



**T.C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**NON-HODGKİN LENFOMA'LI HASTALARIN SERUM PTX-3,
FGF-2 VE TSG-6 DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ**

**Dr. Gamze ÜNLÜ
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**SİVAS
2023**



**T.C.
SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**NON-HODGKİN LENFOMA'LI HASTALARIN SERUM PTX-3,
FGF-2 VE TSG-6 DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ**

**Dr. Gamze ÜNLÜ
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
Doç. Dr. Hatice TERZİ**

**SİVAS
2023**

ONAY SAYFASI

Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Başkan: Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN

Üye: Doç. Dr. Hatice TERZİ

Üye: Doç. Dr. M. Asım GEDİKLİ

Bu tez, ... tarih ve sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ahmet ALİM

Tıp Fakültesi Dekanı



Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile kabul edilen “Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesine” uygun olarak yazılmıştır.

TEŞEKKÜR

Bilgi ve deneyimleriyle bana daha zengin bir bakış açısı kazandıran, uzmanlık eğitimimde olduğu gibi tez çalışmamda da benden hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, her zaman güler yüzlü ve yardımsever olmayı başarabilen tez danışmanım Hematoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Hatice TERZİ'ye,

Çalışmamdaki katkı ve desteklerinden dolayı Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Halef Okan DOĞAN'a ve Doktora öğrencisi Demet KABLAN'a,

Yaptıkları her türlü katkı, yorum ve yönlendirmeler için tez jürimde yer alan Prof.Dr.Mehmet ŞENCAN ve Doç.Dr.M.Asım GEDİKLİ hocalarıma,

Hoşgörülerini ve nezaketleriyle daha iyi bir çalışma ortamı sağlayarak eğitim hayatıma büyük katkıları olan başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yener KOÇ olmak üzere kliniğimizin birbirinden kıymetli öğretim üyelerine,

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerimizi paylaştığımız, ortak çalışmalar yaptığımız, birlikte eğlenip üzüldüğümüz değerli İç Hastalıkları Anabilim Dalı asistanlarına ve çalışma arkadaşlarıma,

Hiçbir fedakarlıktan kaçınmayarak beni bu günlere getiren, bana en büyük sevgiyi vererek her zaman yanımda olan, emek ve desteklerini hiçbir zaman ve hiçbir koşulda esirgemeyen, benim için paha biçilmez değerinde olan sevgili annem Nurhan ÜNLÜ ve babam Aydın ÜNLÜ'ye,

Tezimin tüm aşamalarında bana güç veren, benim için enerji ve mutluluk kaynağı olan canım kardeşim Y. End. Müh. Ayşe ÜNLÜ'ye,

Son olarak desteklerinden dolayı CÜBAP'a,

Tüm kalbimle teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Gamze ÜNLÜ

ÖZET

NON-HODGKİN LENFOMA’LI HASTALARIN SERUM PTX-3, FGF-2 VE TSG-6 DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Gamze ÜNLÜ

İç Hastalıkları A.B.D. Sivas 2023

Non-Hodgkin Lenfoma (NHL), lenf nodlarından ya da ektranodal lenfatik dokulardan köken alan lenfoid hücrelerin anormal klonal proliferasyonu ile karakterize dünyada en sık görülen hematolojik malignitedir. NHL için mevcut olan belirteçler, kanser hücrelerinin varlığını saptamada düşük hassasiyetli olup az sayıdadır veya tatmin edici değildir. Bu nedenle tedavide başarı şansını artırmak için; NHL'nin etyopatogenezinde ve prognozu üzerinde etkili olan moleküler mekanizmaların detaylı incelenmesine, tanı ve tedaviye yanıtta yardımcı olabilecek yeni güvenilir biyobelirteçlerin belirlenmesine ihtiyaç vardır. Bu amaçla çalışmamızda NHL’li hastaların ve kontrol gruplarının serumlarında son zamanlarda oldukça popüler olan ve çeşitli inflamatuvar hastalıklar ve solid tümörler üzerinde çalışmalar yapılan PTX-3, FGF-2 ve TSG-6 düzeylerini belirleyerek; NHL’nin etyopatogenezindeki rollerini, ileriye dönük olarak tedaviye yanıt ve hastalığın progresyonu üzerinde etkilerinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya 53 NHL hastası ve 34 sağlıklı birey olmak üzere toplam 87 kişi dahil edilmiştir. NHL tanısı almış hastaların tedavi öncesi kan numuneleri alınmış, alınan kan numuneleri oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildikten sonra, 4000 Rpm’de 10 dk boyunca santrifuj edilmiştir. Süpernatant kısmı eppendorf tüplerine ayrıldıktan sonra test zamanına kadar -80 °C’de muhafaza edilmiştir. Serum PTX-3, FGF-2 ve TSG-6 düzeyleri enzime bağlı immünosorbent deney (ELISA) yöntemi kullanılarak ölçülmüş, elde edilen veriler çeşitli istatistiksel yöntemler kullanılarak analiz edilmiştir.

ELISA yöntemi ile belirlenen serum PTX-3, FGF-2 ve TSG-6 düzeyleri hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında, 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$). Kontrol grubuna kıyasla NHL hasta grubunda PTX-3, FGF-2 ve TSG-6 seviyeleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bununla

birlikte hastaların tanı anındaki ECOG performans değerlendirmeleri, Ann-Arbor evreleme özellikleri, IPI skorları, mevcut yaşam durumları, tedavi sonrası remisyon durumları ile serum PTX-3, FGF-2 ve TSG-6 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Sonuç olarak serum PTX-3, FGF-2 ve TSG-6 düzeylerinin NHL’de prognozu öngörmede etkisiz olduğunu ancak hastalığın etyopatogenezinde rolü olduğunu bu çalışma üzerinde gösterdik. Bununla beraber etyopatogenezdeki rollerinin ve birbirleri ile ilişkisinin daha iyi aydınlatılabilmesi adına genişletilmiş hasta popülasyonlarında randomize çalışmaların tekrarlanmasına, ayrıca ek moleküler ve genetik düzeyde araştırmaların yapılmasına ihtiyaç devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Non-Hodgkin Lenfoma (NHL), PTX-3, FGF-2, TSG-6

ABSTRACT

DETERMINATION OF SERUM PTX-3, FGF-2 AND TSG-6 LEVELS OF PATIENTS WITH NON-HODGKIN LYMPHOMA

Dr. Gamze ÜNLÜ

Department of Internal Medicine, Sivas 2023

Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) is the most common hematological malignancy in the world, in which lymphoid cells originating from lymph nodes or extranodal lymphatic tissues are seen with abnormal clonal proliferation. The markers available for NHL are of low sensitivity in detecting cancer growth and are few or unsatisfactory. Therefore, to increase success in life; NHL needs an explanatory explanation of the parts that have an impact on its etiopathogenesis and prognosis, and the opinion of new reliable biomarkers that can help in diagnosis and response to listening. For this purpose, we determined the wings of PTX-3, FGF-2 and TSG-6, which have been very popular recently in the sera of patients with NHL and control groups, and which have undergone surgery on various inflammatory diseases and solid tumors; We aimed to investigate their roles in the etiopathogenesis of NHL by looking at whether they can hover over established response and disease progression in a directional direction.

A total of 87 people, including 53 NHL patients and 34 healthy individuals, were included in the study. Before the treatment, blood samples of patients diagnosed with NHL were taken, the blood samples were incubated at room temperature for 30 minutes and then centrifuged at 4000 Rpm for 10 minutes. After separating the supernatant into eppendorf tubes, it was kept at -80 °C until the test time. Serum PTX-3, FGF-2 and TSG-6 levels were measured using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method, and the data obtained were analyzed using various statistical methods.

When serum PTX-3, FGF-2 and TSG-6 levels determined by ELISA method were compared between the patient and control groups, a statistically significant difference was found between the 2 groups ($p < 0.001$). Compared to the control group, PTX-3, FGF-2 and TSG-6 levels were found to be significantly lower in the NHL

patient group. However, no statistically significant correlation was found between ECOG performance evaluations, Ann-Arbor staging characteristics, IPI scores, current living conditions, post-treatment remission status and serum PTX-3, FGF-2 and TSG-6 levels at the time of diagnosis ($p > 0.05$).

In conclusion, we showed in this study that serum PTX-3, FGF-2 and TSG-6 levels are ineffective in predicting the prognosis in NHL, but have a role in the etiopathogenesis of the disease. However, in order to better elucidate their roles in etiopathogenesis and their relationship with each other, there is a need for repeating randomized studies in expanded patient populations, as well as additional molecular and genetic studies.

Keywords: Non-Hodgkin Lymphoma (NHL), PTX-3, FGF-2, TSG-6

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	i
ONAY SAYFASI.....	ii
YÖNERGE	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
GRAFİKLER DİZİNİ	xiv
RESİMLER DİZİNİ	xv
SİMGELER VE KISALTMALAR	xvi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Non-Hodgkin Lenfoma	4
2.1.1. Tanım.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Etiyoloji	6
2.1.4. Sınıflandırma	7
2.1.5. Klinik özellikler	9
2.1.6. Tanı ve Evreleme	11
2.1.7. Prognoz	13
2.1.8. Tedavi	17
2.2. PTX-3	21
2.3. FGF-2	26
2.4. TSG-6	33
3. MATERYAL VE METOD	37
3.1. Çalışma Gurubunun Belirlenmesi	37
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	38
3.1.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	38

3.2. Çalışma Verilerinin Toplanması	38
3.3. Kan Örneklerinin Toplanması, Saklanması ve Çalışılması.....	38
3.4. Klinik ve Laboratuvar Olarak Sonuçların Değerlendirilmesi	40
3.5. İstatiksel Yöntem.....	40
3.5.1. Normal Dağılım Varsayımının Sınanması.....	40
3.5.2. Kullanılan İstatistiksel Testler	40
4. BULGULAR	42
4.1. Temel Veriler	42
4.2. PTX3, FGF2 ve TSG6 ile Diğer Parametrelerin Karşılaştırılması.....	47
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	73
7. KISITLILIKLAR.....	74
8. KAYNAKLAR	75
9. EKLER.....	99
Ek 1. WHO 2022 Lenfoma Sınıflandırması, B Hücreli Lenfomalar.....	99
Ek 2. WHO 2022 Lenfoma Sınıflandırması, T hücreli ve NK hücreli lenfomalar	101

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Bazı NHL tiplerinde FDG aviditesi	12
Tablo 2. Revize Ann Arbor evreleme sistemi (Lugano sınıflandırması)	13
Tablo 3. ECOG performans durumu skorlaması	14
Tablo 4. Prognostik göstergeler.....	15
Tablo 5. FLIPI, Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks.....	16
Tablo 6. MIPI, Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks	16
Tablo 7. Modifiye GELF ve BNLI Kriterleri.....	19
Tablo 9. NHL Tedavisinde kullanılan bazı kemoterapi protokolleri	20
Tablo 10. Demografik Özelliklerin Grup ile İlişkisi	42
Tablo 11. Klinik Ölçümlerin Hasta Gruplarına Göre Karşılaştırılması	43
Tablo 12. NHL Hasta Grubunun Genel Karakteristik Özellikleri.....	45
Tablo 13. Hastaların ECOG ve ANN-ARBOR Evreleme Özellikleri	46
Tablo 14. Hastaların Tanı Anındaki IPI Skorları ve Mevcut Yaşam Durumları...46	
Tablo 15. Hastaların Tedavi Protokolleri ve Basamakları ile Remisyon Durumları	47
Tablo 16. Klinik Ölçümlerin NHL Hasta Grubunda Alt Tip Gruplarına göre Karşılaştırılması.....	48
Tablo 17. Klinik Ölçümlerin NHL Hasta Grubunda Nodal/Ekstranodal Tutulum Gruplarına göre Karşılaştırılması.....	48
Tablo 18. Hasta Grubunda PET/CT Bulguları ile PTX3, FGF2 ve TSG6 Düzeyleri Arasındaki İlişki.....	49
Tablo 19. Hasta Grubunda Ki67 % ile PTX3, FGF2 ve TSG6 Düzeyleri Arasındaki İlişki	49
Tablo 20. Hasta ve Kontrol Gruplarında Klinik Ölçümlerin PTX3, FGF2 ve TSG6 Düzeyleri ile İlişkisi	50
Tablo 21. NHL Hasta Grubunda Demografik Özellikler ile PTX3, FGF2 ve TSG6 Düzeyleri Arasındaki İlişki	51
Tablo 22. NHL Hasta Grubunun Genel Karakteristik Özellikleri ile PTX3, FGF2 ve TSG6 Düzeyleri Arasındaki İlişki	52

Tablo 23. Hastaların ECOG ve ANN-ARBOR Evreleme Özellikleri ile PTX3, FGF2, TSG6 Düzeyleri Arasındaki İlişki.....	52
Tablo 24. Hastaların Tanı Anındaki IPI Skorları ve Mevcut Yaşam Durumları ile PTX3, FGF2, TSG6 Düzeyleri Arasındaki İlişki	53
Tablo 25. Hastaların Remisyon Durumları ile PTX3, FGF2, TSG6 Düzeyleri Arasındaki İlişki	53



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kısa ve uzun pentraxinler	21
Şekil 2. İki PTX3 alanının ligandları tanımadaki rolü.	22
Şekil 3. PTX3'ün hücrel kaynakları, yapısı ve işlevi	24
Şekil 4. Pentraxinlerin kompleman aktivasyonu ve regülasyonundaki rolleri	25
Şekil 5. İnsan fibroblast büyüme faktörlerinin sınıflandırılması	28
Şekil 6. FGF2'nin yapısı ve izoformları	29
Şekil 7. FGF2/FGFR sinyali ve FGF2 bağlanma noktaları modeli	30
Şekil 8. Kanserde FGF2/FGFR sinyal inhibitörleri	32
Şekil 9. Olgun insan TSG6 proteini yapısı	34
Şekil 10. TSG6'nın bilinen fonksiyonları.....	36

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. 2020'de dünya geneli tahmini yaşa standardize edilmiş insidans ve mortalite oranları	5
Grafik 2. 2020'de tahmini her 100.000'de yaşa standardize edilmiş insidans oranları (Dünya), her iki cinsiyet ve her yaşta.....	6
Grafik 3. Lenfoma klasifikasyonunun tarihsel sıralaması	8
Grafik 4. B hücreli Non-Hodgkin lenfoma tiplerinin görülme sıklıkları.....	9



RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Stop solution eklemeyen önceki 39

Resim 2. Stop solution eklendikten sonra rengin maviden sarıya dönmesi 39



SİMGELER VE KISALTMALAR

18F-FDG-PET/CT	: Flor-18-florodeoksiglukoz- Pozitron emisyon tomografisi
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
aFGF	: Asidik Fibroblast büyüme faktörü, FGF1
ALT	: Alanin amino transferaz
ALP	: Alkalen fosfataz
AST	: Aspartat amino transferaz
bFGF	: Temel/bazik fibroblast büyüme faktörü, FGF2
BL	: Burkitt Lenfoma
BNLI	: British National Lymphoma Investigation
BT	: Bilgisayarlı tomografi
C4S	: Kondrotin-4-sülfat
CLL	: Kronik lenfositik lösemi
CRP	: C reaktif protein
D.Bilirubin	: Direk bilirubin
DLBCL	: Diffüz büyük B hücreli lenfoma
DSÖ-HAEM5	: Dünya sağlık örgütü, Hematolenfoid tümörlerin sınıflandırmasının 5. baskısı
EBV	: Epstein-Barr virüsü
EC	: Endotel hücresi
ECOG	: Doğu Onkoloji İş birliği Grubu
ELISA	: Enzime bağlı immünosorbent deney
EO	: Eosinofil
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
FGF2	: Fibroblast büyüme faktörü 2
FGFR	: Fibroblast büyüme faktörü reseptörü
FGFβ	: Fibroblast büyüme faktörü beta
FL	: Foliküler lenfoma
FLIPI	: Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi
FRS2	: Fibroblast büyüme faktörü reseptörü substrat 2

GAG	: Glikozaminoglikan
GELF	: Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires
GELTAMO-IPI	: The Grupo Español de Linfomas y Trasplantes de Médula Ósea Uluslararası Prognostik İndeksi
GI	: Gastrointestinal
GGT	: Gama glutamil transferaz
HA	: Hyaluronan
HCV	: Hepatit C virüsü
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoproteinler
HGB	: Hemoglobin
HHV-8	: İnsan Herpes Virüs 8
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
HL	: Hodgkin Lenfoma
HSPG	: Heparan sülfat proteoglikan
HTLV-1	: İnsan T-lenfotropik virüs tip 1
Ig	: İmmüoglobulin
IL-1	: İnterlökin 1
IL-10	: İnterlökin 10
IL-1β	: İnterlökin 1 beta
IL-6	: İnterlökin 6
IPI	: Uluslararası Prognostik İndeksi
IαI	: İnter- α -tripsin inhibitörü
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LYMPH	: Lenfosit
MALT	: Mukoza ile ilişkili lenfoid doku
MAPK	: Ras-mitojenle aktive olan protein kinaz
MBL	: Mannoza bağlayıcı lektin
MCL	: Mantle cell lenfoma
MIPI	: Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi
MONO	: Monosit
MR	: Manyetik Rezonans

MZL	: Marginal zon lenfoma
NCCN-IPI	: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı Uluslararası Prognostik İndeksi
NEUT	: Nötrofil
NF-κB	: Nükleer faktör kappa beta
NHL	: Non-Hodgkin Lenfoma
NK	: Natürel Killer
NMSC	: Melanom dışı cilt kanseri
NMSC	: Melanom Dışı Cilt Kanseri
NOS	: Diğer yollarla belirlenemeyen
NPD	: Pentraxin olmayan alan
NPTX1	: Nöronal pentraxin
NPTX2	: Nöronal pentraxin 2
NPTXR	: Nöronal pentraxin reseptörü
OmpA	: Dış membran Protein A
PI3K-Akt	: fosfoinositid 3-kinaz-Akt
PLC-γ1	: Fosfolipaz C- γ 1, FRS1
PLT	: Trombosit
PMLBCL	: Primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma
PMN	: Polimorfonükleer lökosit
PTX3	: Pentraxin 3
PTX4	: Pentraxin 4
R-IPI	: Rituksimab Sonrası Revize Edilmiş Uluslararası Prognostik İndeksi
RT	: Radyoterapi
SAK	: Subaraknoid kanama
SAP	: Serum amiloid P
SEER	: The Surveillance, Epidemiology, and End Results
SLL	: Küçük lenfositik lenfoma
SMC	: Düz kas hücreleri
SSS	: Santral sinir sistemi
T.Bilirubin	: Total bilirubin
T.Protein	: Total protein

TGF-β	: Transforme büyüme faktörü beta
TLR	: Toll like reseptör
TNFAIP5	: TNF α ile indüklenbilir protein 5
TNFα	: Tümör nekroz faktör alfa
TSG-14	: TNF ile indüklenbilir gen 14 proteini
TSG6	: TNF α ile uyarılan gen 6
TSP-1	: Trombospondin-1
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WBC	: Beyaz kan hücresi
WHO	: Dünya sağlık örgütü



1. GİRİŞ

Uluslararası Kanseri Araştırmaları Ajansı tarafından üretilen GLOBOCAN 2020 kanser verilerine göre 2020 yılında dünya çapında tahmini 19.3 milyon yeni kanser vakası (18.1 milyon melanom dışı cilt kanseri hariç) ve yaklaşık 10 milyon kanser ölümü (9.9 milyon melanom dışı cilt kanseri hariç) meydana gelmiştir. Ve yine buradan elde edilen verilere göre Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) tüm dünyada en sık hematolojik malignite olarak gözlenmektedir (1).

NHL, lenfoid sistemin B hücre, T hücre veya her ikisinin birlikte anormal klonal proliferasyonu ile karakterize olan heterojen malign hastalık grubu olarak bilinmektedir (2). NHL'nin, B hücresi, T hücresi ve NK hücrelerinden köken alan 30'dan fazla alt tipi bulunmaktadır. Gelişmiş ülkelerde en yaygın NHL alt tipleri; diffüz büyük B hücreli lenfoma (~ %30) ve Foliküler lenfomadır (~ %20). Diğer tüm NHL alt tiplerinin sıklığı %10'dan azdır. Bu heterojenliğe rağmen, ilerleyici hastalığı olan çoğu NHL tanılı hasta, sentetik glukokortikoidleri içeren immünokemoterapiden oluşan nispeten benzer tedavi protokolleriyle tedavi edilmektedir (3). NHL'nin kendi subgrupları arasında da farklı davranışlar görülmektedir. Bu durum tedavi yanıtlarında da gözlenmektedir. Hastalık agresif (orta-yüksek dereceli) veya indolent (düşük dereceli) formda ortaya çıkabilmektedir. NHL agresif/nüks eden formu olan hastalarda tanı sonrası 5 yıllık sağ kalım süresi düşüktür. Bu nedenle, NHL'nin etyopatogenezi ve prognoz üzerine etkili olan moleküler mekanizmaların detaylı incelenmesi gerekmektedir (3).

Pentraxin 3 (PTX3), ilk olarak 1990'ların başında endotelial hücrelerde ve fibroblastlarda sitokin ile indüklenebilir bir gen olarak tanımlanan prototipik uzun pentraxindir (4). PTX3, yapı ve fonksiyon olarak C reaktif protein (CRP)'e benzeyen akut faz reaktanıdır. Ancak PTX3 gen organizasyonu ve kromozomal yerleşim olarak; hücre kaynağı, indükleyici uyaran ve ligand bağlama özellikleri açısından CRP ve serum amiloid P (SAP)'den farklıdır (5). Son yıllarda uzun pentraxinlerden PTX3'ün klinik durumlardaki rolü incelenmiş ve PTX3'ün makrofajlar, nötrofiller, dendritik hücreler, düz kas hücreleri ve aterosklerotik lezyonlarda ağırlıklı olarak bulunduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar plazma PTX3 konsantrasyonunun inflamatuvar

hastalıklar, romatoid artrit, Chug-Straus sendromu, Wegener granülomatozu ve mikroskopik polianjitis gibi hastalıklarda artmış olduğunu ve bu hastalıklarda bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir (6). Ancak hematolojik kanserlerle ilişkisi hakkında yapılmış çalışma sayısı kısıtlıdır.

Temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve Fibroblast büyüme faktörü beta (FGF β) olarak da bilinen Fibroblast büyüme faktörü 2 (FGF2), FGF2 geni tarafından kodlanan bir büyüme faktörü ve sinyal proteinidir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar göstermektedir ki, FGF2 ve Fibroblast büyüme faktörü reseptörü (FGFR) çeşitli malign tümörlerin gelişiminde (meme kanseri, oral skuamöz hücreli karsinom, özofagus skuamöz hücreli karsinom vb.) rol oynamaktadır (7). Güçlü pro-anjiyogenez faktörlerden biri olan FGF2'nin anjiyogenezi uyardığı ve tümör hücrelerinin proliferasyonunu, göçünü ve hayatta kalmasını etkilediği bilinmektedir (8). Anjiyogenezin çeşitli hematolojik malignitelerin patogenezinde anahtar rolü olduğu akut myeloid lösemi gibi bazı hematolojik malignitelerde incelenmiş olsa da NHL ile ilişkisi hakkında yapılmış çalışma sayısı kısıtlıdır.

Tümör nekroz faktör alfa (TNF α) ile uyarılan gen 6 (TSG6) proteini, fibroblastlar gibi çeşitli hücreler tarafından salgılanır. Antiinflamatuvar protein TSG6, çok işlevli bir endojen protein olarak inflamasyonun temel doğal düzenleyicisidir ve çeşitli hayvan modellerinde proinflamatuvar sitokin kaskadlarına aracılık ettiği ve fibrozisi sınırlandırarak yara iyileşmesini geciktirdiği gösterilmiştir (9). Son yıllarda TSG6 proteininin, çeşitli hastalık modellerinde antiinflamatuvar ve anti fibröz rolü oynadığı bulunmuştur. Dolaşımda bulunan TSG6 protein seviyesi, akut koroner sendrom, şiddetli enfeksiyon ve diğer hastalıkların değerlendirilmesi için biyolojik bir gösterge olarak kabul edilmekte ve prognoz ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir (10). Ancak TSG6 proteini ile NHL arasındaki klinik korelasyonu bildiren çalışma sayısı kısıtlıdır.

Kısaca NHL, yaygın olarak görülen bir hematolojik kanserdir. Birinci basamak tedavide nispeten olumlu yanıtlar alınsa da nüks ya da tedaviye dirençli hastalarda halen çok iyi yanıtlar alınamamaktadır. Tedavide başarı şansının artırmak için etyopatogeneze ve progresyonda etkili olan mekanizmaların aydınlatılması ve bu konuda detaylı in vivo ve in vitro çalışmalara ihtiyaç vardır (11). Bizler bu çalışmada

NHL’li hastaların ve sağlıklı erişkin kontrol gruplarının serum PTX3, FGF2 ve TSG6 dñzeylerini belirleyerek, hastalığın etyopatogenezindeki rollerini, ileriye dñnñk olarak tedaviye yanıt ve hastalığın progresyonu ùzerinde etkilerinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Bu çalışmadan elde edeceğimiz verilerin literatñre katkı sağlayacağını ve gelecekteki araştırmacılar için yol gñsterici olacağını dñřñnmekteyiz.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Non-Hodgkin Lenfoma

2.1.1. Tanım

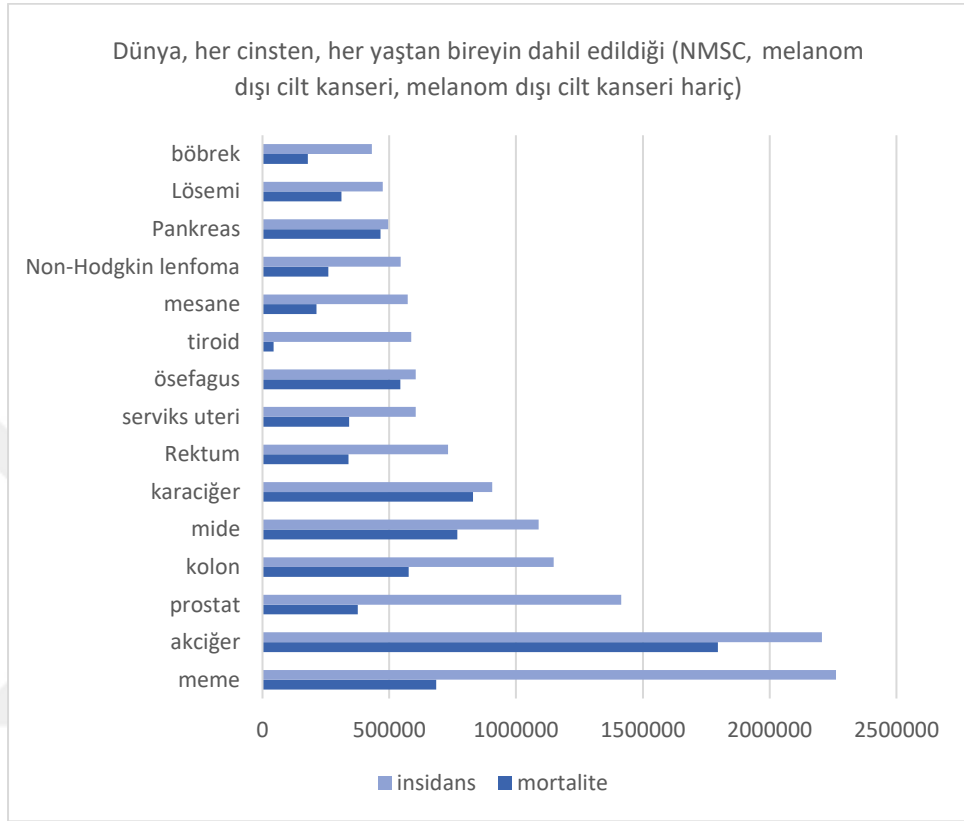
Lenfoma, bağışıklık sistemi hücrelerinin klonal proliferasyonundan kaynaklanan bir çeşit hastalık grubudur (12). Lenfoma ilk olarak 1832 yılında patolog Thomas Hodgkin'in postmortem hastalarda yaptığı çalışmalarda lenfoid dokulardaki malign hücreleri keşfetmesi ile ortaya çıkmış, daha sonra Carl Sternberg ve Dorothy Reed'in keşifleriyle bu malignite Hodgkin Lenfoma (HL) olarak tanımlanmıştır (13). Sonraki yıllarda ise birçok farklı lenfoma alt tipi tanımlanmış ve bu maligniteyi HL ve NHL olarak ikiye ayırma gereği doğmuştur (14).

Non-Hodgkin Lenfoma; %85-90 oranında B lenfositlerinden ve daha az oranda T lenfositleri ve natürel killer (NK) hücrelerinden kaynaklanan, lenfoid sistemin olgun ve olgunlaşmamış hücrelerinin malign transformasyonunun sebep olduğu heterojen bir tümör grubudur (15). Gelişimin çeşitli aşamalarında olan lenfositlerden kaynaklanmaktadır ve spesifik lenfoma alt tipinin özellikleri, köken aldıkları hücrenin özelliklerini yansıtmaktadır (16). Genel olarak NHL, Hodgkin lenfomasından farklı klinik özellikler ve histolojide Reed-Sternberg hücrelerinin ve Cd15 ve Cd30 boyamasının olmaması ile ayrılmaktadır (17).

2.1.2. Epidemiyoloji

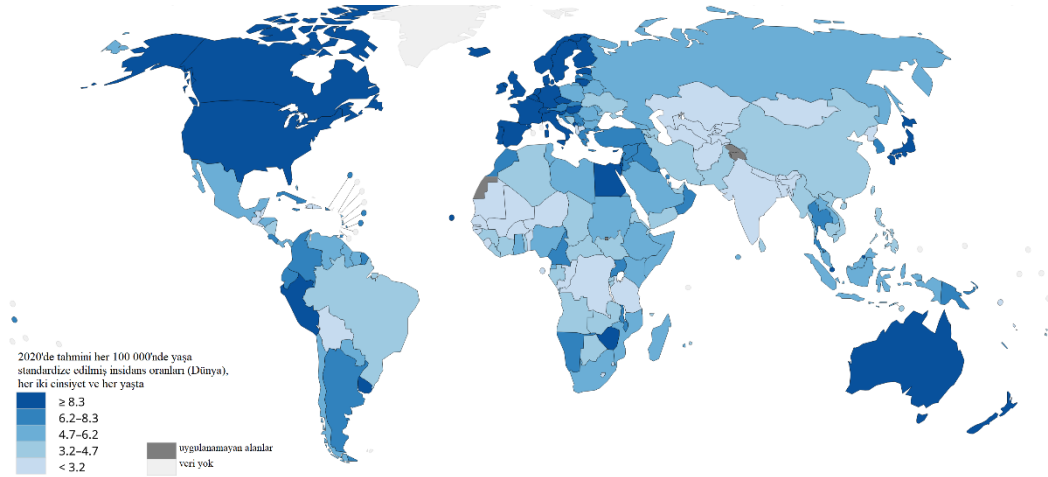
Non-Hodgkin lenfoma, dünya çapında gözlenen en yaygın hematolojik malignitedir ve dünya çapındaki tanı konmuş kanser vakalarının %2.8'ini oluşturmaktadır (18). GLOBACAN kanser veri tabanı son veri tahminlerine göre 2020'de tüm dünyada 544.352 yeni vaka tespit edilmiş ve tüm kanserler arasında görülme sıklığı açısından 12. sırada yer almıştır. 259.793 kişi ise bu hastalık sebebi ile hayatını kaybetmiştir ve nihai olarak bu veriler dünya çapındaki tüm onkolojik ölümlerin %2.6'sına karşılık gelmektedir (Grafik 1). Türkiye'deki son verilere bakıldığında da 2020 yılında 6237 yeni vaka tespit edilmiş olup en sık gözlenen 10. kanser türü olarak karşımıza çıkmaktadır. İnsidansı dünya ortalamasının üstünde olmakla birlikte erkek ve kadın oranı sırası ile 100.000 de 7.3 ve 5.5 olarak

gözlenmektedir (1,19). GLOBOCAN 2012 istatistikleriyle (20) karşılaştırıldığında, NHL'deki yeni vaka ve ölüm sayısının 2020'de sırasıyla %29.1 ve %23.1 oranında artmış olduğu gözlenmektedir.



