaç konsantrasyonu ve ilaç yarı ömrü tümör yanıtının net bir göstergesi olmamakla beraber tümör kütleindeki ilaç miktarının homojen olması olası değildir (Michael ve Doherty, 2005).

Gastrointestinal kanserlerin temel ilaçlarından biri olan 5-FU dozaj ayarlaması yapılırken birçok antineoplastik ajanda olduğu gibi BSA temel alınmaktadır. 5-FU tedavisinde konvansiyonel dozlama yaklaşımı benimsenmesine rağmen, bilimsel geçerliliğe dayanmamaktadır, çünkü tolere edilebilen maksimum doz erken faz klinik çalışmalarla belirlenmiştir. BSA'ya dayalı dozlama ile plazma 5-FU seviyelerinde 100 kata kadar değişebilen dalgalanmalar gözlemlenmiştir (Baker, 2002; Fety, 1998; Undevia, 2005).

İlacın plazmadaki konsantrasyonu her zaman tümör cevabını yansıtmayabilir çünkü tümör dokusundaki ilaç yoğunluğu birçok faktöre bağlıdır. Ancak tedavi optimizasyonu için biyopsi ile tümör ilaç konsantrasyonunu ölçmek hasta ve sağlık hizmet sağlayıcıları açısından ekonomik ve güvenli değildir. Ancak ilacın farmakokinetiği (PK) ve farmakodinamiği (PD) arasındaki güçlü ilişki bir başka deyişle, ilacın farmakokinetik karakteri ve tedaviye karşı bireyin verdiği yanıt arasında güçlü bir ilişkinin olması, ilaç düzey takibini mümkün kılar. 1970'lerde Hillcoat ve arkadaşları, gastrointestinal sistem (GI) kanserli hastalarda 5-FU plazma konsantrasyonları ile tümör yanıtı arasındaki yakın ilişkiyi bildirmesiyle 5-FU'nun PK bazlı doz ayarı çalışmaları büyük bir ivme kazanmıştır (Hillcoat, 1978). Hillcoat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 5 günlük sürekli infüzyon şeklinde 1200 mg/m²/gün dozunda 5-FU uygulanan hastaların plazma 5-FU konsantrasyonları ölçüldü ve hastalar arasında büyük farklılıklar gösterdiği bulundu. Bu, 5-

5-FU plazma maruziyeti ile klinik aktivite arasındaki ilişkiyi belgeleyen ilk klinik kanıttı. 5-FU farmakokinetiği ve tedaviye yanıt arasındaki ilişki, Seitz ve arkadaşları tarafından haftalık 5-FU 15 mg IV bolus enjeksiyonu alan Gastrointestinal kanserli 13 hastada araştırıldı ([Seitz, 1983](#)). Seitz ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmada; 5-FU'nun IV bolus enjeksiyonundan sonra 5-FU'nun plazma klirensi hastalar arasında büyük farklılıklar gösterdi ve 5-FU klirensinin tümör yanıtı alınamayan hastalarda daha fazla olması 5-FU'nun farmakokinetik ve farmakodinamik ilişkisine açıklık getirdi.

BSA ve 5-FU farmakokinetiği arasındaki potansiyel ilişki Gamelin ve çalışma arkadaşları ([E. Gamelin, 1999](#)) ve Milano ve arkadaşları ([Milano, 1992](#)) tarafından da araştırılmıştır. Gamelin ve arkadaşlarının 81 metastatik kolorektal kanser (mCRC) tanısı almış hastalarda yaptığı çalışmada BSA ve 5-FU klirensi arasında bir korelasyon olmadığı gösterilmiştir.

Yoshida ve meslektaşlarının yaptığı çalışmada mCRC'li 19 hastada 5-FU dozu ile toksisite derecesi arasındaki potansiyel ilişki değerlendirilmiştir ([Yoshida, 1990](#)). Çalışmaya dahil edilen hastalara 190-600 mg/lık bir dozda sürekli IV 5-FU infüzyonu uygulanmış ve 5-FU'ya bağlı bulantı, kusma, dermatit vb. toksisiteleri gösteren 9 hastada 5-FU serum konsantrasyonu 2 kat yüksek bulunmuştur. 5-FU serum konsantrasyonu ve toksisite arasındaki korelasyon diğer birçok çalışmaya da konu olmuştur ([E. C. Gamelin, 1996](#); [Wihlm, Leveque, Velten ve Klein, 1993](#)).

29 baş boyun kanseri hastası ile yapılan PK/PD ilişkileri konu alan diğer bir çalışmada ise; 2-6. günlerde 1.000 mg/m²/24 saat 5-FU sürekli infüzyon sisplatin ile beraber uygulanmış ve EAA ile 5-FU toksisitesi arasındaki incelenmiştir ([Thyss, 1986](#)). Bu çalışmada; mukozit myelosupresyon ve diyare ile 5-FU maruziyeti arasında yakın bir korelasyon bulunmuştur.

5-FU'nun PK ve PD ilişkisinin kanıtlanmasıyla PK temelli doz ayarlama stratejileri oluşturulmuştur. Santini ve arkadaşları, sisplatin ile birinci basamak kemoterapiye ek olarak 5 günlük 5-FU sürekli infüzyonu alan baş ve boyun skuamöz hücre karsinomlu 170 hastada 5-FU EAA'sını belirlemiştir ([Santini, 1989](#)). Hastalar tedavi dozunun EAA kalan alana göre belirlendiği grup ve konvensiyonel dozlama alan grup şeklinde iki gruba ayrılmıştır. 81 hastada (EAA kalan alana göre dozlanan 2. kolda), döngünün ikinci yarısında 5-FU dozunun azaltılıp azaltılmayacağına karar vermek için ilk 3 gün boyunca (EAA 0-3 gün) 5-FU EAA'sı gerçek zamanlı olarak analiz edilmiştir. İkinci koldaki 81 hastanın 40'ında doz azaltılmasına gidilmiştir ve tedavi yanıtının konvensiyonel dozlamaya göre arttığı ve toksisitenin ilk tedavi koluna göre %12 civarında azaldığı

gözlenmiştir. Bu çalışma, PK tabanlı bir yaklaşımın 5-FU tabanlı kemoterapinin klinik etkinliğini etkili bir şekilde artırabileceğini ve toksisiteyi azaltabileceğini göstermiştir.

Gamelin ve meslektaşları tarafından yapılan faz II çalışmasında da, mCRC'li 152 hastada plazma ilaç seviyelerine dayalı 5-FU doz ayarlamasının kullanımını araştırılmıştır ([E. Gamelin, 1998](#)). Başlangıç dozu için, haftalık 8 saatlik 5-FU 1.300 mg/m² infüzyonu uygulanmıştır ve 5-FU dozu, optimal terapötik bir hedef olan 2000 ila 3000 µg/L (20–24 mg•35;h/L EAA alana karşılık gelen) ulaşmak amacıyla plazma seviyelerine göre haftalık olarak ayarlanmıştır. 152 hastalık grupta sadece 6 hastada; 1300 mg/m²'lik ilk 5-FU dozu ile istenilen plazma seviyelerine ulaşılabilmiştir. Kalan 124 hasta istenilen düzeye ulaşmak için ek dozlama gerekmiştir. Ek dozlama uygulanan hastaların 14 tanesinde ise 3000 µg/L olan terapötik hedefin üstüne çıkılmış ve doz azaltılması yönünde tedavi tekrar düzenlenmiştir.

Benzer bir klinik çalışma, Fety ve arkadaşları tarafından 100 mg/m² sisplatin ve 1000 mg/m²/gün sürekli infüzyon 5-FU uygulanan baş ve boyun kanserli hastalarda PK kılavuzlu doz ayarlamasının klinik önemini değerlendirmek için randomize çok merkezli olarak yürütülmüştür ([Fety, 1998](#)). Hastalar, 5-FU'nun standart dozuna (BSA kolu) veya 5-FU EAA 0-48 saate (PK kolu) göre 5-FU doz ayarlamasına randomize edilmiştir. Nötropeni ve trombositopeni insidansı, BSA kolunda tedavi edilen hastalarda PK kolunda tedavi edilenlere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlenmiş ve PK kolundaki hastalarda mukozit görülmezken BSA kolunda %5.1'lik mukozit insidansı gözlenmiştir. Bu çalışma, 5-FU'nun PK kılavuzluğunda dozlanmasının potansiyel klinik yararını gösteren ilk randomize yürütülen ilk çalışmadır.

Bir faz II çalışmasında, Ychou ve meslektaşları tarafından, mCRC hastalarında infüzyon LV5FU2 (Lökoverin 200 mg/m²/gün, ardından 5FU 400 mg/m²/gün bolus ve 2 haftada bir 2 ardışık gün boyunca 22 saatlik sürekli 5-FU 600 mg/m²/gün infüzyonu) rejimi uygulanan hastalarda; PK kılavuzluğunda 5-FU doz ayarlamasının uygulanabilirliğini araştırmışlardır ([Marc Ychou, 2003](#)). Hastalar ilk kürlerinde standart LV5FU2 tedavisi almıştır. Bu hastalardan 3. derece veya daha şiddetli toksisite gözlenmeyenlerde 5-FU'nun EAA'na göre doz eskalasyon şeması baza alınarak hasta dozları düzenlenmiştir ([M Ychou, 1999](#)). Çalışmaya göre 53 hasta arasından 46 hasta ikinci kürlerinde EAA kalan alana göre 5-FU doz arttırımına gidilmiştir. Bu çalışmada ilk kez; 5-FU infüzyon dozunun EAA'a dayalı önceden tanımlanmış bir algoritma kullanılarak ayarlanabileceğini göstermiştir.

