



## ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg.  
2019; 33 (3): 169 - 173  
http://www.fusabil.org

Sibel KULAKSIZOĞLU <sup>1,a</sup>  
Ayşe ARDUÇOĞLU MERTER <sup>2,b</sup>

<sup>1</sup> Antalya Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Klinik Biyokimya Bölümü,  
Antalya, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Antalya Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Genel Cerrahi Bölümü,  
Antalya, TÜRKİYE

<sup>a</sup> ORCID: 0000-0001-8374-5769

<sup>b</sup> ORCID: 0000-0002-5739-6558

### Kolorektal Kansere Hastalarında Nötrofil/Lenfosit, Trombosit/Lenfosit ve Trombosit Büyük Hücre Oranı Değerlerinin Tanıdaki Yeri

**Amaç:** Bu çalışmada, kanser etiopatogenezinde rol oynayan inflamasyonu belirlemede rutin kullanıma uygun, kolay analiz edilebilen ve inflamasyon belirteçlerine eklenen güncel parametrelerden nötrofil/lenfosit oranı (NLO), ortalama trombosit hacmi (OTH), trombosit/lenfosit oranı (TLO) ve trombosit büyük hücre oranı (TBHO) gibi hemogram değerlerinin kolorektal kanser (KRK) için bir biyobelirteç olabirliği araştırıldı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 01.01.2019–31.08.2019 tarihleri arasında KRK tanısı alan hastalarda, üçüncü basamak sağlık kuruluşunda ilk tanı aldıklarında istenen hemogram testi sonuçları ile kontrol grubu olarak aynı yaş ve cinsiyet grubunda yine aynı merkeze genel muayene için başvuran hastalarda istenen hemogram sonuçları karşılaştırılmıştır. Çalışmada hasta ve kontrol grubunda da enfeksiyon, romatizmal hastalık tanısı ve hemogram değerleri normal sınırların dışında olan hastalar dışlandı. Hastaların hemogram sonuçları istatistiksel olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 492 kolorektal kanseri hasta ve 327 kontrol dahil edildi. Kolorektal kanser grubunda NLO ve TLO kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $P<0.001$ ). Hasta grubunda TBHO değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulundu ( $r = -0.451$ ,  $P<0.001$ ). NLO için cutoff değeri 5.01; TLO için cutoff değeri 251; TBHO için cutoff değeri 43 olarak bulundu.

**Sonuç:** Çalışma, kolorektal kanser etiopatogenezinde inflamasyonun varlığını desteklemektedir. Kolorektal kanser hastalarında, NLO ve TLO değerlerindeki yükseklik ve TBHO değerlerindeki düşüklük hastalığı belirlemede önemli bir biyobelirteç olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** kolorektal kanser, nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı, ortalama trombosit hacmi

#### Neutrophil/Lymphocyte, Platelet/Lymphocyte and Platelet Large Cell Ratio Values in the Diagnosis of Colorectal Cancer Patients

**Objective:** Hemogram tests are suitable for routine use, easy to analyse and can be utilised for detecting inflammation, which plays a role in cancer etiopathogenesis. In this study, we investigated whether certain hemogram parameters that have been recently recognised as inflammation markers, such as neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), mean platelet volume (MPV), platelet/lymphocyte ratio (PLR) and platelet large cell ratio (PLCR), may be considered as colorectal cancer (CRC) biomarkers.

**Materials and Methods:** The data studied included results of initial hemogram tests ordered in the tertiary hospital outpatient clinic for patients diagnosed with CRC between 01.01.2019 and 31.08.2019. The control group consisted of age- and gender-matched patients visiting the same hospital outpatient clinic for general examination. The exclusion criteria were diagnoses of infection, allergies or neoplastic/leukoproliferative disorders, or the presence of hemogram results out of normal ranges. Hemogram data of both groups were statistically evaluated.

**Results:** 492 patients diagnosed with CRC and a control group of 327 were included in the study. NLR and PLR values of CRC patients were significantly higher compared to healthy controls ( $P<0.001$ ). PLCR values were significantly lower in the CRC group than those in the control group ( $r = -0.451$ ;  $P<0.001$ ). The cut-off values for NLR, PLR and PLCR were determined as 5.01, 251 and 43, respectively.

**Conclusion:** The study supports the presence of inflammation in the etiopathogenesis of CRC. In colorectal cancer patients, high NLR and PLR values and low PLCR values may be an important biomarker in determining the disease.

