

T. C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**KOLON KANSERİ TANILI HASTALARDA MIYELOID KÖKENLİ BASKILAYICI
HÜCRE (MDSC) ORANLARININ ARAŞTIRILMASI**

DR. BURAK ALPARSLAN AKBAY

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2025

T. C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**KOLON KANSERİ TANILI HASTALARDA MIYELOID KÖKENLİ BASKILAYICI
HÜCRE (MDSC) ORANLARININ ARAŞTIRILMASI**

DR. BURAK ALPARSLAN AKBAY

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR. CELALETTİN VATANSEV

İKİNCİ DANIŞMAN

DR. MEHMET ALİ KARASELEK

KONYA, 2025

TEŞEKKÜR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'ndaki asistanlık eğitimim boyunca cerrahi sanatının inceliklerini bize aktaran, her türlü bilgi ve becerilerini bizden esirgemeyen başta tez danışmanlarım Prof .Dr.Celalettin Vatansev ve Dr.Öğ.Üy.Mehmet Ali Karaselek olmak üzere Prof.Dr.Şakir TEKİN, Prof.Dr.Süleyman Şakir TAVLI, Prof.Dr.Mehmet Metin BELVİRANLI, Prof.Dr.FarukAKSOY, Prof.Dr.Ahmet TEKİN, Prof.Dr.Mehmet ERİKOĞLU, Prof.Dr.Tevfik KÜÇÜKKARTALLAR, Prof.Dr.Murat ÇAKIR, Doç.Dr.Mehmet Aykut YILDIRIM, Doç.Dr.Mustafa ŞENTÜRK, Doç.Dr.Selman ALKAN, Dr.Öğr.Üy.Alper VARMAN, Dr.Öğr.Üy.ÖmerKişi Dr.Öğr.Üy.Arslan Hasan Kocamaz'a, tezin çeşitli aşamalarında yardımları sonucu büyük mesafe kaydetmemde emeği olan Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı öğretim üyesi Dr.Öğr.Üy.Mehmet Ali Karakselek'e ve asistanlık süreci boyunca çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire, personel ve sekreter arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca olduğu gibi asistanlık sürecinde de benden hiçbir desteği esirgemeyen, sevgilerini her zaman hissettiren başta anneme babama ve kardeşime olmak üzere tüm aile üyelerime,

Fakülte hayatım ve sonrasındaki asistanlık sürecimde her zaman destek olan, iyi günde ve kötü günde, hastalıkta ve sağlıkta hayatı paylaşmaktan mutluluk duyduğum değerli eşime

En kalbi ve samimi duygularıyla teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

KOLON KANSERİ TANILI HASTALARDA MİYELOID KÖKENLİ BASKILAYICI HÜCRE (MDSC) ORANLARININ ARAŞTIRILMASI

DR. BURAK ALPARSLAN AKBAY

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2025

Amaç: Kanser, 21. yüzyılda artan görülme sıklığı ve ölüm oranlarıyla küresel çapta önemli bir sağlık problemi haline gelmiştir.(1). Amerika Birleşik Devletleri'nde kolorektal kanser (CRC), hem erkek hem kadın popülasyonlarında en yaygın üçüncü malignite olarak görülmekte olup, yeni kanser vakalarının yaklaşık %8'ini oluşturmaktadır.(2) Kolorektal kanserlerin standart tedavi algoritması, orta ve yüksek riskli vakalarda cerrahi rezeksiyonun ardından uygulanan adjuvan kemoterapiyi kapsamaktadır.(3) Ancak adjuvan tedaviye rağmen, hastaların yaklaşık %20-30'unda hastalığın tekrar ortaya çıktığı bildirilmektedir.(4)

İlk kez 2007 yılında tanımlanan miyeloid kökenli baskılayıcı hücreler (MDSC), patolojik koşullar altında bağışıklık sisteminin homeostazını düzenleyen kritik hücreler olarak kabul edilmektedir.(5, 6) MDSC'ler, bağışıklık düzenlemesindeki görevlerinin yanı sıra, tümör progresyonunun desteklenmesi ve immünoterapötik yanıtın şekillendirilmesinde de kritik bir rol üstlenmektedir. Kanser hücreleri, bağışıklık sisteminden kaçış mekanizmalarının bir unsuru olarak MDSC'lerin immünosupresif kapasitesinden yararlanmakta ve tümör mikroçevresinde immün baskıyı artırmaktadır.(7, 8) Güncel literatür, malignite vakalarında periferik dolaşımdaki MDSC seviyelerinin artmasının kötü prognozla pozitif korelasyon gösterdiğini ortaya koymaktadır.(9)Örneğin Multipl miyelom ve Hodgkin dışı lenfoma gibi hematolojik malignitelerde MDSC oranlarının belirgin şekilde arttığı; pankreas premalign lezyonlarında ise özellikle M-MDSC alt grubunun dolaşımdaki oranlarının yükseldiği rapor edilmiştir.(10, 11)

Bu çalışmanın amacı, kolon kanseri tanısı konulan hastalarda MDSC düzeylerinin kantitatif olarak ölçülmesi, bu hücreler alt popülasyonların hastalık progresyonu üzerindeki etkilerinin ortaya konulması, MDSC alt gruplarının klinik değişkenlerle korelasyonlarının değerlendirilmesi ve kolon kanseri immünolojisine ilişkin literatürdeki mevcut boşluğun doldurulmasına katkı sağlamaktır.

Materyal ve Metod: Bu çalışma, Eylül 2024 ile Mart 2025 tarihleri arasında 21 kolon kanseri tanısı alan hasta ve 21 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Çalışmaya uluslararası kılavuzlardaki (12) kriterlere göre klinik ve laboratuvar bulguları doğrultusunda kolon kanseri tanısı alan hastalar ile hiçbir malignite öyküsü bulunmayan, 18 yaş ve üzeri sağlıklı bireyler oluşturdu.

Hasta ve kontrol gruplarından, rutin tetkikler sırasında alınan venöz kan örnekleri kullanılmış olup, her bireyden 2 mL EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri değerlendirmeye alındı. Hastalara ait demografik (yaş, cinsiyet vb.), klinik (başvuru şikayeti, eşlik eden ek hastalıklar vb.), radyolojik (BT sonuçları vb.) ve rutin laboratuvar (tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler vb.) tetkikleri, cerrahi sonrası patoloji sonucu (evreleme) hasta dosyasından retrospektif olarak elde edildi. Çalışmada total MDSC, M-MDSC, PMN-MDSC, immature PMN-MDSC ve mature PMN-MDSC oranları akan hücre ölçer ile değerlendirildi. Bu amaçla CD14 (PerCp Cy5.5), CD15 (FITCH), CD16 (PE), CD11b (APC), CD66b (PE Cy7), HLA-DR (APC Cy7) monoklonal antikorlar (mAb)'ı kullanıldı.

İki ml kan örneği 1:1 oranında Fosfat Tamponlu Salin (PBS) ile karıştırılıp ardından Histopaque 1077 ile 2000 g'de 30 dk boyunca gradiyent santrifüj yapıldı Santrifüj sonrası periferik mononükleer hücre (PBMC) katmanı aspire edilip yeni bir tüpe aktarıldı ve yeniden PBS içinde süspansiyon edildi. Aşağıda özetlenen protokolüne göre yüzey boyama başmakları uygulandı. 500 µl PBS içinde süspansiyon edilen pellet süspansiyonundan 100 µl alınıp yeni bir test tüpüne aktarıldı. Üzerine 10'ar µl CD14 (PerCp Cy5.5), CD15 (FITCH), CD16 (PE), CD11b (APC), CD66b (PE Cy7), HLA-DR (APC Cy7) mAb'ler ilave edilip karanlıkta oda sıcaklığında 15 dakika boyunca inkübe edildi. İnkübasyonun ardından PBS solüsyonu ile yıkayıp Beckman Coulter akan hücre ölçer cihazında hücre sayımı (en az 100.000) yapıp Beckman Coulter Kaluza Analysis Software ile de analizi yapıldı. Total MDSC'ler HLA-DR-CD11b+, total PMN-MDSC'ler HLA-DR-CD11b+CD15+CD66b+CD14- ve M-MDSC'ler ise HLA-DR-CD11b+CD15-CD66b-CD14+ hücreler olarak tanımlandı. PMN-MDSC'ler içinden CD14-CD16+ hücreler mature PMN-MDSC, CD14-CD16- hücreler immature PMN-MDSC'yi oluşturdu.

Sonuçlar: Hasta ve kontrol grupları karşılaştırma sonuçlarına göre; hasta grubunda MDSC %, PMN-MDSC %, M-MDSC %, immatür PMN-MDSC % ve matür PMN-MDSC % düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Ortalama değerlere bakıldığında, özellikle PMN-MDSC % (hasta: 40.44, kontrol: 4.40) ve MDSC % (hasta: 25.20, kontrol: 4.75) düzeylerinde belirgin fark dikkat çekmektedir. Bu bulgular, kolon kanseri hastalarında miyeloid baskılayıcı hücre oranlarının anlamlı biçimde arttığını göstermektedir

Tartışma: Çalışmamızda kolon kanserli hastalarda hastalık evresi ilerledikçe MDSC ve alt popülasyonlarının (PMN-MDSC, M-MDSC) periferik kandaki oranlarının belirgin biçimde arttığı görülmüştür. Özellikle immatür (olgunlaşmamış) granülositik MDSC'lerde ileri evrede dramatik bir birikim söz konusudur. Bu bulgular, ileri evre hastalarda tümörün immün sistemi daha fazla baskıladığı ve MDSC birikiminin tümör progresyonu ile ilişkili olduğu düşüncesini desteklemektedir. Sonuç olarak, MDSC yüzdeleri ile kolon kanseri evresi arasında güçlü bir pozitif ilişki saptanmış olup, bu hücresel verilerle hastalığın ilerleme süreci anlamlı ölçüde izlenebilmektedir. MDSC % ve PMN-MDSC %'nin kolon kanserinde hastalık varlığıyla güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu ve bu parametrelerin tanısal ve prognostik biyobelirteçler olarak klinik kullanım potansiyeline sahip olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: MDSC, Kolon kanseri, Akan hücre ölçer

ABSTRACT

Investigation of Myeloid Origin Suppressor Cell (MDSC) Rates in Patients Diagnosed with Colon Cancer

DR.BURAK ALPARSLAN AKBAY

MASTER THESIS

KONYA, 2025

Aim: Cancer has become a significant global health problem in the 21st century due to its increasing incidence and mortality rates.(1) In the United States, colorectal cancer (CRC) is the third most common malignancy in both male and female populations, accounting for approximately 8% of new cancer cases.(2) The standard treatment algorithm for colorectal cancer includes adjuvant chemotherapy following surgical resection in cases with moderate to high risk.(3) However, despite adjuvant therapy, disease recurrence has been reported in approximately 20-30% of patients.(4)

Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs), first identified in 2007, are recognized as critical cellular players that regulate immune homeostasis under pathological conditions.(5, 6) Beyond their role in immune modulation, MDSCs play a key role in supporting tumor progression and shaping immunotherapeutic responses. Cancer cells exploit the immunosuppressive capacity of MDSCs as part of their immune evasion mechanisms, enhancing immunosuppression within the tumor microenvironment.(7, 8) Current literature indicates that elevated levels of circulating MDSCs in malignancies are positively correlated with poor prognosis.(9) For instance, increased MDSC proportions have been observed in hematologic malignancies such as multiple myeloma and non-Hodgkin lymphoma, while in premalignant pancreatic lesions, particularly the M-MDSC subtype has been reported to be significantly elevated in circulation.(10, 11)

The aim of this study is to quantitatively measure MDSC levels in patients diagnosed with colon cancer, investigate the effects of these cellular subpopulations on disease progression, evaluate the correlation of MDSC subgroups with clinical variables, and contribute to filling the existing gap in the literature regarding colon cancer immunology.

Material and Method: This study included 21 patients diagnosed with colon cancer and 21 healthy control individuals between September 2024 and March 2025. Patients diagnosed with colon cancer based on clinical and laboratory findings according to international guidelines (12), as well as healthy individuals aged 18 and older with no history of malignancy, were enrolled in the study.

Venous blood samples obtained during routine examinations were used for both patient and control groups. For each individual, 2 mL of blood was collected in EDTA tubes and analyzed. Demographic (age, gender, etc.), clinical (presenting symptoms, comorbidities, etc.), radiological (CT findings, etc.), and routine laboratory (complete blood count, biochemical parameters, etc.) data, along with postoperative pathological staging, were retrospectively obtained from patient records. The study assessed the proportions of total MDSCs, M-MDSCs, PMN-MDSCs, immature PMN-MDSCs, and mature PMN-MDSCs using flow cytometry. To achieve this, monoclonal antibodies (mAbs) including CD14 (PerCp Cy5.5), CD15 (FITC), CD16 (PE), CD11b (APC), CD66b (PE Cy7), and HLA-DR (APC Cy7) were utilized.

