

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SOLİD KANSER TANILI HASTALARDA
B12/CRP İNDEKS (BCI) DÜZEYİNİN
PROGNOSTİK VE PREDİKTİF DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. ELİF ÇETİN BAŞARAN

İZMİR-2021

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SOLİD KANSER TANILI HASTALARDA
B12/CRP İNDEKS (BCI) DÜZEYİNİN
PROGNOSTİK VE PREDİKTİF DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. ELİF ÇETİN BAŞARAN

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. TUĞBA YAVUZŞEN

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR.....	iv
TABLolar DİZİNİ	v
GRAFİK ve ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
ÖZET	1
SUMMARY	3
GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
1. GENEL BİLGİLER	6
1.1. B12 VİTAMİNİ	6
1.1.1. B12 Vitamininin Fizyolojik Önemi	6
1.1.2. B12 Vitamininin İntestinal Sistemde Emilimi	6
1.1.3. B12 Vitamininin Kanda Transportu.....	7
1.1.4. B12 Vitaminin Hücre İçine Alınması Ve Depolanması.....	7
1.1.5. Serum B12 Vitamin Düzeyi	8
1.1.6. Yüksek Serum B12 Vitamin Düzeyinin Oluşum Mekanizmaları.....	10
1.2. Kanser ve Yüksek Serum B12 Düzeyi İlişkisi.....	11
1.3. C-Reaktif Protein (CRP)	14
1.4. Kanser ve CRP ilişkisi	15
1.5. B12/CRP İndeksi (BCI)	16
1.5.1. BCI Hesaplama Methodu.....	16
1.5.2. BCI ve Kanser İlişkisi	16
2. GEREÇ VE YÖNTEM	17
2.1. Çalışmaya dahil etme kriterleri	17

2.2. Dışlama kriterleri	17
2.3. Tanımlamalar ve verilerin toplanması	18
2.3.1. Demografik verilerin değerlendirilmesi	19
2.3.2. Klinik verilerin değerlendirilmesi	19
2.3.3. Laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi.....	19
2.3.4. İzlemdeki verilerin değerlendirilmesi ve takip	20
2.4. Biyokimyasal Veriler	20
2.5. B12/ CRP İndeks (BCI)	20
2.5.1. B12/CRP İndeksinin (BCI) Hesaplanması.....	20
2.6. İstatiksel Analiz.....	20
3. BULGULAR	22
3.1. Demografik bulgular	22
3.2. Hastaların erken ve ileri evre grupları arasında klinik özellikleri.....	25
3.3. Hastaların sağkalım özellikleri.....	27
3.4. BCI düzeylerine göre sağkalım özellikleri.....	30
3.5. BCI değerinin mortaliteyi öngörmedeki tanı değeri	31
3.6. BCI kesme değerine göre ileri ve erken evre hasta oranlarının karşılaştırılması	33
3.7. Erken evre hastalarda BCI değerinin mortaliteyi öngörmedeki tanı değeri..	35
3.8. İleri evre hastalarda BCI'nin mortaliteyi öngörmedeki tanı değeri	37
3.9. Kanser grupları arasındaki değerlendirme	37
3.10. Kanser gruplarında BCI değerinin mortaliteyi öngörmedeki tanı değeri ...	41
3.11. Kolerasyon incelemeleri	42
4. TARTIŞMA ve SONUÇ	43
5. KAYNAKLAR	48
6. EKLER.....	55

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince eğitimimde katkıları olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fatih Demirkan'a, tezimin oluşturulmasında yardım ve destekleri olan Prof. Dr. Tuğba Yavuzşen, Uzm. Dr. Merve Keskinkılıç başta olmak üzere uzmanlık eğitimimin tamamlanmasındaki yardım ve katkılarından dolayı tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Tezimin her aşamasında tecrübeleri ve katkıları ile yol gösteren, hekimliği daha çok sevmeme katkıda bulunan, yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Tuğba Yavuzşen, tezimin oluşum sürecinde ve yazımında çok büyük katkısı olan, saygıdeğer Prof. Dr. Pembe Keskinoğlu'na, Uzm. Dr. Merve Keskinkılıç'a, Uzm. Dr. Semih Gülle'ye

Birlikte çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Öğrencilik ve hekim olma sürecinde her zaman yanımda olan sevgili annem ve babama,

*Uzmanlık eğitim sürecimde desteğini esirgemeyen sevgili eşime,
Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...*

Dr. Elif Çetin Başaran

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, tanı anındaki laboratuvar değerleri	23
Tablo 2. İleri ve erken evre hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	26
Tablo 3. Hastaların sağkalım durumlarına göre karşılaştırılması	29
Tablo 4. BCI gruplarında sağkalım oranları.....	31
Tablo 5. BCI değerinin mortaliteyi öngörmedeki tanı değeri (ROC analizi).....	31
Tablo 6. Hastaların BCI kesme değerine göre mortalite oranlarının karşılaştırılması.....	32
Tablo 7. BCI değerine göre yüksek ve düşük BCI gruplarındaki hastaların sağkalım değerleri.....	33
Tablo 8. BCI kesme değerine göre ileri ve erken evre hasta oranlarının karşılaştırılması	34
Tablo 9. BCI değerinin ileri evre hastalığı öngörmedeki tanı değeri (ROC analizi)	34
Tablo 10. Erken evre hastalarda BCI değerinin mortaliteyi öngörmedeki tanı değeri	35
Tablo 11. Erken evre hastaların BCI kesme değerine göre mortalite oranlarının Karşılaştırılması	36
Tablo 12. Erken evre hastalarda BCI kesme değerine göre yüksek BCI ve düşük BCI değeri olan hastaların sağkalım değerleri	36
Tablo 13. Geissbuhler ve ark. ile L. Kelly ark. çalışması (17, 60).....	45

GRAFİK ve ŞEKİLLER DİZİNİ

Grafik 1. Hastaların kanser türleri ve evrelerine göre değerlendirildiği grafik	25
Grafik 2. BCI' nin sağkalımı öngörmedeki ROC analizi	32
Grafik 3. BCI kesme değerine göre yüksek ve düşük BCI değerlerindeki hastaların sağkalım analizi (Kaplan-Meier analizi)	33
Grafik 4. BCI düzeyinin ileri evre hastalığı öngörme değeri (ROC analizi).....	34
Grafik 5. Erken evre hastalarda BCI'nin mortaliteyi öngörmede tanısal analizi (ROC analizi).....	35
Grafik 6. Erken evre hastalarda BCI kesme değerine göre hastaların sağkalım analizi (Kaplan-Meier analizi).....	37

Şekil 1. B12 vitaminin emilimi ve taşınması [Brito ve ark. (25) derlemesinden türkçeleştirilerek alıntı yapılmıştır.].....	8
---	---

SİMGELER VE KISALTMALAR

AST: Aspartat aminotransferaz

ALP: Alkalen fosfataz

ALT: Alanin aminotransferaz

BCI: B12/CRP indeksi

Co-A: Koenzim-A

CRP: C-reaktif protein

DNA: Deoksiribo nükleik asit

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

GİS: Gastrointestinal sistem

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

Hb: Hemoglobin

HC: Haptokorrin

HCC: Hepatoselüler kanser

Holo TC: Holotranskobalamin

IF: İntirensel faktör

IL-1: İnterlökin-1

IL-6: İnterlökin-6

IL-1 β : İnterlökin-1 β

LDH: Laktat dehidrogenaz

KBL: Kobalamin

LN: Lenf nodu

MPV: Ortalama trombosit hacmi

NLR:Nötrofil lenfosit oranı

OS: Genel sağkalım

RCC: Renal hücreli karsinom

PLR: Platelet lenfosit oranı

PLT: Platelet sayısı

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TC- I : Transkobalamin- I

TC-II: Transkobalamin-II

TC-III : Transkobalamin-III

THF: Tetrahidrofolat

TNM: Tümör, Nod, Metastaz

TNF α : Tümör nekrozis faktör α

WBC: Beyaz küre sayısı

ÖZET

SOLID KANSER TANILI HASTALARDA B12/CRP İNDEKS (BCI) DÜZEYİNİN PROGNOSTİK VE PREDİKTİF DEĞERİ

Dr. Elif Çetin Başaran

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim
Dalıİnciraltı/İzmir 35340

AMAÇ: Kanser hastalarında sağkalım süresinin doğru tahmini hastaların izleminde ve tedavi kararlarında önem arz etmektedir. Bu sebeple sağkalımın daha iyi tahmin edilmesini sağlayan birçok prognostik araç geliştirilmiştir. Sağkalım sürelerini öngörmek için daha önce yapılan prognostik skorlamalara katkısı olabileceği düşünülerek bu çalışmada serum B12 vitamin düzeyi ve CRP değeri ile hesaplanan B12/CRP indeks (BCI) düzeyinin solid organ kanserlerinde sağkalım süresine etkisi, prediktif ve prognostik biyobelirteç olarak incelenmesi, ileri evre (Evre 4) / erken evre (Evre 1, 2, 3) ayırt ediciliğini saptamak amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda 2016-2019 yılları arasında solid kanser tanısı almış 344 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların retrospektif olarakdemografik özellikleri, tanısı, metastaz yeri, karaciğer lezyonu varlığı (karaciğer metastazı olup/olmaması, hepatoselüler kanser varlığı), ECOG performans skoru (<2 ve ≥ 2 olarak), B12, c-reaktif protein (CRP), hemoglobin (Hb), laktat dehidrogenaz (LDH), albümin düzeyi, nötrofil lenfosit oranı (NLR), trombosit lenfosit oranı (PLR), ortalama trombosit hacmi (MPV), eozinofil düzeyi, genel sağkalım (OS) süresi kaydedildi. Hastaların kaydedilen bu labotaruvar değişkenlerine ait ölçümleri arttıran-azaltan hastalıkla ilgili durumları, bu değişkenlerin ölçümlerin birbiri ile korelasyonları ve sağkalım süresine etkileri incelendi.

BULGULAR: Medyan takip süresi 46,8 ay (4-63) ay olan hastaların %47,7'sini kadın ve %52,5'ini erkek hasta oluşturdu. Ortalama yaş $60,9 \pm 11,9$ yıl idi. Hastaların %49,4'ü tanı anında ileri evreydi ve %51,7'sinin metastazı vardı. Takip süresi sonunda 191 hastada mortalite gelişti. Medyan OS 15 (0-52) aydı. ECOG performans durumu olarak %86,6'sının skoru ikiden küçüktü. BCI düzeylerine göre hastalar üç gruba bölündü. Hastaların

%32,6'sının BCI düzeyi<10.000, %29,7'sinin BCI düzeyi 10.001-40.000 aralığında, %37,8'inin ise BCI düzeyi>40.000 saptandı. BCI düzeyi >40.000 olan hasta grubunun %51,8'ini ileri evre hastaların oluşturduğu, ileri evre hastaların erken evre hastalara göre daha yüksek BCI düzeyine sahip olduğu tespit edildi ($p<0,001$). Erken evre hastalarda BCI düzeyi 13262.2 ve üzeri olan hastalarda mortalite riski 13262.2'nin altında olan hastalara göre daha yüksek olduğu hesaplandı (OR=3.1; %95 GA; (1.6-6,1)) ($p=0,001$). İleri evre hastalarda ise mortalite riskini öngörececek BCI kesme değeri belirlenemedi. Tüm popülasyonda BCI değeri 27023.3 ve üzeri olan hastalarda mortalite riskinin daha yüksek olduğu görüldü (OR= 3.8; % 95 CI; (2.4-6,0) ($p<0.001$)).

SONUÇ: B12/CRP İndeksi (BCI) basit, zaman almayan ve ucuz bir belirteç olup, yüksek ve düşük riskli hasta grubunu ayırt ediciliği, her iki grupta sağkalım farkını öngördürücülüğü açısından günlük pratikte kullanılabileceği düşünülmektedir. İleri evre hasta grubunda prediktivitesinin belirlenmesi açısından daha fazla sayıda hastaların yer aldığı ve prospektif geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar doğrultusunda mortalite riskinin belirlendiği sabit uluslararası kesme değerlerinin belirlenebileceği öngörülmektedir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: B12 Vitamini, CRP, Solid Kanser, Sağkalım, Prognostik Faktör

SUMMARY

PROGNOSTIC AND PREDICTIVE VALUE OF B12/CRP INDEX (BCI) LEVEL IN PATIENTS WITH A DIAGNOSIS OF SOLID CANCER

OBJECTIVE: The correct estimation of the survival time in cancer patients is important in the follow-up and treatment decisions of the patients. For this reason, many prognostic tools have been developed to provide better estimation of survival. Considering that it may contribute to previous prognostic scoring to predict survival times, in this study, the effect of B12 / CRP index (BCI) level calculated by serum vitamin B12 level and CRP value on survival time in solid organ cancers was examined as a predictive and prognostic biomarker in advanced stage (Stage 4) / early stage (Stage 1, 2, and 3) differentiation.

METHODS: 344 patients diagnosed with solid cancer between 2016-2019 in Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Department of Internal Diseases, Department of Medical Oncology were included in the study. Demographic characteristics of the patients, diagnosis, location of metastasis, presence of liver lesions (presence of liver metastasis, hepatocellular cancer), ECOG performance score (As <2 and ≥ 2), B12, c-reactive protein (CRP), hemoglobin, lactate dehydrogenase (LDH), albumin level, neutrophil lymphocyte ratio (NLR), thrombocyte lymphocyte ratio (PLR), mean thrombocyte volume (MPV), eosinophil level and overall survival (OS) time were recorded retrospectively.

RESULTS: Median follow-up period was 46,8 (4-63) months, 47.7% were female and 52.5% were male. The mean age was 60.9 ± 11.9 years. 49.4% of the patients were advanced stage at the time of diagnosis and 51.7% had metastasis. Mortality developed in 191 patients at the end of the follow-up period. Median OS was 15 (0-52) months. As for the ECOG performance status, 86.6% of them had a score less than two. The patients were divided into three groups according to their BCI levels. BCI level was $\leq 10,000$ in 32.6% of the patients, BCI level was between 10.001-40.000 in 29.7% and BCI level was found to be $>40,000$ in 37.8%. It was found that 51.8% of the patient group with a BCI level of $>40,000$ consisted of advanced stage patients, and advanced stage patients had higher BCI levels than early stage patients ($p < 0.001$). Mortality risk in early-stage patients with a BCI level of 13262.2 and above is 13262. It was calculated to be higher than patients with less than 2 (OR= 3.1; 95% CI; (1.6-6.1)) ($p = 0.001$). The cut-off value for BCI could not be determined to predict mortality risk in advanced stage patients. The mortality risk was

higher in patients with a BCI value of 27023.3 and above in the whole population (OR= 3.8; 95% CI; (2.4-6.0) (p<0.001)).

CONCLUSION: The B12 / CRP Index (BCI) is a simple, time-consuming and inexpensive marker, and it is thought that it can be used in daily practice in terms of its discrimination between high and low risk patient groups and predictive of survival difference in both groups. Prospective large-scale studies with larger numbers of patients are needed to determine its predictivity in advanced stage patients. In line with these studies, it is predicted that fixed international cut-off values for which mortality risk is determined can be determined.

KEY WORDS: Vitamin B12, CRP, Solid Cancer, Survival, Prognostic Factor

GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser hastalarında sağkalım süresinin doğru tahmini hastaların izleminde ve tedavi kararlarında önem arz etmektedir. Daha iyi tedavi stratejileri belirleyebilmeye yardımcı olur. Aynı zamanda gereksiz, fazla tedaviden kaçınmayı sağlar. Hastaların ve yakınlarının da sağkalım konusunda gerçekçi beklentilere sahip olması bu sürecin yönetimi ve kalan zamanlarını iyi değerlendirmeleri için önemlidir. Bu sebeple, kanser hastalarının tanı anında nasıl bir prognoz izleyeceklerini öngörmek adına birçok prognostik indeks kullanılmaktadır. Bu indeksler hastanın yaşı, performans durumu, hastalığın evresi, nütrisyonel durumu, dispne, deliryum gibi semptomların varlığı, kan sayımı gibi bilgileri de hesaba katarak prognoz ve klinik gidiş hakkında daha fazla bilgi sağlamayı amaçlar. Bu indeksler dışında da araştırmacılar klinik pratikte kolaylıkla kullanılabilen prognostik araçlar geliştirmeyi hedeflemektedir (1–8).

Daha önce yapılan çalışmalarda yüksek B12 düzeyi ve solid kanserler arasındaki ilişkilerin değerlendirildiği çalışmalar sonucunda B12 vitaminin solid kanserler için biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (9).

Bununla birlikte C-Reaktif Protein (CRP), birçok kronik inflamasyon durumunda, kanserde, enfeksiyonda sentezi artan tipik bir akut faz proteindir. İnterlökin-6 (IL-6), interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak hepatositlerde sentezlenmektedir. Yüksek CRP düzeylerinin birçok kanser türünde sağkalımı predikte edici etkisi olduğu ve yüksek CRP düzeylerinin kötü prognostik özellik olduğu gösterilmiştir (10–16). B12 ve CRP yüksekliğinin düşük sağkalım ve kötü prognostik belirteçler olduğu bilgilerinden yola çıkılarak yapılan çalışmalarda yüksek B12/CRP (BCI) indeks artmış mortalite oranı ile ilişkili olduğu ve sağkalım açısından olumsuz prediktör olduğu görülmüştür (17).

Bu bilgilerden yola çıkarak çalışmamızda BCI indeksinin solid organ kanserlerinde sağkalım üzerine etkisi, prediktif ve prognostik biyobelirteç olarak incelenmesini değerlendirmeyi amaçladık.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. B12 VİTAMİNİ

1.1.1. B12 Vitamininin Fizyolojik Önemi

B12 vitamini (Kobalamin) hematopoetik hücreler gibi hızlı sirkülasyona sahip hücrelerde gerekli olan deoksiribo nükleik asit (DNA) replikasyonu için gerekli, önemli bir vitamindir. Bilinen iki kofaktör görevi vardır:

- Propiyonil-koenzimA'nın (CoA) metilmalonil CoA'ya ve sonrasında süksinil CoA'ya dönüştürülmesinde rol almaktadır. Bu yolağın miyelin oluşumunda ve B12 eksikliği ile görülen nörolojik anormalliklerde önemli olabileceği düşünülmüştür (18).

