



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ FATİH SULTAN MEHMET  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ**

**KOLONOSKOPİ ENDİKASYONU KONULAN HASTALARDA  
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI VE TROMBOSİT/LENFOSİT ORANI  
İLE C-REAKTİF PROTEİN'İN KOLOREKTAL KANSERLER İLE  
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Taylan MENTEŞE**



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ FATİH SULTAN MEHMET  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ**

**KOLONOSKOPİ ENDİKASYONU KONULAN HASTALARDA  
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI VE TROMBOSİT/LENFOSİT ORANI  
İLE C-REAKTİF PROTEİN'İN KOLOREKTAL KANSERLER İLE  
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Taylan MENTEŞE**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Berrin TELATAR**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL / 2023**

## TEŞEKKÜR

*Asistanlık eğitimim boyunca ve tez sürecinde her konuda desteğini gösteren, Aile Hekimliği Anabilim Dalı hocamız sayın Prof. Dr. Berrin Telatar'a,*

*Asistanlığımın başında klinik sorumlumuz da olan, İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocamız sayın Prof. Dr. Ali Özdemir'e,*

*Tez çalışmama yardımcı araştırmacı olarak katkıda bulunan Dr. Seda Ahçı Yılmaz'a ve Dr. İksan Taşdelen'e,*

*Tez çalışmamdaki yardımlarından ötürü Dr. Mesut Canbuldu'ya,*

*FSM Aile Hekimliği çatısı altında tanıştığım tüm aile hekimliği asistanlarına ve uzmanlarına,*

*Her zaman desteklerini hissettiğim aileme,*

*Sevgi ve saygılarımla.*

*Dr. Taylan MENTEŞE*

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1 Kolorektal Tümörler.....	3
2.1.1 Tanım.....	3
2.1.2 Kolonun Non-neoplastik Polipleri.....	3
2.1.2.1 Hiperplastik (Metaplastik) Polipler.....	3
2.1.2.2 İnflamatuar Polipler.....	3
2.1.2.3 Hamartomatöz Polipler .....	4
2.1.3 Kolonun Neoplastik Polipleri.....	4
2.1.3.1 Tubuler Adenom.....	4
2.1.3.2 Villöz Adenom.....	4
2.1.3.3 Tubulovillöz Adenom.....	4
2.1.4 Kolorektal Kanser.....	5
2.1.4.1 Epidemiyoloji.....	5
2.1.4.2 Risk Faktörleri.....	5
2.1.4.3 Semptom ve Bulgular.....	7
2.1.4.4 Kolorektal Kanser Taraması.....	8
2.1.4.5 Tanı.....	9
2.1.4.6 Evreleme.....	9

2.1.4.7 Tedavi.....	11
2.2 İnflamasyon ve Kanser.....	12
2.2.1 CRP.....	13
2.2.2 Nötrofil.....	13
2.2.3 Trombosit.....	14
2.2.4 Lenfosit.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	15
3.1 Araştırmanın Tipi, Yapıldığı Yer ve Zaman .....	15
3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklem.....	15
3.3. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	15
3.4. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	15
3.5 İstatistiksel Yöntemler.....	16
3.6.Çalışma İzinleri.....	16
4. BULGULAR.....	17
5. TARTIŞMA.....	30
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	37
7.KAYNAKLAR .....	38

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>BT</b>	<b>: Bilgisayarlı tomografi</b>
<b>CA 19-9</b>	<b>: Karbonhidrat Antijeni 19-9</b>
<b>CEA</b>	<b>: Karsinoembriyonik Antijen</b>
<b>CRP</b>	<b>: C Reaktif Protein</b>
<b>DSÖ</b>	<b>: Dünya Sağlık Örgütü</b>
<b>EAA</b>	<b>: Eğri Altındaki Alan</b>
<b>EBV</b>	<b>: Epstein-Barr Virüsü</b>
<b>GGK</b>	<b>: Gaitada Gizli Kan</b>
<b>HCV</b>	<b>: Hepatit C Virüsü</b>
<b>HE</b>	<b>: Hematoksilen-Eozin</b>
<b>IL-2</b>	<b>: İnterlökin 2</b>
<b>IL-6</b>	<b>: İnterlökin 6</b>
<b>IL-8</b>	<b>: İnterlökin 8</b>
<b>KRK</b>	<b>: Kolorektal Kanser</b>
<b>MR</b>	<b>: Manyetik rezonans</b>
<b>NLO</b>	<b>: Nötrofil Lenfosit Oranı</b>
<b>NLR:</b>	<b>: Neutrophil-Lymphocyte Ratio</b>
<b>PLR</b>	<b>: Platelet-Lymphocyte Ratio</b>
<b>TLO</b>	<b>: Trombosit Lenfosit Oranı</b>

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Kolorektal Kanser AJCC/UICC TNM Evreleme Sistemi.....	10
Tablo 2: Tanımlayıcı Özelliklerin Malign, Benign ve Normal Kolonoskopili Hastalarda Dağılımı.....	17
Tablo 3: Toplanan verilerde en düşük ve en yüksek değerler.....	18
Tablo 4: Malign, benign ve normal kolonoskopili gruplarda en düşük ve en yüksek değerler.....	19
Tablo 5: Histopatolojik tanılara göre en düşük ve en yüksek değerler.....	20
Tablo 6: Malign, benign ve normal hasta grupları arasında yaş ve laboratuvar sonuçlarının kıyaslanması.....	21
Tablo 7: Malign ve benign hasta grupları arasında yaş ve laboratuvar sonuçlarının kıyaslanması.....	21
Tablo 8: Malign ve normal hasta grupları arasında yaş ve laboratuvar sonuçlarının kıyaslanması.....	22
Tablo 9: Benign ve normal hasta grupları arasında yaş ve laboratuvar sonuçlarının kıyaslanması.....	22
Tablo 10: Histopatolojik tanılara göre yaş ve laboratuvar sonuçlarının kıyaslanması..	23
Tablo 11: Adenokarsinom ile diğer histopatolojik tanıli hastaların yaş ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	23
Tablo 12: Non-neoplastik polip ile diğer histopatolojik tanıli ve normal kolonoskopili hastaların yaş ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	24
Tablo 13: Tubuler adenom ile tubulovillöz adenom ve normal kolonoskopili hastaların yaş ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	25
Tablo 14: Tubulovillöz adenom ile normal kolonoskopili hastaların yaş ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	25

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Malign ve benign hastalar arası NLO için ROC Eğrisi.....	26
Şekil 2: Malign ve benign hastalar arası TLO için ROC Eğrisi.....	27
Şekil 3: Malign ve benign hastalar arası CRP için ROC Eğrisi.....	27
Şekil 4: Malign ve normal hastalar arası NLO için ROC Eğrisi.....	28
Şekil 5: Malign ve normal hastalar arası TLO için ROC Eğrisi.....	29
Şekil 6: Malign ve normal hastalar arası CRP için ROC Eğrisi.....	29



## ÖZET

**AMAÇ:** Bu çalışmanın amacı; daha önce kolorektal kanser (KRK) tanısı almamış, herhangi bir nedenle dahiliye veya genel cerrahi polikliniklerinde kolonoskopi endikasyonu konmuş ve kolonoskopileri yapılmış 50 yaş ve üstü hastaların retrospektif olarak bakılmış hematolojik parametrelerinin (nötrofil lenfosit oranı, trombosit lenfosit oranı) ve CRP değerlerinin, kolonoskopi ve/veya biyopsi ile saptanan lezyon ile ilişkisini araştırmaktır. Böylece birinci basamak sağlık hizmetinde bakılan tam kan sayımındaki nötrofil lenfosit oranı (NLO), trombosit lenfosit oranı (TLO) ve CRP değerlerine göre kolonoskopiye yönlendirilen 50 yaş ve üstü hastaların ne oranda kanser tanısı alabileceğini öngörebilmektir.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışma, retrospektif kohort araştırmasıdır. Ocak 2018-Aralık 2022 tarihleri arasında bir eğitim ve araştırma hastanesine ayaktan başvuran rastgele 717 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Veriler, hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden toplanmıştır. Veri toplama formu ile hastaların tanımlayıcı özellikleri (yaş, cinsiyet), kolonoskopi yapılmadan önce bakılan nötrofil, lenfosit, trombosit ve c-reaktif protein (CRP) değerleri kaydedilmiştir. Nötrofil lenfosit oranı ve trombosit lenfosit oranı hesaplanmıştır. Çalışmada veri analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 26.0 paket programı kullanılmıştır.

**BULGULAR:** Çalışmaya 422'si (%58,9) erkek, 295'i (%41,1) kadın toplamda 717 kolonoskopi endikasyonu almış ve kolonoskopilerini tamamlayan hasta dahil edildi. Kolonoskopi sonucu normal gelenler, kolonoskopi sonucunda tümör saptanıp patoloji sonucu benign gelenler ve patoloji sonucu malign gelenler olmak üzere 3 ana grup oluşturuldu ve her bir grup için 239 (%33,33) hasta dahil edildi. Kolonoskopi sonucu normal gelen hastaların 141'i erkek (%59), 98'i kadın (%41); benign tümör saptanan hastaların 138'i erkek (%57,7), 101'i kadın (%42,3); malign tümör saptanan hastaların 143'ü erkek (%59,8), 96'sı kadın (%40,2) idi. Her 3 grubun (malign, benign ve normal kolonoskopi) yaşları arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,351$ ). Tüm hastalar değerlendirildiğinde, ortalama yaş  $67,09 (\pm 9,86)$  olarak bulundu.

Malign, benign ve normal gruptaki hastaların NLO sonuçları değerlendirildiğinde, malign hasta grubunda NLO belirgin olarak artmış bulundu ( $p<0,001$ ). 3 gruptaki hastaların TLO sonuçları değerlendirildiğinde, malign hasta grubunda TLO belirgin olarak artmış bulundu ( $p<0,001$ ). Yine 3 gruptaki hastaların CRP sonuçları değerlendirildiğinde, malign hasta grubunda CRP belirgin olarak artmıştı ( $p<0,001$ ).

Patoloji sonucunda benign tümör saptananlarla normal kolonoskopili hastaların NLO değerleri kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,799$ ). Bu iki grubun TLO değerleri kıyaslandığında da anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,369$ ). Yine bu iki grup CRP açısından kıyaslandığında da CRP değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,369$ ).

**SONUÇ:** Kolonoskopi endikasyonu konulan 50 yaş üstü hastaların NLO, TLO ve CRP değerleri, kolonoskopi sonuçlarında malign tümör tespit edilen hastalarda, diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu bulgular ışığında; birinci basamak sağlık hizmetinde bakılan tam kan sayımındaki NLO, TLO ve CRP değerlerine göre kolonoskopiye yönlendirilen 50 yaş ve üstü hastaların, bu değerleri daha düşük hastalara göre daha yüksek oranda KRK tanısı alabileceği öngörülmüştür.

**ANAHTAR KELİMELER:** Kolorektal kanser, kolonoskopi, C-reaktif protein, nötrofil, lenfosit

# EVALUATION OF THE RELATION BETWEEN NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO, PLATELET LYMPHOCYTE RATIO WITH C-REACTIVE PROTEIN AND COLORECTAL CANCERS IN PATIENTS WITH COLONOSCOPY INDICATION

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** The aim of this study is to retrospectively compare the relation between colorectal cancers and hematological parameters (neutrophil lymphocyte ratio, platelet lymphocyte ratio) and CRP values of patients aged 50 and over who have not been previously diagnosed with colorectal cancer and have been given colonoscopy indication for any reason in internal medicine or general surgery clinics and whose colonoscopies have been performed.

**MATERIALS AND METHODS:** The study was planned as retrospective cohort. A total of 717 patients who applied to an education and research hospital between January 2018 and December 2022 were randomly included in the study. Data were collected through the hospital information management system. With the data collection form, descriptive characteristics of the patients (age, gender), neutrophil, lymphocyte, platelet and c-reactive protein (CRP) values examined before colonoscopy were recorded. Neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and platelet lymphocyte ratio (PLR) were calculated. SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 26.0 package program was used for data analysis in the study.

**RESULTS:** A total of 717 patients who received colonoscopy indications and completed their colonoscopies were included in the study, of whom 422 (58.9%) were male and 295 (41.1%) were female. Three main groups were formed consisting of patients who had normal colonoscopy results, who had benign colonic tumor, and who had colorectal cancer. A total of 239 (33.33%) patients were included for each group. Out of the patients with normal colonoscopy results, 141 (59%) were male and 98 (41%) were female; out of the patients with benign tumors, 138 (57.7%) were male and 101 (42.3%) were female; and out of the patients with malignant tumors, 143 (59.8%) were male and 96 (40.2%) were female. No significant difference was found between the ages of the three groups (malignant, benign, and normal colonoscopy) ( $p=0.351$ ). When all patients were evaluated, the mean age was found to be 67.09 ( $\pm 9.86$ ).

When the NLR results of patients in the malignant, benign, and normal groups were evaluated, NLR was significantly higher in the malignant group ( $p < 0.001$ ). When the PLR results of the patients in the three groups were evaluated, PLR was significantly higher in the malignant group ( $p < 0.001$ ). Similarly, when the CRP results of the patients in the three groups were evaluated, CRP was significantly higher in the malignant group ( $p < 0.001$ ).

When the NLR values of patients with benign tumors detected in the pathology results were compared with those of patients with normal colonoscopy results, no significant difference was found ( $p = 0.799$ ). Similarly, when the PLR values of these two groups were compared, no significant difference was found ( $p = 0.369$ ). Likewise, when these two groups were compared in terms of CRP, no significant difference was found between the CRP values ( $p = 0.369$ ).

**CONCLUSION:** The NLR, PLR, and CRP values of patients over 50 years of age who were indicated for colonoscopy were found to be significantly higher in those with a malignant tumor compared to the other two groups. In light of these findings, it is predicted that patients aged 50 and over who are referred to colonoscopy based on the full blood count with differential parameters such as neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and CRP values may have a higher likelihood of being diagnosed with colorectal cancer compared to those with lower values.

**KEYWORDS:** Colorectal cancer, colonoscopy, C-reactive protein, neutrophil, lymphocyte

# 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser, kolon veya rektumda bulunan hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğaldığı bir hastalıktır (1). 2017 yılında yayınlanan Türkiye Kanser İstatistikleri verilerine göre, kolorektal kanserler ülkemizde 3. en sık görülen kanserdir (2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yayınlanan 2020 verilerine göre, kolorektal kanserler dünya üzerinde de en sık üçüncü kanser olarak saptanmıştır. DSÖ'nün verilerine göre 2020 yılında yaklaşık 2 milyon kişiye kolorektal kanser tanısı konulmuştur. Kolorektal kanserlerin erken evrede saptanması, hastalığa bağlı sağ kalımının en önemli belirleyicisidir (3). Kolorektal kanserler sinsi başlangıçlı ve çoğunlukla bir süre nonspesifik klinik bulgular ile ilerleyen bir neoplazidir (4). Hastalığın erken evrelerde saptanıp tedavi edilmesi ve hatta önlenmesi için ülkeler genelinde sağlık taramaları yapılmaktadır. Ülkemizdeki kolorektal kanser tarama programına göre, 50 yaş ve üstü bireylerde 70 yaşına kadar her iki yılda bir gaitada gizli kan testi (GGK) bakılır ve her 10 yılda bir kolonoskopi yapılır (5).

Gaitada gizli kan testinde; gaitada hemoglobin varlığını tespit etmek için, poliklonal ya da monoklonal antikorlar kullanılır. Bu antikorlar, sadece insan hemoglobinine karşı duyarlı oldukları için, hayvansal gıdalarla alınabilecek hemoglobinlerle tepkimeye girmez ve böylece test hatalı pozitif şekilde sonuçlanmaz. 50 yaş ve üstü tüm kadın ve erkekler GGK testi ile tarama programına alınır, GGK testinin negatif sonuçlanması durumunda iki yıl sonra tekrar taramaya alınır. Taramaya alınan bireyin GGK testi pozitif saptanırsa, sonuç anormal olarak kabul edilir ve kolonoskopi açısından yetkili uzmanlarca değerlendirilmesi gerekir (5).

Kolorektal kanser taramalarında; yapılan gaitada gizli kan testlerinin hepsinin negatif olup olmamasına bakılmaksızın, tarama yaş grubundaki tüm erkek ve kadın bireyler için on yılda bir (51. ve 61. yaşlarda) tam kalın bağırsak endoskopik görüntülemesi istenir. Bir kolonoskopinin kabul edilebilir olması için, bütün bağırsak kısımları detaylı incelenmiş ve kuşkulu yerlerden patolojik inceleme için örnek alınmış olmalıdır. Yeterli bir kolonoskopi sonucunda, alınmış biyopsilerde de kansere rastlanmamış ise kolonoskopik inceleme normal olarak değerlendirilir (5).