The 2 mL blood sample was mixed with phosphate-buffered saline (PBS) at a 1:1 ratio and then subjected to gradient centrifugation using Histopaque 1077 at 2000 g for 30 minutes. Following centrifugation, the peripheral blood mononuclear cell (PBMC) layer was aspirated, transferred to a new tube, and resuspended in PBS. Surface staining steps were applied according to the protocol summarized below. A 100 μ L portion of the pellet suspension in 500 μ L PBS was transferred to a new test tube, and 10 μ L of each monoclonal antibody—CD14 (PerCp Cy5.5), CD15 (FITC), CD16 (PE), CD11b (APC), CD66b (PE Cy7), and HLA-DR (APC Cy7)—was added. The mixture was incubated at room temperature in the dark for 15 minutes. Following incubation, the samples were washed with PBS and analyzed using a Beckman Coulter flow cytometer with a minimum of 100,000 cell counts. Data analysis was performed using Beckman Coulter Kaluza Analysis Software. Total MDSCs were defined as HLA-DR-CD11b+, total PMN-MDSCs as HLA-DR-CD11b+CD15+CD66b+CD14-, and M-MDSCs as HLA-DR-CD11b+CD15-CD66b-CD14+. Among PMN-MDSCs, CD14-CD16+ cells were classified as mature PMN-MDSCs, whereas CD14-CD16- cells were defined as immature PMN-MDSCs.

Results: According to the comparison results between patient and control groups, the percentages of MDSCs, PMN-MDSCs, M-MDSCs, immature PMN-MDSCs, and mature PMN-MDSCs were found to be significantly higher in the patient group compared to the control group ($p < 0.05$). When examining the mean values, a particularly striking difference is observed in PMN-MDSC % (patients: 40.44, controls: 4.40) and MDSC % (patients: 25.20, controls:

4.75). These findings indicate that the proportion of myeloid-derived suppressor cells is significantly increased in patients with colon cancer.

Conclusion: In our study, it was observed that as the disease stage progressed in patients with colon cancer, the proportions of MDSCs and their subpopulations (PMN-MDSCs, M-MDSCs) in peripheral blood increased significantly. Particularly, a dramatic accumulation of immature granulocytic MDSCs was noted in advanced-stage cases. These findings support the notion that in advanced-stage patients, the tumor exerts greater suppression on the immune system and that MDSC accumulation is associated with tumor progression.

In conclusion, a strong positive correlation was identified between MDSC percentages and colon cancer staging, indicating that disease progression can be meaningfully monitored through these cellular parameters. MDSC % and PMN-MDSC % were found to be strongly associated with the presence of disease in colon cancer, suggesting that these parameters may have potential for clinical use as diagnostic and prognostic biomarkers.

KeyWords: mdsc,colon cancer, flow cytometry

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
İÇİNDEKİLER.....	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KOLON KANSERİ.....	3
2.1.1. Kolon Kanseri Epidemiyolojisi.....	3
2.1.2. Etyolojisi ve Risk Faktörleri	3
2.1.3. Kolon Kanserinde Tanı ve Evreleme	4
2.1.4. Kolon Kanserinde Evrelere Göre Tedavi ve Prognoz	5
2.2. MİYELOİD KÖKENLİ BASKILAYACI HÜCRELER (MDSC)	5
2.2.1. İnsanlarda MDSC Alt Tipleri	6
2.2.2. MDSC'lerin Fenotipik Belirteçleri	7
2.2.3. MDSC ve Kanser.....	8
3. GEREÇ ve YÖNTEM	9
3.1. Çalışma Popülasyonu.....	9
3.2. Akan Hücre Ölçer ile MDSC Analizi.....	10
3.3. İstatiksel Analizler.....	11
4. BULGULAR	12
4.1. Demografik, Klinik ve Laboratuvar Bulguları	12
4.2. MDSC Sonuçları	13
4.3. İleri İstatistiksel Analiz Sonuçları	15
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	19
6. KAYNAKLAR.....	22

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

- **AFAP** :attenüe familial adenomatöz polipozis
- **AUC** : Area Under the Curve
- **BT** : Bilgisayarlı tomografi
- **CEA** : karsinoembriyonik antijen
- **CA 19-9** : karbohidrat antijen 19-9
- **CRC** : kolorektal kanser
- **G-MDSC** : Granülositik MDSC
- **H₂O₂**: Hidrojen peroksit
- **İBH** : İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları
- **MDSC** : miyeloid kökenli baskılayıcı hücreler
- **M-MDSC** :monositik MDSC
- **NK** :doğal öldürücü
- **NO** :nitrik oksit
- **OR** :Odds ratio
- **PMN-MDSC** :granülositik/polimorfonükleer MDSC
- **PGE2** :prostaglandin E2
- **ROC** :Receiver Operating Characteristic
- **TCR** : T hücre reseptörü
- **Treg** :regülatör T
- **e-MDSC** :erken aşama MDSC

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 Total MDSC, MDSC ve PMN-MDSC analizinde uygulanacak kapılama yönteminin şematik gösterimi	11
Şekil 2 Akan hücre ölçer ile gerçekleştirilen hasta ve kontrole ait MDSC analiz görüntüsü örneği.....	13
Şekil 3 Hasta ve kontrole ait MDSC analiz sonuçları	14
Şekil 4 MDSC hücrelerin hasta ve kontrol karşılaştırma sonuçları.....	14
Şekil 5 MDSC % ve alt tiplerinin kolon kanseri hastaları ile sağlıklı kontroller arasında ayırt edicilik performansını gösteren ROC eğrileri ve AUC (Area Under the Curve) değerleri.....	15
Şekil 6 Aynı değişkenler için belirlenen optimal cut-off değerlerinde elde edilen duyarlılık (sensitivity) ve özgüllük (specificity) oranları	16
Şekil 7 Kolon kanseri ile ilişkili MDSC hücre parametrelerinin tek değişkenli lojistik regresyon analizine ait odds ratio (OR) ve %95 güven aralıkları. Her bir değişken için OR değeri ve güven aralığı görselleştirilmiştir.	17

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Kolorektal kanserde risk artıran ve önleyici faktörler(31).....	4
Tablo 2 Mdisc İstatistik değerleri.....	11
Tablo 3 İleri istatistik değerleri	16
Tablo 4 AUC değerleri	18

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, 21. yüzyılda artan görülme sıklığı ve ölüm oranlarıyla küresel çapta önemli bir sağlık problemi haline gelmiştir.(1). Amerika Birleşik Devletleri'nde kolorektal kanser (CRC), hem erkek hem kadın popülasyonlarında en yaygın üçüncü malignite olarak görülmekte olup, yeni kanser vakalarının yaklaşık %8'ini oluşturmaktadır.(2) Kolorektal kanserlerin standart tedavi algoritması, orta ve yüksek riskli vakalarda cerrahi rezeksiyonun ardından uygulanan adjuvan kemoterapiyi kapsamaktadır.(3) Ancak adjuvan tedaviye rağmen, hastaların yaklaşık %20-30'unda hastalığın tekrar ortaya çıktığı bildirilmektedir.(4) Bu durum, kolorektal kanser tedavisinde yeni ve tamamlayıcı tedavi stratejilerinin geliştirilmesinin önemini vurgulamaktadır.

Onkolojik tedavi portföyünde immünoterapötik ajanların giderek daha fazla kullanılmaya başlanması, bağışıklık sistemini hedef alan yaklaşımların kanser biyolojisi üzerinde dönüştürücü etkiler yaratabileceğini düşündürmektedir. (13)

İlk kez 2007 yılında tanımlanan miyeloid kökenli baskılayıcı hücreler (MDSC), patolojik koşullar altında bağışıklık sisteminin homeostazını düzenleyen kritik hücreler olarak kabul edilmektedir.(5, 6) MDSC'ler, bağışıklık düzenlemesindeki görevlerinin yanı sıra, tümör progresyonunun desteklenmesi ve immünoterapötik yanıtın şekillendirilmesinde de kritik bir rol üstlenmektedir.

Fenotipik ve fonksiyonel özelliklerine göre granülositik/polimorfonükleer (PMN-MDSC) ve monositik (M-MDSC) olmak üzere iki ana alt gruba ayrılmaktadırlar.(14) İnsanlarda total MDSC'ler, HLA-DR⁻ CD11b⁺ fenotipi ile tanımlanırken, PMN-MDSC'ler HLA-DR⁻ CD11b⁺ CD15⁺ CD66b⁺ CD14⁻ fenotipine, M-MDSC'ler ise HLA-DR⁻ CD11b⁺ CD15⁻ CD66b⁻ CD14⁺ fenotipine sahiptir. (15). MDSC'ler, immatür miyeloid hücrelerin dendritik hücreler ve makrofajlara farklılaşmasını engelleyerek antijen sunum kapasitesini azaltmakta; IL-10 ve TNF- α gibi immünosüpresif sitokinler aracılığıyla IFN- γ üretimini baskılamakta ve CD4⁺ yardımcı T hücrelerinin regülatör T hücrelerine dönüşümünü teşvik ederek immün yanıtı baskılamaktadır. (7, 16)

Kanser hücreleri, bağışıklık sisteminden kaçış mekanizmalarının bir unsuru olarak MDSC'lerin immünosüpresif kapasitesinden yararlanmakta ve tümör mikroçevresinde immün baskıyı artırmaktadır. MDSC'ler, enfeksiyon bölgeleri ve tümör mikroçevresine aktif olarak göç ederek burada immün baskılayıcı bir ortam oluşturur.(7, 8) Viral enfeksiyon süreçlerinde, IL-

6'nın MDSC farklılaşmasını baskıladığı, buna karşılık TGF- β , TNF- α ve IL-1 β gibi sitokinlerin MDSC popülasyonunun enfeksiyon bölgelerinde devamlılığını sağladığı gösterilmiştir. (16)

Güncel literatür, malignite vakalarında periferik dolaşımdaki MDSC seviyelerinin artmasının kötü prognozla pozitif korelasyon gösterdiğini ortaya koymaktadır.(9) MDSC'ler, T hücre ve doğal öldürücü hücre fonksiyonlarını baskılayarak, anjiyogenezi teşvik ederek ve metastatik süreci kolaylaştırarak tümör ilerleyişine doğrudan katkıda bulunmaktadır.(17, 18)

Multipl miyelom ve Hodgkin dışı lenfoma gibi hematolojik malignitelerde MDSC oranlarının belirgin şekilde arttığı; pankreas premalign lezyonlarında ise özellikle M-MDSC alt grubunun dolaşımdaki oranlarının yükseldiği rapor edilmiştir.(10, 11) Ayrıca, prelinik modellerde MDSC kaynaklı prostaglandin E2 (PGE2) salınımının kolorektal karsinogenez sürecinde belirleyici bir rol oynadığı gösterilmiştir.(19)

Literatürde kolon kanseri ile MDSC popülasyonları arasındaki ilişkinin henüz yeterince aydınlatılmamış olması, bu alandaki çalışmaların bilimsel değerini artırmaktadır. Kolon kanserli hastalarda MDSC düzeylerinin araştırılması, hastalık progresyonunun biyolojik dinamiklerini anlamaya katkı sağlamakla birlikte, yeni nesil immünoterapötik yaklaşımların geliştirilmesine yönelik önemli ipuçları sunabilir. Bu çalışmanın amacı, kolon kanseri tanısı konulan hastalarda MDSC düzeylerinin kantitatif olarak ölçülmesi, bu hücresel alt popülasyonların hastalık progresyonu üzerindeki etkilerinin ortaya konulması, MDSC alt gruplarının klinik değişkenlerle korelasyonlarının değerlendirilmesi ve kolon kanseri immünolojisine ilişkin literatürdeki mevcut boşluğun doldurulmasına katkı sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOLON KANSERİ

2.1.1. Kolon Kanseri Epidemiyolojisi

Kolorektal kanser, Amerika Birleşik Devletleri'nde kansere bağlı ölüm oranları açısından üçüncü sırada yer almakta olup, en ölümcül malignitelerden biri olarak değerlendirilmektedir. (20) Küresel ölçekte değerlendirildiğinde, kolorektal kanserin erkeklerde en yaygın üçüncü, kadınlarda ise en yaygın ikinci malignite olduğu rapor edilmektedir.(21) Kolorektal kanser, kansere bağlı morbidite ve mortalitenin başlıca nedenlerinden biri olarak öne çıkmaktadır. Epidemiyolojik veriler, bu malignitenin en sık olarak yaşamın yedinci dekatında, yani 60-70 yaş aralığında görüldüğünü ortaya koymaktadır. (22) Ayrıca, kolorektal kanser insidansı erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek seyretmekte olup, cinsiyetler arasında belirgin bir fark gözlenmektedir.