- Tek karbon metabolizmasında bir metil grubunun metil-tetrahidrofolattan (metil-THF) kobalamin yoluyla homosisteine aktarılmasıyla metiyonin oluşturulması reaksiyonunda görev almaktadır. Bu reaksiyon endotel hücreleri için toksik olan homosisteinin plazma konsantrasyonunu düşürmektedir. Daha önemlisi, tek karbon döngüsünün aktivitesini modifiye ederek tetrahidrofolata (THF) demetile olmasıdır. DNA sentezinde demetilasyon kritik bir basamaktır, çünkü metil-THF yerine THF (indirgenmiş folat türü), poliglütamat formuna dönüştüren enzim için substrat olarak kullanılmaktadır. Sadece poliglütamatlanmış (THF), pürin sentezine katılmakta ve deoksiüridilatı, 1-karbon birimleri transferi yoluyla timidilata dönüştürmektedir (19).

Sonuç olarak B12 vitamininin temel fonksiyonu folik asit ile birlikte hücre bölünmesi veya çoğalması için gerekli olan DNA sentezinin desteklenmesi ve DNA'nın metilasyonunda görev alınmasıdır (20). DNA'nın metilasyonu genomun stabilize olmasında ve gen ekspresyonunun regülasyonunda önemlidir. DNA stabilizasyonunu sağlayan metilasyonun bozulması halinde; hipermetilasyon tümör baskılayıcı genlerin fonksiyonlarını kaybetmesine, hipometilasyon ise kromozomal kırılma ve mutasyonların artmasına sebep olarak karsinogeneze neden olabilmektedir (21).

1.1.2. B12 Vitamininin İntestinal Sistemde Emilimi

Diyetle alınan kobalamin, midedeki asit ve pepsinin varlığında proteine bağlanmadan tükürük ve mide suyu içindeki R faktörlerine (Haptokorrin:HC) bağlanır. R faktörlerine bağlı hali absorbe edilmez. Duodenumun alkali pankreatik enzim ortamında, kobalamin R

proteinlerinden pankreatik proteazlarca ayrılır. HC'den koparılan kobalamin midenin pariyetal hücrelerinden salgılanan intrinsek faktöre (IF) bağlanır. IF-kobalamin (IF-Kbl) kompleksi ileal reseptörü olan kübiline bağlanır luminal membran tarafından emilir. Kobalaminin yeterli emilimi bu faktörlere bağlıdır:

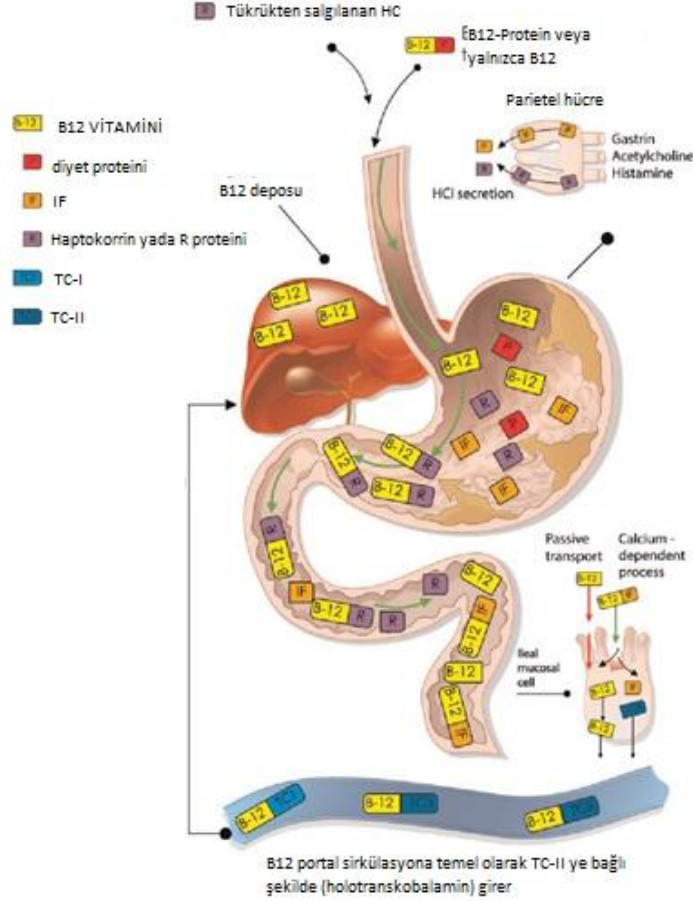
- Diyetle yeterli alım,
- Mide asid-pepsini,
- Pankreatik proteazlar,
- Fonksiyonel IF'nin mide salgısı,
- İşleyen Kbl-IF reseptörleri olan bir ileum (13,19,22).

1.1.3. B12 Vitamininin Kanda Transportu

İleal mukozada emilmesinin ardından, barsak epitelinin bazolateral zarından kapiller alana geçer. Kobalamin, plazmaya üç çeşit transkobalamine (haptokorrinler, R bağlayıcıları, kobalofilinler) bağlı girer: Transkobalamin I, II ve III'ün (TC-I,II ve III)%80'ine yakınının kobalamin metabolizmasında belirgin bir rolü olmayan TC-I ve III'e bağlı olduğu bildirilmiştir. Plazma kobalamininin sadece %5-20'si karaciğer, enterosit, endotel ve monositler tarafından sentezlenen TC-II ile bağlıdır. Ancak fizyolojik açıdan önemli olan TC-II-Kbl kompleksidir. HC ise tükrük bezleri, mide epiteli, miyeloid hücreler tarafından sentezlenmektedir. Kanda bulunan kobalaminin çoğu sirkülasyondaki HC'ye bağlıdır. Dolaşımdaki serbest kobalamin miktarı çok azdır (23).

1.1.4. B12 Vitaminin Hücre İçine Alınması Ve Depolanması

HC ve TC-II'nin kobalamin bağlı formları holo-HC ve holo- TC-II olarak ve bağlanmamış formları apo-HC ve apo-TCII olarak adlandırılır. Holo-TC-II'nin dokular tarafından alımı, hücrelerin yüzeyindeki özel transkobalamin reseptörleri aracılığı ile olur. Holo-TC-II reseptörleri ile hücre içine alındıktan sonra kobalamin proteolizis ile yıkılır. Dokulardaki gereksinime göre hücre yüzeyindeki reseptör sayısı düzenlenir. Kobalaminin vücuttaki toplam depo miktarı 2-5 miligramdır, bunun da yaklaşık yarısı karaciğerdedir (22,24).



Şekil 1. B12 vitaminin emilimi ve taşınması [Brito ve ark. (25) derlemesinden türkçeleştirilerek alıntı yapılmıştır.]

1.1.5. Serum B12 Vitamin Düzeyi

Serum B12 düzeyinin erişkinlerde normal aralığı, kullanılan yöntemin yanı sıra yaşlı hasta gibi çalışma popülasyonuna bağlı olduğu için belirsizdir. Serum B12 düzeyleri:

- >300 ng/L (>300 pg/mL) (>221 pmol/L) normal olarak kabul edilirken,
- 200-300 pg/mL aralığında (148 veya 221 pmol/L) düzeyi “düşük sınır” olarak kabul edilir.
- <200 pg/mL ise B12 vitamini eksikliği demektir.

Serum B12 düzeyinde normalin üst sınırı için, bazı çalışmalarda üst sınır 900 ile 950 ng/L (664 ile 701 pmol/L) arasında tespit edilmiştir. Bu düzeyin üzerindeki serum seviyeleri, semptomatik değildir, altta yatan bir hastalığın varlığı ile ilişkili olabilir (22).

B12 düzeyine bakılmak için yapılan tetkik esas olarak B12 eksikliğini tespit etmeyi amaçlasa da rastlantısal yüksek B12 düzeyinin saptanması nadir değildir (26). B12 vitamini ile ilgili yapılan araştırmalar da büyük oranda eksikliği ile ilgilidir. Eksikliğin nedenleri, klinik bulguları ve tedavisi üzerine çok sayıda çalışma vardır. Son dönemde yapılan çalışmalarda eksikliği kadar yüksek düzeylerinin de oldukça değerli olduğu düşünülmektedir.

1.1.5.1.Düşük serum B12 düzeyi ile ilişkili durumlar

Diyetle yetersiz alım: İnsanlar için Kbl'nin tek diyet kaynağı hayvansal ürünlerdir (et ve süt ürünleri). Vejeteryan diyet, kötü sosyoekonomik koşullar, malnütrisyon neden olabilir (20).

Kobalamin emiliminde bozukluk:

- İF eksikliği nedeni ile Kbl emiliminde bozukluk gelişmektedir. Özellikle pernisiyöz anemi, paryetal hücrelerin otoimmün hasarı ve gastrik mukozanın atrofisine bağlı IF yokluğu ile karakterize olup, B12 eksikliğinin sık görülen sebeplerindendir. Gastrik mukozal hastalıklarda (kronik gastrit, helicobakter pilori gastriti, gastrik atrofi, korozif madde, gastrektomi, Zollinger Ellison sendromu gibi) mide mukozasının ciddi hasarlandığı durumlarda IF salgısı bozulmaktadır.
- Distal ileumun emilim kapasitesini etkileyen ileal rezeksiyon veya Crohn hastalığı, gluten enteropatisi gibi ileal hastalıklar, parazitler, malabsorpsiyon, kobalamin emilim bozukluğu-İmerslund-Grasbeck sendromu gibi hastalıklar ise kobalaminin ince bağırsaklardan emilimini bozmaktadır.
- Pankreatik yetersizlikte B12 vitamini R proteininden ayrılıp, IF ile birleşmesi azalmakta ve B12 vitaminin emilimi engellenmektedir.
- Bazı ilaçlarda emilimi ve metabolizmasını etkileyebilmektedir (proton pompa inhibitörleri, antiepileptiklerden karbamazepin, fenitoin gibi, oral antidiyabetik ilaçlardan metformin, kolestiremin)
- İntestinal staza neden olan anatomik sebepler veya hastalıklarda gelişen ince barsakta aşırı bakteriel çoğalma malabsorbsiyona neden olarak B12 eksikliği yapmaktadır (27).

1.1.5.2.Yüksek serum B12 düzeyi ile ilişkili durumlar

Anormal şekilde yükselen B12 düzeyi birçok neden ile ilişkilendirilmiştir. Bazen tamamen iyi huylu olan koşullarla (örneğin; kobalamin parenteral enjeksiyonu, kobalamin

preparatları kullanımı) ilişkili olabilirken, bazen de ciddi hastalıkların işareti olabileceği düşünülmektedir(9,28).

- Kronik myeloid lösemi (KML), polistemia vera (PV) gibi myeloproliferatif neoplaziler,
- Hipereozinofilik sendrom, miyelodisplastik sendrom (MDS), akut lösemi (özellikle promiyelositik lösemi),
- Akut veya kronik karaciğer hastalıkları (primer veya sekonder maligniteler, alkolik karaciğer hastalığı, hepatit, siroz vb.),
- Böbrek yetmezliği,
- Otoimmün veya inflamatuvar hastalıklar (sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, Still hastalığı, Otoimmün lenfoproliferatif sendrom vb.),
- Neoplaziler

1.1.6. Yüksek Serum B12 Vitamin Düzeyinin Oluşum Mekanizmaları

Yüksek serum kobalamin düzeyi başlıca 3 fizyopatolojik mekanizma ile oluşur:

1. Fazla alımı veya tedavi amacıyla kullanımı sonrası
2. Vücuttaki depolardan salınımı (örneğin karaciğer hasarı sonrası)
3. Transkobalaminin sentezinde artış veya atılımında azalma

1.1.6.1. Hematolojik hastalıklarda serum B12 vitamini yüksekliği

Genişlemiş bir granülosit ve öncül havuzuna sekonder olarak artmış transkobalamin (TC) seviyeleri görülür. KML tanılı hastalarda genellikle önemli oranda yükselir. Bu durum muhtemelen artan lökosit sayılarına bağlı artmış haptocorrin (HC) üretimi ile ilgilidir. Polistemia vera hastalarının %30-50'sinde de aynı mekanizma ile serum B12 vitamin yüksekliği gözlenir. Hipereozinofilik sendromda da eozinofilik granülosit sayısının oldukça yüksek olmasına bağlı artmış haptocorrin (HC) üretimi mevcuttur. Akut myeloid lösemi (AML) hastalarında, özellikle akut promiyelositik lösemide apo-HC ve/veya apo-TC-II seviyelerinde artışa bağlı plazma B12 vitamin düzeylerinde yükseklik görülebilmektedir. Lenfoproliferatif hastalıklarda daha az oranda bu yükseklik görülmekte; bu yüksekliğin bazı lenfomalar ve saçlı hücreli lösemide artmış apo-TC-II seviyelerinin olduğu düşünülmektedir (22).

1.1.6.2. Karaciğer hastalıklarında serum B12 vitamin yüksekliği

Temel olarak dolaşımda B12 vitamin düzeyinin yükselmesine öncelikle hepatik hücrelerde B12 vitamininin bağlayıcısı haptocorrin üretimi sebep olur. Kronik karaciğer inflamasyonu ve patolojilerinde, depolanmış B12 vitamininin hepatosit yıkımı ile kobalaminin salınımına ve/veya hepatosit hasarı ile TC-II sentez kapasitesinin azalmasına, hepatik klirensinin azalmasına bağlı artan HC miktarına bağlı olarak açıklanabilir (29).

1.1.6.3. Böbrek yetmezliğinde serum B12 vitamin yüksekliği

Kobalaminin renal klirensinde azalma ve serum TC ve HC düzeylerinde artışa, TC-II reseptörlerinin hücre alımı bozukluğuna bağlı olduğu düşünülmektedir (30).

1.1.6.4. Otoimmün, inflamatuvar hastalıklarda serum B12 vitamin yüksekliği

Otoimmün hastalıklarda hem TC'nin hem de HC'nin sentezindeki artış bu duruma sebep olabilir. Bir diğer mekanizma otoantikörlerin böbrek filtrasyon ve hücresel geri alımı etkilemesi ile TC klirensinde azalma sonucu serum B12 vitamin düzeyinde artış gözlemlenmektedir (31).

1.1.6.5. Kanserlerde yüksek B12 vitamin düzeyi

Dokulardaki malign infiltrasyona bağlı olarak dolaşıma salınan haptocorrin miktarının artışıyla ilgili olduğu düşünülmektedir. Granülositler tümör varlığında, tümörle ilişkili uyarı ile yüksek apo-HC' ye sebep olabilirler. Ek olarak bazı tümörlerin kendilerinin de HC ürettiği düşünülmektedir (32). Meme, kolon, pankreas ve mide kanserlerinde apo-TC-II ve/veya apo-HC' nin zaman zaman ciddi olarak yükseldiği görülmektedir (33–35).

1.2. Kanser ve Yüksek Serum B12 Düzeyi İlişkisi

Altta yatan malign bir hastalığın yüksek serum B12 seviyesinin nedeni olduğu tespit edildiğinde malignite genellikle daha önce teşhis edilmemiş ve/veya metastatik olmayan bir aşamada olabilmektedir (36).

Solid organ malignitelerinin yüksek serum kobalamin düzeyi ile ilişkisi ilk olarak 1975 yılında Carmel ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (35).

Farklı hasta popülasyonlarında yüksek B12 düzeyinin kanser ve prognozla ilişkisini anlatan geniş ölçekli birçok çalışma yapılmıştır. Yüksek B12 düzeyi ve solid kanserler arasındaki ilişkilerin değerlendirildiği çalışmalara göre B12 vitaminin solid kanserler için biyobelirteç olarak kullanılabilme olasılığını düşündürmüştür.

Arendt ve ark. geniş kohort Danimarka popülasyonunda yaptığı çalışmada yüksek B12 düzeyi olanlarda kanser insidansını analiz etmiştir (37). Serum B12 düzeyi 1000 ng/L'nin üzerinde olan hastalarda herhangi bir malignite riski 5,48 kat artmış olarak bulunmuştur. B12 düzeyi >800 pmol/L (1084 ng/L) olduğu durumlarda ise pankreas, özefagus, mide, kolon, rektum, akciğer, böbrek, mesane ve karaciğer kanserleri sıklığının arttığı saptanmıştır fakat metastaz durumu bu çalışmada değerlendirmeye alınmamıştır (37). 2019 yılında İngiltere'de yapılan bir çalışmada B12 düzeyi 800-1000 pmol/L (1084–1355 ng/L) ve kanser varlığı ilişkilendirilmiştir (34).

Urbanski ve ark. nın 2020'de Fransa'da yayınladıkları çalışmada B12 vitamin düzeyi bakılan 10,573 hasta dahil edilmiş; B12 $\geq$ 1000 ng/L olan 785 hasta ile B12 $\leq$ 1000ng/mL olan 785 kişilik kontrol grubunu karşılaştırılmış. Solid kanser ve yüksek B12 düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmuş. Metastazı olan ve olmayanlar arasında da B12 düzeylerinde anlamlı farklılık tespit etmiş. Solid kanserler içerisinde de kolorektal, prostat ve ürotelyal karsinom da bu anlamlı farklılık belirtilmiş. Yüksek B12 vitamin düzeyinin (B12 $\geq$ 1000 ng/L) prognostik değeri olduğu ve 1 yıllık sağ kalım oranları üzerine anlamlı etkisi olduğu görülmüştür (38).

Kyung Oh ve ark. yaptığı çalışmada, serum B12 düzeylerine metastatik solid kanseri olan hastalar; normal (211–911 pg/mL) ve yüksek (>911 pg/mL) olarak iki gruba bölünerek incelenmiş ve yüksek B12 vitamin düzeyi grubunun daha kısa sağkalım süresine sahip olduğu bulunmuştur. Ortalama serum B12 vitamin düzeyleri kanser grupları arasında farklılık göstermiştir. Bu çalışmalarda en yüksek ortalama B12 vitamin düzeylerinin (2,025.8 $\pm$ 2724.7 pg/mL) hepatobiliyer kanser hastalarında olduğu ve ardından nörolojik kanserlerde, kolorektal kanserlerde ve akciğer kanserlerinde de artmış B12 düzeylerinin dikkati çektiği belirtilmiştir. Ancak meme ve baş boyun kanserlerinde normal aralıkta seyrettiği görülmüştür. Özellikle metastatik hastaları da inceleyen bir çalışmada ise 30 ve 90 günlük mortalite normal B12 vitamin düzeyine sahip grupta daha düşük, yüksek B12 vitamin düzeyine sahip grupta daha yüksek olduğu saptanmıştır (39).