İnflamatuvar parametreler ile kanserlerin ilişkisi, son yıllarda daha da önemsenmiş ve bu alanda araştırmalara yoğunluk verilmiştir. Birçok kanser türünde inflamatuvar parametreler, progresyonun ve sağ kalımın önemli bir belirteci olabileceği belirtilmektedir (6). Vücudun, çeşitli durumlarda verdiği sistemik inflamatuvar cevabın, nötrofil ve beraberinde gelişen rölatif

lenfopeni ile alakalı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (7). Lenfositler, tümörlere karşı savunma mekanizmasında önde gelen bağışıklık hücreleri olup, tümör hücrelerini ayırt eden ve yok eden bazı sitokinler salgılayarak, anti-tümör mekanizmayı ayakta tutarlar (8). Trombositler ise, tümör anjiogenezisinde vasküler yatakta degranüle olarak, tümör hücrelerinin büyümesini uyarır (9). CRP de; albümin, nötrofil, lenfosit gibi önemli bir iltihabi belirteçtir. Literatür taramasında, özellikle son dönem kanser hastalarında, CRP yüksekliği saptandığı görülmüştür (10). CRP değerinin kolorektal kanserli hastalarda erken nüks ve ölüm ile ilişkisi, bazı çalışmalarla literatürde yer edinmiştir (10). NLO ve TLO yüksekliği bulunan kolorektal kanserli hastalarda, bu yüksekliğin kötü prognoza işaret ettiğine dair çalışmalar mevcuttur (10–12).

Birinci basamak sağlık hizmetlerinde; aile öyküsü, GGK pozitifliği, demir eksikliği anemisi, dışkı alışkanlığında değişiklik, kilo kaybı vb. semptom ve bulguları olan ve yaş itibarıyla kolorektal kanserler açısından taranması gereken hastalar kolonoskopiye yönlendirilir. Yakın geçmişte retrospektif olarak yapılan çalışmalarda NLO, TLO ve CRP gibi laboratuvar parametrelerinin çeşitli kanserlerle ve kolorektal kanserlerle ilişkisi ortaya konmuştur (10–12). Çalışmamızın amacı; daha önce kolorektal kanser tanısı almamış, herhangi bir nedenle dahiliye veya genel cerrahi polikliniklerinde kolonoskopi endikasyonu konmuş ve yapılmış 50 yaş ve üstü hastaların, retrospektif olarak bakılmış hematolojik parametrelerinin (NLO, TLO) ve CRP değerlerinin, kolonoskopi ve/veya biyopsi ile saptanan lezyon ile ilişkisini araştırmaktır. Böylece birinci basamak sağlık hizmetinde bakılan tam kan sayımı (NLO, TLO) ve CRP sonuçlarına göre kolonoskopiye yönlendirilen 50 yaş ve üstü hastaların ne oranda kanser tanısı alabileceğini öngörebilmektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KOLOREKTAL TÜMÖRLER

#### 2.1.1. Tanım

Kolorektal tümörler, kolon ve rektumda herhangi bir bölgeyi etkileyebilen, benign veya malign olabilen ve çok büyük olasılıkla epitelyal hücrelerden köken alan, geniş bir grup hastalığın genel adıdır (2,13). Benign kolon tümörlerinde çok küçük bir grup, lipom, anjiyom, leiomyom gibi mezenkimal kökenli tümörlerdir. Bu grup dışındakiler, neoplastik polipler ya da non-neoplastik polipler olmak üzere 2 ana gruba ayrılır (14). Malign kolon tümörlerinin çok büyük kısmını adenokarsinomlar oluşturur. Adenokarsinomlar dışında, karsinoid tümör, skuamöz hücreli karsinom ve başka türler de mevcuttur (2).

#### 2.1.2. Kolonun Non-neoplastik Polipleri

Non-neoplastik polipler, tipik olarak kanserleşme eğilimi göstermezler. Hiperplastik (metaplastik) veya inflamatuvar tipte olabilirler (14,15).

##### 2.1.2.1. Hiperplastik (Metaplastik) Polipler

Hiperplastik polipler, kolonun en yaygın non-neoplastik polipleridir ve sıklıkla 5 mm'den daha ufaktırlar ve sapsız haldedirler. Normal proliferatif özelliklere sahiptirler ve normal hücresel bileşenlerden oluşurlar, displazi göstermezler ve histolojik olarak karakteristik testere dişi ("saw tooth") görünümü verirler. Proliferasyon, hiperplastik poliplerin kriptinin bazal bölgesinde gerçekleşir. Yaşla birlikte görülme sıklıkları da artar. Hiperplastik polipler, genellikle adenomatöz poliplerden ayırt edilmeleri zor olduğu için kolonoskopi esnasında rezeke edilir (14,15).

##### 2.1.2.2. İnflamatuvar Polipler

Özellikle uzun süreli iltihaba yanıt olarak gelişen inflamatuvar polipler psödopolip olarak da adlandırılır. Lokalize veya yaygın iltihaba yanıt olarak ortaya çıkabilen mukozal ülserasyon ve rejenerasyonun sonucudur (örneğin; ülseratif kolit, Crohn hastalığı, amibik kolit gibi). Kanama veya tıkanıklık gibi bir duruma neden olmuyorsa eksize edilmeleri şart değildir (14,15).

### **2.1.2.3. Hamartomatöz Polipler**

Hamartomatöz polipler, normalde o bölgede bulunması gereken doku elemanlarının, dağınık ve düzensiz bir şekilde büyümesi sonucunda bir kitle halinde büyümesi nedeniyle oluşur. Juvenil polipler, Peutz-Jeghers polipleri, Cowden sendromunda görülen polipler örnek verilebilir (16).

### **2.1.3. Kolonun Neoplastik Polipleri**

Bu grupta, kolorektal bölgenin en sık görülen benign tümörleri olan adenomatöz polipler bulunur. Bu polipler, malignleşme olasılığı bulunan benign tümörlerdir (15). Tüm kolon poliplerinin yaklaşık üçte ikisi adenomdur (17). Artan yaş, kolon adenomlarının gelişimi için bir risk faktörüdür. Poliplerin boyutundan ve histolojisinden bağımsız olarak, ilerleyen yaş, adenom içinde yüksek dereceli displazi gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Kolorektal kanser tarama çalışmalarında, adenom prevalansı 50 yaşında yaklaşık %25-30 arasındadır (18).

Kolorektal adenomlar histopatolojik özelliklerine göre tubuler, villöz ve tubulovillöz olmak üzere üç türe ayrılır.

#### **2.1.3.1. Tubuler Adenom**

Tubuler adenomlar, kolorektal bölgedeki adenomlarının % 80'inden fazlasını oluşturur (15). Dallanan adenomatöz epitel ağı ile karakterize edilir ve tubuler olarak sınıflandırılabilmesi için adenomun en az yüzde 75 oranında tubuler bileşene sahip olması gerekir (19).

#### **2.1.3.2. Villöz Adenom**

Villöz adenomlar, kolorektal adenomların %3-16'sını oluşturur (15). Yüzeyden polipin merkezine doğru düz bir şekilde uzanan gland yapılarıyla karakterizedir. Villöz olarak sınıflandırılabilmesi için, adenomun en az %75 oranında villöz bileşene sahip olması gerekir (19).

#### **2.1.3.3. Tubulovillöz Adenom**

%25 ile %75 arasında villöz özellik gösteren adenomlar, tubulovillöz polip olarak kabul edilir (19). Tubulovillöz adenomlar, kolorektal adenomların %8-16'sını oluşturur (15).

#### **2.1.4. Kolorektal Kanser**

Kolorektal kanser, batı dünyasında en sık görülen üçüncü kanser türüdür (3). Görülme sıklığı yaş ilerledikçe artmaktadır. Çeşitli risk faktörleri olmakla birlikte, en önemlileri yaş ve aile öyküsüdür (20). Taramanın kolorektal kanserleri önlemede etkili olduğu ve hastalığa bağlı ölümü azalttığı gösterilmiştir ve bu yüzden birçok batı ülkesinde 50 yaşından itibaren tarama önerilmektedir (21). Tümörler çoğunlukla kolonda lokalizedir ve hastaların yaklaşık %20'sinde, teşhis anında metastaz vardır.

##### **2.1.4.1. Epidemiyoloji**

KRK, insidansı ve mortalite oranları dünya çapında farklılıklar göstermekle birlikte, Dünya Sağlık Örgütü GLOBOCAN veri tabanına göre, KRK küresel olarak erkeklerde en sık teşhis edilen üçüncü, kadınlarda ise ikinci kanser türüdür. Yılda yaklaşık 2 milyon yeni vaka görülmektedir (22). Hem insidans hem de mortalite oranları erkeklerde kadınlardan daha yüksektir (23). Bu oranlar coğrafi olarak değişiklik gösterir ve gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere göre daha yüksektir. Gelişmekte olan ülkelerde artan insidans hızı ile, dünya çapında kolorektal kanser insidansının 2035'te 2-5 milyon yeni vakaya yükseleceği tahmin edilmektedir (24).

Ülkemizde, 2020 yılında yayınlanan DSÖ GLOBOCAN verilerine ve 2017 yılında yayınlanan Türkiye Kanseri İstatistikleri'ne göre, tüm yaş gruplarında her iki cinsiyet birlikte değerlendirildiğinde, kolorektal kanserler, sırasıyla akciğer ve meme kanserlerinden sonra %9,1 ile üçüncü en sık görülen kanser olmuştur. Tüm yaş gruplarında erkeklerde sırasıyla akciğer ve prostattan sonra %9 ile üçüncü en sık, kadınlarda sırasıyla meme ve tiroidden sonra %9,1 ile yine üçüncü en sık kanser olarak karşımıza çıkmaktadır (2,22).

##### **2.1.4.2. Risk Faktörleri**

Epidemiyolojik çalışmalarda, erkek cinsiyet ve yaşın artması hastalık insidansı ile güçlü bir ilişki göstermiştir. Aynı zamanda hem kalıtsal hem de çevresel risk faktörleri, KRK gelişiminde rol oynar. Pozitif aile öyküsü, kolorektal kanseri olan tüm hastaların yaklaşık %10-20'sinde rol oynar ve KRK tanılı akrabaların sayısı, akrabalık derecesi ve tanı alınan yaşa bağlı olarak risk değişkenlik gösterir (25). Yapılan aile ve ikiz çalışmalarına dayanarak, kolorektal kanserin kalıtılabilirliği için %12 ile %35 arasında değişen oranlar ileri sürülmüştür (26). Birinci derece yakınlarında pozitif kolorektal adenom, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kalıtsal polipozis sendromları (familiyal adenomatöz polipozis, MUTHY ilişkili polipozis) ya da

herediter non-polipozis koli sendrom (Lynch sendromu) öyküsü olanlarda da risk artmıştır ve bu kişilerde ülkemizdeki tarama programlarına göre erken yaşta KRK taramasına başlanır (5).

1 cm'den büyük adenomatöz polip öyküsü olanlar, villöz veya tubulovillöz polipleri olanlar veya yüksek dereceli displazi içeren polip öyküsü olanlarda, özellikle birden fazla polip varsa, KRK riski artmıştır (27). Bu hastalarda, göreceli risk yaklaşık olarak 3,5 ile 6,5 arasında değişmektedir. Öte yandan, bir veya iki adet 1 cm'den küçük düşük displazili tübüler adenomu olan hastalarda, KRK riskinde belirgin artmış saptanmamıştır (27).

Ülseratif kolit KRK gelişim riskini artıran hastalıklardandır. Ülseratif kolit tanılı hastada, pankolit durumu geliştirse, KRK gelişme riski normal popülasyona göre yaklaşık olarak 5-15 kat daha yüksekken, sol kolona sınırlı kolit durumunda yaklaşık olarak 3 kat artmıştır. Rektum veya sigmoid kolona sınırlı kolit durumlarındaysa riskin belirgin olarak artmadığı gözlenmiştir (28,29). Ülseratif kolite kıyasla veriler daha az olsa da Crohn hastalığının KRK riskini artırdığını söyleyen çalışmalar da vardır (30).

Obezite ve diyabetes mellitus öyküsü olan kişilerde de KRK gelişim riski artmıştır. 13 çalışmadan elde edilen verilerin sistemik incelemesi ve metaanalizi sonucunda genç-orta yaşlardaki obezitenin KRK riskini artırdığı gösterilmiştir (31). Altısı vaka kontrol dokuzu kohort analizi olan 15 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde, diyabetes mellitus tanılı hastalarda KRK gelişim riskinin diyabeti olmayanlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (32).

DSÖ Uluslar Arası Kanser Araştırma Ajansı'nın 2015 ve 2020 yıllarında yayınladığı raporlarda, işlenmiş kırmızı et kanserojen ve kırmızı et muhtemel kanserojen olarak sınıflandırılmıştır. Raporda, kırmızı etin yüksek ısıya maruziyeti sonucunda ortaya çıkan heterosiklik aromatik aminlerin ve polisiklik aromatik hidrokarbonların bu riskleri arttırdığı belirtilmiştir (33). Öte yandan 2019 yılında, Beslenme Önerileri Konsorsiyumu (NutriRECS) tarafından önerilen diyet önerilerine göre, yetişkinlerin kolorektal kanser riskini azaltmak için mevcut kırmızı ve işlenmiş et tüketimini azaltmalarını gerektiği yönündeki önceki önerilerin analizleri tarafından desteklenmediği belirtilmiştir (34). Genel öneri kırmızı eti diyetten tamamen çıkarmak yerine alımını en fazla haftada bir iki defaya kısıtlamaktır.

106 gözlemsel çalışmanın metaanalizinin yapıldığı bir çalışmada, tütün ürünleri kullananlarda hiç kullanmayanlara kıyasla kolorektal kanser gelişim riskinin arttığı sonucuna varılmıştır. Tütün ürünlerinin kolorektal kanserden ölme riskini de arttırdığı bulunmuştur (35).

Ayrıca tütün ürünleri kullanımının, temel olarak tüm kolorektal polipler için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (36).

Alkol tüketiminin kolorektal kanser gelişme riskini arttırdığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. 27 kohort ve 34 vaka-kontrol çalışmasının metaanalizi sonucunda, hiç içmeyenlere kıyasla, orta (günde iki, üç içki) ve ağır içicilerde (4 veya daha fazla içki) kolorektal kansere yakalanma riskinde önemli bir artış olduğu, ancak hafif içicilerde (günde 1 ya da daha az içki) bu artışın olmadığı sonucuna varıldı (37).

Çocuklukta veya yetişkinlikte, abdominal veya pelvik radyoterapi öyküsü olan kişilerde KRK riskinin arttığı bulunmuştur (38,39). Ayrıca kolesistektomi, androjen deprivasyon tedavisi, kistik fibrozis, akromegali durumlarında da KRK riski artmaktadır (40).

Kolon kanseri için risk faktörlerinin yanında, KRK gelişme ihtimalini azalttığı bilinen birçok faktör de bulunmaktadır. Bunlar arasında çeşitli diyet faktörleri, düzenli fiziksel aktivite, bazı ilaçların düzenli kullanımı bulunmaktadır.

Düzenli fiziksel aktivite, kolon kanserinden korunma ile ilişkili bulunmuştur. 21 çalışma derlenerek yapılan bir metaanalizde, yüksek fiziksel aktiviteli bireylerle düşük fiziksel aktiviteli bireyler karşılaştırıldığında, proksimal kolon kanserine yakalanma oranlarının fiziksel aktif kişilerde %27 oranında daha az olduğu görülmüştür (41).

Birçok çalışma, meyve ve sebze açısından zengin bir diyetin tüketiminin kolon kanserinden korunma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Diyetle alınan lifin, KRK'yi önlemede rolü vardır ve daha yüksek lif alımı ile kolonik adenom ve KRK riskinde azalma bildirilmiştir (42,43).

Aspirinin ve diğer bazı nonsteroid antiinflatuar ilaçların, kolonik adenom gelişimine karşı koruyucu olabileceği ve uzun vadede KRK riskinde azalmaya neden olabileceğini gösteren çalışmalar da vardır (44,45).

#### **2.1.4.3. Semptom ve Bulgular**

Tipik olarak KRK ile ilişkili semptom ve bulgular arasında; birkaç günden daha uzun süren ishal, kabızlık veya dışkıda incelme gibi bağırsak alışkanlıklarında değişiklik, tenezm olarak da bilinen dışkılama ihtiyacı hissi ancak dışkılama sonrası rahatlama hissi olmaması, açıklanamayan demir eksikliği anemisi, hematokezya, melena, karında ele gelen kitle, karın ağrısı, istemsiz kilo kaybı yer alır. Dışkı alışkanlığında değişiklik genelde inen kolon tümörlerinde görülürken, anemi ve ele gelen kitle genelde çıkan kolon tümörlerinde görülür.

