



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**KOLONOSKOPİ YAPILAN HASTALARDA TAM KAN SAYIMI
VE SİSTEMİK İMMÜN İNFLAMATUAR İNDEKS'İN
MALİGNİTE TANISINDA PREDİKTİF DEĞERİ**

Dr. İrem GÜZELYÜZ BODUR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2024



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**KOLONOSKOPİ YAPILAN HASTALARDA TAM KAN SAYIMI
VE SİSTEMİK İMMÜN İNFLAMATUAR İNDEKS'İN
MALİGNİTE TANISINDA PREDİKTİF DEĞERİ**

Dr. İrem GÜZELYÜZ BODUR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Ufuk ÜNLÜ

TOKAT
2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübeleriyle her zaman desteğini hissettiğim sayın tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Ufuk ÜNLÜ'ye;

Uzmanlık eğitimim boyunca klinik bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Nagihan YILDIZ ÇELTEK'e, Dr. Öğr. Üyesi Elif ERDOĞDU CEYLAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Gülseren OKTAY'a;

Asistanlığım süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum işini layıkıyla yapan tüm asistan doktor arkadaşlarıma;

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, evlatları olmaktan gurur duyduğum ilk öğretmenlerim, canım annem Emine GÜZELYÜZ'e, bugünleri göremese de varlığını her zaman yanımda hissettiğim canım babam Mahmut GÜZELYÜZ'e;

Kardeşi olmaktan mutluluk duyduğum, her ihtiyaç duyduğumda bana yardım elini uzatan canım ablam Dr. Deniz Sinem GÜZELYÜZ'e;

Her zaman olduğu gibi bu zorlu süreçte de yanımda olan hayat arkadaşım, canım eşim Fırat BODUR'a;

En içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Kolorektal kanser (KRK), dünya çapında en sık görülen kanser türlerinden biridir ve kansere bağlı ölümlerin önde gelen sebeplerindendir. Çalışmamızda tam kan sayımı ile elde edilebilen parametrelerin KRK tanısı koymadaki prediktif değerini belirlemek amaçlanmaktadır. KRK'nın erken teşhisi ve tedavisi için hastaları kısa sürede ileri merkeze sevk ederek hastalığa bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılması, aynı zamanda maliyet etkin tarama yöntemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunmak hedeflenmiştir.

Çalışmamızda Tokat Gaziosmanpaşa Üniversite Hastanesi'nde 01.10.2013-01.10.2023 tarihleri arasında kolonoskopi yapıp, kolonoskopiden önceki 0-30 gün içerisinde hemogram tetkiki bakılmış hastalar değerlendirilmiştir. Hastaların demografik verileri, hemogram sonucu, kolonoskopi sonucu ve histopatolojik verileri kaydedilmiştir. Kolonoskopi sonucuna göre hastalar normal, benign, premalign ve malign olarak gruplandırılmış ve gruplar arasında hematolojik parametreler karşılaştırılmıştır. Hastane kayıtlarında, 01.10.2013-01.10.2023 tarihleri arasında kolonoskopi yapılan 14.456 kişi tespit edilmiştir. Dâhil etme ve dışlama kriterine uygun 282 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir.

Çalışma grubunun %48,9'u (n=138) erkek, %51,1'i (n=144) kadın olup, %81,2'si (n=229) 50-70 yaş aralığında, %18,8'i (n=53) 70 yaş üzerindedir. Malign grupta popülasyonun tamamına kıyasla, NLO, TLO, MLO, SII, trombosit, nötrofil, WBC ve RDW anlamlı düzeyde yüksek, HGB anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0,05$). Parametrelerin arasında birbirleri ile zayıf düzeyde, anlamlı, pozitif yönlü bir ilişki olduğu saptandı. Sensitivite ve spesifiteleri ise sırasıyla, NLO için %60,4-39,3 , TLO için %58,5-41,5 , MLO için %60,4-39,7 , SII için %62,3-37,6 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmamız, NLO-MLO-TLO-SII'in malignite tanısında yararlı biyobelirteçler olabileceğini gösterdi. Hemogram parametrelerinin ve SII'nin prediktif yardımı ile birinci basamakta sistemik inflamatuvar yanıtın erken dönemde farkedilmesi böylece hastaların ileri merkeze erken sevk edilmesi sağlanabilir. Kolonoskopi bekleme listelerinin revize edilmesine ve hastaların önceliklendirilmesine de katkısı olabilir.

Anahtar kelimeler; kolorektal kanser, sistemik immün inflamatuvar indeks, nötrofil/lenfosit oranı, monosit/lenfosit oranı, trombosi/lenfosit oranı

THE PREDICTIVE VALUE OF COMPLETE BLOOD COUNT AND SYSTEMIC IMMUNE INFLAMMATORY INDEX IN THE DIAGNOSIS OF MALIGNANCY IN PATIENTS UNDERGOING COLONOSCOPY

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common cancers worldwide and the leading cause of cancer-related deaths. The aim of this study was to determine the predictive value of parameters obtained by complete blood count in the diagnosis of CRC. It was aimed to reduce morbidity and mortality related to the disease by referring patients to an advanced center in a short time for early diagnosis and treatment of CRC, and to contribute to the development of cost-effective screening methods.

In our study, patients who underwent colonoscopy at Tokat Gaziosmanpaşa University Hospital between 01.10.2013 and 01.10.2023 and had a hemogram examination within 0-30 days before colonoscopy were evaluated. Demographic data, hemogram result, colonoscopy result and histopathologic data were recorded. Patients were grouped as normal, benign, premalignant and malignant according to the results of colonoscopy and hematologic parameters were compared between the groups. In the hospital records, 14,456 people who underwent colonoscopy between 01.10.2013-01.10.2023 were identified. A total of 282 patients who met the inclusion and exclusion criteria were included in the study.

In the study group, 48.9% (n=138) were male and 51.1% (n=144) were female, 81.2% (n=229) were between 50-70 years of age and 18.8% (n=53) were over 70 years of age. NLO, TLO, MLO, SII, platelets, neutrophils, WBC and RDW were significantly higher and HGB was significantly lower in the malignant group compared to the whole population ($p<0.05$). There was found to be a weak level of significant, positive correlation among the parameters. Sensitivity and specificity were 60.4-39.3% for NLO, 58.5-41.5% for TLO, 60.4-39.7% for MLO and 62.3-37.6% for SII, calculated respectively.

Our study showed that NLO-MLO-TLO-SII may be useful biomarkers in the diagnosis of malignancy. With the predictive help of hemogram parameters and SII, early detection of systemic inflammatory response in primary care and early referral

of patients to advanced centers can be achieved. It may also contribute to the revision of colonoscopy waiting lists and prioritization of patients.

Keywords; colorectal cancer, systemic immune inflammatory index, neutrophil/lymphocyte ratio, monocyte/lymphocyte ratio, thrombocyte/lymphocyte ratio



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER.....	xi
TABLolar	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.1. Non-neoplastik Polipler	3
2.1.1.1.Hiperplastik Polipler	3
2.1.1.2.Hamartomlar	3
2.1.1.3.İnflamatuvar Polipler	3
2.1.2. Neoplastik Polipler.....	4
2.1.2.1.Adenomatöz Polipler.....	4
2.1.2.2. Sesil Serrated Adenomlar/Polipler.....	4
2.1.2.3. Geleneksel Serrated Polipler	5
2.2. KOLOREKTAL KANSER.....	5
2.2.1.Epidemiyoloji ve İnsidans.....	5
2.2.2. Risk Faktörleri.....	6
2.2.2.1. Cinsiyet	6
2.2.2.2. Yaş	6
2.2.2.3. Etnik Köken	6
2.2.2.4. Aile Öyküsü ve Genetik.....	6
2.2.2.5. Polip Öyküsü.....	7
2.2.2.6. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları (İBH).....	7
2.2.2.7. Abdominopelvik Radyasyon.....	7
2.2.2.8. Obezite	7
2.2.2.9.Diyabetes Mellitus ve İnsülin Direnci	7
2.2.2.10. Kırmızı ve İşlenmiş Et	8
2.2.2.11. Tütün	8
2.2.2.12.Alkol.....	8
2.2.2.13.Androjen Baskılayıcı Tedavi Kullanımı	9

2.2.2.14.Kolesistektomi	9
2.2.2.15.Diğer.....	9
2.2.3.Koruyucu Faktörler	10
2.2.3.1. Fiziksel Aktivite	10
2.2.3.2.Diyet.....	10
2.2.3.3. İlaçlar.....	11
2.2.4. Semptom ve Bulgular.....	11
2.2.5.Tarama	11
2.2.5.1. Tarama Yöntemleri	12
2.2.5.2.Türkiye’de Kolorektal Kanser Taraması.....	12
2.2.6. Tanı	13
2.2.7. Evreleme	14
2.2.8. Tedavi.....	15
2.3. KANSER VE İNFLAMASYON İLİŞKİSİ	15
2.3.1.Nötrofil.....	16
2.3.2. Lenfosit	16
2.3.3. Trombosit	17
2.3.4. Sistemik İmmün Biyobelirteçler (TLO, NLO, MLO).....	17
2.3.5. Sistemik İmmün İnflamatuvar İndeks (Sİİ)	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. Çalışmanın Tasarımı	18
3.2. Araştırmaya Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri.....	18
3.3. Veri Toplama Aracı Yöntemleri ve Toplanması.....	19
3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi	20
4.BULGULAR.....	22
5.TARTIŞMA	31
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	40
KAYNAKLAR	41

KISALTMALAR

ADT: Androjen baskılayıcı tedavi
AJCC: Amerika Ortak Kanser Komitesi
ASM: Aile sağlığı merkezi
CEA: Karsinoembriyonik antijen
DNA: Deoksiribonükleik asit
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
FAP: Familial adenomatöz polipozis
GGK: Gaitada gizli kan
GnRH: Gonadotropin salgılatıcı hormon
GLOBOCAN: Küresel Kanser Gözlem Verisi
HBG: Hemoglobin
HPV: Human papilloma virüs
IARC: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
İBH: İnflamatuvar barsak hastalığı
JC: John Cunningham
KETEM: Kanser erken teşhis, tarama ve eğitim merkezi
KF: Kistik fibrozis
KRK: Kolorektal kanser
MLO: Monosit- lenfosit oranı
MUTHY: MUTY DNA glikozilaz
MPV: Ortalama trombosit hacmi
NK: Natural killer
NLO: Nötrofil-lenfosit oranı
NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
PLT: Platelet
RDW: Eritrosit dağılım genişliği
Sİİ: Sistemik immün inflamatuvar indeks
TLO: Trombosit- lenfosit oranı
TNM: Tümör, nod, metastaz
TSM: Toplum Sağlığı Merkezi
ÜK: Ülseratif kolit

VKİ: Vücut kitle indeksi

WBC: White blood cell



ŞEKİLLER

Şekil 1. Kişilerin çalışmaya dâhil edilme ve dışlanma durumlarını gösteren akış şeması.....	20
Şekil 2. NLO ROC analizi	30
Şekil 3. MLO ROC analizi	30
Şekil 4. TLO ROC analizi	30
Şekil 5. SII ROC analizi	30



TABLOLAR

Tablo 1. Kolorektal Kanser AJCC/UICC TNM Evreleme Sistemi (113).....	14
Tablo 2. Kolorektal Kanser AJCC/UICC TNM Evreleme Sistemi – Anatomik Evre ve Prognostik Gruplar (113)	15
Tablo 3. Hastaların kolonoskopi raporuna göre yaş-cinsiyet durumunun dağılımı ve karşılaştırması (N=282).....	22
Tablo 4. Hastaların kolonoskopi raporuna göre endikasyon durumunu dağılımı ve karşılaştırması (N=282).....	23
Tablo 5. Hastaların kolonoskopi raporuna göre yaş, cinsiyet ve NLO-MLO-TLO-SII dağılımı ve karşılaştırması (N=282)	23
Tablo 6. Hastaların kolonoskopi raporuna göre bazı laboratuvar test ortalamalarının dağılımı ve karşılaştırması (N=282)	25
Tablo 7. Kolonoskopi rapor sonucunun malign olma durumu ile normal-benign-premalign olma durumunun bazı parametreler ile karşılaştırılması.....	27
Tablo 8. Kolonoskopi sonucu malign olan katılımcılarda değerlendiren bazı parametreler arasındaki ilişki	28
Tablo 9. Kolonoskopi sonucu malign olanlarda NLO-MLO-TLO-SII için önerilebilir cut off değerleri	29

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser (KRK), kolon veya rektumda bulunan hücrelerin kontrolsüz büyümesi sonucu meydana gelen bir hastalıktır (1). Ülkemizde kolorektal kanserler, akciğer ve meme kanserlerinden sonra en sık görülen 3. kanser şekli olup mortalitede dünya çapında kansere bağlı ölümlerin 2. en sık nedenidir (2,3). KRK riski yaşla birlikte artmaktadır. Vakaların çoğunluğunu 50 yaş ve üzeri kişiler oluşturmaktadır. KRK sıklıkla tedavi seçeneklerinin sınırlı olduğu ileri evrelerde teşhis edilmektedir. Hastalığa bağlı sağ kalımın en önemli belirleyicisi hastalığın erken evrede tespit edilmesidir (4). Ülkemizde KRK taraması amacıyla 50-70 yaş aralığındaki erkek ve kadınlara 2 yılda bir gaitada gizli kan (GGK) testi ve 10 yılda bir kolonoskopi yapılması önerilmektedir (5). Hastalığın erken teşhisi için yapılan taramalarda GGK testi, sigmoidoskopi, kolonoskopi ve görüntüleme yöntemlerinde maliyet, zaman ve en önemlisi uygulama zorluğundan dolayı hastalığı atlama riski olabilmektedir(6,7). Bu nedenle taramada rutin kullanıma uygun, kolay uygulanabilir ve maliyeti daha düşük testlerin gerekliliği gündeme gelmektedir(8,9).

Kanser gelişiminde ve hastalığın progresyonunda sistemik bir inflamatuvar yanıtın önemli bir rol oynayabileceğini gösteren çalışmalar giderek artmaktadır(8). Son yıllarda yapılan çalışmalar, inflamatuvar immün hücrelerin kansere bağlı inflamasyonun temel oyuncularını olduğunu göstermiş ve bu hücrelerin hastalığın farklı aşamalarındaki rollerine işaret etmiştir. Giderek artan sayıda çalışmalarda KRK gelişiminin tüm aşamalarında inflamatuvar ve trombotik süreçlerin rolü ortaya konmaktadır(10).

Kanser-inflamasyon ilişkisine dayanılarak Nötrofil-Lenfosit oranı (NLO), Trombosit-Lenfosit oranı (TLO), Monosit-Lenfosit oranı (MLO) ve Sistemik İmmün İnflamatuvar İndeksi (SII) gibi rutin kan testlerinden elde edilen inflamasyonla ilgili göstergelerin, kanser için prediktör olabileceğini ve kanser şüphesi yüksek olan hastalarda erken tarama için yol gösterici olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızın amacı; tam kan sayımı ile elde edilebilen parametrelerin KRK tanısı koymadaki prediktif değerini belirlemektir. Çalışmamızda kolonoskopi sonucuna göre hastalar gruplandırılmış ve hematolojik

parametrelerin gruplar arasındaki farklılığı araştırılmıştır. KKK'nın erken teşhisi ve tedavisi için hastaları kısa sürede ileri merkeze sevk ederek hastalığa bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılması, aynı zamanda maliyet etkin tarama yöntemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunmak hedeflenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOLOREKTAL POLİPLER

Kolorektal polipler, mukoza veya submukoza epitelinden köken alan, barsak lümeni içine doğru çıkıntı yapabilen ve kitle oluşturabilen lezyonlardır (11). Sayıları ve boyutları değişkendir. Boyutlarına göre diminutif (≤ 5 mm), küçük (6–9 mm) ve büyük (≥ 10 mm) polipler olarak üç gruba ayrılır (12). Şekillerine göre saplı, sapsız, düz vs şeklinde tanımlanır. Histolojik özelliklerine göre nonneoplastik polipler ve neoplastik polipler olarak sınıflandırılmaktadır (13). Neoplastik polipler KRK öncü lezyonları olmalarından dolayı önem arz etmektedir (14).

2.1.1. Non-neoplastik Polipler

Non-neoplastik polipler; hamartomlar, inflamatuvar polipler ve hiperplastik polipleri içermektedirler (13).

2.1.1.1. Hiperplastik Polipler

Hiperplastik polipler, kolorektal poliplerin en yaygın türüdür. Genellikle sesil ve 5 mm'den küçük polipler olup özellikle distal kolon ve rektumda bulunurlar. Displazi olmadan hiperplazinin histolojik özelliklerini gösterirler. Bu nedenle premalign kabul edilmezler. Makroskopik olarak adenomatöz poliplerden ayırt edilemedikleri için saptandıklarında çıkarılmaları gerekir (13-15).

2.1.1.2. Hamartomlar

Hamartomlar, sporadik olarak veya polipozis sendromunun bir parçası olarak ortaya çıkabilir. Sporadik olarak tespit edilenler genellikle tektir. Erken yaşta ortaya çıkarlar. Yaklaşık %75'i on yaşından küçük çocuklarda görülür, bu yüzden juvenil polip olarak da isimlendirilirler (13-15).