B12 düzeylerinin etkileri spesifik kanser türleri üzerinde de değerlendirilmiştir. Yüksek B12 düzeyi ve karaciğer kanserleri arasında güçlü bir ilişki olduğunu gösteren bir çalışmada özellikle hepatoselüler kanserlerde (HCC) ile belirgin birliktelik olduğu bildirilmiştir (40). Prostat kanserinde ise orta düzeyde bir ilişki olduğu gösteren bir yayın mevcuttur (41). Johan H. ve ark. nın yaptığı prostat kanserli hastalarda risk faktörlerini araştıran bir çalışmada da, yükselmiş vitamin B12 seviyesi ile artmış prostat kanseri riski

arasında anlamlı ilişki olduğu ve yüksek vitamin B12 seviyesinin riski üç kat artırdığı bulunmuştur (42).

Akciğer kanserlerinde yapılan bazı çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (43). Fanidi ve ark. (43) mendelian randomizasyon (MR) yaklaşımı ile tamamlanan iç içe geçmiş bir vaka kontrol çalışmasında tanı öncesi dolaşımdaki vitamin B12 konsantrasyonlarının doğrudan ölçümleri yoluyla akciğer kanseri etiolojisinde B12 vitamininin rolünü aydınlatmayı amaçlamıştır. Bu çalışmada 20 prospektif kohorttan veri içeren 5,183 vaka kontrol çiftinden tanı öncesi biyobelirteç verilerini ve 29,266 vaka ve 56,450 kontrolden genetik veriler kullanılmıştır. Bu çalışma sonucunda kan dolaşımındaki vitamin B12 konsantrasyonlarındaki artış başına genel olarak ve histolojik alt tipe göre akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir. Dolaşımdaki B12 vitamininin, bir doz yanıtı tarzında genel akciğer kanseri riski ile pozitif olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada yüksek vitamin B12 konsantrasyonlarının, özellikle adenokarsinom ve küçük hücreli karsinom için akciğer kanseri riskini artırdığını fakat bu artışın skuamöz hücreli karsinom gösterilemediği vurgulanmıştır.

Ebbing ve ark. (44) tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise B12 ve B9 kullanımıyla ilişkili %21'lik bir yüksek kanser insidansı ($P= 0.02$) bildirilmiş olup bu etki neredeyse tamamen akciğer kanseri insidansındaki artışlardan kaynaklanmıştır. Brasky ve ark. (45) yaptığı bir izlem çalışmasında ise uzun süre (>10 yıl) yüksek dozlarda (çoğunlukla bireysel takviyelerden) B6 veya B12 vitamini kullanımı, özellikle sigara öyküsü bulunan erkeklerde neredeyse iki kat artmış akciğer kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. Sigara içenlerde akciğer kanseri riskine diğer vitamin takviyelerinin zarar gördüğüne dair önceki kanıtlarla tutarlı olarak, akciğer kanserinin önlenmesi için yüksek doz B6 ve B12 takviyelerinin alınmaması gerektiğine ve aslında bu hastalığın riskini artırabileceğine dair kanıtlar dikkati çekmektedir.

Literatürde bir kohort çalışmasında prospektif şekilde 2,491 meme kanseri tanısı almış hasta ile benzer sayıda kontrol grubu olan hasta popülasyonu dahil ederek, B12 düzeyleri ile meme kanseri arasında ilişkiye bakılmış ancak anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir (46).

Çakıcı ve ark., mide ve kolon kanseri olan hastalarda bu ilişkiyi incelemiştir. Çalışmada mide kanserli hastalarda karaciğer metastazı olan grupta B12 vitamin düzeyi karaciğer metastazı olmayan gruba göre daha yüksek bulunmasına karşın anlamlı ilişki

saptanmamıştır. Kolon kanserli hastalarda karaciğer metastazı olan grupta vitamin B12 düzeyinin, metastaz olmayan gruba göre anlamlı derecede daha yüksek saptandığını veya yüksek vitamin B12 düzeylerinin özellikle kolon kanseri için karaciğer metastazını göstermede bir parametre olabileceği, ancak tek başına güvenli bir parametre olmadığını belirtmiştir (47).

1.3. C-Reaktif Protein (CRP)

CRP, ilk tanımlanan akut faz reaktanıdır ve ismini *Streptococcus Pneumoniae*'nin 'C polisakkarit' yapısını presipite etmesinden dolayı almıştır. Her biri 206 aminoasitten oluşan ve non-kovalent bağlarla birbirine bağlanan, beş alt birimden oluşan, "pentraxin ailesine" ait bir proteindir (48). Ortalama sağlıklı bir kişide CRP seviyesi <3-5 mg/L sınırındadır. Normal değerler laboratuvarlar arasında az da olsa farklılık gösterebilir. İnflamasyonun ortaya çıkışının ardından serum düzeyi birkaç saat içerisinde esas olarak IL-6'nın etkisi, TNF α ve IL-1 β 'nin de katkılarıyla artmaktadır. Serum düzeyi inflamasyonun başlamasından 3-6 saat sonra yükselmeye başlar, 24-72 saat içinde en yüksek değerine ulaşır. Yarılanma ömrü yaklaşık 18-19 saat olup inflamasyonun sona ermesinin ardından ortalama 3-5 gün içinde normale döner (49).

Ana sentez yeri karaciğer olmakla birlikte lenfosit, monosit, adiposit, nöron, akciğer epitel, aterosklerotik plak, böbreğin glomerul ve tübül hücreleri tarafından lokal olarak da üretildiği gösterilmiştir. Karaciğerden sentezlenen bir protein olması nedeniyle de ciddi hepatosellüler yetmezlikte sentezinin bozulması nedeni ile serum CRP düzeyini etkilemektedir (50). Patofizyolojik olarak görevi tam olarak belli olmamakla birlikte inflamasyona yanıt olarak karaciğerde sentezlenen, hasarlı dokulardan veya mikroorganizmalardan açığa çıkan potansiyel toksik maddeleri taşıyan protein olduğuna inanılmaktadır (51). CRP üretimi için en önemli uyaran IL-6'dır (52).

CRP'nin proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar etkileri mevcuttur. Anti-inflamatuvar etkileri daha baskındır. CRP fosfokolin, fosfatidilkolin ve nükleik asitler gibi polianyonlara kalsiyum aracılı bağlanarak hem hasarlı hücrelerin hem de yapısında fosfolipit bileşenleri içeren yabancı patojenlerin tanınmasını sağlar. CRP, ayrıca kompleman sistemini aktive edebilir ve fagositik hücrelere bağlanabilir. CRP'in patojenleri tanıması, onların klasik kompleman yolu ve fagositik hücreler ile etkisiz hale getirilmesini sağlaması, doğal konak savunmasının ilk hattını oluşturur (49,53).

Kanda CRP seviyesi birçok durumda yükselebildiğinden, tek hastalığa özgül bir laboratuvar bulgusu olmayıp ve tanı koyma amaçlı kullanılmaz. CRP seviyesi başta bakteriyel etkenlerin sorumlu tutulduğu enfeksiyon tabloları, bağ doku hastalıkları, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, vaskülitler, kanser, tüberküloz, doku infarktı, cerrahi manipölasyon, travma, fraktür ve yanık varlığı gibi daha pek çok hastalıkta yükselebilir (54).

Özellikle serum düzeyi 200 mg/L'den daha yüksek değerlere sahip olan ve nonspesifik semptomlarla romatolojik ayırıcı tanısı yapılan hastalarda ileri görüntüleme teknikleriyle enfeksiyon ve malignite ilişkili tabloların ekarte edilmelerinin gerektiği vurgulanmaktadır (55).

1.4. Kanser ve CRP ilişkisi

Kanser hastalarında yüksek CRP seviyelerinin altta yatan maligniteye mi yoksa eşlik eden enfeksiyona mı bağlı olduğunun tam olarak anlaşılması için bu hastalarda CRP kesme değerlerinin seviyelerinin bilinmesi gerekmektedir. Malignite ve/veya enfeksiyöz sebeplere bağlı olarak CRP seviyelerinin yüksek seyredebilmesi nedeni ile, enfeksiyon tanısında ve kanser takibinde prognozu belirlemede önemli olduğu belirtilmektedir.

CRP değeri normal sınırların üzerinde seyreden kanser hastalarında, sağkalım oranlarının azaldığı, planlanan tedavi rejimlerine yanıtın daha kötü olduğu, nüks oranının daha fazla olduğu ve plazma seviyesi yükseldikçe prognozla ilişkili bulguların kötü seyrettiğini gösteren birçok çalışma mevcuttur (10,16). Özellikle yaygın ve metastatik olmak üzere malign tümörlerin çoğunda akut faz yanıtı olarak CRP yükselmektedir. Altta yatan malignitenin hepatositlerden CRP sentezini artırdığı düşünülmektedir (56).

Bazı çalışmalarda yüksek CRP düzeylerinin (anjyogenez faktörlerin ve sitokinlerin aşırı salınımı ile) tümorojenik etki yarattığı ve kemoterapiye dirençli doku gelişimini desteklediği öne sürülmektedir. Bazı çalışmalarda ise T lenfosit fonksiyonları üzerinden tümör gelişimini etkileyebileceği belirtilmektedir (57).

Metastatik renal kanserlerde, epiteliyal over kanserinde, ileri evre pankreas kanserinde, kolorektal kanserde, non-Hodgkin lenfomada, meme kanserinde tedavi öncesi ve sonrası takipte yüksek CRP değerlerinin kötü prognozun bir göstergesi olduğu bildirilmiştir (14). Prostat karsinomu, mesane karsinomu gibi bazı kanserlerde CRP düzeyi ile tümör yükü ve prognoz arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (58).

Sitotoksik tedavilerin tümör yıkımına bağlı olarak CRP düzeylerini hafifçe artırdığı tespit edilmiştir (59). Ayrıca CRP, kanser progresyon veya regresyonunu göstermede diğer tümör belirleyicileri kadar duyarlıdır. Ancak non-spesifik bir akut faz reaktanı olması nedeni ile tanı ve takipteki değeri dikkatli ele alınmalıdır.

1.5. B12/CRP İndeksi (BCI)

1.5.1. BCI Hesaplama Methodu

BCI serum B12 vitamin (pmol/L) düzeyi ile C-reaktif protein (mg/L) değeri çarpılarak elde edilir (17). Laboratuvarımızda B12 vitamin düzeyi pg/mL biriminde olup, indeksteki pmol/L birimine 0,738 çevirme faktörü kullanılarak çevrilmiştir. C-reaktif protein düzeyinin birimi ise laboratuvarımızda mg/dL olup, mg/L birimine çevrilerek BCI hesaplama methodunda kullanılmıştır.

1.5.2. BCI ve Kanser İlişkisi

Geissbuhler ve ark. çalışmasında B12 ve CRP değerleri çarpılarak elde edilen bu indeks kullanılmış ve bu çarpımla elde edilen değerlere göre 3 gruba bölünmüştür. BCI düzeyi ≤ 10.000 , 10.001-40.000 ve >40.000 olarak. İleri yaştaki terminal dönem kanser hastalarında yaptıkları bu çalışmada yüksek BCI düzeyi ve sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmış (60).

L. Kelly ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ileri evre palyatif bakım ile izlenen hastalarda BCI >40.000 olan grubun en kötü prognoza sahip olduğu tespit edilmiş. Ancak BCI düzeyi ≤ 10.000 ve 10.001-40.000 grupları arasında ise prognoz açısından anlamlı farklılık saptanmamış. Yapılan bu iki çalışmada da, BCI yüksekliğinin yüksek mortalite oranı ile ilişkili olduğu ve sağkalım üzerine kötü prediktivite edici etkisi olduğu gösterilmiş (17).

Tavares ve ark. palyatif servilerde izlenen kanser hastalarında; tecrübeli bir klinisyenin hastayı ilk gördüğü anda laboratuvar bulgularından bağımsız olarak öngördüğü sağkalım süresi ile BCI indeksinin sağkalımı öngörme gücü karşılaştırılmış. Hastalar 3 gruba ayrılmış (Grup 1. BCI ≤ 10.000 , Grup 2. 10.001-40.00, Grup 3. >40.000). 3 grup arasındaki mortalite oranları karşılaştırıldığında. Birinci ve 3. grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı iken, 1.- 2. grup arasında ve 2.- 3. grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Klinisyen sağkalım tahmini (CPS) ve BCI birebir karşılaştıran bu ilk çalışmada 90 günlük sağkalımı tahmin etmede BCI'nin klinisyen sağkalım tahminine (CPS) anlamlı üstünlüğü saptanmamıştır. Bu çalışma, Küçük kohort sayısında rağmen (daha önceki çalışmaların da gösterdiği şekilde) ileri evre kanser hastalarında BCI düzeyinin 40.000'den fazla seviyelerinin kötü prognostik faktör olduğunu destekler niteliktedir (61).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

“Solid Kanser Tanılı Hastalarda BCI Düzeyinin Prognostik ve Prediktif Değeri” çalışması,Dokuz Eylül Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınarak gerçekleştirilmiştir (Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar **Karar No:** Onay 2021/07-31/01.03.2021 **Dosya no:**6140-GOA). Etik Kurul onayı sonrası retrospektif olan araştırmamız için bütçe talebinde bulunulmamıştır.

2.1. Çalışmaya dahil etme kriterleri

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı’nda 01.01.2016 ile 31.12.2019 tarihleri arasında solid kanser tanısı alan 18 yaşından büyük,serum B12 vitamin düzeyi, CRP düzeyi ve klinik verileri eksiksiz 344 hasta çalışmaya dahil edildi.

Solid kanser tipleri içerisinde; akciğer, meme, gastrointestinal sistem kanserlerinde özefagus,kolon, rektum, hepatobiliyer kanser grubunda pankreas, hepatoselüler kanser, safra kesesi ve safra yolları kanseri, jinekolojik kanserlerden over, endometrium, serviks kanseri, üriner sistem kanserlerinden mesane, üretelyal karsinom, renal hücreli karsinom ve prostat kanseri tanısı alan hastalar seçildi.

2.2. Dışlama kriterleri

-Vitamin B12parenteral enjeksiyon veya oral preparatlarını kullanan (tanı tarihinin son altı ayı içerisinde kullananlar da çalışmaya alınmamıştır) hastalar,

-Gastrektomi sonrası IF salgısı bozulacağı için vitamin B12 eksikliği bu hastalarda emilim kusuruna bağlı görüldüğü bilinmekte olup, gastrektomi öyküsü olan hastalar,

-Mide kanseri tanısı olan hastalarda B12 metabolizması çeşitli nedenlerle etkilenmektedir. Mukozal harabiyete bağlı emilimininbozulması malabsorbsiyona yol açarakB12 vitaminin eksikliği, tümör ilişkili uyarı ve inflamasyonla TC-I ve TC-III sentezinde artışa bağlı dadüzeyinin yükseldiği durumlar olması nedeni ile bu hastalık öyküsü olan hastalar,

-Otoimmün hastalıklarda hem TC'nin hem de HC'nin sentezindeki artış bu duruma sebep olabilir. Bir diğer mekanizma otoantikörlerin böbrek filtrasyon ve hücrel geri alımı etkilemesi ile TC klirensinde azalma sonucu serum B12 düzeyinde artış beklenmektedir, otoimmün - otoinflamatuvar hastalığa sahip olan hastalar,

- Artan lökosit sayılarına bağlı artmış HC üretimi nedeni ile kan düzeyinde artış olması beklenen miyeloproliferatif veya lenfoproliferatif hastalığı olan hastalar,

- Kobalaminin renal klirensinde azalma ve serum TC ve HC düzeylerinde artışa, TC-II reseptörlerinin hücre alımı bozukluğuna bağlı olması nedeni ile glomerular filtrasyon hızı (GFR) <45ml/dak /1.73 m² olan hastalar,

-Akut veya kronik karaciğer hastalıklarında depolanmış vitamin B12'nin hepatosit yıkımı ile salınımı, TC-I ve TC-III sentezinin artması, HC'nin karaciğer tarafından klirensinin azalması nedeni ile kan düzeyinde artışa neden olur, akut veya kronik karaciğer hastalığı olan (AST, ALT değerleri 3 kat artmış olanlar, laboratuvarımızdaki AST normal aralığı: 0-35 U/L, ALT normal aralığı: 0-35 U/L) hastalar, tanı anındaki karaciğer fonksiyon testleri normal olan hastalardan da viral serolojisi pozitif olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

2.3. Tanımlamalar ve verilerin toplanması

Hastaların bilgilerine hastane elektronik dosya sistemi kayıtları taranarak ulaşıldı. Hasta kayıtları geriye dönük incelenerek hastaların demografik verileri, solid kanser tipleri, evreleri, metastaz bölgeleri, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumları, tanı anındaki serum B12 düzeyleri, CRP değerleri ve genel sağkalım (OS) süreleri not edilerek istatistiksel analizi yapıldı.

Bağımsız değişkenler; cinsiyet, yaş, kanser tipi, metastaz yeri, tanı tarihleri olarak belirlendi.

Bağımlı değişkenler olarak; ECOG, B12 düzeyi, LDH, albümin, hemoglobin (Hb), nötrofil lenfosit oranı (NLR), trombosit lenfosit oranı (PLR), beyaz küre sayısı (WBC), ortalama trombosit hacmi (MPV), eozinofil düzeyi, ALP, total bilirubin, direk bilirubin olarak belirlendi.