Grafik 1. 2020'de dünya geneli tahmini yaşa standardize edilmiş insidans ve mortalite oranları (19)

Hastalığın genel coğrafi dağılımına bakıldığında Doğu Asya tüm vakaların dörtte birini (%24.9) oluşturmaktayken, bunu Kuzey Amerika (%15.1), Güney-Orta Asya (%9.7) ve Batı Avrupa (%7.9) izlemiştir. Mortalite açısından, Doğu Asya, Güney-Orta Asya ve Kuzey Amerika NHL ölümlerinin yaklaşık yarısını (%49.4) oluşturmaktadır (21). NHL insidansındaki artış ise, gelişmiş ülkelerde ve batı toplumlarında Asya ve Afrika'dan daha fazla olarak görülmektedir (Grafik 2) (19,22).



Grafik 2. 2020'de tahmini her 100.000'de yaşa standardize edilmiş insidans oranları (Dünya), her iki cinsiyet ve her yaşta (19)

Son yıllarda sıklığı giderek artmakta olan NHL'nin insidansı alt tiplerine göre de coğrafi farklılık gösterebilmektedir. T hücreli lenfomalar Asya ülkelerinde daha sık gözlenirken, B hücreli lenfomalar batı ülkelerinde daha yaygın olarak gözlenmektedir (23). Epstein-Barr virüsüne bağlı Burkitt lenfoma (BL)' da olduğu gibi endemik olarak gözlenen alt tiplerde mevcuttur. Endemik BL Afrika'da daha yaygındır ve Afrika'da BL insidansı Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'ndekinden yaklaşık 50 kat daha fazladır. BL'nin sporadik varyantı ise ABD ve Batı Avrupa'da görülmektedir. Aynı şekilde sporadik BL, beyaz ırk bireyleri arasında Afrikalı veya Asyalı Amerikalılara göre daha yaygın olarak görülmektedir (24).

Cinsiyet dağılımına bakıldığında erkeklerde kadınlardan daha fazla oranda görülmektedir; insidansları erkeklerde 100.000'de 6.9, kadınlarda 100.000'de 4.8 şeklindedir. Yaş arttıkça görülme sıklığı da artmaktadır ve 65 ila 74 yaşları arasında daha yaygın olarak gözlenmektedir; ortalama görülme yaşı 67'dir (19,25). Batı ülkeleri ile karşılaştırıldığında, Türkiye'de NHL daha genç yaşlarda görülmektedir (26).

2.1.3. Etiyoloji

NHL'nin kesin nedeni net olmamakla birlikte hastalığın gelişimi ile ilişkilendirilmiş bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Etiyolojide özellikle viral enfeksiyonlar başta olmak üzere çeşitli infeksiyöz ajanlar, immün bozukluklar, otoimmün hastalıklar (Romatoid artrit, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus, çölyak vb.), sitogenetik bozukluklar, aile öyküsü, çevresel ve mesleki

maruziyet (organofosfatlar, pestisit, saç boyası vb.), kemoterapi ve radyoterapi (RT) öyküsü, bazı kimyasallar ve ilaçlar (fenitoin, digoksin, anti TNF ilaçlar vb.) gibi çeşitli faktörler yer almaktadır (27–35).

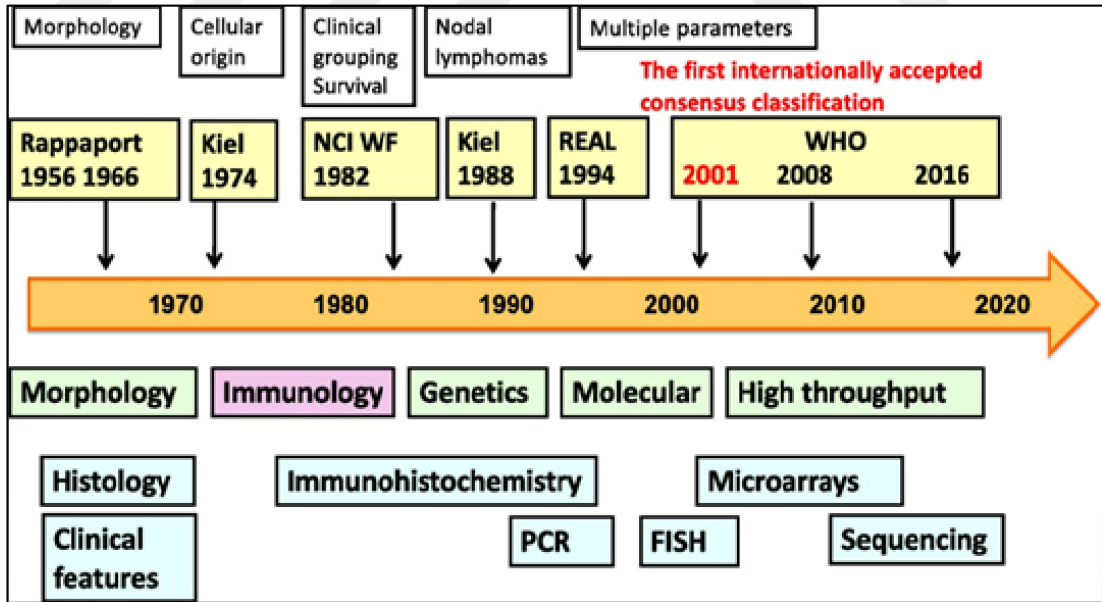
Ayrıca NHL'nin alt tipleri arasında da etiyolojide önemli bir heterojenite mevcuttur (35). Örneğin; EBV, BL ile ilişkili olup (özellikle Afrika bölgesinde endemiktir) NK/T hücreli lenfomalarda da sporadik olarak görülebilmektedir, HTLV-1, Karayipler'de ve Japonya'da endemik olup özellikle erken çocukluk çağında enfekte olunduğunda T hücreli lösemi/lenfoma ile ilişkilendirilmiştir. HHV-8, neredeyse sadece HIV ile enfekte immünsüprese kişilerde izlenebilmiş olup özellikle primer efüzyon lenfoma nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. HCV, splenik marjinal zon lenfoma ile ilişkilendirilmişken, helicobacter pylori'nin kronik enfeksiyonu ise düşük dereceli MALT lenfoma ile ilişkilendirilmiştir (36,37). Borrelia burgdorferia ve Chlamydia psittacosis'in marjinal zon lenfomalarının gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmekte iken (38,39), Coxiella burnetii'nin ise diffüz büyük B hücreli lenfoma ve foliküler lenfoma için bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür (40). Yine marjinal zon lenfoma, Sjögren sendromu ve Hashimoto tiroiditi ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmişken; periferik T-hücreli lenfoma en çok çölyak hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. Çiftlik işçileri veya boyacılar arasındaki mesleki maruziyet, yaygın alt tiplerin çoğunun riskini artırmakta olduğu gözlenmiştir. Önceki radyasyon tedavisi ve sigara en çok diffüz büyük B hücreli lenfoma ile ilişkili bulunmuşken, meme implantları nadiren anaplastik büyük hücreli lenfoma ile ilişkilendirilmiştir (41). Son zamanlarda yapılan çalışmalar obezitenin de özellikle diffüz büyük B hücreli lenfoma gelişimi için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (42,43).

2.1.4. Sınıflandırma

Lenfomalar klinik ve patolojik olarak oldukça heterojen hastalıklardır. Dolayısıyla klinik olarak uygulanabilir, biyolojik olarak anlamlı ve tekrarlanabilir düzgün bir sınıflamanın varlığı; lenfomaların biyolojik davranışlarının, prognozlarının ve tedavi protokollerinin standardizasyonunun sağlanabilmesi açısından oldukça önem arz etmektedir. Bu sebeple günümüze kadar birçok sınıflama ortaya atılmış ve yıllar boyunca tıp alanındaki gelişmeler, bağışıklık sisteminde görev alan hücrelerin

immünohistokimyasal ve lenfomagenez moleküler mekanizmalarında ortaya konan yeni özellikler bu sınıflandırmaların değişikliğine sebep olmuştur (44).

1970'lerden önce tamamen morfolojik odaklı birkaç sınıflama tanımlanmış olsada (45,46) ilk klinik sınıflama 1966 yılında Rappaport tarafından yapılmış, sonrasında Lukes-Collins ve Kiel sınıflamaları kullanılmıştır (47). 1982 yılında uluslararası çalışma grubu tarafından International Working Formulation (IWF) adı verilen bir sınıflandırma oluşturulmuştur. Bu sınıflandırma; hastalığın prognozu, hastanın kliniği ve uygulanacak tedavi kararında günlük pratikte kolay uygulanabilir bir sınıflandırma olması nedeniyle önemlidir (48). 1994 yılı ile birlikte immünolojik, genetik, sitolojik ve klinik özellikler kullanılarak oluşturulan REAL sınıflandırması kullanılmaya başlanmıştır (49). 2001 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) REAL sınıflandırması üzerinde bazı değişiklikler yaparak yeni bir sınıflandırma yayınlamış, önce 2008 ve sonra 2016'da bunun üzerinde güncellemeler yapmıştır (Grafik 3) (17,50). Moleküler ve genetik gelişmeler ışığında WHO tarafından en son güncelleme Hematolenfoid Tümörlerin Sınıflandırmasının 5. baskısı (DSÖ-HAEM5) ile 2022 de yapılmış olup çok sayıda değişikliği de beraberinde getirmiştir. (51).

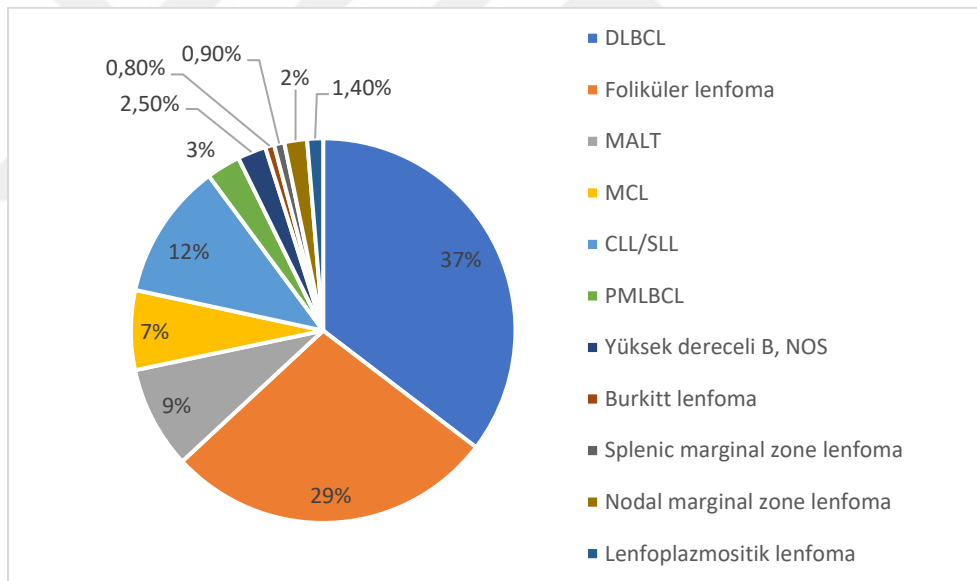


Grafik 3. Lenfoma klasifikasyonunun tarihsel sıralaması (17)

WHO 2022 sınıflandırmasının birçok alt grup içeren karmaşık bir sınıflandırma olması ve klinik pratikte kullanımı zor olması nedeniyle hastalığı davranışlarına göre

indolent (düşük dereceli, yavaş, seyirli) form ve agresif (orta-yüksek dereceli) form olmak üzere iki gruba ayırarak takip etmek klinisyenlere büyük kolaylık sağlamaktadır. Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DLBCL) en yaygın agresif NHL alt tipi olarak karşımıza çıkarken, foliküler lenfoma da indolent NHL'ler arasında en sık gözlenen alt tip olarak karşımıza çıkmaktadır (52). WHO 2022 sınıflandırmasına göre B, T ve NK hücreli neoplasmlar tablo olarak EK 1 ve EK 2' de verilmiştir.

Yapılan bu sınıflandırmalara göre en yaygın görülen matür B hücreli neoplasmlar; diffüz büyük B hücreli lenfoma (DLBCL), foliküler lenfoma (FL), mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfoması (MALT), kronik lenfositik lösemi (CLL), küçük lenfositik lenfoma (SLL) ve mantle cell lenfoma (MCL) iken en yaygın görülen matür T hücreli lenfomalar ise erişkin T hücreli lenfoma ve mikozis fungoides olarak karşımıza çıkmaktadır (53).



Grafik 4. B hücreli Non-Hodgkin lenfoma tiplerinin görülme sıklıkları

(DLBCL, diffüz büyük B hücreli lenfoma; MALT, mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfoması; MCL, mantle cell lenfoma; CLL, kronik lenfositik lösemi; SLL, küçük lenfositik lenfoma; PMLBCL, primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma; NOS, diğer yollarla belirlenemeyen) (53).

2.1.5. Klinik özellikler

NHL'nin en sık klinik prezentasyonu asimetrik, ağrısız, büyümüş lenfadenopatidir. Hastaların yaklaşık üçte ikisi periferik (servikal, aksiller, inguinal) lenfadenopati ile klinisyenlere başvurmaktadır. B semptomları (ateş, gece terlemesi ve

kilo kaybı) hastaların yaklaşık %40 kadarında görülmekle birlikte daha çok ileri evre hastalarda yada agresif tümörlerde gözlenen ve kötü prognozu gösteren bulgulardır. Deri döküntüsü, böcek ısırıklarına karşı artan aşırı duyarlılık reaksiyonları, genel yorgunluk, kaşıntı, halsizlik, nedeni bilinmeyen ateş, asit ve efüzyonlar daha az görülen belirtilerdir (54).

Hastalık genellikle lenf nodlarından kaynaklanır, ancak vücuttaki herhangi bir organdan da primer olarak gelişebilmektedir. Ekstranodal lenfoma; dalak, timüs, faringeal lenfatik halka gibi lenf nodları dışındaki organ ve yapıların tutulumu olarak tanımlanmaktadır. Gastrointestinal sistem, kemik, cilt, akciğer, santral sinir sistemi en sık görülen ekstranodal tutulum bölgeleridir. Primer ekstranodal hastalık, NHL'lerin yaklaşık %10-35'inde görülmektedir ve en sık olarak gastrointestinal sistemi (%44) ve üst solunum yollarını (%19) tutmaktadır. Daha az oranda ise kemik (%8) ve merkezi sinir sistemi (%5) tutulumu gözlenmektedir. Bununla birlikte hastaların yaklaşık %50'sinde hastalıklarının seyri sırasında ekstranodal tutulum gelişebilmektedir. Bu ikisinin ayırımına dikkat etmek gerekmektedir (54,55).

Kemik iliği tutulumu, NHL'li hastaların yaklaşık %30-50 kadarında görülmekle beraber agresif olan tiplerde bu oran daha da yükselmektedir. Kemik iliği ya da dalak tutulumuna bağlı sitopeniler gelişebilmekte ve en nihayetinde anemiye bağlı semptomlar, nötropeniye bağlı enfeksiyonlar veya trombositopeniye bağlı peteşi, purpura ile hastalık kendini gösterebilmektedir (56).

Gastrointestinal sistemi tutan lenfomalar, ekstranodal lenfomaların yaklaşık %30-40 kadarında görülmekte; mide bulantısı, kusma, yiyeceklerden tiksime, kilo kaybı, karında dolgunluk, erken doyma ve visseral tıkanmaya bağlı semptomlarla kendini gösterebilmektedir. Hastalar akut perforasyon, gastrointestinal kanama ve hatta bazen de malabsorbsiyon sendromu ile kliniklere başvurabilmektedir (54).

Karaciğer ve dalak tutulumu sonucu hepatosplenomegali gelişebilmekte, bu durum özellikle düşük dereceli NHL'lerde daha sık görülmektedir (57).

Omurilik ve spinal kord tutulumu daha çok sistemik hastalığın geç bir belirtisidir. Omurganın hematolojik hastalıklar tarafından birincil tutulumu nadirdir ve bağışıklığı baskılanmış bireylerde daha yüksek insidans vardır. Genel olarak merkezi sinir sistemi tutulumuna bağlı hastalıklar; baş ağrısı, sinir sıkışması, uyuşukluk, fokal

nörolojik bozukluklar, nöbetler ve felç ile kendini göstermektedir (54). Primer beyin lenfoması ise beyin tümörlerinin yaklaşık %3 kadarını oluşturmaktadır. AIDS'li hastalarda daha sık gözlenmekte ve sıklıkla BL ve DLBCL histolojisi göstermektedir (58).

NHL'ye bağlı deri tutulumu daha çok T ve NK hücreli lenfomalarda gözlenmektedir. Özellikle mikozis fungoides ve erişkin T hücreli lenfoma en sık cilt tutulumu ile karşımıza çıkan lenfoma alt tipleridir. Papülden vaskülit kadar oldukça farklı cilt tutulumları ile hastalar kliniklere başvurabilmektedirler (59).

Testis tutulumu, ektranodal tutulumlu NHL'lerin sadece %1-2'sinde görülmekte olup, 60 yaş üzeri erkeklerin en sık testis malignitesi olarak karşımıza çıkmaktadır (60). Pulmoner tutulum ise en sık MALT lenfomada görülmekteyken, mediastinal kitle basısı sonucu gelişen Vena Cava Superior Sendromu en sık T hücreli lenfoblastik lenfoma veya DLBCL'de görülmektedir (61).

2.1.6. Tanı ve Evreleme

NHL'nin kesin tanısı biyopsi ile konulmaktadır; lenfadenopatiden ya da mevcut tutulum gösteren dokudan yapılan eksizyonel biyopsi materyali immünohistokimyasal, sitogenetik, moleküler teknikler aracılığı ile incelenerek hastalığın tanı ve tiplendirilmesi yapılmaktadır. Özellikle eksizyonel lenf nodu biyopsisi tanı için altın standarttır, ince iğne aspirasyon biyopsisinden kaçınılması önerilmektedir. Lenf nodlarında belirgin genişleme, boyutunda progresif büyüme ya da bu büyümenin 4-6 haftadan fazla sürmesi durumlarında en uygun lenf nodundan biyopsi alınması önerilmektedir. Genel olarak 1.5 x 1.5 cm'lik çapa sahip bir lenf nodu ya da tek bir çapı 2 cm'den büyük lenf nodundan yapılan eksizyonel biyopsilerde tanı alma olasılığı daha yüksektir (54).

Yaygın kemik iliği infiltrasyonuna, dalak tutulumuna bağlı hipersplenizme veya gastrointestinal sistem tutulumuna bağlı kan kaybına sekonder gelişebilecek anemi, trombositopeni, lökopeni, pansitopeni, lenfositoz ve trombositozun tespiti için periferik kandan tam kan sayımı tanı alan tüm hastalarda çalışılmalıdır. Ayrıca BL veya lenfoblastik lenfoma gibi hızlı proliferatif NHL'lerde görülen tümör lizis sendromunu ekarte etmek ya da yüksek tümör yükü veya karaciğerin yaygın infiltrasyonuna bağlı artan serum laktat dehidrogenaz (LDH) seviyelerini göstermek

vb. nedenlerle de mutlaka tanı alan her hastada serum biyokimyasal testler çalışılmalıdır. Santral sinir sistemi lenfomalarından şüphelenildiği durumlarda lomber ponksiyon, kemik iliği tutulumu ve evreleme açısından da kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapılmalıdır (54).

Biyopsi ile tanı almış hastalarda hastalığın yayılımını göstermek ve evreleme yapmak için genellikle kontrastlı boyun, toraks ve abdominopelvik BT veya ^{18}F -FDG-PET/CT görüntülemelerini yapmak yeterli olacaktır. Bununla beraber; beynin ve omuriliğin MR görüntülemesi veya testis ultrasonu gibi özel görüntüleme yöntemlerine de zaman zaman ihtiyaç duyulabilmektedir (62). Özellikle HL ve agresif NHL evrelemesinde PET/CT tercih edilen standart görüntüleme yöntemi iken, foliküler lenfoma gibi yavaş seyirli lenfomalarda tanısal değeri düşük olduğundan kontrastlı BT daha çok tercih edilmektedir (Tablo 1) (63). Ek olarak; PET/CT taramalarının özellikle DLBCL’de olmak üzere NHL’lerin bazı alt tiplerinde kemik iliği tutulumunu belirlemede kemik iliği biyopsisi kadar hassas olduğu bilinmektedir (37).

Tablo 1. Bazı NHL tiplerinde FDG aviditesi (62)

NHL tip	FDG tutulum
Diffüz büyük B hücreli lenfoma	Yüksek
Burkitt lenfoma	Yüksek
Anaplastik büyük T hücreli lenfoma	Yüksek
Foliküler lenfoma (grade 3)	Orta-yüksek
Foliküler lenfoma (grade 1 ve 2)	Düşük-orta
Mantle cell lenfoma	Düşük-orta
Marjinal zon lenfoma (MALT dahil)	Hiçten yükseğe
Küçük lenfositik lenfoma	Hiçten yükseğe
T hücreli lenfoma alt tipleri	Yüksek
Periferal T hücreli lenfoma	Yüksek
Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma	Yüksek
Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma	Orta
Kutanöz T hücreli lenfoma	Orta
Mikozis fungoides ve Sèzary sendromu	Düşük

Orijinal olarak 1974'te Hodgkin lenfoma için geliştirilen ve 1988'de modifiye edilen Ann Arbor evreleme sistemine dayanan Lugano sınıflandırması, NHL'li hastalar

için kullanılan mevcut evreleme sistemidir. Bu evreleme sistemi, tümör bölgelerinin (nodal ve ektranodal) sayısına ve bunların yerleşimine dayanmaktadır (Tablo 2) (54,62).

Tablo 2. Revize Ann Arbor evreleme sistemi (Lugano sınıflandırması) (62)

Evre	Tutulum	Ektranodal (E) tutulum
Erken evre		
I	Dalak, timus veya Waldeyer halkası gibi tek bir lenf nodu bölgesi veya lenfoid yapının tutulumu	Nodal tutulum olmadan tek ektranodal lezyon Evre I veya II nodal yayımlı sınırlı ektranodal tutulum
II	Diyaframın aynı tarafında iki veya daha fazla lenf nodu bölgesinin veya lenf nodu yapısının tutulumu -hiler nodüllerin lateralize olduğu düşünülmeli ve her iki tarafta tutulduğu zaman evre II hastalığı teşkil etmelidir -mediasten içindeki nodal hastalık, tek bir lenf nodu bölgesi olarak kabul edilir ve hiler tutulum, ek bir tutulum bölgesi oluşturur -Anatomik bölgelerin sayısı bir alt simge ile belirtilmelidir.	Nodal tutulum olmadan tek ektranodal lezyon Evre I veya II nodal yayımlı sınırlı ektranodal tutulum
II- Kitlese*	Yukarıdaki gibi kitlese lezyonla evre II hastalık	Uygulanamaz
İleri evre		
III	Diyaframın her iki tarafında lenf nodu bölgelerinin veya lenfoid yapıların tutulumu -evre III-1, dalak veya splenik, hiler ya da çölyak nod tutulumu -Evre III-2, paraaortik, iliak, inguinal veya mezenterik nodları tutan hastalarda kullanılır.	Uygulanamaz
IV	İlişkili lenf düğümü tutulumu olsun ya da olmasın, "E" ile gösterilenin ötesinde 1 veya daha fazla ektranodal organ veya dokunun yaygın veya yayılmış tutulumu	Uygulanamaz
-Hastalık yayılımı, pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi (PET-CT) ile veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile belirlenmiştir. -Tonsiller, Waldeyer halkası ve dalak nodal doku olarak kabul edilmiştir. -Evre 2 kitlese* hastalık sınırlı veya ileri evre hastalık olarak tedavi edilse bile prognostik faktörlerin sayısı ve histolojiye göre karar verilmelidir. -Kitlese* (Bulky) hastalık, X: Büyük çapı 10 cm'nin üzerinde olan kitle yada ön/arka akciğer grafisinde torakal 5-6 intervertebral disk düzeyinde hesaplanan en uzun transvers transtorasik çapın 1/3'ünü aşan mediastinal kitle -A: B semptomlarının yokluğu -B: B semptomlarının varlığı (açıklanamayan ateş, gece terlemesi veya son 6 ayda istemsiz %10 kilo kaybı) -E: Sınırlı ektranodal uzantı. (Daha kapsamlı ektranodal hastalık, evre IV olarak kategorize edilir. Dalak tutulumu, ektranodalden ziyade nodal olarak kabul edilir.) -RS: Relaps/nüks anındaki evreyi ifade etmek için kullanılır.		

2.1.7. Prognoz

Genel olarak düşük gradeli lenfomalarda prognoz iyi, yüksek gradeli lenfomalarda prognoz kötü seyretmekle beraber prognozu daha iyi tahmin etmek ve bir tedavi önerisi yapmak için zaman içerisinde çeşitli sistemler geliştirilmiştir ve günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Bu sistemlerden ilki, agresif B-hücreli

ve T-hücreli lenfomalar için geliştirilen, ancak esas olarak Non-Hodgkin lenfomanın tüm alt tiplerinde prediktif olan Uluslararası Prognostik İndeksi (IPI)' dir. IPI; yaş, serum LDH'si, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu (Tablo 3), klinik evre ve ektranodal tutulum gibi faktörlerle değerlendirilmektedir. Tablo 4'te görüldüğü gibi her faktör için bir puan verilmekte ve 0 ila 5 puan arası toplam puana göre risk derecesi belirlenmektedir (64).

Tablo 3. ECOG performans durumu skoruması (65)

Skor	Tanım
0	Kısıtlamasız normal aktivite
1	Ayakta gündelik işlerini yapıyor ancak ağır fiziksel aktiviteler sınırlı
2	Ayakta geçirmesi gereken sürenin %50'sinden azında yatağa bağımlı
3	Ayakta geçirmesi gereken sürenin %50'sinden fazlasında yatak- sandalyeye bağımlı
4	Yatağa bağımlı, yardımsız hiçbir işi yapamıyor

Lenfoma için patolojik sınıflandırma şeması, immünohistokimyasal ve moleküler testlerin kullanıma girmesiyle dramatik bir şekilde gelişmesine rağmen; IPI bugün hala geçerliliğini korumakla birlikte (67) prognozun daha iyi değerlendirilebilmesi için NHL'nin bazı alt tipleri için modifiye edilmiştir. Örneğin, foliküler lenfoma için FLIPI, mantle hücreli lenfoma için MIPI daha doğru sonuçlar vermektedirler. Ayrıca 60 yaş altı ve üstü hastalarda IPI farklı sonuçlar verdiğinden ve daha genç hastalarda agresif tedaviler daha çok düşünülebileceğinden, 60 yaş altı hastalarda yaşa göre düzeltilmiş form kullanılmaktadır (68). Rituksimab'ın tedavide kullanımı sonrası geliştirilen R-IPI ve kötü prognostik hastada prognoz belirlemede daha üstün olduğu ifade edilen National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-IPI'de kullanılması önerilen diğer prognostik parametrelerdir (69). Bir diğer prognostik parametre ise The Grupo Español de Linfomas y Trasplantes de Médula Ósea International Prognostic Index (GELTAMO-IPI) skoruması sistemidir. Gerçek yüksek riskli grupları taramak için kullanılan ve 2017 yılında Montalban ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş bir skoruması sistemidir. Diğer skorumalardan farklı olarak ektranodal tutulum bölge sayısı skorumadan çıkarılmış, $\beta 2$ mikroglobulin skorumaya eklenmiş, yaş ve ECOG ise alt sınıflara ayrılmıştır (66).

Tablo 4. Prognostik göstergeler (64,66–68).

Parametreler Skorlamalar	IPI	R-IPI	NCCN-IPI	GELTAMO-IPI	
Yaş >40-≤60 >60-≤75 >75	1	1	1 2 3	<65 65-79 ≥80	0 1 2
LDH (oran) >1-≤3 >3	1	1	1 2	≤1 >1	0 1
Ann-Arbor Evre III-IV	1	1	1	1	
Performans (ECOG ≥2)	1	1	1	ECOG 0-1 2 3-4	0 1 2
Ekstranodal Hastalık >1 bölge tutulumu Kİ, MSS, KC, GI kanal veya AKC	1	1	1	B2 Mikroglobulin ≤1 >1	0 1
Skor Düşük risk Düşük - orta risk Yüksek - orta risk Yüksek risk	0-1 2 3 4-5	0 1-2 ≥3	0-1 2-3 4-5 ≥6	0 1-3 4 ≥5	
Kİ: Kemik iliği, MSS: Merkezi sinir sistemi, KC: Karaciğer, AKC: Akciğer, Gİ: Gastrointestinal, IPI: Uluslararası Prognostik İndeks, R-IPI: Rituksimab Sonrası Revize Edilmiş Uluslararası Prognostik İndeks, NCNN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı, LDH: Laktat dehidrogenaz, GELTAMO-IPI: The Grupo Español de Linfomas y Trasplantes de Médula Ósea International Prognostic Index					

Foliküler lenfoma hastaları daha düşük performans durumuna ve/veya çok sayıda ekstranodal bölgeye sahip olduğundan, Foliküler Lenfomada Uluslararası Prognostik İndeks (FLIPI) olarak adlandırılan alternatif bir indeks kullanılmakla birlikte; revize FLIPI-2 de progresyonsuz sağ kalım üzerine bilgi veren tedavi ihtiyacı olan hastalar için önerilmektedir (69).

Benzer şekilde mantle hücreli lenfoma için Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi (MIPI) kullanılmakta olup hastalar düşük, orta ve yüksek risk diye 3'e ayrılmaktadırlar. MIPI skoruna Ki-67 eklenerek biyolojik MIPI elde edilmektedir ve genelde Ki-67 > %30 ise hasta prognostik olarak yüksek riskli kabul edilmektedir (70).

Tablo 5. FLIPI, Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (69)

Parametre	FLIPI-1	FLIPI-2
Lenf nodu	>4 lenf nodu bölgesi	En geniş lenf nodunun uzun çapı >6 cm
Yaş	>60	>60
Serum belirteç	Normalden yüksek LDH	Yüksek β 2 mikroglobulin
Evre	Ann Arbor III-IV	Kemik iliği tutulumu
Hemoglobin	<12 g/dl	<12 g/dl
Beş yıllık sağkalım (%)		
Düşük risk (0-1)	91	79
Orta risk (2)	78	51
Yüksek risk (3-5)	53	20
FLIPI: Foliküler lenfoma uluslararası prognostik indeks, LDH: Laktat dehidrogenaz		

Tablo 6. MIPI, Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (70)

Puan	Yaş	ECOG	LDH	Lökosit (/mm ³)
0	<50	0-1	<0.67	<6.700
1	50-59	-	0.67-0.99	6.700-9.999
2	60-69	2-4	1.00-1.49	10.000-14.999
3	>70	-	≥1.50	≥15.000
Her prognostik faktör için 0-3 puan verilir ve en fazla 11 puan toplanabilir. 0-3 puan; düşük risk, 4-5 puan; orta risk, 6-11 puan; yüksek risk olarak sınıflandırılır LDH normal değere oranlanarak değerlendirilir. ECOG: Doğu Onkoloji İş birliği Grubu, LDH: Laktat dehidrogenaz				

Genel olarak bakılacak olunursa; histolojik tipin agresif olması, serum LDH düzeyinin normalden yüksek olması, β 2 mikroglobulin düzeyinin yüksek olması, B semptomlarının olması, ileri evre hastalık, tanı anındaki yaşı 60'tan büyük olması, ektranodal tutulum varlığı, hastanın performans durumunun düşük olması, Ki-67 oranının yüksek olması kötü prognozla ilişkilidir (64). Bulky kitle (>10 cm'den büyük kitle) evreleme sisteminde olmamasına rağmen sağ kalım üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Yine B ve T hücreli lenfomalar karşılaştırılmış, ve T hücreli NHL'nin tedaviye yanıt oranlarının ve sağ kalım oranlarının B hücreli lenfomalara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (71). DLBCL içinde germinal merkezli lenfomalar, germinal dışı lenfomalara göre prognoz açısından daha iyi seyir gösterirken (72); BCL-6, BCL-2 ve MYC translokasyonları kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (73). Erkek cinsiyet, D vitamini eksikliği, serum hafif zincir düzeyinin yüksekliği, düşük vücut kitle indeksi, monoklonal serum IgM düzeyinin yüksekliği ve düşük mutlak lenfosit/monosit sayısı kötü prognoz ile ilişkilendirilen diğer faktörler olarak karşımıza çıkmaktadırlar (74–77).