**Key words:** Colorectal cancer, neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, platelet large cell ratio

#### Giriş

Ülkemizde kolorektal kanserler (KRK), akciğer ve mide kanserlerinden sonra dünya çapında kanser mortalitesinin üçüncü önde gelen nedenidir. Türkiye’de Sağlık Bakanlığının 2007–2008 yılları arasında on iki ildeki kanser kayıt merkezi verilerine göre, tüm kanserler içinde KRK görülme sıklığı kadınlarda %7.8 ile üçüncü ve erkeklerde %7.5 ile dördüncü sırada yer almaktadır (1). KRK hastalığı semptom verdiği anda genellikle hastalık ileri evreye gelmiş durumdadır. KRK hastalarına erken evrede tanı sadece %40’ında konulmaktadır. Erken tanı hastanın prognozu açısından çok

Geliş Tarihi : 18.09.2019  
Kabul Tarihi : 23.10.2019

#### Yazışma Adresi Correspondence

Sibel KULAKSIZOĞLU  
Antalya Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi,  
Klinik Biyokimya Bölümü,  
Antalya - TÜRKİYE

sbclnrgl@yahoo.co.uk

önemli olup, erken tanı ile çoğu hasta tedavi edilebilmektedir. Erken tanı için yapılan taramalarda gaitada gizli kan testi, sigmoidoskopi, kolonoskopi ve görüntüleme yöntemleri maliyet, zaman ve en önemlisi uygulama zorluğundan dolayı hastalığı atlama riski olabilmektedir (2, 3). Bu nedenle KRK hastalığını taramada rutin kullanıma uygun, yapılması daha kolay ve maliyeti daha az testlerin gerekliliği gündeme gelmektedir (4, 5).

Son zamanlarda gittikçe artan sayıda veriler, sistemik bir inflamatuvar yanıtın, kanserin gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (4). Kolorektal kanserli hastalarda C-reaktif protein, albümin, tümör nekroz faktörleri ve interlökinler gibi sistemik inflamatuvar yanıt belirteçleri prognoz göstergeleri olarak tanımlanmıştır (4, 5). Aynı evrede farklı prognoza sahip hastalar; konağın kansere verdiği immün yanıtı bağlıdır (5). Son zamanlarda inflamasyon belirteçlerine eklenen güncel parametreler arasında nötrofil/lenfosit oranı (NLO), trombosit/lenfosit oranı (TLO) ve trombosit büyük hücre oranı (TBHO) parametreleri yer almaktadır (5, 6). Yapılan çalışmalarda (5, 6) basit sistemik inflamatuvar belirteçler olarak preoperatif periferik kan NLO ve TLO değerlerinin kolorektal kanserde prognoz ve sağ kalımın bir göstergesi olduğu belirtilmektedir. Preoperatif NLO seviyelerinin 4 veya 5'in üzerinde olması, kolorektal kanser dışında akciğer ve yumurtalık kanserleri gibi çeşitli kanserlerde kötü prognoz ile ilişkili olduğunu ve artmış TLO'nun, kötü prognostik bir faktörü temsil edebileceğini göstermiştir (7, 8). Artan OTH, TLO ve trombosit sayısının, metabolik sendrom, diyabet, koroner arter hastalığı ve malignite gibi endotel disfonksiyonuna bağlı hastalıklar ile ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir (9-11). Protrombotik ve proinflamatuvar süreçlerin değerlendirilmesinde trombosit aktivasyonunu gösteren bir tam kan parametresi olan OTH'nin, birçok kanserle ilişkisi gösterilmiştir (10, 12, 13).

KRK hastalığının gelişiminde rol oynadığı düşünölen çevre, genetik ve beslenme gibi birçok faktörler düşünöldüğünde, çalışmaların farklı popülasyonlarda tekrarlanması gereklidir (14). KRK'nın erken tanısında basit ve kolay erişebilir bir laboratuvar testi ihtiyacından yola çıkarak bu çalışmada NLO, PLO, OTH ve TBHO'nun kolorektal kanser hastalarında biyobelirteç testler olup olamayacağını araştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışma 01.01.2019–31.08.2019 tarihleri arasında üçüncü basamak sağlık kuruluşuna ilk kez başvuran 492 KRK tanısı alan hastanın hemogram testi sonuçları ile aynı yaş ve cins grubunda genel muayene istemi için aynı hastaneye başvuran 327 kişide bakılan hemogram testi sonuçları incelenmiştir. Hasta ve kontrol grubundan retrospektif olarak taranan NLO, PLO, OTH ve TBHO değerlerini içeren hemogram testi (Sysmex XN 1000, Japonya) sonuçları istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrol

grubunda enfeksiyon, romatizmal hastalık tanısı olan ve hemogram değerleri normal sınırın dışında olan hastalar dışlandı.