2.1.2. Etyolojisi ve Risk Faktörleri

Kolorektal kanserlerin büyük bölümü adenomatöz poliplerden köken almakta olup, bu süreç displazi gelişimi ile başlayarak zamanla adenokarsinom oluşumuna ilerlemektedir.(23) Kolorektal maligniteler, iştahsızlık, kilo kaybı ve halsizlik gibi nonspesifik semptomlarla ortaya çıkabileceği gibi, batin muayenesinde tespit edilen hareketsiz kitle oluşumu ve rektal kanama gibi daha belirgin klinik bulgularla da kendini gösterebilir. (24)

Yaş, kolorektal kanser insidansı 40 yaş sonrasında artış göstermekte olup, yaşla birlikte risk progresif olarak yükselmektedir.Kolorektal maligniteler en sık 60-65 yaş aralığında görülmekte olup, normal risk grubundaki bireylerde büyük ölçüde 50 yaş sonrası dönemde ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, tarama programları da bu yaş aralığını temel alacak şekilde yapılandırılmıştır.(25, 26) Irk faktörü göz önüne alındığında, siyahi bireylerin kolorektal kanser gelişimi açısından en yüksek risk grubunda yer aldığı belirtilmektedir.(22) Cinsiyet faktörü değerlendirildiğinde, kolorektal kanserin erkeklerde kadınlara göre daha yüksek sıklıkta görüldüğü belirlenmiştir.(27) Yaşam tarzı faktörleri, özellikle hareketsiz yaşam tarzı, obezite ve sağlıklı beslenme alışkanlıkları, kolorektal karsinogenezde önemli bir rol üstlenmektedir. (28) Diyet, hayvansal yağlardan zengin, liften yoksun, doymuş ve doymamış yağ oranı yüksek diyetlerin kolorektal kanser riskini anlamlı şekilde artırdığı gösterilmiştir (29) İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH), özellikle ülseratif kolit hastalarında kolorektal kanser gelişim riski belirgin şekilde artmıştır. Genel inflamatuvar bağırsak hastalığı popülasyonunda da bu riskin

anlamli düzeyde yükseldiği bilinmektedir. Kronik inflamasyonun, karsinogenezde temel bir mekanizma olduğu düşünölmektedir. Hastalığın yaygınlığı arttıkça kanser riski de paralel olarak yükselmekte; distal kolit olgularında risk düşük seyretmekte iken, pankolit varlığında bu riskin %5,4'e ulaştığı rapor edilmiştir. Crohn hastalığında kolon kanseri gelişme riski, ülseratif kolite göre daha düşük olmakla birlikte, genel popölasyona kıyasla 2-3 kat daha fazladır (30)

Kolon kanseri riskini artıran faktörler	Kolon kanseri riskini azaltan faktörler
Yüksel kalorili diyet	Vitamin ve mineralden zengin beslenme
Kırmızı et ağırlıklı diyet	Taze sebze meyve tüketimi
Doymuş yağ tüketimi	Düşük kalorili zengin lifli diyet
Alkol kullanımı	
Sigara	
Hareketsiz yaşam	
Obezite	

Tablo 1. Kolorektal kanserde risk artıran ve önleyici faktörler(31)

2.1.3. Kolon Kanserinde Tanı ve Evreleme

Defekasyon alışkanlıklarında değişiklik, iştahsızlık, anemi, rektal kanama, tenezm ve abdominal distansiyon gibi semptomlar ile gaitada gizli kan pozitifliği, kolorektal kanser şüphesinde hasta anamnezinde kritik öneme sahiptir. Bu bulguların varlığı, kolonoskopik inceleme için temel endikasyonlar arasında yer almaktadır (32)Genetik predispozisyon, ailesel risk faktörleri ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi prekanseröz durumlarda, tarama kolonoskopisinin daha erken yaşta yapılması önerilmekte olup, erken tanı bu bireyler için prognoz üzerinde belirleyici bir etkidir (30) Bilgisayarlı tomografi (BT), karın ağrısı şikayeti ile başvuran hastaların değerlendirilmesinde sık kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Kontrastsız BT'nin duyarlılığı sınırlı olsa da, oral, intravenöz ve rektal kontrast kullanımı ile kolon kanserlerinin tespiti ve klinik evrelemede önemli rol oynamaktadır (33) Tümör belirteçlerinden CEA (karsinoembriyonik antijen) ve CA 19-9 (karbohidrat antijen 19-9), kolorektal malignitelerin prognoz takibi ve nüks izleminde kullanılmakta olup; benign durumlarda da yükselebileceği unutulmamalıdır. Cerrahi rezeksiyon sonrası seviyeleri genellikle birkaç hafta içinde normalize olur (34)

Kolon kanserinin evrelemede, Amerika Birleşik Kanser Komitesi tarafından geliştirilen TNM sınıflaması kullanılmaktadır. Bu sistemde; T evresi tümörün duvar invazyon derinliğini, N evresi bölgesel lenf nodu tutulumunu, M evresi ise uzak metastazı

değerlendirmektedir. Evre I'de tümör submukoza veya muskularis propria ile sınırlı iken, Evre II'de bağırsak duvarını aşmış, ancak lenf nodu tutulumu yoktur. Evre III, bölgesel lenf nodu metastazı varlığını, Evre IV ise uzak organ metastazını göstermektedir. (35) Bu evreleme, hastalığın yayılım derecesi ve tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından kritik öneme sahiptir.

2.1.4. Kolon Kanserinde Evrelere Göre Tedavi ve Prognoz

Kolon kanseri tedavisi, hastalığın evresine bağlı olarak farklılık göstermekte olup, temel yaklaşımlar cerrahi rezeksiyon ve kemoterapötik ajanların kullanımını içermektedir. Erken evrelerde cerrahi, tümörün komplet eksizyonunu hedeflerken; ileri evrelerde kemoterapi, tümör progresyonunu kontrol altına almak ve semptomatolojiyi hafifletmek amacıyla uygulanmaktadır. Tedavi bireyselleştirilerek planlanmaktadır. Evre I kolon kanserinde, tümör lokalize olduğu için cerrahi rezeksiyon genellikle küratif olmakta ve adjuvan kemoterapi endike görülmemektedir. Sağ kolon tümörlerinde sağ hemikolektomi, sol kolon tümörlerinde ise sol hemikolektomi veya anterior rezeksiyon gibi cerrahi teknikler tercih edilmektedir (36, 37) Uygun evreleme için cerrahi sırasında en az 12 lenf nodunun eksize edilmesi önerilmekte olup, lenf nodu sayısının fazlalığı sağkalımı olumlu yönde etkilemektedir (38) Evre II kolon kanserinde beş yıllık sağkalım oranı %66-80 arasında değişmekte olup, adjuvan kemoterapinin yararı kesin olarak kanıtlanmamıştır. Bu nedenle, adjuvan kemoterapi kararı bireysel risk faktörlerine göre değerlendirilmektedir (36) Evre III hastalarda, cerrahi sonrası adjuvan kemoterapinin sağkalımı anlamlı ölçüde artırdığı gösterilmiş ve standart tedavi haline gelmiştir. Bu evrede beş yıllık sağkalım oranı %30-50 arasında değişmektedir (36) Evre IV kolon kanserinde, yaygın peritoneal implantasyon veya çok sayıda metastatik tutulum varlığında palyatif cerrahi seçenek olabilirken; rezeke edilebilir karaciğer veya akciğer metastazlarında küratif rezeksiyon önerilmektedir (37) Unrezektabl metastatik hastalarda palyatif sistemik kemoterapi uygulanmakta olup, tedavi edilmeyen olgularda ortalama yaşam süresi bir yılın altında iken, modern kemoterapötik protokoller ile bu süre iki yılın üzerine çıkarılabilmektedir (36)

2.2. MİYELOİD KÖKENLİ BASKILAYACI HÜCRELER (MDSC)

Myeloid Kaynaklı Baskılayıcı Hücreler (MDSC), kanser hastalarında artış gösteren, immün sistemi baskılayan ve tümör progresyonuna katkıda bulunan immatür miyeloid hücre popülasyonları olarak tanımlanmaktadır (5, 39) Bu hücrelerin düzeylerindeki artışın, kötü prognoz ile pozitif korelasyon gösterdiği, hastalığın ilerleyişi ve tedavi yanıtının azalması üzerinde belirleyici olabileceği bildirilmiştir (9, 40) Çeşitli tümör modellerinde, MDSC azaltılmasının anti-tümör etkinlikleri artırdığı, ayrıca anjiyogenez, tümör invazyonu ve

metastaz oluşumu ile ilişkili oldukları ortaya konmuştur. Bu bulgular, söz konusu hücrelerin kanser progresyonundaki kritik rollerini ve olası terapötik hedefler olarak önemini vurgulamaktadır (41) Başlangıçta, MDSC, fare modellerinde CD11b ve Gr-1 antijenlerinin ortak ekspresyonu ile tanımlanmıştır. Normal farelerin kemik iliğinde bu hücrelerin oranı %20-30 arasında iken, dalak dokusunda %2-4 oranında bulunmakta; lenf nodlarında ise tespit edilmemektedir. Tümör taşıyan farelerde, periferik kanda ve dalakta bu hücrelerin %50'nin üzerine çıkan birikimlere rastlandığı bildirilmiştir(42) İlerleyen araştırmalar, CD11b+Gr-1+ fenotipinin homojen bir popülasyonu değil, baskılayıcı özelliklere sahip heterojen bir miyeloid hücre grubu temsil ettiğini ortaya koymuştur. Tümör taşıyan farelerde Gr-1 antijeninin (Ly6C/Ly6G) ekspresyon düzeyleri ve hücre morfoloji analizleri, iki ana alt grup olan granülositik ve monositik myeloid kaynaklı baskılayıcı hücre popülasyonlarının tanımlanmasında temel alınmıştır.

Granülositik Myeloid Kaynaklı Baskılayıcı Hücreler, CD11b+Ly6G+Ly6C- ve CD115- fenotipi ile tanımlanırken; Monositik Myeloid Kaynaklı Baskılayıcı Hücreler, CD11b+Ly6G-Ly6C+ ve CD115+ fenotipi ile karakterize edilmektedir. Bu ayrım, MDSC'lerin fonksiyonel heterojenitesinin daha iyi anlaşılması ve araştırmalarda hedeflemenin etkinliğinin artırılması açısından önemli bir aşamayı temsil etmektedir (41) İnsanlarda ise Gr-1 antijeninin eksprese edilmemesi, MDSC'lerin fenotipik tanımlamasını daha karmaşık hale getirmiştir. Bununla birlikte, son 20 yılda farklı fenotiplere sahip çok sayıda insan MDSC alt popülasyonu çeşitli tümör tiplerinde tanımlanmış ve detaylı bir şekilde belgelenmiştir (43) Bu süreçte, hem laboratuvar içi hem de laboratuvarlar arası varyasyonları minimize etmek amacıyla, dolaşımdaki MDSC'lerin fenotipik tanımlanmasına yönelik güvenilir belirteç kombinasyonları belirlemek için kapsamlı çalışmalar yürütülmektedir(44) Hücre morfoloji analizi sonucunda, MDSC'ler fenotipik ve morfolojik özelliklerine dayanarak iki Polimorfonükleer Myeloid Kaynaklı Baskılayıcı Hücreler ve Monositik Myeloid Kaynaklı Baskılayıcı Hücreler olmak üzere ana alt gruba ayrılmıştır (14) Bu iki alt grup yalnızca fenotipik ve morfolojik açıdan değil, aynı zamanda çeşitli patolojik koşullarda üstlendikleri fonksiyonel ve biyokimyasal roller açısından da farklılık göstermektedir. Bu nedenle, güncel bilimsel raporlarda, Myeloid Kaynaklı Baskılayıcı Hücre tanımlarının spesifik alt kümeleri açık bir şekilde içerecek şekilde detaylandırılması önerilmektedir (44)

2.2.1. İnsanlarda MDSC Alt Tipleri

İnsanlarda MDSC fenotipi, hayvan modellerine kıyasla daha az net bir şekilde tanımlanmıştır. Granülositik ve monositik alt gruplar, CD33 ve CD11b ekspresyonu temelinde

sınıflandırılmakta olup; polimorfonükleer MDSC'ler (PMN-MDSC) CD15 ve CD66b pozitif, CD14 negatif fenotipleri ile, monositik MDSC'ler (M-MDSC) ise CD14 pozitif, CD15 negatif fenotipleri ile karakterize edilmektedir. Her iki grup hücrede de düşük veya negatif HLA-DR ekspresyonu gözlenmektedir (45, 46) İmmatür MDSC'ler, immatür özellikler taşıyan ve soy negatif (Lin^-) hücreler olarak tanımlanmakta olup, bu hücre popülasyonu da artan bir şekilde araştırılmaktadır(47, 48)