2.1.1.3. İnflamatuvar Polipler

İnflamatuvar polipler ise sıklıkla inflamatuvar barsak hastalıklarında karşımıza çıkar. Kolon mukozasındaki kronik inflamasyon sonucu oluşurlar ve psödopolip

olarak adlandırılırlar. Çoğu rektumda görülür, çapları 1-3 cm arasında değişmektedir (13-15).

2.1.2. Neoplastik Polipler

Neoplastik polipler; adenomatöz, sesil serrated, geleneksel serrated adenomları içermektedirler ve premalign lezyonlardır (13).

2.1.2.1. Adenomatöz Polipler

Adenomatöz polipler, tüm kolorektal poliplerin 2/3'ünü oluştururlar (16). Prevelansı yaş ile birlikte artar. Kolonun herhangi bir yerinde bulunabilirler, ancak yüksek malignite riski olanlar genelde distal kolon ve rektumda daha yaygın olma eğilimindedirler (13). Tübüler, tübülovillöz ve villöz adenomlar olmak üzere histolojik olarak üç gruba ayrılırlar. Malignite potansiyelini polip tipi, boyutu (>1 cm), displazi derecesi, villöz doku içeriği belirler (17). En sık görülen histolojik alt tipi tübüler adenomdur (%65-80). Villöz bileşen oranı %0-25'tir. Genellikle dimünitif ve düşük displazi içerir. Neoplastik poliplerin yalnızca %5-10'u villöz adenomdur. Tübüler adenoma göre daha yüksek malignite riski taşır. Villöz bileşen oranı %75-100'dür. Tübülovillöz adenom ise %10-25'ini oluşturur. Her iki histolojik tipe ait ögeler içerir. Yapısının %25-75'i villöz bileşen içerebilir. Orta derecede malignite riski taşır ve çoğunlukla asemptomatiktir. Polip kanayabilir veya lümeni kısmen tıkanabilir. Bunlara bağlı olarak hematokezya, karın ağrısı, karında şişlik, barsak alışkanlıklarında değişiklik görülebilir. Adenomatöz polip tespit edildiğinde eksize edilmelidir. Metakron lezyonların ortaya çıkma ihtimalinin üç yıl içerisinde %30-40 olması sebebi ile polipektomiye takiben üç yıl aralıklarla kontrol kolonoskopi yapılmalıdır. Ancak ilk tespit edilen polipte yüksek dereceli displazi saptanırsa ilk kontrolün bir sene sonra yapılması önerilmektedir (15).

2.1.2.2. Sesil Serrated Adenomlar/Polipler

Sesil serrated adenomlar/polipler, sıklıkla proksimal kolonda bulunur ve mukusla kaplı olmaları sebebi ile tespiti daha zor olabilmektedir. Kolorektal kanserlerin %15-30'unu oluşturduğu düşünülmektedir. Bu sebeple tespit edildiklerinde adenomun total eksize edilmesi gerekir. Eğer endoskopik polipektomi

uygun değilse segmental kolektomi yapılmalıdır. Kolonoskopinin üç yılda bir tekrarlanması önerilir (13,15).

2.1.2.3. Geleneksel Serrated Polipler

Geleneksel serrated polipler ise daha nadir görülür ve genelde distal kolonda bulunur (13,15).

2.2. KOLOREKTAL KANSER

Kolorektal kanser, kolon veya rektumun malign bir neoplazmidir. En sık görülen histolojik alt tipi adenokarsinomdur. Anal sfinktere 15 cm mesafedeki tümörler rektal kanserler olarak sınıflandırılır (18).

2.2.1.Epidemiyoloji ve İnsidans

Kolorektal kanser görülme sıklığı ve ölüm oranları dünyada oldukça değişkendir. En yüksek insidanslar Kuzey Amerika, Avustralya, Kuzey ve Batı Avrupa'da iken gelişmekte olan ülkelerde özellikle Asya ve Afrika'da düşük oranlarda görülmektedir (19). Bu değişkenliğin, coğrafi farklılıklar, diyet, çevresel maruziyet, düşük sosyoekonomik durum ve düşük tarama oranlarından kaynaklandığı düşünülmektedir (20,21). Şubat 2024'te güncellenen Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Küresel Kanser Gözlem Verisi (GLOBOCAN) 2022 verilerine göre dünya genelinde yaklaşık 904.019 ölüm ve 1.926.425 yeni vaka, ülkemizde ise 11.698 ölüm ve 21.718 yeni vaka bildirilmiştir. Dünyada ve ülkemizde kansere bağlı ölümlerin akciğer kanserinden sonra en sık ikinci sebebidir. Ülkemizde görülme sıklığı kadınlarda meme ve tiroid kanserinden sonra %9,3 ile üçüncü, erkeklerde benzer şekilde akciğer ve prostat kanserinden sonra %8,8 ile üçüncü sıradadır (2). KRK'nın erkeklerde görülme sıklığı ve ölüm oranları kadınlardan yüksektir (22). İnsidansı 50 yaş ve üzerinde artmaya başlar. En sık 65-74 yaş aralığında görülür (23). Hastalığın anatomik olarak dağılımında proksimal kolon lezyonlarına doğru bir kayma söz konusudur. Bu anatomik değişiklik, tanı ve tedavideki ilerlemelerle, artan taramalar sonucu kolonoskopi ile distal kolondaki adenomatöz poliplerin proksimale göre daha kolay tespit edilip çıkarılmasıyla açıklanabilir (24,25).

2.2.2. Risk Faktörleri

Kolorektal kanser gelişiminde çeşitli risk faktörleri rol oynamaktadır. Bunlar yaş, cinsiyet, aile öyküsü, genetik, etnik köken, inflamatuvar barsak hastalığı ve diyabetes mellitus gibi değiştirilemeyen faktörler ve diyet, obezite, tütün ve alkol kullanımı gibi değiştirilebilir risk faktörleridir (26).

2.2.2.1. Cinsiyet

Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir. Mortalitesi erkeklerde kadınlardan daha yüksektir (22,23).

2.2.2.2. Yaş

Hastalık riski yaş ile birlikte artmaktadır. En sık 65-74 yaş aralığında görülür (23). KRK ile ilişkili herediter sendromlarda daha erken yaşlarda tanı alabilir (27).

2.2.2.3. Etnik Köken

Siyahi ırk, KRK oluşumu ve hastalığa bağlı ölüm açısından daha risklidir(23).

2.2.2.4. Aile Öyküsü ve Genetik

Birinci derece akrabalarından birinde KRK öyküsü olanlarda risk yaklaşık iki kat fazladır (28). Birinci derece akrabalarda birden fazla kişide görülmesi veya ailede 50 yaş altı tanı alma öyküsü olması durumunda risk daha da artmaktadır (29).

Kolorektal kanser için ailesel predispozan sendromlar bulunmaktadır. Familial adenomatöz polipozis (FAP), MUTY DNA Glikozilaz (MUTHY) gen mutasyonu ilişkili familial adenomatöz polipozis tip 2, Lynch sendromu, Peutz-Jeghers sendromu, juvenil polipozis sendromu, Cowden sendromu, Li Fraumeni sendromu bu sendromlara örnek verilebilir. En yaygın görülenleri FAP ve Lynch sendromudur. FAP tedavi edilmezse yaşam boyu KRK'ya yakalanma olasılığı %95'tir (30). Lynch sendromunda bu oran kadınlarda yaklaşık %43, erkeklerde %66'dır (31). Fakat bu iki sendrom KRK vakalarının yalnızca %5'ini oluşturmaktadır (32).

2.2.2.5. Polip Öyküsü

Kişinin öyküsünde büyük (>1 cm) adenomatöz polip, villöz veya tubulovillöz polipler mevcutsa ve özellikle multipl ise, polipler yüksek dereceli displazi içeriyorsa kişide KRK görülme riski artar. Düşük dereceli displazi içeren bir veya iki küçük (<1 cm) tübüler adenomu olan hastalar artmış risk altında görülmemektedir, bu hastaların orta riskli bireyler olarak yönetilmesi önerilmektedir (33).

2.2.2.6. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları (İBH)

Ülseratif kolit (ÜK) tanılı hastalarda KRK gelişiminde hastalığın aktivite durumu, süresi ve tutulum yeri önemli belirleyicilerdir. Tutulumun sol kolona sınırlı olduğu hastalarda genel popülasyona oranla risk 3 kat fazlayken, pankolit olması halinde risk 5 ila 15 kat artmaktadır. İzole proktit veya proktosigmoidit olması durumunda anlamlı bir risk artışı gösterilmemiştir (34,35). Hastalık süresi 10-20 yıl arasında olan kişilerde risk yılda %0,5 artarken, 20 yıldan sonrası için yılda %1 artmaktadır (36). Aktif inflamasyon süresinin uzaması artmış risk göstergesidir(37). Crohn hastalığının pankolit tutulumunda da KRK riskinin ÜK'ya benzer oranda arttığı gösterilmiştir (38-40).

2.2.2.7. Abdominopelvik Radyasyon

Çocukluk döneminde veya yetişkinlikte abdominopelvik radyasyon tedavisi alan kişilerde, başta KRK olmak üzere gastrointestinal sistem kanserlerinin görülme riski artmıştır (41-44).

2.2.2.8. Obezite

Obezite, KRK için bir risk faktörü olmakla beraber KRK'ya bağlı ölüm oranının artmasına da sebep olmaktadır. Bir meta-analize göre vücut kitle indeksindeki (VKİ) her 2 kg/m² artış için KRK gelişme riski %7 artarken bel çevresindeki 2 cm'lik artış riski %4 arttırmaktadır (45).

2.2.2.9. Diyabetes Mellitus ve İnsülin Direnci

Diyabetes mellitus, artmış KRK riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu ilişkinin olası bir nedeni hiperinsülinemidir. İnsülin, kolon mukoza hücreleri için önemli bir

büyüme faktörüdür ve kolon tümör hücrelerini uyarabilmektedir (46). Yapılan bir meta analizde, diyabetik hastalarda diyabeti olmayanlara göre kolon kanseri riskinin %38, rektum kanseri riskinin ise %20 daha fazla olduğu gösterilmiştir (47).

2.2.2.10. Kırmızı ve İşlenmiş Et

Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Kanseri Araştırma Ajansı (IARC)'nın 2020 yılında yayınladığı raporda işlenmiş et tüketimi kanserojen, kırmızı et tüketimi ise muhtemel kanserojen olarak değerlendirilmiştir (48,49). Bazı çalışmalarda bu gıdaların uzun süreli tüketiminin KKK riskini arttırdığı, özellikle de distal kolon tümörüyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (50). Günlük tüketilen her 50 gram işlenmiş etin KKK riskini yaklaşık %16, her 100 gram kırmızı etin bu riski yaklaşık %12 arttırdığı ileri sürülmüştür (49). Genel öneri kırmızı eti diyetten tamamen çıkarmak yerine alımını en fazla haftada bir iki defaya kısıtlamaktır (51).

2.2.2.11. Tütün

Sigara içmek, hem artmış KKK insidansı ile hem de hastalığa bağlı mortalitede artış ile ilişkilendirilmiştir (52). Aynı zamanda tüm kolon polipleri için de risk faktörüdür. Özellikle büyük ve displazi içeren adenomatöz poliplerde risk daha yüksektir (53). KKK geçirip kür sağlanan hastaların sigarayı bırakması önerilmektedir (51). Lynch sendromlu hastalarda da KKK gelişme riskini arttırmaktadır (54).

2.2.2.12. Alkol

Alkol tüketimi, KKK gelişme riskini arttırmaktadır. Yapılan bir meta-analizde alkol tüketenler ile hiç içmeyenler karşılaştırılmış, günde 4 ve üzeri içki tüketen ağır içicilerde ve günde 2 ila 3 içki tüketen orta düzey içicilerde KKK riskinde anlamlı bir artış saptanmıştır. Günde 1 ve daha az tüketen hafif içicilerde ise anlamlı bir artış görülmemiştir (55). Ancak yapılan bir doz-yanıt analizinde ise 10 gr/gün etanol tüketen hafif içiciler de bile KKK gelişim riskinde %7'lik anlamlı bir artış saptanmıştır. Alkolün folat emilimini azaltması ve buna bağlı olarak deoksiribonükleik asit (DNA) hipometilasyonuna neden olması ile KKK riskinin arttığı varsayılmaktadır (56,57).

2.2.2.13.Androjen Baskılayıcı Tedavi Kullanımı

Androjen baskılayıcı tedavi (ADT), prostat kanseri tedavisinde kullanılmaktadır. Orşiektomi yapılmakta veya gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonistleri kullanılmaktadır. Prostat kanseri tanılı 67 yaş ve üzeri 107.859 hastada yapılan bir çalışmada uzun süreli ADT alan hastalarda KRK riskinin arttığı gösterilmiştir (58). Tedavi süresi uzadıkça risk artmaktadır. Altta yatan mekanizmalar belirsizdir, ancak ADT'nin bir sonucu olarak hiperinsülinemi, obezite ve diyabet gelişmesinin de sürece katkı sağladığı düşünülmektedir (59-61).

2.2.2.14.Kolesistektomi

Kolesistektomi ile proksimal kolon kanseri arasında ilişki bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada kolesistektomi sonrası 33 yıl takip edilen 278.460 hastada proksimal kolon kanseri riskinin arttığı görülmüştür. Distal kolon kanser için anlamlı risk artışı saptanmamıştır (62). Çeşitli meta-analizlerde de proksimal kolon kanseri ile ilişkisi doğrulanmıştır (63,64). Altta yatan mekanizmanın kolesistektomi sonrası kolondaki safra asidi bileşimindeki değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir (65,66).

2.2.2.15.Diğer

Akromegali tanılı kişilerde kolon polipi ve KRK görülme sıklığı artmıştır. Bu nedenle tanı anında premalign poliplerin tespiti için kolonoskopi planlanması önerilmektedir (67,68).

Renal transplantasyon sonrası uzun süreli immünsüpresyon artmış KRK riski ile ilişkilendirilmiştir (69,70).

Kistik fibrozis (KF) tanılı yetişkinlerde normal popülasyona göre risk 5 ila 10 kat artmıştır (71).

Koroner kalp hastalıklarının varlığı KRK ve adenom gelişim riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Bunun nedeninin ortak risk faktörleri olduğu düşünülmektedir (72).

Mesane cerrahisi sonrası yapılan üreterokolik anostomozlarda üreterik stoma etrafında KRK gelişim riski artmıştır (73).

Endometrium kanseri, Lynch sendromu ile ilişkili en sık ikinci kanser türüdür. Genç başlangıçlı endometrium kanseri olan kadınların tanı anında kolonoskopi ile Lynch sendromu açısından taranması önerilmektedir. Endometrium kanseri tanısı alan 50 yaş ve altı kadınlarda KKK gelişim riski genel popülasyondan 4 ila 5 kat daha fazladır (74).

Çeşitli bakteriyel ve viral ajanların (*Streptococcus bovis*, *Helicobacter pylori*, John Cunningham(JC) virus, human papilloma virus(HPV), *Fusobacterium nucleatum*, barsağın patolojik *Escherichia coli* suşları) kolonizasyonu ile barsak mikrobiyotasının değişmesi, patolojik *E.coli* suşlarının ürettiği ve DNA'ya zarar veren bir metabolit olan kolibaktin varlığı KKK gelişim riskini arttırmaktadır (75-77).

Kolorektal kanser tanılı 40.545 hasta ve 202.720 kişilik kontrol grubu ile 2022'de İsveç'te yapılan çalışmada sık antibiyotik kullanımı ile proksimal kolon kanseri gelişimi arasında pozitif ilişki saptanmıştır (78).

Bazı çalışmalar, uzun süre oturmanın özellikle genç başlangıçlı KKK riskini arttırdığını göstermektedir (79,80).

2.2.3.Koruyucu Faktörler

2.2.3.1. Fiziksel Aktivite

Düzenli fiziksel aktivitenin KKK'dan korunma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (81,82). Yapılan bir meta-analizde fiziksel açıdan en aktif bireyler, en az aktif bireyler ile karşılaştırıldığında proksimal kolon kanser riskinde %27, distal kolon kanser riskinde ise %26'lık anlamlı bir azalma tespit edilmiştir (81).

2.2.3.2.Diyet

Birçok epidemiyolojik çalışma sonucunda diyetle meyve, sebze ve lif içeriğinin zengin olmasının kolon kanserinden korunma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (83-85). Yapılan bir meta-analizde diyetle yüksek lif alımı özellikle tahıl lifi ve tam tahıllı gıdaların tüketimi KKK riskinin azalması ile ilişkilendirilmiştir (86). Ayrıca vejetaryen olmayanlarla karşılaştırıldığında vejetaryen beslenmenin özellikle de pesko-vejeteryan beslenenlerde KKK riskini azalttığı gözlenmiştir (87).

2.2.3.3. İlaçlar

Aspirin ve nonsteroid antiinflatuar ilaçların (NSAİİ) kullanımının kolon adenomları ve KRK'nın insidansını azalttığı gösterilmiştir. Ancak başka bir endikasyon yok ise kemoprofilaksi olarak verilmesi önerilmemektedir (88,89).