Sağkalım analizlerinde tanı tarihi olarak operasyon tarihi veya patolojik tanı tarihi kabul edildi. Hastalara ait bilgiler son kontrol tarihlerine veya ölüm tarihlerine kadar geçen

süreyi kapsamaktadır. Hastaların kaydedilen bu labotaruvar değişkenlerine ait ölçümleri arttıran-azaltan hastalıkla ilgili durumları, bu değişkenlerin ölçümlerin birbiri ile korelasyonları ve sağkalım süresine etkileri incelendi. BCI düzeylerine göre: $BCI \leq 10.000$, $10.001-40.000$, >40.000 olanlar şeklinde, hastalar 3 gruba bölündü. ECOG performansdurumu <2 ile ≥ 2 olarak iki grupta değerlendirildi. Evreleme sistemi olarak TNM (Tümör, Nod, Metastaz) evrelemesi kullanıldı. Evre (Evre 1, 2, 3) ve ileri evre (Evre 4) olarak gruplandırıldı.

2.3.1. Demografik verilerin değerlendirilmesi

- Cinsiyet
- Yaş
- Tanı tarihi

2.3.2. Klinik verilerin değerlendirilmesi

- Kanser tanısı
- Evre
- Metastaz durumu
- Metastaz bölgesi
- ECOG

2.3.3. Laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi

- B12 (pg/ml)
- CRP (mg/dl)
- BCI
- Albumin (mg/dl)
- Beyaz küre (10^3 /ul)
- Nötrofil (10^3 /ul)
- Hemogloblin (g/dl)
- LDH (U/L)
- Lenfosit (10^3 /ul)
- Eozinofil (10^3 /ul)
- ALP (U/L)
- Total bilirubin (mg/dl)
- Direkt bilirubin (mg/dl)
- MPV (fl)

- NLR
- Trombosit ($10^3/\text{ul}$)
- PLR

2.3.4. İzlemedeki verilerin değerlendirilmesi ve takip

- Sağkalım durumu
- Ölüm tarihi
- Son değerlendirilme tarihi
- Sağkalım süresi

2.4. Biyokimyasal Veriler

Hastalara ait biyokimyasal veriler, ISO 15189 nolu akreditasyonu bulunan DEU Hastanesi merkez laboratuvarından retrospektif olarak alınmıştır.

2.5. B12/ CRP İndeks (BCI)

Serum B12 vitamin (pmol/L) düzeyi ile CRP (mg/L) değeri çarpılarak elde edilmektedir.

2.5.1. B12/CRP İndeksinin (BCI) Hesaplanması

BCI serum B12 vitamin (pmol/L) düzeyi ile CRP (mg/L) değeri çarpılarak elde edilir (17). Laboratuvarımızda B12 vitamin düzeyi pg/mL biriminde olup, indeksteki pmol/L birimine 0,738 çevirme faktörü kullanılarak çevrilmiştir. CRP düzeyinin birimi ise laboratuvarımızda mg/dL olup, mg/L birimine çevrilerek BCI hesaplama methodunda kullanılmıştır.

L. Kelly ve ark. yaptığı çalışmada BCI düzeyleri sırasıyla; ≤ 10.000 , 10.001-40.000 ve >40.000 olarak gruplandırılmıştır (17). Çalışmamızda da benzer şekilde BCI düzeylerinin kanser prognozu üzerine etkilerinin bu yöntemden yola çıkılarak değerlendirilmesi planlanmıştır.

2.6. İstatiksel Analiz

Değişkenlerin analizinde SPSS 26.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programları kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk francia

testi ile çok varyans homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Bağımsız iki grubun nicel verilere göre birbiri ile karşılaştırılmasında Independent-Samples T testi Bootstrap sonuçlarıyla birlikte kullanılırken Mann-Whitney U testi Monte Carlo simülasyon tekniği ile kullanıldı. Kategorik değişkenlerin birbiri ile karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square, Linear-by-Linear Association ve Fisher-Freeman-Holton testleri Monte Carlo Simülasyon tekniği ile Fisher Exact testi Exact sonuçları kullanılarak test edildi ve sütun oranların birbiri ile karşılaştırılıp Benjamini-Hochberg düzeltmeli p değeri sonuçlarına göre ifade edildi. BCI'nin tüm populasyonda, erken ve ileri evrede kesme değerini belirlemek için ROC curve analizi yapıldı. Belirlenen kesme değerine göre değişkenlerin sağkalım sürelerine etkilerini incelemek için Kaplan-Meier (product limit method) - Log Rank (Mantel-Cox) analizi kullanıldı. Nicel değişkenler tablolarda ortalama $\pm$ ss. (standart sapma) ve medyan (Minimum/Maximum veya IQR25/75) şeklinde ifade edilirken kategorik değişkenler ise n (%) olarak gösterildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1. Demografik bulgular

Solid kanser tanılı 344 hasta (164 kadın ve 180 erkek) çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $60 \pm 18,7$ yıl olarak hesaplandı. Ortanca izlem süresi 46,8 ay (4-63 ay). Takip süresi sonunda 191 hastanın (%55,5) eksitus olduğu, 153 (%54,5) hastanın sağ olduğu saptandı (Tablo 1).

Hastalar tanı dağılımlarına göre değerlendirildi. Hastaların 40'ı (%11,6) meme kanseri, 41'i (%11,9) akciğer kanseri, 40'ı (11,3) kolon kanseri, 40'ı (%11,3) rektum kanseri, 13'ü (%3,8) hepatoselüler karsinom, 15'i (%4,4) mesane ve ürotelyal karsinom, 24'ü (%7) prostat kanseri, 37'si (%10,8) over kanseri, 12'si (%3,5) renal hücreli karsinom, 14'ü (%4,1) özefagus kanseri, 41'i (%11,9) pankreas kanseri, 14'ü (%4,1) safra kesesi ve safra yolları kanseri, 9'u (%2,6) endometrium kanseri, 6'sı (%1,7) serviks kanseri tanısı ile izlenmekteydi (Tablo 1).**Tablo 1**.

Hastaların tanı anındaki ECOG performans durumları iki gruba ayrılarak incelendi. ECOG performans skoru 0-1 olan grupta 298 (%86,6) hasta olup çoğunluğu oluştururken, ECOG performans skoru 2 ve üzerinde olan grupta 46 (%13,4) hasta vardı.

Tanı anında hastaların 22'si (%6,4) evre 1, 58'i (%16,9) evre 2, 94'ü (%27,3) evre 3, 170'i (%49,4) evre 4 olarak tespit edildi. İleri evre hastalarda metastaz bölgesi olarak en sık lenf nodu olduğu görüldü. Hastaların 74'ünde (%21,5) lenf nodu metastazı, 60'ında (%17,4) karaciğer, 46'sında (%13,4) kemik, 39'unda (%11,3) periton, 38'inde (%11) akciğer, 12'sinde (%3,5) sürrenal, 8'inde (%2,3) beyin, 6'sında (%1,7) plevra, 1'inde (%0,3) over, 1'inde (%0,3) kemik iliği metastazı saptandı. Tanı ana gruplarına göre dağılım tablo 1'de özetlenmiştir. Tanı ana gruplarının evrelere göre dağılımı grafik 1'de gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ortanca serum B12 düzeyi 292,5 (75-2000) pg/ml, ortanca CRP değeri 9,1 (0,5-412) mg/dL, ortanca BCI düzeyi ise 20727,47 (704,8-1881900) olarak hesaplandı. Hastaların tanı anındaki laboratuvar verileri tablo 1'de özetlenmiştir.

Çalışmaya alınan hastalar, BCI düzeylerine göre üç gruba bölündü. BCI düzeyi ≤ 10.000 olan grupta 112 (%32,6) hasta, 10.001-40.000 olan grupta 102 (%29,7) hasta, >40.000 olan grupta ise 130 (%37,8) hasta vardı (Tablo 1).

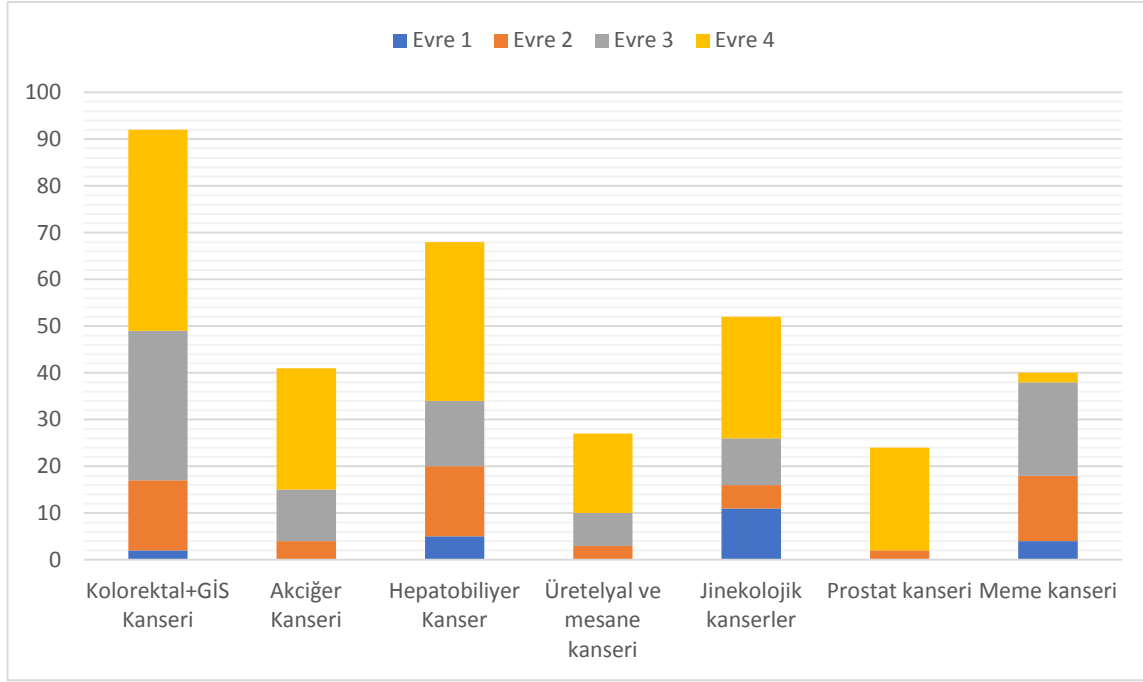
Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, tanı anındaki laboratuvar değerleri

Değişkenler	
Yaş, yıl ort. $\pm$ ss.	60,9 $\pm$ 11,9
İzlem süresi, ay ort. $\pm$ ss.	46,8 $\pm$ 18,2
Mortalite, n (%)	191 (%55,5)
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	164 (%47,7)
Erkek	180 (%52,3)
Tanı, n (%)	
Meme	40 (%11,6)
Akciğer	41 (%11,9)
Kolon	39 (%11,3)
Rektum	39 (%11,3)
HCC	13 (%3,8)
Mesane, Üretelyal karsinom	15 (%4,4)
Prostat	24 (%7,0)
Over	37 (%10,8)
RCC	12 (%3,5)
Özefagus	14 (%4,1)
Pankreas	41 (%11,9)
Safra kesesi ve safra yolları	14 (%4,1)
Endometrium	9 (%2,6)
Serviks	6 (%1,7)
Tanı ana grup, n (%)	
Kolorektal+GİS	92 (%26,7)
Akciğer CA	41 (%11,9)
Hepatobiliyer CA	68 (%19,8)
Üreter ve Mesane	27 (%7,8)
Jinekolojik	52 (%15,1)
Prostat	24 (%7,0)
Meme	40 (%11,6)
Evre, n (%)	
1	22 (%6,4)
2	58 (%16,9)
3	94 (%27,3)
4	170 (%49,4)

Evre grup, n (%)	
Erken evre (1+2+3)	174 (%50,6)
İleri evre (4)	170 (%49,4)
Akciğer metastazı n (%)	38 (%11,0)
Plevra metastazı n (%)	8 (%2,3)
Karaciğer met n (%)	60 (%17,4)
Kemik metastazı n (%)	46 (%13,4)
Lenf Nodu metastazı n (%)	74 (%21,5)
Beyin metastazı n (%)	6 (%1,7)
Kemik iliği metastazı n (%)	1 (%0,3)
Periton metastazı n (%)	39 (%11,3)
Sürrenal metastazı n (%)	12 (%3,5)
Over metastazı n (%)	1 (%0,3)
Karaciğer lezyon varlığı n (%)	
Yok	27 (%78,8)
Metastaz	60 (%17,4)
HCC	13 (%3,8)
ECOG performans skoru n (%)	
0 (0-1)	298 (%86,6)
1 (2-3-4)	46 (%13,4)
B12 (pg/ml) ort. ± ss.	432,2±359,3 (75-2000)
CRP (mg/dl) ort. ± ss.	30,2±52,9 (0,5-412)
BCI	108331,7±253221,5 (704,8-1881900,0)
BCI	
≤10000	112 (%32,6)
10001-40000	102 (%29,7)
>40000	130 (%37,8)
Albümin (g/dl)	3,9±0,5 (2,1-4,8)
LDH (U/L)	226,3±154,9 (71,0-2260,0)
ALP (U/L)	131,7±139,9 (25,0-1319,0)
Total bilirubin (mg/dl)	1,0±2,2 (0,1-24,0)
Direkt bilirubin (mg/dl)	0,4±1,6 (0,0-18,2)
Hemoglobin (g/dl)	12,3±1,8 (6,9-17,4)
Beyaz küre (10³/ul)	8,4±2,7 (4,0-21,8)
Nötrofil (10³/ul)	5,6±2,4 (1,4-18,3)
Lenfosit (10³/ul)	1,9±0,9 (0,0-8,1)

NLR	3,9±4,9 (0,4-64,7)
Eozinofil (10³/ul)	0,2±0,2 (0,0-1,8)
Trombosit (10³/ul)	295,2±115,3 (45,0-925,0)
PLR	195,7±205,7 (20,7-3206,7)
MPV (fl)	8,6±1,1 (6,1-13,6)

Grafik 1. Hastaların kanser türleri ve evrelerine göre değerlendirildiği grafik.



3.2. Hastaların erken ve ileri evre grupları arasında klinik özellikleri

Erken evre ve ileri evre hasta grupları arasındaki klinik ve laboratuvar özellikler tablo 2’de özetlenmiştir. İleri evre hastaların yaş ortalaması 63,0±11,5 yıl, erken evre hastaların ise 58,8±11,9 yıl olup, ileri evre hastalar daha ileri yaşta idi. İleri evre hastaların %77,6’sında, erken evre hastaların ise %33,9’unda mortalite geliştiği görüldü.

İki grupta da ortalanca B12 düzeyi benzer bulundu (p=0,145). Ortanca CRP ve BCI düzeyi ileri evre hasta grubunda, erken evre grubuna göre daha yüksekti (Her ikisi için de p<0,001). Erken evre hastaların %24,1’inin, ileri evre hastaların ise %51,8’inin BCI düzeyi>40.000 idi.

Tablo 2. İleri ve erken evre hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	İleri evre N=170	Erken evre N=174	P değeri
Tanı anındaki yaş, yıl	63,0±11,5	58,8±11,9	0,001
İzlem süresi, ay	36,5 (4,0-63,0)	63,0 (8,0-83,0)	<0,001
Mortalite	132 (%77,6)	59 (%33,9)	<0,001
ECOG PS			<0,001
0 (0-1)	136 (%80)	162 (%93,1)	
1 (2-3-4)	34 (%20)	12 (%6,9)	
B12 (pg/ml)	305,0 (75,0-1500,0)	282,0 (93,0-2000,0)	0,145
CRP (mg/dl)	15,6 (0,6-412,0)	5,5 (0,5-406,0)	<0,001
BCI	41778,5 (1284,1- 1881900)	12288,8 (704,8-1740838,7)	<0,001
BCI			<0,001
≤10000	39 (%22,9)	73 (%42,0)	
10001-40000	43 (%25,3)	59 (%33,9)	
>40000	88 (%51,8)	42 (%24,1)	
Albümin (g/dl)	3,8 (2,1-4,7)	4,0 (2,4-4,8)	<0,001
LDH (U/L)	215,5 (108,0-2260,0)	179,5 (71,0-527,0)	<0,001
LDH/Albumin	55,7 (25,4-555,3)	44,7 (19,0-155,0)	<0,001
Albumin/total bil	6,5 (0,3-32,3)	6,7 (0,1-14,8)	0,341
ALP (U/L)	103,5 (42,0-1319,0)	84,5 (25,0-502,0)	<0,001
Total bilirubin (mg/dl)	0,6 (0,1-13,1)	0,6 (0,3-24,0)	0,638
Direkt bilirubin (mg/dl)	0,1 (0,0-8,1)	0,1 (0,0-18,2)	0,167
Hemoglobin (g/dl)	12,4 (7,0-16,3)	12,5 (6,9-17,4)	0,569
Beyaz küre (10 ³ /ul)	8,5 (4,1-21,8)	7,6 (4,0-20,5)	0,003
Nötrofil (10 ³ /ul)	5,6 (1,4-14,0)	4,9 (1,9-18,3)	<0,001
Lenfosit (10 ³ /ul)	1,7 (0,2-6,0)	1,8 (0,0-8,1)	0,093
NLR	3,2 (0,4-64,7)	2,6 (0,7-25,7)	<0,001
Eozinofil (10 ³ /ul)	0,1 (0,0-1,8)	0,1 (0,0-0,7)	0,575
Trombosit (10 ³ /ul)	286,0 (45,0-925,0)	269,5 (54,0-678,0)	0,004
PLR	161,6 (20,7-3206,7)	147,3 (37,2-811,4)	0,010
MPV (fl)	8,3 (6,1-13,6)	8,7 (6,8-11,9)	0,030

3.3. Hastaların sağkalım özellikleri

Yapılan sağkalım analizlerinde tüm hastalar dikkate alındığında medyan genel sağkalım (OS) 15 ay (0 - 52) olarak bulundu. Hastaların sağkalım durumlarına göre karşılaştırılması tablo 3'te özetlenmiştir.

Mortalite gelişenlerin yaş ortalaması $62,8 \pm 11,2$ yıl, sağ kalanların ise $58,5 \pm 12,4$ yıl olarak saptandı, eksitus olan hastalar daha ileri yaşıydı ($p < 0,001$).