Bazen de ilk bulgu, akciğer gibi uzak organ metastazlarına bağlı olarak gelişir (dispne gibi) (46). Bulantı, kusma, karında şişkinlik gibi tıkanma bulguları daha az oranda görülmektedir (47).

29.000'den fazla hastayla yapılan bir retrospektif kohort çalışmasında, genel pratisyenler tarafından 22 yıllık dönemde bir kolorektal cerrahi kliniğine yönlendirilen ve aralarından 1626'sında kolon kanserinin tespit edildiği bir çalışmada, hastaların üst merkeze yönlendirilmelerine sebep olan semptomları arasında en yaygın olanın bağırsak alışkanlıklarında değişiklik (%74) olduğu görülmüştür. Sonrasında sırasıyla rektal kanama ile birlikte bağırsak alışkanlıklarında değişiklik (%51), rektal kitle (%24,5), karında kitle (%12,5), demir eksikliği anemisi (%9,6) gelmektedir. Tek semptom olarak karın ağrısı, en az yaygın semptomdur (%3,8) (48).

#### **2.1.4.4. Kolorektal Kanser Taraması**

KRK, ileri evrelerde tespit edildiğinde yüksek mortaliteye sahip olan ve uygun tarama programlarıyla yüksek oranda önlenebilen ve erken evrede yakalanabilen bir hastalıktır. Bu yüzden KRK taramaları, mortaliteyi azaltmak için en güçlü halk sağlığı aracı olarak bir çok ülkede kullanılmaktadır (49). Ülkemizde de 2014 yılından beri Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri (KETEM) tarafından Kolorektal Kanser Tarama Programı kapsamında yürütülmektedir. Tarama programı kapsamında, 50 yaşından itibaren 70 yaşına kadar, her 2 yılda bir defa GGK testi ve her 10 yılda bir defa kolonoskopik görüntüleme yapılmaktadır (5).

GGK'de; poliklonal ya da monoklonal antikorlar kullanılarak gaitada hemoglobin araştırılır. Bu antikorlar, sadece insan hemoglobinine karşı duyarlıdır. Bu yüzden test, hayvansal gıdalardan alınan hemoglobinlerden kaynaklı hatalı pozitif şekilde sonuçlanmaz. 50 yaş ve üstü tüm kadınlar ve erkekler GGK testi ile tarama programına alınır ve testin negatif sonuçlanması halinde iki yıl sonra tekrar taramaya alınır. Taramaya alınan bireyin GGK testi pozitif saptanırsa, sonuç anormal olarak kabul edilir ve kolonoskopi açısından yetkili uzmanlarca değerlendirilmesi amacıyla ileri bir merkeze yönlendirilir. GGK testinin belirsiz geldiği durumlarda da en fazla iki defa olmak üzere 2-3 gün arayla test yenilenir (5).

Kolorektal kanser taramalarında; yapılan gaitada gizli kan testlerinin negatif olup olmadığına bakılmaksızın, tarama yaş grubundaki tüm erkek ve kadın bireyler için, 51 ve 61 yaşlarında olmak üzere, on yılda bir kalın bağırsağın tam endoskopik görüntülemesi yapılır. Eğer taranacak kişinin ilk başvurusu zamanından geçse ve daha önce kolonoskopi yapılmadıysa, kolonoskopiye hemen yönlendirilmelidir. Bir kolonoskopinin kabul edilebilir

olması için, bütün bağırsak kısımları detaylı incelenmiş ve kuşku yerlerden patolojik inceleme için örnek alınmış olmalıdır. Kolonoskopinin sonunda, eğer saptandıysa lezyondan alınmış biyopsilerde de kansere rastlanmamış ise kolonoskopik inceleme normal olarak değerlendirilir (5). Birinci derece akrabaları arasında adenomatöz polip, KRK, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, familyal adenomatöz polipozis veya herediter non-polipozis koli sendromu öyküsü olanlar yüksek riskli olarak kabul edilir ve bu hasta grubunda tarama prosedürlerine 40 yaşından itibaren başlamak gerekir (5).

#### **2.1.4.5. Tanı**

KRK teşhisi genellikle, ilişkili semptom ve bulgular nedeniyle veya rutin tarama sırasında yapılan alt gastrointestinal sistem endoskopisi ile saptanan veya cerrahi olarak elde edilen biyopsi materyalinin histolojik incelemesi ile koyulur. KRK şüphesi olduğunda, bir sonraki test sıklıkla kolonoskopidir fakat BT kolonografi de bir seçenektir (50).

Başta karsinoembriyonik antijen (CEA) olmak üzere çeşitli serum belirteçleri KRK ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, CEA dahil tüm bu belirteçlerin, benign lezyonlarda da yükselmesi ve erken evre hastalık için hassasiyetlerinin düşük olması nedeniyle KRK'yi tespit etmede zayıf kalmaktadır. Bir meta-analiz, CEA'nın KRK tanısı için duyarlılığının yalnızca %46 olduğu sonucuna varmıştır. Karbonhidrat antijeni 19-9 (CA 19-9) de dahil başka hiçbir tümör belirteci daha yüksek bir tanısal duyarlılığa sahip değildir (51).

CEA'nın duyarlılığının yanında özgüllüğü de sınırlıdır. Bazı çalışmalarda, CEA'nın KRK tanısı için özgüllüğü %89 olarak bulunmuştur. CEA yüksekliğinin kanserle ilişkili olmayan nedenleri arasında gastrit, peptik ülser, divertikülit, karaciğer hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabet ve herhangi bir akut veya kronik enflamatuvar durum yer almaktadır (51). Ayrıca, CEA düzeyleri sigara içenlerde içmeyenlere kıyasla önemli ölçüde daha yüksektir (52).

Bu nedenlerle, serum CEA ve CA 19-9 dahil olmak üzere hiç bir belirteç, KRK için bir tarama veya tanı testi olarak kullanılmamalıdır. Bununla birlikte, CEA düzeyleri KRK tanısı konmuş hastaların prognozunda ve takibinde değer taşımaktadır.

#### **2.1.4.6. Evreleme**

KRK tanısı konulduktan sonra, tedaviyi ve prognozu değerlendirmek için hastalığın lokal ve uzak metastazları araştırılır. Özellikle kanserli bir polip için klinik evreleme çalışmaları ve cerrahi rezeksiyon ihtiyacı hakkında bir karar vermeden önce biyopsi örneğinin gözden geçirilmesi önemlidir. Amerikan Ortak Kanser Komitesi/Uluslararası Kanser Kontrol

Birliği'nin (AJCC)/UICC) Tumor, Nod, Metastaz (TNM) evreleme sistemi, KRK için tercih edilen evreleme sistemidir. T, tumorün invazyon derinliğini; N, lenf nodu tutulumunu; M ise, uzak metastazı değerlendirmede kullanılır (Tablo 1) (50).

**Tablo 1: Kolorektal Kanser AJCC/UICC TNM Evreleme Sistemi**

<b>Tx</b>	Tumor olup olmadığı değerlendirilememiş.		
<b>T0</b>	Primer tumor saptanmamıř.		
<b>Tis</b>	In situ karsinom (muskularis mukozaya uzanımı olmayan lamina propria tutulumu)		
<b>T1</b>	Tumor submukozaya invaze (muskularis propriyaya ulaşmamıştır)		
<b>T2</b>	Muskularis propriya invazyonu		
<b>T3</b>	Tumor muskularis propriyayı geđererek perikolorektal dokulara invaze olur		
<b>T4a</b>	Tumor visseral peritona ulařmıř		
<b>T4b</b>	Tumor diğer komşu organ ve yapılara doğrudan ulaşmış		
<b>Nx</b>	Bölgesel lenf nodu tutulumu deđerlendirilememiř		
<b>N0</b>	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok		
<b>N1a</b>	1 bölgesel lenf nodu tutulumu		
<b>N1b</b>	2 ya da 3 bölgesel lenf nodu tutulumu		
<b>N1c</b>	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok, subseroza, mezenter veya perirektal-perikolonik (peritona ulařmadan) bölgede tumor hücreleri		
<b>N2a</b>	4-6 arası bölgesel lenf nodu tutulumu		
<b>N2b</b>	7 ya da daha fazla bölgesel lenf nodu tutulumu		
<b>M0</b>	Uzak metastaz yok		
<b>M1a</b>	Peritoneal metastaz olmaksızın bir bölgeye veya organa metastaz		
<b>M1b</b>	Peritoneal metastaz olmaksızın iki ya da daha fazla bölgeye veya organa metastaz		
<b>M1c</b>	Tek başına veya başka organlarla birlikte peritoneal metastaz		
<b>EVRELEME</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
<b>IIA</b>	T3	N0	M0
<b>IIB</b>	T4a	N0	M0
<b>IIC</b>	T4b	N0	M0
<b>IIIA</b>	T1/T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
<b>IIIB</b>	T3/T4a	N1/N1c	M0
	T2/T1	N2a	M0
	T2/T3	N2b	M0
<b>IIIC</b>	T4a	N2a	M0
	T3/T4a	N2b	M0
	T4b	N1/N2	M0
<b>IVA</b>	Herhangi T		M1a
<b>IVB</b>	Herhangi T		M1b

Yeni teşhis edilmiş invaziv kolon kanseri olan hastalarda, preoperatif olarak yapılan göğüs, karın ve pelvis BT ve PET/BT taramaları; bölgesel tümör yayılımı, bölgesel lenfatik ve uzak metastazları ve tümörle ilişkili komplikasyonları (örneğin tıkanıklık, perforasyon, fistül oluşumu) gösterebilir ve tedavi yaklaşımının seçiminde yardımcı olur (53). KRK'de metastaz en sık karaciğere (sonra akciğer ve periton) olduğundan, tanı konmuş tüm hastalara karaciğer görüntülemesi yapılmalıdır (54). Karaciğer metastazlarının tespiti için ultrasonografi, manyetik rezonans (MR) ve bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemelerine göre daha düşük bir duyarlılığa sahiptir.

#### **2.1.4.7. Tedavi**

Tüm kanserlerde olduğu gibi, KRK hastalarında da multidisipliner yaklaşım gösterilerek, kolorektal cerrah, onkolog, gastroenterolog, radyasyon onkoloğu, radyolog ve patoloğ gerekli hallerde iş birliği içinde olmalıdır. Uzak metastazı olan veya rektum kanseri tanımlı hastalarda, neoadjuvan tedavi verilir verilmeyeceği, tedaviye başlamadan kararlaştırılmalıdır. Uzak metastaz belirtileri olmayan lokalize kolon kanserli hastalar için, cerrahi sonrası planlanan adjuvan terapi muhtemelen yeterli olacaktır (50).

KRK'de tedavi tümörün TNM evresine göre şekillenmekle birlikte, tümörün cerrahi yöntemlerle rezeksiyonu, tedavinin temel direğidir. Özellikle lokalize tümörlerde ana tedavi yöntemidir. Tedavide kullanılan diğer yöntemler; neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi ve radyoterapidir (55).

Kolon kanseri cerrahisinde, tümör ve ilgili lenf düğümleri ve kanalları çıkarılır. Uygun ve kafi lenf düğümü örnekleme yapılabilmesi için, en az on iki adet lenf düğümü çıkarılması gereklidir. Uygulanacak cerrahi yöntem, sağ ya da sol hemikolektomi, sigmoid kolektomi, total kolektomi gibi, tümörün yerleşimine ve boyutuna bakılarak seçilir. Rektal kanserin tedavisinde, standart cerrahi prosedür, nüks oranını ve mortaliteyi azaltan total mezorektal eksizyondur ve rektumun etrafındaki mezorektumun ve mezorektal fasyanın çıkarıldığı bir işlemdir. Bu prosedürler laparotomik ya da laparoskopik yöntemlerle başarıyla uygulanmaktadır (56).

Neoadjuvan ve adjuvan radyoterapi, rektum kanserinde, total mezorektal eksizyon öncesinde ve sonrasında nüksü ve mortaliteyi azalttığı için tercih edilmektedir. Adjuvan kemoterapi seçenekleri, evre III kolon kanseri tedavisinde, tümör rezeksiyonu sonrası olası mikrometastaz veya tümör kalıntılarını temizlemede kullanılmaktadır. Evre II kolon kanserlerinde kemoterapi kullanımıyla alakalı farklı görüşler olduğundan, multidisipliner yaklaşımla hasta özelinde karar vermek en doğru yaklaşım olacaktır (57).

## 2.2. İNFLAMASYON VE KANSER

İnflamasyon ve kanser arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar artmakla birlikte bu konuya dikkat çekilmesi yeni değildir. Rudolf Virchow 1863 yılında, bazı iritan maddelerin, neden oldukları doku hasarı ve iltihapla birlikte, hücre çoğalmasını artırdığı hipotezine dayanarak, kanserin, kronik iltihap bölgelerinden köken aldığını öne sürmüştür (58). Hücrelerin çoğalmasının tek başına kanser nedeni olmadığı artık açık olsa da, inflamatuvar hücreler, büyüme faktörleri ve DNA hasarını teşvik eden ajanlar açısından zengin bir ortamda sürekli hücre çoğalmasının, neoplastik riski arttırdığı da kabul edilmiştir. Yaralanma ile ilişkili doku hasarı sırasında, doku yenilenirken hücre çoğalması artar; saldırgan ajan ortadan kaldırıldıktan veya onarım tamamlandıktan sonra çoğalma ve inflamasyon azalır. Buna karşın, DNA hasarı veya mutajenik saldırıya maruz kalan reproduktif hücreler, çoğalmaya devam eder. Bir anlamda, tümörler iyileşmeyen yaralar gibi davranır (59). Günümüzde inflamasyon, bağışıklık ve kanser arasındaki nedensel ilişki daha yaygın olarak kabul edilmektedir; ancak bu ilişkiye aracılık eden moleküler ve hücresel mekanizmaların birçoğu hala çözülememiş olsa da, inflamatuvar bir mikro-çevrenin, inflamasyonla doğrudan veya nedensel bir ilişkinin, henüz kanıtlanmadığı kanserler de dahil olmak üzere, tüm tümörlerin temel bir bileşeni olduğu düşünülmektedir (60).

Kansere olan iltihabi cevap, doku hasarına, hipoksiye ve nekroza karşı olan genel bir cevaptır. Bu yanıt, neoplastik hücreler ve bağışıklık sistemi hücreleri arasındaki ilişkiye örnektir. İnflamatuvar sitokinler, inflamatuvar medyatörler aracılığıyla neoplazmların çoğalmasını, anjiyogenezini ve yayılmasını uyarır. Bu iltihabi yanıt, anti-tümör ajanlara olan yanıtı da azaltır ve tümöre pozitif katkı sağlayan bir ortam oluşmasını sağlar (60).

Bir çok başlatıcı faktör, direkt ya da indirekt yollarla, hücre proliferasyonunu uyarır ve iltihabi hücreleri bölgesine çekip, nükleotid hasarlanmasına neden olan radikallerin üretimini çoğaltarak ve DNA onarımını da yavaşlatır. İnflamasyonun kronik hale geldiği dokularda hücrenin apoptoz işleyişinde aksamalar görülür ve hücrelerin kontrolsüz bir şekilde proliferasyonuna yol açılabilir. Olması gereken, öncü iltihabi hücrelerinin olduğu ortamda, iltihap karşıtı hücrelerin de üretilmesi ve iltihabın sınırlandırılmasıdır fakat kronik iltihap durumunda, neden olan faktörlerin devam etmesinden veya antiinflamatuvar cevap mekanizmasındaki aksaklıklardan, inflamasyon uzar.

Sistemik inflamasyon neticesinde nötrofil, trombosit, CRP değerlerinde artış, lenfosit değerlerinde de azalma olabileceği bilinmektedir (61). Stres durumlarında artan kortizol, fizyolojik olarak nötrofil ve trombosit sayılarında yükselmeye, lenfosit sayısında düşmeye

neden olmaktadır. Bundan dolayı, NLO, TLO ve CRP değerleri, sistemik inflamasyon durumuyla alakalı fikir vermede kullanılmaktadır (62). Aynı zamanda kanser tanılı hastalarda, CRP değerinin artabileceği bilinmektedir (63).

### **2.2.1 CRP**

C-reaktif protein (CRP), kan plazmasında bulunan ve inflamasyona yanıt olarak dolaşımdaki konsantrasyonları artan, halka şeklinde pentamerik bir proteindir. Makrofajlar ve T hücreleri tarafından interlökin-6 salgılanmasını takiben artan, hepatik kökenli bir akut faz proteindir. Fizyolojik rolü, C1q aracılığıyla kompleman sistemini aktive etmek için ölü veya ölmekte olan hücrelerin ve bazı hücrelerin yüzeyinde eksprese edilen lizofosfatidilkoline bağlanarak fagositozu uyarmaktır. Akut faz yanıtı olarak adlandırılan bu durum, bakteriyel, viral veya fungal enfeksiyonlar; romatizmal ve diğer inflamatuvar hastalıklar; malignite; doku hasarı ve nekrozu gibi çok çeşitli akut ve kronik inflamatuvar durumlara yanıt olarak makrofajlar ve adipositler tarafından üretilen IL-6 konsantrasyonlarının artması sonucu ortaya çıkar (63,64).