2.2.4. Semptom ve Bulgular

Kolorektal kanser yavaş büyür ve semptomların ortaya çıkması yıllar alabilir, bu nedenle erken evrelerde genelde semptom görülmez. En sık görülen semptomlar rektal kanama, barsak alışkanlıklarında değişiklik ve karın ağrısıdır (90,91). Barsak alışkanlıklarındaki değişiklikler arasında kitlenin lümeni daraltması sonucu gaita kalibrasyonunda incelmeye, birkaç günden uzun süren ishal veya kabızlık yer almaktadır. Bu tür değişiklikler ve rektal kanama daha çok inen kolon yerleşimli lezyonlarda görülür (90-93). Rektal kanama özellikle barsak alışkanlıklarında değişikliğe eşlik ediyorsa endişe vericidir. Parlak kırmızı renkte olabilir, hemoroide bağlı kanama ile karıştırılabilmektedir. Distal kolon kanserlerinde dışkıyla karışık kan şeklinde veya koyu renkli gaita olarak görülebilir. Proksimal kolon kanserlerinde ise gözle görülmeden demir eksikliği anemisi ile kendini gösterebilir (93). Görülebilecek diğer semptomlar rektal ağrı, tenezm, bulantı, kusma, gaytada mukus görülmesidir. Bulantı ve kusma, ilerlemiş maligniteye bağlı subileus veya ileus göstergesi olabilir. İstemsiz kilo kaybı, anoreksi, halsizlik ve yorgunluk gibi çoğu malignitede olabilen nonspesifik semptomlar görülebilir (90).

Erken evrede bulgular genellikle normaldir. İleri evrelerde hastalar kaşektik görünebilir. Ciltte ve konjonktivada solukluk meydana gelebilir. Bunun nedeni kronik kan kaybına bağlı oluşan demir eksikliği anemisidir (94). Anemi çıkan kolon lezyonlarında daha sık görülmektedir (92). Karaciğere metastaz varsa sklerada ve ciltte sarılık görülebilir. Batın muayenesinde ele gelen kitle, hepatomegali, ileus veya malign asit nedeni ile karında şişkinlik saptanabilir. Rektal muayene ile distal rektal lezyonlar palpe edilebilir (94).

2.2.5. Tarama

Kolorektal kanser, erken evrede tanı konulduğunda morbiditesi ve mortalitesi daha düşük olan, cerrahi yöntemler ile kür sağlanabilen bir hastalıktır

(95). KRK'lar yavaş gelişirler bu nedenle semptomların ortaya çıkması yıllar alabilir. Semptomatik olduklarında ise genellikle ileri evrededirler (96,97). Tarama programları ile asemptomatik hastaların erken evrelerde saptanması amaçlanmaktadır. Ayrıca premalign polipler saptanıp eksize edilerek KRK oluşumu engellenebilmektedir. Bu sayede hastalığa bağlı mortalite, morbidite ve tedavi maliyetleri azalacaktır.

2.2.5.1. Tarama Yöntemleri

Tarama programı kapsamında gaitada gizli kan (GGK) testi, sigmoidoskopi, kolonoskopi ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. GGK testinde poliklonal veya monoklonal antikorlar kullanılarak gaitada hemoglobin varlığı gösterilir. Testlerde kullanılan antijenler sadece insan hemoglobinine duyarlıdır. Bu sayede gıdalar aracılığı ile alınan hayvansal hemoglobin testte yalancı pozitifliğe neden olmaz (98).

Sigmoidoskopi ile splenik fleksuraya ulaşılabilir. Bu yöntemle sadece proksimalde lezyonu olan hastalar atlanabilir (99). Hazırlık kolonoskopiye kıyasla daha kolaydır ve sedasyonsuz yapılabilir. En önemli komplikasyonu perforasyondur (100). Küçük adenomlar sigmoidoskopi sırasında eksize edilebilirken 1 cm'den büyük adenomların eksizyonu için kolonoskopi yapılması gerekmektedir (101).

Kolonoskopi, kolon mukozasının gözlenebilmesi, polip ve lokal tümörlerin eksize edilebilmesi ve biyopsi olanağı olması sebebi ile diğer testlerden üstündür (102). Sigmoidoskopi ile gözden kaçırılacak proksimal kolon lezyonlarını tespit etmek mümkündür (103). Komplikasyon riski daha fazladır ve pahalı bir tetkiktir (98,104). Major komplikasyonları perforasyon ve major kanamadır. İleri hasta yaşı, ek hastalık öyküsü, polipektomi yapılması ve deneyimin az olması komplikasyon riskini arttırmaktadır (105).

2.2.5.2. Türkiye'de Kolorektal Kanseri Taraması

Kolorektal kanser taramaları, Toplum Sağlığı Merkezleri(TSM), Sağlıklı Hayat Merkezleri, Kanseri Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri (KETEM) ve Aile Sağlığı Merkezleri(ASM) işbirliği ile sürdürülmektedir.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan ve 2021 yılında güncellenen Türkiye Kanser Kontrol Programı'na göre ortalama risk altındaki bireylerde taramaya 50 yaşında başlanılır, 70 yaşına kadar devam edilir. Bu yaş aralığında her 2 yılda bir GGK testi, her 10 yılda bir ise kolonoskopi yapılması önerilmektedir. Son iki GGK testi negatif olan 70 yaşındaki bireylerde tarama sonlandırılmalıdır. Birinci derece akrabalarında KRK veya adenomatöz polip öyküsü olan bireyler yüksek riskli kabul edilir, bu bireylerde taramaya 40 yaşında başlanılırken, daha erken yaşlarda KRK tanısı almış birinci derece akraba varlığında taramaya tanı anındaki yaştan beş yıl önce başlanmalıdır. İBH gibi diğer risk faktörlerini barındıran bireylerde tarama prosedürleri takip edildiği klinikçe revize edilmelidir.

Gaitada gizli kan testi negatif saptanıldığında kişi 2 yıl sonra tekrar taranmak üzere davet edilir. Test belirsiz ise, en fazla iki kez olmak üzere 2-3 gün ara ile test tekrarlanır. Test pozitif ise, dışkıda kan saptanmıştır. Kolonoskopi yapılmak üzere üst basamaklara sevk edilmelidir (98).

Kişinin yapılan tüm GGK testlerinin negatif olmasına bakılmaksızın her bireye 51 ve 61. yaşlarında kolonoskopi yapılması önerilmektedir. Kişinin başvurusu daha geç yaşlarda olsa dahi tarama amaçlı kolonoskopiye yönlendirilmeli ve 10 yılda bir tekrarlanmalıdır (5).

2.2.6. Tanı

Klinik belirtiler, semptomlar ve tarama testleri sonucu KRK'dan şüphelenildiğinde en kısa sürede endoskopik ve radyolojik görüntüleme yapılmalıdır (91). KRK tanısı, endoskopi ile alınan biyopsi örneklerinin histolojik olarak incelenmesi ile konulmaktadır. Hastaların %2-4'ünde görülebilen senkron kanserlerin tespiti için tüm kolonun endoskopik olarak incelenmesi veya BT kolonografi yapılması önerilmektedir (106).

Karsinoembriyonik antijen (CEA), başta KRK ile ilişkilendirilmiş bir tümör belirteçidir. Duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Gastrit, peptik ülser, divertikülit, karaciğer hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabet ve herhangi bir akut veya kronik inflamatuvar durumda CEA yüksekliği saptanabilmektedir. CEA, tanı ve taramada kullanılmamalıdır (107-111). Ancak KRK tanılı hastaların prognoz ve takibinde değeri vardır (112).

2.2.7. Evreleme

Amerikan Ortak Kanseri Komitesi/Uluslararası Kanseri Kontrol Birliği'nin (AJCC)/UICC) Tumor, Nod, Metastaz (TNM) evreleme sistemi, KRK için önerilen evreleme sistemidir. T, tumorün invazyon derinliğini; N, lenf nodu tutulumunu; M ise uzak metastazı değerlendirmede kullanılır (113). Tedavi ve prognoz değerlendirilmesinde bu evreleme sistemi önem taşımaktadır (106).

Tablo 1. Kolorektal Kanseri AJCC/UICC TNM Evreleme Sistemi (113)

PRİMER TUMÖR (T)	
Tx	Primer tumor değerlendirilemiyor
T0	Primer tumor aít kanıt yok
Tis	Karsinoma in situ (lamina propriaya invaze ancak muscularis mukozaya ulaşmamış)
T1	Tumor submukozaya invaze (muscularis mukozaya invaze ancak muscularis propriaya ulaşmamış)
T2	Tumor muscularis propriaya invaze
T3	Tumor perikolorektal dokuya invaze
T4a	Tumor visseral periton yüzeyine penetre
T4b	Tumor komşu organ veya yapılar a doğrudan invaze
BÖLGESEL LENF NODLARI (N)	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok
N1	Bölgesel 1-3 lenf nodunda metastaz
N1a	Bölgesel 1 lenf nodunda metastaz
N1b	Bölgesel 2-3 lenf nodunda metastaz
N1c	Bölgesel lenf noduna metastaz olmadan, subseroza, mezenter veya perirektal-perikolonik(peritona ulaşmadan) bölgede tumor hücreleri
N2	4 veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz
N2a	Bölgesel 4-6 lenf nodunda metastaz
N2b	7 veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz
UZAK METASTAZ (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bir organ veya bölgeye metastaz (karaciğer, akciğer, over, bölgesel olmayan lenf nodu gibi)
M1b	Birden fazla organa metastaz mevcut
M1c	Bir organa invaze veya olmadan periton metastazı

Tablo 2. Kolorektal Kanser AJCC/UICC TNM Evreleme Sistemi – Anatmik Evre ve Prognostik Gruplar (113)

EVRELEME	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1, T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3, T4a	N1/N1c	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
IVC	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

2.2.8. Tedavi

Cerrahi rezeksiyon, metastatik olmayan KRK'li hastalar için tercih edilen tedavi yöntemidir (114). Hastalığın evresine göre tedavi planlanır. Tedavinin amacı iyileşmeyi sağlamak, yaşam süresini uzatmak, yaşam kalitesini arttırmak ve tümör kaynaklı semptomları azaltmaktır. Uzak metastazı olmayan hastalarda ameliyat sonrası adjuvan tedavi planlanabilir. Metastatik hastaların tedavisi multidisipliner bir yaklaşım ile planlanmalıdır. Eğer uzak metastaz var ise neoadjuvan tedaviler açısından ameliyat öncesi değerlendirilmelidir. Uygun hastalara radyoterapi verilebilmektedir (106).

2.3. KANSER VE İNFLAMASYON İLİŞKİSİ

İnflamasyon ve kanser arasındaki olası ilişki ilk kez 19. Yüzyılda Rudolf Virchow'un tümör dokusunda lökosit varlığını gözlemlemesi sonucu ortaya konmuştur. Ancak inflamasyonun kanser patogenezindeki kritik önemine dair kanıtlar, son yirmi yılda yapılan çalışmalarla elde edilmiş ve bazı moleküler

mekanizmalar aydınlatılmıştır (115). İnflamatuar bir mikroçevrenin, inflamasyonla ilişkisinin henüz kanıtlanmadığı bazı kanser türleri de dâhil olmak üzere tüm tümörlerin temel bir bileşeni olduğu ortaya çıkmıştır (116). İnflamatuar yanıtlar, tümör gelişiminin başlangıç, progresyon, malign transformasyon, invazyon ve metastaz gibi farklı aşamalarında belirleyici rol oynamaktadır (115).

Normal inflamasyon kendi kendini sınırlamaktadır. Antiinflamatuvar sitokinler ve proinflamatuvar sitokinler arasında denge mevcuttur. Ancak kronik inflamasyon, başlatıcı faktörlerin devam etmesinden veya inflamatuvar yanıtın çözülmesi için gerekli mekanizmaların başarısız olmasından kaynaklanmaktadır (117). Tümörle ilişkili inflamasyonun neden olduğu sürekli hücre yenilenmesi ve proliferasyonuna bağlı olarak, tümörler "asla iyileşmeyen yaralar" olarak adlandırılmıştır (118).

2.3.1.Nötrofil

Nötrofiller, dolaşımda en çok bulunan immün hücrelerdir ve inflamasyonun kilit oyuncularındır. Hasar görmüş dokularda, patojenleri ortadan kaldırmak ve inflamasyonu düzenlemek için fagositoz, antibakteriyel proteinlerin salgılanması, proteaz içeren granüllerin ekzositozu gibi mekanizmalar kullanır. Kanser progresyonunun farklı evrelerinde görevlidir. Nötrofili ve yüksek NLO, KRK dâhil bazı kanser türlerinde kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (119).

2.3.2. Lenfosit

Lenfositler, T hücreleri, B hücreleri ve doğal killer (NK) hücreleri olmak üzere üç farklı gruptan oluşur. NK hücreler, büyük granüler lenfositler olarak da bilinirler. Enfekte veya dönüşmüş hücelere karşı hızlı ve etkili sitolitik aktivite gösteren doğuştan gelen immün sistem hücreleridir(120). KRK'da ve mide tümörlerinde NK hücresi bulunması, iyi prognozla ilişkilendirilmiştir (121,122).

T hücreleri, sonradan kazanılmış immün sistem hücreleridir. İnsan tümörlerinde bulunan en sık 2. immün hücredir. Tümör oluşumunun erken evrelerinde, yeterli antijen üretilirse naif T hücreleri aktive olarak tümör mikroçevresine göç ederler. Tümörlerde yüksek miktarda T hücresi bulunması, KRK dâhil bazı kanser türlerinde olumlu prognoz ile ilişkilidir (123). B hücreleri ise germinal merkezlerin aktivasyonu ile plazma hücrelerine ve hafıza hücrelerine farklılaşırlar. Humoral ve sonradan kazanılmış bağışıklığı oluştururlar (124).

2.3.3. Trombosit

Trombositler, sistemik inflamasyonda metabolik ve enzimatik olarak daha aktiftir ve daha yüksek protrombotik potansiyele sahiptir (125). Tümör hücrelerinin hayatta kalması ve yayılmasında rol oynarlar (126). Ortalama trombosit hacmi (MPV) trombosit üretim hızını ve stimülasyonunu belirler. Hepatoselüler karsinom, pankreatik karsinom ve KRK'da MPV artışı gösterilmiştir (125).

2.3.4. Sistemik İmmün Biyobelirteçler (TLO, NLO, MLO)

Son yıllarda, periferik kandan elde edilen nötrofil, lenfosit, monosit ve trombosit değerleri tümör progresyonu ile ilişkilendirilmektedir. Nötrofil, lenfosit, monosit ve trombosit değerlerine dayanan ve sistemik inflamatuvar biyobelirteçler olarak bilinen TLO, NLO ve MLO, immün yanıt ile ilgili belirteçlerdir(127). Yüksek NLO ve TLO, KRK'de olumsuz klinikopatolojik faktörler ve kötü sağkalım sonuçları ile ilişkilendirilmiştir (125,128).

2.3.5. Sistemik İmmün İnflamatuvar İndeks (Sİİ)

Son zamanlarda yapılan birkaç çalışma, sistemik inflamasyon parametrelerinin kombinasyonundan oluşan belirteçlerinin kullanımının KRK'nin yanı sıra diğer kanserlerin veya inflamatuvar süreçlerin prognozu hakkında yararlı bilgiler sağlayabileceğini öne sürmüştür (129). Önerilen kombinasyonlardan biri de Sİİ'dir. Lenfosit, nötrofil ve trombosit sayılarına dayanan Sİİ olarak adlandırılan yeni bir indeks geliştirilmiştir. Sİİ, trombosit sayısı $\times$ nötrofil sayısı /lenfosit sayısı olarak hesaplanmaktadır (127). Prognostik değerinin NLO, MLO ve TLO'dan üstün olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (130).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tasarımı

Araştırmamız tek merkezli ve retrospektif bir çalışmadır. Çalışma grubumuzun evrenini; Tokat Gaziosmanpaşa Üniversite Hastanesi'nde 01.10.2013-01.10.2023 tarihleri arasında kolonoskopi yapılp, kolonoskopiden önceki 0-30 gün içerisinde hemogram tetkiki bakılmış hastalar oluşturmuş ve örneklem seçilmemiştir.