Tüm popülasyonda mortalite gelişen hastaların 8'i (%4,2) meme kanseri, 36'sı (%18,8) akciğer kanseri, 53'ü (%27,7) kolorektal+GİS kanseri, 48'i (%25,1) hepatobiliyer kanser, 19'u (%9,9) mesane ve üreteriyal karsinom, 11'i (%5,8) prostat kanserleri, 16'sı (%8,4) jinekolojik kanser di. Kolorektal ve GİS, hepatobiliyer, akciğer, üreter-mesane kanser gruplarında mortalite oranı daha fazla, meme kanseri grubunda ise sağkalım oranı daha fazlaydı ($p < 0,001$).

Evrelere göre sağkalım durumu incelendiğinde, evre 4 hastaların %77,4'ünde mortalite geliştiği, evre 1, 2, 3 hastalarda bu oranın sırasıyla %9,1, %25,9, %44,7 olduğu görüldü. Mortalite açısından evreler arasında görülen farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Evre 4 hastaların mortalite oranı diğer evrelerden daha yüksekti. Mortalite gelişen hastaların %1'i evre 1, %7,8'i evre 2, %21,9'u evre 3, %69,1'i evre 4 idi. Hastalar ileri evre (evre 4), erken evre (evre 1, 2, 3) olarak iki ayrı grupta incelendiğinde, mortalite gelişen hastaların eksitus olan hastaların %69,1'i ileri evreydi.

ECOG performans skoru < 2 olan hastalarda sağ kalanların sayısı 144 (%94,1), ölenlerin ise 154 (%80,6), ECOG PS ≥ 2 olan hastalarda ise sağ kalanların sayısı 9 (%5,9), ölenlerin sayısı 37 (%19,4) bulundu.

Sağ kalan hastalarda ortalanca B12 düzeyi 262 (75-2000) pg/mL, ölenlerde 335 (97-1500) pg/mL, CRP değeri sağ kalanlarda 5,6 (0,6-283) mg/dL, ölenlerde 12,6 (0,5-412) mg/dL idi. Ölen hastaların sağ kalanlara göre ortalanca B12 ve CRP değeri daha yüksek bulundu, B12 ve CRP düzeyleri ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (B12 için $p = 0,002$, CRP için $p < 0,001$).

Ortanca BCI düzeyi ölen hasta grubunda 37.890 (704,7-1.881.900), sağ kalanlarda 12.382 (881,1-1.271.943) hesaplandı ve ölen hastalarda daha yüksek düzeyde olduğu tespit edildi ($p < 0,001$). Mortalite gelişen 191 hastanın 47'sini (%24,6) BCI düzeyi ≤ 10.000 olan

grup, 50'sini (%26,1) BCI düzeyi 10.001-40.000 olan grup, 94'ünü (%49,2) BCI düzeyi 40.000 ve üzeri olan grup oluşturmaktaydı.

Yaşayan hastaların ortanca albümin değeri 4,0 (2,2-4,8) g/dL ölenlerin 3,8 (2,1-4,7) g/dL) ölenlerden daha yüksek, LDH düzeyi sağ kalanlarda ortanca 181 (71-501) U/L ölenlerin 203 (9-2260) U/L) ölenlerden daha düşüktü. Albümin ve LDH değeri ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (Her ikisi içinde $p<0,001$).

Beyaz küre değeri sağ kalan hastalarda ort. $7,83 \pm 2,26 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, ölenlerde $8,84 \pm 2,95 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, nötrofil değeri de sağ kalan hastalarda ort. $5,13 \pm 2,07 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, ölenlerde $6,04 \pm 2,49 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ olup sağ kalanlarda daha düşük saptandı (İkisi için de $p<0,001$).

Hemoglobin düzeyi sağ kalanlarda ortanca 12,6 (6,9-16,5) g/dL, ölenlerde 12,4 (7,0-17,4) g/dL, lenfosit değeri sağ kalan hastalarda $1,9 (0,6-4,1) \cdot 10^3/\mu\text{L}$, ölenlerde $1,7 (0,0-8,1) \cdot 10^3/\mu\text{L}$ bulunarak iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi (Hemoglobin için $p=0,718$, lenfosit için $p=0,069$). Ortanca nötrofil lenfosit oranları (NLR) eksitus olanlarda 3,1 (0,4-64,7) bulundu, sağ kalanlara göre daha yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,001$).

Ortanca trombosit düzeyi sağ kalan hastalarda $283,0 (54,0-678,0) \cdot 10^3/\mu\text{L}$, ölenlerde $268,5 (45,0-925,0) \cdot 10^3/\mu\text{L}$ idi ve iki grubun da trombosit düzeyleri benzer değerlerdeydi ($p=0,648$). Ortanca platelet lenfosit oranı (PLR) ve ortalama trombosit hacmi (MPV) değerinde iki grup arasında anlamlı fark görülmedi (PLR için $p=0,143$, MPV için $p=0,473$).

Sağ kalan hasta grubunda ortanca eozinofil düzeyi $0,1 (0,0-0,6) \cdot 10^3/\mu\text{L}$, ölen grupta $0,1 (0,0-1,8) \cdot 10^3/\mu\text{L}$ olup her iki grupta benzer sonuçlandı ($p=0,246$).

Sağ kalan hastaların ortanca ALP değeri 81 (25-1063) U/L, ölen hastaların 104 (42-1319) U/L olup sağ kalanların ALP değeri ölenlere göre daha düşüktü ($p<0,001$).

Tablo 3. Hastaların sağkalım durumlarına göre karşılaştırılması

	Eksitus N=191	Yaşıyor N=153	P değeri
Tam anındaki yaş, yıl	62,8±11,2	58,5±12,4	0,001
Cinsiyet			<0,001
Kadın	71 (%37,2)	93 (%60,8)	
Erkek	120 (%62,8)	60 (%39,2)	
Tamı ana grup			<0,001
Kolorektal+GİS	53 (%27,7)	39 (%25,5)	
Akciğer CA	36 (%18,8)	5 (%3,3)	
Hepatobiliyer CA	48 (%25,1)	20 (%13,1)	
Üreter ve Mesane	19 (%9,9)	8 (%5,2)	
Jinekolojik	16 (%8,4)	36 (%23,5)	
Prostat	11 (%5,8)	13 (%8,5)	
Meme	8 (%4,2)	32 (%20,9)	
Evre			<0,001
1	2 (%1,0)	20 (%13,1)	
2	15 (%7,9)	43 (%28,1)	
3	42 (%22,0)	52 (%34,0)	
4	132 (%69,1)	38 (%24,8)	
Evre grup			<0,001
Erken evre (1+2+3)	59 (%30,9)	115 (%75,2)	
İleri evre (4)	132 (%69,1)	38 (%24,8)	
KC lezyon varlığı			<0,001
Yok	130 (%68,1)	141 (%92,2)	
Metastaz	51 (%26,7)	9 (%5,9)	
HCC	10 (%5,2)	3 (%2,0)	
ECOG performans skoru			<0,001
0 (0-1)	154 (%80,6)	144 (%94,1)	
1 (2-3-4)	37 (%19,4)	9 (%5,9)	
B12	335 (97-1500)	262 (75-2000)	0,002
CRP	12,6 (0,5-412)	5,6 (0,6-283)	<0,001
BCI	37890,4 (704,8- 1881900)	12382,9 (881,2-1271943)	<0,001
BCI			<0,001
≤10000	47 (%24,6)	65 (%42,5)	

10001-40000	50 (%26,2)	52 (%34)	
>40000	94 (%49,2)	36 (%23,5)	
Albumin	3,8 (2,1-4,7)	4,0 (2,2-4,8)	<0,001
LDH	203 (9-2260)	181 (71-501)	<0,001
LDH/Albumin	52,6 (23,0-555,3)	44,1 (19,0-138,8)	<0,001
Albumin/total bil	6,3 (0,2-32,3)	7,0 (0,1-15,2)	0,002
ALP	104,0 (42-1319)	81,0 (25-1063)	<0,001
Total bil	0,6 (0,1-19,8)	0,6 (0,2-24)	0,025
Direkt bil	0,1 (0,0-14,7)	0,1 (0,0-18,2)	<0,001
Hemoglobin	12,4 (7,0-17,4)	12,6 (6,9-16,5)	0,718
WBC	8,6 (4,1-21,8)	7,6 (4,0-20,5)	0,001
Nötrofil	5,7 (1,4-14,0)	4,8 (2,1-18,3)	<0,001
Lenfosit	1,7 (0,0-8,1)	1,9 (0,6-4,1)	0,069
NLR	3,1 (0,4-64,7)	2,56 (1,0-15,4)	<0,001
Eozinofil	0,1 (0,0-1,8)	0,1 (0,0-0,6)	0,246
Trombosit	268,5 (45,0-925,0)	283,0 (54,0-678,0)	0,648
PLR	155,5 (20,7-3206,7)	147,3 (49,1-811,4)	0,143
MPV	8,4 (6,1-13,6)	8,6 (6,5-11,9)	0,473

LDH: Laktatdehidrojenaz, Hb: Hemoglobin, MPV: Ortalamatrombosit hacmi, CRP: C-Reaktif protein, ALP: Alkalen Fosfataz, NLR: Nötrofillenfositoranı, Plt: trombosit sayısı, PLR: Trombosit/lenfosit oranı N: sayı, %: yüzde, p<0,05 anlamlı

3.4. BCI düzeylerine göre sağkalım özellikleri

Üç aylık sağkalım oranları BCI düzeylerine göre; ≤ 10.000 grubunda %98,2, 10.001-40.000 grubunda %96, >40.000 grubunda ise %86,9 iken 6 aylık sağkalım oranları BCI ≤ 10.000 grubunda sağkalım oranı %98,2, 10.001- 40.000 grubunda %94,1, >40.000 grubunda ise %72,3 olarak tespit edildi. Bir yıl takip süresi sonunda ise BCI ≤ 10.000 grubunda sağkalım oranı %91,9, 10.001- 40.000 grubunda %79,4, >40.000 grubunda ise %60,7 olduğu görüldü (Tablo 4).

Tablo 4. BCI gruplarında sağkalım oranları

BCI, SağkalımOranları	Başlangıç	3. Ay	6. Ay	12. Ay
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
≤10.000	112 (100)	110 (98,2)	110 (98,2)	103 (91,9)
10001-40000	102 (100)	98 (96,0)	96 (94,1)	81 (79,4)
>40000	130 (100)	113 (86,9)	94 (72,3)	79 (60,7)
Toplam	344 (100)	321 (93,3)	300 (87,2)	263 (76,4)
BCI: B12/CRP indeksi, n:sayı, %: yüzde				

3.5. BCI değerinin mortaliteyi öngörmedeki tanı değeri

Yapılan ROC analizinde, BCI değeri 27023,3 ve üzeri olan hastaların mortalite riski BCI değeri 27023,3'ün altında olan hastalara göre 3,8 kat daha fazla olduğu saptandı (Tablo 5) (Grafik 3).

Tablo 5. BCI değerinin mortaliteyi öngörmedeki tanı değeri (ROC analizi)

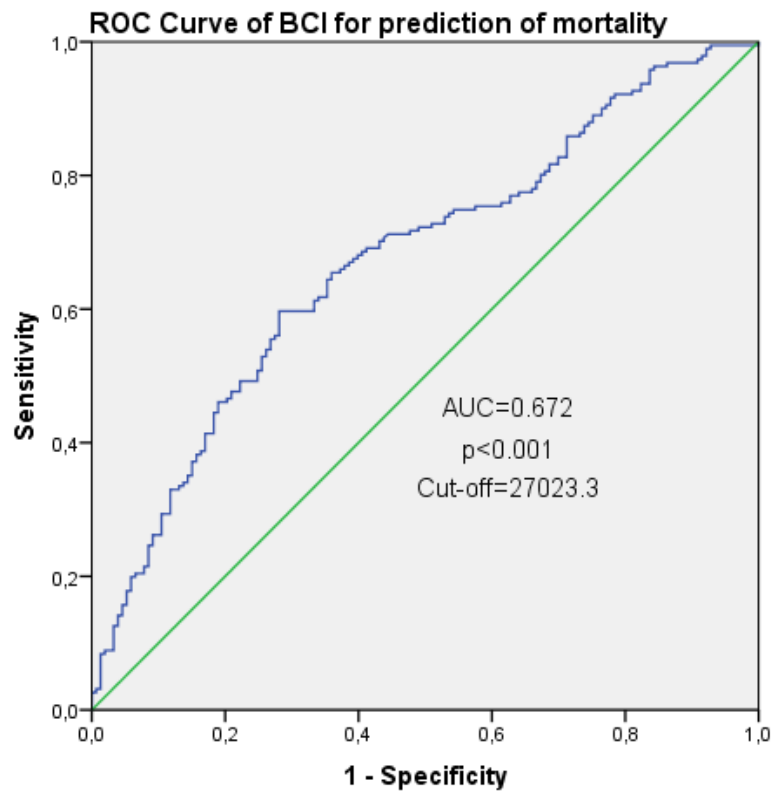
	AUC	95%CI	P value	Sensitivity	Specificity	Cut off Value	PPV	NPV	OR (%95GA)
BCI	0.672	0.616-0.729	<0.001	59.7%	71.9%	27023.3	72.6%	58.8 %	3.8 (2.4-6,0)

Tüm popülasyonda yüksek riskli (BCI >27023,3) hastalarda beklenen yaşam süresi ortalama 39.2±1.5 ay (%95 CI; (36.2-42.2)) iken, düşük riskli hastalarda beklenen yaşam süresi ise 53.1±1.1 ay (%95 CI; (51.0-55.2)) olup, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001) (Tablo 6 ve 7). Bu iki grubun sağkalım analizini yansıtan eğri ise grafik 4'te gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastaların BCI kesme değerine göre mortalite oranlarının karşılaştırılması

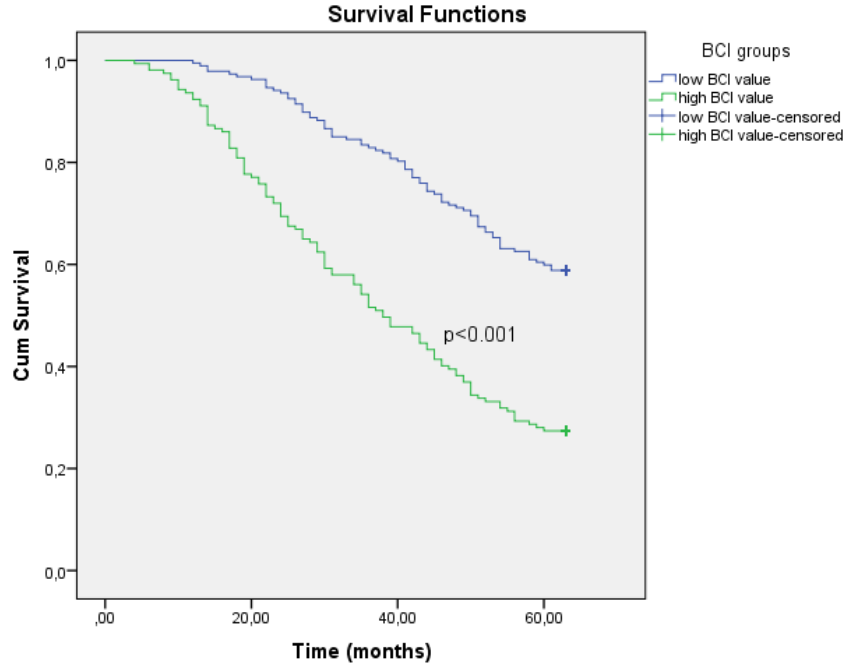
BCI değeri	Yüksek risk (BCI ≥ 27023.3)	Düşük risk (BCI < 27023.3)	P değeri
Eksitus	114 (72.6%)	77 (41.2%)	<0.001
Sağ	43 (27.4%)	110 (58.8%)	

Grafik 2. BCI' nin sağkalımı öngörmedeki ROC analizi



Diagonal segments are produced by ties.

Grafik 3. BCI kesme değerine göre yüksek ve düşük BCI değerlerindeki hastaların sağkalım analizi (Kaplan-Meier analizi)



Tablo 7. BCI kesme değerine göre yüksek ve düşük BCI gruplarındaki hastaların sağkalım değerleri

	Öngörülen süre (Ay)	%95 CI	P değeri
Yüksek BCI	39.2±1.5	36.2-42.2	<0.001
Düşük BCI	53.1±1.1	51.0-55.2	

3.6. BCI kesme değerine göre ileri ve erken evre hasta oranlarının karşılaştırılması

Hastaların BCI kesme değerine göre BCI düzeyi ≥ 27023.3 olan grupta 110 (%65,5) hasta ileri evre, 58 (%34,5) hasta erken evreydi. BCI düzeyi < 27023.3 olanların 60'ı (%34,1) ileri evre, 116'sı (%65,9) erken evre olup, BCI kesme değerine göre yüksek riskli grupta ileri evre hastaların oranı daha fazlaydı ($p < 0.001$) (Tablo 8).