1995 yılında, baş ve boyun kanseri hastalarında CD34⁺ immatür MDSC'lerin tanımlanması, insan çalışmalarında önemli bir dönüm noktası olmuştur. Bu hastaların periferik kan örneklerinde Lin^- CD33⁺ CD34⁺ CD15⁺ fenotipinde immünoşüpresif hücrelerin artışı tespit edilmiştir (49), (50) Benzer şekilde, renal hücreli karsinom hastalarının periferik kanında arginaz-1 ekspresyon eden CD11b⁺ CD14⁺ CD15⁺ HLA-DR düşük/negatif fenotipli MDSC'lerin bulunduğu bildirilmiştir. (51, 52) Ayrıca, bu hastalarda Lin^- HLA-DR⁻ CD33⁺ hücre oranında da artış gözlenmiştir. (51, 52) Hepatoselüler karsinom hastalarında ise CD1c⁺ CD19⁻ CD14⁻ miyeloid dendritik hücre işlev bozuklukları tespit edilmiş; ayrıca, CD14⁺ monositlerden türetilen in vitro dendritik hücrelerin, sağlıklı bireylere kıyasla işlevlerinin belirgin şekilde bozulduğu gösterilmiştir (53, 54) Yapılan çalışmalar, CD14⁺ HLA-DR düşük/negatif hücrelerin, CD8⁺ T hücresi proliferasyonunu ve sitokin sekresyonunu L-arginin bağımlı mekanizmalarla baskıladığını ve antijen spesifik T hücresi yanıtlarını in vitro ortamda inhibe ettiğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, farklı malignitelerle ilişkili insan MDSC popülasyonlarının tanımlanmasına temel oluşturmuştur. Ayrıca, fare modellerinde MDSC'lerin bakteriyel, viral ve paraziter enfeksiyonlar, travmatik stres, sepsis, akut inflamasyon, graft-versus-host hastalığı, diyabet, ensefalomyelit ve kolit gibi çeşitli inflamatuvar ve otoimmün durumlarda da biriktiği gösterilmiştir (55-62) Ancak tümör dışı patolojilerde insan MDSC'leri ile ilgili veri birikimi sınırlı kalmıştır. Bununla birlikte, inflamatuvar bağırsak hastalıklarında CD14⁺ HLA-DR düşük/negatif MDSC sıklığında anlamlı bir artış bildirildiği kaydedilmiştir (49)

2.2.2. MDSC'lerin Fenotipik Belirteçleri

Farelerde yapılan çalışmalarda, CD11b pozitif miyeloid hücre popülasyonu içerisinde MDSC'ler iki ana alt tipe ayrılmıştır: Granülositik MDSC (G-MDSC), CD11b⁺LY6G⁺LY6Clow fenotipi ile; Monositik MDSC (M-MDSC) ise CD11b⁺LY6G⁻LY6Chi fenotipi ile tanımlanmaktadır (41) Bu fenotipik belirteçler, MDSC'lerin tanımlanmasında temel bir başlangıç noktası olarak kabul edilmektedir (63)

İnsan periferik kan mononükleer hücrelerinde, PMN-MDSC hücreler CD11b⁺CD14⁻CD15⁺ veya CD11b⁺CD14⁻CD66b⁺ fenotipi ile; M-MDSC hücreler ise CD11b⁺CD14⁺HLA-DR⁻/loCD15⁻ fenotipi ile tanımlanmaktadır. Bazı durumlarda, CD15⁺ hücrelerde düşük düzeyde CD11b ekspresyonu bulunabileceğinden, alternatif olarak CD33 belirteci de kullanılabilir.(64) Lin⁻ (CD3, CD14, CD15, CD19, CD56 negatif) HLA-DR⁻CD33⁺ fenotipindeki hücreler ise immatür progenitör hücre popülasyonunu temsil etmekte olup, immatür MDSC veya "erken aşama MDSC" (e-MDSC) olarak adlandırılmaktadır. Bu hücrelerin fare modellerindeki karşılıkları henüz ayrıntılı şekilde tanımlanamamıştır.(65) İnsan MDSC'lerinin alt grupları morfolojik, biyokimyasal ve fonksiyonel açıdan tariflenmiş olsa da, PMN-MDSC, M-MDSC ve e-MDSC arasındaki belirgin farklılıklar henüz net olarak ortaya konamamıştır. Bu nedenle, MDSC popülasyonlarının daha kapsamlı fenotipik ve fonksiyonel analizlerle ayrıştırılması gerektiği vurgulanmaktadır (14) MDSC tanımlamasında fenotipik belirteçlerin kullanımı önemli olmakla birlikte, PMN-MDSC'lerin nötrofillerden ve M-MDSC'lerin monositlerden ayırımında yalnızca tek parametreye dayanılması yetersizdir. Hücrelerin heterojen doğasının ve immüno-supresif mekanizmaların daha doğru anlaşılabilmesi için çoklu fenotipik ve fonksiyonel kriterlerin birlikte değerlendirilmesi gereklidir (66)

2.2.3. MDSC ve Kanser

MDSC'nin immün baskılayıcı aktivitesinde birden fazla mekanizmanın etkili olduğu ileri sürülmüş olmakla birlikte, bu konudaki tartışmalar halen devam etmektedir.(42) Özellikle insan MDSC'lerinin hangi mekanizmalar aracılığıyla immün baskı oluşturduğu konusunda bilgi sınırlı olmakla beraber, immün hücreleri inhibe etme kapasiteleri bu hücrelerin temel özelliklerinden biri olarak kabul edilmektedir.(67)MDSC'ler, doğal öldürücü (NK) hücreler ve B hücreleri dahil olmak üzere çeşitli immün hücre popülasyonlarını baskılayabilmelerine rağmen, T hücrelerinin inhibisyonu MDSC fonksiyonlarının anlaşılması açısından kritik bir öneme sahiptir.(68) MDSC'ler baskılayıcı aktivitelerini iki temel mekanizma ile gerçekleştirir:

1. **Antijen özgül baskılama:** Hidrojen peroksit (H₂O₂) ve nitrik oksit (NO) gibi reaktif moleküller aracılığıyla peroksinitrit oluşur; bu da T hücre reseptörlerinde (TCR) oksidatif modifikasyona yol açarak T hücresi aktivasyonunu engeller.
2. **Antijen özgül olmayan baskılama:** IL-10 ve TGF- β gibi immüno-supresif sitokinler aracılığıyla regülatör T (Treg) hücrelerinin fenotipik dönüşümünü indükler. Ayrıca, arginin ve sistein gibi amino asitlerin tüketimi yoluyla immün hücre fonksiyonlarında metabolik yetersizlikler oluşturarak immün yanıtı baskılar.

Son dönemde yapılan çalışmalar, periferik kandan izole edilen MDSC'lerin T hücrelerini antijene özgül mekanizmalarla baskıladığını, tümör mikroçevresinden elde edilen MDSC'lerin ise antijen özgül olmayan mekanizmalarla immün supresyon oluşturduğunu göstermiştir.(69)

Patolojik aktivasyon, miyeloid kompartmanın tümörlerden veya kronik enflamasyon bölgelerinden gelen düşük yoğunluklu fakat sürekli sinyallerle uzun süreli uyarılması sonucunda ortaya çıkar. Bu koşullar altında üretilen miyeloid hücreler, zayıf fagositoz kapasitesine sahiptir. Bunun yanında, yüksek seviyelerde reaktif oksijen ve azot türleri ile ağırlıklı olarak anti-inflamatuar sitokinler üretirler.(70) Sonuç olarak, MDSC hücreleri, miyeloid hücrelerin normal fonksiyonlarını tam anlamıyla yerine getirememekte ve aynı zamanda güçlü bir immün baskılayıcı kapasite geliştirmektedir. MDSC'nin temel rolü, güçlü immünosupresif özellikleriyle, kontrolsüz bağışıklık tepkilerinin veya çözülmeyen inflamasyon ve enfeksiyonların neden olduğu yoğun doku hasarına karşı konağı korumaktır. Ancak, tümörler bu aktiviteyi kendi avantajlarına kullanarak bağışıklık sistemi tarafından elimine edilmelerinin önüne geçebilir ve büyümelerini destekleyebilirler (71)

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Popülasyonu

Bu çalışma, Eylül 2024 ile Mart 2025 tarihleri arasında, Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı koordinasyonunda gerçekleştirildi. Çalışmaya 21 kolon kanseri tanısı alan hasta ve 21 sağlıklı kontrol dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri (n:21);

•Çalışmaya uluslararası kılavuzlardaki (12) kriterlere göre klinik ve laboratuvar bulguları doğrultusunda kolon kanseri tanısı alan hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

•Klinik bulgular neticesinde kolon kanseri olduğu düşünülüp yapılan tetkikler sonucu kolon kanser tanısı dışlanan hastalar

•Klinik bulgular neticesinde kolon kanseri olduğu düşünülüp yapılan tetkikler sonucu kolon kanseri dışında primer kanseri tespit edilen hastalar

•Çalışma için onam vermeyen hastalar

Kontrol grubu dahil edilme kriterleri (n:21);

• Hiçbir malignite öyküsü bulunmayan, 18 yaş ve üzeri sağlıklı bireyler oluşturdu.

Hasta ve kontrol gruplarından, rutin tetkikler sırasında alınan venöz kan örnekleri kullanılmış olup, her bireyden 2 mL EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri değerlendirmeye alındı. Çalışma kapsamında ilave kan alımı yapılmadı.

Hastalara ait demografik (yaş, cinsiyet vb.), klinik (başvuru şikayeti, eşlik eden ek hastalıklar vb.), radyolojik (BT sonuçları vb.) ve rutin laboratuvar (tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler vb.) tetkikleri, cerrahi sonrası patoloji sonucu (evreleme) hasta dosyasından retrospektif olarak elde edildi. Tüm katılımcılara çalışmanın amacı, yöntemi ve olası riskleri hakkında detaylı bilgi verilmiş ve yazılı Aydınlatılmış Onam Formu alındı. Çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onayladı 7.6.2024 tarihli etik kurul toplantısında 2024/5011 protokol numaralı kararı ile onay alındıktan sonra yürütülmüştür.

3.2. Akan Hücre Ölçer ile MDSC Analizi

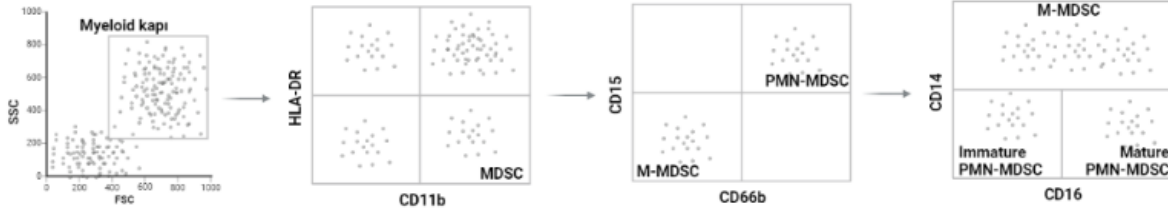
Çalışmada total MDSC, M-MDSC, PMN-MDSC, immature PMN-MDSC ve mature PMN-MDSC oranları akan hücre ölçer ile değerlendirildi. Bu amaçla CD14 (PerCp Cy5.5), CD15 (FITCH), CD16 (PE), CD11b (APC), CD66b (PE Cy7), HLA-DR (APC Cy7) monoklonal antikorlar (mAb)'ı kullanıldı.

İki ml kan örneği 1:1 oranında Fosfat Tamponlu Salin (PBS) ile karıştırılıp ardından Histopaque 1077 ile 2000 g'de 30 dk boyunca gradiyent santrifüj yapıldı Santrifüj sonrası periferik mononükleer hücre (PBMC) katmanı aspire edilip yeni bir tüpe aktarıldı ve yeniden PBS içinde süspansiyon edildi. Aşağıda özetlenen protokole göre yüzey boyama başmakları uygulandı.

- 500 µl PBS içinde süspansiyon edilen pellet süspansiyonundan 100 µl alınıp yeni bir test tüpüne aktarıldı.
- Üzerine 10'ar µl CD14 (PerCp Cy5.5), CD15 (FITCH), CD16 (PE), CD11b (APC), CD66b (PE Cy7), HLA-DR (APC Cy7) mAb'ler ilave edilip karanlıkta oda sıcaklığında 15 dakika boyunca inkübe edildi.
- İnkübasyonun ardından PBS solüsyonu ile yıkayıp Beckman Coulter akan hücre ölçer cihazında hücre sayımı (en az 100.000) yapıp Beckman Coulter Kaluza Analysis Software ile de analizi yapıldı.

MDSC hücre analizlerinde kullanılan kapılama yöntemi Şekil 1'de şematize edildi. Total MDSC'ler HLA-DR-CD11b+, total PMN-MDSC'ler HLA-DR-CD11b+CD15+CD66b+CD14- ve M-MDSC'ler ise HLA-DR-CD11b+CD15-CD66b-CD14+

hücreler olarak tanımlandı. PMN-MDSC'ler içinden CD14-CD16+ hücreler mature PMN-MDSC, CD14-CD16- hücreler immature PMN-MDSC'yi oluşturdu.