Gamelin ve arkadaşları; 1500 mg/m²/hafta dozda 8 saatlik 5-FU infüzyonu alan mCRC'li hastalarda geniş kapsamlı, prospektif, çok merkezli, faz III randomize çalışmayı yürütmüşlerdir ([Gamelin, 2008](#)). A kolunda hastalara her kürde standart 1500 mg/m²/hafta dozda 8 saatlik 5-FU infüzyonu uygulanırken; B kolundaki hastalarda doz ayarlaması ikinci kürü takiben; bir FU doz ayarlama algoritmasını takiben haftalık plazma konsantrasyon ölçümlerinin sonuçlarına göre hesaplanmıştır. B kolundaki hastalar için ikinci kürden itibaren uygulanacak 5-FU doz ayarında; C_{ss} durumunda; plazma 5-FU konsantrasyonunun HPLC ölçümü ile hesaplanan 2500-3000 µg/L (20–24 mg•35;h/L EAA alana karşılık gelen) arasında tutulması temel alınmıştır. Standart 5-FU rejimi alan A kolunda 49 hastadan yalnızca 4 tanesinde hedeflenen terapötik düzeylere ulaşılmışken; B kolundaki hastaların %94'ünde istenilen terapötik düzeyler sağlanmış ve 3 aylık tedaviden sonra ortalama 5-FU dozu oluşturulan algoritmaya göre 1790 mg/m²/hafta (765 ila 3300 mg/m²/hafta aralığında) olarak düzenlenmiştir. A kolundaki hastaların 5 tanesinde ise toksik seviyelere ulaşılmıştır ve mecburi olarak 5-FU dozları 1000 mg/m²/hafta olarak düzenlenmiştir. Randomize olarak yürütülen bu çalışmada ORR ile 5-FU plazma seviyelerinin körele olduğu gösterilmiştir ve PK temelli doz ayarlanan grupta; standart gruba göre önemli ölçüde daha yüksek bir ORR gözlenmiştir (%33.6'ya karşı %18.3). Ayrıca hastaların bir yıllık ve iki yıllık sağkalım oranları PK temelli doz ayarlanan grupta anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Toksisiteler ise standart tedavi kolunda tedavi edilen hastalarda PK koluna göre önemli ölçüde daha sık ve şiddetli olduğu gözlenmiştir. Bu çalışma, mCRC hastalarının tedavisi için klinik uygulamada bireysel olarak PK kılavuzluğunda 5-FU doz ayarlamasının uygulanabilir olduğunu ilk kez gösterdiği için oldukça önemlidir.

Captain ve meslektaşları, PK kılavuzlu 5-FU doz ayarlamasının FOLFOX6 (Lökoverin 200 mg/m²/gün, Oksaliptatin 85 mg/m²/gün ardından 5FU 400 mg/m²/gün 5-FU bolus uygulaması takiben takiben 46 saat uzun infüzyon 2500 mg/m² 5-FU), kemoterapisinin etkinliği ve toleransı üzerindeki değerini incelemek için prospektif bir faz II çalışması gerçekleştirdi ([Olivier Capitain, 2012](#)). Çalışmada mCRC tanısı almış 118 hasta'da PK kılavuzlu doz ayarlaması yapılırken; 39 mCRC tanısı almış hastada BSA temelli doz ayarlaması yapılmıştır. Her iki grupta da 5-FU uzun infüzyon dozu başlangıçta 2500 mg/m²/gün olarak verilmiş ancak PK kolunda 5-FU dozu 2500-3000 µg/L (20–24 mg•35;h/L EAA alana karşılık gelen) olacak şekilde plazma C_{ss}'e göre düzenlenmiştir. PK kolundaki dozlar aynı çalışma ekibinin 2008'deki oluşturdukları algoritmaya göre

düzenlenmiştir ([Gamelin, 2008](#)). Çalışma sonucunda 3. derece veya daha şiddetli toksisite insidansı (diyare, mukozit, nötropeni, trombositopeni) PK kılavuzlu dozlanan grupta, BSA grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Aynı şekilde ORR (%69,7'ye karşılık %46) ve genel sağkalım (OS) 'da (28 aya karşılık 22 ay) PK kılavuzlu 5-FU dozlaması uygulanan grupta daha yüksekti. Bu, PK dozunu 5-FU'nun geleneksel BSA dozlaması ile doğrudan karşılaştıran randomize bir çalışma olmasa da, daha modern bir FOLFOX rejiminde de PK temelli bir dozlama yaklaşımının klinik açıdan önemini göstermektedir.

Çizelge 5. 1. Eğri altında kalan alana karşılık gelen plazma konsantrasyonuna göre 5-FU doz ayarlama çizelgesi ([Gamelin, 2008](#))

Toksosite yokluğunda			Toksosite varlığında
FU Plazma Konsantrasyonu (µg/L)	AUC (mg.h.L ⁻¹)	5-FU Doz ayarlaması (±% Önceki doz)	Grade II toksisite: doz 200 mg azaltıldı Grade III toksisite: 1 hafta ara, ardından doz 300 mg azaltıldı
<500	<4	+70	
500,1000	4-8	+50	
1000,1200	8-10	+40	
1200,1500	10-12	+30	
1500,1800	12-15	+20	
1800,2200	15-18	+10	
2200,2500	18-20	+5	
2500,3000	20-24	Değişmez	
3000,3500	24-28	-5	
3500,3700	28-31	-10	
>3700	>31	-15	

Gamelin ve Capita'in çalışmaları bizim çalışmamızdan farklı olarak hasta dozları PK temel alınarak düzenlenmiştir. Gözlemsel olarak yürüttüğümüz bu tez çalışmasında ilaç dozlarına müdahale edilmemiş olup konvansiyonel olarak kemoterapisi düzenlenen hastalar dâhil edilmiştir.

Gamelin'in 5-FU doz algoritmasına göre çalışma sonuçları yorumlandığında hastaların hiçbirinde 2500-3000 µg/L aralığında 5-FU plazma değerine ulaşamamıştır. Ancak hastaların beş tanesinde nispeten ılımlı (1800-2200, 2200-2500 µg/L) 5-FU düzeyleri gözlemlenmiştir. Çalışmamızdan elde edilen bu veriler 5-FU'nun BSA bazlı dozlama rejimleriyle istenilen terapötik hedeflere ulaşmasının zorluğunu destekleyici niteliktedir.

Proton-pompa-inhibitörleri sıklıkla antikanser ilaca bağlı gastrointestinal semptomların tedavisi için reçete edilir ve gerek emilim düzeyinde gerek protein ekspresyonu düzeyinde etki ederek ilaç düzeyini değiştirebilir. Protein ekspresyonu ve absorpsiyon bazında ilaç etkileşmesinin yanında PPI'lar tümör mikroçevresindeki pH'ı değiştirerek ilacın duyarlılığını etkileyebilirler. Kanser hücreleri benzersiz pH gradiyentini koruma eğilimindedirler ve normal dokularla karşılaştırıldığında hücre dışı olarak daha asidik ve hücre içi daha alkalidir ([J Reshkin, A Cardone ve Harguindey, 2013](#); [Neri ve Supuran, 2011](#)). Ayrıca, tümör mikroçevresi, çeşitli kemoterapötik ajanların aktivitelerini tümör dokusu içerisine girmesi engelleyerek veya MDR gibi ilaç direnci proteinlerin ekspresyonunun indüklenmesi aracılığıyla ilaç yanıtında direnç ve başarısızlığa aracılık edebilir ([Correia ve Bissell, 2012](#)). Yapılan bir çalışmada PPI'ların kolon hücrelerindeki asidifikasyonu engellediği ve böylece 5-FU'nun intrasellüler alandan P-gp aracılığı ile kaçışının azaltılarak, 5-FU duyarlılığını ve hücre ölümünü arttırdığı göstermiştir ([Luciani, 2004](#)). PPI'ların ABCB1 (P-gp) ve ABCG2 'nin potansiyel inhibitörü olabileceği gösterilmiştir ([Pauli-Magnus, 2001](#); [Suzuki, 2009](#)). Ancak birçok farklı ABC proteininin direnç mekanizmasına aracılık ettiği 5-FU ile eş zamanlı PPI kullanımının 5-FU kan düzeyleri üzerine etkisi klinik olarak araştırılmamıştır. Bu nedenle literatüre kazandırılacak olan ilk bulgular niteliğindedir.

PPI'leri gibi mide asit salgısı düzenleyen ilaçların 5-FU düzeyine etkisi incelenmemiştir ancak PPI'lerinin antineoplastikler ile etkileşimini konu alan farklı çalışmalar mevcuttur. PPI'lerinin MTX ile etkileşiminin organik anyon taşıyıcılar aracılığıyla olduğu ve bu nedenle renal eliminasyonun gecikmiş olduğu düşünülmüştür ([Chioukh, 2014](#)). Bunun yanında PPI'ların palbociclib, kabesitabin ile olan etkileşiminin ise absorpsiyon temelinde olabileceği kanısına varılmıştır ([Del Re, 2021](#); [Kitazume, 2022](#)). Yapılan farklı bir çalışmada ise FOLFOX ve CAPEOX alan hastalarda PPI'lerinin 3 yıllık hastaliksız sağkalım üzerine etkisi incelenmiştir ([Wong, 2019](#)). CapeOx ile tedavi edilen CRC hastalarında nüksüz sağkalımı olumsuz etkilediğini ancak FOLFOX alan hastalar arasında anlamlı bir etkinin bulunmadığı tespit edilmiştir.

Çalışma sonuçlarına göre PPI kullanmayan hastaların hiçbirinde 1800-2200 µg/L'nin üzerine çıkılmamıştır. PPI kullanan dört hastada ise 5-FU plazma konsantrasyonu >3700 µg/L'nin üzerine çıkmıştır (Bkz Çizelge 4.10). PPI kullanan hasta grubunda 5-FU düzeyi %85 civarında artış göstermiştir (Bkz Çizelge 4.10). Yapılan çalışmalarda 5-FU kan düzeyinin tümör cevabını yansıttığı için PPI kullanımının mCRC'li hastalarda tümör cevabı

üzerinde olumlu etki oluşturabileceği düşünülmüştür. Çünkü PPI kullanmayan hastaların tamamında istenilen terapötik aralığa ulaşamamıştır (Bkz Çizelge 4.10). PPI kullanan hastalarda, 5-FU düzeylerinde görülen bu değişim direnç gelişimine aracılık eden ABCB1, ABCG2 gibi dışa akış proteinlerinin PPI aracılı inhibisyonunun aracılık edebileceği gibi gibi tümör mikroçevresindeki ve tümör intrasellüler ortamdaki pH değişiminden de kaynaklanabilir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre esomeprazol kullanan hasta grubunda ortalama 5-FU kan düzeyi, PPI kullanmayan hasta grubuna göre yaklaşık dört kat artış göstermiştir (Bkz. Çizelge 4.5). 5-FU doz algoritmasına göre (Bkz. Çizelge 5.1) ise %15 doz azaltılmasına gerektiren tek hasta grubu Esomeprazol'dür. Esomeprazol proton pompasını lansoprazol, pantoprazol ve omeprazole göre daha güçlü inhibe ettiği bilinmektedir ([Röhss, 2004](#)). Esomeprazol kullanan hastalarda görülen yüksek 5-FU kan düzeyleri, güçlü proton pompa inhibitör etkisine benzer şekilde tümör dokusunda da protein ekspresyonu üzerindeki güçlü etkisinden ileri gelebilir. Ortalama 5-FU düzeylerinin Esomeprazol kullanan hasta grubunda Lansoprazol kullanan gruba göre 3,8 kat, Omeprazol kullanan gruba göre 3,5 kat, Pantoprazol kullanan hasta grubuna göre 3,3 kat civarında fazla bulunması tümör dokusunda da gen ekspresyonuna diğer PPI'lerden daha güçlü etki edebileceği fikrini desteklemektedir.