### **2.2.2 Nötrofil**

Nötrofilleri sayısı en fazla olan granülosittir ve insandaki tümlökositleri yaklaşık olarak %40 ila %70'ini oluşturur. Kemik iliğindeki myeloid kök hücrelerden oluşurlar. Ortalama ömürleri yaklaşık beş gündür. Bazofiller ve eozinofillerle birlikte polimorf nüveli lökositler grubunu oluştururlar. 2-5 loba bölünmüş bir çekirdek içerirler. Nötrofil adı, hematoksilen-Eozin (HE) histolojik veya sitolojik preparatlarındaki boyanma özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Bazofilik beyaz kan hücreleri koyu mavi ve eozinofilik beyaz kan hücreleri parlak kırmızı renkte boyanırken, nötrofiller nötr bir pembe renkte boyanır.

Nötrofiller, fagositoz yapan hücrelerdir. Özellikle bakteriyel enfeksiyon, bazı çevresel maruziyetler ve bazı kanserlerin bir sonucu olarak inflamasyonun akut döneminde, inflamasyon bölgesine ilk göç eden hücrelerdendir. Kemotaksis sürecinde, interlökin-8 (IL-8), lökotrien B4 ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> gibi kimyasal sinyalleri takip ederek kan damarlarından ve ardından interstisyel boşluktan göç eder. Travmayı takip eden dakikalar içinde yaralanma bölgesine toplanarak akut inflamasyonun kardinal belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur (65).

### 2.2.3 Trombosit

Trombositler, nükleusları olmayan, kemik iliği veya akciğerdeki megakaryositlerden üretilen ve daha sonra dolaşıma giren hücrelerdir. Trombositlerin en önemli işlevlerinden biri hemostaza katkıda bulunmaktır. Olası kanama durumlarında, hasarlı endotel bölgesinde kümelenerek ve onarım yapan süreçlerden sorumludur. Sırasıyla adhezyon, aktivasyon ve agregasyon olarak bilinen aşamaları yönetir. İlk trombosit tıkaçının oluşumu (birincil hemostaz), koagülasyon kaskadının aktivasyonu ve bunun sonucunda fibrin birikimi ve bağlanması (ikincil hemostaz) ile ilişkilidir. Trombositler ayrıca hem doğal hem de adaptif intravasküler immün yanıtlara da katılırlar. Eksikliği veya fonksiyon bozukluğu, hemostaz kusurlarının ön planda olduğu hastalıklara yol açar (65,66).

### 2.2.4 Lenfosit

Lenfositler, natural killer hücreleri, T ve B lenfositler olmak üzere farklı sınıflara ayrılır. Natural killer hücreleri, hücre aracılı, sitotoksik, doğuştan gelen bağışıklığın sağlanmasında görevlidir; T hücreleri hücre aracılı, sitotoksik, sonradan kazanılan bağışıklıktan sorumludur; ve B hücreleri, humoral, antikora karşı, sonradan kazanılan bağışıklığı sağlar. Dolaşımdaki lökosit hücrelerinin yaklaşık olarak %18-42'sini lenfosit hücreleri oluşturur (67).

Lenfosit konsantrasyonundaki artış genellikle viral bir enfeksiyonun işareti olabileceği gibi bazı hematolojik malign hastalıklarda da yükselebilir. Düşük nötrofil sayısı ile birlikte yüksek lenfosit sayısı lenfomadan kaynaklanabilir. Normalde birçok bakteriyel enfeksiyonda nötrofil baskınlığı görülürken, Bordetella pertussis enfeksiyonunda da lenfosit sayısının yükselmesi beklenir (65).

Düşük lenfosit konsantrasyonu HIV, hepatit C (HCV), Epstein-Barr virüsü(EBV) gibi bazı viral enfeksiyonlar, ameliyat veya travma sonrası, kortikosteroid, kemoterapötik ajanlar gibi bazı ilaçların kullanımı, romatoid artrit gibi bazı romatolojik hastalıklar, bazı hematolojik ve diğer maligniteler, kronik stres, radyoterapi gibi nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir.

## **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

### **3.1 Araştırmanın Tipi, Yapıldığı Yer ve Zaman**

Araştırma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Aralık 2022 - Mart 2023 tarihleri arasında yapılmış bir vaka-kontrol çalışmasıdır.

### **3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklem**

Çalışma; 01.01.2018 ve 31.12.2022 tarihleri arasında Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi genel cerrahi ve iç hastalıkları polikliniklerine başvuran, 50 yaş ve üzeri olup kolonoskopi endikasyonu konulan ve kolonoskopi yapılan, rastgele seçilen 717 hasta ile yapılmıştır. Hastaların verileri, hastane bilgi yönetim sisteminden toplanarak veri toplama formuna kaydedilmiştir. Veri toplama formuna; hastaların ad soyadları, dosya numaraları, yaşları, cinsiyetleri, nötrofil, trombosit ve lenfosit parametreleriyle bu değerler kullanılarak hesaplanan NLO ve TLO değerleri, CRP değerleri, kolonoskopi ve patoloji sonuçları kaydedilmiştir. Hastalar kolonoskopi sonuçlarına göre tümör saptanıp malign sonuç gelenler, benign sonuç gelenler ve kolonoskopisi normal olanlar olmak üzere üç gruba ayrılmış ve gruplar arasında laboratuvar parametrelerinin kıyaslaması yapılmıştır.

### **3.3. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri**

Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi dahiliye veya genel cerrahi polikliniklerine başvuran, 50 yaş ve üstü olup bu polikliniklerde herhangi bir nedenle kolonoskopi endikasyonu konmuş veya tarama amaçlı kolonoskopi yapılan ve öncesinde tam kan sayımı ve CRP değerlerine bakılmış olan, daha önce KRK tanısı almamış hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir.

### **3.4. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri**

Tetkikler sırasında Covid-19 pozitifliği olanlar, ülseratif kolit ya da Crohn hastalığı gibi, KRK için predispozan inflamatuvar bağırsak hastalığına sahip olanlar, tetkikler sırasında bilinen herhangi bir enfeksiyona, romatizmal hastalığa maligniteye sahip olanlar çalışmamızın dışında tutulmuştur.

### **3.5 İstatistiksel Yöntemler**

Çalışmanın istatistiksel analizi için IBM SPSS versiyon 26.0 kullanılmış olup yapılan tanımlayıcı istatistiklerde kategorik değişkenler için frekans hesabı, sürekli değişkenler için en düşük, en yüksek, ortalama ve standart sapma değerleri oluşturulmuştur. Normalite değerlerinin hesaplanması için Shapiro Wilk testi kullanılmıştır. Normal dağılmayan değişkenlerin kıyaslanmasında, Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Parametrik değişkenler için One way Anova testi kullanılmıştır. Post hoc analizler için non parametrik verilerin kıyaslanmasında, Man Whitney U testi kullanılırken, parametrik değişkenlerde Bonferroni testi kullanılmıştır.  $P < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sonuçları anlamlı olarak bulunan sürekli değişkenlerde eşik değer hesaplanması için Rok eğrileri çizilerek duyarlılık ve özgünlük değerleri hesaplanmıştır.

### **3.6. Çalışma İzinleri**

Bu çalışma SBÜ Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile yapılmıştır (Tarih:25/08/2022 Sayı: FSM EAH- KAEK 2022/98). Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi TUEK-Bilimsel Değerlendirme Ekibi' nin onayı alınmıştır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tez Değerlendirme Komisyonu tarafından tez konusu uygun görülmüştür. Turnitin programıyla benzerlik oranı kontrol edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Çalışma 01.01.2023 ile 31.03.2023 tarihleri arasında Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde %58,9'u (n=422) erkek, %41,1'i (n=295) kadın olmak üzere toplam 717 olgu ile yapılmıştır.

Olguların yaşları 50 ile 96 arasında değişmekte olup, ortalama yaş  $67,09 \pm 9,86$  yıl olarak tespit edilmiştir.

Çalışmaya katılanlar kolonoskopi sonucuna göre malign, benign ve kolonoskopisi normal gelenler olmak üzere 3 ana gruba ayrılmıştır ve her gruba 239 hasta dahil edilmiştir.

Malign hasta grubunun 143'ü (%59,8) erkek, 96'sı (%40,2) kadın olup, olguların yaşları 50 ile 93 arasında değişmektedir ve ortalama yaş  $67,08 \pm 9,24$  yıl olarak tespit edilmiştir. Benign hasta grubunun 138'i (%57,7) erkek, 101'i (%42,3) kadın olup, olguların yaşları 50 ile 91 arasında değişmektedir ve ortalama yaş  $67,7 \pm 10,4$  yıl olarak tespit edilmiştir. Normal kolonoskopili hasta grubunun 141'i (%59) erkek, 98'i (%41) kadın olup, olguların yaşları 50 ile 96 arasında değişmektedir ve ortalama yaş  $66,49 \pm 9,89$  yıl olarak tespit edilmiştir (Tablo 2).

**Tablo 2: Tanımlayıcı Özelliklerin Malign, Benign ve Normal Kolonoskopili Hastalarda Dağılımı**

	Yaş(yıl)	Cinsiyet	n	%
<b>Malign</b> (n=239)	50-93 $67,08 \pm 9,24$	Erkek	143	59,8
		Kadın	96	40,2
<b>Benign</b> (n=239)	50-91 $67,7 \pm 10,4$	Erkek	138	57,7
		Kadın	101	42,3
<b>Normal</b> (n=239)	50-96 $66,49 \pm 9,89$	Erkek	141	59,0
		Kadın	98	41,0
<b>Toplam</b> (n=717)	50-96 $67,09 \pm 9,86$	Erkek	422	%58,9
		Kadın	295	%41,1

Hastaların kolonoskopi öncesi bakılan tetkikleri taranarak nötrofil, lenfosit, trombosit sayıları ve CRP değerleri ve bu veriler kullanılarak hesaplanan NLO ve TLO değerleri, veri toplama formuna kaydedilmiştir. 717 hasta için toplanan bu verilerin en düşük, en yüksek ve ortalama değerleri Tablo 3’de verilmiştir.

**Tablo 3: Toplanan verilerde en düşük ve en yüksek değerler**

	En düşük	En yüksek	Ortalama
<b>Nötrofil</b> <b>(10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b>	1,7	11,2	4,73±1,44
<b>Trombosit</b> <b>(10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b>	50	606	255,23±74,78
<b>Lenfosit</b> <b>(10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b>	0,42	5,07	2,22±0,78
<b>CRP (mg/L)</b>	0,1	87,6	4,63±10,47
<b>NLO</b>	0,67	11,85	2,49±1,56
<b>TLO</b>	27,78	620	130,94±68,69

Normal hasta grubunda ortalama nötrofil değeri  $4,42 \times 10^3/\text{mm}^3$  ( $\pm 1,28 \times 10^3/\text{mm}^3$ ), ortalama trombosit değeri  $241,28 \times 10^3/\text{mm}^3$  ( $\pm 58,93 \times 10^3/\text{mm}^3$ ), ortalama lenfosit değeri  $2,31 \times 10^3/\text{mm}^3$  ( $\pm 0,68 \times 10^3/\text{mm}^3$ ), ortalama CRP değeri 1,00 mg/L ( $\pm 1,10$  mg/L) olarak bulunmuştur. Ortalama NLO değeri 2,14 ( $\pm 1,30$ ), ortalama TLO değeri 112,45 ( $\pm 42,66$ ) olarak hesaplanmıştır (Tablo 3).

Benign hasta grubunda ortalama nötrofil  $4,41 \times 10^3/\text{mm}^3$  ( $\pm 1,28 \times 10^3/\text{mm}^3$ ), ortalama trombosit değeri  $238,94 \times 10^3/\text{mm}^3$  ( $\pm 64,92 \times 10^3/\text{mm}^3$ ), ortalama lenfosit değeri  $2,36 \times 10^3/\text{mm}^3$  ( $\pm 0,81 \times 10^3/\text{mm}^3$ ), ortalama CRP değeri 1,16 mg/L ( $\pm 1,93$  mg/L) olarak bulunmuştur. Ortalama NLO değeri ortalama 2,07 ( $\pm 0,98$ ), ortalama TLO değeri 111,01 ( $\pm 44,4$ ) olarak hesaplanmıştır (Tablo 3).

Malign hasta grubunda ortalama nötrofil değeri  $5,34 \times 10^3/\text{mm}^3$  ( $\pm 1,55 \times 10^3/\text{mm}^3$ ), ortalama trombosit değeri  $285,46 \times 10^3/\text{mm}^3$  ( $\pm 88,08 \times 10^3/\text{mm}^3$ ), ortalama lenfosit değeri  $1,99 \times 10^3/\text{mm}^3$  ( $\pm 0,8 \times 10^3/\text{mm}^3$ ), ortalama CRP değeri 11,74 mg/L ( $\pm 15,77$  mg/L) olarak bulunmuştur. Ortalama NLO değeri 3,26 ( $\pm 1,94$ ), ortalama TLO değeri 169,37 ( $\pm 90,43$ ) olarak hesaplanmıştır (Tablo 4).

**Tablo 4: Malign, benign ve normal kolonoskopili gruplarda en düşük ve en yüksek değerler**

		Birim	En düşük	En yüksek	Ortalama
<b>Malign</b>	<b>Nötrofil</b>	$10^3/\text{mm}^3$	2	11,2	5,34( $\pm$ 1,55)
	<b>Trombosit</b>	$10^3/\text{mm}^3$	122	606	285,46( $\pm$ 88,08)
	<b>Lenfosit</b>	$10^3/\text{mm}^3$	0,42	4,5	1,99( $\pm$ 0,8)
	<b>CRP</b>	mg/L	0,1	87,6	11,74( $\pm$ 15,77)
	<b>NLO</b>		1,07	11,85	3,26( $\pm$ 1,94)
	<b>TLO</b>		49,78	620	169,37( $\pm$ 90,43)
	<b>Benign</b>	<b>Nötrofil</b>	$10^3/\text{mm}^3$	1,97	11,13
<b>Trombosit</b>		$10^3/\text{mm}^3$	50	471	238,94( $\pm$ 64,92)
<b>Lenfosit</b>		$10^3/\text{mm}^3$	0,9	5,07	2,36( $\pm$ 0,81)
<b>CRP</b>		mg/L	0,1	17,4	1,16( $\pm$ 1,93)
<b>NLO</b>			0,67	6,32	2,07( $\pm$ 0,98)
<b>TLO</b>			27,78	269,7	111,01( $\pm$ 44,4)
<b>Normal</b>		<b>Nötrofil</b>	$10^3/\text{mm}^3$	1,7	8,2
	<b>Trombosit</b>	$10^3/\text{mm}^3$	110	42,3	241,28( $\pm$ 58,93)
	<b>Lenfosit</b>	$10^3/\text{mm}^3$	0,700	4,17	2,31( $\pm$ 0,68)
	<b>CRP</b>	mg/L	0,1	6,000	1,00( $\pm$ 1,1)
	<b>NLO</b>		0,77	11,71	2,14( $\pm$ 1,3)
	<b>TLO</b>		52,12	351,00	112,45( $\pm$ 42,66)

Toplam 478 hastanın kolonoskopisinde tümör (benign ya da malign) saptanmıştır. Patoloji sonucu malign olan 239 hastanın hepsi adenokarsinomdur. Adenokarsinomların 7 tanesi müsinöz adenokarsinomdur. Patoloji sonucu benign olarak yorumlanan 239 hastanın 112'si (%46,86) tubuler adenom, 85'i (%35,56) non-neoplastik polip, 42'si (%17,58) tubulovillöz adenom olarak bulunmuştur. Kolonoskopisinde tümör saptanan bu 478 hastanın histopatolojik tanılarına göre en düşük ve en yüksek nötrofil, trombosit, lenfosit, NLO, TLO ve CRP değerleri Tablo 5'te verilmiştir.