3.2. Araştırmaya Dâhil Etme ve Dışlama Kriterleri

Dâhil Edilme Kriterleri:

- 50 yaş ve üzeri olmak
- Herhangi bir nedenle veya tarama amacıyla kolonoskopi yapılan hastalar
- Kolonoskopi öncesi 0-30 gün içerisinde hemogram tetkiki bakılmış olan hastalar
- Daha önce kolorektal kanser tanısı almamış hastalar

Dışlama Kriterleri:

- 50 yaş altında olmak
- Ülseratif kolit, Crohn gibi KRK için predispozan inflamatuvar barsak hastalığına sahip olmak
- Premenopozal anemisi olan kadın hastalar
- Demir eksikliği anemisi dışında başka bir sebeple anemisi olanlar
- Malignite tanısı olması
- Romatizmal hastalığa sahip olmak
- Siroz tanısı olmak
- Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar
- Aktif gastrointestinal kanaması olanlar
- Antitrombotik tedavi kullanmak
- Aktif kolit tespit edilen hastalar
- Kolonoskopi sonucu hemoroid, anjiyodisplazi, divertikül tespit edilen hastalar

- Patoloji sonucunda hiperplastik polip, adenomatöz polip ve adenokarsinom dışı herhangi bir lezyon (lipom, hamartom, mezenkimal tümör ve nöroendokrin neoplazm) tespit edilen hastalar
- Kolonoskopisi tamamlanamayan ve yetersiz barsak temizliği olan hastalar
- Verilerine ulaşılamayan veya eksik verisi olan hastalar

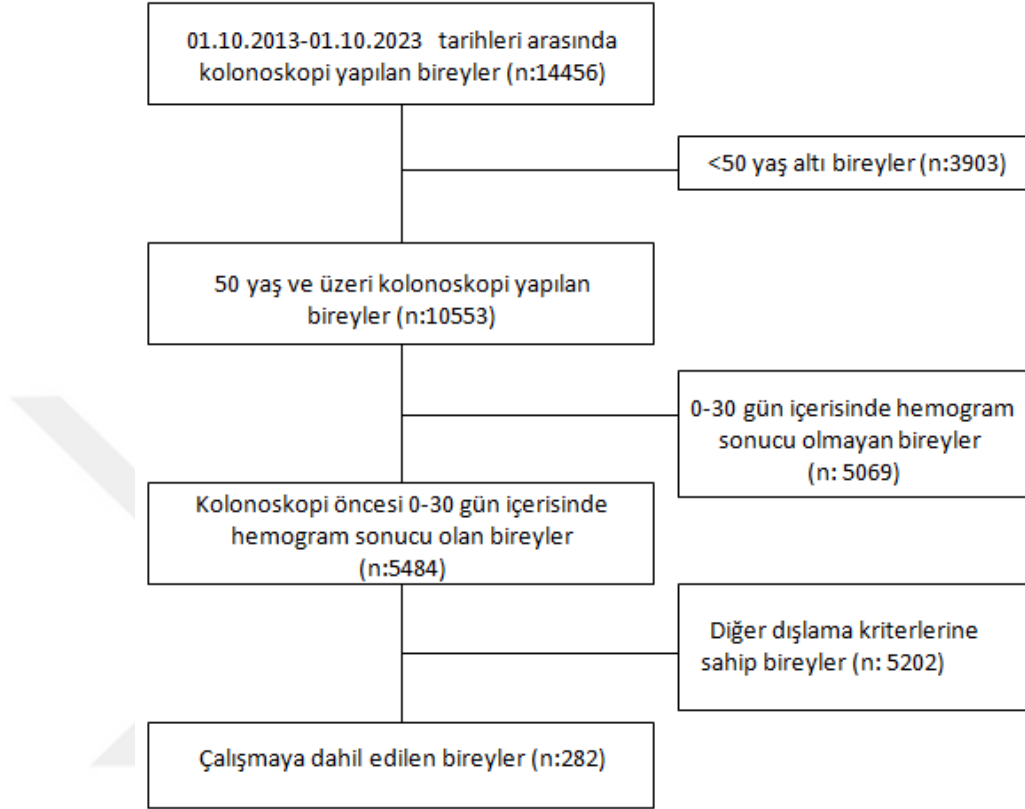
3.3. Veri Toplama Aracı Yöntemleri ve Toplanması

Tam kan sayımı ile elde edilebilen parametrelerin, KRK tanısında prediktif değerini belirlemeyi amaçladığımız çalışmamızda; çalışma öncesi Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi/Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 12.10.2023 tarihli toplantıda 23-KAEK-239 numarası ile onay alınmıştır. Hastaların tıbbi bilgileri, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversite Hastanesi Merkez Müdürlüğü izni alındıktan sonra retrospektif olarak hasta dosyaları, hastane bilgi sistemi (Enlil version v2.20.14 20200406) üzerinden taranarak yaş, cinsiyet, HGB, WBC, Nötrofil, Lenfosit, PLT, RDW, MPV, NLO (nötrofil/lenfosit oranı), TLO (trombosit/lenfosit oranı), MLO (monosit/lenfosit oranı), Sİİ (trombosit x nötrofil / lenfosit oranı) düzeyleri, kolonoskopi endikasyonu, kolonoskopi sonucu ve patoloji alınan hastaların patoloji sonuçları kaydedilmiştir. Hastaların işlem öncesi 0-30 gün içerisindeki en güncel hemogram tetkiki kullanılmıştır. Hastalar yaşlarına göre; 50-70 yaş arası ve 70 yaş üzeri olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Bu yaş ayrımında ülkemizdeki KRK tarama uygulamalarının 50-70 yaş arası bireylere uygulanması baz alınmıştır. En sık görülen endikasyon nedenlerine göre; karın ağrısı, kabızlık, tarama ve diğer (hematokezya öyküsü, GGK pozitifliği, ishal, tenezm, şişkinlik, başka bir nedenle açıklanamayan kilo kaybı, rektal ağrı, demir eksikliği) olmak üzere dört gruba ayrıldı.

Hastalar kolonoskopi sonuçlarına göre polip saptanıp patoloji sonucu; benign (hiperplastik polip) gelenler, premalign (adenomatöz polip, serrated polipler) gelenler, malign (adenokarsinom) gelenler ve kolonoskopisi normal olanlar olmak üzere dört gruba ayrılmış ve gruplar arasında hemogram parametrelerinin ve Sİİ'in karşılaştırması yapılmıştır.

Hastane kayıt sisteminde, 01.10.2013-01.10.2023 tarihleri arasında kolonoskopi yapılan 14.456 kişi tespit edilmiştir. Bu kişilerin 3903'ü 50 yaş altında olması, 5069'u 0-30 gün içerisinde hemogram tetkiki olmaması ve 5202'si de diğer

dışlama kriterlerini karşılaması nedeni ile çalışma dışı bırakılmış, 282 kişi çalışmaya dâhil edilmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Kişilerin çalışmaya dâhil edilme ve dışlanma durumlarını gösteren akış şeması

3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi bilgisayar ortamında SPSS 23.0 paket programı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistiksel ölçütler (ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler ve yüzdelik sayılar) kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımlar yerine getirildiğinde iki bağımsız grubun ortalamaları arasındaki farkın belirlenmesi için Independent Sample t testi ve ikiden fazla bağımsız grubun ortalamaları arasındaki farkın belirlenmesi için One Way ANOVA(oluşan anlamlılığın hangi gruplar arasında olduğunun belirlenmesi için homojen dağılım gösterenlerde Tukey, homojen dağılmayanlar Tamhane's T2 testi uygulanmıştır), sürekli bir değişkenin ortalama değerinin toplam ortalama ile arasındaki farkın belirlenmesinde One Sample t testi, kategorik veriler

arasındaki farkın belirlenmesinde Ki-Kare testi (oluşan anlamlılığın hangi gruplar arasında olduğunun belirlenmesi için Benferroni düzeltmeli Z testi uygulanmıştır), süreli değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesinde Pearson Korelasyon analizi, kolonoskopi sonucu malign olanlarda parametrelerin kesme değerlerinin belirlenmesi için Roc Analizi uygulanmıştır ve yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

Verilerin normallik analizi değerlendirilirken değişkenlere ait verilerin hangi dağılımdan geldiğini belirlemek için; Kolmogorov-Smirnov testi istatistik ve p değeri, çarpıklık ve basıklık katsayıları incelenmiş, Tabachnick ve Fidell'in, (2013) önerisi doğrultusunda p değerinin 0,05'ten büyük olması veya çarpıklık ve basıklık katsayılarının ± 2 sınırları içinde bulunması durumunda verilerin dağılımının normal sınırlar içerisinde olduğu kabul edilmiştir (131).

4.BULGULAR

Çalışma grubunun %48,9'u (n=138) erkek, %51,1'i (n=144) kadın olup, %81,2'si (n=229) 50-70 yaş aralığında, %18,8'i (n=53) 70 yaş üzerindedir. Kolonoskopi sonucuna göre hastaların %42,9'u (n=131) normal, %11'i (n=31) benign, %27,3'ü (n=77) premalign ve %18,8'i (n=53) maligndir. Grupların demografik özellikleri aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların kolonoskopi raporuna göre yaş-cinsiyet durumunun dağılımı ve karşılaştırması (N=282)

	Kolonoskopi rapor / Patoloji sonucu								Toplam (n=282)	X ² /p*	
	Normal (n=121)		Benign (n=31)		Premalign (n=77)		Malign (n=53)				
	n	%	n	%	n	%	n	%	n		%
50-70 yaş arası cinsiyet (n=229)											4,606/0,203
Erkek	41	40,6	13	54,2	37	56,1	20	52,6	111	48,5	
Kadın	60	59,4	11	45,8	29	43,9	18	47,4	118	51,5	
70 yaş üzeri cinsiyet (n=53)											7,009/0,072
Erkek	7	35,0	2	28,6	8	72,7	10	66,7	27	50,9	
Kadın	13	65,0	5	71,4	3	27,3	5	33,3	26	49,1	

*Ki-Kare testi

50-70 yaş arası bireylerin kolonoskopi raporuna göre yapılan gruplandırmada kolonoskopi sonucu normal olanların %59,4'ünün (n=60) kadın, benign olanların %54,2'sinin (n=13) erkek, premalign olanların %56,1'inin (n=37) erkek, %52,6'sının (n=20) erkek olduğu belirlenmiştir. 70 yaş ve üzeri bireylerin kolonoskopi raporuna göre yapılan gruplandırmada kolonoskopi sonucu normal olanların %65,0'inin (n=13) kadın, benign olanların %71,4'ünün (n=5) kadın, premalign olanların %72,7'sinin (n=8) erkek, %66,7'sinin (n=10) erkek olduğu saptanmıştır. Kolonoskopi raporu ile değişkenler arasında yapılan karşılaştırmaya göre gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı (p>0,05) grupların benzer özellik gösterdiği saptanmıştır (Tablo 3).

Grupların kolonoskopi endikasyon durumuna göre dağılımı ve karşılaştırılması aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların kolonoskopi raporuna göre endikasyon durumunu dağılımı ve karşılaştırması (N=282)

	Kolonoskopi rapor / Patoloji sonucu								Toplam (n=282)	X ² /p*	
	Normal (n=121)		Benign (n=31)		Premalign (n=77)		Malign (n=53)				
	n	%	n	%	n	%	n	%	n		%
Endikasyon											16,348/0,060
Karın ağrısı	47	38,8	10	32,3	27	35,0	14	26,4	98	34,8	
Kabızlık	41	33,9	5	16,1	18	23,4	13	24,5	77	27,2	
Tarama	7	5,8	4	12,9	7	9,1	2	3,8	20	7,1	
Diğer **	26	21,5	12	38,7	25	32,5	24	45,3	87	30,9	

*Ki-Kare testi **hematokezya öyküsü, GGK pozitifliği, ishal, tenezm, şişkinlik, başka bir nedenle açıklanamayan kilo kaybı, rektal ağrı, demir eksikliği.

Bireylerin kolonoskopi raporuna göre yapılan gruplandırmada kolonoskopi sonucu normal olanların %38,8'inin (n=47) karın ağrısı, benign olanların %38,7'sinin (n=12) diğer endikasyonlar, premalign olanların %35,0'inin (n=27) karın ağrısı, %45,3'ünün (n=24) diğer endikasyonlar nedeni ile hastaneye başvurduğu belirlenmiştir. Kolonoskopi raporu ile endikasyon arasında yapılan karşılaştırmaya göre gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı (p>0,05) grupların benzer özellik gösterdiği saptanmıştır (Tablo 4).

Grupların demografik özellikleri NLO, MLO, TLO ve SII değerleri ile birlikte aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların kolonoskopi raporuna göre yaş, cinsiyet ve NLO-MLO-TLO-SII dağılımı ve karşılaştırması (N=282)

	Kolonoskopi rapor / Patoloji								Toplam (n=282)	Test değeri/p	Post Hoc	
	Normal (n=121)		Benign (n=31)		Premalign (n=77)		Malign (n=53)					
	n	%	n	%	n	%	n	%	n			%
Yaş												
50-70 yaş	101	83,5	24	77,4	66	85,7	38	71,7	229	81,2	4,863/0,182*	-
71 yaş ve üzeri	20	16,5	7	2,6	11	14,3	15	28,3	53	18,8		
Cinsiyet												
Erkek	48	39,7 ^a	15	48,4 ^a	45	58,4 ^a	30	56,6 ^a	138	48,9	8,193/0,042*	1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4
Kadın	73	60,3 ^a	16	51,6 ^a	32	41,6 ^a	23	43,4 ^a	144	51,1		
NLO değeri												
ortalaması	2,00±0,88		2,03±0,99		2,08±0,99		2,60±1,41		2,14±1,06		4,387/0,005**	1-4, 3-4
̄ ±SS (min-max)	(0,57-4,89)		(0,93-5,36)		(0,64-6,27)		(0,81-8,65)		(0,57-8,65)			
t/p***	-1,710/0,090		-0,587/0,562		-0,469/0,640		2,393/0,020					
MLO değeri												
ortalaması	0,24±0,09		0,24±0,09		0,27±0,12		0,32±0,13		0,26±0,11		6,800/0,000**	1-4, 2-4, 3-4
̄ ±SS (min-max)	(0,09-0,63)		(0,10-0,56)		(0,12-0,88)		(0,16-0,81)		(0,09-0,88)			
t/p***	-1,560/0,121		-0,616/0,543		0,760/0,450		3,714/0,000					
TLO değeri												
ortalaması	124,78±42,94		117,94±44,9		120,22±42,6		159,59±76,95		129,32±53,0		7,816/0,000**	1-4, 2-4, 3-4
̄ ±SS (min-max)	(49,83-269,45)		6 (62,94-253,85)		8 (58,29-264,18)		(73,00-388,89)		1 (49,83-388,89)			
t/p***	-1,162/0,247		-1,409/0,169		-1,870/0,065		2,864/0,006					
SII değeri												
ortalaması	525,28±279,1		553,53±309,24		518,00±240,16		829,74±519,42		583,62±350,97		12,045/0,000**	1-4, 2-4, 3-4
̄ ±SS (min-max)	(137,04-1550,29)		(188,94-1409,49)		(111,92-1133,27)		(198,52-2367,54)		(111,92-2367,54)			
t/p***	-2,299/0,023		-0,542/0,592		-2,397/0,019		3,450/0,001					

*Ki-Kare testi, **One Way ANOVA, ***One-Sample t testi (çalışmadaki tüm bireylerin ortalamaları ile karşılaştırılmıştır), a: Aynı harfe sahip gruplar arasında anlamlı farklılık vardır, NOT: post hoc analiz için rakam kodlama sistemi kullanılmış olup 1: normal, 2: benign, 3: premalign, 4: malign anlamına gelmektedir.

Bireylerin kolonoskopi raporuna göre yapılan gruplandırmada kolonoskopi sonucu normal olanların %83,5'inin (n=101) 50-70 yaş aralığında, %60,3'ünün (n=73) kadın olduğu belirlenmiştir. Ayrıca NLO ortalaması $2,00\pm0,88$; MLO ortalaması $0,24\pm0,09$; TLO ortalaması $124,78\pm42,94$; SII ortalaması $525,28\pm279,14$ 'tür. Kolonoskopi rapor sonucu normal olma durumu ile ortalamaların karşılaştırmasında SII ortalaması ile arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 5).

Kolonoskopi sonucu benign olanların %77,4'ünün (n=24) 50-70 yaş aralığında, %51,6'sının (n=16) kadın olduğu belirlenmiştir. Ayrıca NLO ortalaması $2,03\pm0,99$; MLO ortalaması $0,24\pm0,09$; TLO ortalaması $117,94\pm44,96$; SII ortalaması $553,53\pm309,24$ 'tür. Kolonoskopi rapor sonucu benign olma durumu ile ortalamaların karşılaştırmasında değişkenler ile arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) (Tablo 5).

Kolonoskopi sonucu premalign olanların %85,7'sinin (n=66) 50-70 yaş aralığında, %58,4'ünün (n=45) erkek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca NLO ortalaması $2,08\pm0,99$; MLO ortalaması $0,27\pm0,12$; TLO ortalaması $120,22\pm42,68$; SII ortalaması $518,00\pm240,16$ 'dır. Kolonoskopi rapor sonucu premalign olma durumu ile ortalamaların karşılaştırmasında SII ortalaması ile arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 3).

Kolonoskopi sonucu malign olanların %71,7'sinin (n=38) 50-70 yaş aralığında, %56,6'sının (n=30) erkek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca NLO ortalaması $2,60\pm1,41$; MLO ortalaması $0,32\pm0,13$; TLO ortalaması $159,59\pm76,95$; SII ortalaması $829,74\pm519,42$ 'dir. Kolonoskopi rapor sonucu malign olma durumu ile ortalamaların karşılaştırmasında NLO-MLO-TLO-SII ortalamaları ile arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 3).

Gruplar ile değişkenler arasında yapılan istatistiksel analize göre cinsiyet, NLO ortalaması, MLO ortalaması, TLO ortalaması, SII ortalaması ile arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmış ($p<0,05$) olup yaş ile arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$) grupların benzer özellik gösterdiği tespit edilmiştir (Tablo 5).