Esomeprazol kullanan hastalarda 5-FU ve PPI düzeyi korelasyon analizinde ise istatistiksel olarak bir anlamlılık bulunmamıştır. Bunun nedeni aç olarak alınan PPI zamanının hastalar arasında oldukça değişkenlik göstermesi dolayısıyla HPLC analizlerinde pik alanlarının daha düşük çıkması ve Esomeprazol kullanan hasta grubunun sayı olarak az olmasından (n=14) kaynaklanabilir. Bu nedenle korelasyon analizi temel alınarak esomeprazol ve 5-FU arasındaki olası ilaç-ilâç etkileşimini dışlanamamaktadır ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Lansor kullanan hastalarda 5-FU düzeyi PPI kullanmayan gruba göre %7 daha fazla olsa da 5-FU düzeyinde değişim diğer PPI gruplarına göre oldukça minimal seyretmiştir. Lansor kullanan hastaların yalnızca birinde plazma 5-FU konsantrasyonu 1800 µg/L'nin üzerine çıkmıştır. Lansoprazol 5-FU düzeyi üzerine etkisi tolere edilebilir görülmekle beraber istenilen plazma 5-FU düzeylerine hiçbir hastada ulaşamamıştır.

Pantoprazol kullanan hastalarda ise plazma 5-FU düzeyleri PPI kullanmayan gruba göre %23 civarında artış göstermiştir. Buna ek olarak, pantoprazol kullanan hastalarda 5-FU ilaç düzeyi ile PPI düzeyi arasında da korelasyon olduğu görülmüştür. Pantoprazol kullanan hastalardaki 5-FU ve PPI ilaç düzeylerindeki artış ile son bir ay içerisindeki nötropeni varlığı arasında da anlamlı bir ilişki bulunmuştur. 5-FU düzeyindeki artış

esomeprazol kullanan gruba göre daha ılımlı seyretmesine rağmen ilaç düzeyi ve 5-FU arasındaki güçlü korelasyon olası bir ilaç-ilâç etkileşimi düşündürmektedir.

Kolon kanseri hücre hattında yapılan çalışmada Lansoprazol'ün Omeprazol ve Pantoprazol'e göre P-gp'yi daha güçlü inhibe ettiği gösterilmiştir ([Pauli-Magnus, 2001](#)). Çalışmamızda protein ekspresyonu analizi yapılamamıştır bu nedenle farklı PPI'lerinin P-gp veya ilaç taşınmasından sorumlu olan diğer proteinler üzerindeki etkilerinin, gen ifadesi temelinde karşılaştırılması doğru bir yaklaşım olmaz. Ancak Pantoprazol ve Lansoprazol kullanan hastalardaki 5-FU plazma düzeylerindeki farklılıklar, bu iki grubun tümör dokusundaki gen ifadesi üzerinde farklı etkileri olabileceği sorusunu akla getirmektedir.

Pantoprazol pKa₂ değerinin diğer PPI'lerine göre daha düşük (yaklaşık $\approx 0,6$) olduğu ve bu nedenle kanaliküllerdeki ilaç aktivasyonu için daha uzun zaman gerektiği dolayısıyla da etkinin başlama süresinin daha uzun olduğu bilinmektedir ([Shin ve Kim, 2013](#)). Ancak aktivasyon için gereken bu uzun süre Pantoprazol'e proton pompasının farklı iki bölgesinden bağlanabilmesi için zaman verir, etki hızlı başlamamasına rağmen etki süresinin uzamasını sağlar. Pompanın farklı iki bölgesinden (sistein bölgeleri, CYS813 ve CYS822) bağlanan tek PPI ise pantoprazol'dür. P-gp moleküler yapısında da sistein kalıntıları mevcuttur ([Loo ve Clarke, 1999](#)). Bu durum tıpkı proton pompasında olduğu gibi Pantoprazol'ün farklı sistein kalıntılarına etki edebileceği ve böylece protein düzeyindeki etki süresinin artmış olabileceğini düşündürmüştür. Bunun yanında, tümör dokusunun heterojen doğası gereği, hücre hattı çalışmalarından elde edilen sonuçların klinik ortamdaki yansması farklılık gösterebilir.

Omeprazol kullanan hasta grubunda PPI almayan hasta grubuna göre 5-FU düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen yaklaşık % 14 artmıştır, ancak omeprazol kullanan hasta sayısı tüm grupların temsil ettiği hasta sayılarından azdır (n=8). Bu nedenle omeprazol altgrubunun diğerler grupları ile karşılaştırılması güçtür. Tıpkı lansoprazol grubunda olduğu gibi hiçbir hastada 5-FU kan düzeyi 1800 µg/L'nin üzerine çıkmamıştır.

Çalışmamızda sağkalım analizi yapılmadığı için bahsedilen çalışmalara kıyasla sağkalım açısından bir yorum yapılamaz ancak ilaç ilişkili nötropeninin pantoprazol grubunda anlamlı bulunması, olası hematolojik bir ilaç-ilâç etkileşimini güçlü bir kanıt olmamakla beraber dışlamaz. Nötropeni ilişkisi esomeprazol grubunda görülmemiştir, bu duorum hasta gruplarına tedavi süresince Filgrastim gibi granülosit stimüle edici ilaçların (G-CSF) reçete edilmesinden kaynaklı olarak nötrofil sayılarındaki artışından ileri gelebilir.

Nötropeni ve PPİ kullanımı arasındaki ilişkiyi destekleyen ve sağlam temellere dayanan bir yorum yapmak eş zamanlı G-CSF tedavinden dolayı güçtür.

Çalışmamıza göre örneklem alındığı kür sayısı ile 5-FU kan düzeyi de PPİ kullanan grupta anlamlı bulunmuştur ancak hastaların almış oldukları kür sayısındaki artış yani tedavinin devamlılığı ile 5-FU düzeyi yalnızca 2. ve 7. kürler arasında artış göstermiştir. Bu nedenle kür sayısı ile 5-FU düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

PPİ kullanan hastalarda, Bevacizumab gibi anti-anjiyogeneze yönelik bir tedavi uygulanmasının veya Cetuksimab gibi anti-EGFR ajanlarının kullanımının 5-FU düzeylerine üzerine olumlu etkisi olduğu görülmüştür (Çizelge 4.9). Bevacizumab tümör hücrelerinde endotelial proliferasyon ve yeni kan damarlarının oluşumu engellenerek anti-anjiyojenik tedavi sağladığı bilinmektedir. Tümör mikroçevresindeki anjiyogenezin inhibisyonu diğer antineoplastik ajanların tümör dokusunda daha yüksek konsantrasyona ulaşmasına olanak sağlar (Presta, 1997; Yamada, 2013). Yapılan çalışmalarda 5-FU temelli kemoterapi rejimlerine bevacizumab eklenmesinin popülasyon genelinde 5-FU EAA düzeylerini değiştirmedeği ve 5-FU ilişkili yan etki insidansını arttırmadığı gösterilmiştir (Hochster, 2008; Saam, 2011). Çalışmamızda PPİ kullanmayan hasta grubunda bevacizumab veya cetuksimab tedavisinin 5-FU düzeyini etkilememesi önceki çalışma sonuçları ile tutarlıdır. Ancak PPİ kullanan hastalarda 5-FU düzeyindeki artış, eş zamanlı Bevacizumab veya cetuksimab kullanımının PPİ aracılı 5-FU düzey artışını desteklemektedir.

Bu tez çalışmasının bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. PPİ kullanan hasta grubunda PPİ kullanım süreleri ve ilaç alım zamanları randomize edilmemiştir. PPİ grubu ilaçlar yemeklerden yaklaşık 30 dakika önce alınmalıdır ve beslenme alışkanlıkları, öğün zamanları bireysel arası değişkenlik göstermektedir. Çalışmamız gözlemsel olarak yürütülmüştür ve ilaç dozlarına ve zamanına müdahale edilmemiştir. Bu nedenle PPİ ilaç alım zamanı hastalar arasında değişkendir.

Ek olarak kemoterapi kürleri altgruplar olarak randomize değildir ve FOLFOX, FOLFIRI gibi 5-FU'nun dahil olduğu 46 saatlik infüzyon uygulanan tüm kemoterapi rejimleri çalışmaya dahil edilmiştir. Bu nedenle ilaç alım zamanı ve kemoterapi rejimine göre homojenliğin sağlandığı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma’da mCRC’li hastalarda gastrointestinal semptomların tedavisi için reçete edilen PPI’lerin plazma 5-FU düzeyleri üzerine etkisi incelenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre PPI kullanmayan grupta istenilen plazma 5-FU düzeyleri elde edilemediği için, eş zamanlı PPI kullanımının istenilen plazma 5-FU düzeyine ulaşmak için olumlu etkileri olabileceği görülmüştür. Çalışmamızda PPI kullanımı ile 5-FU’nun istenilen terapötik aralığa ulaşması üzerinde olumlu etki sağlamasına rağmen, PPI alan hastalarda 5-FU’nun toksik doza çıkmayacağı garanti edilemez. Tez çalışmamız 86 kişi ile sınırlıdır ve alt gruplar randomize edilerek yapılan daha kapsayıcı ve güvenilir nitelikte üst çalışmalara ihtiyaç vardır.