Şekil 1 Total MDSC, MDSC ve PMN-MDSC analizinde uygulanacak kapılama yönteminin şematik gösterimi

3.3. İstatiksel Analizler

Bu çalışmada elde edilen verilerin analizinde IBM SPSS Statistics 25.0 ve Python 3.11 ortamında istatistiksel testler uygulanmıştır. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma, medyan (Q1-Q3) değerleri olarak sunulmuştur. Grup karşılaştırmaları için parametrik olmayan Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Değişkenlerin hastalık varlığını ayırt edici gücü ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi ile değerlendirilmiş ve AUC (Area Under the Curve) değerleri hesaplanmıştır. 7 ROC analizlerinde optimum cut-off değerleri Youden indeksi yöntemiyle belirlenmiş, bu eşik değerler için duyarlılık (sensitivity) ve özgüllük (specificity) oranları hesaplanmıştır. PMN-MDSC % cut-off değeri kullanılarak hastalar "Yüksek Risk" ve "Düşük Risk" gruplarına ayrılarak, iki grup arasındaki farklılıklar Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Değişkenlerin bağımsız risk faktörü olup olmadığını belirlemek amacıyla tek değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmış, odds ratio (OR) ve %95 güven aralıkları raporlanmıştır. Evre ile hücre yüzdeleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir. Tüm testlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

Tablo 2 Mdscc İstatistik değerleri

		MDSC %	PMN-MDSC%	M-MDSC%	İMMATURE PMN-MDSC %	MATURE PMN-MDSC %
Kontrol	Ort \pm SS	4,75 \pm 3,79	4,4 \pm 3,7	5,65 \pm 13,41	4,85 \pm 11,83	1,7 \pm 4,69
	Medyan (Q1-Q3)	3,68 (2,48-5,33)	3,47 (1,08-7,2)	0,41 (0,13-3,28)	0,18 (0,02-4,64)	0,09 (0,02-1,05)
Hasta	Ort \pm SS	24,32 \pm 21,16	38,56 \pm 28,53	20,88 \pm 23,03	16,04 \pm 24,67	10,87 \pm 17,43
	Medyan (Q1-Q3)	17 (6,53-33,15)	34,91 (12,87-67,19)	14,01 (2,81-33,06)	3,88 (0,42-23,19)	2,75 (0,41-18,07)

4. BULGULAR

4.1. Demografik, Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Çalışmaya, yeni tanı almış 21 kolon kanseri hastası ile hayatı boyunca kanser tanısı almamış 21 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu dahil edilmiştir. Katılımcılar arasında 19 kadın (%45,2) ve 23 erkek (%54,8) yer almakta olup, yaş ortalaması 57,5 yıl olarak belirlenmiştir.

Kolon kanseri tanısı alan hastalardan 12'sinde (%57) ek olarak kronik sistemik hastalıklar tespit edilmiştir. Üç hastada yalnızca hipertansiyon bulunurken, üç hastada hem hipertansiyon hem diyabet mevcuttu. İki hastada hipertansiyon, diyabet ve koroner arter hastalığı bir arada görülmüş; bir hastada hipertansiyon ile alerjik astım, bir hastada hipotiroidi, bir hastada izole koroner arter hastalığı ve bir hastada benign prostat hiperplazisi tespit edilmiştir. Kolon kanseri tanısı alan hastaların 9'unda (%43) ek hastalık bulunmamıştır. Hasta grubundaki 5 bireyde (%23) tanı anında obstrüksiyon bulguları ve ileus kliniği gözlemlenirken, 16 hastada (%77) obstrüksiyon bulgusu tespit edilmemiştir. Tümör lokalizasyonu açısından değerlendirildiğinde, hastaların 14'ünde (%66) tümör sol kolonda, 1'inde (%4,7) transvers kolonda, 5'inde (%23,8) sağ kolonda yer almaktadır. Ayrıca, 1 hastada (%4,7) AFAP (attenué famial adenomatöz polipozis) tanısı bulunmaktadır.

Vaka grubundaki preoperatif kan tetkiklerinde, 4 hastada (%19) CEA seviyeleri yüksek bulunmuş, 11 hastada (%52) normal sınırlarda ölçülmüş ve 6 hastada (%28) CEA testi yapılmamıştır. CA19-9 değerlendirildiğinde, 4 hastada (%19) yüksek seviyeler gözlenirken, 10 hastada (%47) normal sınırlar içinde saptanmış ve 7 hastada (%33) CA19-9 testi uygulanmamıştır. Preoperatif tetkiklerde hemogloblin değerleri incelendiğinde, 7 hastada (%33) normal sınırların altında olduğu, 14 hastada (%66) ise normal seviyelerde olduğu belirlenmiştir.

Vaka grubundaki hastaların postoperatif patoloji raporları ve klinik görüntülemeleri değerlendirildiğinde, 9 hastada (%42) evre 3, 9 hastada (%42) evre 2, 1 hastada (%4,7) evre 1 ve 1 hastada (%4,7) evre 4 hastalığı tespit edilmiştir. Ayrıca, 1 hastada (%4,7) patolojik inceleme sonucunda düşük dereceli displazi tanısı konulmuştur.

Vaka grubundaki hastalardan 2'si (%9) tedavi sürecinde yaşamını kaybederken, 19'u (%91) hayatta olup tedavileri devam etmektedir.

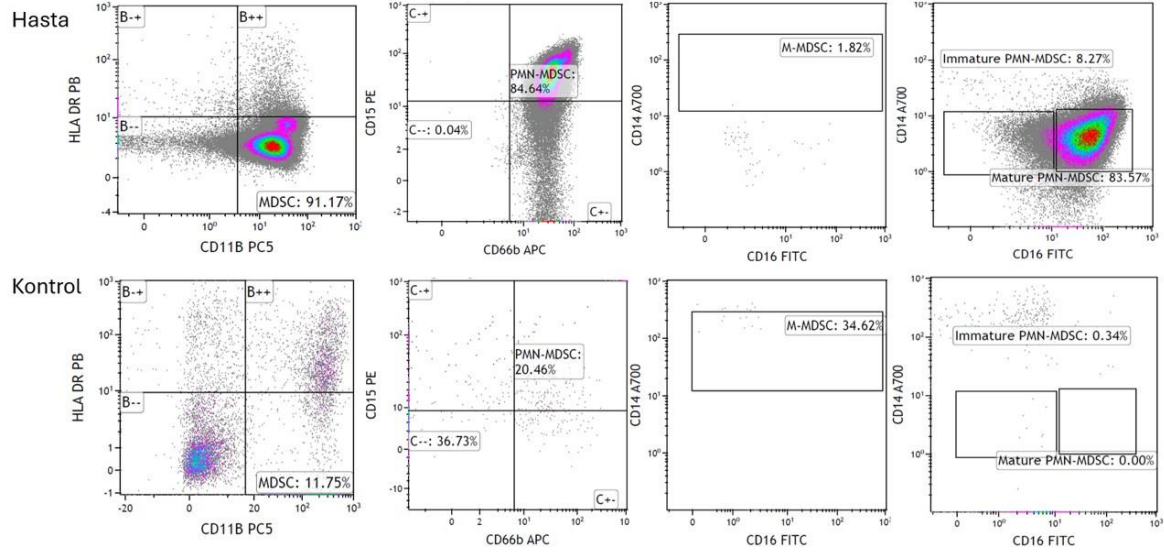
Kontrol grubundaki hastaların 13'ünde (%61) herhangi bir ek hastalık bulunmamıştır. İki hastada (%9,5) yalnızca hipertansiyon, bir hastada (%4,7) hipertansiyon ve diyabet, bir hastada (%4,7) diyabet ve hiperlipidemi, bir hastada (%4,7) hipertansiyon ve alerjik astım, bir hastada (%4,7) hipertansiyon, diyabet ve koroner arter hastalığı, bir hastada (%4,7) hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi, bir hastada (%4,7) ise yalnızca koroner arter hastalığı tespit edilmiştir.

Kontrol grubundaki 2 hastada (%9,5) hemogloblin değeri normal sınırların altında bulunurken, 19 hastada (%90,5) normal seviyelerde ölçülmüştür.

4.2. MDSC Sonuçları

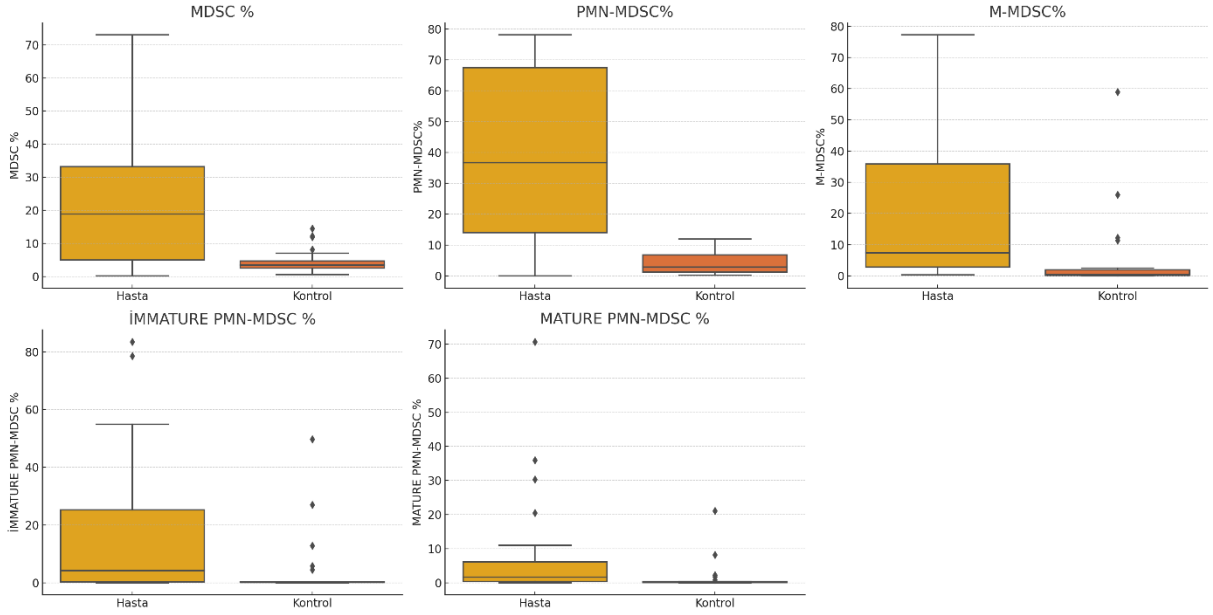
Hasta ve kontrole ait akan hücre ölçer MDSC analiz sonuçları Şekil'da gösterildi.

Diğer hasta ve kontrole ait MDSC görüntüleri bu şekilde analiz edildi.



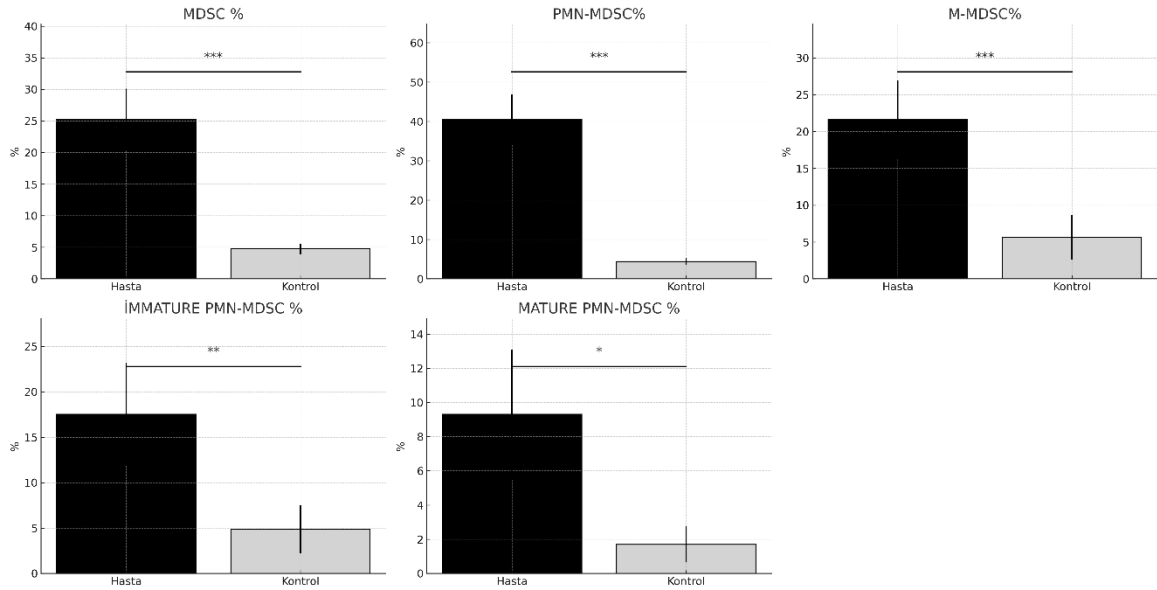
Şekil 2 Akan hücre ölçer ile gerçekleştirilen hasta ve kontrole ait MDSC analiz görüntüsü örneği

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol gruplarında MDSC %, PMN-MDSC %, M-MDSC %, immatür PMN-MDSC % ve matür PMN-MDSC % düzeylerine ait tanımlayıcı istatistikler hesaplanmıştır. Her iki grup için ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerler ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Elde edilen verilere göre, hasta grubunda tüm hücre alt tiplerinin ortalama ve medyan düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 3)



Şekil 3 Hasta ve kontrole ait MDSC analiz sonuçları

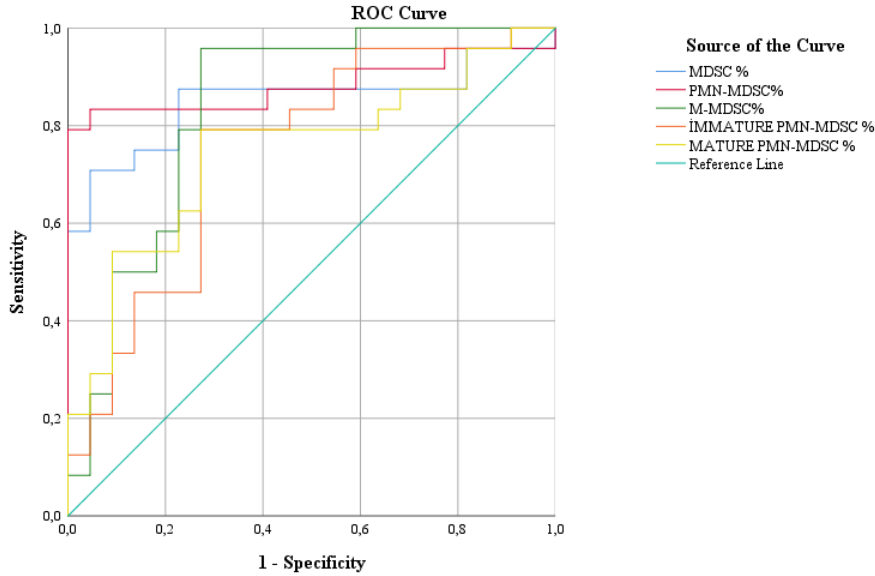
Hasta ve kontrol grupları karşılaştırma sonuçlarına göre; hasta grubunda MDSC %, PMN-MDSC %, M-MDSC %, immatür PMN-MDSC % ve matür PMN-MDSC % düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Ortalama değerlere bakıldığında, özellikle PMN-MDSC % (hasta: 40.44, kontrol: 4.40) ve MDSC % (hasta: 25.20, kontrol: 4.75) düzeylerinde belirgin fark dikkat çekmektedir. Bu bulgular, kolon kanseri hastalarında miyeloid baskılayıcı hücre oranlarının anlamlı biçimde arttığını göstermektedir (Şekil 4).