2.1.8. Tedavi

NHL tedavisi; tümörün evresine, yerleşimine ve yük miktarına, histolojik alt tipine, hastanın klinik durumuna ve prognostik faktörlere göre büyük ölçüde değişmektedir (78).

Hastalık genellikle radyasyon tedavisi, tek ajan veya kombinasyon kemoterapisi, immünoterapi veya radyoimmünkonjugat tedavisi dahil olmak üzere çoğu tedavi yöntemine yanıt vermektedir ve tedavi genellikle bu yöntemlerin bir kombinasyonundan oluşmaktadır. Birçok klinik durumda tedaviye ilişkin görüşler makul ölçüde aynı olmakla birlikte, lenfoma tedavisinde kullanılan ajanların seçiminde ve ayrıca tedavinin süresi ve dozlarında bazı farklılıklar mevcuttur (79).

Lenfoma sistemik bir hastalık olduğundan, cerrahi yalnızca seçilmiş durumlarda, çoğunlukla eksizyonel biyopsi örneği alarak tanı koymak için kullanılmaktadır. Özellikle hastalık lokalize olduğunda veya perforasyon riski olduğunda, örneğin GI lenfomalarda cerrahi bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca orşiektomi, testis lenfomalı hastalar için genellikle ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır (79).

Radyasyon tedavisi ise NHL tedavisinde sınırlı bir rol oynamaktadır, ancak özellikle lokalize hastalıkta veya semptomların hafifletilmesinde yararlı olabilmektedir (79).

Bununla birlikte, kemoterapi, özellikle DLBCL gibi agresif bir fenotipe sahip lenfomalar için en önemli terapötik modalitedir (79). Yüksek dereceli NHL hızla ilerleyebilmekte ve bu sebeple küratif amaçla acil tedavi gerektirmektedir. Tipik tedavi; B hücresi tümörlerinde, B hücrelerine özgü yüzey antijeni CD20'ye karşı bir monoklonal antikör olan Rituksimab ile kombine edilen kombinasyon kemoterapisidir. İmmünekemoterapi tamamlandıktan sonra seçilmiş bazı hastalara lokalize radyoterapi önerilebilmektedir. Örneğin; DLBCL için en sık kullanılan immünekemoterapi rejimi, 3 haftada bir verilen ve toplam 6 kürden oluşan R-CHOP (rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizolon)'tur. Tedavi ayaktan verilmektedir ve genellikle uygun olan genç hastalarda (<75 yaş) iyi tolere edilmektedir. Buna karşın BL tedavisi için yatarak tedavi verilen daha yoğun rejimler gerekmektedir. Sonuçta yüksek dereceli lenfomalı hastalar tedaviye genellikle çok iyi

yanıt vermekte ve tipik olarak hastaların %60-70'i iyileşmekte, hatta ilerleyen zaman diliminde lenfomaları nüksetmemektedir. Birinci basamak kemoterapiye yanıt vermeyen veya kemoimmünoterapi sonrası nükseden hastaların tedavisi daha zor olmaktadır. İkinci basamak tedaviye yanıt verenlerde, tedavilerini pekiştirmek için genellikle otolog kök hücre nakline ihtiyaç duyulmaktadır (80).

Sessiz lenfomalar ise, yüksek dereceli lenfomaların aksine, geleneksel tedavi yöntemleri ile tedavi edilebilir olarak kabul görülmemektedir. Bunun bir istisnası, lokalize lenfadenopati ile başvuran sessiz lenfomalı az sayıda hastadır. Bu hastalar cerrahi eksizyon veya radyoterapi ile tedavi edilebilmektedir. Bununla birlikte, çoğu hastalık ileri bir aşamada tanı almaktadır ve tedavileri ömür boyu süren kronik bir hastalık olarak yönetilmektedir. Asemptomatik, ağrısız hastalığı olan çoğu hasta "bekle ve izle" yaklaşımıyla tedavi edilmektedir. Sistemik semptomlar, Bulky kitle, progresif nodal genişleme ve hayati organ disfonksiyonu gelişmesi durumlarında tedavi endikasyonu doğmaktadır. Tedavi genellikle dört ila altı ay boyunca süren ayaktan immünokemoterapi rejiminden oluşmaktadır. Tipik birinci basamak ilaç rejimleri, R-CHOP ve R-Bendamustin'den oluşmaktadır. Kemoterapi tamamlandıktan sonra, hastalar karakteristik olarak birkaç yıl süren remisyonlarla tekrarlayan-düzelen bir seyir izlemektedir. İlk immünokemoterapiden sonra iki yıl boyunca üç ayda bir verilen rituksimab, remisyonun süresini artırmaktadır ancak şu anda genel sağ kalım süresini uzattığına dair bir kanıt halen yoktur. Özellikle foliküler lenfomada ilk remisyonun uzunluğu sonucun önemli bir belirleyicisidir; ilk remisyonu iki yıldan fazla olan hastalarda daha iyi sonuçlar elde edilmektedir. "Bekle ve izle" yaklaşımında unutulmaması gereken; düşük dereceli lenfomaların bir kısmının zaman içerisinde yüksek dereceli hastalığa dönüşecek olmalarıdır (80).

Tablo 7. Modifiye GELF ve BNLI Kriterleri (81,82)

Modifiye GELF Kriterleri	BNLI Kriterleri
*Yüksek tümör yüküne bağlı bulgular - ≥ 7 cm nodal veya ektranodal kitle -Her biri ≥ 3 cm olacak şekilde ≥ 3 bölgede tutulum -Semptomatik splenomegali -Organ basısı -Plevral efüzyon veya peritoneal asit *B semptomları *ECOG performansı >1 *Yüksek LDH veya $\beta 2$ -mikroglobulin (≥ 3 g/dl)	*Takip eden son 3 ayda hastalık progresyonu *Hayati organ tutulumu *Böbrek veya makroskobik karaciğer tutulumu *Kemik lezyonları *B semptomları veya kaşıntı *Kemik iliği tutulumuna bağlı sitopeniler (lökosit $<3.000\text{mm}^3$ veya Hb $<10\text{g/dL}$ veya trombosit $<100.000\text{mm}^3$)

(Foliküler lenfomalı hastalarda sitotoksik tedaviye başlamada genellikle modifiye GELF (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires) kriterleri veya BNLI (British National Lymphoma Investigation) kriterleri kullanılmaktadır. Yukarıdaki kriterlerden herhangi birinin varlığı tedaviye başlamak için yeterlidir.)

Ek olarak testiküler, epidural, paranazal sinüs, kemik iliği tutulumu, ≥ 2 ektranodal tutulum ve yüksek LDH seviyesi olan hastalarda merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu yüksek olarak gözlenmekte olup bu hastalara MSS profilaksisi uygulanması önerilmektedir (83). MSS tutulumu olan hasta gruplarında beyine geçişin yetersiz olduğu R-CHOP tedavisinin aksine yüksek doz metotreksat içeren tedavi rejimleri kullanılmaktadır (84).

Tanı sonrası tedavi alan hastalarda 3 ya da 4 kür kemoterapi sonrası ara değerlendirme amaçlı ve tedavi bitiminde yanıt değerlendirmek amaçlı yine görüntüleme işlemleri kullanılmaktadır. Ara değerlendirmede kısmi yanıt alınan hastalarda kemoterapi rejiminin tamamlanması önerilirken, kısmi yanıtтан daha az oranda cevap alınan hastalarda ise tedavi rejiminin değiştirilmesi gerektiği önerilmektedir. Tedavi sırasında progresyon saptanan hastada kurtarma tedavisine geçilmektedir. Hastaların uygulanan tedavilere cevabını değerlendirmek içinde Lugano revize yanıt kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 9) (85).

Tablo 8. Lugano Revize Yanıt Kriterleri (85).

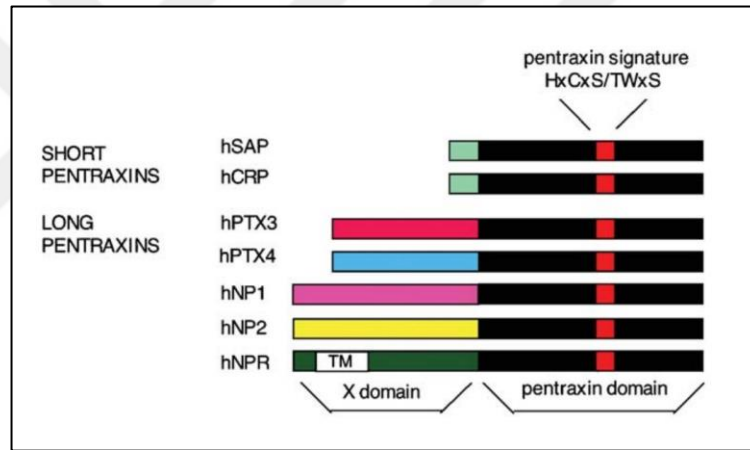
Yanıt Durumu	Özellikler
Tam Yanıt	-Lenf düğümlerinin veya lenf düğümleri dışı bölgenin transvers çapının en uzun ölçümü ≤ 1.5 cm olmalı -Lenf nodu dışında kalan bölgelerde ölçülmemiş alan ya da hastalık kalmamalı -Organlar normal boyutunda olmalı -Yeni lezyon gelişmemiş olmalı -Kemik iliği infiltrasyonu olmamalı
Parsiyel Yanıt	-6 adet ölçülebilen lenf düğümü ve lenf düğümü dışı bölgenin dikey çap toplamalarında ≥ 50 küçülme olmalı -Ölçülmemiş lezyonlar olmamalı ya da lezyon boyutunda küçülme olmalı -Dalak boyutunda >50 küçülme olmalı -Yeni gelişen lezyon olmamalı
Stabil Hastalık	-6 adet ölçülebilen lenf düğümü ve lenf düğümü dışı bölgenin dikey çap toplamalarında <50 küçülme olmalı -Ölçülmemiş lezyonlarda progresif hastalık kriterleri yer almamalı -Organ tutulumlarında progresif hastalık kriterleri yer almamalı -Yeni gelişen lezyon olmamalı
Progresif Hastalık	-Tek lenf düğümü ya da lezyon için transvers çapın en uzun ölçümü > 1.5 cm olmalı -Dalak büyüklüğü varsa, dalak boyutu başlangıçtaki artışa oranla >50 olmalı, dalak büyüklüğü yoksa başlangıçtaki boyuta göre en az 2 cm büyüme olmalı ya da ilerleyen bir dalak büyüklüğü olmalı -Ölçülmemiş lezyonda yeni ortaya çıkan ya da belirgin büyüme olmalı -Daha önce yok olan lezyonlar tekrar ortaya çıkmalı -Yeni gelişen 1.5 cm'den büyük lenf düğümü olmalı -Yeni gelişen 1 cm'den büyük lenf düğümü dışı lezyon olmalı -Yeni ya da tekrarlayan kemik iliği tutulumu olmalı

Tablo 9. NHL Tedavisinde kullanılan bazı kemoterapi protokolleri (86)

CHOP	Siklofosfomid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednisolon
R-CHOP	Rituksimab, Siklofosfomid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednisolon
R-miniCHOP	Rituksimab, Siklofosfomid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednisolon
R-EPOCH	Etoposid, Doksorubisin, Vinkristin, Rituksimab, Siklofosfomid, Prednisolon
CNOP	Siklofosfomid, Mitoksantron, Vinkristin, Prednisolon
R-CNOP	Rituksimab, Siklofosfomid, Mitoksantron, Vinkristin, Prednisolon
CVP	Siklofosfomid, Vinkristin, Prednisolon
R-CVP	Rituksimab, Siklofosfomid, Vinkristin, Prednisolon
ICE	İfosfamid, Karboplatin, Etoposid
R-ICE	Rituksimab, İfosfamid, Karboplatin, Etoposid
R-BENDA	Rituksimab, Bendamustin
R-DHAP	Rituksimab, Sisplatin, Sitarabin, Deksametazon
R-HYPER-CVAD	Rituksimab, Siklofosfomid, Doksorubisin, Vinkristin, Metotreksat, Sitarabin, Deksametazon
MACOP-B	Siklofosfomid, Doksorubisin, Vinkristin, Bleomisin, Metotreksat, Prednisolon

2.2. PTX-3

Pentraxinler; siklik, multimerik yapıdan oluşan ve evrimsel olarak korunmuş çok fonksiyonlu bir protein ailesidir. C terminal uçta “pentraxin imzası” (HxCxS/TWxS, burada x herhangi bir aminoasittir) olarak da bilinen 8 aminoasit dizisinin yüksek oranda korunmuş olduğu yaklaşık 200 aminoasitlik bir karboksit terminal dizisi içermeleri ile karakterize edilmektedirler. Doğuştan gelen bağışıklığın humoral kolunun prototipik bileşenleridirler. Klasik olarak protomerin primer yapısına göre kısa pentraxinler ve uzun pentraxinler olmak üzere 2 subgruba ayrılmaktadırlar. Kısa pentraxin sub grubunu C reaktif protein (CRP) ve serum amiloid P (SAP) oluşturmaktayken; uzun pentraxin sub grubunu nöronal pentraxin 1 (NPTX1), nöronal pentraxin 2 (NPTX2), nöronal pentraxin reseptörü (NPTXR), pentraxin 3 (PTX3) ve pentraxin 4 (PTX4) oluşturmaktadır (87).

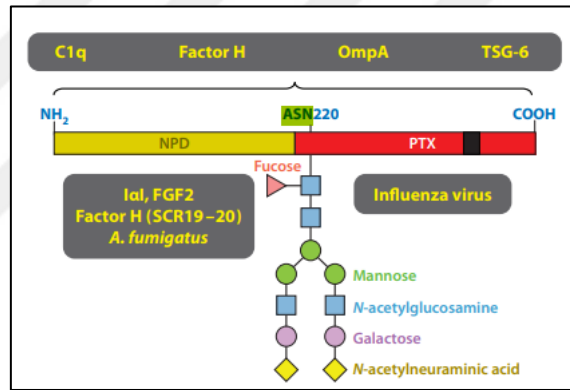


Şekil 1. Kısa ve uzun pentraxinler (88).

İnsanlardaki PTX3 geni; 1990'ların başında tanımlanan ilk uzun pentraxin olan ve TNF ile indüklenebilir gen 14 proteini (TSG14) ya da TNF α ile indüklenebilir protein 5 (TNFAIP5) olarak da bilinen PTX3'ü kodlamaktadır (89). İnsan PTX3 geni, 3q25 kromozomu üzerinde bulunmaktadır ve iki intronla ayrılmış üç eksondan oluşmaktadır. İlk iki ekson, proteinin sırasıyla lider peptidini ve N-terminal alanını kodlarken ve üçüncü ekson, pentraxin ailesinin diğer üyeleriyle tam olarak eşleşen pentraxin alanını kodlamaktadır (88).

PTX3 proteini, aslında 17 amino asitlik bir sinyal peptidinde içerecek şekilde toplam 381 amino asitten oluşan multimerik bir glikoproteindir. Olgun salgılanan proteinin tahmin edilen moleküler ağırlığı 40.165 Da'dır ve ailenin bilinen diğer

üyelerinden farklı olarak 178 amino asitlik bir N-terminal kısmı ile birleştirilmiş bir C-terminali alanından oluşmaktadır. PTX 3'ün 203 amino asitlik C terminal bölgesi kısa pentraxinler ile homolog iken, 4 α heliks yapıdan oluşan N-terminal bölgesi farklıdır (88). PTX3 proteini, disülfid bağları ile stabilize olan sekiz alt birimden oluşmaktadır ve kuarterner yapının belirleyicisi proteinin N-terminal alanına lokalizedir. N-terminal bölgede sistein artıkları bulunur ve bunlar disülfid bağlarıyla bir aradadırlar. Proteinin kuarterner yapısının stabilizasyonu kovalent (disülfid) ve non-kovalent bağlar ile sağlanmaktadır (90). Proteindeki tek N-glikozilasyon bölgesi ise C-terminal bölge üzerindeki Asn220'dir (Şekil 2). Asn220'de oligosakkaritler kompleks ya da heterojen yapıda sialik ve fukozil şeker parçaları şeklinde karşımıza çıkmaktadırlar (87).



Şekil 2. İki PTX3 alanının ligandları tanımadaki rolü.

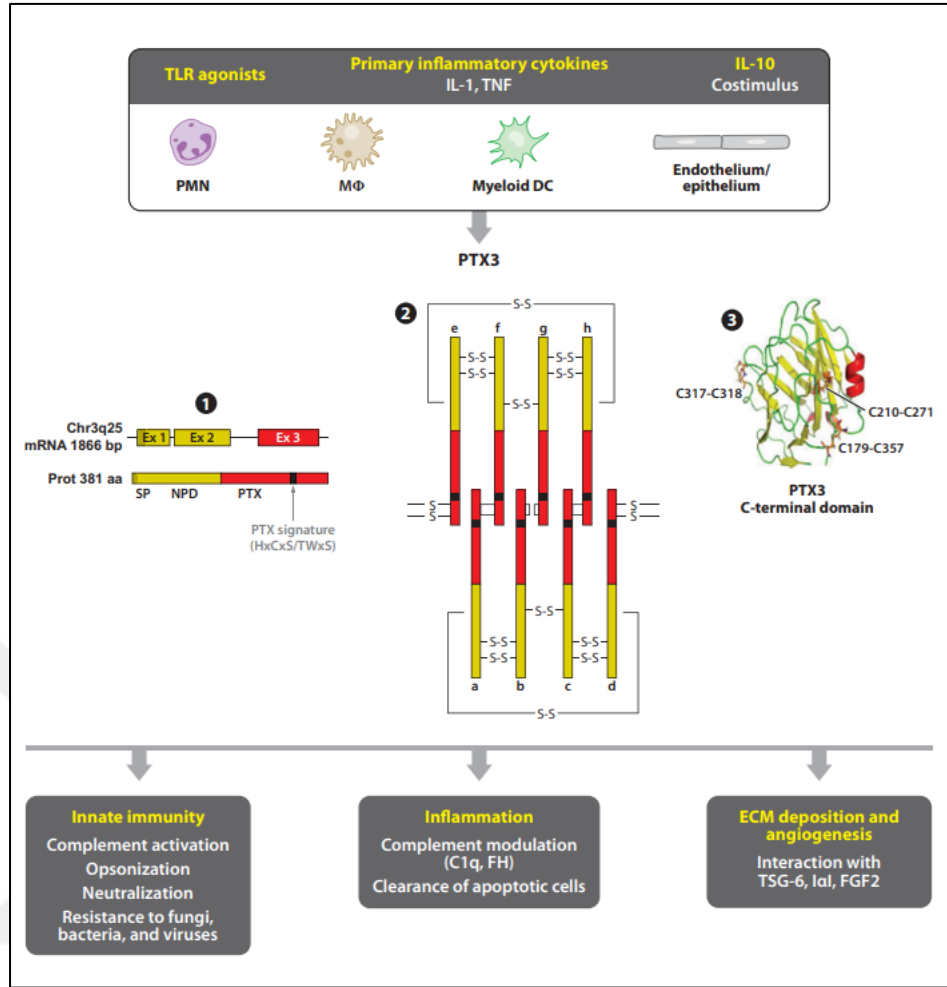
Molekülün tamamı; C1q, Faktör H, OmpA ve TSG6 ile optimal etkileşim için gereklidir. Rekombinant NPD, tam uzunluktaki proteini IαI ve FGF2 ile etkileşim içinde yeniden oluşturabilir. A. fumigatus'un conidia'sı ile etkileşime de NPD aracılık ederken; influenza virüsü, PTX alanında lokalize olan Asn220'de glikozidik kısım üzerinde bulunan sialik asit ile etkileşime girer.

(TSG6: *TNFα* ile uyarılan gen 6, NPD: pentraxin olmayan alan, IαI: inter- α -tripsin inhibitörü, FGF2: fibroblast büyüme faktörü 2) (87).

Promoter bölgesi çeşitli transkripsiyon faktörleri için potansiyel bağlanma alanları içermektedir. Bu transkripsiyon faktörlerinden biri; nükleer faktör kappa beta (NF- κ B)' dir ve aynı zamanda interleokin 1 (IL1) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF α) promoter bölgesi için de indükleyicidir. IL6 ile uyarılan kısa pentraxinlerin aksine; PTX3 üretimi lipopolisakkaritler, dış membran Protein A (OmpA), IL1 β , TNF α ve toll like reseptör (TLR) ailesinin diğer agonistleri ile uyarılmaktadır (91). PTX3 üretimi ayrıca antiinflamatuvar sitokin IL10 ve yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL'ler) tarafından da uyarılmaktadır (Şekil 3) (92).

Kısa pentraxinlerden CRP öncelikle karaciğerde IL6'ya yanıt olarak üretilmekte ve lokal enflamasyona sistemik bir yanıt göstermekte iken; uzun pentraxinlerden PTX3 ise uygun proinflamatuvar stimülasyona yanıt olarak monositler, endotel hücreleri (EC) ve fibroblastlar dahil olmak üzere çeşitli stromal ve miyeloid hücreler tarafından lokal olarak üretilmektedir. Ayrıca polimorfonükleer lökositler (PMN), kemik iliği öncülerinden farklılaşma sırasında üretilen ve granüllerinde biriken, mikrobiyal tanıma veya doku hasarına yanıt olarak salınmaya hazır olgun PTX3 deposuna da sahiptirler (91).

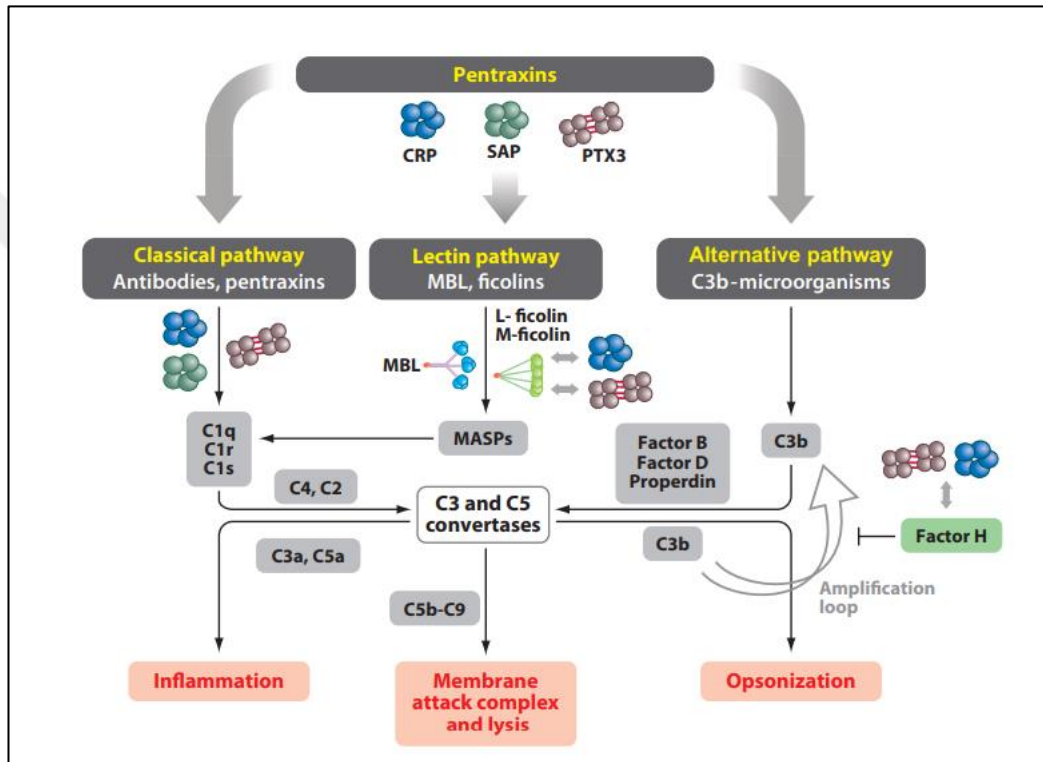
Sonuçta hücre tipine ve/veya uyaranlara bağlı olarak farklı sinyal yollarının PTX3 üretimini etkilediği görülmektedir. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, akut miyokardiyal iskemi ve reperfüzyon modelinde PTX3 üretiminin düzenlenmesinde NF- κ B yolunun yer aldığı gösterilmiştir (93). Bir başka çalışmada ise HDL tarafından PI3K/Akt yolunun G-bağılı bir lizosfingolipid reseptörü yoluyla PTX3 üretiminin indüklendiği görülmektedir (94). Başka bir örnekte de alveolar epitel hücrelerinde TNF α tarafından PTX3'ün uyarılmasına ise JNK yolunun aracılık ettiği gösterilmiştir (95).



Şekil 3. PTX3'ün hücresel kaynakları, yapısı ve işlevi (87).

PTX3'ün kompleman sisteminde de kritik rol oynadığı düşünülmektedir. C1q, lektinler ve faktör H veya C4BP ile etkileşime girerek kompleman sisteminin klasik, alternatif ve lektin yolunun her üçünde aktive edebildiği gösterilmiştir (Şekil 4). PTX3, C1q molekülüne bağlanarak kompleman sistemin klasik yolunu aktive etmekte ve makrofajlar tarafından patojenlerin tanınmasını sağlamaktadır. Ancak C1q'a bağlanan klasik pentraxinlerden farklı olarak, bu etkileşim kalsiyumdan bağımsız olarak gerçekleşmektedir. PTX3 lektin yolunun üyeleri olan fikolin-1, fikolin-2 ve mannoz bağlayıcı lektin (MBL) ile etkileşime girerek lektin yolunu, klasik ve lektin yollarına ek olarak da faktör H ve C4BP ile etkileşime girerek alternatif yolu aktive etmektedir. Ayrıca PTX3; bakteriyel membranlarda bulunan ve kompleman kaskadının ilk aşaması olan immobil C1q'ya bağlanarak klasik kompleman kaskadını aktive ederken, dolaşımdaki kanda bulunan formu ise, C1q aktivitesini doza bağlı

olarak inhibe ederek etki ettiği gösterilmiştir. Yani başka bir deyişle sıvı fazlı PTX3, serbest C1q'ya bağlanarak klasik kompleman yolunun inhibisyonuna sebebiyet vermektedir. Sonuç olarak yapılan çalışmalarda PTX3'ün kompleman yolunu hem aktive edebileceğine hem de inhibe edebileceğine dair bulgular mevcut olup, immünitinin düzenlenmesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (96–98).



Şekil 4. Pentraxinlerin kompleman aktivasyonu ve regülasyonundaki rolleri (87).

FGF2 ile etkileşim, PTX3'ün inflamasyondaki rolünü incelerken dikkate alınması gereken başka bir husustur. FGF2 güçlü bir anjiyojenik büyüme faktörüdür ve yara iyileşmesi, enflamasyon, ateroskleroz ve tümör büyümesi sırasında neovaskülarizasyonu modüle etmektedir. İşlevsel düzeyde, FGF2 ile etkileşim büyüme faktörünün hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanmasını önlemekte ve böylece FGF2 tarafından sırasıyla EC'ler ve düz kas hücreleri (SMC) üzerinde uygulanan proanjiyojenik ve prestenotik aktiviteyi bastırmaktadır. Bu nedenle PTX3, iltihaplanma, yara iyileşmesi, ateroskleroz ve neoplazi dahil olmak üzere iki proteinin

birlikte ifadesi ile karakterize edilen farklı patolojik ortamlarda FGF2 aktivitesinin modülasyonuna katkıda bulunmaktadır (99).

PTX3, 2 ng/ml ve altındaki plazma konsantrasyonlarında güçlükle saptanabilmektedir. Akut MI durumunda 6-8 saat içerisinde pik yapmak suretiyle 3-5 katına ulaşabilmekte ve ayrıca inflamatuvar süreçler, enfeksiyon, sepsis, şok, tüberküloz gibi durumlarda da dramatik artış gösterebilmektedir (100). 1749 sağlıklı Japon üzerinde yapılan bir çalışmada PTX3'ün normal plazma konsantrasyonu erkeklerde 2.13 ± 1.19 ng/ml ve kadınlarda 2.41 ± 1.27 ng/ml olarak bildirilmiştir (101). Sağlıklı bireylerde PTX3 düzeylerinin cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), lipid profili ve kan şekeri ile ilişkili olduğu; PTX3 düzeylerinin erkeklerde kadınlardan daha düşük ve plazma PTX3 seviyelerinin erkeklerde yaşla birlikte yükselirken kadınlarda yaşla birlikte değişmediği gösterilmiştir (101).

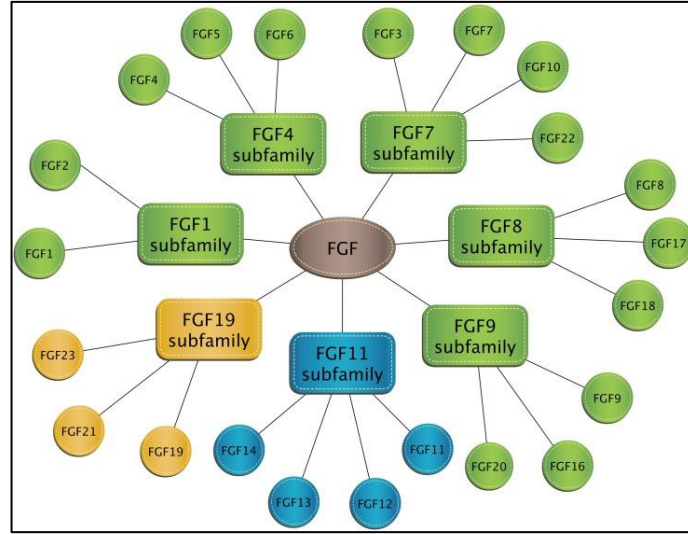
Sonuç olarak PTX3; mantar, bakteri ve viral kaynaklı enfeksiyonlarda humoral doğal bağışıklığın temel bir bileşeni olarak görev yapan, evrimde korunmuş bir sıvı faz örüntü tanıma molekülüdür. PTX3, mikrobiyal yapıları ve kendi bileşenlerini enflamasyon koşulları altında bağlamakta ve efektör fonksiyonları (kompleman, fagositoz) aktive etmektedir. Ayrıca, iskemi/reperfüzyon yaralanması ve kanserle ilişkili enflamasyon gibi durumlarda, hücre dışı matriks organizasyonu ve yeniden şekillenmesinde karmaşık bir düzenleyici role sahiptir. Tüm bunlara ek olarak seçilmiş bazı insan tümörlerinde (örn. kolorektal kanser) tümörü teşvik eden enflamasyonu baskılayarak onkosüpresör gen görevi üstlendiği gösterilirken, tam tersine kronik miyelodisplastik neoplazmalarda JAK2 mutasyon yükü ile bir bağıntısı olduğu bulgusu gibi ortaya çıkan diğer klinik veriler, bu molekülün farklı tümörlerde potansiyel olarak farklı işlevlerinin olduğuna işaret etmektedir. Bu nedenle yapılan tüm bu çalışmalar bizlere PTX3'ün doğal bağışıklıktan; inflamasyon, doku onarımı ve karsinogenezin düzenlenmesine kadar değişen karmaşık rollere sahip önemli bir homeostatik bileşen olduğunu göstermektedir (102).