Esomeprazol’un plazma 5-FU düzeyine etkisi diğer PPI’lere göre daha belirgin olduğu gözlenmiştir ve bunun nedeninin proton pompası üzerindeki güçlü inhibisyona benzer şekilde moleküler düzeyde de olabileceği düşünülmüştür. Pantoprazol grubunda diğer PPI’lerden farklı olarak plazma düzeyi ile 5-FU düzeyi arasında pozitif bir korelasyon görülmüştür. Bu durumun tıpkı proton pompasında olduğu gibi Pantoprazol’un ilaç efflux proteinlerinin sistein kalıntılarına etki edebileceği ve böylece protein düzeyindeki etki süresinin artmış olabileceğini düşündürmüştür.

Tez çalışmamız sonucunda elde edilen bu veriler PPI’ler ile 5-FU arasındaki olası bir ilaç-ilâç etkileşimini doğrultusunda literatüre yapılacak olan ilk katkı niteliğindedir.

KAYNAKLAR

- Äbelö, A., Andersson, T. B., Antonsson, M., Naudot, A. K., Skånberg, I., veWeidolf, L. (2000). Stereoselective metabolism of omeprazole by human cytochrome P450 enzymes. *Drug metabolism and Disposition*, 28(8), 966-972.
- Administration, U. S. F. D. (2012a, 08/03/2012). Drug Approval Package ZALTRAP (ziv-aflibercept). Retrieved from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/125418_zaltrap_toc.cfm
- Administration, U. S. F. D. (2012b, 9/27/2012). Stivarga (regorafenib) Tablets- Drug Approval Package. Retrieved from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203085Orig1s000TOC.cfm
- Allegra, C. J., Rumble, R. B., Hamilton, S. R., Mangu, P. B., Roach, N., Hantel, A., veSchilsky, R. L. (2016). Extended RAS gene mutation testing in metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy: American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion update 2015. *Journal of Clinical Oncology*, 34(2), 179-185.
- Allen, J., veSears, C. L. (2019). Impact of the gut microbiome on the genome and epigenome of colon epithelial cells: contributions to colorectal cancer development. *Genome Medicine*, 11(1), 1-18.
- Amin, M. B., Greene, F. L., Edge, S. B., Compton, C. C., Gershenwald, J. E., Brookland, R. K., . . . Winchester, D. P. (2017). The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(2), 93-99.
- Andersson, T., Bredberg, E., Sunzel, M., Antonsson, M., veWeidolf, L. (2000). Pharmacokinetics (PK) and effect on pentagastrin stimulated peak acid output (PAO) of omeprazole (O) and its 2 optical isomers, S-omeprazole/esomeprazole (E) and R-omeprazole (RO). *Gastroenterology*, 4(118), A1210.
- Arbiser, J. L., Bonner, M. Y., veGilbert, L. C. (2017). Targeting the duality of cancer. *NPJ precision oncology*, 1(1), 1-7.
- Argilés, G., Tabernero, J., Labianca, R., Hochhauser, D., Salazar, R., Iveson, T., . . . Taieb, J. (2020). Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 31(10), 1291-1305.
- Aune, D., Chan, D. S., Lau, R., Vieira, R., Greenwood, D. C., Kampman, E., veNorat, T. (2011). Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ*, 343.
- Aust, S., Obrist, P., Jaeger, W., Klimpfinger, M., Tucek, G., Wrba, F., . . . Thalhammer, T. (2004). Subcellular localization of the ABCG2 transporter in normal and malignant human gallbladder epithelium. *Laboratory Investigation*, 84(8), 1024-1036.
- Bailly, L., Fabre, R., Pradier, C., velannelli, A. (2020). Colorectal cancer risk following bariatric surgery in a nationwide study of French individuals with obesity. *JAMA surgery*, 155(5), 395-402.
- Baker, S. D., Verweij, J., Rowinsky, E. K., Donehower, R. C., Schellens, J. H., Grochow, L. B., veSparreboom, A. (2002). Role of body surface area in dosing of investigational anticancer agents in adults, 1991–2001. *Journal of the National Cancer Institute*, 94(24), 1883-1888.
- Balayssac, D., Authier, N., Cayre, A., veCoudore, F. (2005). Does inhibition of P-glycoprotein lead to drug–drug interactions? *Toxicology Letters*, 156(3), 319-329.
- Baxter, N. N., Kennedy, E. B., Bergsland, E., Berlin, J., George, T. J., Gill, S., . . . Lieu, C. (2022). Adjuvant Therapy for Stage II Colon Cancer: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*, 40(8), 892-910.

- Benson, A. B., Venook, A. P., Al-Hawary, M. M., Arain, M. A., Chen, Y.-J., Ciombor, K. K., . . . Farkas, L. (2021). Colon cancer, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 19(3), 329-359.
- Benvenuti, S., Sartore-Bianchi, A., Di Nicolantonio, F., Zanon, C., Moroni, M., Veronese, S., . . . Bardelli, A. (2007). Oncogenic activation of the RAS/RAF signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies. *Cancer Research*, 67(6), 2643-2648.
- Besancon, M., Simon, A., Sachs, G., veShin, J. M. (1997). Sites of reaction of the gastric H, K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents. *Journal of Biological Chemistry*, 272(36), 22438-22446.
- Beumer, J. H., Chu, E., veSalamone, S. J. (2012). Body-surface area-based chemotherapy dosing: appropriate in the 21st century? *Journal of Clinical Oncology*, 30(31), 3896-3897.
- Biedler, J. L., veRiehm, H. (1970). Cellular resistance to actinomycin D in Chinese hamster cells in vitro: cross-resistance, radioautographic, and cytogenetic studies. *Cancer Research*, 30(4), 1174-1184.
- Biller, L. H., veSchrag, D. (2021). Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *JAMA*, 325(7), 669-685.
- Blondy, S., David, V., Verdier, M., Mathonnet, M., Perraud, A., veChristou, N. (2020). 5-Fluorouracil resistance mechanisms in colorectal cancer: From classical pathways to promising processes. *Cancer Science*, 111(9), 3142.
- Bocci, G., Danesi, R., Di Paolo, A., Innocenti, F., Allegrini, G., Falcone, A., . . . Conte, P. F. (2000). Comparative pharmacokinetic analysis of 5-fluorouracil and its major metabolite 5-fluoro-5, 6-dihydrouracil after conventional and reduced test dose in cancer patients. *Clinical Cancer Research*, 6(8), 3032-3037.
- Bodmer, W. F., Bailey, C. J., Bodmer, J., Bussey, H., Ellis, A., Gorman, P., . . . Scambler, P. (1987). Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. *Nature*, 328(6131), 614-616.
- Botteri, E., Støer, N. C., Sakshaug, S., Graff-Iversen, S., Vangen, S., Hofvind, S., . . . Weiderpass, E. (2017). Menopausal hormone therapy and colorectal cancer: a linkage between nationwide registries in Norway. *BMJ open*, 7(11), e017639.
- Braiteh, F. S., Salamone, S. J., Li, Y., Courtney, J. B., Duda, M., Diamond, S., veMiller, M. C. (2014). Pharmacokinetic (PK)-guided optimization of 5-fluorouracil (5FU) exposure in colorectal cancer (CRC) patients: US-based clinical practices experience. In: American Society of Clinical Oncology.
- Brinkmann, U., veEichelbaum, M. (2001). Polymorphisms in the ABC drug transporter gene MDR1. *The pharmacogenomics journal*, 1(1), 59-64.
- Camilleri, M. (2012). The role of pharmacogenetics in nonmalignant gastrointestinal diseases. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 9(3), 173-184.
- Candeil, L., Gourdiér, I., Peyron, D., Vezzio, N., Copois, V., Bibeau, F., . . . Khan, Q. A. (2004). ABCG2 overexpression in colon cancer cells resistant to SN38 and in irinotecan-treated metastases. *International Journal of Cancer*, 109(6), 848-854.
- Capitain, O., Asevoaia, A., Boisdron-Celle, M., Poirier, A.-L., Morel, A., veGamelin, E. (2012). Individual fluorouracil dose adjustment in FOLFOX based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional body-area-surface dosing: a phase II, proof-of-concept study. *Clinical Colorectal Cancer*, 11(4), 263-267.
- Capitain, O., Boisdron-Celle, M., Poirier, A., Abadie-Lacourtoisie, S., Morel, A., veGamelin, E. (2008). The influence of fluorouracil outcome parameters on tolerance and efficacy in patients with advanced colorectal cancer. *The pharmacogenomics journal*, 8(4), 256-267.
- Cassidy, J., Clarke, S., Díaz-Rubio, E., Scheithauer, W., Figer, A., Wong, R., . . . Rivera, F. (2008). Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 26(12), 2006-2012.