**Tablo 5: Histopatolojik tanılarına göre en düşük ve en yüksek değerler**

		<b>Birim</b>	<b>En düşük</b>	<b>En yüksek</b>	<b>Ortalama</b>
<b>Adenokarsinom</b> (n=239)	<b>Nötrofil</b>	<b>10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup></b>	2	11,2	5,36(±1,56)
	<b>Trombosit</b>	<b>10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup></b>	122	606	286,68(±88,38)
	<b>Lenfosit</b>	<b>10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup></b>	0,42	4,5	2,00(±0,80)
	<b>CRP</b>	<b>mg/L</b>	0,1	87,6	11,36(±15,35)
	<b>NLO</b>		1,07	11,85	3,24(±1,94)
	<b>TLO</b>		49,78	620	167,75(±87,73)
<b>Non-neoplastik polip</b> (n=85)	<b>Nötrofil</b>	<b>10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup></b>	2,5	11,13	4,53(±1,44)
	<b>Trombosit</b>	<b>10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup></b>	50	433	233,64(±73,85)
	<b>Lenfosit</b>	<b>10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup></b>	0,9	4,38	2,32(±0,78)
	<b>CRP</b>	<b>mg/L</b>	0,1	17,4	1,52(±2,58)
	<b>NLO</b>		1,01	6,32	2,16(±1,06)
	<b>TLO</b>		27,78	269,7	110,87(±50,72)
<b>Tubuler Adenom</b> (n=112)	<b>Nötrofil</b>	<b>10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup></b>	1,97	6,9	4,26(±1,15)
	<b>Trombosit</b>	<b>10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup></b>	139	471	244,04(±58,81)
	<b>Lenfosit</b>	<b>10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup></b>	1	5,07	2,30(±0,78)
	<b>CRP</b>	<b>mg/L</b>	0,1	11,86	0,8(±1,31)
	<b>NLO</b>		0,67	5,46	2,06(±0,98)
	<b>TLO</b>		40,43	250	115,2(±39)
<b>Tubulovillöz Adenom</b> (n=42)	<b>Nötrofil</b>	<b>10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup></b>	2,42	7	4,58(±1,29)
	<b>Trombosit</b>	<b>10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup></b>	156	366	236,45(±63,09)
	<b>Lenfosit</b>	<b>10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup></b>	1,4	4,7	2,59(±0,93)
	<b>CRP</b>	<b>mg/L</b>	0,1	6,78	1,34(±1,70)
	<b>NLO</b>		0,92	4,13	1,95(±0,83)
	<b>TLO</b>		54,26	244,29	100,89(±44,36)

Hastaları malign, benign ve normal kolonoskopili olmak üzere 3 gruba ayırdığımızda, her 3 grubun yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,351). Bu 3 grup arasında, nötrofil, lenfosit, trombosit, CRP, NLO, TLO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (Tablo 6).

**Tablo 6: Malign, benign ve normal hasta grupları arasında yaş ve laboratuvar sonuçlarının kıyaslanması**

Patoloji	Malign	Benign	Normal	p
Yaş (yıl)	50-93 67,08(±9,24)	50-91 67,7±10,4	50-96 66,49±9,89	p=0,351
Nötrofil (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	5,34(±1,55)	4,41(±1,28)	4,42(±1,28)	p<0,001
Trombosit (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	285,46(±88,08)	238,94(±64,92)	241,28(±58,93)	p<0,001
Lenfosit (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	1,99(±0,8)	2,36(±0,81)	2,31(±0,68)	p<0,001
CRP (mg/L)	11,74(±15,77)	1,16(±1,93)	1(±1,1)	p<0,001
NLO	4,41(±1,28)	2,07(±0,98)	2,14(±1,3)	p<0,001
TLO	238,94(±64,92)	111,01(±44,4)	112,45(±42,66)	p<0,001

Yapılan post-hoc analizlerde, malign ve benign gruptaki hastaların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,718). Malign gruptaki hastaların nötrofil, trombosit, CRP, NLO, TLO değerleri benign histopatolojik tanıli hasta grubuna göre yüksek bulunmuşken, lenfosit değeri daha düşük bulunmuştur (Tablo 7).

**Tablo 7: Malign ve benign hasta grupları arasında yaş ve laboratuvar sonuçlarının kıyaslanması**

Patoloji	Malign (n=239)	Benign (n=239)	p
Yaş (yıl)	50-93 67,08(±9,24)	50-91 67,7±10,4	0,718
Nötrofil (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	5,34(±1,55)	4,41(±1,28)	<0,001
Trombosit (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	285,46(±88,08)	238,94(±64,92)	<0,001
Lenfosit (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	1,99(±0,8)	2,36(±0,81)	<0,001
CRP (mg/L)	11,74(±15,77)	1,16(±1,93)	<0,001
NLO	4,41(±1,28)	2,07(±0,98)	<0,001
TLO	238,94(±64,92)	111,01(±44,4)	<0,001

Yapılan post-hoc analizlerde, malign ve normal kolonoskopili gruptaki hastaların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,317). Malign gruptaki hastaların nötrofil, trombosit, CRP, NLO, TLO değerleri benign gruptaki hastaların değerlerine göre yüksek bulunmuşken, lenfosit değeri daha düşük bulunmuştur (Tablo 8).

**Tablo 8: Malign ve normal hasta grupları arasında yaş ve laboratuvar sonuçlarının kıyaslanması**

Patoloji	Malign (n=239)	Normal (n=239)	p
Yaş (yıl)	50-93 67,08(±9,24)	50-91 67,7±10,4	0,317
Nötrofil (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	5,34(±1,55)	4,42(±1,28)	<0,001
Trombosit (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	285,46(±88,08)	241,28(±58,93)	<0,001
Lenfosit (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	1,99(±0,8)	2,31(±0,68)	<0,001
CRP (mg/L)	11,74(±15,77)	1(±1,1)	<0,001
NLO	4,41(±1,28)	2,14(±1,3)	<0,001
TLO	238,94(±64,92)	112,45(±42,66)	<0,001

Yapılan post-hoc analizlerde, benign ve normal kolonoskopili gruptaki hastaların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,156). Bu hastalar arasında Nötrofil, lenfosit, trombosit, CRP, NLO, TLO değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 9).

**Tablo 9: Benign ve normal hasta grupları arasında yaş ve laboratuvar sonuçlarının kıyaslanması**

Patoloji	Benign (n=239)	Normal (n=239)	p
Yaş (yıl)	50-91 67,7±10,4	50-91 67,7±10,4	0,156
Nötrofil (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	4,41(±1,28)	4,42(±1,28)	0,892
Trombosit (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	238,94(±64,92)	241,28(±58,93)	0,496
Lenfosit (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	2,36(±0,81)	2,31(±0,68)	0,922
CRP (mg/L)	1,16(±1,93)	1(±1,1)	0,369
NLO	2,07(±0,98)	2,14(±1,3)	0,799
TLO	111,01(±44,4)	112,45(±42,66)	0,369

Hastaları, histopatolojik tanılarına göre sınıflandırdığımızda (adenokarsinom, non-neoplastik polip, tubuler adenom, tubulovillöz adenom) ve normal kolonoskopili hastaları da dahil edip toplam 5 gruba ayırdığımızda, her 5 grubun yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,046). Bu 5 grup arasında, nötrofil, lenfosit, trombosit, CRP, NLO, TLO değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir (Tablo 10).

**Tablo 10: Histopatolojik tanılarına göre yaş ve laboratuvar sonuçlarının kıyaslanması**

Patoloji	Adenokarsinom	Non-neoplastik Polip	Tubuler Adenom	Tubulovillöz Adenom	Normal Kolonoskopi	p
Yaş (yıl)	50-93 67,08(±9,24)	50-88 68,95(±9,79)	50-91 65,92(±12,33)	50-90 69,9(±9,46)	50-91 67,7±10,4	0,46
Nötrofil (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	5,34(±1,55)	4,53(±1,44)	4,26(±1,15)	4,58(±1,29)	4,42(±1,28)	<0,001
Trombosit (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	285,46(±88,08)	233,64(±73,85)	244,04(±58,81)	236,45(±63,09)	241,28(±58,93)	<0,001
Lenfosit (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	1,99(±0,8)	2,32(±0,78)	2,30(±0,78)	2,59(±0,93)	2,31(±0,68)	<0,001
CRP (mg/L)	11,74(±15,77)	1,52(±2,58)	0,8(±1,31)	1,34(±1,70)	1(±1,1)	<0,001
NLO	4,41(±1,28)	2,16(±1,06)	2,06(±0,98)	1,95(±0,83)	2,14(±1,3)	<0,001
TLO	238,94(±64,92)	110,87(±50,72)	115,2(±39)	100,89(±44,36)	112,45(±42,66)	<0,001

Yapılan post-hoc analizlerde, histopatolojik tanısına göre adenokarsinom tanılı hastalar ile non-neoplastik polip tanılı hastalar kıyaslandığında, malign grupta, CRP, NLO ve TLO değerleri belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Yaşlar arasında anlamlı fark yoktur (p=0,194). Adenokarsinomlu hastalar ile tubuler adenomlu hastalar karşılaştırıldığında, adenokarsinom grubunda CRP, NLO ve TLO değerleri anlamlı olarak yüksektir. Yaşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,143). Adenokarsinom grubu tubulovillöz adenom grubuyla kıyaslandığında da, adenokarsinom grubunda NLO, TLO ve CRP değerleri yüksek bulunmuştur ve yine yaşlar arasındaki fark önemsizdir (p=0,192) (Tablo 11).

**Tablo 11: Adenokarsinom ile diğer histopatolojik tanılı hastaların yaş ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması**

	ADENOKARSİNOM (n=239)	Non-neoplastik polip (n=85)	p	Tubuler Adenom (n=112)	p	Tubulovillöz Adenom (n=45)	p
Yaş	50-93 67,08(±9,24)	50-88 68,95(±9,79)	0,194	50-91 65,92(±12,33)	0,143	50-90 69,9(±9,46)	0,192
Nötrofil	5,34(±1,55)	4,53(±1,44)	<0,001	4,26(±1,15)	<0,001	4,58(±1,29)	0,006
Trombosit	285,46(±88,08)	233,64(±73,85)	<0,001	244,04(±58,81)	<0,001	236,45(±63,09)	<0,001
Lenfosit	1,99(±0,8)	2,32(±0,78)	0,002	2,30(±0,78)	0,004	2,59(±0,93)	<0,001
CRP	11,74(±15,77)	1,52(±2,58)	<0,001	0,8(±1,31)	<0,001	1,34(±1,70)	<0,001
NLO	4,41(±1,28)	2,16(±1,06)	<0,001	2,06(±0,98)	<0,001	1,95(±0,83)	<0,001
TLO	238,94(±64,92)	110,87(±50,72)	<0,001	115,2(±39)	<0,001	100,89(±44,36)	<0,001

Yapılan post-hoc analizlerde non-neoplastik polip ve tubuler adenom grupları arası kıyaslamada nötrofil, lenfosit, trombosit, CRP, NLO ve TLO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Bu iki grup arasında yaşlar arasındaki fark anlamlı olarak bulunmuştur ( $p=0,027$ ). Non-neoplastik polip ve tubulovillöz adenom grupları arası kıyaslamada da nötrofil, lenfosit, trombosit, CRP, NLO ve TLO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Non-neoplastik polip ve normal kolonoskopili gruptakiler arasında nötrofil, lenfosit, trombosit, CRP, NLO ve TLO değerleri arasında da yine istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (Tablo 12).

**Tablo 12: Non-neoplastik polip ile diğer histopatolojik tanı ve normal kolonoskopili hastaların yaş ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması**

	<i>NON-NEOPLASTİK POLİP (n=85)</i>	<i>Tubuler Adenom (n=112)</i>	<i>p</i>	<i>Tubulovillöz Adenom(n=42)</i>	<i>p</i>	<i>Normal Kolonoskopi (n=239)</i>	<i>p</i>
<b>Yaş</b>	50-88 68,95(±9,79)	50-91 65,92(±12,33)	0,027	50-90 69,9(±9,46)	0,474	50-91 67,7±10,4	0,27
<b>Nötrofil</b>	4,53(±1,44)	4,26(±1,15)	0,324	4,58(±1,29)	0,485	4,42(±1,28)	0,643
<b>Trombosit</b>	233,64(±73,85)	244,04(±58,81)	0,158	236,45(±63,09)	0,97	241,28(±58,93)	0,2
<b>Lenfosit</b>	2,32(±0,78)	2,30(±0,78)	0,577	2,59(±0,93)	0,257	2,31(±0,68)	0,922
<b>CRP</b>	1,52(±2,58)	0,8(±1,31)	0,06	1,34(±1,70)	0,915	1(±1,1)	0,599
<b>NLO</b>	2,16(±1,06)	2,06(±0,98)	0,515	1,95(±0,83)	0,24	2,14(±1,3)	0,52
<b>TLO</b>	110,87(±50,72)	115,2(±39)	0,058	100,89(±44,36)	0,204	112,45(±42,66)	0,154

Yapılan post-hoc analizlerde tubuler adenom ve tubulovillöz adenom grupları arası kıyaslamada nötrofil, lenfosit, trombosit, CRP, NLO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur fakat TLO değerleri arasındaki fark anlamlı olarak bulunmuştur ( $p=0,006$ ). Yaşlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,016$ ). Tubuler adenom tanı ve normal kolonoskopili hastalar arasında nötrofil, lenfosit, trombosit, NLO ve TLO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur fakat CRP değeri normal kolonoskopili grupta daha yüksek bulunmuştur ( $p=0,025$ ). Yaşlar arasında anlamlı fark yoktur ( $p=0,515$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13: Tubuler adenom ile tubulovillöz adenom ve normal kolonoskopili hastaların yaş ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması**

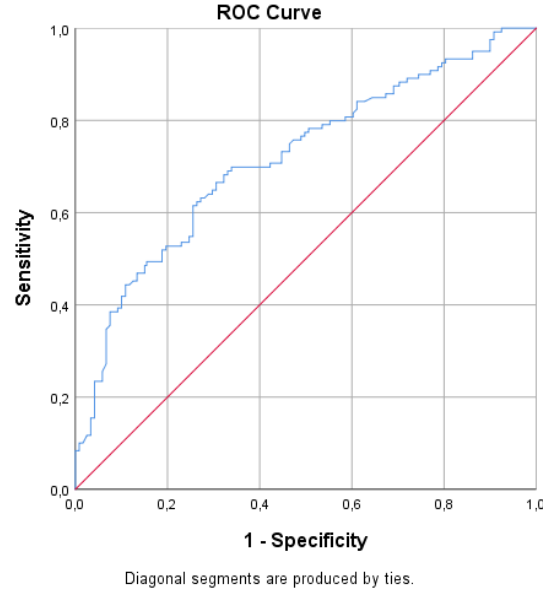
	<b>TUBULER ADENOM (n=112)</b>	<b>Tubulovillöz Adenom(n=42)</b>	<b>p</b>	<b>Normal Kolonoskopi (n=239)</b>	<b>p</b>
<b>Yaş</b>	50-91 65,92(±12,33)	50-90 69,9(±9,46)	0,016	50-91 67,7±10,4	0,515
<b>Nötrofil</b>	4,26(±1,15)	4,58(±1,29)	0,09	4,42(±1,28)	0,475
<b>Trombosit</b>	244,04(±58,81)	236,45(±63,09)	0,315	241,28(±58,93)	0,693
<b>Lenfosit</b>	2,30(±0,78)	2,59(±0,93)	0,077	2,31(±0,68)	0,337
<b>CRP</b>	0,8(±1,31)	1,34(±1,70)	0,145	1(±1,1)	0,025
<b>NLO</b>	2,06(±0,98)	1,95(±0,83)	0,536	2,14(±1,3)	0,747
<b>TLO</b>	115,2(±39)	100,89(±44,36)	0,006	112,45(±42,66)	0,298

Yapılan post-hoc analizlerde tubulovillöz adenom ve normal kolonoskopi grupları arası kıyaslamada nötrofil, lenfosit, trombosit, CRP, NLO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur fakat TLO değeri normal kolonoskopili grupta artmış olarak bulunmuştur (p=0,02). Yaşlar arasında anlamlı fark yoktur (p=0,025) (Tablo 14).

**Tablo 14: Tubulovillöz adenom ile normal kolonoskopili hastaların yaş ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması**

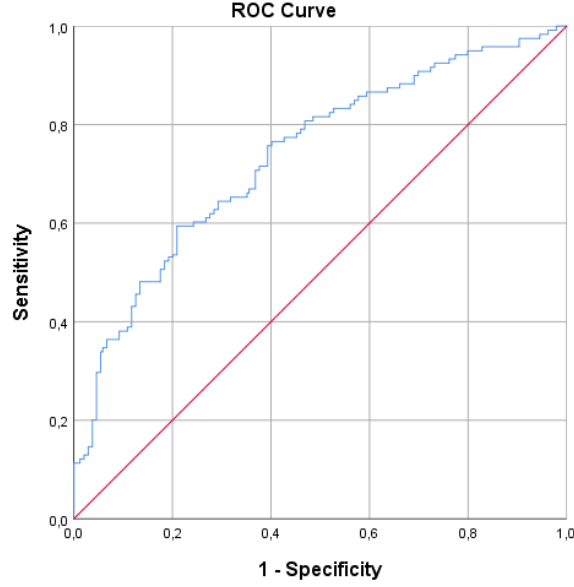
	<b>TUBULOVİLLÖZ ADENOM (n=42)</b>	<b>Normal Kolonoskopi (n=239)</b>	<b>p</b>
<b>Yaş</b>	50-90 69,9(±9,46)	50-91 67,7±10,4	0,25
<b>Nötrofil</b>	4,58(±1,29)	4,42(±1,28)	0,32
<b>Trombosit</b>	236,45(±63,09)	241,28(±58,93)	0,392
<b>Lenfosit</b>	2,59(±0,93)	2,31(±0,68)	0,172
<b>CRP</b>	1,34(±1,70)	1(±1,1)	0,86
<b>NLO</b>	1,95(±0,83)	2,14(±1,3)	0,466
<b>TLO</b>	100,89(±44,36)	112,45(±42,66)	0,02

Histopatolojik tanısı malign olan hastaları (n=239) bir gruba alıp, benign tanılı hastaları (n=239) ikinci gruba alıp kıyasladığımızda, bu iki gruptaki hastaların NLO değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Çalışmamızda yapılan ROC analizinde, NLO için 2,1439 değerini eşik değer olarak aldığımızda (eğri altındaki alan (EAA)=0,717), duyarlılık %69, özgüllük %66,9 olarak hesaplanmıştır (Şekil 1).