**İstatistiksel Analiz:** Veriler SPSS 15.0 (SPSS/IBM, Chicago, IL, ABD) istatistiksel analiz sürümünü kullanarak analiz edildi. Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verildi. Verileri analiz etmek için Ki-Kare ve Mann-Whitney U Testlerini kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyon Pearson ve Spearman'ın korelasyon katsayıları kullanılarak analiz edildi. Kategorik veriler anlamlılık için ki-kare testi veya Fisher'in kesin testi için analiz edildi. Anlamlılık düzeyi P<0.05 olarak kabul edildi. Cut-off değerlerini bulmak için ROC (alıcı karakteristik) eğrisi analiz edildi.

## Bulgular

Kolorektal kanserli 492 hastanın 210'u kadın 282'si erkek ve yaş ortalaması 62.7±11.9 bulundu. Kontrol grubu 327 kişi olup 123'ü kadın 104'ü erkek ve yaş ortalaması 61.4±11.6 olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyete göre anlamlı bir fark bulunmadı. KRK hasta grubunda NLO ve PLO kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek; TBHO değerlerinde ise anlamlı düzeyde düşük bulundu (Tablo 1). Her iki grup arasında OTH ve trombosit değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 1, Şekil 1, 2 ve 3).

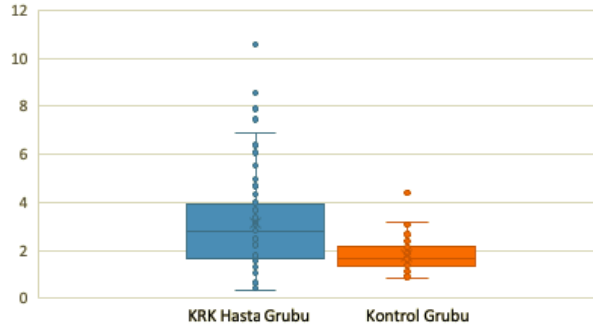
NLO, PLO, TBHO değerleri için cut-off değerleri belirlendi.

NLO için cut-off değeri 5.01 olarak bulundu (EAA: 0.625, P>0.0001), TLO için cut-off değeri 251 olarak bulundu (EAA: 0.590, P= 0.001) olarak bulundu. TBHO için cut-off değeri 43.4 olarak bulundu (EAA: 0.429, P= 0.001) (Şekil 4).

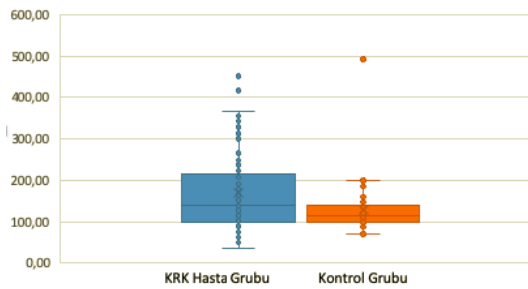
Aşağıdaki 3 grafikte, y ekseninin ne olduğu dikey eksene yazılması gerekmektedir.

**Tablo 1.** Kolorektal kanser hastalarında ve kontrol grubunda NLO, PLO, OTH, TBHO ve trombosit değerleri

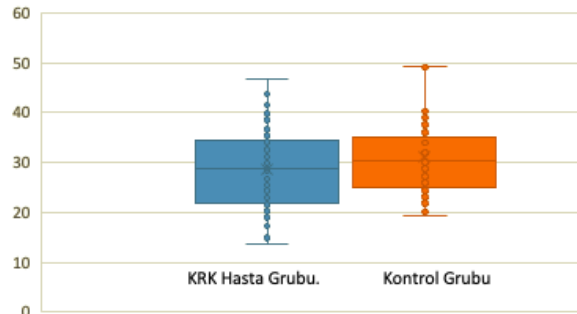
	Kolorektal Kanser Hasta Gurubu n=492	Kontrol Gurubu n=327	P
Yaş	62.7±11.9	61.4±11.6	0.121
Nötrofil (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	4.61±1.91	4.37±0.76	0.182
Lenfosit (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	1.98±3.06	2.31±0.74	0.062
NLO	2.85±0.99	1.99±0.83	0.0001
TLO	168.32±89.94	128.17±57.95	0.0001
OTH (fl)	10.4±0.93	10.61±1.01	0.998
TBHO	28.54±7.52	32.8±8.18	0.0001
Trombosit (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	277.06±139.47	273.88±159.84	0.705