2.3. FGF-2

FGF ailesi; fibroblastların, endotel ve kanser hücrelerinin büyümesini uyarak geniş mitojenik aktivite gösteren 23 FGF sinyal polipeptitinden oluşmaktadır. Bu güçlü mitojenik aktivite sayesinde embriyonik gelişim, doku rejenerasyonu, yara

onarımı ve hematopoezde önemli roller oynamaktadırlar. Temel FGF (bFGF) olarak da bilinen FGF2, FGF süper ailesinin prototipik ve en çok çalışılan üyesidir. FGF2, fizyolojik ve patolojik koşullar altında hücre büyümesi ve farklılaşmasının önemli bir düzenleyicisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Reseptör dimerizasyonuna, fosforilasyonuna, Ras-MAPK ve PI3K yolları gibi sinyal yollarının aktivasyonuna aracılık etmek için reseptörü ile etkileşime girerek kanserojen etkilere neden olabilmektedir. İn vitro ve in vivo deneysel çalışmalar, düzensiz FGF/FGFR sinyalinin kanser hücrelerinin proliferasyonunu, ilaç duyarlılığını ve apoptozu etkilediğini göstermiş ve bu durum agresif kanser fenotipleri, gelişmiş kemoterapi direnci ve kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Son yapılan çalışmalar, FGF2'nin farklı malignite türleri için prognostik bir belirteç olarak kullanılabilir olduğunu göstermiştir (103).

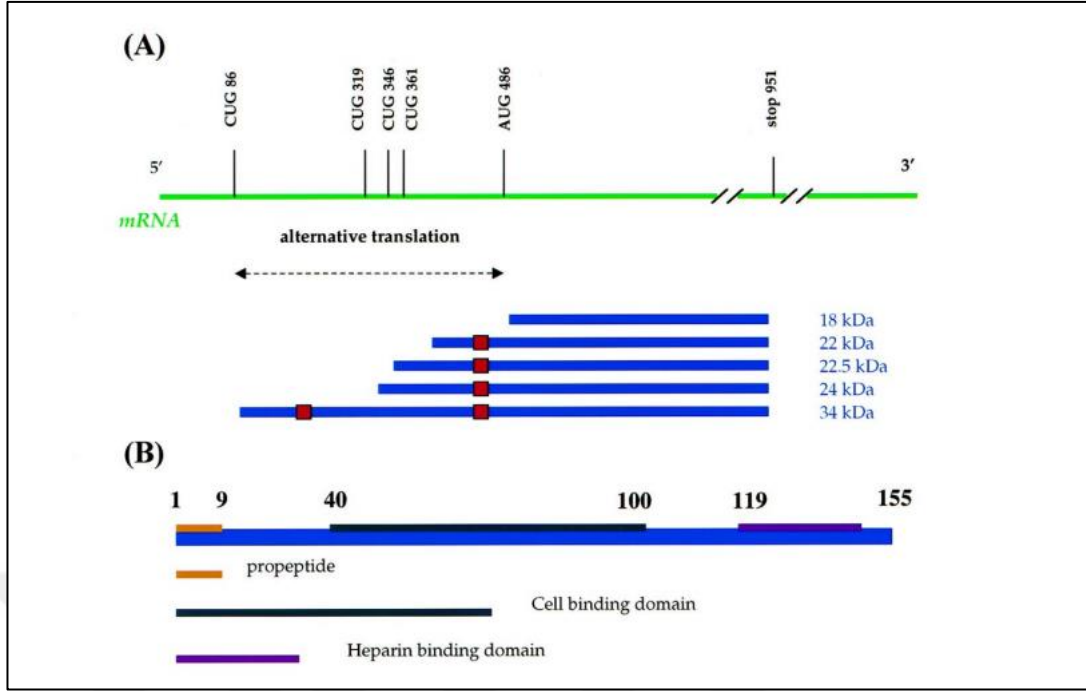
FGF ailesi; parakrin ve/veya otokrin, endokrin etkileri olanlar ve nükleer faktörler olarak sınıflandırılmaktadır. FGF1, FGF4, FGF7, FGF8 ve FGF9 alt sınıflarından gelen faktörler, parakrin ve/veya otokrin aktivitelerle karakterize edilmektedirler. FGF11 alt sınıfı, hücre içi olarak çalışan ve FGFR'e bağlanmayan nükleer FGF'lerden oluşmaktadır. Buna karşılık FGF19 alt sınıfı, endokrin FGF'ler olarak anılan kanla dolaşan büyüme faktörlerini içermektedir. Şekil 5'te de görüldüğü üzere FGF2 ise otokrin ve parakrin etki gösteren FGF1 ailesinin bir üyesidir (104). FGF1 ve FGF2, %55 oranında benzer aminoasit dizilimine sahip olup, aynı reseptöre bağlanıyor olsalar da farklı izoelektrik noktalarına (pI) sahip olmaları sayesinde birbirlerinden ayırt edilebilmişlerdir. Asidik FGF (aFGF, FGF1)'nin pI değeri 4.5-6, bazik FGF (bFGF, FGF2)'nin pI değeri ise 9.6-9 olarak bilinmektedir (105).



Şekil 5. İnsan fibroblast büyüme faktörlerinin sınıflandırılması (104).

Yeşil renk: parakrin ve/veya otokrin faktörleri içeren alt sınıflar, Mavi renk: nükleer FGF'ler, Sarı renk: endokrin FGF'ler

FGF2, ilk olarak 1974 yılında Gospodarowicz tarafından, BALB/c3T3 fibroblast hücre dizisinin proliferasyonunu ve fenotipik transformasyonunu stimüle eden bir protein olarak sığır hipofiz bezinden izole edilmiştir (106). İnsanlarda FGF2'nin kodlandığı gen, 4. kromozom üzerinde q26-q27 bandında yer almaktadır ve bu gen aslında bir proteini değil, karmaşık bir izoform dizisini kodlamaktadır. FGF2, tek bir ortak mRNA'dan alternatif çeviri başlatma kodonları aracılığıyla çevrilen düşük ve yüksek moleküler ağırlıklı izoformlarda bulunmaktadır. Düşük moleküler ağırlıklı FGF2, geleneksel bir AUG başlangıç kodonundan çevrilmiş 18 kDa'lık bir proteindir (107). Öncül olarak 155 aminoasitten sentezlenmektedir ve matür formu 146 aminoasitten oluşmaktadır. Kodlandıktan sonraki yapısı X ışınları kullanılarak gösterilmiştir. β bükülmeleri ile birbirine bağlı 12 anti paralel β -yaprak şeritten oluşmaktadır. FGF2'nin kristal yapısı, katlanmış çapı yaklaşık 4 nm olan küresel bir protein olduğunu düşündürmektedir. Hidrofobik kalıntılar molekülün iç yüzeyine yerleşmişken, dış yüzeyde çok sayıda yüklü kalıntı bulunmaktadır ve bu pozitif yüklü tortu kümesi proteinin heparin bağlama bölgesini oluşturmaktadır. Reseptör bağlama alanı da bu civardadır ancak heparin bağlama bölgesinden farklıdır (105,108). Şekil 6'da FGF2'nin yapısı ve izoformları kısaca özetlenmiştir.



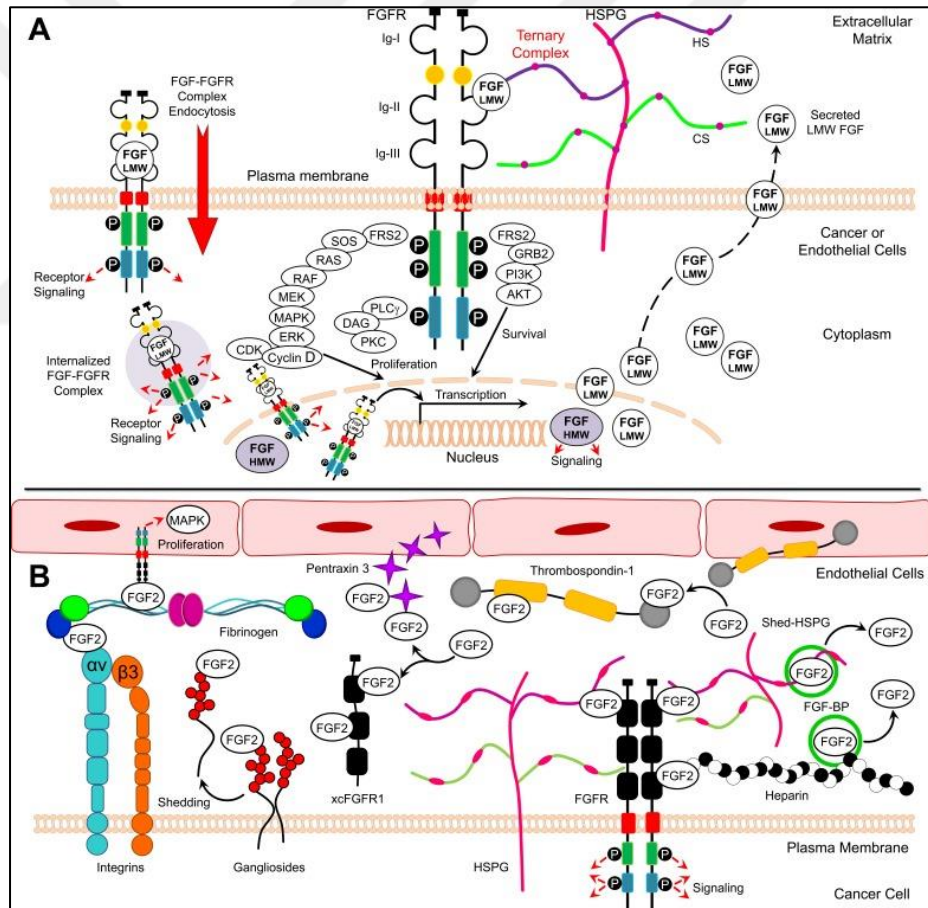
Şekil 6. FGF2'nin yapısı ve izoformları (105).

(A) Farklı FGF2 izoformları, alternatif iletimden kaynaklanır. İnsan FGF2 mRNA'sı ve alternatif çeviri için kodonlar üst kısımdadır. Alt kısımda Farklı FGF2 izoformları belirtilmiştir, 18, 22, 22.5, 24 ve 34 kDa-FGF2. Kırmızı kutular, yüksek moleküler ağırlıklı FGF2'leri çekirdeğe yönlendiren nls'dir (nükleer lokalizasyon sinyali). (B) İnsan 18 kDa-FGF2'nin yapısı (155 amino asit). FGF reseptörleri yoluyla hücre bağlanmasına ve heparin bağlanmasına dahil olan moleküler alanlar belirtilmiştir.

Düşük moleküler ağırlıklı FGF2 sitoplazmada ve çekirdekte bulunmakla beraber ayrıca hedef hücreler tarafından da salgılanabilmektedir. Sinyalizasyonu başlatmak için düşük moleküler ağırlıklı FGF2, hücre yüzeyi heparan sülfat proteoglikan (HSPG) ve FGFR ile etkileşime girmektedir ve FGF2, FGFR ve HSPG'den oluşan bu üçlü kompleks Ras, Raf, MAPK ve ERK dahil aşağı akış sinyal yollarının aktivasyonuna neden olmaktadır (Şekil 7). Yüksek moleküler ağırlıklı FGF2 izoformları ise, CUG noktalarından üretilmeye başlanmaktadır ve bunlar çekirdeğe yerleşmekte ve FGFR'lerden bağımsız olarak sinyal vermektedirler. Yüksek moleküler ağırlıklı FGF2'e benzer şekilde, düşük moleküler ağırlıklı FGF2 de aktive edilmiş FGF/FGFR komplekslerinin endositozu yoluyla hücrelerin sitozolünde ve çekirdeğinde işlev görebilmektedir (107).

Dördü (1-4) yüksek oranda korunmuş tek geçişli transmembran tirozin kinaz reseptörleri olan beş FGFR tanımlanmıştır. Bu reseptörlerin hücre dışı bölgeleri, bir transmembran sarmalı yoluyla sitoplazmik alana bağlı üç immünoglobulin (Ig) benzeri

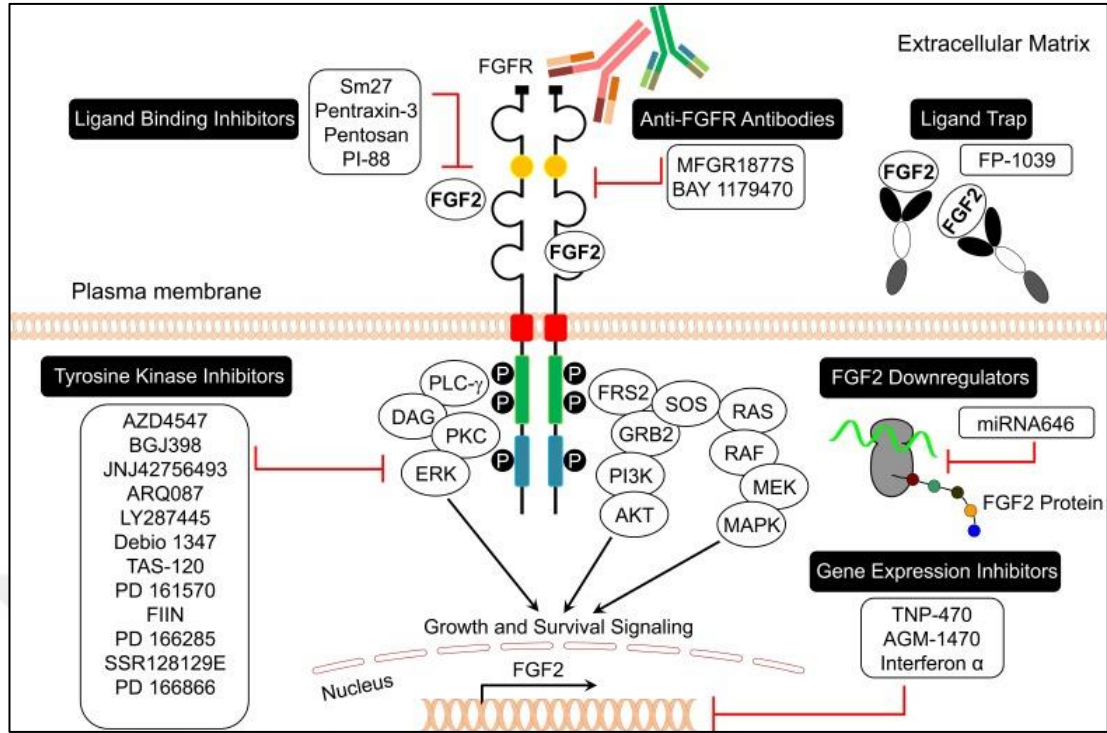
alan (IgI, IgII ve IgIII olarak adlandırılır) içermektedir. FGFR'ler 1-3, gen ekspresyonu sırasında alternatif eklemeye tabi tutulabilmektedir ve IgIII alanı, alternatif olarak IgIIIb veya IgIIIc'ye eklenmiş değişmez bir IgIIIa ekzonundan oluşmaktadır. IgIIIb ve IgIIIc'nin ifadesi, FGF sinyalleme özgülüğünün tanımlanmasında önemlidir. FGF1 tüm FGFR'lere bağlanabilmekteyken, FGF2 FGFR1 (IIIb), FGFR1 (IIIc), FGFR2 (IIIc) ve FGFR4'e bağlanmaktadır. Düşük moleküler ağırlıklı FGF2'nin ağırlıklı olarak FGFR1'e (IIIc) ve diğer FGFR'lere zayıf şekilde bağlandığı bildirilmiştir. FGFR 1-4'ün sitoplazmik alanı, tirozin kinaz motifleri ve bir C-terminal kuyruğu içeren bir juxtamembran bölünmüş kinaz alanı içermektedir. FGFR5, hücre içi tirozin kinaz alanından yoksun olsa da bu reseptör, sinyallemenin negatif düzenleyicisi olarak görev yapan çoklu FGF ligandlarına bağlanabilmektedir (109–111).



Şekil 7. FGF2/FGFR sinyali ve FGF2 bağlanma noktaları modeli (107).

A. Aktive FGFR'nin yapısı ve aşağı akış sinyali, B. FGF2'nin çözünür ve membranöz bağlanma noktaları

FGFR, hücre dışı sinyalleri fosfolipaz C- γ 1 (PLC- γ 1) (FRS1 olarak da bilinir) ve FGFR substrat 2 (FRS2 olarak da bilinir) olan iki ana hücre içi substrata iletmektedir. FGFR1 tirozin kalıntılarının fosforilasyonu, PLC- γ 'nin fosforilasyonu ve aktivasyonu için gerekli olan PLC- γ 'nin SH2 alanı için bağlanma bölgeleri oluşturmaktadır. Tersine, FRS2 yapısal olarak FGFR'nin juxtamembran bölgesi ile ilişkilidir. FRS2'nin fosforilasyonu, kanser ve endotel hücrelerinde Ras-mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) ve fosfoinositid 3-kinaz-Akt (PI3K-Akt) sinyal yollarının aktivasyonu için esastır (112,113). FGF2 ayrıca hücre zarı reseptörleri ve çözünür moleküller dahil olmak üzere ekstrasellüler matrikse bağlı immobilize moleküllerle etkileşime girmektedir. FGF2 ve bu moleküller arasındaki karmaşık etkileşimler, mikro çevredeki FGF2'nin biyoyararlanımını, stabilitesini ve konsantrasyonunu kontrol etmektedir. FGF2, ekstrasellüler matrikste HSPG'yi sıkıca bağlayabilmektedir ve yalnızca FGF biyoyararlanımının kritik bir kontrolörü olan FGF-bağlayıcı proteinin (FGF-BP) etkisiyle salınmaktadır. Ek olarak, FGF'nin heparine, salınan HSPG'ye veya hücre yüzeyine bağlı HSPG'ye bağlanması da FGF biyoyararlanımını ve FGFR'lerle etkileşimleri düzenlemektedir. Tersine, trombospondin-1 (TSP-1) ve PTX3, FGF2'nin hücre yüzeyi HSPG'leri ve FGFR'leri ile etkileşimini önlemektedir (Şekil 8). Benzer şekilde; xcFGFR1 (FGFR1'in hücre dışı kısmının çözünür bir formu) FGF2'yi bağlamakta ve FGF2/FGFR etkileşimini önlemektedir (112–114). Gangliositler, FGF'lere bağlanarak çok çeşitli normal hücrelerin büyümesini düzenleyen hücre zarlarına bağlı glikosfingolipidlerdir. Gangliositler, metastatik tümörlerde yüksek oranda sentezlenmektedirler. İntegrinler, endotel hücrelerinde çözünür FGF2'ye yanıtı düzenleyen transmembran reseptörleridir. FGF2 ve $\alpha\text{v}\beta 3$ integrin arasındaki etkileşim, MAPK yolunu aktive ederek endotelial hücre proliferasyonunu desteklemektedir. Ek olarak, fibrinojenin FGF2'ye bağlanması, endotel hücre proliferasyonunu teşvik etmek için $\alpha\text{v}\beta 3$ integrini gerektirmektedir. Bu bulgular, FGF2 biyoaktivitesinin ve FGFR ile etkileşiminin, çeşitli FGF2 bağlanma yolları ile yüksek oranda karmaşık bir etkileşim ağı tarafından düzenlendiğini göstermektedir (107,115).



Şekil 8. Kanserde FGF2/FGFR sinyal inhibitörleri (107).

Bugüne kadar yapılan çalışmalar FGF2/FGFR sinyalinin; embriyonik gelişim, doku rejenerasyonu, yara onarımı ve normal hematopoez gibi çeşitli biyolojik fonksiyonlarda yer aldığını göstermektedir. Normal hücrelerde FGF2 ve FGFR'lerin ekspresyonu oldukça düzenlidir ve FGF2 sinyalinin sonlandırılması, reseptörün internalizasyonu yoluyla sağlanmaktadır (116,117). Bununla birlikte, kanser hücrelerinde FGF2/FGFR sinyali düzensizdir ve bu da birçok kanser türünün patogenezeine katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Yapılan bazı çalışmalarda, FGF2'nin tümör mikro çevresinde tümörü teşvik eden önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (107).

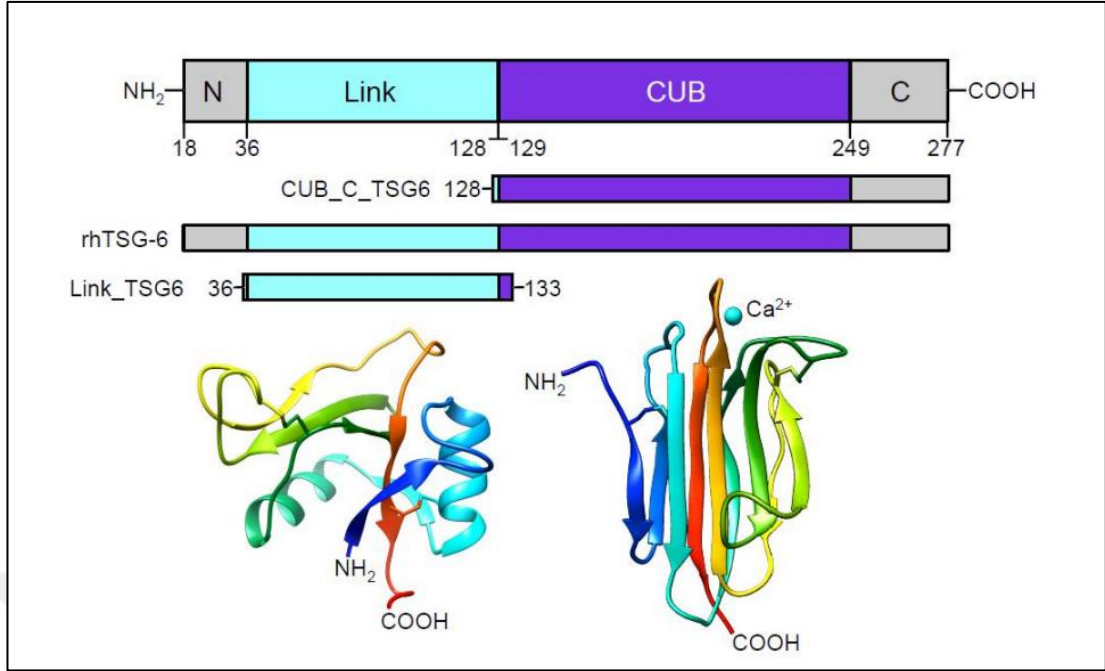
FGF2, hematopoetik ve anjiyojenik farklılaşmada merkezi bir rol oynayan hematopoetik ve endotelial hücrelerin ortak progenitörleri olan hemanjioblastların çoğalmasında önemli bir role sahiptir (118). Ek olarak, insan embriyonik kök hücrelerinin kendini yenilemesinde, hücre sağ kalımında ve hücre adezyonunda da rol almaktadır (119). Erişkin hematopoezinde, kemik iliğinin stromal hücrelerinin proliferasyonunu indüklemenin yanında ayrıca interlökin-6 (IL-6) üretimini indüklemekte ve transforme büyüme faktörü beta'nın (TGF- β) miyeloid progenitör hücreler üzerindeki baskılayıcı etkisini ortadan kaldırmaktadır (120–122). FGF2'nin

hematopoezin çeşitli aşamalarında yer alması, düzensizliğinin hematolojik kanserlerle sonuçlanabileceğini düşündürmektedir. FGFR'ler, hematopoetik orijinli tüm hücre tiplerinde eksprese edilmektedir ve hematolojik malignitelerde FGFR gen ekspresyonunun veya mutasyonunun deregülasyonu gözlemlenmiştir (123). FGF2'nin kök hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını indüklemeye yeteneği, FGF2'nin hematopoezin çok erken aşamalarında yer aldığı anlamına gelmektedir. Lenfoma hücre dizilerinin FGF2 ve FGFR'leri eksprese ettiği ve FGF2'yi kültür ortamına saldığı bildirilmiştir (124).

2.4. TSG-6

İnsan kromozomu 2q23.3'e yerleşen TSG6 (TNF α ile uyarılan gen 6), ilk olarak 1990'ların başında TNF ile muamele edilmiş insan fibroblastlarından türetilen bir cDNA olarak tanımlanmıştır (125,126). TNFAIP6 (TNF α ile indüklenen protein 6) gen sembolü, İnsan Gen İsimlendirme Komitesi tarafından bu gen için onaylanmış olsa da TSG6 terimi hem gen hem de kodlanan protein için yaygın olarak kullanılmaktadır (127).

Olgun insan TSG6 proteini 260 amino asit uzunluğunda ve ~35 kDa ağırlığında salgılanmış bir glikoproteindir (128). Şekil 9'da gösterildiği gibi esas olarak bitişik Link ve CUB (Kompleman alt bileşenleri C1r/C1s, Uegf, BMP-1) modüllerinden (preproteinde sırasıyla 37-128 ve 129-250 amino asit kalıntıları) oluşmaktadır. Bu modüller 19 amino asitlik bir N-terminal dizisi ve 27 amino asitlik bir C-terminal dizisi ile çevrelenmiştir (129,130). Link modülü 2 ekzon tarafından kodlanırken, CUB modülü 3 ekzon tarafından kodlanmaktadır (128).



Şekil 9. Olgun insan TSG6 proteini yapısı (131).

Bitişik Link ve CUB (Kompleman alt bileşenleri C1r/C1s, Uegf, BMP-1) modülleri, 19 amino asitlik bir N-terminal sekansı ve 27 amino asitlik bir C-terminal sekansı ile çevrelenmiştir.

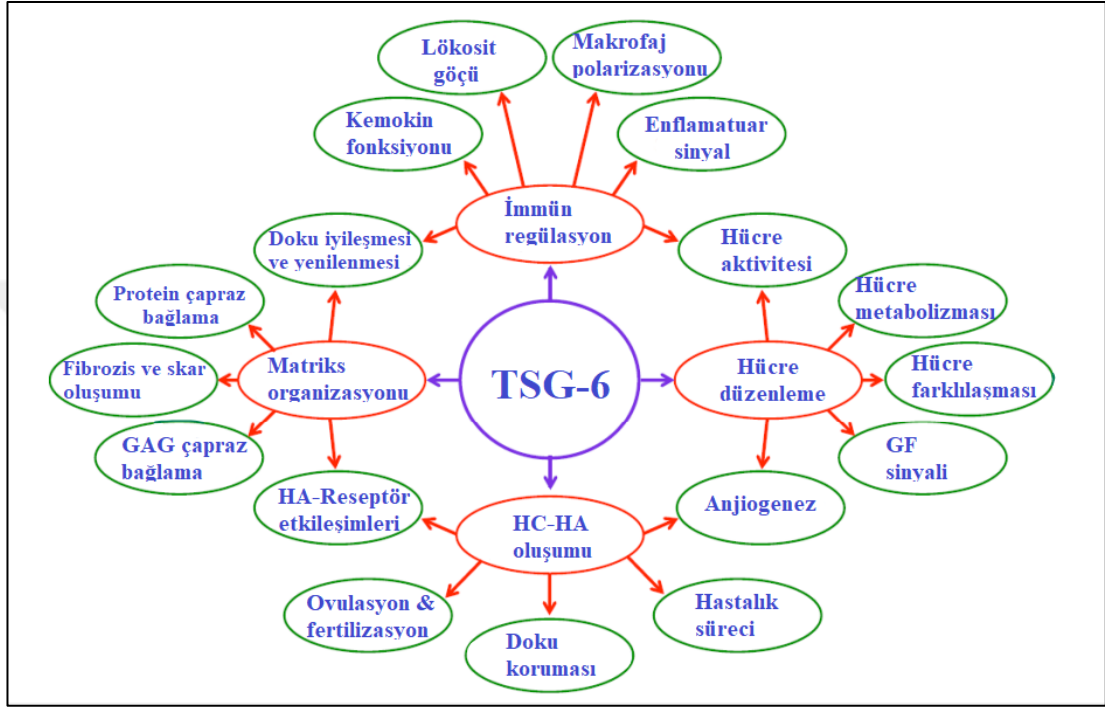
Link modülleri, ekstrasellüler matriksin önemli bir bileşeni olan ve her yerde bulunan glikozaminoglikan (GAG), hyaluronan (HA) ile etkileşime giren birçok proteinde bulunmaktadır (132). Bu modül yaklaşık 100 amino asit uzunluğundadır ve dört disülfid bağlı sistein içeren karakteristik bir diziye sahiptir (133,134). Nükleer MR spektroskopisi, TSG6'nın Link modülünün büyük, iyi tanımlanmış bir hidrofobik çekirdek etrafında düzenlenmiş iki adet üç sarmallı anti paralel β -yaprak ve iki α -heliks içerdiğini göstermiştir (130). Rekombinant TSG6 Link modülü kullanılarak yapılan çalışmalar, bu alanın HA, C4S (kondrotin-4-sülfat) ve proteoglikan agreganın G1-domainine bağlandığını ortaya koymuştur (135–137). Her yerde bulunan GAG, HA ve HA bağlayıcı proteinler arasındaki etkileşimler, hücre dışı matriksin oluşumu ve stabilitesinin yanı sıra gelişim, morfogenez, tümörögenез ve inflamasyon sırasında hücre davranışının birçok yönü için çok önemlidir. İşte bu HA etkileşimlerine genellikle proteoglikan tandem tekrarı olarak da bilinen Link modülü olarak adlandırılan ortak bir protein alanı aracılık etmektedir (130).

N-terminal alanından yedi amino asitlik kısa bir ara parça ile ayrılan TSG6'nın ikinci modülü, CUB modülü olarak adlandırılmaktadır. TSG6'nın CUB alanının yapısı

ve işlevi tam olarak netleşmiş olmasa da farklı kökene sahip CUB alanları arasındaki yapısal özelliklerin iyi korunmuş olması en azından bazı faaliyetler için gerekli olduğunu düşündürmektedir. Bu modül, spermadhesinler ve tolloid metalloproteinazlar gibi birçoğu döllenme ve gelişimde rol oynayan çok çeşitli proteinlerde bulunmaktadır. Ayrıca kompleman serin proteinazlar C1r, C1s, MASP1, MASP2 ve MASP3'te de bulunmaktadır. Bu bağlamda CUB modülleri; heparin, TGF β süper ailesinin üyeleri, kolajen ve kolajen benzeri proteinler dahil olmak üzere hem protein hem de karbonhidrat ligandlarının etkileşiminde rol almaktadır (131).

TSG6 ekspresyonu, çeşitli proinflamatuvar araçlara ve büyüme faktörlerine yanıt olarak birçok hücre tipinde upregüle edilmektedir. Bu protein, çeşitli inflamatuvar hastalık durumlarında (romatoid artrit vb.) ve ovulasyon gibi inflamasyon benzeri süreçlerde tespit edilmektedir ve sıklıkla ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesi ile ilişkilendirilmektedir. TSG6'nın çeşitli inflamasyon ve artrit modellerinde antiinflamatuvar ve kondroprotektif etkileri vardır, bu da inflamatuvar yanıtı azaltabilen negatif bir feedback mekanizmasının bir bileşeni olduğunu düşündürmektedir (131). Bunlara ek olarak Guoliang ve arkadaşları; HA çapraz bağlanmasının (HA'nın konformasyonel bir durumu olup, HA ile inter- α -tripsin inhibitörünün (I α I) ağır zincirleri (HC'ler) arasında TSG6'nın aracılık ettiği kovalent bir komplekstir) meme kanserindeki inhibitör rolünü göstererek TSG6'nın maligniteler üzerindeki rolüne de dikkat çekmişlerdir (138). Yapılan çalışmalarda çoğunlukla antiinflamatuvar ve doku koruyucu özellikler sergilemekle birlikte bazen bu proteinin hastalık patolojisinde de rol alabileceği gözlenmiştir. Martin ve arkadaşları, TSG6 aracılı I α I HC5'in HA'ya transferinin, insan akciğer fibroblastlarının α -SMA eksprese eden miyofibroblastlara TGF- β bağımlı farklılaşmasını kolaylaştırdığını ve TSG6'nın akciğer fibrozisinde rol oynadığını öne sürdüklerini bildirmiştir (139). Artan veriler, TSG6'nın preovulatuvar foliküldeki hyaluronan bakımından zengin ekstrasellüler matriksinin genişlemesini etkileyerek ovulasyonda önemli bir faktör olarak rol oynadığını da göstermektedir (131). Farklı hücre tipleri tarafından üretilmekle birlikte, TSG6'nın inflamatuvar sinyallere yanıt olarak mezenkimal kök hücreler tarafından üretildiğinin ve bunların immünomodülatör ve onarıcı faaliyetlerinin çoğuna aracılık ettiğinin bulunması; bu ilgi çekici molekülün çeşitli hastalık modellerinde terapötik etkileri üzerine çok sayıda yayının yapılmasına yol

açmıştır. Bazı hayvan hastalık modellerinde serebral iskemi (140), tip 1 diyabet (141), peritoneal adezyonlar (142,143) ve deneysel otoimmün ensefalomyelitte (144) mezenkimal kök hücrelerinin terapötik aktivitelerinin TSG6'a bağlı olduğu gözlenmiştir. Şekil 10'da TSG6'nın bilinen bazı fonksiyonları özetlenmiştir.