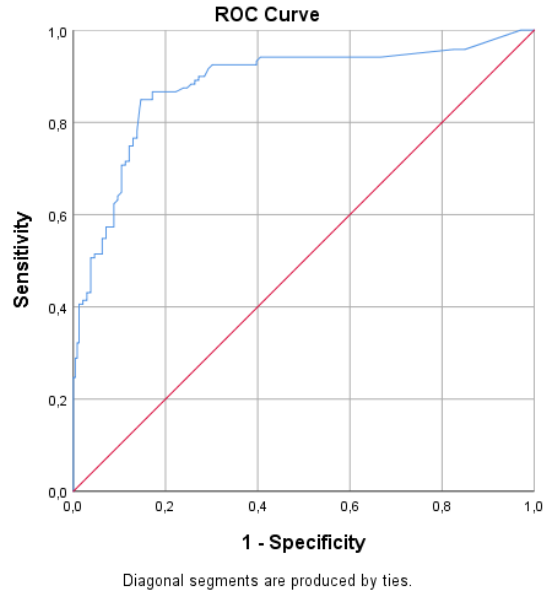
Şekil 1: Malign ve benign hastalar arası NLO için ROC Eğrisi (EAA: 0,717)

Histopatolojik tanısı malign olan hastaları (n=239) bir gruba alıp benign tanılı hastaları (n=239) ikinci gruba alıp kıyasladığımızda, bu iki gruptaki hastaların TLO değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Çalışmamızda yapılan ROC analizinde, TLO için 121,7143 değerini eşik değer olarak aldığımızda (EAA=0,736), duyarlılık %65,3, özgüllük %68,2 olarak hesaplanmıştır (Şekil 2)



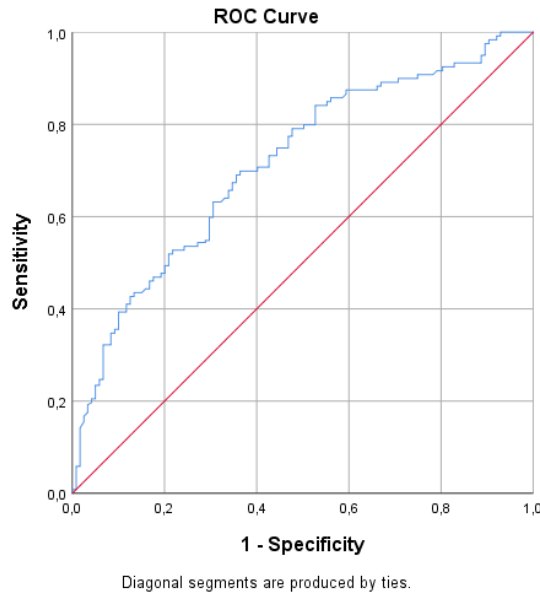
Şekil 2: Malign ve benign hastalar arası TLO için ROC Eğrisi (EAA: 0,736)

Histopatolojik tanısı malign olan hastaları (n=239) bir gruba alıp, benign tanıli hastaları (n=239) ikinci gruba alıp kıyasladığımızda, bu iki gruptaki hastaların CRP değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Çalışmamızda yapılan ROC analizinde, CRP için 2,5 değerini eşik değer olarak aldığımızda (EAA=0,883), duyarlılık %74,9, özgüllük %87,9 olarak hesaplanmıştır (Şekil 3).



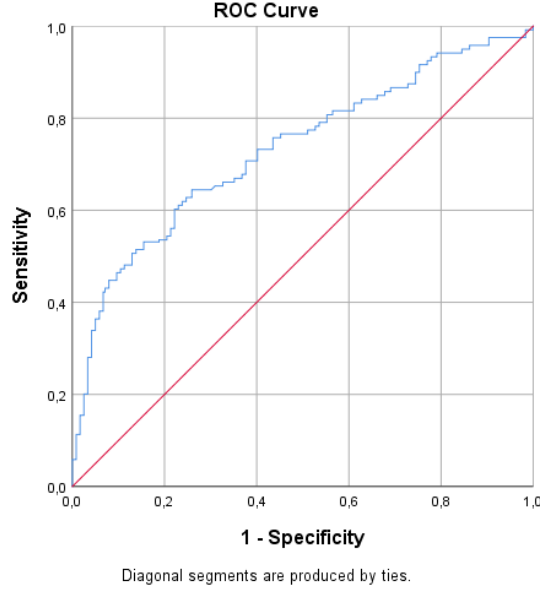
Şekil 3: Malign ve benign hastalar arası CRP için ROC Eğrisi (EAA: 0,883)

Histopatolojik tanısı malign olan hastaları (n=239) bir gruba alıp, normal kolonoskopili hastaları (n=239) ikinci gruba alıp kıyasladığımızda, bu iki gruptaki hastaların NLO değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Çalışmamızda yapılan ROC analizinde, NLO için 2,14 değerini eşik değer olarak aldığımızda (EAA=0,715), duyarlılık %69, özgüllük %64,4 olarak hesaplanmıştır (Şekil 4).



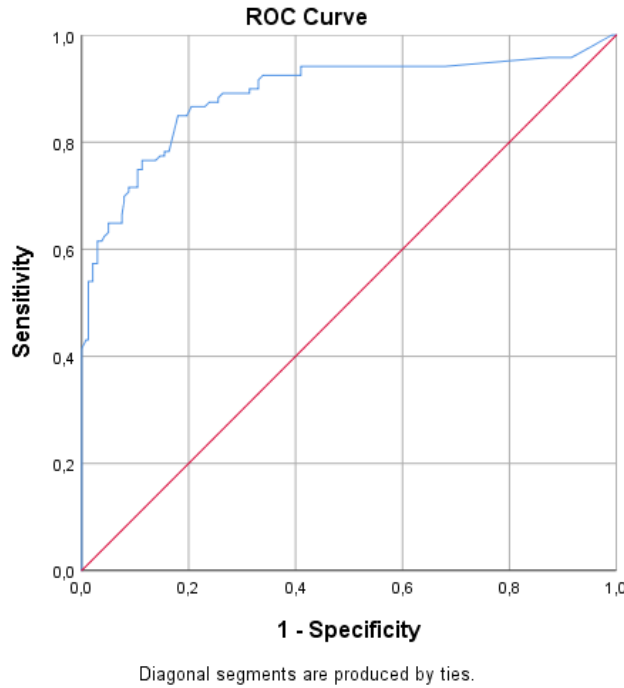
Şekil 4: Malign ve normal hastalar arası NLO için ROC Eğrisi (EAA: 0,715)

Histopatolojik tanısı malign olan hastaları (n=239) bir gruba alıp, normal kolonoskopili hastaları (n=239) ikinci gruba alıp kıyasladığımızda, bu iki gruptaki hastaların TLO değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Çalışmamızda yapılan ROC analizinde, TLO için 119,4722 değerini eşik değer olarak aldığımızda (EAA=0,732), duyarlılık %66,1, özgüllük %67,4 olarak hesaplanmıştır (Şekil 5).



Şekil 5: Malign ve normal hastalar arası TLO için ROC Eğrisi (EAA: 0,732)

Histopatolojik tanısı malign olan hastaları (n=239) bir gruba alıp, normal kolonoskopili hastaları (n=239) ikinci gruba alıp kıyasladığımızda, bu iki gruptaki hastaların CRP değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Çalışmamızda yapılan ROC analizinde, CRP için 2,75 değerini eşik değer olarak aldığımızda (EAA=0,89), duyarlılık %71,5, özgüllük %91,2 olarak hesaplanmıştır (Şekil 6).



Şekil 6: Malign ve normal hastalar arası CRP için ROC Eğrisi (EAA: 0,89)

## 5. TARTIŞMA

Bir çok kanser türünde olduğu gibi, kolon ve rektum kanserlerinde de, erken teşhisin, bu hastaların tedavi oranını iyileştirmede ve mortaliteyi azaltmada kayda değer etkisinin olduğu sonucuna varan çeşitli çalışmalar vardır (21,68). Özellikle gelişmiş ülkelerde yürütülen KRK tarama programları insidansı ve mortaliteyi düşürse de, dünya çapında daha genç insanlarda KRK insidansının artması, hala birçok zorluğun olduğunu göstermektedir. Her yıl yaklaşık 1,93 milyon yeni vakanın görüldüğü KRK'nın insidansı ile ilgili uzun süreli projeksiyonların çizildiği çalışmalar neticesinde, önümüzdeki yıllarda küresel çapta görülme sıklığının artacağıyla ilgili tahminler yapılmaktadır. Xi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmaya göre, 2040 yılında küresel yeni KRK vaka sayısının 3,2 milyona ulaşabileceği öngörülmektedir (69).

Bunun yanında tarama programlarına uyum konusunda da sorunlar olabilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir araştırmada, tarama için uygun olan Amerikalıların yaklaşık üçte birine tarama yapılmamıştır (70). Yine Amerika Birleşik Devletleri'ndeki başka bir araştırmada, KRK ölümlerinin tahmini olarak %46-63'ü, kaçırılan tarama muayenelerine atfedilmiştir (71). Bu nedenlerle, bir tarama stratejisinin etkinliği sadece tarama testi performans özelliklerine değil, aynı zamanda hasta uyumuna da bağlıdır. Bu olumsuz durumlara rağmen, KRK yükü gelişmiş ülkelerde, hali hazırda başarılı bir şekilde uygulanan mevcut tarama stratejileri ile azaltılmaktadır tarama yöntemlerinde yeniliklerin de gidişatı olumlu yönde değiştirebileceği aşikardır.

Kanser hücrelerinin oluşumu, çevre dokulara invazyonu veya yayılımı vücudun verdiği sistemik iltihabi yanıtla yakından ilişkilidir. Turner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, artmış NLO'nun, KRK hastalarındaki mortaliteyle doğrudan ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (72). Kang ve arkadaşları tarafından 783 KRK tanısı almış hastanın laboratuvar sonuçlarının, benzer yaş grubundaki 1232 sağlıklı kişinin sonuçlarıyla kıyaslandığı başka bir çalışmaya göre, NLO değerlerinin KRK tanılı grupta daha yüksek olduğu görülmüştür (73). Bizim de benzer yaş gruplarını kıyaslayarak yaptığımız çalışmamızda, benzer sonuçlar bulunmuştur.

Çalışmamız, hastane bilgi yönetim sisteminden toplanan kolonoskopi sonuçlarının, histopatolojik raporların ve hematolojik parametrelerin toplanması ve kıyaslanmasından oluşmaktadır. Hastaların kolonoskopi sonuçları ve tümör saptananların patoloji sonuçları dikkate alınarak normal kolonoskopi, benign lezyon ve malign lezyon olarak gruplama

yapıldığında bu 3 grubun yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,351).

Malign hastalarda ortalama nötrofil değeri  $5,34 \times 10^3 / \text{mm}^3$  ( $\pm 1,55 \times 10^3 / \text{mm}^3$ ), ortalama lenfosit değeri  $1,99 (\pm 0,8)$ , ortalama NLO değeri  $3,26 (\pm 1,94)$  ve ortalama TLO değeri  $169,37 (\pm 90,43)$  olarak hesaplanmıştır. Normal kolonoskopili gruba kıyasla malign hastalarda nötrofil değerlerinin arttığı görülmüştür (p<0,001). Lalosevic ve ark. tarafından ortalama yaşı  $61,63 (\pm 10,94)$  olan 300 KRK tanılı hastanın ve ortalama yaşı  $60,32 (\pm 12,21)$  300 sağlıklı bireyin laboratuvar verilerini kıyaslayan bir çalışmada, KRK tanılı hastalarda ortalama nötrofil değeri  $4,89 (\pm 2,43)$  bulunmuşken, bu değer sağlıklı bireylerde  $4,02 (\pm 1,55)$  olarak bulunmuştur. Çalışmada iki grubun yaşları arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (p>0,05). Çalışmamızla da uyumlu olan bu sonuca göre ortalama nötrofil değerinin, KRK tanılı hastalarda belirgin olarak yükseldiği görülmüştür (p<0,01) (74). Yine bu çalışmada, Lalosevic ve ark. tarafından sağlıklı grupta ortalama lenfosit değeri  $2,39 (\pm 0,76)$ , NLO değeri  $1,82 (\pm 0,83)$ , TLO değeri  $97,51 (\pm 31,67)$  olarak bulunurken, KRK grubunda ortalama lenfosit değeri  $1,52 (\pm 0,64)$ , NLO değeri  $4,80 (\pm 7,61)$ , TLO değeri  $221,63 (\pm 209,47)$  olarak saptanmıştır ve malign hastalardaki lenfosit değeri sağlıklı hastalara kıyasla belirgin olarak daha düşük bulunmuştur (p<0,01). Aynı şekilde NLO değeri 300 kişilik KRK tanılı grupta belirgin olarak daha yüksektir (p<0,01) ve TLO değeri de malign hasta grubunda belirgin olarak daha yüksektir (p<0,01). Araştırmamızda da, malign ve normal gruplar kıyaslandığında, Lalosevic ve ark. bulgularıyla uyumlu olarak, lenfosit değerinin malign grupta daha düşük olduğu (p<0,001), NLO ve TLO değerlerinin ise daha yüksek olduğu (p<0,001) görülmüştür. Zhou ve ark. tarafından yapılan başka bir araştırmada, 242'si KRK, 248'i adenomatöz polip, 262'si sağlıklı birey olmak üzere toplam 752 hastayla NLO değerlerinin kıyaslandığı bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada, lökosit sayısı, nötrofil oranı ve NLO en fazla KRK'deyken (sırasıyla p<0,001), en düşük de sağlıklı bireylerde bulunmuştur (sırasıyla p<0,001) Lenfosit oranı en yüksek sağlıklı grupta saptanırken, en düşük KRK tanılı hastalarda saptanmıştır (p<0,001) (75). Kılınçalp ve ark. tarafından, aralarında anlamlı yaş farkı olmayan 144 KRK tanılı hasta ve 143 sağlıklı kişi ile oluşturulmuş 2 grubun kıyaslandığı başka bir çalışmada, malign grupta NLO ortalaması  $6,1 (\pm 5,8)$ , TLO ortalaması  $230,5 (\pm 145,2)$ ; sağlıklı grupta NLO  $1,5 (\pm 0,4)$ , TLO  $106,3 (\pm 23,6)$  ve bulunmuştur (76). Malign grubun değerleri, 143 kişilik sağlıklı grubun ortalamasına göre belirgin yüksektir (sırasıyla p<0,001). Kılınçalp ve ark. tarafından bulunan TLO ortalamaları, araştırmamızdaki sonuç olan  $238,94 (\pm 64,92)$  ile örtüşmektedir (Tablo 9). ). Kulaksızoğlu ve ark. tarafından yapılan, 492 KRK hastası ve aynı yaş grubunda 327 kişilik sağlıklı kontrol

grubunun kıyaslandığı bir çalışmada, KRK hasta grubunda NLO ortalaması 2,85 ( $\pm 0,99$ ), TLO ortalaması 168,32 ( $\pm 89,94$ ) olarak bulunmuştur ve çalışmamızda da olduğu gibi, her iki değer de kontrol grubuna göre belirgin olarak artmıştır ( $p < 0,001$ ) (77).