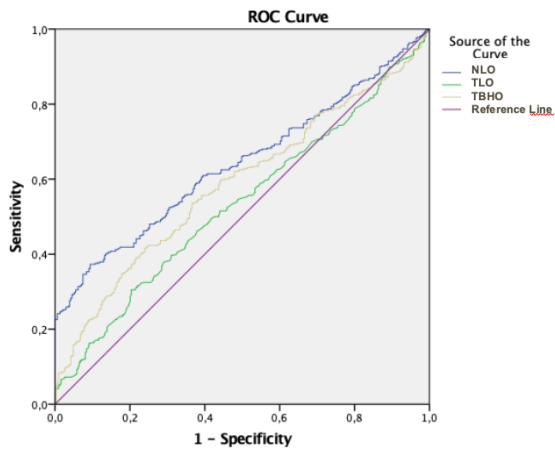
Şekil 1. NLO değerlerinin gruplar arası analizi



Şekil 2. TLO değerlerinin gruplar arası analizi



Şekil 3. TBHO değerlerinin gruplar arası analizi



Şekil 4. NLO, TLO ve TBHO değerlerinin ROC analizi grafiği

## Tartışma

KRK hastalığının basit ve kolay ulaşılabilir bir tam kan testi ile elde edilen inflamasyon belirteçleri ile ilişkisini araştırmayı amaçlanan çalışmada KRK tanısı alan hastalarda NLO ve TLO değerleri anlamlı düzeyde yüksek, TBHO değerleri anlamlı düzeyde düşük bulundu. Çalışma KRK hastalığı ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. KRK hastalığının gelişiminde rol oynadığı düşünülen çevre, genetik ve beslenme gibi birçok faktörler gözönüne alındığında hasta popülasyonunda NLO, TLO ve TBHO için cutoff değerlerinin saptanması literature katkı sağlayacaktır.

İnflamatuar hücreler ve ürettikleri büyüme faktörleri, stroma ve DNA hasarına neden olmaktadır. Şiddetli inflamatuvar tepkiler, adaptif immün yanıtın zayıf olmasına ve kanserin ilerlemesine neden olmaktadır (6, 7). İnflamatuar yanıt, karsinojenezde kritik bir rol oynar. Bir dizi inflamatuvar hücre ve doğal immün sistem sinyal molekülleri, nötrofil, lenfosit ve trombosit gibi hücreler tümör oluşumunda ve ilerlemesinde rol oynamaktadır (15, 16). KRK hastalığının erken tanısında, basit ve uygulanabilir laboratuvar testi ihtiyacından yola çıkarak son yıllarda inflamasyon ve bağışıklık durumunu gösteren, inflamasyon belirteçlerine eklenen güncel parametrelerden NLO, TLO, OTH ve TBHO gibi biyobelirteçler gündemdedir (12, 13, 16, 17).

Sistemik inflamasyon lenfopeniyi tetikleyerek NLO düzeylerinde artışa neden olmaktadır (18). NLO düzeylerindeki artışın kanser için prognostik bir belirleyici faktör olabileceği ve antiinflamatuvar ilaçların perioperatif dönemde kullanımının prognoz açısından iyi sonuçlar verebileceği ile ilgili çalışma literatürde vardır (19). Çalışmada da KRK hastalarında NLO değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bu bulgular literatürle uyumludur. NLO değeri için cutoff değeri 5.01 olarak bulundu. 2008'de Halazun ve ark. (20)'nin çalışmasında da kolorektal kanserin karaciğer metastazı yapan 440 hastada NLO değeri için cutoff değeri 5 olarak kabul edilmiştir. 2012'de Chiang ve ark. (21)'nin çalışmasında ise 3857 kolorektal kanser hastasında NLO değeri için cutoff değeri 3 bulmuştur. Bu farklılığın KRK hastalığının gelişiminde rol oynadığı düşünülen coğrafya, beslenme, çevre ve genetik gibi faktörlerden ve her hastanın kanser hücrelerine vereceği immün cevabın farklı olması verilerinden kaynaklanabileceğini düşünülmektedir (4, 5).