Şekil 10. TSG6'nın bilinen fonksiyonları (131)'dan uyarlanmıştır.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda tek merkezli, multidisipliner ve prospektif bir çalışma olarak yürütülmüştür. Bu çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyularak yapılmıştır. Çalışmaya Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 11.01.2022 tarihli ve 2022-01/03 karar no'lu onay alındıktan sonra başlanmıştır. Çalışmanın mali desteği ise Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (CÜBAP) tarafından T-2022-974 no'lu proje olarak sağlanmıştır.

3.1. Çalışma Gurubunun Belirlenmesi

Bu prospektif çalışmaya 06.02.2022 ile 06.02.2023 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalına çeşitli nedenlerle başvuran 18 yaş üstü hastalardan NHL tanısı konulan hastalar ve kontrol grubu olarak da hasta sayısına yakın sayıda sağlıklı bireylerin dahil edilmesi öncelikli olarak planlanmıştır. Bu süreçte yaklaşık olarak 40 kadar hasta ve eşit sayıda sağlıklı bireyin çalışmaya alınması tahmin edilmiştir. Bilinen ek hematolojik malignitesi olan hasta bireyler ile herhangi bir hematolojik ve romatolojik hastalık tanısı olan sağlıklı bireylerin çalışma kapsamı dışında bırakılması düşünülmüştür. Sağlıklı bireylerin belirlenmesi sürecinde kişilerin bilinen herhangi bir kronik hastalığının olması, ilaç kullanması, gebelik durumu olması ve sigara içiyor olması dışlama kriteri olarak çalışmaya sonradan dahil edilmiştir. Sağlıklı bireylerin yaşlarının, hasta grubunun yaş ortalamasına yakın yaş ortalamasına sahip olması kriter olarak alınmıştır. Belirtilen süre içerisinde incelemeye alınan hasta ve sağlıklı birey sayısında bu bilgiler ışığında yeniden düzenlenme gereği doğmuş ve bu çalışmada $\alpha=0.05$, $\beta=0.10$, $(1-\beta)=0.90$ ve $R=1.62$ alındığında hasta grubuna 56 ve kontrol gurubuna 34 bireyin alınmasına karar verilmiş olup veri yetersizliği nedeni ile 3 hasta daha çalışma dışı bırakılmak zorunda kalmıştır. Verilerin istatistiksel analizi gönüllük esasına uygun olarak 53 NHL hastası ve 34 sağlıklı birey üzerinden yapılmıştır.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. Hasta ve kontrol grubunun her ikisi içinde; 18 yaş üzerinde olmak, çalışmayı kabul etmiş ve bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış olmak
2. Hasta grubu için; WHO 2016/2022 Lenfoma Sınıflandırmasına göre NHL tanısının merkezimizde histopatolojik olarak doğrulanmış olması ve NHL için henüz hiç tedavi almamış olması

3.1.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1. Hasta ve kontrol grubunun her ikisi içinde; 18 yaş altında olmak
2. Hasta grubu için; çalışma süresi içinde herhangi bir sebeple takipten çıkmış olması ve hasta/hastalık ile ilgili veri eksikliğinin bulunması
3. Kontrol grubu için; bilinen herhangi bir akut ve/veya kronik hastalığının olması, solid ve/veya hematolojik maligniteye sahip olması, ilaç kullanması, gebelik ve/veya emzirme durumunun olması, sigara içiyor olması

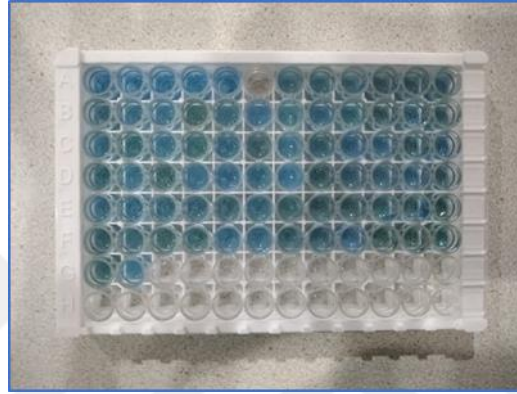
3.2. Çalışma Verilerinin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen 87 olgunun ayrıntılı klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularına Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi otomasyon sistemi SISOFIT programı üzerinden ulaşıldı ve hasta dosyaları taranarak aldıkları tedavilerde dahil olacak şekilde çalışmada kullanılmak üzere kayıt altına alındı.

3.3. Kan Örneklerinin Toplanması, Saklanması ve Çalışılması

Çalışma süresi içerisinde Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'na başvuran ve çalışmaya dahil edilen kişilerden proje kapsamında periferik venöz kandan rutin alınmış olan tetkikler (tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri vb.) haricinde serum PTX3, FGF2 ve TSG6 düzeylerinin çalışılabilmesi için kırmızı jelli biyokimya tüplerine ~10 mL kadar kan numuneleri alınmıştır. Alınan kan numuneleri oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildikten sonra, 4000 Rpm'de 10 dk boyunca santrifuj edilmiştir. Süpernatant kısmı eppendorf tüplerine ayrıldıktan sonra test zamanına kadar -80 °C'de muhafaza edilmiştir.

PTX3, FGF2 ve TSG6 düzeyleri enzime bağılı immünosorbent deney (ELISA) yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm için SunRed marka ticari ELISA kitleri kullanılmıştır. ELISA yöntemi için prosedür, üretici tarafından sağlanan talimatlara göre gerçekleştirilmiştir. Ölçümler, klinik tanıları hakkında bilgi sahibi olmadan, kör olarak yapılmıştır. Ölçülen PTX3, FGF2 ve TSG6 düzeyleri sırasıyla ng/ml, ng/L ve ng/L cinsinden verilmiştir. Ayrıca ELISA kitlerinin çalışılması amacıyla, 0.5 ml pipet ucuyla birlikte HandyStep®S marka elektronik tekrarlamalı pipet kullanılmıştır.



Resim 1. Stop solution ekleden önce



Resim 2. Stop solution eklendikten sonra rengin maviden sarıya dönmesi

3.4. Klinik ve Laboratuvar Olarak Sonuçların Değerlendirilmesi

Hastaların tanı anındaki klinik verileri ve performans durumları Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'na ilk başvuruları esnasında kayıt altına alınmış, çalışmada kullanılan rutin biyokimyasal ve mikrobiyolojik test sonuçlarına ise hastane mevcut otomasyon sistemi SİSOFT programı üzerinden ulaşılmıştır. WHO 2016/2022 Lenfoma sınıflandırmasına göre NHL tanısı alan hastalar histolojik alt tiplere göre gruplandırılmıştır. Hastaların tanı sırasındaki performans durumu ECOG performans skalasına göre hesaplanmış, hastane veri tabanından elde edilen PET/CT görüntülemeleri aracılığı ile hastalar Ann-Arbor evreleme sistemine göre sınıflandırılmıştır. Hastaların tanı anındaki değerlerine göre IPI skorlamaları yapılmış, takip süreleri içinde aldıkları tedaviler, otolog kök hücre nakli olup olmadıkları ve genel sağ kalım durumları kaydedilmiştir. Hastaların tedaviye yanıt değerlendirmesi ise Lugano revize yanıt kriterleri baz alınarak yapılmıştır.

3.5. İstatiksel Yöntem

3.5.1. Normal Dağılım Varsayımının Sınanması

Sürekli değişkenlerden (nicel) elde edilen basıklık ve çarpıklık değerlerinin +3 ile -3 arasında olması normal dağılım için yeterli görülmektedir (145). Sonuçlara göre ölçümlerden bazılarının normal dağılımı sağlamadığı (PTX3, FGF2, TSG6, Wbc, Lymph, Eo, Kreatinin, Alp, Ggt, total bilirubin, direk bilirubin, LDH, CRP) tespit edilmiştir. Bu nedenle yapılan analizlerde parametrik (normal dağılım sağlanma) ve parametrik olmayan (normal dağılım sağlanmama) yöntemler kullanılmıştır.

3.5.2. Kullanılan İstatistiksel Testler

Verilerin analizi SPSS 27.0 programı ile yapılmış ve %95 güven düzeyi ile çalışılmıştır. Ölçümler için ortalama, standart sapma ($\text{Ort} \pm \text{ss}$), minimum, maksimum, medyan (M) istatistikleri verilmiştir. Çalışmada ölçümlerin gruplara göre karşılaştırılmasında iki grup için Mann Whitney/bağımsız gruplar t, ikiden fazla grup için Kruskal Wallis/Tek yönlü ANOVA testi, gruplu değişkenlerin ilişkisinde Kikare testi, sayısal ölçümler arasındaki ilişkilerde Pearson/Spearman korelasyon testi

kullanılmıştır. Mann Whitney/bağımsız gruplar t; sayısal bir ölçümün 2 gruplu bir değişkene göre karşılaştırılmasında kullanılan test tekniğidir. Kruskal Wallis/Tek yönlü ANOVA; sayısal bir ölçümün ikiden fazla ($k>2$) gruplu bir değişkene göre karşılaştırılmasında kullanılan test tekniğidir. Pearson/Spearman korelasyon; sayısal ölçümler arasındaki ilişkilerin yönünün ve şiddetinin belirlenmesinde kullanılan test tekniğidir. Normal dağılım sonuçlarına göre normal dağılımı sağlayan ölçümlerde t, ANOVA, Pearson korelasyon testleri, sağlamayan ölçümlerde Mann Whitney, Kruskal Wallis, Spearman korelasyon testleri kullanılmıştır.



4. BULGULAR

4.1. Temel Veriler

Çalışmaya çeşitli nedenlerle Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı'na başvurmuş 53 NHL hastası ve 34 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Toplam 87 kişinin dahil edildiği çalışmada hastaların %58.5'i (n=31) erkek, %41.5'i (n=22) kadınlardan oluşmaktadır. 65 yaş altı hasta oranı %58.5'i (n=31) iken, 65 yaş ve üstü hasta oranı %41.5 (n=22) olarak bulunmuştur. Hastaların yaş aralığı 34 ve 86 yıl arasında değişmekle beraber yaş ortalaması 61.89 ± 13.19 yıl olarak hesaplanmıştır (Bkz. Tablo 10 ve 11).

Tablo 10. Demografik Özelliklerin Grup ile İlişkisi

		Hasta (n=53)	Kontrol (n=34)	Toplam (n=87)	p
Yaş (yıl)	65<	31 (58.5)	34 (100)	65 (74.7)	0,000**
	65≥	22 (41.5)	0 (0)	22 (25.3)	
Cinsiyet	Erkek	31 (58.5)	13 (38.2)	44 (50.6)	0,104
	Kadın	22 (41.5)	21 (61.8)	43 (49.4)	

**p<0.001, *p<0.05 anlamlı ilişki var, p>0.05 anlamlı ilişki yok; Kikare testi

Yaş ile hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır (p<0.001). Cinsiyet ile grup ilişkisi anlamlı değildir (p>0.05). NHL hasta grubunda yaş daha yüksek çıkarken, cinsiyet dağılımı iki grup arasında homojen dağılım göstermiştir (Bkz. Tablo 10).

NHL hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş (p<0.001), PTX3 (p<0.001), FGF2 (p<0.001), TSG6 (p<0.001), Wbc (p=0.011<0.05), Neut (p<0.001), Lymph (p=0.001<0.05), Mono (p<0.001), Hgb (p=0.006<0.05), Alp (p<0.001), Ggt (p<0.001), T.Protein (p<0.001), Albumin (p<0.001), LDH (p<0.001), ESR (p<0.001), CRP (p<0.001) ölçümleri bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır.

NHL hasta grubunda yaş (61.89), Wbc (8.53), Neut (5.55), Mono (0.72), Alp (110.43), Ggt (38.62), LDH (316.49), ESR (30.75), CRP (27.49) ölçümleri daha yüksek bulunmuştur. Kontrol grubunda ise PTX3 (9.96), FGF2 (455.66), TSG6 (1055.87), Lymph (2.15), Hgb (13.99), T.Protein (73.81), Albumin (46.4) ölçümleri daha yüksek ölçülmüştür. Diğer ölçümlerde gruplar arası fark anlamlı gelmemiştir (p>0.05) (Bkz. Tablo 11).

Tablo 11. Klinik Ölçümlerin Hasta Gruplarına Göre Karşılaştırılması

	Hasta (n=53)		Kontrol (n=34)		Toplam (n=87)		P
	Min-Maks (M)	Ort±ss	Min-Maks (M)	Ort±ss	Min-Maks (M)	Ort±ss	
Yaş	34-86 (62)	61.89±13.19	37-63 (53)	52.88±5.68	34-86 (57)	58.37±11.71	0.000 **
PTX3 (ng/mL)	1-22 (3)	4.45±5.01	1-21 (7)	9.96±6.97	1-22 (3)	6.6±6.41	0.000 **
FGF2 (ng/L)	65-1140 (194)	258.12±220.59	113-1049 (311)	455.66±284.7	65-1140 (220)	335.32±264.43	0.000 **
TSG6 (ng/L)	101-2088 (309)	459.91±431.31	242-2405 (925)	1055.87±635.87	101-2405 (368)	692.81±594.28	0.000 **
Wbc (10 ⁹ /L)	2-35 (8)	8.53±4.87	4-11 (7)	6.55±1.5	2-35 (7)	7.75±4.02	0.011 *
Neut (10 ⁹ /L)	1-13 (5)	5.55±2.42	2-7 (4)	3.74±1.13	1-13 (4)	4.84±2.19	0.000 **
Lymph (10 ⁹ /L)	0-8 (1)	1.98±1.73	1-3 (2)	2.15±0.49	0-8 (2)	2.04±1.38	0.001 *
Mono (10 ⁹ /L)	0-2 (1)	0.72±0.4	0-1 (0)	0.48±0.15	0-2 (1)	0.63±0.35	0.000 **
Eo (10 ⁹ /L)	0-0 (0)	0.13±0.11	0-1 (0)	0.14±0.1	0-1 (0)	0.13±0.11	0.724
Hgb (g/dL)	7-17 (13)	12.71±2.26	10-17 (14)	13.99±1.66	7-17 (14)	13.21±2.13	0.006 *
Plt (10 ⁹ /L)	34-829 (255)	279.89±153.98	188-409 (294)	294.56±59.03	34-829 (265)	285.62±125.4	0.533
Kreatinin (mg/L)	0-7 (1)	1.01±0.97	1-1 (1)	0.76±0.16	0-7 (1)	0.91±0.77	0.088
Alt (U/L)	2-63 (14)	18.53±12.76	6-40 (14)	15.71±7.23	2-63 (14)	17.43±10.97	0.192
Ast (U/L)	9-41 (18)	19.43±6.67	9-26 (17)	17.06±4.01	9-41 (18)	18.51±5.87	0.065
Alp (U/L)	34-711 (87)	110.43±93.92	37-122 (63)	67.5±20.23	34-711 (78)	93.66±77.04	0.000 **
Ggt (U/L)	9-237 (29)	38.62±39.84	5-36 (12)	14.71±7.82	5-237 (19)	29.28±33.48	0.000 **
T.Bilirubin (mg/dL)	0-2 (0)	0.54±0.31	0-1 (0)	0.43±0.19	0-2 (0)	0.5±0.27	0.166
D.Bilirubin (mg/dL)	0-1 (0)	0.24±0.18	0-0 (0)	0.17±0.06	0-1 (0)	0.21±0.15	0.052
T.Protein (g/L)	50-84 (68)	67.46±6.52	67-83 (74)	73.81±3.54	50-84 (71)	69.94±6.34	0.000 **
Albumin (g/L)	26-52 (41)	40.33±5.43	40-53 (46)	46.4±2.72	26-53 (44)	42.7±5.44	0.000 **
LDH (U/L)	128-1340 (240)	316.49±218.25	124-242 (166)	170.94±28.64	124-1340 (191)	259.61±184.98	0.000 **
ESR (mm/h)	2-102 (31)	30.75±21.98	2-38 (6)	9.71±10.01	2-102 (17)	22.53±20.91	0.000 **
CRP (mg/L)	0-162 (14)	27.49±35.25	0-16 (1)	2.13±3.66	0-162 (6)	17.58±30.19	0.000 **

**p<0.001 , p<0.05 anlamlı fark var, p>0.05 anlamlı fark yok; t/Mann Whitney testleri

(PTX3: Pentraxin 3, FGF2: Fibroblast büyüme faktörü 2, TSG6: TNFα ile uyarılan gen 6 proteini, Wbc: Beyaz kan hücresi, Neut: Nötrofil, Lymph: Lenfosit, Mono: Monosit, Eo: Eosinofil, Hgb: Hemoglobin, Plt: Trombosit, Alt: Alanin amino transferaz, Ast: Aspartat amino transferaz, Alp: Alkalen fosfataz, Ggt: Gama glutamil transferaz, T.Bilirubin: Total bilirubin, D.Bilirubin: Direk bilirubin, T.Protein: Total protein, LDH: laktat dehidrogenaz, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C reaktif protein)

Hasta ve kontrol gruplarında PTX3, FGF2 ve TSG6 ayrı ayrı değerlendirilmiş, grupların kendi içinde cinsiyete göre anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Histolojik olarak NHL tanısı alan toplam 53 hastadan 1 hasta hariç (NK/T Hücreli Lenfoma) geriye kalanı hücre orjinine göre B hücreli lenfomalar sınıfında yer almıştır. Bunlar arasında DLBCL, %64.2 ($n=34$) görülme sıklığı ile hastalar arasında en sık görülen histopatolojik alt tip olmuştur. Diğer histolojik alt tipler sıklık sırasıyla FL (%17), MCL (%13.2) ve MZL (%3.8) olarak tespit edilmiştir.

Hastaların NHL tanısı aldıkları biyopsi materyallerinin %35.8'i yüzeysel lenf nodu, % 26.4'ü ise intraabdominal lenf nodu yada kitle kaynaklıdır.

Hastaların %52.8'i ($n=28$) ektranodal tutulum göstermektedir. %32.1'lik ($n=9$) oran ile en sık ektranodal tutulum bölgesi gastrointestinal bölgedir. Sonrasında sırasıyla kemik iliği (%17.9), baş ve boyun bölgesi (%10.7) ve mediastinal bölge (%10.7) gelmektedir. Gastrointestinal bölge kendi içinde incelendiğinde ise kolon ve rektum (%14.3) ilk sırada yer almaktadır. En sık nodal tutulum yeri olarak da servikal (%24) ve aksiller lenf nodu (%24) ilk sırayı paylaşmaktadır. Tutulan lenf nodları 5 bölgeye (servikal, aksiller, mediastinal, intraabdominal ve inguinal olmak üzere) ayrılarak incelendiğinde hastaların %47.2'si ($n=25$), 3 ve üzerinde lenf nodu bölgesi tutulumu göstermektedir.

Hastaların %13.2'inde ($n=7$) evreleme amaçlı çekilen PET/CT görüntülemelerinde Bulky kitle saptanmış ve hastaların %32.1'inde ($n=17$) tanı anında kemik iliği tutulumu biyopsi ile doğrulanmıştır. Ayrıca hastaların %58.5'inde ($n=31$) tanı anında B semptomları eşlik etmektedir.

Hastaların %83'ü ($n=44$) tanı anında eşlik eden en az bir komorbid hastalığa sahiptir. Eşlik eden en sık komorbid hastalıklar sırasıyla hipertansiyon (%64.2), hiperlipidemi (%35.8), koroner arter hastalığı (%34) ve tip 2 diabetes mellitus (%34) olmuştur. Sadece 2 hastada metakron tümör (bir hastaya endometrium ca, diğer hastaya hem dudak bazal hücreli karsinom hemde deri nöroendokrin tümörü eşlik etmekteydi) tespit edildi. Ayrıca NHL hasta grubunda cinsiyet ile kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.033<0.05$). NHL hasta grubunda erkeklerde KOAH görülme sıklığı daha yüksek çıkmıştır (%22.6). Diğer klinik ve demografik özellikler ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p>0.05$).

NHL hastalarının genel karakteristik özellikleri Tablo 12'de ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Tablo 12. NHL Hasta Grubunun Genel Karakteristik Özellikleri

		Toplam (n=53) (%100)
Hücre Orjini	B	52 (98.1)
	NK/T	1 (1.9)
Histopatolojik Tip	DLBCL	34 (64.2)
	FL	9 (17)
	MCL	7 (13.2)
	MZL	2 (3.8)
	Extranodal NK/T Hücreli Lenfoma	1 (1.9)
Tanısal Biyopsi Bölgeleri	Yüzeyel Lenfadenopati	19 (35.8)
	İntraabdominal Lap yada Kitle	14 (26.4)
	Diğer	20 (37.7)
Nodal Tutulum Yerleri	Servikal Lenf Nodu	6 (24)
	Aksiller Lenf Nodu	6 (24)
	İnguinal Lenf Nodu	5 (20)
	Diğerleri	8 (32)
Ekstranodal Tutulum Yerleri	Gastrointestinal	9 (32.1)
	Kemik İliği	5 (17.9)
	Baş Boyun	3 (10.7)
	Mediastinal Kitle	3 (10.7)
Tutulan Lenf Nodu Bölge Sayısı	0	3 (5.7)
	1	14 (26.4)
	2	11 (20.8)
	3	8 (15.1)
	4-5	17 (32.1)
Bulky Kitle	Yok	46 (86.8)
	Var	7 (13.2)
B Semptom	Yok	22 (41.5)
	Var	31 (58.5)
Tanı Anında Kemik İliği Tutulumu	Yok	36 (67.9)
	Var	17 (32.1)
Kororbid Hastalık	Yok	9 (17)
	Var	44 (83)
Eşlik Eden Kororbid Hastalıklar	Hipertansiyon	34 (64.2)
	Koroner arter hastalığı	18 (34)
	Tip 2 diabetes mellitus	18 (34)
	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	7 (13.2)
	Astım	7 (13.2)
	Hiperlipidemi	19 (35.8)
	Hepatit	3 (5.7)
	Kalp yetmezliği	7 (13.2)
	Diğer	33 (62.3)
Metakron Tümör	Yok	51 (96.2)
	Var	2 (3.8)

(DLBCL:Diffüz büyük B hücreli lenfoma, FL:Foliküler lenfoma, MCL:Mantle cell lenfoma, MZL:Marginal zone lenfoma)

Hastaların tanı anındaki ECOG performans değerlendirmeleri ve Ann-Arbor evreleme özellikleri Tablo 13'te gösterildiği gibidir.

Tablo 13. Hastaların ECOG ve ANN-ARBOR Evreleme Özellikleri

		Toplam (n=53) (%100)
ECOG	0	0 (0)
	1	39 (73.6)
	2-3	14 (38.2)
	4-5	0 (0)
Ann-Arbor Evre	1-2	10 (18.9)
	3	16 (30.2)
	4	27 (50.9)

Hastaların tanı anındaki IPI skorları ve mevcut yaşam durumları Tablo 14'te gösterildiği gibidir.

Tablo 14. Hastaların Tanı Anındaki IPI Skorları ve Mevcut Yaşam Durumları

		Toplam (n=53) (%100)
IPI	0-1	14 (26.5)
	2	16 (30.2)
	3	14 (26.4)
	4-5	9 (17)
Mevcut yaşam durumu	Sağ	31 (58.5)
	Vefat	22 (41.5)

Hastaların tedavi protokolleri ve basamakları ile nüks/remisyon durumları Tablo 15'te ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Bir hasta hariç (NK/T Hücreli Lenfoma) geriye kalan hastaların tamamının tedavi protokollerinde Rituksimab yer alırken, hastaların %73.6'ına (n=39) CHOP ve benzeri tedavi verilmiştir. Hastaların %13.2'sine otolog kök hücre nakli, %3.8'ine RT, %22.7'ine SSS profilaksisi verilmiştir.

Hastaların %59'u (n=27), birinci basamak tedavi sonrasında remisyona girmiştir. Bununla birlikte, %20.8'inde (n=11), takiplerinin herhangi bir aşamasında lenfomalarının nüks ettiği tespit edilmiştir. Hastaların %20.8'i (n=11) tedavi altında vefat etmiştir. Tedavi altında vefat eden hastaların ölüm nedenleri incelendiğinde 8'inin pnömoni ve nötropenik ateş, birinin kolon perforasyonu, birinin travma sonrası SAK (subaraknoid kanama), bir diğeri ise MI (miyokard infarktüsü) sebebi ile vefat ettiği tespit edilmiştir.

Tablo 15. Hastaların Tedavi Protokolleri ve Basamakları ile Remisyon Durumları

		Toplam (n=53) (%100)
1.Basamak Tedavi	CHOP	1 (1.9)
	R-BENDA	3 (5.7)
	R-BENDA + RTX İdame Tedavisi	5 (9.4)
	R-CHOP	30 (56.6)
	R-CHOP/R-DHAP Protokolü	5 (9.4)
	R-CNOP	2 (3.8)
	R-CVP + RTX İdame Tedavisi	1 (1.9)
	R-EPOCH	3 (5.7)
	R-MİNİCHOP	3 (5.7)
2.Basamak Tedavi	DE-ANGELİS	1 (6.7)
	O-Kit	3 (20)
	R-DHAP	4 (26.7)
	R-ICE	2 (13.3)
	R-İBRUTİNİB	2 (13.3)
	R-VCD	1 (6.7)
3.Basamak Tedavi	RT	2 (13.3)
	O-Kit	4 (80)
4.Basamak ve Üzeri Tedavi	R-BENDA	1 (20)
	GİFOX-R	1 (50)
1.Basamak Tedavi Sonrası Remisyona Girenler	R-GEMOX	1 (50)
	Yok	26 (49.1)
Genel Remisyon/Nüks Durumu	Var	27 (50.9)
	Remisyon	31 (58.5)
O-Kit Yapılanlar	Nüks	11 (20.8)
	Tedavi altında vefat	11 (20.8)
RT Alanlar	Yok	46 (86.8)
	Var	7 (13.2)
SSS Profilaksisi	Yok	51 (9.2)
	Var	2 (3.8)
	Yok	41 (77.3)
	Var	12 (22.7)

4.2. PTX3, FGF2 ve TSG6 ile Diğer Parametrelerin Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol gruplarının her ikisinde ölçülen PTX3, FGF2 ve TSG6 düzeyleri ile yaş arasında istatistiksel anlamda bir ilişki gözlenmemiştir ($p>0.05$).

NHL hasta grubunda alt tipi farklı gruplar arasında PTX3, FGF2, TSG6 ölçümleri bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Bkz. Tablo 16). (Histopatolojik alt tiplerde son 2 grupta sadece toplam 3 hasta olduğu için bu

gruplar tabloda verilmiştir ancak istatistiksel analize dahil edilmemiştir. Son 2 grup analiz için yeterli sayıda değildir.)

Tablo 16. Klinik Ölçümlerin NHL Hasta Grubunda Alt Tip Gruplarına göre Karşılaştırılması

	Histopatolojik tip										p
	Dbbh1		Foliküler lenfoma		Mantle cell lenfoma		Marginal zone lenfoma		Extranodal nk/t hücreli lenfoma		
	Min-Maks(M)	Ort±ss	Min-Maks(M)	Ort±ss	Min-Maks(M)	Ort±ss	Min-Maks(M)	Ort±ss	Min-Maks(M)	Ort±ss	
PTX-3 (ng/mL)	1-22 (3)	5,29±5,88	2-7 (2)	2,86±1,77	1-11 (2)	3,2±3,55	3-3 (3)	2,82±0,12	3-3 (3)	2,55±	0,113
FGF-2 (ng/L)	65-1140 (205)	293,34±259,69	124-367 (174)	195,85±75,47	85-525 (193)	214,16±145,68	104-205 (154)	154,44±71,84	137-137 (137)	136,55±	0,626
TSG-6 (ng/L)	101-2088 (316)	514,41±510,29	227-920 (309)	378,68±209,75	148-962 (308)	372,74±266,55	259-307 (283)	283,07±34,15	302-302 (302)	301,77±	0,835

** $p<0,001$, $p<0,05$ anlamlı fark var, $p>0,05$ anlamlı fark yok; Kruskal Wallis testi

NHL hasta grubunda nodal/ekstranodal tutulum grupları arasında PTX3 ($p=0,007<0,05$), FGF2 ($p=0,009<0,05$) ölçümleri bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır. Ekstranodal tutulum grubunda PTX3 (5,53), FGF2 (306,54) ölçümleri daha yüksektir. TSG6 için fark anlamlı değildir ($p>0,05$) (Bkz. Tablo 17).

Tablo 17. Klinik Ölçümlerin NHL Hasta Grubunda Nodal/Ekstranodal Tutulum Gruplarına göre Karşılaştırılması

	Extranodal/nodal tutulum				p
	Nodal		Ekstranodal		
	Min-Maks(M)	Ort±ss	Min-Maks(M)	Ort±ss	
PTX-3 (ng/mL)	1-19 (2)	3,25±3,76	2-22 (3)	5,53±5,77	0,007*
FGF-2 (ng/L)	65-869 (148)	203,9±168,91	85-1140 (215)	306,54±251,4	0,009*
TSG-6 (ng/L)	148-1759 (307)	384,67±341,1	101-2088 (318)	527,08±494,92	0,258

** $p<0,001$, $p<0,05$ anlamlı fark var, $p>0,05$ anlamlı fark yok; Kruskal Wallis testi

NHL hasta grubunda PTX3 seviyesi ile PET/CT'de ölçülen SUVmax ($r=0.313$ $p=0.023<0.05$) değeri arasında pozitif yönlü zayıf bir istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır (Bkz. Tablo 18).

NHL hasta grubunda Ki67 % ile PTX3, FGF2 ve TSG6 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$) (Bkz. Tablo 19).

Tablo 18. Hasta Grubunda PET/CT Bulguları ile PTX3, FGF2 ve TSG6 Düzeyleri Arasındaki İlişki

		Hasta (n=53)		
		PTX3 (ng/mL)	FGF2 (ng/L)	TSG6 (ng/L)
Ölçülen En Yüksek SUVmax	r	0.313*	0.078	-0.016
	p	0.023	0.578	0.907
En Geniş Lenf Nodunun Uzun Çapı (mm)	r	-0.031	-0.129	-0.020
	p	0.828	0.372	0.892

**p<0.001 , *p<0.05 anlamlı ilişki var , p>0.05 anlamlı ilişki yok , 0≤r≤0.25 çok zayıf, 0.26≤r≤0.49 zayıf, 0.50≤r≤0.69 orta, 0.70≤r≤0.89 güçlü, 0.90≤r≤1 çok güçlü; Pearson/Spearman korelasyon testi

Tablo 19. Hasta Grubunda Ki67 % ile PTX3, FGF2 ve TSG6 Düzeyleri Arasındaki İlişki

		Hasta (n=53)		
		PTX3 (ng/mL)	FGF2 (ng/L)	TSG6 (ng/L)
Ki67 %	r	0.052	-0.010	-0.110
	p	0.713	0.941	0.433

**p<0.001 , *p<0.05 anlamlı ilişki var , p>0.05 anlamlı ilişki yok , 0≤r≤0.25 çok zayıf, 0.26≤r≤0.49 zayıf, 0.50≤r≤0.69 orta, 0.70≤r≤0.89 güçlü, 0.90≤r≤1 çok güçlü; Pearson/Spearman korelasyon testi

NHL hasta grubunda FGF2 ölçümü ile d.bilirubin (r=-0.316 p=0.021<0.05) ölçümü arasında negatif yönlü istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır.

NHL hasta grubunda TSG6 ölçümü ile WBC (r=-0.303 p=0.028<0.05) ve neut (r=-0.293 p=0.033<0.05) ölçümleri arasında negatif yönlü istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır. Diğer ölçümlerle ilişki anlamlı değildir (p>0.05).

Kontrol grubunda PTX3, FGF2, TSG6 ölçümleri ile klinik ölçümlerin ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0.05).