- Chen, J., Fan, G., Xiao, C., Wang, X., Wang, Y., Song, G., . . . Guo, W. (2019). Loss of SHMT2 mediates 5-FU chemoresistance by inducing autophagy in colorectal cancer. *bioRxiv*, 680892.
- Chen, J., Ying, X., Zhang, L., Xiang, X., veXiong, J. (2017). Influence of TS and ABCB1 gene polymorphisms on survival outcomes of 5-FU-based chemotherapy in a Chinese population of advanced gastric cancer patients. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 129(11), 420-426.
- Chiorean, E. G., Nandakumar, G., Fadelu, T., Temin, S., Alarcon-Rozas, A. E., Bejarano, S., . . . Odhiambo, A. (2020). Treatment of patients with late-stage colorectal cancer: ASCO resource-stratified guideline. *JCO Global Oncology*, 6, 414-438.
- Chioukh, R., Noel-Hudson, M.-S., Ribes, S., Fournier, N., Becquemont, L., veVerstuyft, C. (2014). Proton pump inhibitors inhibit methotrexate transport by renal basolateral organic anion transporter hOAT3. *Drug metabolism and Disposition*, 42(12), 2041-2048.
- Cho, E., Lee, J. E., Rimm, E. B., Fuchs, C. S., veGiovannucci, E. L. (2012). Alcohol consumption and the risk of colon cancer by family history of colorectal cancer. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 95(2), 413-419.
- Cohen, M. H., Gootenberg, J., Keegan, P., vePazdur, R. (2007). FDA drug approval summary: bevacizumab plus FOLFOX4 as second-line treatment of colorectal cancer. *The oncologist*, 12(3), 356-361.
- Correia, A. L., veBissell, M. J. (2012). The tumor microenvironment is a dominant force in multidrug resistance. *Drug resistance updates*, 15(1-2), 39-49.
- Cremolini, C., Schirripa, M., Antoniotti, C., Moretto, R., Salvatore, L., Masi, G., . . . Loupakis, F. (2015). First-line chemotherapy for mCRC—a review and evidence-based algorithm. *Nature reviews Clinical oncology*, 12(10), 607-619.
- Danenber, K., Salonga, D., Park, J., Leichman, C., Leichman, L., veJohnston, M. (1998). *Dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidylate synthase gene expressions identify a high percentage of colorectal tumors responding to 5-fluorouracil*. Paper presented at the Proc Am Soc Clin Oncol.
- de Gramont, A. d., Figer, A., Seymour, M., Homerin, M., Hmissi, A., Cassidy, J., . . . Freyer, G. (2000). Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 18(16), 2938-2947.
- de Jonge, M. E., Huitema, A. D., Schellens, J. H., Rodenhuis, S., veBeijnen, J. H. (2005). Individualised cancer chemotherapy: strategies and performance of prospective studies on therapeutic drug monitoring with dose adaptation. *Clinical Pharmacokinetics*, 44(2), 147-173.
- Del Re, M., Omarini, C., Diodati, L., Palleschi, M., Meattini, I., Crucitta, S., . . . Lorenzini, G. (2021). 239P Drug-drug interactions between palbociclib and proton pump inhibitors may significantly affect clinical outcome of metastatic breast cancer patients. *Annals of Oncology*, 32, S463-S464.
- Desgrosellier, J. S., veCheresh, D. A. (2010). Integrins in cancer: biological implications and therapeutic opportunities. *Nature Reviews Cancer*, 10(1), 9-22.
- Di Nicolantonio, F., Martini, M., Molinari, F., Sartore Bianchi, A., Arena, S., Saletti, P., . . . Siena, S. (2008). Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer.
- Diasio, R. B., veHarris, B. E. (1989). Clinical pharmacology of 5-fluorouracil. *Clinical Pharmacokinetics*, 16(4), 215-237.
- Díaz-Rubio, E. (2006). Vascular endothelial growth factor inhibitors in colon cancer. *New trends in cancer for the 21st century*, 251-275.
- Dienstmann, R., Salazar, R., veTabernero, J. (2015). Overcoming resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 35(1), e149-e156.

- Długosz-Pokorska, A., Pięta, M., Janecki, T., veJanecka, A. (2019). New uracil analogs as downregulators of ABC transporters in 5-fluorouracil-resistant human leukemia HL-60 cell line. *Molecular Biology Reports*, 46(6), 5831-5839.
- Doyle, L. A., Yang, W., Abruzzo, L. V., Krogmann, T., Gao, Y., Rishi, A. K., veRoss, D. D. (1998). A multidrug resistance transporter from human MCF-7 breast cancer cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(26), 15665-15670.
- Dudhe, R., Sharma, P. K., Verma, P., veChaudhary, A. (2011). Pyrimidine as anticancer agent: A review. *J. Adv. Sci. Res*, 2(3), 10-17.
- Ezzeldin, H., veDiasio, R. (2004). Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency, a pharmacogenetic syndrome associated with potentially life-threatening toxicity following 5-fluorouracil administration. *Clinical Colorectal Cancer*, 4(3), 181-189.
- Falcone, A., Ricci, S., Brunetti, I., Pfanner, E., Allegrini, G., Barbara, C., . . . Fanchini, L. (2007). Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *Journal of Clinical Oncology*, 25(13), 1670-1676.
- FDA, F. D. A. (2004, 2009). AVASTIN HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. Retrieved from <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/avastin-bevacizumab-information>
- Feng, Y.-L., Shu, L., Zheng, P.-F., Zhang, X.-Y., Si, C.-J., Yu, X.-L., . . . Zhang, L. (2017). Dietary patterns and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *European Journal of Cancer Prevention*, 26(3), 201-211.
- Fetsch, P. A., Abati, A., Litman, T., Morisaki, K., Honjo, Y., Mittal, K., veBates, S. E. (2006). Localization of the ABCG2 mitoxantrone resistance-associated protein in normal tissues. *Cancer Letters*, 235(1), 84-92.
- Fety, R., Rolland, F., Barberi-Heyob, M., Hardouin, A., Campion, L., Conroy, T., . . . Etienne, M.-C. (1998). Clinical impact of pharmacokinetically-guided dose adaptation of 5-fluorouracil: results from a multicentric randomized trial in patients with locally advanced head and neck carcinomas. *Clinical Cancer Research*, 4(9), 2039-2045.
- Fodde, R. (2002). The APC gene in colorectal cancer. *European Journal of Cancer*, 38(7), 867-871.
- Forcet, C., Ye, X., Granger, L., Corset, V., Shin, H., Bredesen, D. E., veMehlen, P. (2001). The dependence receptor DCC (deleted in colorectal cancer) defines an alternative mechanism for caspase activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(6), 3416-3421.
- Fuchs, C. S., Marshall, J., Mitchell, E., Wierzbicki, R., Ganju, V., Jeffery, M., . . . Wang, B. (2007). Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *Journal of Clinical Oncology*, 25(30), 4779-4786.
- Fujita, K.-i., Kubota, Y., Ishida, H., veSasaki, Y. (2015). Irinotecan, a key chemotherapeutic drug for metastatic colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 21(43), 12234.
- Gamelin. (2008). Individual Fluorouracil Dose Adjustment Based on Pharmacokinetic Follow-Up Compared With Conventional Dosage: Results of a Multicenter Randomized Trial of Patients With Metastatic Colorectal Cancer (vol 26, pg 2099, 2008). *Journal of Clinical Oncology*, 31(28), 3612-3612.
- Gamelin. (2013). Individual Fluorouracil Dose Adjustment Based on Pharmacokinetic Follow-Up Compared With Conventional Dosage: Results of a Multicenter Randomized Trial of Patients With Metastatic Colorectal Cancer (vol 26, pg 2099, 2008). *Journal of Clinical Oncology*, 31(28), 3612-3612.
- Gamelin, E., Boisdron-Celle, M., Delva, R., Regimbeau, C., Cailleux, P., Alleaume, C., . . . Person-Joly, M. (1998). Long-term weekly treatment of colorectal metastatic cancer with fluorouracil and leucovorin: results of a multicentric prospective trial of fluorouracil

- dosage optimization by pharmacokinetic monitoring in 152 patients. *Journal of Clinical Oncology*, 16(4), 1470-1478.
- Gamelin, E., Boisdron-Celle, M., Guerin-Meyer, V., Delva, R., Lortholary, A., Genevieve, F., . . . Robert, J. (1999). Correlation between uracil and dihydrouracil plasma ratio, fluorouracil (5-FU) pharmacokinetic parameters, and tolerance in patients with advanced colorectal cancer: a potential interest for predicting 5-FU toxicity and determining optimal 5-FU dosage. *Journal of Clinical Oncology*, 17(4), 1105-1105.
- Gamelin, E. C., Danquechin-Dorval, E. M., Dumesnil, Y. F., Maillart, P. J., Goudier, M., Burtin, P. C., . . . Larra, F. G. (1996). Relationship between 5-fluorouracil (5-FU) dose intensity and therapeutic response in patients with advanced colorectal cancer receiving infusional therapy containing 5-FU. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 77(3), 441-451.
- Giusti, R. M., Shastri, K. A., Cohen, M. H., Keegan, P., vePazdur, R. (2007). FDA drug approval summary: Panitumumab (Vectibix™). *The oncologist*, 12(5), 577-583.
- GLOBOCAN (Global Cancer Incidence, M. a. P. (2020). Turkey - Global Cancer Observatory <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf>.
- Goda, K., Bacsó, Z., veSzabó, G. (2009). Multidrug resistance through the spectacle of P-glycoprotein. *Current Cancer Drug Targets*, 9(3), 281-297.
- Goldberg, R. M. (2007). Which strategies will lead to progress in the management of colorectal cancer? *Gastrointestinal cancer research: GCR*, 1(4 Suppl 2), S33.
- Goldberg, R. M., Sargent, D. J., Morton, R. F., Fuchs, C. S., Ramanathan, R. K., Williamson, S. K., . . . Alberts, S. R. (2004). A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 22(1), 23-30.
- Gong, J., Cho, M., veFakih, M. (2016). RAS and BRAF in metastatic colorectal cancer management. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 7(5), 687.
- Gottesman, M. M., veAmbudkar, S. V. (2001). Overview: ABC transporters and human disease. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 33(6), 453-458.
- Grothey, A., Fakih, M., veTabernero, J. (2021). Management of BRAF-mutant metastatic colorectal cancer: a review of treatment options and evidence-based guidelines. *Annals of Oncology*, 32(8), 959-967.
- Grothey, A., Sargent, D., Goldberg, R. M., veSchmoll, H.-J. (2004). Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *Journal of Clinical Oncology*, 22(7), 1209-1214.
- Gruenberger, T., Bridgewater, J., Chau, I., Alfonso, P. G., Rivoire, M., Mudan, S., . . . Adam, R. (2015). Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Annals of Oncology*, 26(4), 702-708.
- Guo, Q., Grimmig, T., Gonzalez, G., Giobbie-Hurder, A., Berg, G., Carr, N., . . . Gold, J. S. (2018). ATP-binding cassette member B5 (ABCB5) promotes tumor cell invasiveness in human colorectal cancer. *Journal of Biological Chemistry*, 293(28), 11166-11178.
- Han, C., Shin, A., Lee, J., Lee, J., Park, J. W., Oh, J. H., veKim, J. (2015). Dietary calcium intake and the risk of colorectal cancer: a case control study. *BMC Cancer*, 15(1), 1-11.
- Hankey, W., Frankel, W. L., veGrodén, J. (2018). Functions of the APC tumor suppressor protein dependent and independent of canonical WNT signaling: implications for therapeutic targeting. *Cancer and Metastasis Reviews*, 37(1), 159-172.
- Hao, Y., Baker, D., veTen Dijke, P. (2019). TGF- β -mediated epithelial-mesenchymal transition and cancer metastasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(11), 2767.
- Harris, B. E., Song, R., Soong, S.-j., veDiasio, R. B. (1990). Relationship between dihydropyrimidine dehydrogenase activity and plasma 5-fluorouracil levels with evidence for circadian