Çalışmamızdaki malign tanılı hastaları, benign tanılılarla kıyasladığımızda yine, malign grupta, nötrofilin anlamlı olarak yükseldiği görülmüştür ( $p < 0,001$ ). Aynı şekilde malign grupta benign gruba göre NLO değerinin daha yüksek olduğu ( $p < 0,001$ ) ve lenfosit değerinin daha düşük olduğu bulunmuştur ( $p < 0,001$ ) ve yine malign grupta benign gruba göre TLO değerinin daha yüksek olduğu görülmüştür ( $p < 0,001$ ). Hu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, ortalama yaşı 54,76 ( $\pm 12,45$ ) olan 354 KRK tanılı hasta, ortalama yaşı 53,19 ( $\pm 13,11$ ) olan benign kolon tümörlü 108 hasta ve ortalama yaş 53,41 ( $\pm 6,84$ ) olan 123 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldı. KRK hastalarında lenfosit daha düşük bulunurken, trombosit ve TLO'nun benign tümör grubu ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde arttığı görülmüştür (sırasıyla  $p < 0,001$ ) (11).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 9427 kişi ile yapılan, sağlıklı bireylerde ortalama nötrofil, lenfosit ve NLO değerlerinin araştırıldığı bir çalışmada ortalama nötrofil değeri  $4,3 \times 10^3/\text{mm}^3$  olarak bulunmuştur ve topladığımız normal ve benign gruptaki hastaların parametreleri, bu çalışmayla uyumlu bulunmuştur. Aynı çalışmada ortalama lenfosit değeri  $2,1 \times 10^3/\text{mm}^3$  iken ortalama NLO değeri 2,15 olarak bulunmuştur ve bu oran yine topladığımız normal ve benign hastaların verileriyle uyumludur (78). Bulgularımız incelendiğinde, normal kolonoskopili hastaların nötrofil ortalaması ile, benign gruptaki hastaların nötrofil ortalaması arasında dikkate değer bir fark olmadığı görülmüştür ( $p = 0,892$ ). Normal grupta bakılan lenfosit değerlerinin ortalaması ile benign tanılı hastaların lenfosit değerleri kıyaslandığında da anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ( $p = 0,922$ ). Normal gruptaki ve benign tanılı hastaların trombosit ortalamaları kıyaslandığında da anlamlı bir sonuca ulaşılmamıştır ( $p = 0,496$ ). Normal gruptaki hastaların NLO değerlerinin ortalamasına baktığımızda, benign gruptaki hastalarla arasında yine anlamlı bir fark yoktur ( $p = 0,799$ ). Bu iki grup arasında aynı durum, TLO için de geçerlidir ( $p = 0,369$ ) (Tablo 9). Çalışmamızdan çıkan bu sonuçlar, yukarıda bahsettiğim, Zhou ve ark. tarafından yapılan çalışmayla örtüşmemektedir. Bizim bulgularımızın aksine o çalışmada, adenomatöz polip ve sağlıklı kişiler arasındaki nötrofil, lenfosit ve NLO değerleri arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla  $p < 0,05$ ) (75). Adenomatöz polip grubunda nötrofil ve NLO artmışken, lenfosit azalmış olarak bulunmuştur. Zhou'nun çalışmasında, benign grubun yaş ortancası sağlıklı gruptan yüksektir. Benign hastaların yaş ortancası  $61 \pm 10,4$  yıl iken (29-83), sağlıklı bireylerin yaş ortalaması  $57 \pm 11,6$  (22-91)'dir. NLO'nun yaşla birlikte arttığını

gösteren çalışmalar mevcuttur. Li ve ark. tarafından yapılan bir çalışma grubunda, NLO'nun en düşük 20 yaş altında olduğu görülmüş ve çalışmadaki her 10 yıllık yaş ilerlemesiyle giderek artarak, en yüksek değerlere 70 yaş üstünde çıktığı gösterilmiştir. Yaşla birlikte lenfosit sayısında düşmenin bu durumda rol oynadığı bulunmuştur (79). Aydın ve ark. tarafından 71897 laboratuvar ölçüm sonucunun dahil edildiği bir çalışmada, NLO değerinin yaşla birlikte arttığı görülmüştür (80). Bu bilgiler ışığında Zhou'nun çalışmasıyla bizim çalışmamız arasındaki bu farkın hasta grupları arasındaki yaş farkına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Kanseri erken teşhis etmede kullanılabilirliği araştırılan bir başka gösterge de serum CRP değeridir. İnflamasyonun belirteçlerinden biri olan CRP'nin serum değerinin bir çok kanserde yükseldiğini gösteren çok sayıda çalışma ve bu çalışmaları derleyen meta analizler mevcuttur (81). Zhu ve ark. tarafından 420,964 kişiyle yapılan prospektif bir çalışmada, CRP yüksekliği ve genel kanserler arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Aynı zamanda bu çalışmada baş boyun, akciğer, karaciğer, meme, pankreas, böbrek, santral sinir sistemi kanserleri, non-Hodgkin lenfoma, kronik lenfositik lösemi ve KRK, CRP ile ilişkili bulunmuştur (82). Plazma CRP konsantrasyonlarının kolon kanseri gelişen kişilerde yüksek olması, ortalama riskli bireylerde kolon kanseri gelişimine yönelik bir risk faktörü olarak inflamasyon hipotezini desteklemektedir. Yapılan bir çalışmada CRP değerlerinin KRK hastalarında yükseldiği ve bu yüksekliğin, lenf nodu metastası ve tümörün büyüklüğüyle doğru orantılı olduğu söylenmiştir (83). Nikiteas ve ark. tarafından Yunanistan'da yapılan bir çalışmada yine CRP değerlerinin KRK hastalarında, kontrol grubundan daha yüksek olduğu görülmüştür (84).

Çalışmamızda, malign, benign ve normal kolonoskopili hastaların CRP verilerini incelediğimizde, malign hasta grubunda ortalama CRP değeri  $11,74(\pm 15,77)$  olarak bulunmuşken, normal kolonoskopili grupta  $1,00(\pm 1,1)$ , benign tanı grubunda ise  $1,16(\pm 1,93)$  bulunmuştur ve malign tanı hastalarda CRP değerinin normal gruba göre belirgin olarak arttığı görülmüştür ( $p<0,001$ ). Bu değer benign tanı grubuna göre de belirgin olarak yüksektir ( $p<0,001$ ). Erlinger ve ark. tarafından yapılan 22887 kişinin dahil edildiği prospektif bir çalışmada, plazma CRP konsantrasyonlarının kolon kanseri geliştiren kişilerde daha yüksek olduğu ve kolon kanseri riskinin CRP'nin en yüksek çeyreğindeki kişilerde, en düşük çeyrekteki kişilere göre belirgin artmış olduğu saptanmıştır ( $p=0,002$ ). Aynı çalışmada rektal kanserli hastaların CRP konsantrasyonları, kontrol grubundan anlamlı olarak farklı bulunmamıştır ( $p=0,32$ ) (85). CRP'nin, kolon kanserlerinde olduğu gibi, rektum kanseriyle pozitif ilişkisinin olmaması başka çalışmalarda da gösterilmiştir. Aleksandrova ve ark.

tarafından yürütülen 9 ülkeden 520 binden fazla kişinin katıldığı, Avrupa Prospektif Kanser ve Beslenme Araştırması (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition / EPIC) çalışmasında, kolon kanseri ile CRP değerleri arasındaki ilişki anlamlıyken ( $p=0,01$ ), rektum kanseri ile anlamlı ilişki göstermemiştir ( $p=0,9$ ) (86).

İnflamasyonun göstergelerinden bir diğeri olan TLO'nun, kolon kanseri prognozuyla ilişkili olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur. Chen ve ark. daha düşük TLO ve NLO'nun, KRK'de daha yüksek sağ kalım oranlarıyla ilişkisini ortaya koymuştur (87). Yine Emir ve ark. tarafından, kolorektal polipli 100 hasta, kolorektal kanserli 118 hasta ve 124 sağlıklı kişi ile yapılan bir çalışmada, TLO'nun klinik önemi araştırılmıştır ve KRK tanılı hastaların TLO değerlerinin kolorektal polipli ve sağlıklı olan kişilere göre önemli ölçüde yüksek olduğu bulunmuştur (88). Emir ve ark. yaptığı bu çalışmada, bizim araştırmamızda olduğu gibi, malign, benign ve normal kolonoskopili 3 ayrı grup oluşturulmuş ve laboratuvar parametreleri kıyaslanmıştır.

Malign ve benign hasta gruplarında kendi aralarında, malign ve normal hasta gruplarında kendi aralarında olacak şekilde, NLO, TLO ve CRP için ayrı ayrı bakılan ROC eğrisi analizlerine göre her bir değer için ayrı ayrı eşik değer belirlenmiştir. Malign ve benign hasta grupları arasında, KRK için, NLO optimum eşik değer 2,14 olarak alındığında, duyarlılık %69, özgüllük %66,9 olarak hesaplanmıştır. Bu iki grupta TLO optimum eşik değer 121,71 alındığında, duyarlılık %65,3, özgüllük %68,2 olarak bulunmuştur. Aynı gruplarda CRP optimum eşik değer 2,5 olarak alındığında, duyarlılık %74,9, özgüllük %87,9 olarak hesaplanmıştır.

Malign ve normal kolonoskopili hasta grupları arasında, KRK için, NLO optimum eşik değer 2,14 olarak alındığında, duyarlılık %69, özgüllük %64,4 olarak hesaplanmıştır. Bu iki grupta TLO optimum eşik değer 119,47 alındığında, duyarlılık %66,1, özgüllük %67,4 olarak bulunmuştur. Aynı gruplarda CRP optimum eşik değer 2,75 olarak alındığında, duyarlılık %71,5, özgüllük %91,2 olarak hesaplanmıştır.

Yine yukarıda bahsettiğim Emir ve ark. yaptığı çalışmada; NLO için eşik değer 2,39, TLO için eşik değer 143,74 olarak bulunmuştur (88). Hu ve ark. tarafından, 354 KRK tanılı, 108 benign kolonik tümörlü ve 123 sağlıklı kişi ile yapılan bir araştırmada, TLO için eşik değer 136,85 alındığında, duyarlılık %61,86, özgüllük %75 olarak bulunmuştur (11). Başka bir çalışmada NLO için eşik değer 2,24 olarak bulunmuştur (89). Li ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada NLO için eşik değer 1,81 olarak alındığında duyarlılık %69,13, özgüllük %65,21

olarak bulunmuşken, TLO için eşik değeri 128,03 alındığında, duyarlılık %57,23, özgüllük %85,39 bulunmuştur (90).

Çalışmamızda malign hastaların hepsinin histopatolojik tanısı adenokarsinomdur ancak benign hasta gruplarında tubuler adenom, tubulovillöz adenom ve non-neoplastik polip sonuçları bulunmuştur. Bu 4 grup kıyaslandığında yaşları arasında belirgin fark saptanmamıştır ( $p=0,46$ ). Adenokarsinom grubundaki hastalar sırasıyla non-neoplastik polip, tubuler adenom ve tubulovillöz adenom gruplarındaki hastalarla ayrı ayrı kıyaslandığında, adenokarsinom grubunda nötrofil, trombosit, NLO ve TLO ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde belirgin daha yüksek, lenfosit değerlerinin de belirgin daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Adenokarsinom ve bu 3 grubun ayrı ayrı kıyaslamasında yaşlar arasındaki fark önemsiz olarak bulunmuştur (Tablo 11).

Non-neoplastik polip ve tubuler adenom tanılı hastalar kendi aralarında kıyaslandığında, nötrofil, lenfosit, trombosit, CRP, NLO ve TLO değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Non-neoplastik polip ve tubulovillöz tanılı hastalar kıyaslandığında da, nötrofil, lenfosit, trombosit, CRP, NLO ve TLO değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 12). Tubuler adenom ve tubulovillöz adenom grupları arası kıyaslamada nötrofil, lenfosit, trombosit, CRP, NLO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir fakat TLO değerleri arasındaki fark anlamlı olarak bulunmuştur ( $p=0,006$ ) (Tablo 13). Bu bulgu Chen ve ark. tarafından kolorektal polipli 172 hastayla yapılan çalışmayla tam olarak örtüşmemektedir. Chen ve ark. çalışmalarında, tubuler adenom grubunda CRP değerlerinin tubulovillöz adenoma göre belirgin olarak daha yüksek olduğunu bulmuşken, biz çalışmamızda böyle bir sonuca ulaşmadık. Fakat Chen ve ark. çalışmalarıyla uyumlu bir şekilde, tubuler adenomdaki TLO değerleri, tubulovillöz adenoma göre anlamlı olarak artmıştır (91).

Benign tanılı ve normal kolonoskopili hastalar NLO, TLO ve CRP değerleri açısından kıyaslandığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Yukarıda bahsettiğim Emir ve ark. tarafından yapılan çalışmada da, sonuçlarımızla uyumlu olarak, normal ve benign hasta grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durumun sebebi olarak, tümör mikroçevresinin, malign tümörlerdeki gibi, benign tümörlerin gelişmesinden ve büyümesinden sorumlu olarak görülmemesi ve benign tümörlerde, malign tümörlerdeki gibi bir iltihabi yanıtın olmaması gösterilebilir (92).

### **Çalışmanın Kısıtlılıkları**

Çalışmada kullanılan veriler hastane bilgi yönetim sisteminde geriye dönük olarak toplandığından, hastalarla birebir görüşülmemiştir ve laboratuvar sonuçlarını etkileyebilecek o andaki şikayetleri, semptomları ve muayene bulguları ile alakalı bilgiler kısıtlıdır.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, bir eğitim ve araştırma hastanesine ayaktan başvuran hastalarda, NLO, TLO ve CRP değerlerinin, KRK ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. Bu nedenle, 422'si erkek, 295'i kadın toplam 717 hastanın, kolonoskopi sonuçlarını, yapıldıysa biyopsi sonuçlarını ve kolonoskopi öncesinde bakılmış olan nötrofil, trombosit, lenfosit ve CRP değerlerini kaydettik, NLO ve TLO değerlerini hesapladık. Hastalarımızı normal kolonoskopili, benign ve malign tümörlüler olmak üzere üç ana gruba böldük ve tümör saptanan hastaları da histopatolojik tanılarına göre 4 gruba ayırdık. Malign hastaların hepsinin tanısı adenokarsinomdu ve tüm adenokarsinom hastalarını, ayrı ayrı olarak diğer gruplarla kıyasladık.

Malign tümörlüler ile normal kolonoskopili hastaların kıyaslamasında, NLO, TLO ve CRP değerlerinin malign hasta grubunda belirgin olarak arttığını gördük. Bu grupta nötrofil ve trombosit sayıları da artmışken, lenfosit sayıları normal gruba göre düşüktü.

Malign tümörlüler ile benign tanıli hastaların karşılaştırılmasında yine NLO, TLO ve CRP değerlerinin malign hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gördük ve yine nötrofil ve trombosit sayılarının yükselmiş, lenfosit sayılarının da benign gruba göre daha düşük olduğunu gördük.

Aynı sonuçları, adenokarsinom ile benign tümör alt tiplerinin tek tek kıyaslanmasında da gördük. Fakat normal kolonoskopili hastalarla benign tanıli hastaların NLO, TLO ve CRP, aynı zamanda nötrofil, trombosit ve lenfosit değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Yapılan ROC analizinde, malign ile normal kolonoskopili, ve malign ile benign tanıli hastaların NLO, TLO ve CRP parametreleri için eşik değerler oluşturduk bu eşik değerlerin duyarlılıkları düşük olduğu için tarama açısından kullanıma uygun olmayabileceği sonucuna vardık.

Sonuç olarak; bulgularımızın yapılan diğer bir çok çalışmayla da uyumlu olmasından dolayı, birinci basamak sağlık hizmeti veren kuruluşlar dahil bir çok merkezde çalışılabilecek CRP ve tam kan sayımında bakılacak nötrofil, trombosit, lenfosit parametreleriyle hesaplanan NLO ve TLO değerlerinin, KRK ile ilişkisinin olabileceğini saptadık.

Bu ilişki göz önünde bulundurularak KRK ön tanısı ve erken tanı için hastalarda bakılacak olan bu değerlerin, sistemik inflamatuvar yanıtı göstermede birinci basamak hekimleri için önemli bir yol gösterici olduğunu ve KRK tarama yöntemlerini destekleyebileceğini ve

belki de GGK bakılmayan şartlarda, semptom sorgulamasının yanında yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

Yoğun poliklinik şartları göz önünde bulundurulduğunda, her hasta için NLO ve TLO oranlarını hesaplamak süre açısından sorun oluşturabileceği için, NLO ve TLO değerlerinin, hemogram sonuçlarındaki diğer parametrelerle birlikte hazır yer almasının, hekime yardımcı olabileceği görüşündeyiz.