Tablo 8. BCI kesme değerine göre ileri ve erken evre hasta oranlarının karşılaştırılması

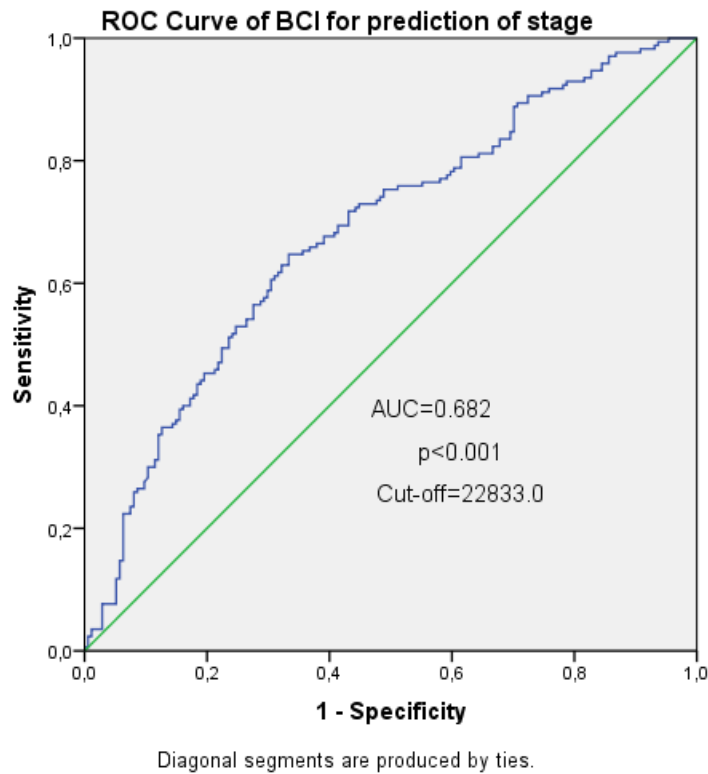
BCI değeri	Yüksek risk (BCI ≥ 27023.3)	Düşük risk (BCI < 27023.3)	P değeri
İleri evre	110 (%65,5)	60 (%34,1)	<0.001
Erken evre	58 (%34,5)	116 (%65,9)	

BCI değeri 22833 ve üzeri olan hastalarda ileri evre hastalık riski BCI değeri 22833'ün altında olan hastalara göre 3,7 kat daha fazla olduğu saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. BCI değerinin ileri evre hastalığı öngörmedeki tanı değeri (ROC analizi)

	AUC	95%CI	P değeri	Sensitivity	Specificity	Cut off Value	PPV	NPV	OR (%95GA)
BCI	0.682	0.626-0.738	<0.001	64.7%	66.7%	22833.0	65.5%	65.9%	3.7 (2.3-5.7)

Grafik 4. BCI düzeyinin ileri evre hastalığı öngörme değeri (ROC analizi)



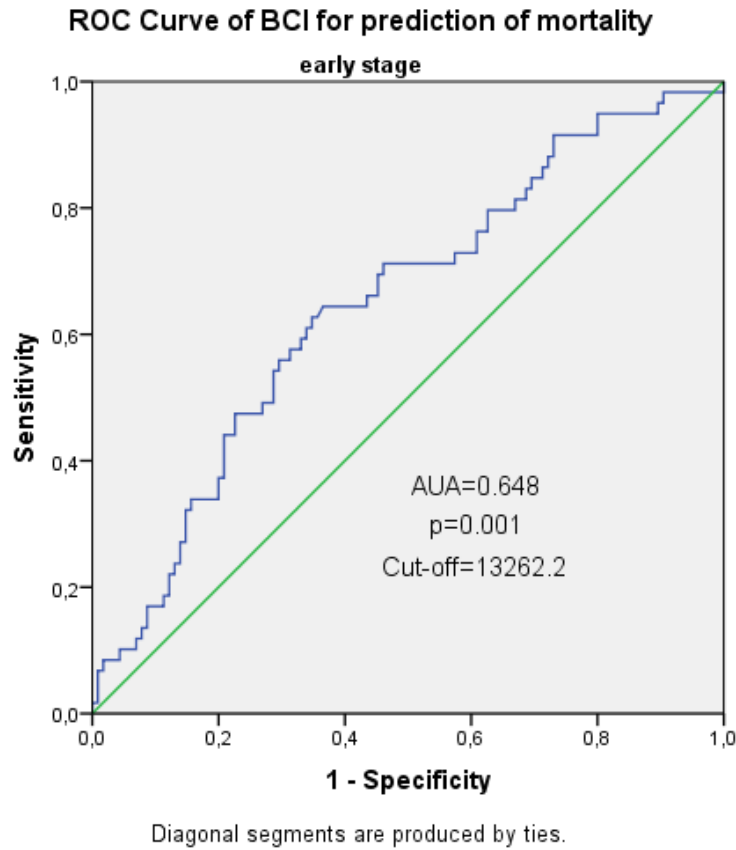
3.7. Erken evre hastalarda BCI değerinin mortaliteyi öngörmedeki tanı değeri

Erken evre hastalarda, BCI düzeyinin sağkalımı öngörmedeki tanı değeri incelendiğinde, BCI değeri 13262.2 ve üzeri olan hastaların mortalite riski 13262.2'nin altında olan hastalara göre 3,1 kat daha fazla olduğu saptandı (Tablo 10 ve 11) (Grafik 5).

Tablo 10. Erken evre hastalarda BCI değerinin mortaliteyi öngörmedeki tanı değeri

	AUC	95%CI	P değeri	Sensitivity	Specificity	Kesme değeri	PPV	NPV	OR (%95GA)
BCI	0.648	0.562-0.734	0.001	64.4%	63.5%	13262.2	72.6%	58.8%	3.1 (1.6-6,1)

Grafik 5. Erken evre hastalarda BCI nin mortaliteyi öngörmede tanısal analizi (ROC analizi)



Tablo 11. Erken evre hastaların BCI kesme değerine göre mortalite oranlarının karşılaştırılması

BCI değeri	Yüksek risk (BCI $\geq$ 27023.3)	Düşük risk (BCI<27023.3)	P değeri
Exitus	38 (47.5%)	21 (22.3%)	<0.001
Sağ	42 (52.5%)	73 (77.7%)	

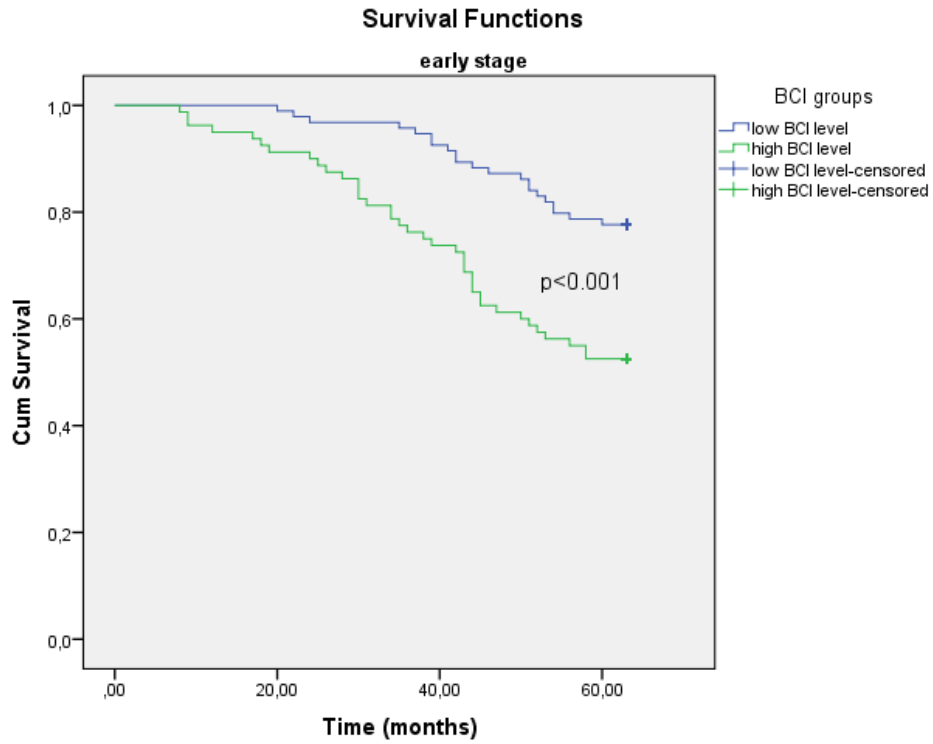
Erken evre hastalarda BCI düzeyi kesme değerine göre, BCI düzeyi $\geq$ 27023.3 olan grupta beklenen sağkalım süresi 50 $\pm$ 1,9 ay (%95 CI; (46.3-53.6)), BCI<27023.3 olan grupta ise 58.6 $\pm$ 1.0 (%95 CI; (56.7-60.6)) ay olup, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001) (Tablo 12).

Tablo 12. Erken evre hastalarda BCI kesme değerine göre yüksek BCI ve düşük BCI değeri olan hastaların sağkalım değerleri

	Öngörülen süre (Ay)	%95 CI	P değeri
Yüksek BCI	50.0 $\pm$ 1.9	46.3-53.6	<0.001
Düşük BCI	58.6 $\pm$ 1.0	56.7-60.6	

Erken evre hastalarda BCI kesme değerine göre düşük ve yüksek BCI gruplarında sağkalım analizini yansıtan eğri grafik 6'da gösterilmiştir.

Grafik 6. Erken evre hastalarda BCI kesme değerine göre hastaların sağkalım analizi
(Kaplan-Meier analizi)



3.8. İleri evre hastalarda BCI'nin mortaliteyi öngörmedeki tanı değeri

İleri evre hastalarda i mortalite riskini öngördürecek BCI kesme değeri belirlenemedi (p=0.059).

3.9. Kanser grupları arasındaki değerlendirme

Meme kanserlerinde ortalanca yaş 52.5 (28-70) yıl, kolorektal-GİS grubunda 65 (38-88) yıl, akciğer kanser grubunda 64 (40-85) yıl, hepatobiliyer kanser grubunda 61.5 (32-85) yıl, üreter-mesane kanser grubunda 62 (27-77) yıl idi. Kolorektal-GİS, akciğer, hepatobilier,mesane-üreter ve meme kanserlerinin tanı anındaki yaş ortalanca değerlerinde grup içi anlamlılık vardı (p=0,040). Kanser grupları arasında yaş ortalamaları açısından farklılık mevcuttu(p<0,001). Meme kanserlerinin tanı anındaki yaş ortalaması, kolorektal-GİS, akciğer, hepatobilier, mesane-üreter kanser gruplarından daha küçüktü (p<0.001).

Kolorektal-GİS kanser grubunda ortalanca sağkalım süresi 18 (3-52) ay, akciğer kanseri grubunda 15 (1-43) ay, hepatobiliyer kanser grubunda 7.5 (0-45) ay, mesane-üreter kanseri grubunda 12 (0-21) ay, meme kanseri grubunda 32.5 (16-43) ay hesaplandı. Bu kanserlerde

sağkalım süresi grup içi anlamlılık göstermekteydi ($p<0,001$). Gruplar arası sağkalım süresi incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p<0,001$). Meme kanserleri grubunda sağkalım süresi kolorektal-GİS, akciğer, hepatobiliyer, mesane-üreter kanser gruplarından daha fazlaydı. Kolorektal-GİS kanserleri ve hepatobiliyer kanserleri grubu arasında sağkalım süresi açısından anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$). Hepatobiliyer kanser grubunda sağkalım süresi daha azdı. Yine kolorektal-GİS kanserleri ve mesane-üreter kanserleri arasında da sağkalım süresi için anlamlı farklılık olup mesane-üreter kanserleri grubunun sağkalım süresi daha kısaydı ($p<0,001$). Jinekolojik kanserlerin ortanca sağkalım süresi 16.5 (5-52) ay, prostat kanserlerinin ise 31 (2-508.5) ay saptandı.

Hepatobiliyer kanserlerde ortanca B12 düzeyi 344 (93-1500) pg/ml, akciğer kanser grubunda 309 (103-1500) pg/ml, kolorektal-GİS kanser grubunda 291.5 (100-2000) pg/ml, mesane-üreter kanser grubunda 311 (75-1500) pg/ml, jinekolojik kanser grubunda 307 (105-1500) pg/ml, prostat kanser grubunda 258 (142-239) pg/ml, meme kanserlerinde ise 271.5 (124-1500) pg/ml idi. Gruplar arası B12 düzeyi incelendiğinde istatistiksel anlamlı farklılık görüldü ($p<0,001$). Prostat kanseri grubundakilerin, hepatobiliyer kanser grubundaki hastalardan daha düşük B12 düzeyine sahip olduğu tespit edildi.

Kolorektal-GİS kanser grubunda ortanca C-reaktif protein değeri 12 (0.6-412) mg/dL, akciğer kanseri grubunda 17 (0.6-283) mg/dL, hepatobiliyer kanser grubunda 10.1 (0.9-267) mg/dL, mesane-üreter kanseri grubunda 21.7 (2-182) mg/dL, jinekolojik kanser grubunda 6.1 (1-150) mg/dL, prostat kanserlerinde 6.5 (1-2390) mg/dL, meme kanseri grubunda 4.2 (0.5-59) mg/dL idi. Prostat kanseri hariç diğerlerinde CRP değeri açısından grup içi anlamlı farklılık saptandı ($p=0,003$). Gruplar arasında farklılık olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Meme kanser grubunun CRP değeri diğer gruplardan daha düşüktü ($p<0,001$).

Kolorektal-GİS kanser grubunda BCI düzeyi 31503 (881-1740838), akciğer kanseri grubunda 34111 (1970-1698728), hepatobiliyer kanser grubunda 34182 (1735-1881900), mesane-üreter kanseri grubunda 61690 (3006-1271943), jinekolojik kanser grubunda 14050 (1301-1093716), prostat kanserlerinde 13179 (1284-329834), meme kanseri grubunda 13983 (7510-84486) saptandı. BCI değeri grup içi anlamlılık göstermekteydi ($p=0,022$). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Meme kanseri grubunda BCI düzeyi, kolorektal-GİS ve hepatobiliyer kanser grubundan daha düşüktü. Kolorektal-GİS kanser grubu ile meme kanseri ve kolorektal-GİS ile prostat kanseri grubu arasında da BCI

düzeyleri açısından anlamlı farklılık vardı ($p<0,001$). Kolorektal-GİS kanser grubunun BCI düzeyi meme ve prostat kanserinden daha yüksekti.

Meme kanseri grubunda albumin düzeyi 4.26 ± 0.27 g/dL, kolorektal-GİS kanser grubunda 3.84 ± 0.48 g/dL, akciğer kanseri grubunda 3.8 ± 0.45 g/dL, hepatobiliyer kanser grubunda 3.68 ± 0.51 g/dL, mesane-üreter kanseri grubunda 3.76 ± 0.6 g/dL, jinekolojik kanserlerde 3.89 ± 0.6 g/dL, prostat kanserlerinde 4.05 ± 0.39 g/dL idi. Albümin düzeyleri grup içi anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Meme kanseri grubunun albümin düzeyi tüm kanser gruplarından daha yüksekti, kolorektal-GİS ve hepatobiliyer kanser grubundan daha düşüktü. Hepatobilier kanser grubu ile prostat kanser grubu arasında albümin düzeyleri açısından anlamlı farklılık vardı($p<0,001$). Hepatobiliyer kanser grubunun albümin düzeyi prostat kanser grubundan daha düşüktü.

Gruplar arasında LDH düzeyi açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Aynı zamanda kanser gruplarında grup içi anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,480$).

Hepatobiliyer kanser grubunda ALP düzeyi 209.17 ± 201.73 U/L, meme kanseri grubunda 86.93 ± 32.53 U/L, kolorektal-GİS kanser grubunda 103.57 ± 71.87 U/L, , akciğer kanseri grubunda 110.79 ± 74.26 U/L, mesane-üreter kanseri grubunda 107.97 ± 84.93 U/L, jinekolojik kanserlerde 89.49 ± 28.71 U/L, prostat kanserlerinde 247.96 ± 296.13 U/L idi. ALP değerleri açısından grup içi anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p<0,001$). Total bilirubin değeri de ALP değeri gibi hepatobiliyer kanser grubunda daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Direkt bilirubin değerlerinde kolorektal-GİS kanserleri ile jinekolojik kanserler ve kolorektal-GİS kanserleri ile meme kanserleri grupları arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Kolorektal-GİS kanser grubunda jinekolojik kanserlere ve meme kanserlerine göre daha yüksek direkt bilirubin düzeyleri olduğu saptandı. Hemogloblin düzeyi açısından kanser grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Meme kanseri grubunda beyaz küre sayısı 7.49 ± 1.66 $10^3/\mu\text{L}$, kolorektal-GİS kanser grubunda 8.42 ± 2.64 , akciğer kanseri grubunda 9.83 ± 3.59 $10^3/\mu\text{L}$, hepatobiliyer kanser grubunda 8.08 ± 3.03 $10^3/\mu\text{L}$, mesane-üreter kanseri grubunda 9.1 ± 2.37 $10^3/\mu\text{L}$, jinekolojik kanserlerde 7.95 ± 1.81 $10^3/\mu\text{L}$ ve prostat kanserlerinde ise 8.52 ± 2.89 $10^3/\mu\text{L}$ saptandı ($p=0,002$). Gruplar arasında meme kanseri grubu ile akciğer kanseri grubu arasında beyaz küre değeri açısından anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$).

Jinekolojik kanserlerde nötrofil sayısı $5.29 \pm 1.44 \times 10^3/\mu\text{L}$, meme kanseri grubunda $4.69 \pm 1.36 \times 10^3/\mu\text{L}$, kolorektal-GİS kanser $5.67 \pm 2.32 \times 10^3/\mu\text{L}$, akciğer kanseri grubunda $6.85 \pm 2.85 \times 10^3/\mu\text{L}$, hepatobiliyer kanser grubunda $5.34 \pm 2.82 \times 10^3/\mu\text{L}$, mesane-üreter kanseri grubunda $6.5 \pm 2.04 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve prostat kanserlerinde ise $5.78 \pm 2.58 \times 10^3/\mu\text{L}$ saptandı ($p=0,002$). Meme kanseri grubu ile akciğer kanseri grubu arasında beyaz küre sayıları açısından anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Meme kanseri ile akciğer kanseri grupları arasında, meme ile mesane-üreter kanser grupları arasında ve akciğer ile jinekolojik kanser grubu arasında nötrofil sayıları açısından farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Meme kanseri tanılı hastalar ise jinekolojik ve mesane-üreter kanserlerine göre daha düşük, akciğer kanser grubu ise jinekolojik kanser grubundan daha yüksek nötrofil düzeylerine sahipti.

Nötrofil lenfosit oranı (NLR) düzeylerinde kanser grupları içerisinde akciğer kanseri ve meme kanseri arasında anlamlı farklılık görüldü ($p<0,001$). Lenfosit ve eozinofil düzeyleri kanser grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$).