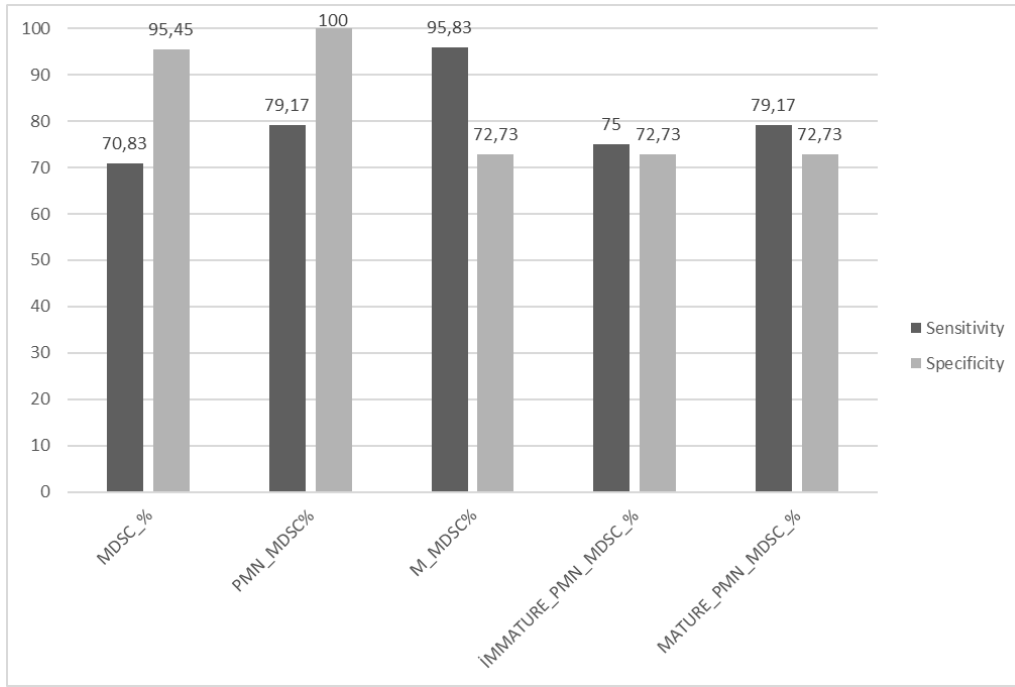
Şekil 4 MDSC hücrelerin hasta ve kontrol karşılaştırma sonuçları

4.3. İleri İstatistiksel Analiz Sonuçları

Hasta ve kontrol grupları arasındaki ayırt ediciliği değerlendirmek amacıyla yapılan ROC analizi sonuçlarına göre; MDSC %, PMN-MDSC %, M-MDSC %, immatür PMN-MDSC % ve matür PMN-MDSC % değişkenlerinin tamamının hastalık tanısında anlamlı bir ayırt edici güce sahip olduğu bulunmuştur. Elde edilen AUC değerleri MDSC % için 0.85, PMN-MDSC % için 0.88, M-MDSC % için 0.84, immatür PMN-MDSC % için 0.74 ve matür PMN-MDSC % için 0.75 olarak saptanmıştır. Ayrıca her değişken için optimal cut-off değerleri belirlenmiştir. PMN-MDSC % için 12 üzerindeki değerlerin %79,17 duyarlılık ve %100 özgüllük sağladığı, M-MDSC % için 1.9 üzerindeki değerlerin %95,83 duyarlılık ve %72,73 özgüllük sağladığı görülmüştür. MDSC % için 12,27 cut-off değeri ile %70,83 duyarlılık ve %95,45 özgüllük elde edilmiştir. İmmatür PMN-MDSC cut-off değeri 0,3 ve matür PMN-MDSC cut-off değeri 0,33 % için belirlenen eşik değerlerinde ise sırayla 75 ve 79,17 duyarlılık özgüllükleri ise %72,73 düzeyinde bulunmuştur. Bu bulgular, özellikle PMN-MDSC % ve M-MDSC % değişkenlerinin kolon kanseri tanısında güçlü biyobelirteçler olabileceğini desteklemektedir (Şekil 5).



Şekil 5 MDSC % ve alt tiplerinin kolon kanseri hastaları ile sağlıklı kontroller arasında ayırt edicilik performansını gösteren ROC eğrileri ve AUC (Area Under the Curve) değerleri.

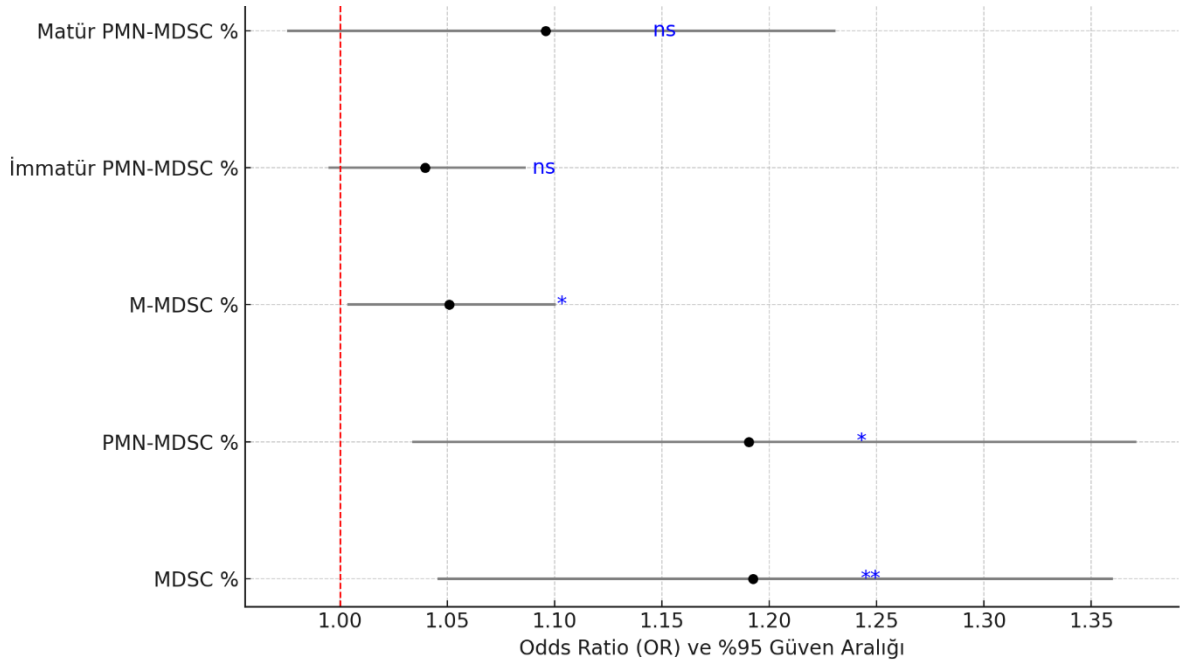


Şekil 6 Aynı değişkenler için belirlenen optimal cut-off değerlerinde elde edilen duyarlılık (sensitivity) ve özgüllük (specificity) oranları

	(AUC)	Standard Error	95% CI	Z Değeri	P Değeri	Youden index J	95% CI	cut-off	Duyarlılık	Özgüllük
İMMATURE PMN MDSC	0,744	0,075	0,594-0,861	3,257	0,0011	0,4773	0,2348-0,6932	>0,3	75	72,73
M MDSC	0,838	0,0636	0,700-0,930	5,319	<0,0001	0,6856	0,4583-0,8636	>1,9	95,83	72,73
MATURE PMN MDSC	0,75	0,0742	0,600-0,866	3,371	0,0007	0,5189	0,2519-0,6970	>0,33	79,17	72,73
MDSC	0,85	0,0632	0,714-0,938	5,545	<0,0001	0,6629	0,3744-0,7879	>12,27	70,83	95,45
PMN MDSC	0,883	0,058	0,753-0,959	6,594	<0,0001	0,7917	0,5814-0,9167	>12	79,17	100

Tablo 3 İleri istatistik değerleri

Çalışmada her bir değişkenin hastalık varlığı üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizinde, MDSC %, PMN-MDSC % ve M-MDSC % parametrelerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.05$). MDSC % düzeyinde her bir birim artış hastalık riskini 1.19 kat ($OR=1.1924$; %95 GA: 1.0454–1.3601) artırırken; PMN-MDSC %'deki her bir birim artış 1.19 kat ($OR=1.1904$; %95 GA: 1.0337–1.3709) ve M-MDSC %'deki her bir birim artış 1.05 kat ($OR=1.0508$; %95 GA: 1.0034–1.1005) hastalık riskini artırdığı görüldü. İmmatür PMN-MDSC % ve matür PMN-MDSC % değişkenlerinde ise anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$). Elde edilen sonuçlar, özellikle MDSC % ve PMN-MDSC % düzeylerinin kolon kanseri tanısında güçlü prediktörler olabileceğini desteklemektedir (Şekil 6).



Şekil 7 Kolon kanseri ile ilişkili MDSC hücre parametrelerinin tek değişkenli lojistik regresyon analizine ait odds ratio (OR) ve %95 güven aralıkları. Her bir değişken için OR değeri ve güven aralığı görselleştirilmiştir.

MDSC % ve PMN-MDSC % değişkenlerinin birlikte değerlendirildiği çok değişkenli lojistik regresyon modeli oluşturulmuş ve bu modelin performansı ROC analizi ile değerlendirilmiştir. Modelin AUC (Area Under the Curve) değeri 0.88 olarak bulunmuş, bu da yüksek bir ayırt edicilik gücüne işaret etmiştir. Ayrıca model için optimal cut-off değeri 0.6400 olarak belirlenmiş olup, bu eşik değeri kullanıldığında modelin duyarlılığı %79.2 ve özgüllüğü %100 olarak hesaplanmıştır. Bu bulgular, MDSC % ve PMN-MDSC % değişkenlerinin kombinasyonunun kolon kanseri tanısında yüksek özgüllük ve güçlü duyarlılık sağlayarak etkili bir biyobelirteç paneli oluşturabileceğini göstermektedir (Şekil 7).

Kolon kanseri tanı panelinin geliştirilmesinde **MDSC %** ve **PMN-MDSC %** değerleri birleştirilerek ikili lojistik regresyon modeli oluşturuldu. Bu modelde bağımlı değişken olan Hasta-Kontrol grubu dikkate alındı. Modele ait katsayılar ($\beta_0 = -2.1697$, $\beta_1 = 0.0041$, $\beta_2 = 0.2017$) kullanılarak her olgu için modelin sunduğu **risk olasılığı (p)** şu şekilde hesaplandı:

$$p = \frac{1}{1 + \exp[-(-2,167 + 0.0041x(\text{MDSC}\%) + 0.2017x(\text{PMN-MDSC}\%)]} \quad (1)$$

ROC analizi (AUC = 0.88) ile modelin ayırt ediciliği “yüksek” düzeyde bulundu. Youden indeksine (J=duyarlılık+özgüllük-1) göre en iyi eşik $p \geq 0,64$ olarak belirlendi; bu değerde duyarlılık %79,2, özgüllük %100, PPV (pozitif belirleyici değer) %100 ve NPV (Negatif belirleyici değer) %79,2 elde edildi. Klinik uygulamada, akış sitometrisinden elde edilecek “MDSC %” ve “PMN-MDSC %” değerleri girildiğinde yukarıdaki formül (1) ile hesaplanabilir. $P \geq 0.64$ ise “kolon kanseri olasılığı yüksek” şeklinde yorum önerilmektedir. Bu yaklaşım, iki biyobelirtecin birlikte değerlendirilmesinin tek değişkenli eşiklerden daha yüksek tanısal performans sağladığını göstermektedir (AUC = 0.88’e karşı AUC \leq 0.75).