Hastaların kolonoskopi raporuna göre bazı laboratuvar test ortalamalarının dağılımı ve karşılaştırması aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların kolonoskopi raporuna göre bazı laboratuvar test ortalamalarının dağılımı ve karşılaştırması (N=282)

	Kolonoskopi rapor / Patoloji sonucu				Toplam (n=282)	Test değeri/p	Post Hoc
	Normal (n=121)	Benign (n=31)	Premalign (n=77)	Malign (n=53)			
HGB ortalaması (gr/dl) $\bar{X} \pm SS$ (min-max) t/p**	13,81±1,48 (10,00-17,40)	14,15±1,46 (11,90-16,88)	13,95±1,47 (10,80-17,50)	12,37±2,14 (8,40-16,85)	13,62±1,72 (8,40-17,50)	13,194/0,000*	1-4, 2-4, 3-4
WBC ortalaması ($10^3/\mu l$) $\bar{X} \pm SS$ (min-max) t/p**	7,15±1,71 (3,37-11,16)	7,96±1,80 (4,02-12,25)	7,31±1,53 (4,10-11,93)	8,30±2,46 (4,05-17,94)	7,50±1,89 (3,37-17,94)	5,639/0,001*	1-4, 3-4
NÖTROFİL ortalaması ($10^3/\mu l$) $\bar{X} \pm SS$ (min-max) t/p**	4,16±1,37 (1,72-8,02)	4,61±1,37 (2,20-8,66)	4,26±1,28 (1,80-8,02)	5,12±1,77 (1,75-9,83)	4,42±1,47 (1,72-9,83)	6,043/0,001*	1-4, 3-4
LENFOSİT ortalaması ($10^3/\mu l$) $\bar{X} \pm SS$ (min-max) t/p**	2,28±0,77 (0,81-5,90)	2,51±0,84 (1,07-4,48)	2,25±0,65 (0,67-4,35)	2,23±0,83 (0,74-5,11)	2,29±0,76 (0,67-5,90)	1,043/0,374*	-
TROMBOSİT ortalaması ($10^3/\mu l$) $\bar{X} \pm SS$ (min-max) t/p**	261,88±55,85 (157,00-394,00)	268,90±62,15 (179,10-462,00)	251,97±60,78 (111,70-445,00)	311,45±85,56 (194,00-573,00)	269,26±67,38 (111,70-573,00)	9,972/0,000*	1-4, 2-4, 3-4
RDW ortalaması (%) $\bar{X} \pm SS$ (min-max) t/p**	13,41±1,95 (11,04-28,60)	13,29±1,22 (11,27-16,30)	13,60±1,33 (11,06-17,10)	14,83±2,91 (11,24-23,90)	13,72±2,03 (11,04-28,60)	6,902/0,000*	1-4, 2-4, 3-4
MPV ortalaması (fL) $\bar{X} \pm SS$ (min-max) t/p**	9,36±1,45 (6,40-16,80)	9,16±1,29 (6,11-11,40)	9,35±1,29 (5,93-11,60)	9,20±1,42 (5,63-11,80)	9,31±1,38 (5,63-16,85)	0,291/0,832*	-

*One Way ANOVA, **One-Sample t testi (çalışmadaki tüm bireylerin ortalamaları ile karşılaştırılmıştır), NOT: post hoc analiz için rakam kodlama sistemi kullanılmış olup 1: normal, 2: benign, 3: premalign, 4: malign anlamına gelmektedir.

Bireylerin kolonoskopi raporuna göre yapılan gruplandırmada kolonoskopi sonucu normal olanların HGB ortalaması 13,81±1,48; WBC ortalaması 7,15±1,71; Nötrofil ortalaması 4,16±1,37; Lenfosit ortalaması 2,28±0,77; Trombosit ortalaması 261,88±55,85; RDW ortalaması 13,41±1,95; MPV ortalaması 9,36±1,45'tir. Kolonoskopi rapor sonucu normal olma durumu ile ortalamaların karşılaştırmasında WBC ve Nötrofil ortalamaları ile arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 6).

Kolonoskopi sonucu benign olanların HGB ortalaması 14,15±1,46; WBC ortalaması 7,96±1,80; Nötrofil ortalaması 4,61±1,37; Lenfosit ortalaması 2,51±0,84; Trombosit ortalaması 268,90±62,15; RDW ortalaması 13,29±1,22; MPV ortalaması 9,16±1,29'dur. Kolonoskopi rapor sonucu benign olma durumu ile ortalamaların karşılaştırmasında ortalamalar ile arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) (Tablo 6).

Kolonoskopi sonucu premalign olanların HGB ortalaması 13,95±1,47; WBC ortalaması 7,31±1,53; Nötrofil ortalaması 4,26±1,28; Lenfosit ortalaması 2,25±0,65;

Trombosit ortalaması $251,97 \pm 60,78$; RDW ortalaması $13,60 \pm 1,33$; MPV ortalaması $9,35 \pm 1,29$ 'dur. Kolonoskopi rapor sonucu premalign olma durumu ile ortalamaların karşılaştırmasında Trombosit ortalaması ile arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$) (Tablo 6).

Kolonoskopi sonucu malign olanların HGB ortalaması $12,37 \pm 2,14$; WBC ortalaması $8,30 \pm 2,46$; Nötrofil ortalaması $5,12 \pm 1,77$; Lenfosit ortalaması $2,23 \pm 0,83$; Trombosit ortalaması $311,45 \pm 85,56$; RDW ortalaması $14,83 \pm 2,91$; MPV ortalaması $9,20 \pm 1,42$ 'dir. Kolonoskopi rapor sonucu malign olma durumu ile ortalamaların karşılaştırmasında HGB, WBC, Nötrofil, Trombosit ve RDW ortalamaları ile arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$) (Tablo 6).

Gruplar ile ortalamalar arasında yapılan karşılaştırmaya göre HGB ortalaması, WBC ortalaması, Nötrofil ortalaması, Trombosit ortalaması ve RDW ortalaması ile arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmış ($p < 0,05$) olup Lenfosit ve MPV ortalamaları ile arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p > 0,05$) grupların benzer özellik gösterdiği tespit edilmiştir (Tablo 6).

Kolonoskopi rapor sonucunun malign olma durumu ile normal-benign-premalign olma durumunun bazı parametreler ile karşılaştırılması aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 7). MPV ortalamasının normal grupta, HGB-Lenfosit ortalamalarının benign grupta, WBC-Nötrofil-Trombosit-RDW-NLO-MLO-TLO-SII ortalamalarının malign grupta daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca kolonoskopi sonucunun malign olma durumu ile normal olma durumunun parametreler düzeyinde karşılaştırmasında HGB-WBC-Nötrofil-Trombosit-RDW-NLO-MLO-TLO-SII ortalamaları ile gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu; kolonoskopi sonucunun malign olma durumu ile benign olma durumunun parametreler düzeyinde karşılaştırmasında HGB-Trombosit-RDW-MLO-TLO-SII ortalamaları arasında anlamlı farklılık olduğu; kolonoskopi sonucunun malign olma durumu ile premalign olma durumunun parametreler düzeyinde karşılaştırmasında Nötrofil-Trombosit-RDW-NLO-MLO-TLO-SII ortalamaları ile arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Kolonoskopi rapor sonucunun malign olma durumu ile normal-benign-premalign olma durumunun bazı parametreler ile karşılaştırılması

	Kolonoskopi rapor / patoloji sonucu				t/p*	t/p**	t/p***
	Normal (n=121)	Benign (n=31)	Premalign (n=77)	Malign (n=53)			
HGB ortalaması (gr/dl) $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	13,81±1,48 (10,00-17,40)	14,15±1,46 (11,90-16,88)	13,95±1,47 (10,80-17,50)	12,37±2,14 (8,40-16,85)	4,449/0,000	4,098/0,000	0,660/0,511
WBC ortalaması (10 ³ /µl) $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	7,15±1,71 (3,37-11,16)	7,96±1,80 (4,02-12,25)	7,31±1,53 (4,10-11,93)	8,30±2,46 (4,05-17,94)	-3,078/0,003	-0,675/0,502	1,876/0,063
NÖTROFİL ortalaması (10 ³ /µl) $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	4,16±1,37 (1,72-8,02)	4,61±1,37 (2,20-8,66)	4,26±1,28 (1,80-8,02)	5,12±1,77 (1,75-9,83)	-2,865/0,005	-1,974/0,052	-3,015/0,003
LENFOSİT ortalaması (10 ³ /µl) $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	2,28±0,77 (0,81-5,90)	2,51±0,84 (1,07-4,48)	2,25±0,65 (0,67-4,35)	2,23±0,83 (0,74-5,11)	0,390/0,697	1,471/0,145	0,125/0,901
TROMBOSİT ortalaması (10 ³ /µl) $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	261,88±55,85 (157,00-394,00)	268,90±62,15 (179,10-462,00)	251,97±60,78 (111,70-445,00)	311,45±85,56 (194,00-573,00)	-3,872/0,000	-2,418/0,018	-4,360/0,000
RDW ortalaması (%) $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	13,41±1,95 (11,04-28,60)	13,29±1,22 (11,27-16,30)	13,60±1,33 (11,06-17,10)	14,83±2,91 (11,24-23,90)	-3,180/0,002	-2,761/0,007	-2,806/0,007
MPV ortalaması (fL) $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	9,36±1,45 (6,40-16,80)	9,16±1,29 (6,11-11,40)	9,35±1,29 (5,93-11,60)	9,20±1,42 (5,63-11,80)	0,647/0,519	-0,137/0,892	0,614/0,541
NLO ortalaması $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	2,00±0,88 (0,57-4,89)	2,03±0,99 (0,93-5,36)	2,08±0,99 (0,64-6,27)	2,60±1,41 (0,81-8,65)	-2,865/0,005	-1,974/0,052	-2,457/0,015
MLO ortalaması $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	0,24±0,10 (0,09-0,63)	0,25±0,09 (0,10-0,56)	0,27±0,12 (0,12-0,88)	0,32±0,13 (0,16-0,81)	-4,0,22/0,000	-2,883/0,005	-2,484/0,014
TLO ortalaması $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	124,78±42,94 (49,83-269,45)	117,94±44,96 (62,94-253,85)	120,22±42,68 (58,29-264,18)	159,19±76,95 (73,00-388,89)	-3,089/0,003	-3,131/0,002	-3,383/0,001
SH ortalaması $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	525,28±279,14 (137,04-1550,29)	553,53±309,24 (188,94-1409,49)	518,00±240,16 (111,92-1133,27)	829,74±519,42 (198,52-2367,54)	-5,013/0,000	-3,055/0,003	-4,079/0,001

*Malign-normal grupların Independent Sample t testi ile karşılaştırması, **Malign-benign grupların Independent Sample t testi ile karşılaştırması, ***Malign-premalign grupların Independent Sample t testi ile karşılaştırması

Tablo 8. Kolonoskopi sonucu malign olan katılımcılarda değerlerlendirilen bazı parametreler arasındaki ilişki

		HGB	WBC	NÖTROFİL	LENFOSİT	TROMBOSİT	RDW	MPV	NLO	MLO	TLO	SII
HGB	R		0,055	-0,139	0,160	-0,396	-0,625	-0,150	-0,139	-0,161	-0,382	-0,287
	p*	1	0,694	0,321	0,252	0,003	0,000	0,282	0,321	0,248	0,005	0,037
WBC	R			0,182	0,590	0,395	-0,045	-0,049	0,182	0,229	-0,208	0,293
	p*		1	0,191	0,000	0,003	0,756	0,727	0,191	0,099	0,134	0,033
NÖTROFİL	R				-0,596	0,152	0,282	-0,205	0,518	0,738	0,721	0,886
	p*			1	0,000	0,279	0,045	0,141	0,000	0,000	0,000	0,000
LENFOSİT	R					0,155	-0,286	0,054	-0,596	-0,445	-0,713	-0,467
	p*				1	0,269	0,042	0,702	0,000	0,001	0,000	0,000
TROMBOSİT	R						0,220	-0,074	0,152	0,096	0,462	0,555
	p*					1	0,121	0,598	0,279	0,495	0,000	0,000
RDW	R							0,164	0,282	0,236	0,362	0,342
	p*						1	0,249	0,045	0,096	0,009	0,014
MPV	R								-0,205	-0,140	-0,150	-0,151
	p*							1	0,141	0,318	0,285	0,280
NLO	R									0,738	0,721	0,887
	p*								1	0,000	0,000	0,000
MLO	R										0,519	0,631
	p*									1	0,000	0,000
TLO	R											0,816
	p*										1	0,000
SII	R											
	p*											1

*pearson korelasyon analizi, p<0,05

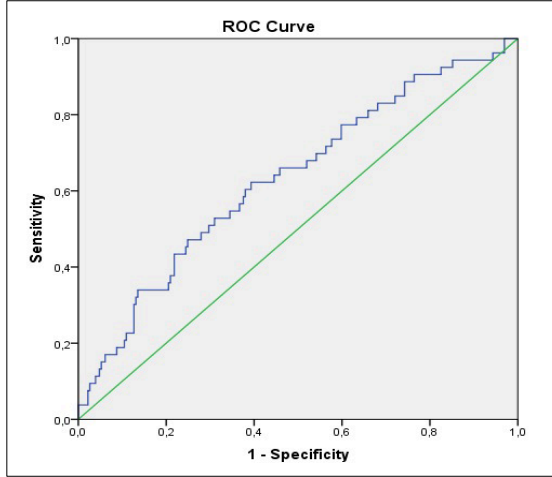
Kolonoskopi sonucu malign olan katılımcılarda bazı parametreler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde en yüksek korelasyon NLO ortalaması ile SII ortalaması arasında olup yüksek düzeyde, anlamlı ve pozitif yönlü bir ilişki olduğu saptanmıştır. NLO ortalaması arttıkça SII ortalamasında arttığı belirlenmiştir. En düşük korelasyon ise WBC ortalaması ile RDW ortalaması arasında olup çok zayıf, negatif yönlü ve anlamsız bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Genel olarak parametreler arasında birbirleri ile zayıf düzeyde, anlamlı, pozitif yönlü bir ilişki olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 8).

Tablo 9. Kolonoskopi sonucu malign olanlarda NLO-MLO-TLO-SII için önerilebilir cut off değerleri

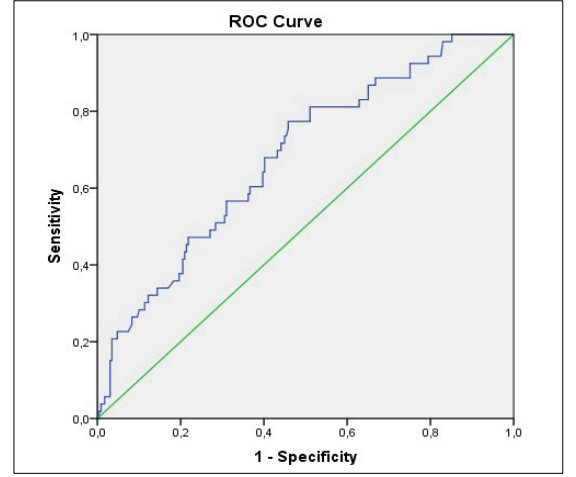
	AUC	p	Cut off	%95 CI	Sensitivite	Spesifisite
NLO	0,633	0,003	1,997	0,548-0,717	0,604	0,393
MLO	0,682	0,000	0,265	0,605-0,759	0,604	0,397
TLO	0,638	0,002	121,960	0,550-0,726	0,585	0,415
SII	0,691	0,000	543,625	0,606-0,775	0,623	0,376

AUC: Area under curve, Cut off: Kesim değeri

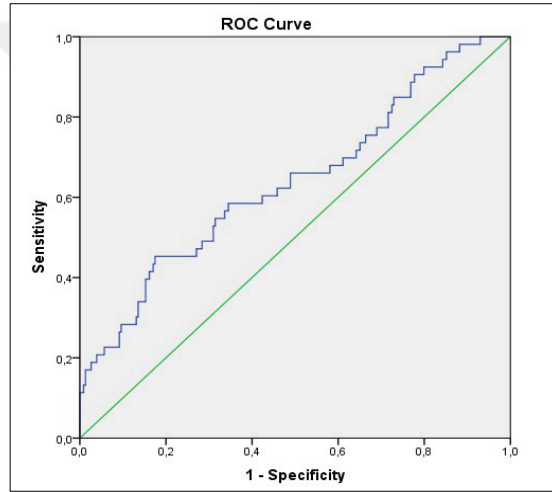
Kolonoskopi sonucu malign olanlarda NLO-MLO-TLO-SII için önerilebilir cut off değerleri yukarıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 9). En uygun NLO cut off değeri ($>1,997$) şeklinde belirlenmiş olup bu değer için sensitivite %60,4 ve spesifisite %39,3 (AUC=0,633) olarak hesaplanmıştır. En uygun MLO cut off değeri ($>0,265$) şeklinde belirlenmiş olup bu değer için sensitivite %60,4 ve spesifisite %39,7 (AUC=0,682) olarak hesaplanmıştır. En uygun TLO cut off değeri ($>121,960$) şeklinde belirlenmiş olup bu değer için sensitivite %58,5 ve spesifisite %41,5 (0,638) olarak hesaplanmıştır. En uygun SII oranı cut off değeri ($>543,625$) şeklinde belirlenmiş olup bu değer için sensitivite %62,3 ve spesifisite %37,6 (AUC=0,691) olarak hesaplanmıştır (Tablo 9).



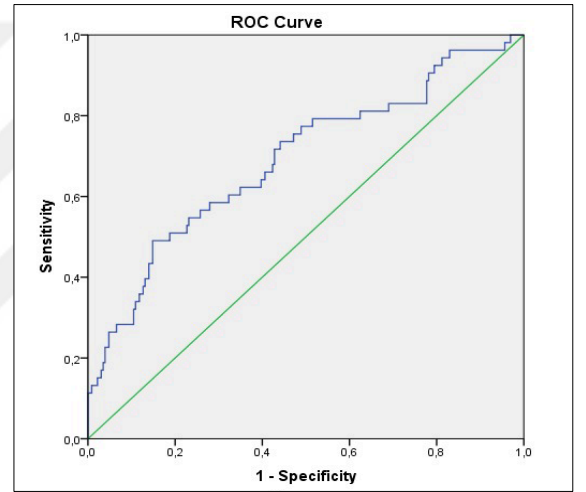
Şekil 2. NLO ROC analizi



Şekil 3. MLO ROC analizi



Şekil 4. TLO ROC analizi



Şekil 5. SII ROC analizi

5.TARTIŞMA

Kolorektal kanser, dünya çapında kansere bağlı ölümlerin önde gelen sebeplerindendir. GLOBOCAN 2022 verilerine göre günümüzde yaklaşık 1,93 milyon olan vaka sayısının 2050 yılında 3,57 milyona ulaşabileceği ve yaklaşık 1,84 milyon kişinin KRK'ya bağlı hayatını kaybedebileceği öngörülmektedir (2). KRK, insidans ve mortalitesinin yüksek olması nedeniyle küresel bir halk sağlığı sorunudur (132).