Meme kanseri grubunda trombosit değeri $286.93 \pm 62.83 \times 10^3/\mu\text{L}$, kolorektal-GİS kanser grubunda $306.97 \pm 113.34 \times 10^3/\mu\text{L}$, akciğer kanseri grubunda $314.61 \pm 142.49 \times 10^3/\mu\text{L}$, hepatobiliyer kanser grubunda $242.98 \pm 96.2 \times 10^3/\mu\text{L}$, mesane-üreter kanseri grubunda $282.75 \pm 137.4 \times 10^3/\mu\text{L}$, jinekolojik kanserlerde $356.33 \pm 116.94 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve prostat kanserlerinde ise $259.75 \pm 86.63 \times 10^3/\mu\text{L}$ saptandı. Gruplar arasında trombosit değeri açısından anlamlı farklılık vardı ($p<0,001$). Jinekolojik kanserler meme ve hepatobiliyer kanser grubunda daha yüksek trombosit düzeyine sahip, aynı zamanda hepatobiliyer kanserlerin trombosit değeri kolorektal-GİS ile akciğer kanser gruplarından daha düşük saptandı.

Trombosit lenfosit oranı (PLR) kolorektal-GİS kanser grubunda 195.86 ± 113.67 , akciğer kanseri grubunda 210.74 ± 171.54 , hepatobiliyer kanser grubunda 147.78 ± 69.93 , mesane-üreter kanseri grubunda 327.67 ± 596.2 , jinekolojik kanser grubunda 232.84 ± 166.24 , prostat kanserlerinde 157.52 ± 94.29 , meme kanseri grubunda 147.13 ± 51.7 idi. PLR grup içi anlamlılık göstermekteydi ($p=0,003$). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p<0,001$). Jinekolojik kanser grubunun PLR değeri hepatobiliyer kanseri grubundan ve meme kanseri grubundan daha yüktekti saptandı. Prostat kanser grubunda ise PLR değeri kolorektal-GİS ve jinekolojik kanser grubundan düşüktü.

Meme kanseri grubunda BCI düzeyi, kolorektal-GİS ve hepatobilier kanser grubundan daha düşüktü. Kolorektal-GİS kanser grubu ile meme kanseri ve kolorektal-GİS

ile prostat kanseri grubu arasında da BCI düzeyleri açısından anlamlı farklılık vardı ($p<0,001$).

Hepatobiliyer kanser grubunda ise MPV düzeyi 9.18 ± 1.28 fL, meme kanseri grubunda 9.05 ± 1.07 fL, kolorektal-GİS kanser grubunda 8.51 ± 1.22 fL , akciğer kanseri grubunda 8.35 ± 0.99 fL, mesane-üreter kanseri grubunda 8.37 ± 0.99 fL, jinekolojik kanserlerde 8.41 ± 0.88 fL ve prostat kanserlerinde ise 8.33 ± 0.98 fL idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p<0,001$). Hepatobiliyer kanser grubunda MPV düzeyleri kolorektal, akciğer, mesane-üreter, jinekolojik, prostat kanserlerinden daha yüksekti.

3.10. Kanser gruplarında BCI değerinin mortaliteyi öngörmedeki tanı değeri

Kolorektal-GİS ve hepatobiliyer kanser grupları dışındaki tanı gruplarında BCI'nin mortalite üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (akciğer için $p=0,339$, üreter-mesane için $p=0,426$, jinekolojik kanserler için $p=0,812$, prostat için $p=0,213$, meme için $p=0,398$).

Hepatobiliyer kanser grubunda BCI düzeyi 29308,2 ve üzeri olan hastalarda mortalite riski, BCI düzeyi $<29308,2$ olanlardan 11,3 kat daha fazla olduğu saptandı.

Kolorektal-GİS kanser grubunda BCI düzeyi 16058,1 ve üzeri olan hastalarda mortalite riski, BCI düzeyi $<16058,1$ olanlardan 3,3 kat daha fazla olduğu bulundu.

Kolorektal-GİS kanser grubunda erken evrede BCI düzeyi 19448,9 ve üzeri olan hastalarda mortalite riski, BCI düzeyi $<19448,9$ olanlardan 4,6 kat daha fazla olduğu saptandı. Bu kanser grubundaki erken evre hastalarda BCI risk gruplarına göre sağkalım süreleri karşılaştırıldığında, yüksek riskli grubun ($BCI\geq19448,9$) ortalama sağkalım süresi $49,2\pm3,5$ (% 95 CI; (42,3-56,0)) ay, düşük riskli grubun ($BCI<19448,9$) ise $60,9\pm1,1$ (% 95 CI; (58,7-63,1)) ay olup, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,008$).

Kolorektal-GİS ve hepatobiliyer kanserlerde BCI risk gruplarına göre sağkalım süreleri karşılaştırıldı. Kolorektal-GİS kanser grubunda BCI yüksek riskli hastaların sağkalım süresi ortalama $39,6\pm2,6$ (% 95 CI; (34,5-44,8)) ay, düşük riskli hastaların ise $52,8\pm2,6$ (% 95 CI; (44,7-57,8)) ay olup, iki grup arasında sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p=0,003$). Hepatobiliyer kanser grubunda ise BCI yüksek riskli hastaların sağkalım süresi ortalama $31,5\pm3,0$ (% 95 CI; (25,5-37,4)) ay, düşük riskli

hastaların ise $51,6 \pm 2,5$ (% 95 CI; (25,5-37,4)) ay olup, iki grup arasında sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p < 0.001$).

3.11. Kolerasyon incelemeleri

Sayısal veriler korelasyon incelemesi ile değerlendirildi. BCI ve 3 aylık mortalite arasında pozitif korelasyon düşük düzeyde ilişkili olduğu bulundu ($r=0,203$, $p < 0.001$). BCI'nin 6 aylık, 9 aylık ve 12 aylık mortalite ile arasında ise orta düzeyde ilişkili pozitif korelasyon saptandı (Sırasıyla $r=0,332$, $p < 0.001$ / $r=0,317$, $p < 0.001$ / $r=0,310$, $p < 0.001$).

BCI düzeyi ve evre arasında orta düzeyde ilişkili pozitif korelasyon ($r=0,382$, $p < 0,001$), BCI düzeyi ile hem NLR hem de PLR arasında düşük düzeyde ilişkili pozitif korelasyon görüldü (NLR için $r=0,339$, $p < 0.001$ / PLR için $r=0,222$, $p < 0.001$)

CRP düzeyi ile evre arasında ve CRP düzeyi ile ECOG-PS arasında orta düzeyde ilişkili pozitif korelasyon (Sırasıyla $r=0,387$, $p < 0.001$ / $r=0,232$, $p < 0.001$) görüldü.

CRP ile 3 aylık mortalite arasında düşük düzeyde ilişkili pozitif korelasyon ($r=0,253$, $p < 0.001$), 6 aylık mortalite ile orta düzeyde ilişkili pozitif korelasyon ($r=0,342$, $p < 0.001$), 9 aylık mortalite ile orta düzeyde ilişkili pozitif korelasyon ($r=0,332$, $p < 0.001$) ve 12 aylık mortalite ile arasında da yine orta düzeyde ilişkili pozitif korelasyon ($r=0,338$, $p < 0.001$) saptandı.

Albümin düzeyi ile evre arasında negatif korelasyon ($r=-0,219$, $p < 0.001$), ECOG-PS ile negatif korelasyon ($r=-0,293$, $p < 0.001$), 3-6-9-12 aylık mortalite ile arasında negatif korelasyon (Sırasıyla $r=-0,230$, $p < 0.001$ / $r=-0,291$, $p < 0.001$ / $r=-0,309$, $p < 0.001$ / $r=-0,336$, $p < 0.001$) bulundu.

4. TARTIŞMA ve SONUÇ

Tezimizde, BCI'in solid organ kanserlerinde OS üzerine etkisi, prediktif ve/veya prognostik biyobelirteç olarak değerlendirilmesi ve erken ve ileri evre hastalıkta ayırt edici özelliğine bakılması amaçlanmıştır. Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların BCI düzeylerine göre (≤ 10.000 , $10.001-40.000$, >40.000) 3 gruba ayırarak öncelikli L. Kelly (17) ile Geissbuhler ve ark.(60) çalışmasındaki kesme değerlerini içerecek şekilde OS üzerindeki prediktif değerini incelemeyi amaçladık.

Ortalama takip süremiz $46,75 \pm 18,24$ aydı. Hastaların %47,7'sini kadın, %52,5'ini erkek ve ortalama yaş $60 \pm 18,7$ yıl idi. Takip süresi sonunda 191 hasta (%55,5) eksitus, 153'ü (%54,5) hayattaydı. Mortalite gelişenlerin yaş ortalaması gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). Kansere bağlı ölümlerin çoğu ileri yaştaydı (69).

Kanser grupları içerisinde medyan sağkalım süresi en uzun grup meme kanseri, en kısa grup ise hepatobiliyer-pankreas kanserleriydi. Kolorektal-GİS ve hepatobiliyer kanserler grubu arasında sağkalım süresi açısından anlamlı farklılık vardı, hepatobiliyer kanser grubunda daha kısaydı ($p < 0,001$). Yine Kolorektal-GİS ve mesane-üreter kanserleri arasında da sağkalım süresi için anlamlı farklılık olup mesane-üreter kanserleri grubunun sağkalım süresi daha kısaydı ($p < 0,001$). Çalışmamızdaki bulunan sonuçlar literatürdeki çalışma sonuçları ile benzerdi (69). Tanı gruplarındaki sağkalım oranlarımız literatürle uyumlu olmasına rağmen gruplar arasındaki farklılıklar hastaların evrelerindeki dağılımın heterojenitesinden de kaynaklanıyor olabilir.

Sağ kalan hastalarda ortalama B12 düzeyi $262 (75-2000)$ pg/mL, ölenlerde $335 (97-1500)$ pg/mL olup sağ kalan hastalarda daha düşük düzeyde saptandı ($p < 0,001$). Bizim sonuçlarımıza benzer bir çalışmada literatürde, Arendt ve ark. Danimarka popülasyonunda yaptığı geniş kohort popülasyonunda, kanser tanısından bir yıl önce kobalamin ölçümüne sahip 25.017 hasta dahil edilerek yüksek B12 düzeyi ve mortalite ilişkisi değerlendirilmiş. Mortalite gelişen hasta grubunun daha yüksek serum B12 düzeyine sahip olduğunu bildirmiştir (36). Yaşlı kanser hastalarında yapılan diğer bir çalışmada BCI ile plansız hospitalizasyon ve mortalite oranları arasında ilişki değerlendirilmiştir. Hiperkobalinemi ve BCI özellikle geriatric hastalarda faydalı bir biyolojik belirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (70).

Gruplar arası medyan B12 düzeyleri açısından incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p < 0,001$). Serum B12 düzeyi hepatobiliyer kanserlerde prostat

kanserlerine göre daha yüksekti. Literatürde de, Kyung Oh ve ark. (38) 523 metastatik solid kanser hastasını serum B12 düzeylerine göre incelemiş, yüksek B12 düzeyi grubunda sayıca en çok hepatobiliyer kanserlerin yer aldığı, normal B12 düzeyi grubunda ise sayıca akciğer kanserlerinin çoğunlukta olduğunu, meme ve baş boyun kanserlerinde B12 düzeyinin normal aralıkta seyrettiğini tespit etmiştir. Bizim çalışmamızda da ortalama B12 düzeylerine göre kanser grupları arasında en yüksek düzeyin hepatobiliyer kanserlerde olduğu gözlemledik. Kanser grupları arasında BCI açısından anlamlı farklılık vardı ($p<0,001$). Meme kanseri grubunda BCI düzeyi, kolorektal-GİS kanserlerinden ve hepatobiliyer kanser grubundan daha düşüktü. Kolorektal-GİS kanser grubu ile meme kanseri ve kolorektal-GİS ile prostat kanseri grubu arasında da BCI düzeyleri açısından anlamlı farklılık vardı ($p<0,001$). Kolorektal-GİS kanser grubunun BCI düzeyi meme ve prostat kanserinden daha yüksekti. Literatürde kolorektal kanserlerde serum vitamin B12 düzeyinin epigenetik rolleri üzerine çalışmalar bulunmaktadır (71). Bu da bizim sonuçlarımızı destekler niteliktedir.

Literatür incelendiğinde, kanserlerde BCI yüksekliğinin mortalite ile ilişkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Tavares ve ark. çalışmasında; tecrübeli bir klinisyenin hastayı ilk gördüğü anda laboratuvar bulgularından bağımsız olarak öngördüğü sağkalım süresi ile BCI indeksinin sağkalımı öngörme gücü karşılaştırılmış. Hastalar 3 gruba ayrılmış (Grup 1. $BCI \leq 10.000$, Grup 2. $10.001-40.000$, Grup 3. >40.000). 3 grup arasındaki mortalite oranları karşılaştırıldığında. Birinci ve 3. grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı iken, 1.- 2. grup arasında ve 2.- 3. grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Klinisyen sağkalım tahmini (CPS) ve B12/CRP indeksini (BCI) birebir karşılaştıran bu ilk çalışmada 90 günlük sağkalımı tahmin etmede BCI'nin klinisyen sağkalım tahminine (CPS) anlamlı üstünlüğü saptanmamıştır. Bu çalışma, küçük kohort sayısına rağmen ileri evre kanser hastalarında BCI düzeyinin 40.000'den fazla seviyelerinin kötü prognostik faktör olduğunu destekler niteliktedir (56).

L. Kelly ve ark. nın çalışmasında 329 ileri evre palyatif bakımla izlenen kanser hastasında, ortanca sağkalım süresi 42 (34,8-49,2) gün olup: BCI düzeyi ≤ 10.000 olanlarda medyan sağkalım 71 gün, 10.001- 40.000 grubunda 43 gün, >40.000 grubunda ise 29 gün olarak saptanmış ve oranları sırasıyla %52,8, %27,5, %9,4'tü (Tablo 10'da bu iki çalışmanın BCI düzeylerine göre 90 günlük mortalite oranları belirtilmiştir (17).

Bizim çalışmamızda, 90 günlük sağkalım oranları BCI düzeylerine göre; <10.000 grubunda %98,2, 10.001- 40.000 grubunda %96, >40.000 grubunda ise %86,9 olarak elde

edilmiştir. Altı aylık sağkalım oranları BCI ≤ 10.000 grubunda sağkalım oranı %98,2, 10.001-40.000 grubunda %94,1, >40.000 grubunda ise %72,3 olarak tespit edildi. Bir yıllık sağkalım oranları ise sırasıyla BCI ≤ 10.000 grubunda %91,9, 10.001- 40.000 grubunda %79,4, >40.000 grubunda ise %60,7 olduğu görüldü. Ancak literatür ile uyumlu bulunmadı. Geissbuhler ve ark. nın çalışmasında ise 3 aylık sağkalım oranlarını BCI ≤ 10.000 grubunda %52,8, 10.001-40.000 grubunda %27,4, >40.000 grubunda %9,4, 6 aylık sağkalım oranlarını sırasıyla %30,1, %13,7, %3,7 saptanmıştı (55). Literatür taramalarına göre çalışmamızda 3 ve 6 aylık sağkalım oranları daha yüksek bulunmuş olmakla birlikte, bu durum çalışmamıza sadece ileri evre değil, erken evre hastaları da dahil etmiş olmamız, bu üç çalışmanın da hasta popülasyonunun terminal dönem kanser hastalarından oluşması ve farklı hasta karakteristiklerine sahip olmamıza bağlanabilir (60).

Tablo 13. Geissbuhler ve ark. ile L. Kelly ark. çalışması (17,60)

	L.Kelly ve ark.(17)	Geissbuhler ve ark.(60)
	90 günlük mortalite	90 günlük mortalite
	(%95 CI)	(%)
Grup 1: ≤ 10.000	%58.9 (%48.6- %68.5)	47.2
Grup 2: 10.001- 40.000	%64.0 (%54.7- %72.3)	72.5
Grup 3: >40.000	%78.9 (%71.1- %85.1)	90.6

Ortanca nötrofil lenfosit oranı (NLR) mortalite gelişen hasta grubunda daha yüksek tespit edildi ($p < 0,001$) ve literatür incelendiğinde de yüksek NLR'nin düşük sağkalım oranında bağımsız prediktif değeri olduğu görülmektedir (62–66).

Ortanca platelet lenfosit oranı (PLR) sağ kalan ve eksitus olan hasta grupları arasında benzer değerlerde sonuçlanmış, gruplar arası istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ($p = 0,143$). Daha önce yapılan bazı çalışmalarda özellikle kolorektal kanser grubunda yüksek PLR değerinin kötü prognostik bir belirteç olduğu düşünülmüş (67,68).

Tüm popülasyonda mortaliteyi öngörmeye BCI'nin tanısal değeri incelendiğinde, BCI kesme değerine göre yüksek düzeydeki hastaların mortalite riski daha fazlaydı (OR= 3.8;

%95 CI; (2.4-6,0). BCI'nin ileri evre (Evre 4) / erken evre (Evre 1, 2, 3) ayırt ediciliği açısından değerlendirildiğinde, BCI değeri 22833 ve üzeri olan hastalarda ileri evre hastalık riskinin daha fazla olduğu bulundu (OR= 3.7; %95 (2.3-5.7)). Erken ve ileri evre gruplarında BCI'nin sağkalımı öngörmede tanısal değerine bakıldığında, erken evre hastalarda BCI değeri 13262.2 ve üzeri olan hastalarda mortalite riski daha yüksek olduğu (OR=3.1; %95 GA; (1.6-6,1)) görüldü ancak ileri evre hastalarda mortalite riskini öngördürecek BCI kesme değeri belirlenemedi. İleri evre hastalar açısından daha fazla sayıda hastaların yer aldığı, geniş çaplı çalışmalarla değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Kanser alt gruplarından kolorektal-gis ve hepatobiliyer kanserlerde BCI düzeyinin sağkalımı öngörmede tanısal değeri BCI kesme değerleri hesaplanarak incelenebildi, ancak diğer kanserler için grup içi daha homojen dağılıma ve daha fazla hasta sayısına sahip çalışmalara ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızın retrospektif ve tek merkez çalışması olması ilişkili bazı kaçınılmaz kısıtlılıkları mevcuttur. Gözden kaçırmış olabileceğimiz, hastaların sıkça belgelendirilmemiş ilaç kullanması, reçetesiz temin edilebilen multivitamin kompleksi içeren ilaçların hangi sıklıkta kullanıldığı ile ilgili elimizde net bir veri olduğunu söylemek söz konusu değildir. Bunun kaldırılması için prospektif dizayn edilen çalışma yapılması gerekmektedir. Hastanemiz 3. basamak olması nedeni ile diğer kliniklere kıyasla daha yüksek oranda ileri evre ve kötü prognoza sahip olacağı düşünülen kanser hastalarını kabul etmektedir. Bu nedenle çalışmamızda beklenen sağkalım oranları literatürde belirtilenlerden anlamlı farklılıklar göstermektedir. Kanser alt grupları incelendiğinde bazı kanser tanılarında az sayıda hasta olması nedeni ile kapsamlı sonuçlar sağlanamamıştır, sağkalımı ve prognozu öngörmede yetersiz kalmıştır. Daha fazla sayıda hasta ile yapılan geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızın güçlü kısımları ise; hasta sayımızın yeterli olması ve farklı kanser tanıli hastalardan oluşması ve literatüre bir katkı olarak da evreler arasında (erken ve ileri) değerlendirmeler yapmamız sayılabilir.