Trombosit, malignitelerin gelişmesinde ve ilerlemesinde de önemli bir rol oynamaktadır (22). Yapılan diğer bir çalışmada (23) malignitesi olan hastalarda trombositözün prognostik rolüne büyük ilgi gösterilmiştir. Trombositler, vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) salgısına neden olarak anjiyojenezi artırarak tümör büyümesini desteklemektedir. Trombosit sayısının ve TLO değerlerinin artması ile malignitelerin kötü prognozu arasında anlamlı ilişkisi bulan çalışmalar mevcuttur (24). Çalışmada KRK hastalarında trombosit sayısında anlamlı bir fark bulunmasa da TLO değeri anlamlı düzeyde yüksek

bulundu. Bu sonuçlar literatürle (22-24) uyumludur. TLO için cutoff değeri 251 olarak bulundu. Neal ve ark. (25) 2015'de yaptığı çalışmada 302 karaciğer metastazlı kolorektal kanserli hastada prognozla ilişkisi gösterilen TLO'nin cutoff değerini 150 olarak bildirmektedir. TLO değerleri KRK hastaları için önemli bir biyobelirteç olabileceği çalışma sonuçlarıyla da desteklenmektedir.

İnflamasyon belirteçlerine katılan güncel parametreler arasında bir diğer parametre de OTH'dir. Kemik iliğinde pro-inflamatuvar sitokinler ve akut faz reaktiflerinin megakaryopoetize müdahale ederek platelet boyutunu bastırıldığını bunun da küçük boyutlu trombositlere neden olduğu bilinmektedir (26, 27). Son çalışmalar (10, 28), KRK hastalarında OTH'nin yükseldiğini göstermektedir. Bu da sitokinlerin kemik iliğini aktive etmesi neticesinde OTH'nin artması olarak yorumlanmaktadır (28). Çalışmada KRK hastalarında OTH değerlerinde anlamlı bir fark bulunmasa da TBHO değerlerinde anlamlı düzeyde azalma görülmüştür. İnflamasyonla OTH arasındaki ilişkiyi aydınlatmada Kim ve ark. (29) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada romatoid artrit (RA) ya da osteoartrit tanısı konan hastalarda OTH değerlerinin azaldığı ayrıca,

OTH'nin tedaviden sonra arttığı saptanmıştır. Bu bulgular çalışmada TBHO değerindeki azalmayı açıklamaktadır.

Çalışmanın kısıtlılığı, retrospektif olmasıdır. Çalışmada seçilen hastalar üçüncü basamak sağlık kurumu genel cerrahi polikliniğine ilk defa başvuran ve yeni tanı alan hastalar olup, hastaların başka merkezlerden sevk edilmiş olma ihtimali vardır. Fakat bu kısıtlılıklara rağmen, anormal hemogram değerleri olan hastaların dışlandığı çalışmada kolorektal kanserinin NLO, TLO ve TBHO ile anlamlı ilişkisi gösterilmiştir. Çalışma genişletilerek, hasta dosyalarından evre, kemoterapi ve prognoz bilgileri alınarak, hastaların NLO, TLO ve TBHO değerleri ile prognoz arasındaki ilişkiyi değerlendiren yeni çalışmalar planlanabilir. Ayrıca tedavi öncesi ve sonrası NLO, TLO ve TBHO değerleri karşılaştırılarak bu değerlerin tedavi ile olan ilişki araştırılabilir.

Sonuç olarak, erken tanısı büyük önem taşıyan KRK hastalığı için, taramada, rutin kullanıma uygun, yapılması basit, maliyeti az ve kolay erişilebilir bir laboratuvar testi olan NLO, PLO ve TBHO değerleri önemli bir biyobelirteç olabilir.