- variation of enzyme activity and plasma drug levels in cancer patients receiving 5-fluorouracil by protracted continuous infusion. *Cancer Research*, 50(1), 197-201.
- Harrison, P. (2018). Proinflammatory Diet Contributes to CRC Risk in Both Sexes. In: January.
- Hassan, M., Watari, H., AbuAlmaaty, A., Ohba, Y., veSakuragi, N. (2014). Apoptosis and molecular targeting therapy in cancer. *BioMed research international*, 2014.
- He, N., Su, S., Ye, Z., Du, G., He, B., Li, D., . . . Zhang, Y. (2020). Evidence-based Guideline for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: 2020 Update by the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society. *Clinical Infectious Diseases*, 71(Supplement_4), S363-S371.
- Hedbrant, A., Erlandsson, A., Delbro, D., veWijkander, J. (2015). Conditioned media from human macrophages of M1 phenotype attenuate the cytotoxic effect of 5-fluorouracil on the HT-29 colon cancer cell line. *International Journal of Oncology*, 46(1), 37-46.
- Hiemke, C., Bergemann, N., Clement, H., Conca, A., Deckert, J., Domschke, K., . . . Greiner, C. (2018). Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017. *Pharmacopsychiatry*, 51(01/02), 9-62.
- Hillcoat, B., McCulloch, P., Figueredo, A., Ehsan, M. H., veRosenfeld, J. (1978). Clinical response and plasma levels of 5-fluorouracil in patients with colonic cancer treated by drug infusion. *British Journal of Cancer*, 38(6), 719-724.
- Hochster, H. S., Hart, L. L., Ramanathan, R. K., Childs, B. H., Hainsworth, J. D., Cohn, A. L., . . . Saif, M. W. (2008). Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *Journal of Clinical Oncology*, 26(21), 3523-3529.
- Hon, Y. Y., veEvans, W. E. (1998). Making TDM work to optimize cancer chemotherapy: a multidisciplinary team approach. *Clinical Chemistry*, 44(2), 388-400.
- <https://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/pharmacy/julyaugust2001/esomeprazole.htm>. (2001). FDA-approved indications of the Proton Pump Inhibitors.
- Huang, B., Huang, Y., Li, Y., Yao, H., Jing, X., Huang, H., veLi, J. (2012). Adverse cardiovascular effects of concomitant use of proton pump inhibitors and clopidogrel in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Medical Research*, 43(3), 212-224.
- Huls, M., Brown, C., Windass, A., Sayer, R., Van Den Heuvel, J., Heemskerk, S., . . . Masereeuw, R. (2008). The breast cancer resistance protein transporter ABCG2 is expressed in the human kidney proximal tubule apical membrane. *Kidney International*, 73(2), 220-225.
- Humeniuk, R., Menon, L. G., Mishra, P. J., Gorlick, R., Sowers, R., Rode, W., . . . Bertino, J. R. (2009). Decreased levels of UMP kinase as a mechanism of fluoropyrimidine resistance. *Molecular Cancer Therapeutics*, 8(5), 1037-1044.
- Hurwitz, H. I., Tan, B. R., Reeves, J. A., Xiong, H., Somer, B., Lenz, H. J., . . . Price, R. (2019). Phase II randomized trial of sequential or concurrent FOLFOXIRI-bevacizumab versus FOLFOX-bevacizumab for metastatic colorectal cancer (STEAM). *The oncologist*, 24(7), 921-932.
- J Reshkin, S., A Cardone, R., veHarguindey, S. (2013). Na⁺-H⁺ exchanger, pH regulation and cancer. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, 8(1), 85-99.
- Jacobs, E. T., Ahnen, D. J., Ashbeck, E. L., Baron, J. A., Greenberg, E. R., Lance, P., . . . Thompson, P. A. (2009). Association between body mass index and colorectal neoplasia at follow-up colonoscopy: a pooling study. *American Journal of Epidemiology*, 169(6), 657-666.
- Jain, R. K. (1987). Transport of molecules in the tumor interstitium: a review. *Cancer Research*, 47(12), 3039-3051.
- Jasperson, K. W., Tuohy, T. M., Neklason, D. W., veBurt, R. W. (2010). Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*, 138(6), 2044-2058.
- Junghard, O., Hassan-Alin, M., veHasselgren, G. (2000). The effect of AUC and C_{max} of esomeprazole on acid secretion and intragastric pH. *Gastroenterology*, 4(118), A17.
- Kamoshida, S., Matsuoka, H., Ishikawa, T., Maeda, K., Shimomura, R., Inada, K.-i., veTsutsumi, Y. (2004). Immunohistochemical evaluation of thymidylate synthase (TS) and p16INK4a in

- advanced colorectal cancer: implication of TS expression in 5-FU-based adjuvant chemotherapy. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 34(10), 594-601.
- Kim, Y.-I. (2003). Role of folate in colon cancer development and progression. *The Journal of nutrition*, 133(11), 3731S-3739S.
- Kitazume, Y., Kawazoe, H., Uozumi, R., Yoshizawa, T., Iihara, H., Fujii, H., . . . Sato, Y. (2022). Proton pump inhibitors affect capecitabine efficacy in patients with stage II–III colorectal cancer: a multicenter retrospective study. *Scientific Reports*, 12(1), 1-10.
- Kopetz, S., Grothey, A., Yaeger, R., Van Cutsem, E., Desai, J., Yoshino, T., . . . Hong, Y. S. (2019). Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600E–mutated colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 381(17), 1632-1643.
- Kunzmann, V., Link, K., Miller, M. C., Holdenrieder, S., Bertsch, T., Mueller, L., . . . Braess, J. (2015). A prospective, multi-center study of individualized, pharmacokinetically (PK)-guided dosing of 5-fluorouracil (5-FU) in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients treated with weekly or biweekly 5-FU/oxaliplatin containing regimens. *Journal of Clinical Oncology*, 33, 3542.
- Lane, D. P., veBenchimol, S. (1990). p53: oncogene or anti-oncogene. *Genes and Development*, 4(1), 1-8.
- Li, F.-y., veLai, M.-d. (2009). Colorectal cancer, one entity or three. *Journal of Zhejiang University Science B*, 10(3), 219-229.
- Li, G.-M. (2008). Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. *Cell Research*, 18(1), 85-98.
- Liu, H. G., Pan, Y. F., You, J., Wang, O. C., Huang, K. T., veZhang, X. H. (2010). Expression of ABCG2 and its significance in colorectal cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 11(4), 845-848.
- Liu, S., Wang, J., Niu, W., Liu, E., Wang, J., Peng, C., . . . Gao, H. (2013). The β 6-integrin-ERK/MAP kinase pathway contributes to chemo resistance in colon cancer. *Cancer Letters*, 328(2), 325-334.
- Longley, D. B., Harkin, D. P., veJohnston, P. G. (2003). 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nature Reviews Cancer*, 3(5), 330-338.
- Loo, T. W., veClarke, D. M. (1999). Determining the structure and mechanism of the human multidrug resistance P-glycoprotein using cysteine-scanning mutagenesis and thiol-modification techniques. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1461(2), 315-325.
- Lu, Z.-N., Shi, Z.-Y., Dang, Y.-F., Cheng, Y.-N., Guan, Y.-H., Hao, Z.-J., . . . Guo, X.-L. (2019). Pantoprazole pretreatment elevates sensitivity to vincristine in drug-resistant oral epidermoid carcinoma in vitro and in vivo. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 120, 109478.
- Luciani, F., Spada, M., De Milito, A., Molinari, A., Rivoltini, L., Montinaro, A., . . . Lozupone, F. (2004). Effect of proton pump inhibitor pretreatment on resistance of solid tumors to cytotoxic drugs. *Journal of the National Cancer Institute*, 96(22), 1702-1713.
- Lynch, H. T., veDe la Chapelle, A. (2003). Hereditary colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 348(10), 919-932.
- Maliepaard, M., Scheffer, G. L., Faneyte, I. F., van Gastelen, M. A., Pijnenborg, A. C., Schinkel, A. H., . . . Schellens, J. H. (2001). Subcellular localization and distribution of the breast cancer resistance protein transporter in normal human tissues. *Cancer Research*, 61(8), 3458-3464.
- Matsumoto, T., Mizuno, M., Shimizu, M., Manabe, T., veIida, M. (1999). Clinicopathological features of serrated adenoma of the colorectum: comparison with traditional adenoma. *Journal of Clinical Pathology*, 52(7), 513-516.
- McCallum, L., Lip, S., vePadmanabhan, S. (2014). Pharmacodynamic pharmacogenomics.
- Meyerhardt, J. A., Niedzwiecki, D., Hollis, D., Saltz, L. B., Hu, F. B., Mayer, R. J., . . . Thomas, J. (2007). Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer. *JAMA*, 298(7), 754-764.