#	Değişken Kombinasyonu	AUC	AIC
1	MDSC + PMN-MDSC + M-MDSC + Immature + Mature	0.919	40.00
2	MDSC + PMN-MDSC + M-MDSC + Mature	0.917	38.07
3	PMN-MDSC + M-MDSC + Immature + Mature	0.915	38.18
4	PMN-MDSC + M-MDSC + Mature	0.913	36.23
5	MDSC + PMN-MDSC + Mature	0.909	38.22
6	MDSC + PMN-MDSC	0.880	40.43

AUC yüksekliği ayırt ediciliği, AIC düşüklüğü yalınlığı gösterir.

Tablo 4 AUC değerleri

- **Model #1** En yüksek ayırt ediciliğe sahip olsa da 5 bağımsız değişkenli olması overfit riskini artırır.

Bundan dolayı aşağıdaki modeller daha uygun görünmektedir;

- **Model #4** (3 değişken) en düşük AIC ile en makul performans dengesini sunuyor (AUC = 0.913). Bu model “optimum 3’lü panel” olarak önerilebilir.
- **Model #6** — yalnızca **MDSC % + PMN-MDSC %** — halen klinik olarak güçlü spesifikite sağlar (AUC = 0.88) ve uygulaması en pratik olan “minimal panel” olduğunu düşünüyoruz.

PMN-MDSC % cut-off değeri 12 kullanılarak hastalar "Yüksek Risk" ve "Düşük Risk" gruplarına ayrılmıştır. Yapılan karşılaştırmalarda, Yüksek Risk grubunda MDSC % ($p=0.0008$) ve PMN-MDSC % ($p<0.0001$) düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bulunmuştur. M-MDSC %, immatür PMN-MDSC % ve matür PMN-MDSC % değerleri açısından ise iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Bu sonuçlar, yüksek PMN-MDSC % seviyelerine sahip hastaların genel MDSC yükünün de belirgin şekilde arttığını ve bu hücrel değişikliğin hastalığın biyolojik davranışını etkileyebileceğini düşündürmektedir.

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Kolon kanseri, dünya genelinde en yaygın görülen kanser türlerinden biri olup, ciddi bir morbidite ve mortalite sebebi olarak öne çıkmaktadır.(22) Kolon tümörlerinin prognozu öncelikli olarak tümörün evresine bağlıdır. Bununla birlikte, tümörün yerleşim yeri, mikrosatellit instabilite varlığı gibi ek faktörlerin de prognostik açıdan önemli bir rol oynadığına dair çeşitli raporlar bulunmaktadır.(72) Kolorektal kanserlerin standart tedavi algoritması, orta ve yüksek riskli vakalarda cerrahi rezeksiyonun ardından uygulanan adjuvan kemoterapiyi kapsamaktadır(3) Ancak adjuvan tedaviye rağmen, hastaların yaklaşık %20-30'unda hastalığın tekrar ortaya çıktığı bildirilmektedir(4) Bu durum, kolorektal kanser tedavisinde yeni ve tamamlayıcı tedavi stratejilerinin geliştirilmesinin önemini vurgulamaktadır.

Kontrastsız BT'nin duyarlılığı sınırlı olsa da, oral, intravenöz ve rektal kontrast kullanımı ile kolon kanserlerinin tespiti ve klinik evrelemesinde önemli rol oynamaktadır (33)Tümör belirteçlerinden CEA (karsinoembriyonik antijen) ve CA 19-9 (karbohidrat antijen 19-9), kolorektal malignitelerin prognoz takibi ve nüks izleminde kullanılmakta olup; benign durumlarda da yükselebileceği unutulmamalıdır. Cerrahi rezeksiyon sonrası seviyeleri genellikle birkaç hafta içinde normalize olur (34)

Bu bağlamda kolon kanserlerinde tümörün immün sistemden kaçışında yeni ve tamamlayıcı stratejilerin geliştirilmesi hem de hastalık evresine ve prognozu ile ilişkili olarak artacak ya da erken evre tümörlerde diğer tümör belirteçleri normal seviyelerde iken artan değeri ile hem preoperatif hem postoperatif takibi kolaylaştıran yeni bir biyobelirteç olarak kullanılabilir mi sorusuna cevap bulmayı amaçladık.

Yapılan çalışmalarda kanser, travma ve enfeksiyon gibi bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlarda MDSC hızla artış gösterir. Bu hücreler genellikle kronik hastalıklar, inflamasyon ve tümör büyümesinin ilerlemesi—özellikle anjiyogenez ve metastaz süreçleri—ile ilişkilendirilir. MDSC düzeylerindeki artışın kötü prognoz göstergesi olarak kabul edildiği bildirilmektedir.(73) Miyeloid kökenli hücreler, bağışıklık sisteminin işleyişinde kritik bir rol oynar ve immün yanıtın başlatılmasında önemli bir işlev üstlenir. Mikro çevredeki değişimlere yüksek derecede duyarlı olan bu hücreler, doğal bağışıklık sisteminin ilk savunma hattını oluştururken, sonrasında kazanılmış immün yanıtın şekillenmesine katkıda bulunur.(74) Sonuç olarak, MDSC hücreleri, bağışıklık sistemi üzerinde hem düzenleyici hem de baskılayıcı roller üstlenen, birbirinden farklı miyeloid kökenli ve olgunlaşmamış hücrelerin heterojen bir grubu olarak tanımlanabilir.(74) MDSC'lerin genişlemesi ve tümörle ilişkisi, T hücresi aracılı bağışıklıktan kaçışı desteklemek ve tümör regresyonunu teşvik etmek amacıyla klinik olarak hedef alınmaktadır.(75)

MK Brimnes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, multiple miyelomlu hastaların tanı anındaki MDSC seviyelerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında arttığı gösterilmiştir. MDSC'lerin immünoşüpresif özellikleri nedeniyle, yüksek seviyeleri multiple miyelomlu hastalarda baskılanmış bir bağışıklık yanıtını yansıtan immünoşüpresif bir ortamın göstergesi olarak kabul edilmektedir.(10) Pamela L. ve arkadaşlarının İPMN(İntrduktal papiller müsinöz neoplazi) ve pankreas kanserli hastalarda immünobiyojyiyi araştırdıkları bir çalışmada IPMN hastalarında pankreas kanseri hastalarına göre daha düşük MDSC yüzdeleri tespit edilmiştir.(11)

Literatürde kolon kanseri ile MDSC popülasyonları arasındaki ilişkinin henüz yeterince aydınlatılmamış olması, bu alandaki çalışmaların bilimsel değerini artırmaktadır. Kolon kanserli hastalarda MDSC düzeylerinin araştırılması, hastalık progresyonunun biyolojik dinamiklerini anlamaya katkı sağlamakla birlikte, yeni nesil immünoterapötik yaklaşımların geliştirilmesine yönelik önemli ipuçları sunabilir. Bu çalışmanın amacı, kolon kanseri tanısı konulan hastalarda MDSC düzeylerinin kantitatif olarak ölçülmesi, bu hücresel alt popülasyonların hastalık progresyonu üzerindeki etkilerinin ortaya konulması, MDSC alt gruplarının klinik değişkenlerle korelasyonlarının değerlendirilmesi ve kolon kanseri immünolojisine ilişkin literatürdeki mevcut boşluğun doldurulmasına katkı sağlamaktır.

Kolon kanserli hastalarda hastalık evresi ilerledikçe MDSC ve alt popülasyonlarının (PMN-MDSC, M-MDSC) periferik kandaki oranlarının belirgin biçimde arttığı görülmüştür. Özellikle immatür (olgunlaşmamış) granülositik MDSC'lerde ileri evrede dramatik bir birikim söz konusudur. Bu bulgular, ileri evre hastalarda tümörün immün sistemi daha fazla baskıladığı ve MDSC birikiminin tümör progresyonu ile ilişkili olduğu düşüncesini desteklemektedir. Sonuç olarak, MDSC yüzdeleri ile kolon kanseri evresi arasında güçlü bir pozitif ilişki saptanmış olup, bu hücrel verilerle hastalığın ilerleme süreci anlamlı ölçüde izlenebilmektedir. Bu durum, MDSC alt tiplerinin kanser evresinde potansiyel bir gösterge olabileceğini ve ilerleyen evrelerde artan MDSC düzeylerinin tümörün immün kaçış mekanizmalarıyla ilişkili olduğunu vurgulamaktadır.

Bu çalışmada, kolon kanseri tanılı hastalarda MDSC % ve alt tiplerinin (PMN-MDSC %, M-MDSC %, immatür ve matür PMN-MDSC %) kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). ROC analizi sonuçlarına göre, tüm değişkenler hastalık varlığını ayırt etmede anlamlı performans göstermiş olup, en yüksek AUC değeri PMN-MDSC % değişkeninde (AUC=0.8662) elde edilmiştir. Çok değişkenli lojistik regresyon modeli ile MDSC % ve PMN-MDSC % birlikte kullanıldığında modelin AUC değeri 0.8753'e ulaşmış; cut-off değeri 0.6400 olarak belirlenmiş ve bu eşikte %76.2 duyarlılık ile %100 özgüllük sağlanmıştır. Tek değişkenli lojistik regresyon analizlerinde ise MDSC %, PMN-MDSC % ve M-MDSC % değişkenlerinin hastalık varlığıyla bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir ($p<0.05$). Spearman korelasyon analizinde, MDSC % ile PMN-MDSC % arasında güçlü pozitif bir ilişki ($\rho=0.7938$, $p<0.0001$) saptanmış ve bu alt grupların birbirleriyle tutarlı artış gösterdiği belirlenmiştir. Hastalar, PMN-MDSC % cut-off değeri olan 13.97'ye göre Yüksek Risk ve Düşük Risk gruplarına ayrıldığında, Yüksek Risk grubunda MDSC % ve PMN-MDSC % düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0.001$). Evre analizlerinde ise erken ve ileri evre hastalar arasında MDSC ve alt tipleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Tüm bu bulgular, MDSC % ve PMN-MDSC %'nin kolon kanserinde hastalık varlığıyla güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu ve bu parametrelerin tanısallık ve prognostik biyobelirteçler olarak klinik kullanım potansiyeline sahip olabileceğini göstermektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Roy P, Saikia B. Cancer and cure: A critical analysis. *Indian journal of cancer*. 2016;53(3):441-2.
2. Taleb S, Safa A, Samira N. Colorectal cancer: physical activity, obesity and consumption of foods a case-control study in the east of Algeria. *Archives of Cancer Science and Therapy*. 2022;6(1):031-5.
3. Excellence NifC. Colorectal cancer. NICE guideline [NG151]. 2020.
4. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(13):1177-88.
5. Gabrilovich DI, Bronte V, Chen S-H, Colombo MP, Ochoa A, Ostrand-Rosenberg S, Schreiber H. The terminology issue for myeloid-derived suppressor cells. *Cancer research*. 2007;67(1):425-.
6. Veglia F, Perego M, Gabrilovich D. Myeloid-derived suppressor cells coming of age. *Nature immunology*. 2018;19(2):108-19.
7. O'Connor MA, Rastad JL, Green WR. The role of myeloid-derived suppressor cells in viral infection. *Viral immunology*. 2017;30(2):82-97.
8. Kumar V, Patel S, Tcyganov E, Gabrilovich DI. The nature of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment. *Trends in immunology*. 2016;37(3):208-20.
9. Huang A, Zhang B, Wang B, Zhang F, Fan K-X, Guo Y-J. Increased CD14+ HLA-DR-/low myeloid-derived suppressor cells correlate with extrathoracic metastasis and poor response to chemotherapy in non-small cell lung cancer patients. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2013;62(9):1439-51.
10. Brimnes MK, Vangsted AJ, Knudsen LM, Gimsing P, Gang A, Johnsen HE, Svane I. Increased level of both CD4+ FOXP3+ regulatory T cells and CD14+ HLA-DR-/low myeloid-derived suppressor cells and decreased level of dendritic cells in patients with multiple myeloma. *Scandinavian journal of immunology*. 2010;72(6):540-7.
11. Beatty PL, van der Geest R, Hashash JG, Kimura T, Gutkin D, Brand RE, Finn OJ. Immunobiology and immunosurveillance in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs), premalignant precursors of pancreatic adenocarcinomas. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2016;65:771-8.
12. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry working definitions for the clinical diagnosis of inborn errors of immunity. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019;7(6):1763-70.