Hastalığa bağlı sağkalımın en önemli unsuru erken tanı ve tedavidir. KRK, erken teşhis edildiğinde mortalite ve morbiditesi düşük, sıklıkla cerrahi müdahale ile küratif olarak tedavi edilebilen bir hastalıktır (95). Çoğu hasta, hastalığın erken dönemlerinde asemptomatiktir. Semptomatik hale geldiklerinde genellikle ileri evrededirler ve tedavi olanakları sınırlıdır. Hastalığı erken yakalamanın en önemli yolu tarama testleridir (4,133). Ülkemizde tarama programında GGK testi ve kolonoskopi kullanılmaktadır (98). KRK'nın ve öncül lezyonlarının saptanmasında kolonoskopi altın standarttır (134). Ancak invaziv bir yöntemdir (104). Maliyet etkin olmaması ve uygulama zorluğu nedeniyle tüm toplumu taramaya uygun değildir (6,7). Bu sebeple rutin kullanıma uygun, kolay uygulanabilir ve maliyeti daha düşük testlerin gerekliliği gündeme gelmektedir (6).

Kanser-inflamasyon ilişkisi araştırmak üzere birçok çalışma yapılmaktadır (8). Sistemik inflamatuvar yanıtın, tümör gelişiminin farklı aşamalarında rol oynadığı gösterilmiştir (115). Rutin kan tetkiklerinden elde edilebilen nötrofil, lenfosit, monosit ve trombosit değerlerine dayanan ve sistemik inflamatuvar biyobelirteçler olarak bilinen TLO, NLO ve MLO, immün-inflamatuvar yanıt ile ilgilidir (127). Bu parametreler kanser prognozunu tahmin etmek amacıyla birçok çalışmaya konu olmuştur (125,128,129).

Çalışmamızda; hemogram tetkikiindeki parametrelerin kolonoskopi sonuçlarıyla karşılaştırılması ile hastaların ne oranda kanser tanısı alabileceğini öngörebilmek ve bu sayede erken tanı ve tedavi için hastaların en kısa sürede ileri merkeze sevkini sağlamak hedeflenmiştir. Amacımız bu parametrelerin prediktif değerini belirlemektir.

Nötrofiller, bazı kemokin ve büyüme faktörlerinin üretimi yoluyla kanser hücresinin proliferasyon, anjiogenez ve metastaz süreçlerinde rol oynamaktadırlar

(135). Lenfositler ise, kanser hücrelerinin proliferasyonunu ve metastatik yayılımını engelleyen sitokinler üretmekte ve sitotoksik hücre ölümünü indüklemektedir (136). Nötrofillerin lenfosit aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (137). Karsinogenez sürecinde dolaşımdaki nötrofillerde artış, lenfositlerde ise azalma olduğu bildirilmiştir (138). Bu durumlar göz önüne alındığında NLO'nun protümör ve antitümör inflamatuvar durum arasındaki dengeyi yansıttığı ve nötrofil-lenfosit dengesizliğinin kanser progresyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (125).

Lalosevic ve ark. tarafından KRK tanı 300 hasta ve kontrol grubuna dahil ettikleri 300 kişide yaptıkları çalışmada nötrofil sayısı ve NLO düzeyi KRK tanı hastalarda anlamlı derecede yüksek saptanırken, lenfosit sayısı anlamlı derecede düşük saptanmıştır (125). Navarro ve ark. tarafından KRK tanı 266 hasta ve 266 kişilik kontrol grubunda yapılan çalışmada nötrofil sayısı ve NLO, KRK tanı hastalarda anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Lenfosit sayısı ise KRK grubunda daha düşük olmasına karşın fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (139). Feng ve ark. KRK tanı 216 hasta ile adenomatöz polipli 126 hastayı dâhil ettikleri çalışmalarında, KRK tanı hastalarda NLO'nun anlamlı derecede yüksek, lenfosit sayısının ise anlamlı derecede düşük olduğunu göstermişlerdir. Nötrofil sayısı KRK grubunda daha yüksek saptanmasına karşın fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (10). Wang ve ark.'ın KRK tanı 204, kolorektal adenom tanı 384 ve 229 kişiden oluşan kontrol grubunda yaptıkları çalışmada, KRK grubunda diğer iki gruba kıyasla nötrofil sayısı ve NLO anlamlı derecede yüksekken, lenfosit sayısı da anlamlı derecede düşük bulunmuştur (140). Emir ve ark.'ın neoplastik polip tanı 100, KRK tanı 113 ve kontrol grubuna dâhil ettikleri 124 kişide yaptıkları çalışmada, KRK grubunda NLO, diğer iki gruba kıyasla anlamlı yüksek, nötrofil sayısı kontrol grubundan anlamlı yüksek, lenfosit sayısı ise diğer iki gruba göre anlamlı düşük bulunmuştur (141).

Çalışmamızda; tüm gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında nötrofil ve NLO değerlerinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olduğu, lenfosit sayısının ise gruplar arası anlamlı farklılığının olmadığı saptandı. En yüksek nötrofil değeri malign grupta, en düşük değer ise normal gruptaydı. NLO değerinin normal-benign-premalign-malign gruplarda sırasıyla progresif yükseldiği, en yüksek değer malign grupta olduğu görüldü. NLO ve nötrofil sayısının malign grup ile premalign, benign ve normal grupla ikili karşılaştırmalarında, malign grupta premalign ve

normal gruba göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterildi. Lenfosit değeri ise malign grupta en düşük düzeyde saptanmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. NLO ile ilgili bulgularımız literatür ile uyumluydu. Lenfosit ve nötrofil bulgularımız literatürdeki bazı çalışmalarla uyumlu iken bazıları ile uyumsuzdu. Literatürdeki bu farklılıklar çalışmalara dâhil edilen KRK tanıılı hastaların evrelerinin bilinmemesi, evre farklılıklarına göre bu değerlerin değişebilmesi, gruplar arası kişi sayılarının tüm çalışmalarda homojen olmaması ve çalışmamızdaki KRK tanıılı hasta sayısının literatürdeki çalışmalara kıyasla az olmasından kaynaklanabilir.

Trombosit sayısının tümörlerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Tümör hücreleri interlökin(IL)-6 salgılayarak trombopoietin üretimini uyarır ve trombositoya sebep olur (142). Bu durum paraneoplastik trombositoz olarak isimlendirilir. Kanser hastalarının yaklaşık 1/3'ünde tanı anında trombositoz görülmektedir (143). Artan ve aktive olan trombositler, tümör hücrelerinin proliferasyon ve invazyonunu kolaylaştıran büyüme faktörleri salgırlar ve tümör metastazına katkıda bulunurlar (142,144). MPV, ortalama trombosit hacminin bir göstergesidir. Trombosit üretim hızı ve stimülasyonun ayırt edici bir özelliği kabul edilir. Yapılan bir meta-analizde MPV'nin meme, mide, akciğer, tiroid ve endometrium kanserinde arttığı, renal hücreli karsinom ve safra kesesi kanserinde azaldığı gösterilmiştir. KRK, özefagus ve over kanserinde ise net bir sonuç elde edilememiştir. MPV'nin arttığını ve azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (145). Bu değerin obezite, sigara içimi, kardiovasküler hastalıklar (KVH) ve diyabetes mellitus gibi ek risk faktörlerinden ve bazı antihipertansif ilaçlardan etkilendiği gösterilmiştir (146-150). Yüksek inflamasyona sebep olan durumlarda MPV'nin azaldığı, düşük inflamasyonda ise MPV'nin arttığı öne sürülmüştür (150). Artmış TLO, KRK dâhil birçok kanserde kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (151).

Hu ve ark. tarafından KRK tanıılı 354 hasta ve 123 kişiden oluşan kontrol grubuyla yapılan çalışmada, trombosit sayısının ve TLO değerinin KRK grubundan anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir (152). Huang ve ark.'nın KRK tanıılı 251 hasta, 171 benign kolon tümörü ve 187 kişilik kontrol grubunda yaptıkları çalışmada, KRK grubunda diğer gruplara göre trombosit sayısının anlamlı derecede yüksek, MPV'nin ise anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir (153). Feng ve ark. tarafından yapılan çalışmada KRK grubunda, adenomatöz polip grubuna kıyasla

TLO anlamlı derecede yüksek, MPV anlamlı derecede düşük, trombosit sayısı ise daha yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir (10). Emir ve ark.'nın çalışmasında trombosit sayısı ve TLO, KRK grubunda sağlıklı kontrol ve neoplastik polip gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (141). Zhu ve ark. KRK tanılı 783 hasta, 463 kolorektal adenomlu hasta ve 689 kişilik kontrol grubunda yaptığı çalışmada trombosit sayısının ve MPV'nin KRK grubunda diğer iki gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (154). Lalosevic ve ark. çalışmasında TLO ve trombosit sayısı KRK grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek, MPV ise anlamlı derecede düşük bulunmuştur (125). Kulaksızoğlu ve ark.'nın KRK tanılı 492 hasta ve 327 kişilik kontrol grubunda yaptığı çalışmada, KRK grubunda TLO anlamlı derecede yüksek, MPV daha düşük ve trombosit daha yüksek bulunmuştur fakat bu iki belirteç için fark anlamlı değildir (155). Kılınçalp ve ark. ise KRK tanılı 144 hasta ve 143 kişilik kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada, KRK grubunda trombosit sayısı, TLO ve MPV'yi kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (156).

Çalışmamızda; tüm gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında trombosit ve TLO değerlerinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olduğu, MPV değerinin ise gruplar arası anlamlı farklılığının olmadığı saptandı. En yüksek trombosit ve TLO değeri malign gruptaydı. TLO ve trombosit sayısının malign grup ile premalign, benign ve normal grupla ikili karşılaştırmalarında malign grupta diğer üç gruba göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterildi. MPV'nin en yüksek değeri kolonoskopi sonucu normal olan gruptadır. Malign grupta ise normal gruba kıyasla daha düşük saptanmıştır. Ancak gruplar arası farklılık anlamlı değildir. TLO ve trombosit ile ilgili bulgularımız literatür ile uyumluydu. MPV değerinde ise literatürdeki çalışmaların aksine gruplar arası anlamlı bir fark elde edemedik. MPV KRK'lı hastalarda bazı çalışmalarda düşük bazı çalışmalarda yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda sigara içme, obezite, DM, KVH gibi risk faktörlerini dışlamadık. Literatürdeki farklılıklar çalışmalardaki dışlama kriterlerinin aynı olmamasından, farklı örneklem büyüklüklerinden ve KRK hastalarının evre dağılımının farklılığından kaynaklanıyor olabilir.

Monositler, mononükleer fagosit sisteminin doğuştan gelen bağışıklık hücreleridir (157). KRK'ya sistemik immün yanıt ile ilişkili miyeloid hücre proliferasyonu sonucu nötrofillerle birlikte monosit sayıları da artar (158).

Dolaşımda artan monositler, tümör hücrelerinde üretilen inflamatuvar sitokinlerin aracılık etmesiyle solid tümör dokusunda toplanırlar ve tümörle ilişkili makrofajlara farklılaşırlar (159). Birçok kanser türünde MLO'nun prognostik etkisi araştırılmıştır. Yüksek MLO kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. MLO, kanser prognozunda lenfositlerin olumlu etkisi ile monositlerin olumsuz etkisi arasındaki dengeyi yansıtabilir (160). Literatürü taradığımızda diğer sistemik inflamatuvar belirteçlere kıyasla MLO'nun malignite tanısındaki yeri ilgili çok az sayıda çalışma ile karşılaştık.

Liu ve ark. tarafından KRK tanılı 324 hasta ve 216 kişilik kontrol grubuyla yapılan çalışmada, KRK grubunda MLO değeri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (161). Huang ve ark.'nın KRK tanılı 371 hasta ve kolorektal adenom tanılı 229 hasta ile yaptıkları çalışmada, KRK grubunda MLO değeri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (162). Benzer şekilde Kang ve ark.'nın KRK tanılı 768 hasta ve 1232 kişiden oluşan kontrol grubunda yaptığı çalışmada KRK grubunda MLO değeri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (163).

Çalışmamızda; tüm gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında MLO değerinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. MLO değerinin normal ve benign grupta benzer olmakla beraber en düşük değere sahip olduğu, premalign-malign gruplarda sırasıyla progresif yükseldiği, en yüksek değerlerin malign grupta olduğu görüldü. MLO değerinin malign grup ile premalign, benign ve normal grupla ikili karşılaştırmalarında malign grupta diğer üç gruba göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterildi. Bulgularımız literatür ile uyumluydu.

Sistemik immün inflamasyon indeksi, NLO'nun trombosit sayısı ile çarpılmasıyla elde edilir. SII'nin hepatosellüler karsinomda güçlü bir prognostik belirteç olduğu ilk olarak 2014 yılında yapılan bir yayında gösterilmiştir (164). Hollanda'da yapılan ve 10,7 yıl süren prospektif bir kohort çalışmasında, 45 yaş üstü 8024 kişinin 733'üne solid kanser tanısı konmuş olup başlangıçta daha yüksek SII değeri görülen bireylerin, %30 daha fazla solid kanser tanısı aldığı ve SII'nin %16,8 ile en sık KRK ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Solid kanser gelişiminde yüksek SII'nin bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (165). Literatürü taradığımızda genellikle malignitelerdeki prognostik değerinin araştırıldığını,

kolorektal kanser tanısındaki prediktif değeri ile ilgili az sayıda çalışma olduğunu gördük.

Feng ve ark.'nın yaptığı çalışmada KRK grubunda, adenomatöz polip grubuna kıyasla SII değeri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (10). Wang ve ark.'nın çalışmasında KRK grubunda, SII değeri kolorektal adenom ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (140). Ainsa ve ark.'nın KRK tanılı 214 hasta ve 214 kişilik kontrol grubuyla yaptığı çalışmada diğer çalışmalarla benzer şekilde, KRK grubunda SII'nin anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir (166). Huang ve ark.'nın sonuçları da diğer çalışmalarla benzerdir (162).

Çalışmamızda; tüm gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında SII değerinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. En yüksek SII değeri malign gruptaydı. SII değerinin malign grup ile premalign, benign ve normal grupla ikili karşılaştırmalarında malign grupta diğer üç gruba göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterildi. SII ile ilgili bulgularımız literatür ile uyumluydu.

Gastrointestinal kanama, KRK açısından önemli bir bulgudur. Gastrointestinal sistemden kronik kan kaybına bağlı olarak hastalarda demir eksikliği anemisi görülebilir. KRK hastalarında HGB düşük bulunurken RDW'de artış gözlenir. RDW, eritrositlerdeki anizositozun bir göstergesidir (167). Kronik ve aktif inflamasyonun arttığı hastalıklarda RDW'nin arttığı gösterilmiştir (168). Literatürde KRK grubu hastalarla kontrol grubunun kıyaslandığı çalışmalar incelendiğinde sonuçlar birbiri ile benzerdir. Hemoglobin KRK grubu hastalarda anlamlı derecede düşük bulunmuştur (10,139,140,152,153,156,161,167). RDW'yi inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda RDW, KRK grubunda kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (161,167,169).

Çalışmamızda; tüm gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında HGB ve RDW değerlerinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. En düşük HGB ve en yüksek RDW değeri malign grupta saptanmıştır. HGB ve RDW değerinin malign grup ile premalign, benign ve normal grupla ikili karşılaştırmalarında HGB'nin malign grupta normal ve benign gruba göre anlamlı derecede düşük, RDW'nin üç gruba kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterildi. Bulgularımız literatür ile uyumludur. Düşük hemoglobin seviyeleri inflamasyonla açıklanamamaktadır. Kronik kan kaybına ve hastalık patofizyolojisine bağlı geliştiği düşünülmektedir (139). Ancak anemi nedeni ile tümör hipoksisi

gelişmesi ve buna bağlı olarak tümörde anjiogenezin tetiklenmesiyle tümör gelişimine katkıda bulunabilir (170). Ay ve ark.'nın anemisi olan hastaları dışladıkları KRK ve kontrol grubunu karşılaştırdığı çalışmada KRK grubunda RDW'yi anlamlı derecede yüksek saptamışlardır (167). Bu da RDW'nin artışının inflamasyona bağlı geliştiği ve anemi eklenmesi ile de artışın devam ettiğini düşündürmektedir.

Bir diğer tam kan sayımı parametresi olan WBC, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil ve bazofil olmak üzere beş alt tipten oluşur. Dolaşımda en çok bulunan WBC alt grubu nötrofillerdir (171). WBC ile ilgili literatür tarandığında çalışmaların bir kısmında KRK grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (139,152,153,161). Çalışmaların bir kısmında ise KRK grubunda daha yüksek WBC değerleri bulunmasına rağmen gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (125,141,172).