- Michael, M., veDoherty, M. M. (2005). Tumoral drug metabolism: overview and its implications for cancer therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 23(1), 205-229.
- Milano, G., Etienne, M., Cassuto-Viguiet, E., Thyss, A., Santini, J., Frenay, M., . . . Demard, F. (1992). Influence of sex and age on fluorouracil clearance. *Journal of Clinical Oncology*, 10(7), 1171-1175.
- Miyake, K., Mickley, L., Litman, T., Zhan, Z., Robey, R., Cristensen, B., . . . Fojo, T. (1999). Molecular cloning of cDNAs which are highly overexpressed in mitoxantrone-resistant cells: demonstration of homology to ABC transport genes. *Cancer Research*, 59(1), 8-13.
- Mo, W., Liu, J.-Y., veZhang, J.-T. (2012). Biochemistry and pharmacology of human ABCG2/MRP1 and its role in detoxification and in multidrug resistance of cancer chemotherapy. *Recent Advances in Cancer Research and Therapy*, 371-404.
- Mo, W., veZhang, J.-T. (2012). Human ABCG2: structure, function, and its role in multidrug resistance. *International Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 3(1), 1.
- Moynahan, M. E., Chiu, J. W., Koller, B. H., veJasin, M. (1999). Brca1 controls homology-directed DNA repair. *Molecular Cell*, 4(4), 511-518.
- Neri, D., veSupuran, C. T. (2011). Interfering with pH regulation in tumours as a therapeutic strategy. *Nature reviews Drug discovery*, 10(10), 767-777.
- Nie, S., Huang, Y., Shi, M., Qian, X., Li, H., Peng, C., . . . Shen, S. (2018). Protective role of ABCG2 against oxidative stress in colorectal cancer and its potential underlying mechanism. *Oncology Reports*, 40(4), 2137-2146.
- Paci, A., Veal, G., Bardin, C., Levêque, D., Widmer, N., Beijnen, J., . . . Chatelut, E. (2014). Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part 1—cytotoxics. *European Journal of Cancer*, 50(12), 2010-2019.
- Pala, V., Sieri, S., Berrino, F., Vineis, P., Sacerdote, C., Palli, D., . . . Tumino, R. (2011). Yogurt consumption and risk of colorectal cancer in the Italian European prospective investigation into cancer and nutrition cohort. *International Journal of Cancer*, 129(11), 2712-2719.
- Patel, A., veSun, W. (2014). Ziv-aflibercept in metastatic colorectal cancer. *Biologics: targets & therapy*, 8, 13.
- Patel, J. N., Deal, A. M., O'Neil, B. H., Ibrahim, J., Sherrill, G. B., Davies, J. M., . . . Atluri, P. (2013). Application of pharmacokinetic (PK)-guided 5-fluorouracil (FU) in clinical practice. In: American Society of Clinical Oncology.
- Patel, J. N., O'Neil, B. H., McLeod, H. L., Sherrill, G. B., Olijade, O., Inzerillo, J. J., . . . Walko, C. M. (2012). Investigating the utilization of pharmacokinetic-guided fluorouracil in colorectal cancer. In: American Society of Clinical Oncology.
- Pauli-Magnus, C., Rekersbrink, S., Klotz, U., veFromm, M. F. (2001). Interaction of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole with P-glycoprotein. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 364(6), 551-557.
- Perego, P., De Cesare, M., De Isabella, P., Carenini, N., Beggiolin, G., Pezzoni, G., . . . Pisano, C. (2001). A novel 7-modified camptothecin analog overcomes breast cancer resistance protein-associated resistance in a mitoxantrone-selected colon carcinoma cell line. *Cancer Research*, 61(16), 6034-6037.
- Phelan, C., Iqbal, J., Lynch, H., Lubinski, J., Gronwald, J., Moller, P., . . . Eisen, A. (2014). Incidence of colorectal cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from a follow-up study. *British Journal of Cancer*, 110(2), 530-534.
- Pignatelli, M. (1999). The adenomatous polyposis coli tumour suppressor gene regulates c-MYC transcription in colon cancer cells. *Gut*, 44(5), 596-596.
- Popat, S., Chen, Z., Zhao, D., Pan, H., Hearle, N., Chandler, I., . . . Houlston, R. (2006). A prospective, blinded analysis of thymidylate synthase and p53 expression as prognostic markers in the adjuvant treatment of colorectal cancer. *Annals of Oncology*, 17(12), 1810-1817.

- Pratt, S., Shepard, R. L., Kandasamy, R. A., Johnston, P. A., Perry III, W., veDantzig, A. H. (2005). The multidrug resistance protein 5 (ABCC5) confers resistance to 5-fluorouracil and transports its monophosphorylated metabolites. *Molecular Cancer Therapeutics*, 4(5), 855-863.
- Presta, L. G., Chen, H., O'connor, S. J., Chisholm, V., Meng, Y. G., Krummen, L., . . . Ferrara, N. (1997). Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Research*, 57(20), 4593-4599.
- Priest, D. G., Schmitz, J. C., Bunni, M. A., veStuart, R. K. (1991). Pharmacokinetics of leucovorin metabolites in human plasma as a function of dose administered orally and intravenously.
- Ratain, M. J., Schilsky, R. L., Conley, B. A., veEgorin, M. J. (1990). Pharmacodynamics in cancer therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 8(10), 1739-1753.
- Riordan, J. R., Deuchars, K., Kartner, N., Alon, N., Trent, J., veLing, V. (1985). Amplification of P-glycoprotein genes in multidrug-resistant mammalian cell lines. *Nature*, 316(6031), 817-819.
- Roche, V. F. (2006). The chemically elegant proton pump inhibitors. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 70(5).
- Röhss, K., Wilder-Smith, C., Naucér, E., veJansson, L. (2004). Esomeprazole 20mg provides more effective intragastric acid control than maintenance-dose rabeprazole, lansoprazole or pantoprazole in healthy volunteers. *Clinical Drug Investigation*, 24(1), 1-7.
- Ryman, J. T., veMeibohm, B. (2017). Pharmacokinetics of monoclonal antibodies. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*, 6(9), 576-588.
- Saam, J., Critchfield, G. C., Hamilton, S. A., Roa, B. B., Wenstrup, R. J., veKaldate, R. R. (2011). Body surface area-based dosing of 5-fluorouracil results in extensive interindividual variability in 5-fluorouracil exposure in colorectal cancer patients on FOLFOX regimens. *Clinical Colorectal Cancer*, 10(3), 203-206.
- Sachs, G. (2003). Physiology of the parietal cell and therapeutic implications. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 23(10P2), 68S-73S.
- Sachs, G., Shin, J., veHowden, C. (2006). The clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 23, 2-8.
- Sakowicz-Burkiewicz, M., Przybyla, T., Wessering, M., Bielarczyk, H., Maciejewska, I., vePawelczyk, T. (2016). Suppression of TWIST1 enhances the sensitivity of colon cancer cells to 5-fluorouracil. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 78, 268-278.
- Saletti, P., Molinari, F., De Dosso, S., veFrattini, M. (2015). EGFR signaling in colorectal cancer: a clinical perspective. *Gastrointest Cancer*, 5, 21-38.
- Samanta, A., Hughes, T. E., veMoiseenkova-Bell, V. Y. (2018). Transient receptor potential (TRP) channels. *Membrane protein complexes: Structure and function*, 141-165.
- Santini, J., Milano, G., Thyss, A., Renee, N., Viens, P., Ayela, P., . . . Demard, F. (1989). 5-FU therapeutic monitoring with dose adjustment leads to an improved therapeutic index in head and neck cancer. *British Journal of Cancer*, 59(2), 287-290.
- Schiavoni, G., Gabriele, L., veMattei, F. (2013). The tumor microenvironment: a pitch for multiple players. *Frontiers in Oncology*, 3, 90.
- Schilsky, R. L. (1998). Biochemical and clinical pharmacology of 5-fluorouracil. *Oncology (Williston Park, NY)*, 12(10 Suppl 7), 13-18.
- Schinkel, A. H., Wagenaar, E., van Deemter, L. a., Mol, C., veBorst, P. (1995). Absence of the mdr1a P-Glycoprotein in mice affects tissue distribution and pharmacokinetics of dexamethasone, digoxin, and cyclosporin A. *The Journal of clinical investigation*, 96(4), 1698-1705.
- Schneikert, J., veBehrens, J. (2007). The canonical Wnt signalling pathway and its APC partner in colon cancer development. *Gut*, 56(3), 417-425.

- Seitz, J., Cano, J., Rigault, J., Aubert, C., veCarcassonne, Y. (1983). Chemotherapy of extensive digestive cancers with 5-fluorouracil: relation between the clinical response and plasma clearance of the drug. *Gastroenterologie Clinique et Biologique*, 7(4), 374-380.
- Sepulveda, A. R., Hamilton, S. R., Allegra, C. J., Grody, W., Cushman-Vokoun, A. M., Funkhouser, W. K., . . . Minsky, B. D. (2017). Molecular biomarkers for the evaluation of colorectal cancer: guideline from the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and American Society of Clinical Oncology. *American Journal of Clinical Pathology*, 147(3), 221-260.
- Shamsuddin, A. M., Phelps, P. C., veTrump, B. F. (1982). Human large intestinal epithelium: light microscopy, histochemistry, and ultrastructure. *Human Pathology*, 13(9), 790-803.
- Sharma, P., Singh, N., veSharma, S. (2021). ATP binding cassette transporters and cancer: revisiting their controversial role. *Pharmacogenomics*, 22(18), 1211-1235.
- Shimozaki, K., Hirata, K., Sato, T., Nakamura, M., Kato, K., Hirano, H., . . . Kito, Y. (2022). WJOG13219G: Triplet versus doublet in patients with previously untreated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: A multi-institutional real-world data analysis (BRACELET study). In: American Society of Clinical Oncology.
- Shin, J. M., veKim, N. (2013). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 19(1), 25.
- Shin, J. M., veSachs, G. (2004). Differences in binding properties of two proton pump inhibitors on the gastric H⁺, K⁺-ATPase in vivo. *Biochemical Pharmacology*, 68(11), 2117-2127.
- Shin, J. M., veSachs, G. (2008). Pharmacology of proton pump inhibitors. *Current Gastroenterology Reports*, 10(6), 528-534.
- Shui, L., Wu, Y.-S., Lin, H., Shui, P., Sun, Q., veChen, X. (2018). Triplet chemotherapy (FOLFOXIRI) plus bevacizumab versus doublet chemotherapy (FOLFOX/FOLFIRI) plus bevacizumab in conversion therapy for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 48(5), 1870-1881.
- Sipe, B. E., Jones, R. J., veBokhart, G. H. (2003). Rhabdomyolysis causing AV blockade due to possible atorvastatin, esomeprazole, and clarithromycin interaction. *Annals of Pharmacotherapy*, 37(6), 808-811.
- Snyder, C., veHampel, H. (2019). *Hereditary colorectal cancer syndromes*. Paper presented at the Seminars in Oncology Nursing.
- Sobrero, A., Aschele, C., Guglielmi, A., Nobile, M., veRosso, R. (1990). Resistance to 5-Fluorouracil and 5-Fluoro-2'-deoxyuridine Mechanisms and Clinical Implications. *Journal of Chemotherapy*, 2(sup1), 12-16.
- Steinke, V., Engel, C., Büttner, R., Schackert, H. K., Schmiegel, W. H., vePropping, P. (2013). Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)/Lynch syndrome. *Deutsches Ärzteblatt International*, 110(3), 32.
- Strand, D. S., Kim, D., vePeura, D. A. (2017). 25 years of proton pump inhibitors: a comprehensive review. *Gut and liver*, 11(1), 27.
- Su, S.-F., veHuang, J.-D. (1996). Inhibition of the intestinal digoxin absorption and exsorption by quinidine. *Drug metabolism and Disposition*, 24(2), 142-147.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., veBray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209-249.
- Suzuki, K., Doki, K., Homma, M., Tamaki, H., Hori, S., Ohtani, H., . . . Kohda, Y. (2009). Co-administration of proton pump inhibitors delays elimination of plasma methotrexate in high-dose methotrexate therapy. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 67(1), 44-49.
- Tabung, F. K., Liu, L., Wang, W., Fung, T. T., Wu, K., Smith-Warner, S. A., . . . Fuchs, C. S. (2018). Association of dietary inflammatory potential with colorectal cancer risk in men and women. *JAMA oncology*, 4(3), 366-373.