Hasta ve kontrol gruplarında klinik ölçümlerin PTX3, FGF2 ve TSG6 ölçümleri ile ilişkisi Tablo 20’de ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Tablo 20. Hasta ve Kontrol Gruplarında Klinik Ölçümlerin PTX3, FGF2 ve TSG6 Düzeyleri ile İlişkisi

		Hasta (n=53)			Kontrol (n=34)		
		PTX3 (ng/mL)	FGF2 (ng/L)	TSG6 (ng/L)	PTX3 (ng/mL)	FGF2 (ng/L)	TSG6 (ng/L)
Wbc (10 ⁹ /L)	r	-0.141	-0.059	-0.303*	-0.216	-0.218	-0.219
	p	0.315	0.673	0.028	0.220	0.216	0.213
Neut (10 ⁹ /L)	r	-0.241	-0.119	-0.293*	-0.136	-0.142	-0.137
	p	0.083	0.395	0.033	0.444	0.422	0.440
Lymph (10 ⁹ /L)	r	-0.187	-0.161	-0.171	-0.317	-0.322	-0.325
	p	0.180	0.249	0.220	0.068	0.063	0.061
Mono (10 ⁹ /L)	r	0.073	0.052	-0.191	-0.145	-0.087	-0.135
	p	0.605	0.712	0.171	0.412	0.625	0.446
Eo (10 ⁹ /L)	r	0.165	0.184	-0.003	0.067	0.043	0.019
	p	0.237	0.188	0.981	0.708	0.810	0.916
Hgb (g/dL)	r	-0.067	0.011	-0.268	-0.093	-0.016	-0.058
	p	0.635	0.935	0.053	0.601	0.929	0.743
Plt (10 ⁹ /L)	r	-0.007	0.056	-0.122	-0.180	-0.154	-0.086
	p	0.959	0.689	0.383	0.308	0.383	0.628
Kreatinin (mg/L)	r	0.085	-0.109	-0.053	0.159	0.178	0.099
	p	0.543	0.435	0.705	0.369	0.314	0.577
Alt (U/L)	r	-0.183	0.036	-0.179	0.037	0.075	0.123
	p	0.190	0.799	0.200	0.834	0.672	0.488
Ast (U/L)	r	-0.091	0.122	-0.080	0.238	0.307	0.314
	p	0.519	0.384	0.568	0.175	0.077	0.071
Alp (U/L)	r	-0.108	-0.061	-0.126	0.173	0.252	0.265
	p	0.440	0.663	0.369	0.328	0.150	0.130
Ggt (U/L)	r	-0.111	-0.031	-0.214	-0.101	-0.099	-0.081
	p	0.427	0.824	0.125	0.571	0.576	0.650
T.Bilirubin (mg/dL)	r	-0.165	-0.260	-0.044	0.074	0.051	0.073
	p	0.239	0.060	0.757	0.677	0.775	0.683
D.Bilirubin (mg/dL)	r	-0.178	-0.316*	-0.095	-0.025	-0.042	-0.010
	p	0.203	0.021	0.497	0.888	0.812	0.956
T.Protein (g/L)	r	-0.029	0.053	-0.011	-0.044	-0.037	-0.084
	p	0.839	0.708	0.939	0.806	0.833	0.638
Albumin (g/L)	r	-0.007	0.034	-0.181	-0.119	-0.066	-0.113
	p	0.963	0.809	0.194	0.502	0.710	0.523
LDH (U/L)	r	0.092	0.104	0.001	-0.102	-0.121	-0.095
	p	0.512	0.457	0.996	0.565	0.496	0.593
ESR (mm/h)	r	0.075	-0.104	0.147	0.105	0.058	0.009
	p	0.593	0.460	0.292	0.553	0.745	0.958
CRP (mg/L)	r	0.075	-0.107	0.108	0.163	0.195	0.183
	p	0.593	0.444	0.440	0.357	0.270	0.300

**p<0.001 , *p<0.05 anlamlı ilişki var , p>0.05 anlamlı ilişki yok , 0≤r≤0.25 çok zayıf, 0.26≤r≤0.49 zayıf, 0.50≤r≤0.69 orta, 0.70≤r≤0.89 güçlü, 0.90≤r≤1 çok güçlü; Pearson/Spearman korelasyon testi

(PTX3: Pentraxin 3, FGF2: Fibroblast büyüme faktörü 2, TSG6: TNFα ile uyarılan gen 6 proteini, Wbc: Beyaz kan hücresi, Neut: Nötrofil, Lymph: Lenfosit, Mono: Monosit, Eo: Eosinofil, Hgb: Hemogloblin, Plt: Trombosit, Alt: Alanin amino transferaz, Ast: Aspartat amino transferaz, Alp: Alkalen fosfat, Ggt: Gama glutamil transferaz, T.Bilirubin: Total bilirubin, D.Bilirubin: Direk bilirubin, T.Protein: Total protein, LDH: laktat dehidrogenaz, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C reaktif protein)

Hastaların tanı yaşı ile serum PTX3, FGF2 ve TSG6 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Cinsiyet ile serum PTX3, FGF2 ve TSG6 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$) (Bkz. Tablo 21).

Tablo 21. NHL Hasta Grubunda Demografik Özellikler ile PTX3, FGF2 ve TSG6 Düzeyleri Arasındaki İlişki

		n	PTX3 (ng/mL)			FGF2 (ng/L)			TSG6 (ng/L)		
			Min-Maks (M)	Ort±ss	p	Min-Maks (M)	Ort±ss	p	Min-Maks (M)	Ort±ss	p
Yaş	65<	31	1-22 (3)	4.27±4.95	0.357	65-982 (196)	257.5±208.48	0.551	148-2088 (309)	468.19±451.23	0.843
	65≥	22	1-20 (3)	4.71±5.2		85-1140 (172)	259.01±241.66		101-1670 (304)	448.23±411.74	
Cinsiyet	Erkek	31	1-20 (3)	3.63±3.62	0.935	85-1140 (193)	227.11±194.69	0.312	101-1624 (308)	378.7±277.77	0.752
	Kadın	22	1-22 (3)	5.61±6.41		65-982 (198)	301.83±250.85		153-2088 (309)	574.34±571.81	

****** $p<0.001$, $p<0.05$ anlamlı fark var, $p>0.05$ anlamlı fark yok; t/Mann Whitney – ANOVA/Kruskal Wallistestleri

Ölçülen serum PTX3 ortalama değeri Bulky kitle bulunan hastalarda 9 ± 8.49 ng/ml olarak hesaplanırken, bulunmayan hastalarda 3.76 ± 3.96 ng/ml olarak hesaplanmıştır. NHL hasta grubunda Bulky kitle varlığında serum PTX3 seviyesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek çıkmıştır ($p=0.027<0.05$). Diğer klinik ve demografik gruplara göre serum PTX3 seviyeleri anlamlı fark göstermemektedir ($p>0.05$).

NHL hasta grubunda klinik ve demografik gruplara göre serum FGF2 seviyeleri anlamlı fark göstermemektedir ($p>0.05$).

NHL hasta grubunda ölçülen serum TSG6 seviyeleri tutulan lenf nodu bölge sayısına ($p=0.031<0.05$) ve Bulky kitle varlığına ($p=0.002<0.05$) göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. Tutulan lenf nodu bölge sayısı 2 olan hastalarda serum TSG6 seviyeleri en yüksek (781.3) olarak saptanmıştır. Ancak tutulan lenf nodu bölge sayısı 3'e çıktığında TSG6 (314.18) ölçüm düzeylerinin en düşük seviyelere indiği gözlenmiştir. Bulky kitle saptanan hastaların serum TSG6 seviyeleri PTX3'e benzer şekilde daha yüksek saptanmıştır. Diğer klinik, demografik gruplara göre TSG6 ölçümü anlamlı fark göstermemektedir ($p>0.05$).

NHL hasta grubunun genel karakteristik özellikleri ile serum PTX3, FGF2 ve TSG6 düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 22'de ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Tablo 22. NHL Hasta Grubunun Genel Karakteristik Özellikleri ile PTX3, FGF2 ve TSG6 Düzeyleri Arasındaki İlişki

		n	PTX3 (ng/mL)			FGF2 (ng/L)			TSG6 (ng/L)		
			Min-Maks (M)	Ort±ss	p	Min-Maks (M)	Ort±ss	p	Min-Maks (M)	Ort±ss	p
Tanısal Biyopsi Bölgeleri	İntraabdominal Lap yada Kitle	14	1-20 (3)	4.31±4.84	0.189	104-683 (188)	245.77±162.01	0.401	153-1670 (318)	465.41±398.16	0.672
	Yüzeyel Lap	19	1-19 (2)	3.64±4.23		65-869 (172)	221.73±186.44		164-1759 (302)	413.81±383.52	
	Diğer	20	1-22 (3)	5.33±5.86		85-1140 (208)	301.34±280.86		101-2088 (308)	499.85±507.44	
Tutulan Lenf Nodu Bölge Sayısı	0-1	17	1-22 (2)	3.73±4.81	0.207	104-982 (163)	222.85±199.73	0.246	101-2088 (280)	367.12±448.57	0.002*
	2	11	2-20 (3)	7.76±7.78		85-1140 (294)	399.03±346.54		291-1759 (469)	781.3±605.41	
	3	8	1-7 (2)	2.81±1.93		85-432 (161)	184.2±112.18		148-635 (264)	314.18±145.49	
	4-5	17	1-11 (3)	3.81±3.03		65-552 (196)	237.01±139.69		153-1143 (309)	413.31±268.26	
Bulky Kitle	Yok	46	1-20 (3)	3.76±3.96	0.027*	65-869 (187)	227.01±156.54	0.198	101-1759 (307)	405.28±345.58	0.031*
	Var	7	2-22 (5)	9±8.49		85-1140 (224)	462.57±426.33		174-2088 (469)	818.9±737.13	
Tanı Anında Kemik İliği Tutulumu	Yok	36	1-22 (3)	5.06±5.77	0.308	85-1140 (194)	282.72±251.97	0.402	101-2088 (304)	497.24±504.3	0.452
	Var	17	1-11 (3)	3.17±2.49		65-525 (194)	206.04±122.56		153-962 (315)	380.84±196.2	
B Semptom	Yok	22	2-22 (3)	4.72±5.38	0.821	104-982 (186)	274.16±232.86	0.829	161-2088 (308)	507.32±492.96	0.632
	Var	31	1-20 (3)	4.26±4.81		65-1140 (196)	246.75±214.63		101-1670 (309)	426.26±386.69	
Komorbid Hastalık	Yok	9	3-7 (3)	3.94±1.88	0.102	137-432 (219)	246.42±101.54	0.276	161-920 (325)	413.04±227.64	0.303
	Var	44	1-22 (2)	4.56±5.45		65-1140 (187)	260.52±238.52		101-2088 (307)	469.49±463.44	

**p<0.001 , p<0.05 anlamlı fark var, p>0.05 anlamlı fark yok; t/Mann Whitney – ANOVA/Kruskal Wallistestleri

Hastaların tanı anındaki ECOG performans değerlendirmeleri ve Ann-Arbor evreleme özellikleri ile serum PTX3, FGF2 ve TSG6 düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 23'te gösterildiği gibidir.

Tablo 23. Hastaların ECOG ve ANN-ARBOR Evreleme Özellikleri ile PTX3, FGF2, TSG6 Düzeyleri Arasındaki İlişki

		n	PTX3 (ng/mL)			FGF2 (ng/L)			TSG6 (ng/L)		
			Min-Maks (M)	Ort±ss	p	Min-Maks (M)	Ort±ss	p	Min-Maks (M)	Ort±ss	p
ECOG	1	39	1-22 (3)	4.1±4.47	0.607	65-982 (179)	241.68±194.65	0.353	101-2088 (308)	437.3±411.09	0.586
	2-3	14	1-20 (3)	5.44±6.37		85-1140 (203)	303.93±284.3		153-1670 (321)	522.89±494.31	
Ann-Arbor EVRE	1-2	10	1-19 (2)	3.98±5.34	0.298	85-869 (159)	231.34±227.37	0.415	148-1759 (264)	397.22±483.39	0.154
	3	16	2-20 (3)	5.56±6.14		104-1140 (206)	310.73±272.63		223-1670 (325)	564.45±492.11	
	4	27	1-22 (3)	3.97±4.19		65-982 (196)	236.87±184.65		101-2088 (309)	421.17±376.38	

**p<0.001 , p<0.05 anlamlı fark var, p>0.05 anlamlı fark yok; t/Mann Whitney – ANOVA/Kruskal Wallistestleri

Hastaların tanı anındaki IPI skorları ve mevcut yaşam durumları ile serum PTX3, FGF2 ve TSG6 düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 24'te gösterildiği gibidir.

Tablo 24. Hastaların Tanı Anındaki IPI Skorları ve Mevcut Yaşam Durumları ile PTX3, FGF2, TSG6 Düzeyleri Arasındaki İlişki

		n	PTX3 (ng/mL)			FGF2 (ng/L)			TSG6 (ng/L)		
			Min-Maks (M)	Ort±ss	p	Min-Maks (M)	Ort±ss	p	Min-Maks (M)	Ort±ss	p
IPI	0-1	14	1-19 (2)	3.86±4.57	0.540	105-869 (159)	227.38±196.53	0.309	161-1759 (309)	440.81±418.62	0.564
	2	16	1-22 (3)	4.63±5.55		65-982 (195)	267.7±235.58		148-2088 (307)	498.83±503.79	
	3	14	1-20 (3)	4.44±4.64		146-683 (213)	258.74±141.31		101-1670 (290)	398.82±384.39	
	4-5	9	1-20 (3)	5.09±5.96		85-1140 (148)	287.96±337.9		153-1624 (360)	515.44±441.34	
Mevcut Yaşam Durumu	Sağ	31	1-22 (3)	4.75±5.6	0.738	65-1140 (193)	280.61±259.49	0.829	161-2088 (319)	502.15±478.36	0.241
	Vefat	22	1-20 (3)	4.04±4.14		85-683 (200)	226.44±150		101-1670 (304)	400.38±356.93	

** $p<0.001$, $p<0.05$ anlamlı fark var, $p>0.05$ anlamlı fark yok; t/Mann Whitney – ANOVA/Kruskal Wallistestleri

Hastaların remisyon durumları ile serum PTX3, FGF2 ve TSG6 düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 25’te gösterildiği gibidir. Remisyona giren ve girmeyenler ile mevcut yaşam durumları (sağ/vefat) üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 25. Hastaların Remisyon Durumları ile PTX3, FGF2, TSG6 Düzeyleri Arasındaki İlişki

		n	PTX3 (ng/mL)			FGF2 (ng/L)			TSG6 (ng/L)		
			Min-Maks (M)	Ort±ss	p	Min-Maks (M)	Ort±ss	p	Min-Maks (M)	Ort±ss	p
1.Basamak Tedavi Sonrası Remisyona Girenler	Yok	26	1-20 (3)	3.62±3.86	0.337	85-683 (196)	224.95±135.87	0.929	148-1670 (309)	394.89±306.82	0.803
	Var	27	1-22 (3)	5.26±5.88		65-1140 (174)	290.07±278.23		101-2088 (307)	522.52±522.73	
Genel Remisyon/Nüks Durumu	Nüks	11	1-4 (3)	2.,68±0.8	0.635	85-309 (200)	190.33±63.34	0.976	148-451 (309)	305.45±81.51	0.800
	Remisyon	31	1-22 (3)	5.16±5.66		65-1140 (193)	287.21±264.79		101-2088 (308)	515.21±498.16	
	Tedavi altında vefat	11	1-20 (2)	4.24±5.38		85-683 (195)	243.96±175.44		153-1670 (310)	458.5±424.86	
O-Kit Yapılanlar	Yok	46	1-22 (3)	4.55±5.25	0.937	65-1140 (180)	258.46±232.35	0.306	101-2088 (308)	469.34±453.64	0.783
	Var	7	2-11 (3)	3.79±3.25		135-525 (200)	255.88±129.68		223-962 (309)	397.91±252.29	

** $p<0.001$, $p<0.05$ anlamlı fark var, $p>0.05$ anlamlı fark yok; t/Mann Whitney – ANOVA/Kruskal Wallistestleri

5. TARTIŞMA

NHL; lenf nodlarından ya da ektranodal lenfatik dokulardan köken alan lenfoid hücrelerin anormal klonal proliferasyonu ile karakterize dünyada en sık görülen hematolojik malignitedir (1,2). İnsidansı coğrafi bölgelere, ırka, infeksiyöz etkenlere maruziyete, sosyoekonomik duruma göre değişiklik göstermekle birlikte ülkemizde ve dünyada giderek artmaktadır (1,19,21). NHL'nin B hücresi, T hücresi ve NK hücrelerinden köken alan 30'dan fazla alt tipi bulunmaktadır ve bu heterojenliğe rağmen ilerleyici hastalığı olan çoğu NHL tanılı hasta, sentetik glukokortikoidleri içeren immünokemoterapiden oluşan nispeten benzer tedavi protokolleriyile tedavi edilmektedir (3). İmmünokemoterapi ve destek tedavilerdeki gelişmelerle birinci basamak tedavide kısmen olumlu yanıtlar alınsa da nüks ve refrakter hastalığı olanlarda günümüzde halen pek çok zorluk devam etmektedir. Bu sebeple de hastalığın tedavisine başlamadan önce hastalığın nüks ihtimalinin olup olmadığının, tedavisinde başarılı olup olunamayacağının öngörülmesi büyük önem taşımaktadır. Hastalığın tanısı, evrelemesi, takibi ve tedavisi süreçlerinde rutin olarak çalışılan hemogram ve biyokimyasal testlerde ne yazık ki NHL'e spesifik değildir. Noninvaziv biyobelirteç tespitindeki gelişmeler, birçok maligniteyi yönetmede fayda sağlasa da şu anda NHL için mevcut olan belirteçler, kanser hücrelerinin varlığını saptamada düşük hassasiyetli olup az sayıdadır veya tatmin edici değildir. Bu nedenle tedavide başarı şansını artırmak için; NHL'nin etyopatogenezinde ve prognozu üzerinde etkili olan moleküler mekanizmaların detaylı incelenmesine, tanı ve tedaviye yanıtta yardımcı olabilecek yeni güvenilir biyobelirteçlerin belirlenmesine ihtiyaç vardır. Bu amaçla çalışmamızda NHL'li hastaların ve kontrol gruplarının serumlarında son zamanlarda oldukça popüler olan ve çeşitli inflamatuvar hastalıklar ve solid tümörler üzerinde çalışmalar yapılan PTX3, FGF2 ve TSG6 düzeylerini belirleyerek; NHL'nin etyopatogenezindeki rollerini, ileriye dönük olarak tedaviye yanıt ve hastalığın progresyonu üzerinde etkilerinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya çeşitli nedenlerle Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı'na başvurmuş 53 NHL hastası ve 34 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Toplam 87 kişinin dahil edildiği çalışmada

hastaların %58.5'i (n=31) erkek, %41.5'i (n=22) kadınlardan oluşmaktadır. 65 yaş altı hasta oranı %58.5 (n=31) iken, 65 yaş ve üstü hasta oranı %41.5 (n=22) olarak bulunmuştur. Hastaların yaş aralığı 34 ve 86 yıl arasında değişmekle beraber yaş ortalaması 61.89 ± 13.19 yıl olarak hesaplanmıştır (Bkz. Tablo 10 ve 11). Hastaların demografik özellikleri, yaş ve cinsiyet açısından literatürle karşılaştırıldığında NHL'de gözlenen bazı genel eğilimlere benzer sonuçlar elde edilmiştir. Perry ve arkadaşlarının dünyanın farklı beş bölgesindeki 24 ülkeden 4539 NHL vakasını dahil ederek gerçekleştirdikleri çalışmada hastaların cinsiyet dağılımı yapıldığında, gelişmekte olan ülkelerde %57.1'lik erkek dominansının olduğu saptanmıştır (23). Yine WHO 2020 GLOBOCAN (19) NHL cinsiyet dağılımı verilerine ve Ulusal Kanser Enstitüsü, The Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) programı kullanılarak elde edilen Amerika Birleşik Devletleri'ndeki NHL cinsiyet dağılımı verilerine (146) bakıldığında, erkek dominansının izlendiği görülmektedir. Türkiye'de gerçekleştirilmiş daha kısıtlı hasta popülasyonlarından oluşan çalışma gruplarında da erkek hakimiyetinin olduğu görülmektedir (147–149). Daha düşük yaş ortalamalarının bildirildiği kuzeybatı İran'da Jalili ve arkadaşlarının çalışması (150), Birleşik Arap Emirlikleri'nde Castella ve arkadaşlarının çalışması (151) ve Türkiye'de bazı küçük ölçekli çalışmalar (147–149)'ın aksine hasta grubumuzun yaş ortalaması; genel eğilimleri yansıtan daha global çalışmalarla (19,23,146) benzer olarak bulunmuştur.

Histolojik olarak NHL tanısı alan toplam 53 hastadan 1 hasta hariç (NK/T Hücreli Lenfoma) geriye kalanı hücre orjinine göre B hücreli lenfomalar sınıfında yer almıştır. Literatüre bakıldığında ABD'de (%83.5) ve Avrupa'da (%79.9) NHL'nin büyük bir bölümünü B hücreli lenfomalar oluşturmaktadır (152,153). Bununla birlikte Güney Kore (%72.5), Çin (%64.4), Sri Lanka (%65.1) ve Tayland (%78.3) gibi çoğu Doğu Asya ülkesinde ABD ve Avrupa'ya göre daha düşük rakamlar bildirilmektedir (154–157). İran'da ise bu oranın %61.6'a kadar düştüğü görülmektedir (150). Hasta grubumuz ABD ve Avrupa'ya benzer, hatta daha yüksek oranda B hücreli lenfomalardan oluşmaktadır.

En son yapılan WHO sınıflandırmasına göre, Batı ülkelerinde görülen en yaygın NHL tipi, yetişkin vakalarının yaklaşık %31'ini oluşturan DLBCL'dir. Diğer yaygın agresif B hücresi alt tipleri arasında en sık olarak MCL (vakaların %6'sı) ve BL (vakaların %2'si) gözlenmektedir. İndolent B hücreli NHL'ler arasında ise FL, Batı

dünyasındaki vakaların %22'sini oluşturmaktadır; bunu MZL (vakaların %8'i), CLL/SLL (vakaların %6'ı) ve lenfoplasmositik lenfoma (vakaların %1'i) takip etmektedir (17,41). Perry ve arkadaşlarının yaptıkları dünyanın farklı beş bölgesindeki 24 ülkeden 4539 vakanın dahil edildiği çalışmada B hücreli lenfomalar arasında; DLBCL gelişmekte olan ülkelere %42.5'lik oranla en yaygın alt tip, FL ise gelişmekte olan ülkelere %15.3'lik oranla en yaygın ikinci alt tip olarak raporlanmıştır. Bunu %6.1 ile CLL/SLL, %5.2 ile MZL ve %3.8 ile MCL izlemiştir (23). Hernandez-Ruiz ve arkadaşlarının Meksika'da 545'i B hücreli lenfoma ve 64'ü T hücreli lenfoma olmak üzere toplam 609 NHL tanılı hasta üzerinde retrospektif olarak gerçekleştirdikleri çalışmada B hücreli lenfomalar içinde en sık görülen iki histolojik alt tip %63.9 ile DLBCL ve %18 ile FL olarak rapor edilmiştir (158). Bu veriler ile karşılaştırıldığında oranlar değişmekle birlikte çalışmamızda en sık görülen iki histolojik alt tip, literatür ile uyumlu olarak DLBCL ve FL olmuştur. Histolojik alt tiplerin dağılımına bakıldığında çalışmamızda DLBCL, %64.2 (n=34) görülme sıklığı ile hastalar arasında en sık görülen histopatolojik alt tiptir. Diğer histolojik alt tipler sıklık sırasıyla FL (%17), MCL (%13.2), MZL (%3.8) ve ektranodal NK/T hücreli lenfoma (%1.9) olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda hastaların NHL tanısı aldıkları biyopsi materyallerinin %35.8'i yüzeysel lenf nodu, %26.4'ü ise intraabdominal lenf nodu yada kitle kaynaklıdır. NHL'nin en sık klinik prezentasyonun asimetric, ağrısız, büyümüş lenfadenopati (54) olduğu düşünüldüğünde bu oranlar beklenen bir sonuç gibi durmaktadır.

Tutulan lenf nodları 5 bölgeye (servikal, aksiller, mediastinal, intrabdominal ve inguinal olmak üzere) ayrılarak incelendiğinde hastaların %47.2'sinin (n=25), 3 ve üzerinde lenf nodu bölgesi tutulumu gösterdiği izlenmiştir. En sık nodal tutulum bölgeleri servikal (%24) ve aksiller lenf nodları (%24) olmuştur. NHL'nin spesifik alt tiplerine ve hastaların demografik özelliklerine göre tutulum bölgelerinde küçük farklılıklar gözlemlenirken genel dağılım literatür ile uyumlu olarak gelmiştir (159,160).

Çalışmaya dahil edilen hastaların %52.8'i (n=28) ektranodal tutulum göstermektedir. %32.1'lik (n=9) oran ile en sık ektranodal tutulum bölgesi gastrointestinal sistemdir. Sonrasında sırasıyla kemik iliği (%17.9), baş ve boyun bölgesi (%10.7) ve mediastinal bölge (%10.7) gelmektedir. Gastrointestinal sistem

kendi içinde değerlendirildiğinde ise ektranodal tutulum tutulum bölgeleri içinde kolon ve rektum (%14.3) en sık tutulan organlar olarak öne çıkmaktadır. Literatüre bakıldığında primer ektranodal hastalık, NHL'lerin yaklaşık %10-35'inde görülmektedir ve en sık olarak gastrointestinal sistemi (%44) tutmaktadır. Bununla birlikte hastaların yaklaşık %50'nde hastalıklarının seyri sırasında ektranodal tutulum gelişebilmektedir (54,55). Bu veriler, çalışmamızın literatürle benzerlik gösterdiğini doğrular niteliktedir. Ancak gastrointestinal sistem kendi içinde değerlendirildiğinde, literatürün büyük bir çoğunluğunda mide en sık tutulum gösteren organ olarak bildirilirken (161–163), çalışmamızda literatürden farklı olarak kolon ve rektumun en sık tutulan organlar olduğu gözlenmiştir. Bu durumun, sınırlı bir hasta popülasyonuna sahip olmamızın yanı sıra bölgesel veya kişisel farklılıklardan kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Hastaların %13.2'inde (n=7) evreleme amaçlı çekilen PET/CT görüntülemelerinde Bulky kitle saptanmış ve hastaların %32.1'inde (n=17) tanı anında kemik iliği tutulumu biyopsi ile doğrulanmıştır. Hernandez-Ruiz ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği retrospektif çalışmada Meksika'da 609 hastanın %27.1'inde Bulky kitle saptandığı rapor edilmiştir (158). Pazgal ve arkadaşlarının İsrail merkezli 58 hastadan oluşan çalışmasında ise 17 hastada (%29) Bulky kitle tespit edilmiştir (164). Bu çalışmaların sonuçlarına kıyasla hasta popülasyonumuzda Bulky kitle varlığının daha az oranda tespit edildiği gözlenmiştir. Kemik iliğini tutan NHL insidansı alt tiplere göre değişiklik göstermekle beraber genel olarak indolent lenfomalar agresif lenfomalara göre daha çok kemik iliği tutulumu göstermektedir. Çeşitli çalışmalarda CLL vakalarının %80'den fazlasında, FL vakalarının yaklaşık %40 ila %70'inde kemik iliğini tutulumu gösterilmişken bu oranın DLBCL'de %10-30 civarında olduğu rapor edilmiştir (165,166). Tüm histolojik tipler birlikte değerlendirildiğinde hasta popülasyonumuzdaki kemik iliği tutulumu literatür ile uyumlu olarak gelmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %58.5'inde (n=31) tanı anında B semptomlarının eşlik ettiği görülmektedir. Hernandez-Ruiz ve arkadaşlarının (158) çalışmasında %23.3, Isikdogan ve arkadaşlarının (147) çalışmasında %36.7 olarak bildirilenden daha yüksek oranda B semptomlarının izlenmesi, hasta grubumuzun yarısından fazlasının tanı anında ileri evre hastalığa sahip olmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %83'ü (n=44) tanı anında eşlik eden en az bir komorbid hastalığa sahiptir. Eşlik eden en sık komorbid hastalıklar sırasıyla hipertansiyon (%64.2), hiperlipidemi (%35.8), koroner arter hastalığı (%34) ve tip 2 diabetes mellitus (%34) olmuştur. Bolukbas ve arkadaşlarının Ankara merkezli çalışmasında çalışmaya dahil edilen vakaların içinde kronik hastalığı olanlar %51.8 olarak bildirilmişken (149), bizim çalışmamızda oranın daha yüksek çıkması hasta grubumuzun yaş ortalamasının daha büyük olması ile ilişkilendirilmiştir. Nitekim Adıyaman ve arkadaşlarının (167) çalışma grubunda hastaların yaş ortalamasının daha yüksek ve bildirilen komorbid hastalık oranında %71.3 olması hipotezimizi destekler niteliktedir. NHL hasta grubunun içerisinde erkeklerde KOAH (%22.6) görülme sıklığının kadınlardan yüksek çıkması ise, Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine (168) uygun olarak erkeklerde tütün kullanımının daha yüksek oranda görülmesi ile ilişkilendirilmiştir.

Hastaların performans durumlarını belirlemede ve prognozlarını öngörmede kullanılan ölçeklerden biri ECOG performans skorlamasıdır. Zhao ve arkadaşlarının DLBCL'li hastalarda yaptıkları çalışmada ECOG performans skoru arttıkça sağ kalımın düştüğü saptanmıştır (169). Mei ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %61.29'u ECOG 3-4 olarak bildirilirken, Mezger ve arkadaşlarının çalışmasında %61.4'ü ECOG 2 ve üzeri olarak bildirilmiştir (170,171). Hernandez-Ruiz ve arkadaşlarının çalışmasında ise hastaların büyük bir çoğunluğu (%94.7) ECOG 0-2 olarak rapor edilmiştir (158). Çalışmamızın verileri bu bilgiler ile karşılaştırıldığında hastalarımızın performans durumlarının nispeten daha iyi olduğu ayaktan başvuran hastalardan oluştuğu gözlenmektedir, hastaların sadece %38.2'i ECOG 2 ve üzeri olarak skorlanmıştır.

Dünyada ve ülkemizde yapılan birçok çalışmada hastaların başvuru anında ileri evrede olduğu saptanmıştır (147,158,164,172). Çalışmamızda hastaların %81.1'inin evre III-IV hastalığa sahip olduğu gözlenmiş, literatür verileri ile karşılaştırıldığında ortalamanın daha üstünde olduğu bulunmuştur. Bolukbas ve arkadaşlarının Ankara merkezli çalışmasında ise vakaların %89.1'i evre III-IV olarak raporlanmış, bizim çalışmamıza daha benzer sonuçlar izlendiği görülmüştür (149).