Çalışmamızda; tüm gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında WBC değerinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. En düşük WBC değeri normal grupta, en yüksek WBC değeri ise malign grupta saptanmıştır. WBC değerinin malign grup ile premalign, benign ve normal grupla ikili karşılaştırmalarında WBC'nin normal gruptan anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterildi. Bulgularımız literatür ile uyumludur.

Kolorektal kanserin görülme sıklığının erkeklerde daha sık olduğu bilinmektedir (22,23). Literatürdeki çoğu çalışmada kontrol grupları vaka grupları ile benzer cinsiyetlerde seçilmiştir. Bu sebeple gruplar arası anlamlı bir fark elde edilememiştir (10,139,141,152,153,172). Çalışmamızda ise gruplar arası cinsiyet dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde ettik. Gruplar kendi içlerinde değerlendirildiğinde ise normal ve benign grupta kadın cinsiyet, premalign ve malign grupta ise erkek cinsiyet anlamlı derecede fazla bulunmuştur. Grupları cinsiyet açısından eşleştirmedeğimiz için literatürden farklı sonuçlar elde ettik.

Çalışmamızda malign gruptaki parametreler arasındaki ilişki incelendiğinde, NLO, TLO, MLO ve SII ile nötrofil değerinin pozitif korelasyona sahip olduğu, lenfosit değerinin ise negatif korelasyona sahip olduğu görüldü. Nötrofil ve lenfosit arasında negatif düzeyde anlamlı bir ilişki mevcuttu. Nötrofil arttıkça lenfosit azalmaktaydı. Trombosit ise TLO ve SII ile pozitif korelasyon gösterdi. TLO-SII ve NLO-SII arasında yüksek düzeyde, MLO-SII arasında ise orta düzeyde pozitif ve

anlamli bir iliski mevcuttur. Benzer sekilde Feng ve ark. yaptigi calismada da NLO, TLO ve SII sirasi ile notrofille pozitif, lenfositte negatif koralasyon gostermistir(10).

Son yillarda oldukca populer olan NLO, TLO, MLO ve SII'nin KRK tespitinde standart kabul edilmiş bir cut off değeri yoktur. Kılınçalp ve ark'nın calismasında NLO için cut off değer olarak 2,02 (sensitivite:%86, spesifite:%84), TLO için 135 (sensitivite:%70, spesifite:%90) olarak hesaplanmiştir (156). Kulaksızoğlu ve ark'ın calismasında NLO değeri için cutoff değeri 5.01, TLO için cutoff değeri 251 olarak bulundu, ancak sensitivite ve spesifite bilgisi verilmedi (155). Peng ve ark. calismasında NLO için cut off değer olarak 2,42 (sensitivite:%51,8, spesifite:%88,5), TLO için 120 (sensitivite:%59,9, spesifite:%78,8) olarak hesaplanmıştır (173). Ainsa ve ark. calismalarında NLO için cut off değer olarak 2,28 (sensitivite:%59,8, spesifite:%81), TLO için 122,4 (sensitivite:%56, spesifite:%83,6) ve SII için cut off değer 616,5 (sensitivite:%50,4, spesifite:%90,6) olarak bulunmuştur (166). Liu ve ark. calismalarında NLO için cut off değer olarak 2,10 (sensitivite:%78,7, spesifite:%58,3), TLO için 146,7 (sensitivite:%84,7 , spesifite:%57,7) ve MLO için cut off değer 0,22 (sensitivite:%74, spesifite:%54,9) olarak bulunmuştur (174). Emir ve ark. calismasında ise NLO için cut off değer olarak 2,39 (sensitivite:%72, spesifite:%59,8), TLO için 143,7 (sensitivite:%80, spesifite:%68,9) olarak hesaplanmıştır (141).

Çalışmamızda; NLO için cut off değeri 1,997 (sensitivite %60,4 ,spesifisite %39,3), MLO için 0,265 (sensitivite %60,4 , spesifisite %39,7), TLO için 121,960 (sensitivite %58,5 , spesifisite %41,5) ve SII için 543,625 (sensitivite %62,3 , spesifisite %37,6) olarak hesaplanmıştır. Tüm değerler için anlamlı p değerleri elde edildi. Bu oranlar için hesapladığımız sensitivite ve spesifite değerlerinin literatürdeki calismalara kıyasla daha düşük olmasının nedeni literatürdeki calismalarda malignite tanılı hastalar ile sağlıklı kontroller arasında karşılaştırılma yapılırken bizim çalışmamızda çalışmaya katılan diğer tüm bireyler ile malign grubu karşılaştırmamız olabilir. Bu sonuçlar doğrultusunda malignite tanısında NLO, TLO, MLO ve SII değerlerinin prediktif değeri vardır. Ancak klinik kullanımı için daha büyük örneklem büyüklüğüne sahip, çok merkezli ve prospektif calismalara ihtiyaç vardır.

Çalışmanın kısıtlılıkları ve özgüllükleri

Çalışmamız retrospektif ve tek merkezli bir çalışmadır. Hasta bilgileri hastane kayıt sisteminden geriye dönük tarandığı için hastalarla birebir görüşme sağlanılamamıştır. NSAİİ, glükokortikoid grubu ilaç, antibiyotik kullanımı, aktif enfeksiyon, kan ve kan ürünü replasmanı gibi sonuçları etkileyebilecek durumlarla ilgili bilgiler tüm hastalardan alınamamıştır, hasta dosyalarında bu durumlarla ilgili bilgi olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların kan örneği verme tarihleri ve saatleri farklıdır. Son on yılda işlem yapılan birey sayısı çok olmasına karşın birçok hastanın verileri eksikti. Bu sebeple benign, premalign ve malign gruplarda hasta sayılarımız nispeten daha azdı. Ayrıca bazı değerlerimizi etkileyebilecek KVH, DM, obezite gibi hastalıkları ve alkol-tütün kullanımını dışlamadık. Bu durumlar çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturmaktaydı.

Bu kısıtlılıklara rağmen NLO, TLO, MLO ve SII değerlerinin malignite tanısında prediktif değerinin olabileceğini gösterdik. Çalışmamızda birinci basamakta sıkça karşılaştığımız kronik hastalıkları dışlamamızın nedeni araştırmamız sonucunda elde ettiğimiz verilerin birinci basamakta her hastada kullanılabilmesini istememizdi. Bu parametrelerin önerilebilir cut off değerlerinin hesaplanması ile literatüre katkıda bulunulmuştur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kolorektal kanserin erken teşhisi büyük önem taşımaktadır. Hastalığı erken yakalamanın yolu tarama testlerinden geçmektedir. Aile hekimlerinin kanser taramalarında rolü büyüktür. Çalışmamızda rutin bir kan tetkiki olan tam kan sayımındaki paramerelerin ve SII'in malignite tanısındaki prediktif değerini belirlemek amaçlanmıştır.

Çalışmamızda malign hasta grubunda NLO, TLO, MLO ve SII değerlerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit ettik. Malignite tanısındaki prediktif değerlerini belirlemek için yapılan analiz sonucunda sensitivite ve spesifitelerini sırasıyla, NLO için %60,4-39,3 , TLO için %58,5-41,5 , MLO için %60,4-39,7 , SII için %62,3-37,6 hesaplanmıştır. Tüm gruplarda p değerlerinin anlamlı gelmesi malignite tanısında bu parametrelerin değerli olabileceğini gösterdi. Ancak sensitivite ve spesifitelerinin düşük olması tek başlarına tarama testi olmaya uygun olmadıklarını, diğer tarama testlerini destekleyebileceklerini düşündürdü.

Maliyet etkin, kolay ulaşılabilir, basit bir tetkik olan tam kan sayımı parametrelerinin ve SII'nin prediktif yardımı ile birinci basamakta sistemik inflamatuvar yanıtın erken dönemde farkedilmesi böylece hastaların ileri merkeze erken sevk edilmesi sağlanabilir. Kolonoskopi bekleme listelerinin revize edilmesine ve hastaların önceliklendirilmesine de katkısı olabilir.

KAYNAKLAR

1. What Is Colorectal Cancer? | CDC.
https://www.cdc.gov/cancer/colorectal/basic_info/what-is-colorectal-cancer.html.
(Erişim tarihi 19 Mart 2024)
2. GLOBOCAN 2022, Global Cancer Observatory <http://gco.iarc.fr/> International Agency for Research on Cancer 2022 (Erişim tarihi 19 Mart 2024)
3. 2018 Türkiye Kanseri İstatistikleri. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri/yillar/2018-turkiye-kanser-i-istatistikleri.html>. (Erişim tarihi 19 Mart 2024)
4. Cancer. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. (Erişim tarihi 19 Mart 2024)
5. Kanseri Taramaları. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-taramalari.html>. (Erişim tarihi 22 Mart 2024)
6. Etzioni R, Urban N, Ramsey S, et al. Early detection: The case for early detection. *Nature Reviews Cancer* 2003; 3: 243.
7. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American cancer society guidelines for the early detection of cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2005; 55: 31-44.
8. Huang WY, Berndt SI, Shiels MS, et al. Circulating inflammation markers and colorectal adenoma risk. *Carcinogenesis* 2019; 40: 765-770.
9. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: Back to Virchow? *Lancet* 2001; 357: 539-545.
10. Feng Z, Lin H, Yang X, et al. Diagnostic Value of Inflammation-Related Indicators in Distinguishing Early Colon Cancer and Adenomatous Polyps. *Cancer Control*. 2023;30.
11. Itzkowitz SH, Potack J. Colonic polyps and polyposis syndromes. In: Sleisenger MH, Fordtran JS (Ed). *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 8th ed. Philadelphia. Saunders. 2006: 2713-36.
12. Bulur A, Yumuştutan P. Kolorektal polip sonuçlarımız; endoskopik ve histolojik verilerimizin güncel çalışmalarla karşılaştırılması. *Endoskopi Gastrointestinal*. Aralık 2020;28(Sayı: 3):113-118.

13. Rej A, Chew TS and Sanders DS. Colorectal Polyps. Penman, ID, Ralston S (Ed.). Davidson's Principles and Practice of Medicine. 24th ed. London ; Elsevier. 2023: 781-857.
14. Korkmaz H, Kendir İC, Akkaya Ö. Evaluation of size, localization and histopathologic structures of colonic polyps (Kolon poliplerinin boyut, lokalizasyon ve histopatolojik yapılarının değerlendirilmesi). Endoscopy 2016; 24:13-7.
15. Shussman N, Wexner SD. Colorectal polyps and polyposis syndromes. Gastroenterol Rep (Oxf). 2014 Feb;2(1):1-15. Epub 2014 Jan 23.
16. Carlsson G, Petrelli NJ, Nava H, et al. The value of colonoscopic surveillance after curative resection for colorectal cancer or synchronous adenomatous polyps. Arch Surg. 1987;122(11):1261-1263.
17. Colucci PM, Yale SH, Rall CJ. Colorectal polyps. Clin Med Res. 2003 Jul;1(3):261-2.
18. You YN, Hardiman KM, Bafford A, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Rectal Cancer. Dis Colon Rectum. 2020;63(9):1191-1222.
19. Eddy DM. Screening for colorectal cancer. Ann Intern Med 1990;113(5):373-84.
20. Doubeni CA, Major JM, Laiyemo AO, et al. Contribution of behavioral risk factors and obesity to socioeconomic differences in colorectal cancer incidence. J Natl Cancer Inst. 2012;104(18):1353-1362.
21. Doubeni CA, Laiyemo AO, Major JM, et al. Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer: an analysis of more than a half million adults in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. Cancer. 2012;118(14):3636-3644.
22. GCO - SURVCAN. <https://gco.iarc.fr/survival/survcn/>. (Erişim tarihi 29 Mart 2024)
23. National Cancer Institute: Cancer Stat Facts: Colorectal Cancer. NCI website. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html> (Erişim tarihi 29 Mart 2024)
24. Stewart RJ, Stewart AW, Turnbull PR, et al. Sex differences in subsite incidence of large-bowel cancer. Dis Colon Rectum. 1983 Oct;26(10):658-60.
25. Schub R, Steinheber FU. Rightward shift of colon cancer. A feature of the aging gut. J Clin Gastroenterol. 1986 Dec;8(6):630-4.

26. Sninsky JA, Shore BM, Lupu GV, et al. Risk Factors for Colorectal Polyps and Cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2022;32(2):195-213.
27. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(2):223-263.
28. Taylor DP, Burt RW, Williams MS, et al: Population-based family history-specific risks for colorectal cancer: a constellation approach. *Gastroenterology*. 138(3):877-85, 2010.
29. Tuohy TM, Rowe KG, Mineau GP, et al. Risk of colorectal cancer and adenomas in the families of patients with adenomas: a population-based study in Utah. *Cancer* 2014; 120:35.
30. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, et al: Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*. 138(6):2044-58, 2010.
31. Stoffel E, Mukherjee B, Raymond VM, et al. Calculation of risk of colorectal and endometrial cancer among patients with Lynch syndrome. *Gastroenterology*. 137(5):1621-7, 2009.
32. Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *Annu Rev Med* 1995; 46:371.
33. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 1992; 326:658.
34. Ekblom A, Helmick C, Zack M, et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med*. 1990;323(18):1228-1233.
35. Olén O, Erichsen R, Sachs MC, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study. *Lancet*. 2020;395(10218):123–131.
36. Akinoglu A, Haznedar HM. *Gastrointestinal Kanal Kanserleri*. Harrison İç Hastalıkları Prensipieri, 15 th ed. Nobel Tıp Kitapevleri, 2004; 581-84.
37. Flores BM, O'Connor A, Moss AC. Impact of mucosal inflammation on risk of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2017;86(6):1006-1011.e8.
38. Friedman S, Rubin PH, Bodian C, et al. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis. *Gastroenterology*. 2001;120(4):820-826.

39. Maykel JA, Hagerman G, Mellgren AF, et al. Crohn's colitis: the incidence of dysplasia and adenocarcinoma in surgical patients. *Dis Colon Rectum*. 2006;49(7):950-957.
40. Ekblom A, Helmick C, Zack M, et al. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet*. 1990;336(8711):357-9.
41. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, et al. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;156(11):757-260.
42. Nottage K, McFarlane J, Krasin MJ, et al. Secondary colorectal carcinoma after childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(20):2552-2558.
43. Rombouts AJM, Huguenot N, Elferink MAG, et al. Increased risk for second primary rectal cancer after pelvic radiation therapy. *Eur J Cancer*. 2020;124:142-151.
44. Heymer EJ, Jóźwiak K, Kremer LC, et al. Cumulative Absolute Risk of Subsequent Colorectal Cancer After Abdominopelvic Radiotherapy Among Childhood Cancer Survivors: A PanCareSurFup Study. *J Clin Oncol*. 2024;42(3):336-347.
45. Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R. Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007 Dec;16(12):2533-47.
46. Giovannucci E. Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control*. 1995 Mar;6(2):164-79.
47. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, et al. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer?. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(11):1911-1922.
48. World Health Organization. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Vol 199. IARC; 2020.
49. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, (Ed.) (2020). World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
50. Chao A, Thun MJ, Connell CJ, et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA*. 2005;293(2):172-182.
51. Rock CL, Thomson C, Gansler T, et al. American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(4):245-271.

52. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, et al. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(23):2765-2778.
53. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, et al. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134(2):388-395.
54. Pande M, Lynch PM, Hopper JL, et al. Smoking and colorectal cancer in Lynch syndrome: results from the Colon Cancer Family Registry and the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *Clin Cancer Res*. 2010;16(4):1331-1339.
55. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol*. 2011;22(9):1958-1972.
56. Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, et al. Alcohol, low-methionine--low-folate diets, and risk of colon cancer in men. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87(4):265-273.
57. Harnack L, Jacobs DR Jr, Nicodemus K, et al. Relationship of folate, vitamin B-6, vitamin B-12, and methionine intake to incidence of colorectal cancers. *Nutr Cancer*. 2002;43(2):152-158.
58. Gillessen S, Templeton A, Marra G, et al. Risk of colorectal cancer in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(23):1760-1770.
59. Lin JH, Giovannucci E. Sex hormones and colorectal cancer: what have we learned so far?. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(23):1746-1747.
60. Basaria S. Androgen deprivation therapy, insulin resistance, and cardiovascular mortality: an inconvenient truth. *J Androl*. 2008;29(5):534-539.
61. Pais R, Silaghi H, Silaghi AC, et al. Metabolic syndrome and risk of subsequent colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2009;15(41):5141-5148.
62. Lagergren J, Ye W, Ekbom A. Intestinal cancer after cholecystectomy: is bile involved in carcinogenesis?. *Gastroenterology*. 2001;121(3):542-547.
63. Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ. A meta-analysis of cholecystectomy and risk of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 1993;105(1):130-141.
64. Reid FD, Mercer PM, Harrison M, et al. Cholecystectomy as a risk factor for colorectal cancer: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31(2):160-169.
65. Berr F, Stellaard F, Pratschke E, et al. Effects of cholecystectomy on the kinetics of primary and secondary bile acids. *J Clin Invest*. 1989;83(5):1541-1550.