## Kaynaklar

1. Tatar M, Tatar F. Colorectal cancer in Turkey: Current situation and challenges for the future. *The European Journal of Health Economics* 2010; 10: 99.
2. Etzioni R, Urban N, Ramsey S, et al. Early detection: The case for early detection. *Nature Reviews Cancer* 2003; 3: 243.
3. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American cancer society guidelines for the early detection of cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2005; 55: 31-44.
4. Huang WY, Berndt SI, Shiels MS, et al. Circulating inflammation markers and colorectal adenoma risk. *Carcinogenesis* 2019; 40: 765-770.
5. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: Back to Virchow? *Lancet* 2001; 357: 539-545.
6. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010; 140: 883-899.
7. Sharma R, Zucknick M, London R, et al. Systemic inflammatory response predicts prognosis in patients with advanced-stage colorectal cancer. *Clinical Colorectal Cancer* 2008; 7: 331-337.
8. Inoue Y, Iwata T, Okugawa Y, et al. Prognostic significance of a systemic inflammatory response in patients undergoing multimodality therapy for advanced colorectal cancer. *Oncology* 2013; 84: 100-107.
9. Jurasz P, Alonso Escolano D, Radoski MW. Platelet-cancer interactions: Mechanisms and pharmacology of tumour cell-induced platelet aggregation. *British Journal of Pharmacology* 2004; 143: 819-826.
10. Li JY, Li Y, Jiang Z, et al. Elevated mean platelet volume is associated with presence of colon cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2014; 15: 10501-10504.
11. Zaccardi F, Rocca B, Pitocco D, et al. Platelet mean volume, distribution width, and count in type 2 diabetes, impaired fasting glucose, and metabolic syndrome: A meta-analysis. *Diabetes Metabolism Research and Reviews* 2015; 31: 402-410.
12. Aypak C, Türedi O, Bircan MA, Yüce A. Could mean platelet volume among complete blood count parameters be a surrogate marker of metabolic syndrome in pre-pubertal children? *Platelets* 2014; 25: 393-398.
13. Zhang F, Chen Z, Wang P, et al. Combination of platelet count and mean platelet volume (COP-MPV) predicts postoperative prognosis in both resectable early and advanced stage esophageal squamous cell cancer patients. *Tumor Biology* 2016; 37: 9323-9331.
14. Kotake K, Koyama Y, Nasu J, et al. Relation of family history of cancer and environmental factors to the risk of colorectal cancer: A case-control study. *Japanese Journal Of Clinical Oncology* 1995; 25: 195-202.
15. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008; 454: 436-444.
16. Stotz M, Gerger A, Eisner F, et al. Increased neutrophil-lymphocyte ratio is a poor prognostic factor in patients with primary operable and inoperable pancreatic cancer. *British Journal of Cancer* 2013; 109: 416-421.
17. Azab B, Mohammad F, Shah N, et al. The value of the pretreatment neutrophil lymphocyte ratio vs. platelet lymphocyte ratio in predicting the long-term survival in colorectal cancer. *Cancer Biomarkers* 2014; 14: 303-312.
18. Milner JD, Ward JM, Keane-Myers A. Lymphopenic mice reconstituted with limited repertoire T cells develop severe, multiorgan, Th2-associated inflammatory disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2007; 104: 576-581.
19. Ying HQ, Deng QW, He BS. The prognostic value of preoperative NLR, d-NLR, PLR and LMR for predicting clinical outcome in surgical colorectal cancer patients. *Medical Oncology* 2014; 31: 305.

20. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *European Journal of Surgical Oncology* 2008; 1: 55-60.
21. Chiang SF, Hung HY, Tang R. Can neutrophil-to-lymphocyte ratio predict the survival of colorectal cancer patients who have received curative surgery electively? *International Journal of Colorectal Disease* 2012; 27: 1347-1357.
22. Jurasz P, Alonso-Escolano D, Radomski, MW. Platelet-cancer interactions: Mechanisms and pharmacology of tumour cell-induced platelet aggregation. *British Journal of Pharmacology* 2004; 143: 819-826.
23. Nash GF, Turner LF, Scully MF. Platelets and cancer. *The Lancet Oncology* 2002; 3: 425-430.
24. Asher V, Lee J, Innamaa A, Bali A. Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer. *Clinical and Translational Oncology* 2011; 13: 499.
25. Neal CP, Cairns V, Jones MJ, et al. Prognostic performance of inflammation-based prognostic indices in patients with resectable colorectal liver metastases. *Medical Oncology* 2015; 32: 144.
26. Stojkovic Lalosevic M, Pavlovic Markovic A, Stankovic S, 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, doi: 10.1155/2019/6036979.
27. Ozdemir R, Karadeniz C, Doksoz O, et al. Are mean platelet volume and platelet distribution width useful parameters in children with acute rheumatic carditis. *Pediatric Cardiology* 2014; 35: 53-56.
28. Li N, Yu Z, Zhang X. Elevated mean platelet volume predicts poor prognosis in colorectal cancer. *Scientific Reports* 2017; 7: 10261.
29. Kim DA, Kim TY. Controversies over the interpretation of changes of mean platelet volume in rheumatoid arthritis. *Platelets* 2011; 22: 77.