Yapılan çalışmalarda IPI skorunun 3 ve üzerinde olma oranının %31 ve %51.7 arasında değiştiği gözlenmiştir (158,167,172). Çalışmamızda IPI skorunun 3 ve üzerinde olma oranı %43.4 olarak bulunmuş olup, literatürle benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Hernandez-Ruiz ve arkadaşlarının Meksika’da retrospektif olarak gerçekleştirdikleri çalışmada NHL tanılı hastaların %87.1’i CHOP benzeri bir rejim almıştır (158). CHOP benzeri rejimlerle tedavi NHL’de en sık kullanılan tedavi rejimi olup, bu durum agresif NHL’li hastalarda Kumar ve arkadaşlarının (173), ilerlemiş hastalıkta Hu ve arkadaşlarının (174) ve agresif T-hücreli lenfomalarda Schmitz ve arkadaşlarının (175) açıklamaları ile örtüşmektedir. Ancak Hernandez-Ruiz ve arkadaşlarının çalışmasında B hücreli NHL’li hastaların yalnızca %74.7’sinin Rituksimab aldığı görülmektedir ki bu sayı diğer bildirilerin ortalamasından daha düşüktür. Oysa Jo ve arkadaşları 2010 yılında B hücreli NHL’lerin sadece %4’ünün CD20 negatif olduğunu, dolayısıyla bu hastaların %96’sında Rituksimab kullanıldığını bildirmişlerdir (176). Muhtemelen Hernandez-Ruiz ve arkadaşlarının çalışmasına dahil edilen klinik merkezler, Rituksimab erişimi olmayan kurumlardan oluşmaktaydı ve bu durum bu ilaçla tedavi edilen hastaların yüzdesinde düşme olarak sonuçlandı. Ülkemizde gerçekleştirilmiş Bolukbas ve arkadaşlarının Ankara merkezli çalışmasında ise vakaların % 79.1’ine R-CHOP, %20,9’una R-DHAP kemoterapi rejimi verilmiştir (149). Çalışmamızda bir hasta hariç (NK/T hücreli lenfoma) geriye kalan hastaların tamamının tedavi protokollerinde Rituksimab yer alırken, hastaların %73.6’ına (n=39) CHOP ve benzeri tedavi verilmiştir (Bkz. Tablo 15). Çalışmamızın verileri literatür bilgileri ile uyumluluk göstermektedir.

Vargo ve arkadaşlarının 2015 yılında erken evre DLBCL’de tedavi seçimi ve sağkalım sonuçları üzerine yaptıkları çalışmada, kemoterapi artı konsolidatif radyoterapi alan hastaların oranının 2000’de %47’den 2012’de %32’ye önemli ölçüde düştüğünü ve hatta kombine modalite tedavisinin terk edilerek tek başına kemoterapi rejimine geçilmesinin hasta sağkalımını olumsuz etkileyebileceği bildirilmiştir (177). Benzer şekilde Zimmermann ve arkadaşları 2016’da radyoterapi kullanımı söz konusu olduğunda 2000 yılından bu yana bir azalma eğilimi olduğunu ve bunun genel ve hastaliksız sağkalımda zararlı bir rol oynayabileceğini bildirmişlerdir (178). Sessiz NHL tipleri içinde benzer bir eğilim bildirilmiştir. ABD’de yapılan FL hastalarıyla

ilgili gözlemsel LymphoCare çalışmasında, 2004-2007 yılları arasında evre I hastalıkta birincil RT'yi savunan uygulama kılavuzlarına rağmen hastaların dörtte birinden daha azının bu tedaviyi gerçekten aldığı bildirilmiştir (179). Hernandez-Ruiz ve arkadaşlarının çalışmasında B hücreli Lenfomaların %31'ine ve T hücreli lenfomaların %46.9'una RT uygulandığı rapor edilmiştir (158). Bolukbas ve arkadaşlarının Ankara merkezli çalışmasında ise vakaların %82.7' sine sadece kemoterapi verilirken, %11.8'ine kemoterapi artı konsolidatif radyoterapi verildiği bildirilmiştir (149). Literatür verileri ile karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda çok daha düşük oranlarda, hastaların sadece %3.8'ine RT verildiği görülmektedir. Aradaki bu ciddi farkın hastaların merkezimize ileri evre ve yaygın hastalıkla başvurmuş olmaları nedeni ile kaynaklanmış olduğunu düşünmekteyiz.

Bunların haricinde hastaların %13.2'ine otolog kök hücre nakli yapılmış, %22.7'ine SSS profilaksisi (National Comprehensive Cancer Network sinir sistemi risk skorlamasına göre) verilmiştir. Hastaların %59'u (n=27), birinci basamak tedavi sonrasında remisyona girmiştir. Bununla birlikte, %20.8'inde (n=11), takiplerinin herhangi bir aşamasında lenfomalarının nüks ettiği tespit edilmiştir. Hastaların %20.8'i (n=11) tedavi altında vefat etmiştir. Tedavi altında vefat eden hastaların ölüm nedenleri incelendiğinde 8'inin pnömoni ve nötropenik ateş, birinin kolon perforasyonu, birinin travma sonrası SAK (subaraknoid kanama), bir diğerinin ise MI (miyokard infarktüsü) sebebi ile vefat ettiği tespit edilmiştir. Bulgularımız Adıyaman ve arkadaşlarının (167) çalışmasında da tedavi altında gözlenen yan etkilerle benzerlik göstermekle birlikte benzer nüks oranlarına da sahiptir.

Kanser ve inflamasyon arasındaki ilişki ilk olarak 19. yüzyılda Virchow tarafından keşfedildiğinden bu yana çeşitli biyobelirteçler üzerinde yapılan kapsamlı analizlerle inflamasyonun tümör oluşumuna, tümör progresyonuna ve metastazına aracılık etmedeki rolü doğrulanmıştır (180–182). Günümüzde çeşitli inflamatuvar biyobelirteçlerin tümör evresi, immünoterapiye direnç ve prognoz üzerine etkileri kanser çalışmalarında hala popülerliğini korumaktadır. Yaklaşık 30 yıl kadar önce literatüre giren PTX3'te bunlardan biridir. Pentraxin süper ailesine ait 381 amino asit uzunluğundaki PTX3, uzun pentreaxinlerin prototipidir ve önemli bir inflamatuvar mediatörü olması sebebi ile son zamanlarda çeşitli kanser çalışmalarında yer almıştır (183).

Yapılan birçok çalışma PTX3'ün bir onkosupresör olarak hareket edebileceğini ve kanser tedavisinde olası terapötik etkilere sahip olabileceğini düşündürmektedir. Margheri ve arkadaşları tarafından 2009 yılında yapılan bir çalışmada, PTX3'ün overekspresyonunun FGF2'nin etkisini nötralize ederek insan meme karsinom hücrelerinde in vivo ve in vitro olarak anjiyojenik aktiviteyi azalttığı gösterilmiştir (184). Ronca ve arkadaşlarının hem insan hem de fare melanom hücrelerinde yaptıkları çalışmada PTX3'ün; FGF2 ile indüklenen epitelyal-mezenkimal geçişi ve FGF2 aracılı tümöral hücre proliferasyonunu ve anjiyogenezi inhibe ettiği, böylelikle metastatik potansiyeli önlediği gösterilmiştir (185). Benzer şekilde Basile ve arkadaşlarının çalışmasında, PTX3 multiple miyelomda FGF2'e yüksek afinite ve seçicilik ile bağlanarak antianjiyojenik etki göstermiştir. Ayrıca kemik iliği kaynaklı plazma hücreleri ve endotelial hücreler arasındaki iletişimi bozarak multipl miyelom hücreleri üzerinde sitotoksik etki gösterdiği de bu çalışmada belirtilmiştir (186). Öte yandan Hsiao ve arkadaşlarının 2022'de yayınladıkları çalışmada PTX3'ün over ekspresyonu, triple negatif meme kanserinde daha kötü prognostik özellikler ve azalmış sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (187). Bu ters etkinin sebebi, PTX3'ün C-terminalinin CD44 ile etkileşime girerek bu reseptör için yüksek afinite göstermesi ve meme kanseri hücrelerinde metastaza yol açan NF- κ B sinyal yollarını aktive etmesi ile açıklanmıştır. Farklı sinyal yolları üzerinden etki etmesi sonucu olarak aslında PTX3'ün hem pro- hem de antitümör fonksiyonlarının olduğu, onkogeneizde ikili işlev gördüğü söylenebilir. Nitekim Kondo ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada bu bulguları destekler niteliktedir. Bu çalışmanın sonuçları pentraxin ailesi üyelerinin, özellikle de PTX3'ün yüksek seviyelerinin pankreas karsinomu hastalarında kötü prognozla ilişkili olduğuna dair güçlü kanıtlar sunmaktadır (188).

Çalışmaya başlarken literatür taraması aşamasında PTX3 ile ilgili yapılmış hematolojik çalışmaların daha çok çeşitli inflamasyon ve miyeloproliferatif hastalıklar (189–192) üzerinde yoğunlaştığı gözlenmiştir. NHL hastaları üzerinde yapılan çalışma sayısının oldukça kısıtlı olması bizim hasta popülasyonumuzu seçmemizde belirleyici rol oynamıştır. Carreras ve arkadaşlarının 2022'de yaptıkları DLBCL tanılı 132 vakayı dahil ettikleri çalışmada yüksek PTX3 ekspresyonu, DLBCL'de kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca genel sağkalımın çok değişkenli bir analizinde, PTX3 ve IPI çalışmadaki en alakalı değişkenler olarak tanımlanmıştır (193). Elde edilen bu

sonuçlarla Carreras ve arkadaşlarının çalışması hematolojik malignitelerde PTX3'ün kötü prognoz ile ilişkisini gösteren ilk çalışma özelliği taşımaktadır. Zhou ve arkadaşlarının NK/T hücreli lenfoma tanılı hastalar üzerinde yaptıkları çalışmanın ELISA testi sonuçlarına göre, NK/T hücreli lenfoma tanılı hastaların normal kontrollere göre daha yüksek serum PTX3 seviyelerine sahip olduğu gözlenmiştir. Ayrıca tedaviye duyarlı NK/T hücreli lenfoma hastalarında tedavi sonrası PTX3 serum düzeylerinin belirgin şekilde düştüğü ($p<0.001$), tedaviye dirençli hastalarda ise anlamlı bir değişiklik gözlenmediği ($p>0.05$) bildirilmiştir (194). Çalışmamız sonuçlarında ise Zhou ve arkadaşlarının bulgularına tezat oluşturacak şekilde hasta grubunda tedavi öncesi serum PTX3 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük gelmiştir. Fakat hastaların tedavi sonrası serum PTX3 düzeyleri çalışmamızda ölçülmediği için tedavi sonrası serum düzeyleri arasında karşılaştırma yapılamamıştır. Bununla birlikte literatürdeki çalışma sayısının kısıtlılığı sebebi ile NHL'li hastalarda PTX3 düzeyi ile ilgili net bir cut-off değerine de ulaşılammıştır. Juutilainen ve arkadaşlarının yaptıkları hematolojik hastalarda nötropenik ateş komplikasyonlarını öngörmeye PTX3 cut-off seviyelerini değerlendirmeyi amaçlayan çalışmaya 32 AML ve 36 NHL hastası dahil edilmiş, PTX3 seviyesi hem altta yatan malignite hem de komplikasyonların varlığı ile ilişkili bulunmuştur. En yüksek seviye, komplike febril nötropeni seyri olan NHL hastalarında ve en düşük seviye, komplike olmayan AML hastalarında raporlanmıştır. NHL'li hastalarda ($115 \mu\text{g/L}$) AML'li hastalara ($11.5 \mu\text{g/L}$) kıyasla komplikasyonları öngörmek için PTX3'ün cut-off değerini on kat daha yüksek olarak bulmuşlardır (195). Fakat bu çalışma farklı hematolojik malignite tanısı olan ve febril nötropeni gelişen hastalar üzerinde yapılmış olduğundan bizim çalışmamızın verileri ile karşılaştırılmasının yanıltıcı olacağı düşünülmüştür.

2023'te yayınlanan, Hidman ve arkadaşlarının indolent NHL hastalarında yaptıkları çalışmanın bulguları ise bizlere çok daha farklı sonuçlar vermektedir. Hidman ve arkadaşları ilk olarak hastaları semptomatik olan 35 hasta ve asemptomatik olan 41 hasta olarak ayırdıktan sonra çalışmanın verilerini 62 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. İki lenfoma grubu ve kontrolleri karşılaştırıldığında PTX3'ün plazma seviyelerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır (196). Yine 2023'te yayınlanan Larsson'un çalışmasında CLL hasta grubundan alınan serum ve plazma örneklerinde GDF15, galektin 3 ve PTX3 gibi önerilen 11 kardiyovasküler biyobelirteç analiz

edilmiş ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda CRP ve PTX3 seviyeleri iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (197).

Çalışmamızda PTX3 düzeyleri hasta ve kontrol grup arasında karşılaştırıldığında, 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$). Kontrol grubuna kıyasla NHL hasta grubunda PTX3 seviyeleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur; NHL hasta grubu ortalama PTX3 seviyesi 4.45 ± 5.01 ng/ml, kontrol grubu ortalama PTX3 seviyesi 9.96 ± 6.97 ng/ml olarak hesaplanmıştır. Serum PTX3 seviyelerini ELİSA yöntemi ile belirleyerek kontrol gruplarıyla karşılaştıran akademik yayınlar incelendiğinde; çalışmamız mevcut verilerden farklı sonuçlar elde etmiştir. Hidman ve arkadaşlarının indolent NHL hastalarında yaptıkları çalışmada (196) ve Larsson'un CLL hastalarında yaptığı çalışmada (197) PTX3 seviyeleri iki grup arasında anlamlı farklılık göstermezken, Zhou ve arkadaşlarının NK/T hücreli lenfoma tanılı hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada (194) serum PTX3 seviyeleri hasta grubunda bizim çalışmamıza zıt olarak daha yüksek olarak bulunmuştur. Ayrıca Yamasaki ve arkadaşlarının sağlıklı popülasyondaki serum PTX3 seviyelerini belirlemek için 1749 sağlıklı Japon katılımcıdan oluşan çalışmalarında, PTX3'ün normal plazma konsantrasyonu erkeklerde 2.13 ± 1.19 ng/ml ve kadınlarda 2.41 ± 1.27 ng/ml olarak bildirilmiştir (101). Bizim çalışmamızın kontrol grubunda yer alan sağlıklı bireylerden daha düşük değerler bildirilmiştir ancak burada bildirilen normal PTX3 seviyelerinin yalnızca Asya popülasyonları için geçerli olabileceğini ve Batı veya Avrupa popülasyonlarında normal PTX3 seviyelerini belirlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu not düşmek önemlidir.

Bununla birlikte Yamasaki ve arkadaşları sağlıklı bireylerde PTX3 düzeylerinin cinsiyet, yaş, VKİ, lipid profili ve kan şekeri ile ilişkili olduğunu; PTX3 düzeylerinin erkeklerde kadınlardan daha düşük ve plazma PTX3 seviyelerinin erkeklerde yaşla birlikte yükselirken kadınlarda yaşla birlikte değişmediğini yaptıkları çalışmada göstermişlerdir (101). Bizim çalışmamızda ise hasta ve kontrol gruplarında PTX3 düzeyleri değerlendirildiğinde, grupların kendi içinde yaşa ve cinsiyete göre anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Çalışmamızda NHL hasta grubunda PTX3 seviyesi ile PET/CT'de ölçülen SUVmax ($r=0.313$ $p=0.023<0.05$) değeri arasında pozitif yönlü istatistiksel anlamda

zayıf bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca NHL hasta grubunda Bulky kitle varlığında serum PTX3 seviyesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek çıkmıştır ($p=0.027<0.05$). Ölçülen serum PTX3 ortalama değeri Bulky kitle bulunan hastalarda 9 ± 8.49 ng/ml olarak hesaplanırken, bulunmayan hastalarda 3.76 ± 3.96 ng/ml olarak hesaplanmıştır. Genel hasta popülasyonunda ölçülen serum PTX3 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük çıkarken, Bulky kitle varlığında hastalarda PTX3 seviyelerinin arttığı gözlenmiştir. Bu veriyle korele olarak PET/CT’de ölçülen SUVmax değerlerinde de bir artış gerçekleşmiş gibi durmaktadır. Bu artışın sebebi PTX3’ün uygun proinflatuar stimülasyona yanıt olarak monositler, endotel hücreleri ve fibroblastlar dahil olmak üzere çeşitli stromal ve miyeloid hücreler tarafından lokal olarak üretilmesinden (91) kaynaklanmış olabileceği gibi kesin bir şey söyleyebilmek için ileri araştırmalara ihtiyaç var gibi durmaktadır. Literatürde vaskülitler üzerinde PTX3 ve SUVmax’ın değerlendirildiği kısıtlı sayıda yayın bulunsa da (198,199) onların sonuçları da hala tartışmalıdır.

Farklı bir açıdan bakılacak olunursa, Li ve arkadaşları (200) yaptıkları bir çalışmada SUVmax ve Ki67’nin NHL’nin malign derecesinin klinik tanısında belirli bir değere sahip olduğunu ifade etmişler, NHL’de SUVmax ve Ki67 ifadesini pozitif ilişkili bulmuşlardır. Çalışmamızda NHL hasta grubunda PTX3 seviyesi ile SUVmax ($r=0.313$ $p=0.023<0.05$) değeri arasında pozitif yönlü istatistiksel anlamda zayıf bir ilişki bulunurken, Ki67 ifadesi ile PTX3 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). Bu konunun daha fazla araştırılmaya ihtiyacı vardır.

PTX3’ün yüksek ifadesinin Hsiao ve arkadaşlarının (187) triple negatif meme kanserinde, Kondo ve arkadaşlarının (188) pankreas karsinomunda, Carreras ve arkadaşlarının (193) DLBCL’de, Zhou ve arkadaşlarının (194) NK/T hücreli lenfomada, Juutilainen ve arkadaşlarının (195) NHL ve AML hastalarında daha kötü prognostik özellikler ile ilişkilendirilmiş sonuçlarına karşın bizim çalışmamızda hastaların tanı anındaki ECOG performans değerlendirmeleri, Ann-Arbor evreleme özellikleri, IPI skorları, birinci basamak tedavi sonrası remisyon durumları, genel remisyon/nüks durumları ve mevcut yaşam durumları ile serum PTX3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Serum PTX3 düzeylerinin NHL’de prognozu öngörmede etkisiz olduğunu çalışmamızda göstermiş

olmakla beraber daha geniş hasta popülasyonlarında randomize çalışmaların yapılmasında fayda vardır.

Anjiyogenez ve lenfanjiyogenez, NHL'lerde dahil olmak üzere malign hematopoetik neoplazmların canlılığını sürdürmesinde, büyümesinde ve çoğalmasında oldukça kritik rol almaktadır. bFGF olarak da bilinen FGF2, anjiyogenezde görev alan önemli faktörlerden biridir. Endotelial hücre proliferasyonunu artırarak, migrasyonu uyararak ve anjiyogenezi teşvik ederek vasküler yanıtlarda önemli bir rol oynamaktadır ve bu sebeple NHL dahil olmak üzere birçok hematolojik malignitelerle ilgili çalışmalarda araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Örneğin; Gruber ve arkadaşları kronik B hücreli lösemi türü olan hairy cell lösemide, malign hücrelerin FGF2 eksprese ettiğini ve bunun da kemoterapiye direnç ve malign hücrelerin hayatta kalmasına aracılık edebileceğini göstermiştir (201). Ayrıca daha önceden yapılan bazı çalışmalarda kanser hastalarındaki FGF2 serum düzeyleri sağlıklı gönüllülerdekilerle karşılaştırılmış ve ELISA ile ölçülen serumlardaki FGF2 ekspresyonu, sağlıklı donörlere kıyasla kanser hastalarında anlamlı bir şekilde yüksek çıkmıştır. Özellikle endometrial, kolorektal, özofagus, baş ve boyun, karaciğer, böbrek ve testis kanserlerinde serum FGF2 seviyeleri ile tümör evresi, boyutu ve metastazı arasında anlamlı korelasyonlar bildirilmiştir. Bununla birlikte, mesane, meme, akciğer ve prostat kanserlerinde artmış serum FGF2 seviyeleri ile tümör derecesi arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Lösemi ve lenfoma çalışmalarında ise, artan serum FGF2 seviyeleri ile mikro damar yoğunluğu veya hastalığın evresi arasında bir korelasyon saptanmasada; yüksek serum FGF2 seviyeleri, NHL'de tümör hacmi ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gözlenmiştir (107). Ayrıca Poręba ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada hastalardaki yüksek FGF2 konsantrasyonları tedaviden sonra da değişmemiş ve lenfoma hastalarında daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (202). Yapılan tüm bu çalışmalar ışığında serum FGF2 seviyelerinin bu kanserlerde prognostik öneme sahip olabileceğini ve serum FGF2 seviyelerinin belirlenmesinin, solid ve hematolojik tümörlerden nüks riski yüksek olan hastaları izlemek için bizlere dolaylı, invazif olmayan bir yol sağlayabileceğini düşündürmüştür. Fakat hasta grubu olarak NHL seçilip literatür taraması yapıldığında birbirinden farklı sonuçlar elde eden yayınlarla karşılaştık. Menzel ve arkadaşlarının çalışmasında, CLL'deki yüksek hücre içi FGF2 seviyeleri hastalık evresi ile

korelasyon göstermiş ve fludarabine direnç ile ilişkilendirilmiştir (203). Salven ve arkadaşları yayınladıkları farklı çalışmalarda anjiyojenik büyüme faktörleri VEGF ve FGF2'nin yüksek ifadelerinin, NHL'de kötü genel sağkalım ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (204–206). Salven ve arkadaşlarının VEGF ve FGF2'nin serum konsantrasyonlarının, NHL tanısı konulmuş 200 hastanın sağkalımı üzerindeki birleşik etkisini inceledikleri çalışmada; NHL'li hastalarda daha yüksek serum FGF2 düzeylerinin saptandığını bildirmişlerdir. Ancak, bu çalışmada farklı histolojik alt tiplerle başvuran hastalar arasında FGF2 seviyelerinde anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Yine benzer şekilde düşük dereceli lenfoma ile orta veya yüksek dereceli lenfoma hastaları arasında serum FGF2 konsantrasyonlarında anlamlı fark bulunmamıştır. Tedavi öncesi FGF2 düzeyi ile tanı yaşı, Ann Arbor evresi, histolojik derece, ektranodal tümör bölgelerinin sayısı, B semptomlarının varlığı, hastaların lenfoma tedavisine verdiği yanıtlar arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. FGF2 ve serum LDH düzeyleri arasında oldukça zayıf bir pozitif ilişki saptanırken, artmış trombosit sayısı arasında kuvvetli bir ilişki saptanmış ancak lökosit sayısı ile ilişki bulunmamıştır. Tanı sırasında daha yüksek FGF2 düzeylerine sahip olan hastaların, düşük olanlara kıyasla daha kötü genel sağkalım oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir. Daha yüksek FGF2 seviyeleri daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmiş olsa da IPI ile arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (206).

Salven ve arkadaşlarının çalışmasının aksine, Pazgal ve arkadaşlarının çalışması tedavi öncesi serum FGF2 seviyesi ile kötü genel sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır. FGF2 ekspresyonu ile NHL arasındaki ilişkiyi inceleyen Pazgal ve arkadaşlarının çalışmasında, immünohistokimyasal incelemede NHL numunelerinin FGF2 ve FGFR-1'i eksprese ettiği ve bu ekspresyonun kötü hasta sonuçları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çalışma verileri detaylı incelendiğinde yaş, cinsiyet, LDH seviyesi, NHL derecesi, histolojik tip, hastalığın evresi, IPI skoru, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile serum FGF2 konsantrasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Daha ilgi çekici olarak FGF2 boyanması ile serum FGF2 seviyeleri veya mikrodamar sayısı arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Tanı anındaki ve tedavi sonrası serum FGF2 düzeyi arasında bir korelasyon olmadığı gibi, tedaviye yanıt veren veya vermeyen hastalarda FGF2 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik ya da spesifik bir eğilimde bulunmamıştır. Buna karşın Bulky kitlesi olan

hastalarda anlamlı olarak serum FGF2 düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (164).

Alshenawy'nin 2010 yılında yayınlanan çalışmasında Ki67 ile ölçülen tümörün proliferasyonu ve agresifliği ile FGF2 arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Ayrıca bu sonuçlar CD34 ile ölçülen mikrodamar yoğunluğundaki stromal artışa da yansımıştır (207). Fakat Pazgal ve arkadaşlarının çalışmasında mikrodamar sayısı ile FGF2 ekspresyonu, reseptörünün ekspresyonu veya hasta sağkalımı ile ilişkisi bulunmamıştır. Yine Fukushima ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarında, Pazgal ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde mikrodamar sayısı ile FGF2 eksprese eden hücreler arasında ilişki saptanmadığı yönünde bulunmuştur (208).

Fang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, FGF2'nin serum konsantrasyonları düşük sağ kalım oranları ile ilişkilendirilmiştir. Ancak en yüksek öngörü gücü serum angiogenin, VEGF ve FGF2 tek bir kombine parametre olarak kullanıldığında elde edilmiştir. Serum angiogenin, VEGF ve FGF2 tek değişkenli sağkalım analizlerinde sonucu öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı bir güce sahip olmuş olsalar da, hiçbiri tek başına ROC analizlerinde 5 yıllık genel sağkalım süresini etkili bir şekilde sınıflandıramamıştır (209).

Bir farklı çalışma sonucu da Fukushima ve arkadaşlarının çalışmasında gözlenmiştir. Araştırmacılar, FGF2 ekspresyonunu fibrozis göstermeyen NHL hastalarında nadiren tespit etmişlerdir. Bu nedenle, FGF2 malign lenfomada anjiyogenezi değil, esas olarak fibrogenezi uyarıyor olabilir şeklinde bir hipotez ortaya atılmıştır (210).

Ho ve arkadaşlarının kemik iliği tutulumu olan 27 NHL hastasının kemik iliği biyopsi materyallerinin immünohistokimyasal incelemesine dayanan çalışmalarında ise, 27 hastadan sadece 2'si (biri MCL, diğeri DLBCL) FGF2 boyaması özelliği göstermiştir. Oysa aynı hasta grubunda high grade lenfoma tiplerinde belirgin VEGF boyaması özelliği gözlenmekteydi (211).

Bellamy ve arkadaşları da polimeraz zincir reaksiyonu yöntemini kullanarak 12 insan hematolojik hücre hattında FGF2 ve VEGF'yi saptamışlar ve VEGF'nin tüm hücre dizilerinde gözlendiğini ancak hücre dizilerinin sadece %50'inde FGF2'nin gözlendiğini saptamışlardır (212).

Son olarak Wróbel ve arkadaşlarının yaptıkları 78 NHL tanılı hasta ve 122 sağlıklı katılımcıdan oluşan çalışmada; iki proanjiyojenik faktörü (VEGF ve FGF2) kodlayan genler içinde yer alan polimorfik varyantların varlığının, NHL hastalarında hastalığa yatkınlık ve hastalığın ilerlemesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada hastalığın agresif histolojik alt tipine sahip NHL hastalarında bFGF -921G varyantı, hastalığın sessiz formları olan hastalar ve kontrol grubuna kıyasla daha sık saptanmıştır. Ancak çalışmaya dahil edilen grupların FGF2 serum seviyeleri bilinmediğinden, polimorfizm ve genlerin ekspresyonu arasındaki ilişkide bilinmemektedir (213).

Çalışmamızda serum FGF2 düzeyleri hasta ve kontrol grup arasında karşılaştırıldığında, 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$). Kontrol grubuna kıyasla NHL hasta grubunda serum FGF2 seviyeleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur; NHL hasta grubu ortalama FGF2 seviyesi 258.12 ± 220.59 ng/L, kontrol grubu ortalama FGF2 seviyesi 455.66 ± 284.7 ng/L olarak hesaplanmıştır. Hasta ve kontrol gruplarında serum FGF2 düzeyleri değerlendirildiğinde ise grupların kendi içinde yaşa ve cinsiyete göre anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Çalışmamıza benzer şekilde ELİSA yöntemi ile serum FGF2 düzeylerinin belirlendiği Giles ve arkadaşlarının (214) çalışmalarıyla Salven ve arkadaşlarının (206) çalışmalarına kıyaslandığında, onların sonuçlarına ters olarak hasta grubunda ölçülen kantitatif FGF2 serum değerleri daha düşük bulunmuştur. Yine Poręba ve arkadaşları (202) ELİSA yöntemini kullanarak gerçekleştirdikleri çalışmada lenfoma hastalarının tedavi öncesi ve sonrası serum FGF2 düzeylerinin yüksek ifadesinin sebat ettiğini bildirmiş olsalar da bizim elde ettiğimiz sonuçlar tam tersini söylemektedir. Buna ek olarak Poręba ve arkadaşları (202) ELİSA yöntemini kullanarak gerçekleştirdikleri çalışmada lenfoma hastalarının tedavi öncesi ve sonrası serum FGF2 düzeylerinin yüksek ifadesinin sebat ettiğini, ve bu ifadenin kötü prognoz ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda hastaların tanı anındaki ECOG performans değerlendirmeleri, Ann-Arbor evreleme özellikleri, IPI skorları, birinci basamak tedavi sonrası remisyon durumları, genel remisyon/nüks durumları ve mevcut yaşam durumları ile serum FGF2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Ann-Arbor evreleme özellikleri ile FGF2 arasındaki

ilişki Menzel (203), Salven (206), Pazgal ve arkadaşlarının (164) çalışması ile uyumludur. Salven ve arkadaşları (206) NHL'li hastalarda daha yüksek serum FGF2 düzeylerinin düşük olanlara kıyasla daha kötü genel sağkalım oranları ile ilişkili olduğunu bildirmiş olsalar da, çalışmalarında FGF2 düzeyleri ile IPI arasında bizim çalışmamızda olduğu gibi anlamlı ilişki bulunmamıştır. Serum FGF2 düzeylerinin NHL'de prognozu öngörmeye etkisiz olduğunu çalışmamızda göstermiş olmakla beraber daha kesin sonuçlar elde edebilmek adına geniş hasta popülasyonlarında randomize çalışmaların tekrarlanması fayda vardır.

Çalışmamızda Salven ve arkadaşları (206)'nın aksine ancak Pazgal ve arkadaşları (164)'na benzer şekilde FGF2 seviyesi ile LDH seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Salven ve arkadaşları (206) FGF2 ile artmış trombosit sayısı arasında kuvvetli bir ilişki saptarken lökosit sayısı ile ilişki bulmamışlardır. Bizim çalışmamızda ise FGF2'nin hem trombosit hemde WBC ile anlamlı ilişkisi bulunmamıştır ($p>0.05$).

Çalışmamızda NHL hasta grubunda PTX3 seviyesi ile PET/CT'de ölçülen SUVmax ($r=0.313$ $p=0.023<0.05$) değeri ve Bulky kitle ($p=0.027<0.05$) arasında pozitif yönlü istatistiksel anlamda bir ilişki saptanırken, FGF2 seviyesi ile PET/CT'de ölçülen SUVmax değeri, Ki67 ifadesi ve Bulky kitle varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Buna karşın Pazgal ve arkadaşları(164) Bulky kitlesi olan hastalarda anlamlı olarak serum FGF2 düzeylerini daha yüksek olarak tespit etmişler, Alshenawy (207) ise Ki67 ile ölçülen tümörün proliferasyonu ve agresifliği ile FGF2 arasında pozitif bir korelasyon saptamıştır.

TSG6 ekspresyonu, çeşitli proinflamatuvar araçlara ve büyüme faktörlerine yanıt olarak birçok hücre tipinde upregüle edilmektedir. Bu protein, çeşitli inflamatuvar hastalık durumlarında (romatoid artrit vb.) ve ovulasyon gibi inflamasyon benzeri süreçlerde tespit edilmektedir ve sıklıkla ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesi ile ilişkilendirilmektedir. TSG6'nın çeşitli inflamasyon ve artrit modellerinde antiinflamatuvar ve kondroprotektif etkileri vardır, bu da inflamatuvar yanıtı azaltabilen negatif bir feedback mekanizmasının bir bileşeni olduğunu düşündürmektedir (131).

Tan ve arkadaşları; periprostetik meme kapsüllerinde HA, IαI ve TSG6 düzeylerini belirlemiş, kontrakte kapsüllerde azalmış serbest HA seviyeleri ve TSG6 ekspresyonu saptamışlardır. TSG6 ekspresyon düzeyleri ile kapsül kontraktürünün şiddeti arasındaki negatif korelasyon saptanması üzerine TSG6'nın doku koruyucu özelliğini vurgulamışlardır (215).

Zhang ve arkadaşları ise HA çapraz bağlanmasının meme kanserindeki inhibitör rolünü göstererek TSG6'nın maligniteler üzerindeki rolüne dikkat çekmişlerdir. Hatta TSG6 ekspresyonunun yeniden düzenlenip HA çapraz bağlanmasının eski haline getirmesiyle meme kanseri tedavisinde yeni potansiyel bir seçenek olabileceğini göstermişlerdir (138).