66. Tocchi A, Basso L, Costa G, et al. Is there a causal connection between bile acids and colorectal cancer?. *Surg Today*. 1996;26(2):101-104.
67. Delhougne B, Deneux C, Abs R, et al. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(11):3223-3226.
68. Fukuda I, Hizuka N, Murakami Y, et al. Clinical features and therapeutic outcomes of 65 patients with acromegaly at Tokyo Women's Medical University. *Intern Med*. 2001;40(10):987-992.
69. Park JM, Choi MG, Kim SW, et al. Increased incidence of colorectal malignancies in renal transplant recipients: a case control study. *Am J Transplant*. 2010;10(9):2043-2050.
70. Webster AC, Craig JC, Simpson JM, et al. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients. *Am J Transplant*. 2007;7(9):2140-2151.
71. Hadjiliadis D, Khoruts A, Zauber AG, et al. Cystic Fibrosis Colorectal Cancer Screening Consensus Recommendations. *Gastroenterology*. 2018;154(3):736-745.e14.
72. Chan AO, Jim MH, Lam KF, et al. Prevalence of colorectal neoplasm among patients with newly diagnosed coronary artery disease. *JAMA*. 2007;298(12):1412-1419.
73. Stewart M, Macrae FA, Williams CB. Neoplasia and ureterosigmoidostomy: a colonoscopy survey. *Br J Surg*. 1982;69(7):414-416.
74. Singh H, Nugent Z, Demers A, et al. Risk of colorectal cancer after diagnosis of endometrial cancer: a population-based study. *J Clin Oncol*. 2013;31(16):2010-2015.
75. Burnett-Hartman AN, Newcomb PA, Potter JD. Infectious agents and colorectal cancer: a review of *Helicobacter pylori*, *Streptococcus bovis*, JC virus, and human papillomavirus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(11):2970-2979.
76. Baandrup L, Thomsen LT, Olesen TB, et al. The prevalence of human papillomavirus in colorectal adenomas and adenocarcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2014;50(8):1446-1461.
77. Clay SL, Fonseca-Pereira D, Garrett WS. Colorectal cancer: the facts in the case of the microbiota. *J Clin Invest*. 2022 Feb 15;132(4):e155101.

78. Lu SSM, Mohammed Z, Häggström C, et al. Antibiotics Use and Subsequent Risk of Colorectal Cancer: A Swedish Nationwide Population-Based Study. *J Natl Cancer Inst.* 2022;114(1):38-46.
79. Rangul V, Sund ER, Mork PJ, et al. The associations of sitting time and physical activity on total and site-specific cancer incidence: Results from the HUNT study, Norway. *PLoS One.* 2018;13(10):e0206015. Published 2018 Oct 23.
80. Nguyen LH, Liu PH, Zheng X, et al. Sedentary Behaviors, TV Viewing Time, and Risk of Young-Onset Colorectal Cancer. *JNCI Cancer Spectr.* 2018;2(4):pky073.
81. Boyle T, Keegel T, Bull F, et al. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(20):1548-1561.
82. McTiernan A, Friedenreich CM, Katzmarzyk PT, et al. Physical Activity in Cancer Prevention and Survival: A Systematic Review. *Med Sci Sports Exerc.* 2019;51(6):1252-1261.
83. Terry P, Giovannucci E, Michels KB, et al. Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(7):525-533.
84. Slattery ML, Boucher KM, Caan BJ, et al. Eating patterns and risk of colon cancer. *Am J Epidemiol.* 1998;148(1):4-16.
85. Dahm CC, Keogh RH, Spencer EA, et al. Dietary fiber and colorectal cancer risk: a nested case-control study using food diaries [published correction appears in *J Natl Cancer Inst.* 2011 Oct 5;103(19):1484]. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(9):614-626.
86. Aune D, Chan DS, Lau R, et al. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ.* 2011;343:d6617. Published 2011 Nov 10.
87. Godos J, Bella F, Sciacca S, et al. Vegetarianism and breast, colorectal and prostate cancer risk: an overview and meta-analysis of cohort studies. *J Hum Nutr Diet.* 2017;30(3):349-359.
88. Rostom A, Dubé C, Lewin G, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2007;146(5):376-389.

89. Dubé C, Rostom A, Lewin G, et al. The use of aspirin for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2007;146(5):365-375.
90. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(10):3039-3045.
91. Bresalier RS. Colorectal Cancer. In: Sleisenger MH, Fordtran JS (Ed). *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease.* 11th ed. Elsevier 2020: 2108-2152.
92. Alexiusdottir KK, Möller PH, Snaebjornsson P, et al. Association of symptoms of colon cancer patients with tumor location and TNM tumor stage. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(7):795-801.
93. Jourand KJ, Davies J. Colorectal cancer: features and investigation. *Medicine.* 2024;52(5):258-262.
94. Jatoi A et al: Anorexia and Cachexia. Cancer Network website. Published June 1, 2015. Accessed March 29, 2024. <https://www.cancernetwork.com/view/anorexia-and-cachexia>.
95. Compton CC. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. *Mod Pathol.* 2003;16:376-88.
96. Tözün N, Şimşek H, Özkan H ve ark. (Ed.), *Kolorektal Polipler ve Polipozis Sendromları. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji.* Medikal ve Nobel Yayıncılık. 2007: 963-70.
97. Dolar E (Ed.), *Kolorektal Tümörler.* Nobel ve Güneş Yayınları. 2005: 400-8.
98. T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, *Türkiye Kanser Kontrol Programı.* Ankara, 2021. 362-373.
99. Gatto NM, Frucht H, Sundararajan V. Risk of perforation after colonoscopy and sigmoidoscopy: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:230.
100. Johnson CD, Chen MH, Toledano AY. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med* 2008; 359:1207.
101. Whitlock EP, Lin JS, Liles E. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008; 149:638.

102. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, et al. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(3):739-750.
103. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2000; 343:169.
104. Gatto NM, Frucht H, Sundararajan V. Risk of perforation after colonoscopy and sigmoidoscopy: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:230.
105. Warren JL, Klabunde CN, Mariotto AB. Adverse events after outpatient colonoscopy in the Medicare population. *Ann Intern Med* 2009; 150:849.
106. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014;383(9927):1490-1502.
107. Liu Z, Zhang Y, Niu Y, et al. A systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic serum biomarkers of colorectal cancer. *PLoS One*. 2014;9(8):e103910.
108. Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: Is it clinically useful? *Clinical Chemistry*. 2001;47(4):624-30
109. Goldstein MJ, Mitchell EP. Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. *Cancer Investigation*. 2005;23(4):338-51.
110. Fernandes LC, Kim SB, Matos D. Cytokeratins and carcinoembryonic antigen in diagnosis, staging and prognosis of colorectal adenocarcinoma. *World Journal of Gastroenterology*. 2005;11(5):645-8
111. Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. *Annals of Internal Medicine*, 1986;104:66–73.
112. Konishi T, Shimada Y, Hsu M, et al. Association of Preoperative and Postoperative Serum Carcinoembryonic Antigen and Colon Cancer Outcome. *JAMA Oncol*. 2018;4(3):309-315.
113. AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Ed.), Springer, New York 2010. p.143.
114. Rutter MD, Beintaris I, Valori R, et. al. World endoscopy organization consensus statement on post-colonoscopy and post-imaging colorectal cancer. *Gastroenterology* 2018; 155:909–25.

115. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010;140(6):883-899.
116. Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):436-444.
117. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;420(6917):860-867.
118. Dvorak HF. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med*. 1986;315:1650–1659.
119. Donskov F. Immunomonitoring and prognostic relevance of neutrophils in clinical trials. *Semin Cancer Biol*. 2013;23(3):200-207.
120. Perera Molligoda Arachchige AS. Human NK cells: From development to effector functions. *Innate Immun*. 2021;27(3):212-229.
121. Coca S, Perez-Piqueras j, Martinez D, et al. The prognostic significance of intratumoral natural killer cells in patients with colorectal carcinoma. *Cancer*. 1997;79(12):2320-8.
122. Ishigami S, Natsugoe S, Tokuda K, et al. Prognostic value of intratumoral natural killer cells in gastric carcinoma. *Cancer*. 2000;88(3):577-83.
123. Tosolini M, Kirilovsky A, Mlecnik B, et al. Clinical impact of different classes of infiltrating T cytotoxic and helper cells (Th1, th2, treg, th17) in patients with colorectal cancer. *Cancer Res*. 2011;71(4):1263-1271.
124. De Silva NS, Klein U. Dynamics of B cells in germinal centres. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(3):137-148.
125. Stojkovic Lalosevic M, Pavlovic Markovic A, Stankovic S, et al. Combined Diagnostic Efficacy of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR), and Mean Platelet Volume (MPV) as Biomarkers of Systemic Inflammation in the Diagnosis of Colorectal Cancer. *Dis Markers*. 2019;2019:6036979. Published 2019 Jan 17.
126. Schumacher D, Strilic B, Sivaraj KK, et al. Platelet-derived nucleotides promote tumor-cell transendothelial migration and metastasis via P2Y2 receptor. *Cancer Cell*. 2013 Jul 8;24(1):130-7.

127. Meng X, Chang Q, Liu Y, et al. Determinant roles of gender and age on SII, PLR, NLR, LMR and MLR and their reference intervals defining in Henan, China: A posteriori and big-data-based. *J Clin Lab Anal.* 2018;32(2):e22228.
128. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, et al. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013 Oct;88(1):218-30.
129. Zhang Y, Lin S, Yang X, et al. Prognostic value of pretreatment systemic immune-inflammation index in patients with gastrointestinal cancers. *J Cell Physiol.* 2019 May;234(5):5555-5563.
130. Geng Y, Shao Y, Zhu D, et al. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis of Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Propensity Score-matched Analysis. *Sci Rep.* 2016;6:39482.
131. Tabachnick BG, Fidell, LS. Using Multivariate Statistics 6th Ed.: Pearson, 2013.
132. Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A. et al. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences.* 2017; 18(1):197.
133. Colorectal Cancer. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/colorectal-cancer>. (Erişim tarihi 13 Mayıs 2024).
134. Bengi M, Soytürk M. Endoscopic Diagnosis and Treatment of Premalignant and Malignant Colorectal Lesions. *Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics.* 2013;6(3):34-9.
135. Tecchio C, Cassatella MA. Neutrophil-derived cytokines involved in physiological and pathological angiogenesis. *Chem Immunol Allergy.* 2014;99: 123-137.
136. Spicer JD, McDonald B, Cools-Lartigue JJ, et al. Neutrophils promote liver metastasis via Mac-1-mediated interactions with circulating tumor cells. *Cancer Res.* 2012;72(16):3919-3927.
137. Petrie HT, Klassen LW, Kay HD. Inhibition of human cytotoxic T lymphocyte activity in vitro by autologous peripheral blood granulocytes. *J Immunol.* 1985;134(1):230-234.
138. M. Kurt, I. K. Onal, A. Y. Sayilir et al. The role of mean platelet volume in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease. *Hepatogastroenterology.* 2012;59(117):1580-1582.

139. Navarro Rodríguez JM, Gallego Plazas J, Borrás Rocher F, et al. Is it possible to predict the presence of colorectal cancer in a blood test? A probabilistic approach method. *Rev Esp Enferm Dig.* 2017;109(10):694-703.
140. Wang H, Zhou Z, Li H, et al. Blood Biomarkers Panels for Screening of Colorectal Cancer and Adenoma on a Machine Learning-Assisted Detection Platform. *Cancer Control.* 2023;30:10732748231222109.
141. Emir S, Aydin M, Can G, et al. Comparison of colorectal neoplastic polyps and adenocarcinoma with regard to NLR and PLR. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(19):3613-3618.
142. Haemmerle M, Stone RL, Menter DG, et al. The platelet lifeline to cancer: challenges and opportunities. *Cancer Cell* 2018;33:965-83
143. Lin RJ, Afshar-Kharghan V, Schafer AI. Paraneoplastic thrombocytosis: the secrets of tumor self-promotion. *Blood* 2014;124:184- 7
144. Gay LJ, Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat Rev Cancer* 2011;11:123-34
145. Detopoulou P, Panoutsopoulos GI, Mantoglou M, et al. Relation of Mean Platelet Volume (MPV) with Cancer: A Systematic Review with a Focus on Disease Outcome on Twelve Types of Cancer. *Curr Oncol.* 2023;30(3):3391-3420.
146. Celik T, Yuksel UC, Iyisoy A, et al. Effects of nebivolol on platelet activation in hypertensive patients: a comparative study with metoprolol. *Int J Cardiol.* 2007;116(2):206-211.
147. Demirtunc R, Duman D, Basar M. Effects of doxazosin and amlodipine on mean platelet volume and serum serotonin level in patients with metabolic syndrome: a randomised, controlled study. *Clin Drug Investig.* 2007;27(6):435-441.
148. Varol E, Icli A, Kocyigit S, et al. Effect of smoking cessation on mean platelet volume. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2013;19(3):315-319.
149. Vizioli L, Muscari S, Muscari A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases. *Int J Clin Pract.* 2009;63(10):1509-1515.
150. Gasparian AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, et al. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation?. *Curr Pharm Des.* 2011;17(1):47-58.

151. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(7):1204-1212. doi:10.1158/1055-9965.EPI-14-0146
152. Hu Z, Tan S, Chen S, et al. Diagnostic value of hematological parameters platelet to lymphocyte ratio and hemoglobin to platelet ratio in patients with colon cancer. *Clin Chim Acta.* 2020;501:48-52.
153. Huang L, Hu Z, Luo R, et al. Predictive Values of the Selected Inflammatory Indexes in Colon Cancer. *Cancer Control.* 2022;29:10732748221091333.
154. Zhu X, Cao Y, Lu P, et al. Evaluation of platelet indices as diagnostic biomarkers for colorectal cancer. *Sci Rep.* 2018;8(1):11814.
155. Kulaksızoğlu S, Arduçoğlu Merter A. Kolorektal Kanser Hastalarında Nötrofil/Lenfosit, Trombosit/Lenfosit ve Trombosit Büyük Hücre Oranı Değerlerinin Tanıdaki Yeri. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi.* 2019; 33(3): 169 - 173.
156. Kilincalp S, Çoban Ş, Akinci H, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as potential biomarkers for early detection and monitoring of colorectal adenocarcinoma. *Eur J Cancer Prev.* 2015;24(4):328-333.
157. Olingy CE, Dinh HQ, Hedrick CC. Monocyte heterogeneity and functions in cancer. *J Leukoc Biol.* 2019;106(2):309-322.
158. Tuomisto AE, Mäkinen MJ, Väyrynen JP. Systemic inflammation in colorectal cancer: Underlying factors, effects, and prognostic significance. *World J Gastroenterol.* 2019;25(31):4383-4404.
159. De la Fuente Lopez M, Landskron G, Parada D, et al. The relationship between chemokines CCL2, CCL3, and CCL4 with the tumor microenvironment and tumor-associated macrophage markers in colorectal cancer. *Tumour Biol.* 2018;40(11):1010428318810059
160. Xiang J, Zhou L, Li X, et al. Preoperative Monocyte-to-Lymphocyte Ratio in Peripheral Blood Predicts Stages, Metastasis, and Histological Grades in Patients with Ovarian Cancer. *Transl Oncol.* 2017;10(1):33-39.

161. Liu XC, Dai YL, Huang F, et al. Diagnostic Value of Carcinoembryonic Antigen Combined with Multi-Inflammatory Cell Ratios in Colorectal Cancer. *Dis Markers*. 2022;2022:4889616.
162. Huang J, Xu P, Chen Y. A Retrospective Study from a Single Center to Identify Hematological Factors that Distinguish Between Patients with Colorectal Carcinoma and Colorectal Adenoma. *Med Sci Monit*. 2022;28:e936745.
163. Kang Y, Zhu X, Lin Z, et al. Compare the Diagnostic and Prognostic Value of MLR, NLR and PLR in CRC Patients. *Clin Lab*. 2021;67(9):2003-2009.
164. Hu B, Yang X-R, Xu Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20:6212-6
165. Fest J, Ruiter R, Mulder M, et al. The systemic immune-inflammation index is associated with an increased risk of incident cancer-A population-based cohort study. *Int J Cancer*. 2020;146(3):692-698. doi:10.1002/ijc.32303
166. Hernandez-Ainsa M, Velamazán R, Lanas A, et al. Blood-Cell-Based Inflammatory Markers as a Useful Tool for Early Diagnosis in Colorectal Cancer. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:843074.
167. Ay S, Eryilmaz MA, Aksoy N, et al. Is early detection of colon cancer possible with red blood cell distribution width?. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(2):753-756.
168. Yesil A, Senates E, Bayoglu IV, et al. Red cell distribution width: a novel marker of activity in inflammatory bowel disease. *Gut Liver*. 2011;5(4):460-467.
169. Cengiz M, Şahin A, Özdil K, et al. Role of RDW and MPV in diagnosis of colorectal polyps and carcinoma: a case-control study. *Acta Oncol Tur*. 2015;48:1–7.
170. Gaspar BL, Sharma P and Das R. Anemia in malignancies: pathogenetic and diagnostic considerations. *Hematology* 2015; 20: 18–25.
171. An S, Shim H, Kim K, et al. Pretreatment inflammatory markers predicting treatment outcomes in colorectal cancer. *Ann Coloproctol*. 2022;38(2):97-108.
172. Yu K, Qiang G, Peng S, et al. Potential diagnostic value of the hematological parameters lymphocyte-monocyte ratio and hemoglobin-platelet ratio for detecting colon cancer. *J Int Med Res*. 2022;50(9):3000605221122742.

173. Peng HX, Yang L, He BS, et al. Combination of preoperative NLR, PLR and CEA could increase the diagnostic efficacy for I-III stage CRC. *J Clin Lab Anal*. 2017;31(5):e22075.
174. Liu XC, Dai YL, Huang F, et al. Diagnostic Value of Carcinoembryonic Antigen Combined with Multi-Inflammatory Cell Ratios in Colorectal Cancer. *Dis Markers*. 2022;2022:4889616.