Kanser dünyada olduğu gibi ülkemizde de sık görülen ve kardiyovasküler hastalıklardan sonra 2. sıklıktaki ölüm nedenidir (69). Gelişen tanı ve tedavilerle hem tanı yaşları erken hem de ölüm yaşları daha ileriye gitmektedir. Kronik ve bu zorlu süreçte uygulanan tedavilerin izlenmesi ve yaşanan hayatın kalitesi en önemli olanıdır. Takipte kullanılacak her belirtecin; kolay, kullanılabilir, erişilebilir, ucuz olması ve en önemlisi prognozu predikte edebilmesi gereklidir. Bu anlamda tezimizin sonuçlarında, BCI skorunun basit, zaman almayan ve ucuz bir belirteç olup, yüksek ve düşük riskli hasta grubunu ayırt

ediciliği, her iki grupta sağkalım farkını öngördürücölüğü açısından günlük pratikte kullanılabileceği düşünölmektedir. İleri evre hasta grubunda prediktivitesinin belirlenmesi açısından daha fazla sayıda hastaların yer aldığı ve prospektif geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar doğrultusunda mortalite riskinin belirlendiği sabit uluslararası kesme değęlerinin belirlenebileceği öngörölmektedir.



5. KAYNAKLAR

1. den Daas N. Estimating length of survival in end-stage cancer: A review of the literature. *J Pain Symptom Manage*. 1995 Oct;10(7):548–55.
2. Kim YJ, Kim S-J, Lee JK, Choi W-S, Park JH, Kim HJ, et al. Prediction of survival in terminally ill cancer patients at the time of terminal cancer diagnosis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014 Sep 4;140(9):1567–74.
3. Reuben DB. Clinical Symptoms and Length of Survival in Patients With Terminal Cancer. *Arch Intern Med*. 1988 Jul 1;148(7):1586.
4. Caraceni A, Nanni O, Maltoni M, Piva L, Indelli M, Arnoldi E, et al. Impact of delirium on the short term prognosis of advanced cancer patients. *Cancer*. 2000 Sep 1;89(5):1145–9.
5. Bruera E, Miller MJ, Kuehn N, MacEachern T, Hanson J. Estimate of survival of patients admitted to a Palliative Care Unit: A prospective study. *J Pain Symptom Manage*. 1992 Feb;7(2):82–6.
6. Frydenberg H, Thune I, Lofterød T, Mortensen ES, Eggen AE, Risberg T, et al. Pre-diagnostic high-sensitive C-reactive protein and breast cancer risk, recurrence, and survival. *Breast Cancer Res Treat*. 2016 Jan 6;155(2):345–54.
7. Mendis R, Soo W-K, Zannino D, Michael N, Spruyt O. Multidisciplinary Prognostication Using the Palliative Prognostic Score in an Australian Cancer Center. *Palliat Care Res Treat*. 2015 Jan 2;9:PCRT.S24411.
8. Maltoni M, Caraceni A, Brunelli C, Broeckaert B, Christakis N, Eychmueller S, et al. Prognostic Factors in Advanced Cancer Patients: Evidence-Based Clinical Recommendations—A Study by the Steering Committee of the European Association for Palliative Care. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 1;23(25):6240–8.
9. Arendt JFB, Nexø E. Cobalamin Related Parameters and Disease Patterns in Patients with Increased Serum Cobalamin Levels. Szecsi PB, editor. *PLoS One*. 2012 Sep 21;7(9):e45979.
10. Mahmoud FA, Rivera NI. The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer. *Curr Oncol Rep*. 2002 Jun;4(3):250–5.

11. Pelliniemi TT, Irjala K, Mattila K, Pulkki K, Rajamäki A, Tienhaara A, et al. Immunoreactive interleukin-6 and acute phase proteins as prognostic factors in multiple myeloma. Finnish Leukemia Group. *Blood*. 1995 Feb;85(3):765–71.
12. Tartour E, Dorval T, Mosseri V, Deneux L, Mathiot C, Brailly H, et al. Serum interleukin 6 and C-reactive protein levels correlate with resistance to IL-2 therapy and poor survival in melanoma patients. *Br J Cancer*. 1994 May;69(5):911–3.
13. Legouffe E, Rodriguez C, Picgt MC, Richard B, Klein B, Rossi JF, et al. C-Reactive Protein Serum Level is a Valuable and Simple Prognostic Marker in Non Hodgkin's Lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 1998 Jan;31(3–4):351–7.
14. Kodama J, Miyagi Y, Seki N, Tokumo K, Mitsuo Yoshinouchi, Kobashi Y, et al. Serum C-reactive protein as a prognostic factor in patients with epithelial ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999 Jan;82(1):107–10.
15. Ljungberg B, Grankvist K, Rasmuson T. Serum acute phase reactants and prognosis in renal cell carcinoma. *Cancer*. 1995 Oct 15;76(8):1435–9.
16. O'Gorman P, McMillan DC, McArdle CS. Prognostic Factors in Advanced Gastrointestinal Cancer Patients With Weight Loss. *Nutr Cancer*. 2000 May;37(1):36–40.
17. Kelly L, White S, Stone PC. The B12/CRP index as a simple prognostic indicator in patients with advanced cancer: a confirmatory study. *Ann Oncol*. 2007 Aug;18(8):1395–9.
18. TEFFERI A, PRUTHI RK. The Biochemical Basis of Cobalamin Deficiency. *Mayo Clin Proc*. 1994 Feb;69(2):181–6.
19. Özgür Meletli DÖ. Vitamin B12 ve folik asit metabolizmasi ve bozukluklari. In: *Hematolog. Türk Hematoloji Derneği*; 2017. p. 37–45.
20. Stabler SP. Vitamin B 12 Deficiency. *N Engl J Med*. 2013 Jan 10;368(2):149–60.
21. Anderson OS, Sant KE, Dolinoy DC. Nutrition and epigenetics: an interplay of dietary methyl donors, one-carbon metabolism and DNA methylation. *J Nutr Biochem*. 2012 Aug;23(8):853–9.
22. Andres E, Serraj K, Zhu J, Vermorken AJM. The pathophysiology of elevated vitamin

- B12 in clinical practice. QJM. 2013 Jun 1;106(6):505–15.
23. Fedosov SN. Metabolic signs of vitamin B12 deficiency in humans: computational model and its implications for diagnostics. *Metabolism*. 2010 Aug;59(8):1124–38.
 24. Quadros E V. Advances in the understanding of cobalamin assimilation and metabolism. *Br J Haematol*. 2010 Jan;148(2):195–204.
 25. Brito A, Habeych E, Silva-Zolezzi I, Galaffu N, Allen LH. Methods to assess vitamin B12 bioavailability and technologies to enhance its absorption. *Nutr Rev*. 2018 Oct 1;76(10):778–92.
 26. Salles N, Herrmann F, Sieber C, Rapin C. High vitamin B12 level and mortality in elderly inpatients. *J Nutr Heal Aging*. 2008 Mar;12(3):219–21.
 27. Bölüm 1: B12 vitamini eksikliği tanı ve tedavi kılavuzu. In: *Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobin Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. İstanbul: Türk Hematoloji Derneği; 2020.
 28. Ferreri AJM, Govi S, Ponzoni M. The role of *Helicobacter pylori* eradication in the treatment of diffuse large B-cell and marginal zone lymphomas of the stomach. *Curr Opin Oncol*. 2013 Sep;25(5):470–9.
 29. BECKETT AG, MATTHEWS DM. Vitamin B12 in diabetes mellitus. *Clin Sci*. 1962 Oct;23:361–70.
 30. ARNALICH F, ZAMORANO AF, BENITO-URBINA S, GIJÓN-BAÑOS J, MIGUEL E DE, PENA JM, et al. INCREASED APOTRANSCOBALAMIN II LEVELS IN RHEUMATOID ARTHRITIS. *Rheumatology*. 1990;29(3):171–3.
 31. Wakatsuki Y, Inada M, Kudo H, Oshio G, Masuda T, Miyake T, et al. Immunological Characterization and Clinical Implication of Cobalamin Binding Protein in Human Gastric Cancer. *Cancer Res*. 1989;49(11):3122–8.
 32. Gimsing P HE. Increased concentration of transcobalamin I in a patient with metastatic carcinoma of the breast. *Scand J Haematol*. 1978;21:243–9.
 33. Carmel R. Extreme Elevation of Serum Transcobalamin I in Patients with Metastatic Cancer. *N Engl J Med*. 1975;292(6):282–4.
 34. Arendt JFH, Sørensen HT, Horsfall LJ, Petersen I. Elevated Vitamin B12 Levels and

- Cancer Risk in UK Primary Care: A THIN Database Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019 Apr;28(4):814–21.
35. Carmel R, Eisenberg L. Serum vitamin B12 and transcobalamin abnormalities in patients with cancer. *Cancer.* 1977 Sep;40(3):1348–53.
 36. Chiche L, Jean R, Romain F, Roux F, Thomas G, Canavese S, et al. Implications cliniques de la découverte d'une hypervitaminémie B12 en médecine interne. *La Rev Médecine Interne.* 2008 Mar;29(3):187–94.
 37. Arendt JFB, Pedersen L, Nexø E, Sørensen HT. Elevated Plasma Vitamin B12 Levels as a Marker for Cancer: A Population-Based Cohort Study. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2013 Dec 4;105(23):1799–805.
 38. Urbanski G, Hamel J-F, Prouveur B, Annweiler C, Ghali A, Cassereau J, et al. Strength of the Association of Elevated Vitamin B12 and Solid Cancers: An Adjusted Case-Control Study. *J Clin Med.* 2020 Feb 9;9(2):474.
 39. Oh HK, Lee JY, Eo WK, Yoon SW, Han SN. Elevated Serum Vitamin B 12 Levels as a Prognostic Factor for Survival Time in Metastatic Cancer Patients: A Retrospective Study. *Nutr Cancer.* 2018 Jan 2;70(1):37–44.
 40. Jammal M, Deneuville T, Mario N, Tiev K, Tolédano C, Josselin-Mahr L, et al. Concentration plasmatique élevée de la vitamine B12 : un indicateur des maladies hépatiques ou tumorales. *La Rev Médecine Interne.* 2013 Jun;34(6):337–41.
 41. Collin SM. Folate and B12 in Prostate Cancer. In 2013. p. 1–63.
 42. Hultdin J, Van Guelpen B, Bergh A, Hallmans G, Stattin P. Plasma folate, vitamin B12, and homocysteine and prostate cancer risk: A prospective study. *Int J Cancer.* 2005 Feb 20;113(5):819–24.
 43. Fanidi A, Carreras- Torres R, Larose TL, Yuan J, Stevens VL, Weinstein SJ, et al. Is high vitamin B12 status a cause of lung cancer? *Int J Cancer.* 2019 Sep 15;145(6):1499–503.
 44. Ebbing M, Meyer K. Cancer Incidence and Mortality After Treatment With Folic Acid and Vitamin B 12. 2012;302(19):2119–26.
 45. Brasky TM, White E, Chen C. Long-Term , Supplemental , One-Carbon Metabolism –

- Related Vitamin B Use in Relation to Lung Cancer Risk in the Vitamins and Lifestyle (VITAL) Cohort. 2017;35(30).
46. Matejcic M, de Batlle J, Ricci C, Biessy C, Perrier F, Huybrechts I, et al. Biomarkers of folate and vitamin B12 and breast cancer risk: report from the EPIC cohort. *Int J Cancer*. 2017 Mar 15;140(6):1246–59.
 47. Çakici V, Yorulmaz E, Mutlu H, Ulasoglu C, Celik M, Tuncer I, et al. The evaluation of serum folate and B12 levels as markers of liver metastases in stomach and colon cancer. 2014;
 48. Jafari-Nakhjavani M, Ghorbanihaghjo A, Pourghassem E, Abediazar S, Pourlak T, Malekmahdavi A. Serum pentraxin 3 levels in rheumatoid arthritis patients and its association with disease activity. *Egypt Rheumatol*. 2019;41(4):251–4.
 49. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med*. 1999 Nov;17(6):1019–25.
 50. Gabay C, Kushner I. Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. Epstein FH, editor. *N Engl J Med*. 1999 Feb 11;340(6):448–54.
 51. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 2018;9:754.
 52. Mirzarahimi M, Barak M, Eslami A, Enteshari-Moghaddam A. The role of interleukin-6 in the early diagnosis of sepsis in premature infants. *Pediatr Rep*. 2017 Oct;9(3):7305.
 53. Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: Ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol*. 2005 Nov;117(2):104–11.
 54. Genest J. C-reactive protein: Risk factor, biomarker and/or therapeutic target? *Can J Cardiol*. 2010 Mar;26:41A-44A.
 55. Bitik B, Mercan R, Tufan A, Tezcan E, Kucuk H, Ilhan M, et al. Differential diagnosis of elevated erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels: a rheumatology perspective. *Eur J Rheumatol*. 2015 Oct 27;2(4):131–4.
 56. WEINSTEIN PS, SKINNER M, SIPE JD, LOKICH JJ, ZAMCHECK N, COHEN AS. Acute-Phase Proteins or Tumour Markers: The Role of SAA, SAP, CRP and CEA as

- Indicators of Metastasis in a Broad Spectrum of Neoplastic Diseases. *Scand J Immunol.* 2006 Jun 29;19(3):193–8.
57. Shimada H, Nabeya Y, Okazumi S-I, Matsubara H, Shiratori T, Aoki T, et al. Elevation of preoperative serum C-reactive protein level is related to poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol.* 2003 Aug;83(4):248–52.
 58. Nozoe T, Saeki H, Sugimachi K. Significance of preoperative elevation of serum C-reactive protein as an indicator of prognosis in esophageal carcinoma. *Am J Surg.* 2001 Aug;182(2):197–201.
 59. Milroy R, Shapiro D, Shenkin A, Banham S. Acute phase reaction during chemotherapy in small cell lung cancer. *Br J Cancer.* 1989 Jun;59(6):933–5.
 60. Geissbühler P, Mermillod B, Rapin C-H. Elevated Serum Vitamin B12 Levels Associated With CRP as a Predictive Factor of Mortality in Palliative Care Cancer Patients. *J Pain Symptom Manage.* 2000 Aug;20(2):93–103.
 61. Tavares F. Is the B12/CRP Index More Accurate Than You at Predicting Life Expectancy in Advanced Cancer Patients? *J Pain Symptom Manage.* 2010 Jul;40(1):e12–3.
 62. Ozdemir Y, Akin ML, Sucullu I, Balta AZ, Yucel E. Pretreatment Neutrophil/Lymphocyte Ratio as a Prognostic Aid in Colorectal Cancer. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2014 Mar 30;15(6):2647–50.
 63. Shao N, Cai Q. High pretreatment neutrophil–lymphocyte ratio predicts recurrence and poor prognosis for combined small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol.* 2015 Oct 5;17(10):772–8.
 64. Zheng J, Cai J, Li H, Zeng K, He L, Fu H, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio as Prognostic Predictors for Hepatocellular Carcinoma Patients with Various Treatments: a Meta-Analysis and Systematic Review. *Cell Physiol Biochem.* 2017;44(3):967–81.
 65. Oflazoglu U, Alacacioglu A, Somali I, Yuce M, Buyruk AM, Varol U, et al. Prognostic Value of Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet/Lymphocyte Ratio (PLR) and Mean Platelet Volume (MPV) In Patients with Colorectal Carcinoma [Izmir Oncology Group(IZOG) Study]. *Acta Oncol Turc.* 2017;50(1):1–6.

66. Mouchli M, Reddy S, Gerrard M, Boardman L, Rubio M. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) as a prognostic predictor after treatment of hepatocellular carcinoma." Review article. *Ann Hepatol*. 2021 May;22:100249.
67. Ergen ŞA, Barlas C, Yıldırım C, Öksüz DÇ. Prognostic Role of Peripheral Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR) in Patients with Rectal Cancer Undergoing Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *J Gastrointest Cancer*. 2021 Jan 4;
68. Ke T-M, Lin L-C, Huang C-C, Chien Y-W, Ting W-C, Yang C-C. High neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio predict poor survival in rectal cancer patients receiving neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Apr;99(17):e19877.
69. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021,Jan;71(1):7-33.
70. Couderc AL, Puchades E, Villani P, and et al. High Serum Vitamin B12 Levels Associated with C-Reactive Protein in Older Patients with Cancer. *OncoloGİSt* 2020 Dec;25(12):e1980-e1989.
71. Baughanem H, Hernandez-Alonso P, Tinahones A, et al. Association between serum vitamin B12 and global DNA methylation in colorectal cancer patients. *Nutrients* 2020 Nov 20;12(11):3567.

6. EKLER

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Prof.Dr. Tuğba Yavuzşen

Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	6140-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Solid Kanser Tanılı Hastalarda B12/CRP İndeks (BCI) Düzeyinin Prognostik ve Prediktif Değeri
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVAN/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr. Tuğba Yavuzşen Tıbbi Onkoloji B.D.
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐ ÇOK MERKEZLİ ☒

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