## 7. KAYNAKLAR

1. What Is Colorectal Cancer? | CDC.  
[https://www.cdc.gov/cancer/colorectal/basic\\_info/what-is-colorectal-cancer.htm](https://www.cdc.gov/cancer/colorectal/basic_info/what-is-colorectal-cancer.htm).  
Accessed March 2, 2023.
2. 2017 Yılı Türkiye Kanser İstatistikleri. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri/yillar/2017-turkiye-kanser-i-istatistikleri.html>. Accessed March 2, 2023.
3. Cancer. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Accessed March 3, 2023.
4. Lee CS, Ronan L, O'Morain C, McNamara D. Screening for colorectal cancer: what fits best? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;6(3):301-312.  
doi:10.1586/EGH.12.12.
5. Kolorektal Kanser Tarama Programı Ulusal Standartları.  
<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/kolorektal-kanser-tarama-program%C4%B1-ulusal-standartlar%C4%B1.html>. Accessed March 3, 2023.
6. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-674. doi:10.1016/J.CELL.2011.02.013.
7. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5-14.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11723675/>. Accessed March 4, 2023.
8. Gregory AD, Houghton AMG. Tumor-associated neutrophils: new targets for cancer therapy. *Cancer Res*. 2011;71(7):2411-2416. doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-2583.
9. Sierko E, Wojtukiewicz MZ. Platelets and angiogenesis in malignancy. *Semin Thromb Hemost*. 2004;30(1):95-108. doi:10.1055/S-2004-822974.
10. Dolan RD, Lim J, McSorley ST, Horgan PG, McMillan DC. The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with operable cancer: Systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1). doi:10.1038/S41598-017-16955-5.
11. Hu Z, Tan S, Chen S, et al. Diagnostic value of hematological parameters platelet to lymphocyte ratio and hemoglobin to platelet ratio in patients with colon cancer. *Clin Chim Acta*. 2020;501:48-52. doi:10.1016/J.CCA.2019.11.036.
12. Guthrie GJK, Charles KA, Roxburgh CSD, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88(1):218-230.  
doi:10.1016/J.CRITREVONC.2013.03.010.
13. NCI Thesaurus.  
[https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/ConceptReport.jsp?dictionary=NCI\\_Thesaurus&version=23.02d&ns=ncit&code=C2953&key=n1694543367&b=1&n=null](https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/ConceptReport.jsp?dictionary=NCI_Thesaurus&version=23.02d&ns=ncit&code=C2953&key=n1694543367&b=1&n=null). Accessed March 4, 2023.

14. Rubio CA, Jaramillo E, Lindblom A, Fogt F. Classification of colorectal polyps: guidelines for the endoscopist. *Endoscopy*. 2002;34(3):226-236. doi:10.1055/S-2002-20296.
15. GÖRAL Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı V. Güncel Gastroenteroloji Kolorektal Polipler ve Polipozis Sendromları.
16. Zuber M, Harder F. Benign tumors of the colon and rectum. 2001. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6994/>. Accessed March 5, 2023.
17. Carlsson G, Petrelli NJ, Nava H, Herrera L, Mittelman A. The value of colonoscopic surveillance after curative resection for colorectal cancer or synchronous adenomatous polyps. *Arch Surg*. 1987;122(11):1261-1263. doi:10.1001/ARCHSURG.1987.01400230047008.
18. Heitman SJ, Ronksley PE, Hilsden RJ, Manns BJ, Rostom A, Hemmelgarn BR. Prevalence of adenomas and colorectal cancer in average risk individuals: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(12):1272-1278. doi:10.1016/J.CGH.2009.05.032.
19. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, et al. The National Polyp Study Patient and Polyp Characteristics Associated With High-Grade Dysplasia in Colorectal Adenomas.
20. Lewandowska A, Rudzki G, Lewandowski T, Strykowska-Góra A, Rudzki S. Title: Risk Factors for the Diagnosis of Colorectal Cancer. *Cancer Control*. 2022;29:1-15. doi:10.1177/10732748211056692.
21. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin*. 2008;58(3):130-160. doi:10.3322/CA.2007.0018.
22. Global Cancer Observatory. <https://gco.iarc.fr/>. Accessed March 6, 2023.
23. GCO - SURVCAN. <https://gco.iarc.fr/survival/survcn/>. Accessed March 6, 2023.
24. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/CAAC.21492.
25. Schoen RE, Razzak A, Yu KJ, et al. Incidence and mortality of colorectal cancer in individuals with a family history of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1438-1445.e1. doi:10.1053/J.GASTRO.2015.07.055.
26. Czene K, Lichtenstein P, Hemminki K. Environmental and heritable causes of cancer among 9.6 million individuals in the Swedish Family-Cancer Database. *Int J Cancer*. 2002;99(2):260-266. doi:10.1002/IJC.10332.

27. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med.* 1992;326(10):658-662. doi:10.1056/NEJM199203053261002.
28. A E, C H, M Z, HO A. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med.* 1990;323(18):7-8. doi:10.1056/NEJM199011013231802.
29. Olén O, Erichsen R, Sachs MC, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study. *Lancet.* 2020;395(10218):123-131. doi:10.1016/S0140-6736(19)32545-0.
30. Olén O, Erichsen R, Sachs MC, et al. Colorectal cancer in Crohn's disease: a Scandinavian population-based cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(5):475-484. doi:10.1016/S2468-1253(20)30005-4.
31. Karahalios A, English DR, Simpson JA. Weight change and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2015;181(11):832-845. doi:10.1093/AJE/KWU357.
32. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(22):1679-1687. doi:10.1093/JNCI/DJI375.
33. World Health Organization. *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention.* Vol 199. IARC; 2020. ISBN:978-92-832-0447-3.
34. Johnston BC, Zeraatkar D, Han MA, et al. Unprocessed Red Meat and Processed Meat Consumption: Dietary Guideline Recommendations From the Nutritional Recommendations (NutriRECS) Consortium. *Ann Intern Med.* 2019;171(10):756-764. doi:10.7326/M19-1621.
35. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300(23):2765-2778. doi:10.1001/JAMA.2008.839.
36. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2008;134(2). doi:10.1053/J.GASTRO.2007.11.007.
37. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol.* 2011;22(9):1958-1972. doi:10.1093/ANNONC/MDQ653.
38. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, et al. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: A cohort study. *Ann Intern Med.* 2012;156(11):757-766. doi:10.7326/0003-4819-156-11-201206050-00002.
39. Rombouts AJM, Hugen N, Elferink MAG, Poortmans PMP, Nagtegaal ID, de Wilt JHW. Increased risk for second primary rectal cancer after pelvic radiation therapy. *Eur J Cancer.* 2020;124:142-151. doi:10.1016/J.EJCA.2019.10.022.

40. Lewandowska A, Rudzki G, Lewandowski T, Strykowska-Góra A, Rudzki S. Title: Risk Factors for the Diagnosis of Colorectal Cancer. *Cancer Control*. 2022;29:1-15. doi:10.1177/10732748211056692.
41. Boyle T, Keegel T, Bull F, Heyworth J, Fritschi L. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(20):1548-1561. doi:10.1093/JNCI/DJS354.
42. Bingham SA, Day NE, Luben R, et al. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): An observational study. *Lancet*. 2003;361(9368):1496-1501. doi:10.1016/S0140-6736(03)13174-1.
43. Peters U, Sinha R, Chatterjee N, et al. Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. *Lancet*. 2003;361(9368):1491-1495. doi:10.1016/S0140-6736(03)13173-X.
44. Dubé C, Rostom A, Lewin G, et al. The use of aspirin for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2007;146(5):365-375. doi:10.7326/0003-4819-146-5-200703060-00009.
45. Rostom A, Dubé C, Lewin G, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2007;146(5):376-389. doi:10.7326/0003-4819-146-5-200703060-00010.
46. Colorectal Cancer Signs and Symptoms | Signs of Colorectal Cancer. <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-and-symptoms.html>. Accessed March 8, 2023.
47. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(10):3039-3045. doi:10.1111/J.1572-0241.1999.01454.X.
48. Thompson MR, O'Leary DP, Flashman K, Asiimwe A, Ellis BG, Senapati A. Clinical assessment to determine the risk of bowel cancer using Symptoms, Age, Mass and Iron deficiency anaemia (SAMI). *Br J Surg*. 2017;104(10):1393-1404. doi:10.1002/BJS.10573.
49. Schreuders EH, Ruco A, Rabeneck L, et al. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. *Gut*. 2015;64(10):1637-1649. doi:10.1136/GUTJNL-2014-309086.
50. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014;383(9927):1490-1502. doi:10.1016/S0140-6736(13)61649-9.
51. Liu Z, Zhang Y, Niu Y, et al. A systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic serum biomarkers of colorectal cancer. *PLoS One*. 2014;9(8). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0103910.

52. Okada M, Nishio W, Sakamoto T, et al. Effect of histologic type and smoking status on interpretation of serum carcinoembryonic antigen value in non-small cell lung carcinoma. *Annals of Thoracic Surgery*. 2004;78(3):1004-1009. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.03.019.
53. Vikram R, Iyer RB. PET/CT imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of colorectal cancer. *Cancer Imaging*. 2008;8(Spec Iss A):S46. doi:10.1102/1470-7330.2008.9009.
54. Riihimaki M, Hemminki A, Sundquist J, Hemminki K. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Sci Rep*. 2016;6. doi:10.1038/SREP29765.
55. Haraldsdottir S, Einarsdottir HM, Smaradottir A, Gunnlaugsson A, Halfdanarson TR. Colorectal cancer-review. *Laeknabladid*. 2014;100(2):75-83. doi:10.17992/LBL.2014.02.531.
56. Chau I, Cunningham D. Adjuvant therapy in colon cancer--what, when and how? *Ann Oncol*. 2006;17(9):1347-1359. doi:10.1093/ANNONC/MDL029.
57. Biller LH, Schrag D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review. *JAMA*. 2021;325(7):669-685. doi:10.1001/JAMA.2021.0106.
58. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001;357(9255):539-545. doi:10.1016/S0140-6736(00)04046-0.
59. Flier JS, Underhill LH, Dvorak HF. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med*. 1986;315(26):1650-1659. doi:10.1056/NEJM198612253152606.
60. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):436-444. doi:10.1038/NATURE07205.
61. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(3):857-863. doi:10.1164/AJRCCM.159.3.9805087.
62. Chen ZY, Raghav K, Lieu CH, et al. Cytokine profile and prognostic significance of high neutrophil-lymphocyte ratio in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2015;112(6):1088. doi:10.1038/BJC.2015.61.
63. Hart PC, Rajab IM, Alebraheem M, Potempa LA. C-Reactive Protein and Cancer—Diagnostic and Therapeutic Insights. *Front Immunol*. 2020;11. doi:10.3389/FIMMU.2020.595835.
64. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure*. 1999;7(2):169-177. doi:10.1016/S0969-2126(99)80023-9.
65. Actor JK. Cells and Organs of the Immune System. *Elsevier's Integrated Review Immunology and Microbiology*. January 2012:7-16. doi:10.1016/B978-0-323-07447-6.00002-8.

66. Laki K. OUR ANCIENT HERITAGE IN BLOOD CLOTTING AND SOME OF ITS CONSEQUENCES. *Ann N Y Acad Sci.* 1972;202(1):297-307. doi:10.1111/J.1749-6632.1972.TB16342.X.
67. Charles A Janeway J, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. Immunobiology. *Immunobiology.* 2001;(14102):1-10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10757/>. Accessed March 9, 2023.
68. Vychytilova-Faltejskova P, Radova L, Sachlova M, et al. Serum-based microRNA signatures in early diagnosis and prognosis prediction of colon cancer. *Carcinogenesis.* 2016;37(10):941-950. doi:10.1093/CARCIN/BGW078.
69. Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Transl Oncol.* 2021;14(10):101174. doi:10.1016/J.TRANON.2021.101174.
70. White A, Thompson TD, White MC, et al. Cancer Screening Test Use — United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(8):201-206. doi:10.15585/mmwr.mm6608a1.
71. Meester RGS, Doubeni CA, Lansdorp-Vogelaar I, et al. Colorectal cancer deaths attributable to nonuse of screening in the United States. *Ann Epidemiol.* 2015;25(3):208-213.e1. doi:10.1016/J.ANNEPIDEM.2014.11.011.
72. Turner N, Wong HL, Templeton A, et al. Analysis of local chronic inflammatory cell infiltrate combined with systemic inflammation improves prognostication in stage II colon cancer independent of standard clinicopathologic criteria. *Int J Cancer.* 2016;138(3):671-678. doi:10.1002/IJC.29805.
73. Kang Y, Zhu X, Lin Z, et al. Compare the Diagnostic and Prognostic Value of MLR, NLR and PLR in CRC Patients. *Clin Lab.* 2021;67(9):2003-2009. doi:10.7754/CLIN.LAB.2021.201130.
74. Stojkovic Lalosevic M, Pavlovic Markovic A, Stankovic S, et al. Combined Diagnostic Efficacy of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR), and Mean Platelet Volume (MPV) as Biomarkers of Systemic Inflammation in the Diagnosis of Colorectal Cancer. *Dis Markers.* 2019;2019:6036979. doi:10.1155/2019/6036979.
75. Zhou WW, Chu YP, An GY. Significant difference of neutrophil-lymphocyte ratio between colorectal cancer, adenomatous polyp and healthy people. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(23):5386-5391. doi:10.26355/EURREV\_201712\_13924.
76. Kilincalp S, Çoban Ş, Akinci H, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as potential biomarkers for early detection and monitoring of colorectal adenocarcinoma. *European Journal of Cancer Prevention.* 2015;24(4):328-333. doi:10.1097/CEJ.0000000000000092.
77. Kulaksizoğlu S, Arduçoğlu Merter A, Eğitim ve Araştırma Hastanesi A, Biyokimya Bölümü K. Kolorektal Kanser Hastalarında Nötrofil/Lenfosit, Trombosit/Lenfosit ve Trombosit Büyük Hücre Oranı Değerlerinin Tanıdaki Yeri. <http://www.fusabil.org>. Accessed March 10, 2023.

78. Azab B, Camacho-Rivera M, Taioli E. Average Values and Racial Differences of Neutrophil Lymphocyte Ratio among a Nationally Representative Sample of United States Subjects. *PLoS One*. 2014;9(11):e112361. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0112361.
79. Li J, Chen Q, Luo X, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Positively Correlates to Age in Healthy Population. *J Clin Lab Anal*. 2015;29(6):437. doi:10.1002/JCLA.21791.
80. Farklı yaş gruplarında nötrofil/lenfosit oranı referans aralıkları | TRDizin. <https://search.trdizin.gov.tr/tr/yayin/detay/262785>. Accessed March 10, 2023.
81. Boffetta P. Exploring a cancer biomarker: the example of C-reactive protein. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(3):142-143. doi:10.1093/JNCI/DJP511.
82. Zhu M, Ma Z, Zhang X, et al. C-reactive protein and cancer risk: a pan-cancer study of prospective cohort and Mendelian randomization analysis. *BMC Med*. 2022;20(1):1-13. doi:10.1186/S12916-022-02506-X/FIGURES/3.
83. Łukaszewicz-zajac M, Mroczko B. Circulating Biomarkers of Colorectal Cancer (CRC)—Their Utility in Diagnosis and Prognosis. *Journal of Clinical Medicine 2021, Vol 10, Page 2391*. 2021;10(11):2391. doi:10.3390/JCM10112391.
84. Nikiteas NI, Tzanakis N, Gazouli M, Rallis G, Daniilidis K, Theodoropoulos G. Serum IL-6, TNF $\alpha$  and CRP levels in Greek colorectal cancer patients: Prognostic implications. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2005;11(11):1639. doi:10.3748/WJG.V11.I11.1639.
85. Erlinger TP, Platz EA, Rifai N, Helzlsouer KJ. C-reactive protein and the risk of incident colorectal cancer. *JAMA*. 2004;291(5):585-590. doi:10.1001/JAMA.291.5.585.
86. Aleksandrova K, Jenab M, Boeing H, et al. Original Contribution Circulating C-Reactive Protein Concentrations and Risks of Colon and Rectal Cancer: A Nested Case-Control Study Within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. 172(4). doi:10.1093/aje/kwq135.
87. Chen JH, Zhai ET, Yuan YJ, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2017;23(34):6261-6272. doi:10.3748/WJG.V23.I34.6261.
88. Emir S, Aydin M, Can G, et al. Comparison of colorectal neoplastic polyps and adenocarcinoma with regard to NLR and PLR.
89. Hayama T, Ozawa T, Tsukamoto M, et al. Predicting Overall Survival Using Preoperative Nutritional and Inflammation Status for Colorectal Cancer. *In Vivo (Brooklyn)*. 2022;36(1):450. doi:10.21873/INVIVO.12724.
90. Li X, Guo D, Chu L, et al. Potential Diagnostic Value Of Combining Inflammatory Cell Ratios With Carcinoembryonic Antigen For Colorectal Cancer. *Cancer Manag Res*. 2019;11:9631. doi:10.2147/CMAR.S222756.

91. Chen R, Wang L, Zhao Q, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio and C-reactive protein as markers for colorectal polyp histological type. *BMC Cancer*. 2021;21(1):1-8. doi:10.1186/S12885-021-08221-9/TABLES/3.
92. Wang J-J, Lei K-F, Han F. Tumor microenvironment: recent advances in various cancer treatments.