- Taflin, H., Wettergren, Y., Odin, E., veDerwinger, K. (2014). Folate levels measured by LC–MS/MS in patients with colorectal cancer treated with different leucovorin dosages. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 74(6), 1167-1174.
- Thiel, A., Heinonen, M., Kantonen, J., Gylling, A., Lahtinen, L., Korhonen, M., . . . Peltomäki, P. (2013). BRAF mutation in sporadic colorectal cancer and Lynch syndrome. *Virchows Archiv*, 463(5), 613-621.
- Thyss, A., Milano, G., Renée, N., Vallicioni, J., Schneider, M., veDemard, F. (1986). Clinical pharmacokinetic study of 5-FU in continuous 5-day infusions for head and neck cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 16(1), 64-66.
- Undevia, S. D., Gomez-Abuin, G., veRatain, M. J. (2005). Pharmacokinetic variability of anticancer agents. *Nature Reviews Cancer*, 5(6), 447-458.
- Van Cutsem, E., Cervantes, A., Adam, R., Sobrero, A., Van Krieken, J., Aderka, D., . . . Bodoky, G. (2016). ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*, 27(8), 1386-1422.
- Van Cutsem, E., Cervantes, A., Nordlinger, B., veArnold, D. (2014). Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 25, iii1-iii9.
- van Groenigen, C. J., Pinedo, H. M., Heddes, J., Kok, R. M., de Jong, A. P., Wattel, E., . . . Lankelma, J. (1988). Pharmacokinetics of 5-fluorouracil assessed with a sensitive mass spectrometric method in patients on a dose escalation schedule. *Cancer Research*, 48(23), 6956-6961.
- Vardanyan, R., veHruby, V. (2016). Antineoplastic Agents. *Synthesis of Best-Seller Drugs*, 495-547.
- Veal, G. J., Coulthard, S. A., veBoddy, A. V. (2003). Chemotherapy individualization. *Investigational New Drugs*, 21(2), 149-156.
- Verheijen, R. B., Yu, H., Schellens, J. H., Beijnen, J. H., Steeghs, N., veHuitema, A. D. (2017). Practical recommendations for therapeutic drug monitoring of kinase inhibitors in oncology. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 102(5), 765-776.
- Vilar, E., veGruber, S. B. (2010). Microsatellite instability in colorectal cancer—the stable evidence. *Nature reviews Clinical oncology*, 7(3), 153-162.
- Vogelstein, B., Fearon, E. R., Hamilton, S. R., Kern, S. E., Preisinger, A. C., Leppert, M., . . . Bos, J. L. (1988). Genetic alterations during colorectal-tumor development. *New England Journal of Medicine*, 319(9), 525-532.
- Wakasugi, H., Yano, I., Ito, T., Hashida, T., Futami, T., Nohara, R., . . . Inui, K. i. (1998). Effect of clarithromycin on renal excretion of digoxin: interaction with P-glycoprotein. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 64(1), 123-128.
- Wang, L., Leggas, M., Empey, P. E., veMcNamara, P. J. (2012). Stereoselective interaction of pantoprazole with ABCG2. II. In vitro flux analysis. *Drug metabolism and Disposition*, 40(5), 1024-1031.
- Wang, T., Chen, Z., Zhu, Y., Pan, Q., Liu, Y., Qi, X., . . . Hua, D. (2015). Inhibition of transient receptor potential channel 5 reverses 5-Fluorouracil resistance in human colorectal cancer cells. *Journal of Biological Chemistry*, 290(1), 448-456.
- Weisenberger, D. J., Siegmund, K. D., Campan, M., Young, J., Long, T. I., Faasse, M. A., . . . Buchanan, D. (2006). CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nature Genetics*, 38(7), 787-793.
- Welage, L. S. (2003). Pharmacologic properties of proton pump inhibitors. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 23(10P2), 74S-80S.
- Widmer, N., Bardin, C., Chatelut, E., Paci, A., Beijnen, J., Levêque, D., . . . Astier, A. (2014). Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part two—targeted therapies. *European Journal of Cancer*, 50(12), 2020-2036.
- Wigmore, P. M., Mustafa, S., El-Beltagy, M., Lyons, L., Umka, J., veBennett, G. (2010). Effects of 5-FU. In *Chemo fog* (pp. 157-164): Springer.

- Wihlm, J., Leveque, D., Velten, M., veKlein, T. (1993). Pharmacokinetic monitoring with dosage adjustment of 5 fluorouracil administered by continuous infusion. *Bulletin du Cancer*, 80(5), 439-445.
- Wilson, B. J., Schatton, T., Zhan, Q., Gasser, M., Ma, J., Saab, K. R., . . . Huang, Q. (2011). ABCB5 identifies a therapy-refractory tumor cell population in colorectal cancer patients. *Cancer Research*, 71(15), 5307-5316.
- Wilson, P. M., Danenberg, P. V., Johnston, P. G., Lenz, H.-J., veLadner, R. D. (2014). Standing the test of time: targeting thymidylate biosynthesis in cancer therapy. *Nature reviews Clinical oncology*, 11(5), 282-298.
- Wohlhueter, R. M., McIvor, R. S., vePlagemann, P. G. (1980). Facilitated transport of uracil and 5-fluorouracil, and permeation of orotic acid into cultured mammalian cells. *Journal of Cellular Physiology*, 104(3), 309-319.
- Wong, G. G., Ha, V., Chu, M. P., Dersch-Mills, D., Ghosh, S., Chambers, C. R., veSawyer, M. B. (2019). Effects of proton pump inhibitors on FOLFOX and CapeOx regimens in colorectal cancer. *Clinical Colorectal Cancer*, 18(1), 72-79.
- Woodland, C., Verjee, Z., Giesbrecht, E., Koren, G., velto, S. (1997). The digoxin-propafenone interaction: characterization of a mechanism using renal tubular cell monolayers. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 283(1), 39-45.
- Xu, J., Peng, H., veTing Zhang, J. (2007). Human multidrug transporter ABCG2, a target for sensitizing drug resistance in cancer chemotherapy. *Current Medicinal Chemistry*, 14(6), 689-701.
- Yamada, Y., Takahari, D., Matsumoto, H., Baba, H., Nakamura, M., Yoshida, K., . . . Komatsu, Y. (2013). Leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin plus bevacizumab versus S-1 and oxaliplatin plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer (SOFT): an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial. *The lancet oncology*, 14(13), 1278-1286.
- Ychou, M., Duffour, J., Kramar, A., Debrigode, C., Gourgou, S., Bressolle, F., vePinguet, F. (2003). Individual 5-FU dose adaptation in metastatic colorectal cancer: results of a phase II study using a bimonthly pharmacokinetically intensified LV5FU2 regimen. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 52(4), 282-290.
- Ychou, M., Duffour, J., Pinguet, F., Kramar, A., Joulia, J., Topart, D., veBressolle, F. (1999). Individual 5FU-dose adaptation schedule using bimonthly pharmacokinetically modulated LV5FU2 regimen: a feasibility study in patients with advanced colorectal cancer. *Anticancer Research*, 19(3B), 2229-2235.
- Yin, W., Zhong, G., Fan, H., veXia, H. (2019). The Effect of Compound Sophora on Fluorouracil and Oxaliplatin Resistance in Colorectal Cancer Cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019.
- Yoshida, T., Araki, E., Iigo, M., Fujii, T., Yoshino, M., Shimada, Y., . . . Yoshida, S. (1990). Clinical significance of monitoring serum levels of 5-fluorouracil by continuous infusion in patients with advanced colonic cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 26(5), 352.
- Young, G. (2018). Clinical practice guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer.
- Yuan, J., Lv, H., Peng, B., Wang, C., Yu, Y., veHe, Z. (2009). Role of BCRP as a biomarker for predicting resistance to 5-fluorouracil in breast cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 63(6), 1103-1110.
- Yuhara, H., Steinmaus, C., Cohen, S. E., Corley, D. A., Tei, Y., veBuffler, P. A. (2011). Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *The American journal of gastroenterology*, 106(11), 1911.
- Zhang, J.-T. (2007). Use of arrays to investigate the contribution of ATP-binding cassette transporters to drug resistance in cancer chemotherapy and prediction of chemosensitivity. *Cell Research*, 17(4), 311-323.



EKLER

Ek-1. Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onay Formu



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 2012-KAEK-15/1861

24.04.2019

Konu:Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Etik Kurul Kararı

**KEÇİÖREN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMA
ETİK KURULU**

"Gastrointestinal Kanserlerin Tedavisinde Kullanılan 5- Fluorourasil'in Terapötik İlaç Düzeylerine Proton Pompası İnhibitörlerinin Etkisinin İncelenmesi "adlı gözlemsel ilaç klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe,amaç,yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı'na arzına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Op.Dr. Ömer Faruk TÄNER
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Ek-2. Olgu Rapor Formu Örneği

Hastanın Adı Soyadı	
Dosya numarası	
Doğum tarihi, yaşı	
Cinsiyeti	
Vücut ağırlığı	
Primer Hastalığı	
Tedavi Protokolü	
PPI kullanımı, adı, dozu ve süresi	
Laboratuvar sonuçları	
Kullandığı ek ilaçlar	

Tarih/ Rejim	
5-FU DOZ m ² : Bolus: Continous:	İlgili Rejim/ İnfüzyon Süresi, Numune Alınma Zamanı
Tarih: 1.KÜR	
Tarih: 2.KÜR	
Tarih: 3.KÜR	

HPLC ANALİZ SONUÇLARI VE KÜR SAYIYI	
Kaçıncı kür:	PPI:
	5-FU
	PPI:
	5-FU
	PPI
	5-FU