13. Lasser SA, Ozbay Kurt FG, Arkhypov I, Utikal J, Umansky V. Myeloid-derived suppressor cells in cancer and cancer therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2024;21(2):147-64.
14. Bronte V, Brandau S, Chen S-H, Colombo MP, Frey AB, Greten TF, et al. Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards. *Nature communications*. 2016;7(1):12150.
15. Lang S, Bruderek K, Kaspar C, Höing B, Kanaan O, Dominas N, et al. Clinical relevance and suppressive capacity of human myeloid-derived suppressor cell subsets. *Clinical Cancer Research*. 2018;24(19):4834-44.
16. Goh C, Narayanan S, Hahn YS. Myeloid-derived suppressor cells: the dark knight or the joker in viral infections? *Immunological reviews*. 2013;255(1):210-21.
17. Condamine T, Ramachandran I, Youn J-I, Gabrilovich DI. Regulation of tumor metastasis by myeloid-derived suppressor cells. *Annual review of medicine*. 2015;66(1):97-110.
18. Safarzadeh E, Orangi M, Mohammadi H, Babaie F, Baradaran B. Myeloid-derived suppressor cells: important contributors to tumor progression and metastasis. *Journal of cellular physiology*. 2018;233(4):3024-36.
19. Tang C, Sun H, Kadoki M, Han W, Ye X, Makusheva Y, et al. Blocking Dectin-1 prevents colorectal tumorigenesis by suppressing prostaglandin E2 production in myeloid-derived suppressor cells and enhancing IL-22 binding protein expression. *Nature communications*. 2023;14(1):1493.
20. Katsaounou K, Nicolaou E, Vogazianos P, Brown C, Stavrou M, Teloni S, et al. Colon cancer: from epidemiology to prevention. *Metabolites*. 2022;12(6):499.
21. Fabregas JC, Ramnarain B, George TJ. Clinical updates for colon cancer care in 2022. *Clinical colorectal cancer*. 2022;21(3):198-203.
22. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2020;70(3):145-64.
23. Cappell MS. Pathophysiology, clinical presentation, and management of colon cancer. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2008;37(1):1-24.
24. Pawlik TM. Colon cancer. *Surgical Oncology Clinics*. 2018;27(2):xiii-xiv.
25. GÖNEN Ö. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi. *Turkiye Klinikleri Journal of Surgery*. 2004;9(1):11-4.
26. Kuşakçioğlu Ö. Kolorektal kanser hastalıkları: Nobel Tıp Kitabevleri; 2003.
27. Schmuck R, Gerken M, Teegen E-M, Krebs I, Klinkhammer-Schalke M, Aigner F, et al. Gender comparison of clinical, histopathological, therapeutic and outcome factors in 185,967 colon cancer patients. *Langenbeck's archives of surgery*. 2020;405:71-80.
28. Carethers JM, Doubeni CA. Causes of socioeconomic disparities in colorectal cancer and intervention framework and strategies. *Gastroenterology*. 2020;158(2):354-67.
29. Hughes LA, Simons CC, van den Brandt PA, van Engeland M, Weijenberg MP. Lifestyle, diet, and colorectal cancer risk according to (epi) genetic instability: current evidence and future directions of molecular pathological epidemiology. *Current colorectal cancer reports*. 2017;13:455-69.

30. Rogler G. Chronic ulcerative colitis and colorectal cancer. *Cancer letters*. 2014;345(2):235-41.
31. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(17):1625-38.
32. Brunnicardi F, Andersen D, Billiar T, Dunn D, Hunter J, Matthews J, Pollock R. *Schwartz's principles of surgery*, 10e: McGraw-hill; 2014.
33. Aydiner A, Topuz E. Meme, gastrointestinal sistem, akciğer kanserlerinde tanı, tedavi, takip. *Antalya konsensusu*. 2003:53-7.
34. Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clinical chemistry*. 2001;47(4):624-30.
35. Weiser MR. *AJCC 8th edition: colorectal cancer*. *Annals of surgical oncology*. 2018;25:1454-5.
36. Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW. *Current medical diagnosis & treatment 2016: McGraw Hill Education*; 2016.
37. TERZİ C, ÜNEK T. Kolon kanserinde cerrahi tedavi. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgery*. 2004;9(1):71-80.
38. Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R, Baxter NN. Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long-term survival in stage IIIB and IIIC colon cancer. *Journal of clinical oncology*. 2006;24(22):3570-5.
39. Gabrilovich DI, Ostrand-Rosenberg S, Bronte V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours. *Nature Reviews Immunology*. 2012;12(4):253-68.
40. Wang L, Chang EW, Wong SC, Ong S-M, Chong DQ, Ling KL. Increased myeloid-derived suppressor cells in gastric cancer correlate with cancer stage and plasma S100A8/A9 proinflammatory proteins. *The Journal of Immunology*. 2013;190(2):794-804.
41. Youn J-I, Nagaraj S, Collazo M, Gabrilovich DI. Subsets of myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice. *The Journal of Immunology*. 2008;181(8):5791-802.
42. Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nature reviews immunology*. 2009;9(3):162-74.
43. Solito S, Marigo I, Pinton L, Damuzzo V, Mandruzzato S, Bronte V. Myeloid-derived suppressor cell heterogeneity in human cancers. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2014;1319(1):47-65.
44. Mandruzzato S, Brandau S, Britten CM, Bronte V, Damuzzo V, Gouttefangeas C, et al. Toward harmonized phenotyping of human myeloid-derived suppressor cells by flow cytometry: results from an interim study. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2016;65:161-9.
45. Mandruzzato S, Solito S, Falisi E, Francescato S, Chiarion-Sileni V, Mocellin S, et al. IL4R α + myeloid-derived suppressor cell expansion in cancer patients. *The Journal of immunology*. 2009;182(10):6562-8.
46. Filipazzi P, Valenti R, Huber V, Pilla L, Canese P, Iero M, et al. Identification of a new subset of myeloid suppressor cells in peripheral blood of melanoma patients with modulation by a granulocyte-macrophage colony-stimulation factor-based antitumor vaccine. *Journal of clinical oncology*. 2007;25(18):2546-53.
47. Solito S, Falisi E, Diaz-Montero CM, Doni A, Pinton L, Rosato A, et al. A human promyelocytic-like population is responsible for the immune

suppression mediated by myeloid-derived suppressor cells. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;118(8):2254-65.

48. Diaz-Montero CM, Salem ML, Nishimura MI, Garrett-Mayer E, Cole DJ, Montero AJ. Increased circulating myeloid-derived suppressor cells correlate with clinical cancer stage, metastatic tumor burden, and doxorubicin–cyclophosphamide chemotherapy. *Cancer immunology, immunotherapy*. 2009;58:49-59.

49. Schmielau J, Finn OJ. Activated granulocytes and granulocyte-derived hydrogen peroxide are the underlying mechanism of suppression of t-cell function in advanced cancer patients. *Cancer research*. 2001;61(12):4756-60.

50. Pak A, Wright MA, Matthews JP, Collins SL, Petruzzelli GJ, Young M. Mechanisms of immune suppression in patients with head and neck cancer: presence of CD34 (+) cells which suppress immune functions within cancers that secrete granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 1995;1(1):95-103.

51. Mirza N, Fishman M, Fricke I, Dunn M, Neuger AM, Frost TJ, et al. All-trans-retinoic acid improves differentiation of myeloid cells and immune response in cancer patients. *Cancer research*. 2006;66(18):9299-307.

52. Zea AH, Rodriguez PC, Atkins MB, Hernandez C, Signoretti S, Zabaleta J, et al. Arginase-producing myeloid suppressor cells in renal cell carcinoma patients: a mechanism of tumor evasion. *Cancer research*. 2005;65(8):3044-8.

53. Ormandy LA, Färber A, Cantz T, Petrykowska S, Wedemeyer H, Hörning M, et al. Direct ex vivo analysis of dendritic cells in patients with hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2006;12(20):3275.

54. Hoechst B, Ormandy LA, Ballmaier M, Lehner F, Krüger C, Manns MP, et al. A new population of myeloid-derived suppressor cells in hepatocellular carcinoma patients induces CD4+ CD25+ Foxp3+ T cells. *Gastroenterology*. 2008;135(1):234-43.

55. Van Ginderachter JA, Beschin A, De Baetselier P, Raes G. Myeloid-derived suppressor cells in parasitic infections. *European journal of immunology*. 2010;40(11):2976-85.

56. Cuenca AG, Delano MJ, Kelly-Scumpia KM, Moreno C, Scumpia PO, LaFace DM, et al. A paradoxical role for myeloid-derived suppressor cells in sepsis and trauma. *Molecular medicine*. 2011;17:281-92.

57. Delano MJ, Scumpia PO, Weinstein JS, Coco D, Nagaraj S, Kelly-Scumpia KM, et al. MyD88-dependent expansion of an immature GR-1+ CD11b+ population induces T cell suppression and Th2 polarization in sepsis. *The Journal of experimental medicine*. 2007;204(6):1463-74.

58. Dugast A-S, Haudebourg T, Coulon F, Heslan M, Haspot F, Poirier N, et al. Myeloid-derived suppressor cells accumulate in kidney allograft tolerance and specifically suppress effector T cell expansion. *The Journal of Immunology*. 2008;180(12):7898-906.

59. Highfill SL, Rodriguez PC, Zhou Q, Goetz CA, Koehn BH, Veenstra R, et al. Bone marrow myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) inhibit graft-versus-host disease (GVHD) via an arginase-1–dependent mechanism that is up-regulated by interleukin-13. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2010;116(25):5738-47.

60. Yin B, Ma G, Yen C-Y, Zhou Z, Wang GX, Divino CM, et al. Myeloid-derived suppressor cells prevent type 1 diabetes in murine models. *The Journal of Immunology*. 2010;185(10):5828-34.
61. Zhu B, Bando Y, Xiao S, Yang K, Anderson AC, Kuchroo VK, Khoury SJ. CD11b⁺ Ly-6Chi suppressive monocytes in experimental autoimmune encephalomyelitis. *The Journal of Immunology*. 2007;179(8):5228-37.
62. Haile LA, Von Wasielewski R, Gamrekelashvili J, Krüger C, Bachmann O, Westendorf AM, et al. Myeloid-derived suppressor cells in inflammatory bowel disease: a new immunoregulatory pathway. *Gastroenterology*. 2008;135(3):871-81. e5.
63. Arpinati M, Green CL, Heimfeld S, Heuser JE, Anasetti C. Granulocyte-colony stimulating factor mobilizes T helper 2-inducing dendritic cells. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2000;95(8):2484-90.
64. Zeng D, Dejbakhsh-Jones S, Strober S. Granulocyte colony-stimulating factor reduces the capacity of blood mononuclear cells to induce graft-versus-host disease: impact on blood progenitor cell transplantation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1997;90(1):453-63.
65. Sloan EM, Kim S, Maciejewski JP, Van Rhee F, Chaudhuri A, Barrett J, Young NS. Pharmacologic doses of granulocyte colony-stimulating factor affect cytokine production by lymphocytes in vitro and in vivo. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2000;95(7):2269-74.
66. Crough T, Nieda M, Nicol AJ. Granulocyte colony-stimulating factor modulates α -galactosylceramide-responsive human V α 24⁺ V β 11⁺ NKT cells. *The Journal of Immunology*. 2004;173(8):4960-6.
67. Perobelli SM, Mercadante ACT, Galvani RG, Gonçalves-Silva T, Alves APG, Pereira-Neves A, et al. G-CSF-induced suppressor IL-10⁺ neutrophils promote regulatory T cells that inhibit graft-versus-host disease in a long-lasting and specific way. *The Journal of immunology*. 2016;197(9):3725-34.
68. Mielcarek M, Martin PJ, Torok-Storb B. Suppression of alloantigen-induced T-cell proliferation by CD14⁺ cells derived from granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood mononuclear cells. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1997;89(5):1629-34.
69. Reichenbach DK, Schwarze V, Matta BM, Tkachev V, Lieberknecht E, Liu Q, et al. The IL-33/ST2 axis augments effector T-cell responses during acute GVHD. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2015;125(20):3183-92.
70. Youn J-I, Collazo M, Shalova IN, Biswas SK, Gabrilovich DI. Characterization of the nature of granulocytic myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice. *Journal of leukocyte biology*. 2012;91(1):167-81.
71. Youn J-I, Kumar V, Collazo M, Nefedova Y, Condamine T, Cheng P, et al. Epigenetic silencing of retinoblastoma gene regulates pathologic differentiation of myeloid cells in cancer. *Nature immunology*. 2013;14(3):211-20.
72. Engstrom PF, Benson 3rd AB, Chen Y-J, Choti MA, Dilawari RA, Enke CA, et al. Colon cancer clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*. 2005;3(4):468-91.
73. Youn JI, Gabrilovich DI. The biology of myeloid-derived suppressor cells: the blessing and the curse of morphological and functional heterogeneity. *European journal of immunology*. 2010;40(11):2969-75.

74. Murdoch C, Muthana M, Coffelt SB, Lewis CE. The role of myeloid cells in the promotion of tumour angiogenesis. *Nature reviews cancer*. 2008;8(8):618-31.
75. Nagaraj S, Gupta K, Pisarev V, Kinarsky L, Sherman S, Kang L, et al. Altered recognition of antigen is a mechanism of CD8+ T cell tolerance in cancer. *Nature medicine*. 2007;13(7):828-35.