Ancak yapılan çalışmalarda çoğunlukla antiinflamatuvar ve doku koruyucu özellikler sergilemekle birlikte bazen bu proteinin hastalık patolojisinde de rol alabileceği gözlenmiştir. Martin ve arkadaşları, TSG6 aracılı IαI HC5'in HA'ya transferinin, insan akciğer fibroblastlarının α -SMA eksprese eden miyofibroblastlara TGF- β bağımlı farklılaşmasını kolaylaştırdığını ve TSG6'nın akciğer fibrozisinde rol oynadığını ileri sürmüşlerdir (139).

Pankreatik kanser mikroçevresi; pankreatik stellat hücreleri, HA ve tip 1 kollajeni içeren yüksek oranda dezmozoplastik ve fibrotik stromadan oluşmaktadır. Pankreatik stellat hücrelerinin de dahil olduğu bu stroma bileşenlerinin tümör hücresi büyümesi, migrasyon ve invazyon ile ilişkili olduğu yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (216,217). PTX3, HA ve TSG6'nın birlikte değerlendirildiği pankreas duktal adenokarsinom hastalarından alınan doku örneklerinin incelendiği Goulart ve arkadaşlarının çalışması da, bu bulguları destekler niteliktedir. Elde edilen verilere göre PTX3'ün TSG6 ile birlikte HA'ı organize ettiği, stellat ve kanser hücrelerinin invazyonunu kolaylaştırdığı ifade edilmiştir (218).

Farklı bir görüşte Savage ve arkadaşlarından gelmiştir. Mediastinal büyük B hücreli lenfoma (MLBCL), genç kadın hastalarda karakteristik olarak lokalize tümörler olarak ortaya çıkan, yakın zamanda tanımlanmış DLBCL alt tipidir. Primer MLBCL klinik seyri sırasında sıklıkla skleroz sergilemektedir ve bu durum hücre dışı matris bileşenlerinin hastalıktaki potansiyel rolünün altını çizmektedir. Nitekim

Savage ve arkadaşları bu hipoteze uyumlu olarak, MLBCL'lerin daha yüksek seviyede TSG6 eksprese ettiklerini göstermişlerdir (219).

Çalışmamızda serum TSG6 düzeyleri hasta ve kontrol grup arasında karşılaştırıldığında, 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$). Kontrol grubuna kıyasla NHL hasta grubunda serum TSG6 seviyeleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur; NHL hasta grubu ortalama TSG6 seviyesi 459.91 ± 431.31 ng/L, kontrol grubu ortalama TSG6 seviyesi 1055.87 ± 635.87 ng/L olarak hesaplanmıştır. Hasta ve kontrol gruplarında serum TSG6 düzeyleri değerlendirildiğinde ise grupların kendi içinde yaşa ve cinsiyete göre anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Savage ve arkadaşları (219) çalışmalarında MLBCL'lerin daha yüksek seviyede TSG6 eksprese ettiklerini bildirmişlerdir. Ancak onların çalışması hastaların tanı aldıkları biyopsi materyallerinin immünohistokimyasal yöntem ile incelenmesine dayanmakta iken, bizim çalışmamız ELISA yöntemi ile proteinlerin serum düzeylerinin belirlenmesine dayanmaktadır. Mevcut 2 çalışmada kullanılan ölçüm metotlarının farklılığı sebebi ile tam bir karşılaştırma yapmak yanıltıcı olabilir.

Çalışmamızda NHL hasta grubunda PTX3 seviyesi ile PET/CT'de ölçülen SUVmax ($r=0.313$ $p=0.023<0.05$) değeri arasında pozitif yönlü istatistiksel anlamda bir ilişki saptanırken, TSG6 ölçümü ile istatistiksel anlamda bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Bununla birlikte PTX3'e benzer şekilde Bulky kitle varlığı ile ($p=0.002<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bulky bulunan hastalarda TSG6 ölçümü daha yüksek ölçülmüştür (818.9). Ayrıca NHL hasta grubunda TSG6 ölçümü ile WBC ($r=-0.303$ $p=0.028<0.05$) ve neut ($r=-0.293$ $p=0.033<0.05$) ölçümleri arasında negatif yönlü istatistiksel anlamlı ancak zayıf bir ilişki bulunmuştur.

Bunlara ek olarak çalışmamızda hastaların tanı anındaki ECOG performans değerlendirmeleri, Ann-Arbor evreleme özellikleri, IPI skorları, birinci basamak tedavi sonrası remisyon durumları, genel remisyon/nüks durumları ve mevcut yaşam durumları ile serum TSG6 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Serum TSG6 düzeylerinin NHL'de prognozu öngörmede etkisiz olduğunu çalışmamızda göstermiş olmakla beraber daha kesin sonuçlar elde

edebilmek adına geniş hasta popölasyonlarında randomize çalışmaların tekrarlanması fayda vardır. Literatür taramamızda, Savage ve arkadaşlarının küçük bir lenfoma grubu üzerinde yaptıkları çalışma haricinde TSG6 ve hematolojik malignitelerle ilgili başka bir yayına rastlamadık. TSG6'nın malign hastalıklar üzerindeki rolü hala tam olarak anlaşılamamıştır ve bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Üstelik TSG6'nın hematolojik malignitelerle ilişkisi üzerine yapılan çalışmaların sayısı oldukça sınırlıdır ve mevcut literatürde bu konuda çok az sayıda makale bulunmaktadır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

53 NHL ve 34 sağlıklı bireyden oluşan toplamda 87 kişinin dahil edildiği çalışmada hastaların yaş aralığı 34 ve 86 yıl arasında değişmekle beraber yaş ortalaması 61.89 ± 13.19 yıl olarak hesaplanmıştır. Hastaların %58.5'i (n=31) erkek, %41.5'i (n=22) kadınlardan oluşmaktadır. NHL'nin histolojik alt tiplerinin dağılımına bakıldığında DLBCL, %64.2 (n=34) görülme sıklığı ile hastalar arasında en sık görülen histopatolojik alt tip olmuştur. Diğer histolojik alt tipler sıklık sırasıyla FL (%17), MCL (%13.2), MZL (%3.8) ve ektranodal NK/T hücreli lenfoma (%1.9) olarak tespit edilmiştir.

ELISA yöntemi ile belirlenen serum PTX3, FGF2 ve TSG6 düzeyleri hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında, 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.001$). Kontrol grubuna kıyasla NHL hasta grubunda PTX3, FGF2 ve TSG6 seviyeleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. NHL hasta grubu ortalama PTX3 seviyesi 4.45 ± 5.01 ng/ml, kontrol grubu ortalama PTX3 seviyesi 9.96 ± 6.97 ng/ml, NHL hasta grubu ortalama FGF2 seviyesi 258.12 ± 220.59 ng/L, kontrol grubu ortalama FGF2 seviyesi 455.66 ± 284.7 ng/L, NHL hasta grubu ortalama TSG6 seviyesi 459.91 ± 431.31 ng/L, kontrol grubu ortalama TSG6 seviyesi 1055.87 ± 635.87 ng/L olarak hesaplanmıştır. Bununla birlikte hastaların tanı anındaki ECOG performans değerlendirmeleri, Ann-Arbor evreleme özellikleri, IPI skorları, mevcut yaşam durumları, tedavi sonrası remisyon durumları ile serum PTX3, FGF2 ve TSG6 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Sonuç olarak serum PTX3, FGF2 ve TSG6 düzeylerinin NHL'de prognozu öngörmede etkisiz ancak hastalığın etyopatogenezinde rolü olabileceğini bu çalışma üzerinde gösterdik. Bununla beraber etyopatogenezdeki rollerinin ve birbirleri ile ilişkisinin daha iyi aydınlatılabilmesi adına genişletilmiş hasta popülasyonlarında randomize çalışmaların tekrarlanmasına, ayrıca ek moleküler ve genetik düzeyde araştırmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. PTX3, FGF2 ve TSG6'nın gen ekspresyonları ile çeşitli sitokinler arasındaki ilişkilerini açığa çıkarmak, NHL üzerindeki etkilerini anlamak açısından oldukça faydalı olacaktır.

7. KISITLILIKLAR

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar söz konusudur. İlk olarak tek merkezden yürütülen çalışma olması sebebi ile çalışmaya dahil edilen hasta sayısı sınırlıdır ve kısıtlı bir çevreden başvuran hastalardan oluşmaktadır. Kesin bir sonuca varmak ve sonuçları genel topluma ithaf edebilmek için daha büyük örneklem büyüklüğüne sahip özel olarak tasarlanmış çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. İkinci olarak, çalışmamızın mali desteği Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (CÜBAP) tarafından karşılanmıştır. Ancak proje kapsamında mali destek sınırının olması örneklem büyüklüğünü artırmamıza engel olmaktadır.



8. KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–49.
2. Marofi F, Rahman HS, Achmad MH, Sergeevna KN, Suksatan W, Abdelbasset WK, et al. A Deep Insight Into CAR-T Cell Therapy in Non-Hodgkin Lymphoma: Application, Opportunities, and Future Directions. *Front Immunol* [Internet]. 2021 Jun 23 [cited 2023 Apr 11];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34248965/>
3. Sharda E, Patel RS, Juárez-Salcedo LM, Dalia S, Hanna CH, Gruhonjic H, et al. Adverse events of radioimmunotherapy for non-Hodgkin lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Leuk Res* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2023 Apr 11];108. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34052662/>
4. Breviario F, D’Aniello EM, Golay J, Peri G, Bottazzi B, Bairoch A, et al. Interleukin-1-inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component. *Journal of Biological Chemistry*. 1992;267(31):22190–7.
5. Inforzato A, Reading PC, Barbati E, Bottazzi B, Garlanda C, Mantovani A. The “sweet” side of a long pentraxin: how glycosylation affects PTX3 functions in innate immunity and inflammation. *Front Immunol* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2023 Apr 11];3(JAN). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23316195/>
6. Inoue K, Kodama T, Daida H. Pentraxin 3: a novel biomarker for inflammatory cardiovascular disease. *Int J Vasc Med* [Internet]. 2012 [cited 2023 Apr 11];2012. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22347626/>
7. Zhang W, Zhou Y, Li C, Xu S, Li M, Liu W, et al. The Expression and Prognostic Value of FGF2, FGFR3, and FGFBP1 in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Anal Cell Pathol (Amst)* [Internet]. 2020 [cited 2023 Apr 11];2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33381388/>

8. Song MZ, Mao YM, Wu J, Pan HF, Ye QL. Increased circulating basic fibroblast growth factor levels in acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Hematology* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Apr 11];25(1):186–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32441581/>
9. Liu Z, Pei Y, Zeng H, Yang Y, Que M, Xiao Y, et al. Recombinant TSG-6 protein inhibits the growth of capsule fibroblasts in frozen shoulder via suppressing the TGF- β /Smad2 signal pathway. *J Orthop Surg Res* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Apr 11];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34526039/>
10. XU L, ZHANG Y, KUANG Y, FANG H, MA Q. Correlation of plasma TSG-6 with cardiac function, myocardial fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy patients with heart failure. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* [Internet]. 2021 Jul 28 [cited 2023 Apr 11];46(7):689–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34382584/>
11. D'mello KP, Zhao L, Kaser EC, Zhu Z, Xiao H, Wakefield MR, et al. The role of interleukins and the widely studied TNF- α in non-Hodgkin's lymphoma. *Med Oncol* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Apr 11];38(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33835307/>
12. Matasar MJ, Zelenetz AD. Overview of Lymphoma Diagnosis and Management.
13. Eberle FC, Mani H, Jaffe ES. Histopathology of Hodgkin's lymphoma. Vol. 15, *Cancer Journal*. 2009.
14. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol*. 1998;16(8):2780–95.
15. Shankland MB ChB KR, Hancock BW, Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Seminar Non-Hodgkin lymphoma. *www.thelancet.com* [Internet]. 2012 [cited 2023 May 22];380:848–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736>
16. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Seminar Non-Hodgkin lymphoma. *www.thelancet.com* [Internet]. 2017 [cited 2023 May 27];390. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/>

17. De Leval L, Jaffe ES. Lymphoma classification. *Cancer Journal (United States)* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2023 May 27];26(3):176–85. Available from: https://journals.lww.com/journalppo/Fulltext/2020/05000/Lymphoma_Classification.2.aspx
18. Abodunrin FO, Akinyemi OA, Ojo AS, Nasef KE, Haupt T, Oduwole A, et al. Racial Disparities in Survival Among Non-Hodgkin Lymphoma Patients: An Analysis of the SEER Database (2007-2015). *Ogbomoso, NGA 12 Pathology, Houston Methodist Hospital*. 2022;(11).
19. IARC. International Agency for Research on Cancer. 2022. Globocan 2020 - Cancer Today. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>
20. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015 Mar;65(2):87–108.
21. Mafra A, Laversanne M, Gospodarowicz M, Klinger P, De Paula Silva N, Piñeros M, et al. Global patterns of non-Hodgkin lymphoma in 2020. *Int J Cancer*. 2022;151(9).
22. Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: Distributions of the major subtypes differ by geographic locations. *Annals of Oncology*. 1998;9:717–20.
23. Perry AM, Diebold J, Nathwani BN, MacLennan KA, Müller-Hermelink HK, Bast M, et al. Non-hodgkin lymphoma in the developing world: Review of 4539 cases from the international Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. *Haematologica*. 2016;101(10).
24. Baeker Bispo JA, Pinheiro PS, Kobetz EK. Epidemiology and etiology of leukemia and lymphoma. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2020;10(6).
25. Chiu BCH, Hou N. Epidemiology and etiology of non-hodgkin lymphoma. *Cancer Treat Res [Internet]*. 2015 [cited 2023 May 30];165. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25655604/>
26. Isikdogan A, Ayyildiz O, Buyukcelik A, Arslan A, Tiftik N, Buyukbayram H, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in southeast Turkey: clinicopathologic features of 490 cases. *Ann Hematol [Internet]*. 2004 May [cited 2023 May 30];83(5):265–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15060744/>

27. Anderson LA, Gadalla S, Morton LM, Landgren O, Pfeiffer R, Warren JL, et al. Population-based study of autoimmune conditions and the risk of specific lymphoid malignancies. *Int J Cancer*. 2009 Jul 15;125(2):398–405.
28. Anderson LA, Gadalla S, Morton LM, Landgren O, Pfeiffer R, Warren JL, et al. Population-based study of autoimmune conditions and the risk of specific lymphoid malignancies. *Int J Cancer* [Internet]. 2009 Jul 15 [cited 2023 May 30];125(2):398–405. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19365835/>
29. Cerhan JR, Berndt SI, Vijai J, Ghesquières H, McKay J, Wang SS, et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for diffuse large B cell lymphoma. *Nature Genetics* 2014 46:11 [Internet]. 2014 Sep 28 [cited 2023 May 30];46(11):1233–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/ng.3105>
30. Conde L, Halperin E, Akers NK, Brown KM, Smedby KE, Rothman N, et al. Genome-wide association study of follicular lymphoma identifies a risk locus at 6p21.32. *Nature Genetics* 2010 42:8 [Internet]. 2010 Jul 18 [cited 2023 May 30];42(8):661–4. Available from: <https://www.nature.com/articles/ng.626>
31. Eriksson M, Hardell L, Carlberg M, Åkerman M. Pesticide exposure as risk factor for non-Hodgkin lymphoma including histopathological subgroup analysis. *Int J Cancer*. 2008 Oct 1;123(7):1657–63.
32. Zhang Y, Sanjose S De, Bracci PM, Morton LM, Wang R, Brennan P, et al. Personal use of hair dye and the risk of certain subtypes of non-Hodgkin lymphoma. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2008 Jun [cited 2023 May 30];167(11):1321–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18408225/>
33. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Seminar Non-Hodgkin lymphoma. *www.thelancet.com* [Internet]. 2017 [cited 2023 May 30];390. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/>
34. Mafra A, Laversanne | Mathieu, Gospodarowicz M, Klinger P, De N, Silva P, et al. C A N C E R E P I D E M I O L O G Y Global patterns of non-Hodgkin lymphoma in 2020. 2022 [cited 2023 May 30]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.34163>

35. Morton LM, Slager SL, Cerhan JR, Wang SS, Vajdic CM, Skibola CF, et al. Etiologic Heterogeneity Among Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes: The InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr* [Internet]. 2014 [cited 2023 May 30];(48). Available from: <https://academic.oup.com/jncimono/article/2014/48/130/942634>
36. Chiu BCH, Hou N. Epidemiology and etiology of non-hodgkin lymphoma. *Cancer Treat Res* [Internet]. 2015 [cited 2023 May 30];165. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25655604/>
37. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Seminar Non-Hodgkin lymphoma. *www.thelancet.com* [Internet]. 2017 [cited 2023 May 31];390. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/>
38. Colli C, Leinweber B, Müllegger R, Chott A, Kerl H, Cerroni L. Borrelia burgdorferi-associated lymphocytoma cutis: clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular study of 106 cases. *J Cutan Pathol* [Internet]. 2004 Mar [cited 2023 May 31];31(3):232–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14984575/>
39. Ferreri AJM, Govi S, Pasini E, Mappa S, Bertoni F, Zaja F, et al. Chlamydophila psittaci eradication with doxycycline as first-line targeted therapy for ocular adnexae lymphoma: final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 Aug 20 [cited 2023 May 31];30(24):2988–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22802315/>
40. Melenotte C, Million M, Audoly G, Gorse A, Dutronc H, Roland G, et al. B-cell non-Hodgkin lymphoma linked to Coxiella burnetii. *Blood* [Internet]. 2016 Jan 7 [cited 2023 May 31];127(1):113–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26463422/>
41. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Padala SA, Barsouk A, Rawla P. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. Vol. 9, Medical sciences (Basel, Switzerland). 2021.
42. Castillo JJ, Ingham RR, Reagan JL, Furman M, Dalia S, Mitri J. Obesity Is Associated With Increased Relative Risk of Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*

- [Internet]. [cited 2023 May 30];14(2):122–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2013.10.005>
43. Cerhan JR, Berndt SI, Vijai J, Ghesquières H, McKay J, Wang SS, et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for diffuse large B cell lymphoma. *Nat Genet* [Internet]. 2014 Nov 5 [cited 2023 May 30];46(11):1233–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25261932/>
 44. Swerdlow SH, Cook JR. As the world turns, evolving lymphoma classifications-past, present and future ☆. 2019 [cited 2023 May 31]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2019.08.019>
 45. Gvm EA, Y TrB. MALIGNANT LYMPHOMA * A CLCO-PATHOLOGIC SuRVEY OF 6I8 CASES.
 46. Jackson HJr, Parker FJr. Hodgkin's Disease. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM194407132310201> [Internet]. 2009 Dec 4 [cited 2023 May 31];231(2):35–44. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM194407132310201>
 47. Dorfman RF. CLASSIFICATION OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS. *The Lancet*. 1974 Jun 22;303(7869):1295–6.
 48. National Cancer Institute Sponsored Study of Clssifi'cations of Non-Hodgkin's Lymphomas Summary and Description of a Working Formula tion for Clinical Usage. [cited 2023 May 31]; Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142>
 49. Chan JKC, Banks PM, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, et al. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms Proposed by the International Lymphoma Study Group: A Summary Version. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 1995 May 1 [cited 2023 May 31];103(5):543–60. Available from: <https://academic.oup.com/ajcp/article/103/5/543/1755821>
 50. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. Review Series THE UPDATED WHO CLASSIFICATION OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. [cited 2023 May 31]; Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/127/20/2375/1393632/2375.pdf>

51. Li W. Leukemia.
52. Plosker GL, Figgitt DP, Ansell SM. ADIS DRUG EVALUATION Rituximab A Review of its Use in Non-Hodgkin's Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukaemia. *Drugs*. 2003;63(8):803–43.
53. Hoffbrand VA, Steensma DP. Hoffbrand's Essential Haematology. Eight edition. 2020.
54. Blombery P, Bloor A, Linch DC. Non-Hodgkin Lymphoma. Treatment of Cancer, Sixth Edition [Internet]. 2023 Feb 24 [cited 2023 Jun 1];649–78. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559328/>
55. Dias Antunes J, Almeida P, Barreiro I, Gonçalves A. An Atypical Presentation of Non-Hodgkin's Lymphoma.
56. Conlan MG, Bast M, Armitage JO, Weisenburger DD. Bone marrow involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the clinical significance of morphologic discordance between the lymph node and bone marrow. Nebraska Lymphoma Study Group. <https://doi.org/10.1200/JCO1990871163>. 2016 Sep 22;8(7):1163–72.
57. Salmon JS, Thompson MA, Arildsen RC, Greer JP. Non-Hodgkin's Lymphoma Involving the Liver: Clinical and Therapeutic Consideration. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2006 Jan 1;6(4):273–80.
58. Gerstner ER, Batchelor TT. Primary Central Nervous System Lymphoma. *Arch Neurol* [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2023 Jun 2];67(3):291–7. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/799517>
59. Bloom T, Kuzel TM, Querfeld C, Guitart J, Rosen ST. Cutaneous T-cell lymphomas: A review of new discoveries and treatments. *Curr Treat Options Oncol* [Internet]. 2012 Mar 7 [cited 2023 Jun 2];13(1):102–21. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11864-011-0179-8>
60. Shah S, Sreenivasan S, Kancharla P, Khan C, Samhoury Y. Primary Testicular Lymphoma: Single Center Experience. [cited 2023 Jun 2]; Available from: www.iiar-anticancer.org
61. Parissis H. Forty years literature review of primary lung lymphoma. Vol. 6, *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2011.

62. Updatet A G G E D E N D T A G G E D P A, Zanoni L, Bezzi D, Nanni C, Paccagnella A, Farina A, et al. PET/CT in Non-Hodgkin Lymphoma: An Update. 2023 [cited 2023 Jun 4]; Available from: <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2022.11.001>
63. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müeller SP, et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2014 Sep 9 [cited 2023 Jun 4];32(27):3048. Available from: [/pmc/articles/PMC5015423/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25015423/)
64. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(14).
65. Young J, Badgery-Parker T, Dobbins T, Jorgensen M, Gibbs P, Faragher I, et al. Comparison of ECOG/WHO performance status and ASA score as a measure of functional status. *J Pain Symptom Manage*. 2015;49(2).
66. Montalbán C, Díaz-López A, Martín A, Baile M, Sanchez JM, Sancho JM, et al. Differential prognostic impact of GELTAMO-IPI in cell of origin subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma as defined by the Hans algorithm. *Br J Haematol*. 2018;182(4).
67. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, LaCasce AS, Crosby-Thompson A, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. 2014 [cited 2023 Jun 11]; Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/123/6/837/1378523/837.pdf>
68. Öztürk E, Özbalak M, Berk S, Erdoğan I, Avşar E, Dolgun A, et al. Leukemia & Lymphoma Comparison of International Prognostic Index and NCCN-IPI in 324 patients with de novo diffuse large B-cell lymphoma: a multi-center retrospective analysis. [cited 2023 Jun 11]; Available from: <https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1079319>
69. Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2023 update on diagnosis and management. *Am J Hematol* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Jun 11];97(12):1638–51. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.26737>

70. Jain P, Wang M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. *Am J Hematol* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2023 Jun 11];94(6):710–25. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.25487>
71. Intragumtornchai T, Rotnakkarin P, Sutcharitchan P, Wannagrairoj P. Prognostic significance of the immunophenotype versus the international prognostic index in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma*. 2003;4(1).
72. Lenz G, Wright G, Dave SS, Xiao W, Powell J, Zhao H, et al. Stromal Gene Signatures in Large-B-Cell Lymphomas. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(22).
73. Wight JC, Chong G, Grigg AP, Hawkes EA. Prognostication of diffuse large B-cell lymphoma in the molecular era: moving beyond the IPI. Vol. 32, *Blood Reviews*. 2018.
74. Maurer MJ, Micallef INM, Cerhan JR, Katzmann JA, Link BK, Colgan JP, et al. Elevated serum free light chains are associated with event-free and overall survival in two independent cohorts of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(12).
75. Hong F, Habermann TM, Gordon LI, Hochster H, Gascoyne RD, Morrison VA, et al. The role of body mass index in survival outcome for lymphoma patients: US intergroup experience. *Annals of Oncology*. 2014;25(3).
76. Drake MT, Maurer MJ, Link BK, Habermann TM, Ansell SM, Micallef IN, et al. Vitamin D insufficiency and prognosis in non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(27).
77. Carson KR, Bartlett NL, McDonald JR, Luo S, Zeringue A, Liu J, et al. Increased body mass index is associated with improved survival in United States veterans with diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(26).
78. Bilodeau BA, Fessele KL. Non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol Nurs*. 1998 Nov 1;14(4):273–83.
79. Ansell SM, Armitage J. Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2005 Aug 1;80(8):1087–97.

80. Bowzyk Al-Naeeb A, Ajithkumar T, Behan S, Hodson DJ. Non-Hodgkin lymphoma. BMJ [Internet]. 2018 Aug 22 [cited 2023 Jun 14];362. Available from: <https://www.bmj.com/content/362/bmj.k3204>
81. Salles GA. Clinical features, prognosis and treatment of follicular lymphoma. Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program. 2007.
82. Ardeschna KM, Smith P, Norton A, Hancock BW, Hoskin PJ, MacLennan KA, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: A randomised controlled trial. Lancet. 2003;362(9383).
83. NCCN. Version 1.2016. 2015. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Hodgkin's Lymphomas.
84. Armitage JO. My treatment approach to patients with diffuse large B-cell lymphoma. Vol. 87, Mayo Clinic Proceedings. 2012.
85. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification. Vol. 32, Journal of Clinical Oncology. 2014.
86. National Comprehensive Cancer Network - Home [Internet]. [cited 2023 Jul 13]. Available from: <https://www.nccn.org/>
87. Bottazzi B, Doni A, Garlanda C, Mantovani A. An integrated view of humoral innate immunity: Pentraxins as a paradigm. Vol. 28, Annual Review of Immunology. 2010.
88. Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, Mantovani A. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. Vol. 23, Annual Review of Immunology. 2005.
89. Guo F, Yuan Y. Tumor necrosis factor alpha-induced proteins in malignant tumors: Progress and prospects. Vol. 13, OncoTargets and Therapy. 2020.
90. Inforzato A, Riviaccio V, Morreale AP, Bastone A, Salustri A, Scarchilli L, et al. Structural characterization of PTX3 disulfide bond network and its multimeric status in cumulus matrix organization. Journal of Biological Chemistry. 2008;283(15).

91. Jaillon S, Peri G, Delneste Y, Frémaux I, Doni A, Moalli F, et al. The humoral pattern recognition receptor PTX3 is stored in neutrophil granules and localizes in extracellular traps. *Journal of Experimental Medicine*. 2007;204(4).
92. Norata GD, Marchesi P, Pulakazhi Venu VK, Pasqualini F, Anselmo A, Moalli F, et al. Deficiency of the long pentraxin ptx3 promotes vascular inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2009;120(8).
93. Salio M, Chimenti S, Angelis N De, Molla F, Maina V, Nebuloni M, et al. Cardioprotective function of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008;117(8).
94. Bottazzi B, Garlanda C, Cotena A, Moalli F, Jaillon S, Deban L, et al. The long pentraxin PTX3 as a prototypic humoral pattern recognition receptor: Interplay with cellular innate immunity. Vol. 227, *Immunological Reviews*. 2009.
95. Han B, Mura M, Andrade CF, Okutani D, Lodyga M, dos Santos CC, et al. TNF α -Induced Long Pentraxin PTX3 Expression in Human Lung Epithelial Cells via JNK. *The Journal of Immunology*. 2005;175(12).
96. Inforzato A, Doni A, Barajon I, Leone R, Garlanda C, Bottazzi B, et al. PTX3 as a paradigm for the interaction of pentraxins with the Complement system. Vol. 25, *Seminars in Immunology*. 2013.
97. Kunes P, Holubcova Z, Kolackova M, Krejsek J. Pentraxin 3(PTX 3): An endogenous modulator of the inflammatory response. Vol. 2012, *Mediators of Inflammation*. 2012.
98. Haapasalo K, Meri S. Regulation of the Complement System by Pentraxins. Vol. 10, *Frontiers in immunology*. 2019.
99. Rusnati M, Camozzi M, Moroni E, Bottazzi B, Peri G, Indraccolo S, et al. Selective recognition of fibroblast growth factor-2 by the long pentraxin PTX3 inhibits angiogenesis. *Blood*. 2004;104(1).
100. Bastrup-Birk S, Skjoedt MO, Munthe-Fog L, Strom JJ, Ma YJ, Garred P. Pentraxin-3 Serum Levels Are Associated with Disease Severity and Mortality in Patients with Systemic Inflammatory Response Syndrome. *PLoS One*. 2013;8(9).

101. Yamasaki K, Kurimura M, Kasai T, Sagara M, Kodama T, Inoue K. Determination of physiological plasma pentraxin 3 (PTX3) levels in healthy populations. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(4).
102. Garlanda C, Bottazzi B, Magrini E, Inforzato A, Mantovani A. PTX3, a humoral pattern recognition molecule, in innate immunity, tissue repair, and cancer. Vol. 98, *Physiological Reviews*. 2018.
103. Beenken A, Mohammadi M. The FGF family: Biology, pathophysiology and therapy. Vol. 8, *Nature Reviews Drug Discovery*. 2009.
104. Dolegowska K, Marchelek-Mysliwiec M, Nowosiad-Magda M, Slawinski M, Dolegowska B. FGF19 subfamily members: FGF19 and FGF21. Vol. 75, *Journal of Physiology and Biochemistry*. 2019.
105. Okada-Ban MB, Thiery JP, Jouanneau J. Fibroblast growth factor-2. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2000 Mar 1;32(3):263–7.
106. Gospodarowicz D, Jones KL, Sato G. Purification of a growth factor for ovarian cells from bovine pituitary glands. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1974;71(6).
107. Akl MR, Nagpal P, Ayoub NM, Tai B, Prabhu SA, Capac CM, et al. Molecular and clinical significance of fibroblast growth factor 2 (FGF2/bFGF) in malignancies of solid and hematological cancers for personalized therapies. Vol. 7, *Oncotarget*. 2016.
108. Benington L, Rajan G, Locher C, Lim LY. Fibroblast growth factor 2—A review of stabilisation approaches for clinical applications. Vol. 12, *Pharmaceutics*. 2020.
109. Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: From development to cancer. Vol. 10, *Nature Reviews Cancer*. 2010.
110. Zhang X, Ibrahimi OA, Olsen SK, Umemori H, Mohammadi M, Ornitz DM. Receptor specificity of the fibroblast growth factor family: The complete mammalian FGF family. *Journal of Biological Chemistry*. 2006;281(23).
111. Eswarakumar VP, Lax I, Schlessinger J. Cellular signaling by fibroblast growth factor receptors. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2005;16(2 SPEC. ISS.).
112. Eswarakumar VP, Lax I, Schlessinger J. Cellular signaling by fibroblast growth factor receptors. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2005;16(2 SPEC. ISS.):139–49.

- 113.Lew ED, Furdui CM, Anderson KS, Schlessinger J. The precise sequence of FGF receptor autophosphorylation is kinetically driven and is disrupted by oncogenic mutations. *Sci Signal*. 2009;2(58).
- 114.Karajannis MA, Vincent L, DiRenzo R, Shmelkov S V., Zhang F, Feldman EJ, et al. Activation of FGFR1 β signaling pathway promotes survival, migration and resistance to chemotherapy in acute myeloid leukemia cells. *Leukemia*. 2006;20(6).
- 115.Eliceiri BP. Integrin and growth factor receptor crosstalk. Vol. 89, *Circulation Research*. 2001.
- 116.Beenken A, Mohammadi M. The FGF family: Biology, pathophysiology and therapy. Vol. 8, *Nature Reviews Drug Discovery*. 2009. p. 235–53.
- 117.Korc M, Friesel R. The Role of Fibroblast Growth Factors in Tumor Growth. *Curr Cancer Drug Targets*. 2009;9(5).
- 118.Pearson S, Sroczynska P, Lacaud G, Kouskoff V. The stepwise specification of embryonic stem cells to hematopoietic fate is driven by sequential exposure to Bmp4, activin A, bFGF and VEGF. *Development*. 2008;135(8).
- 119.Eiselleova L, Matulka K, Kriz V, Kunova M, Schmidtova Z, Neradil J, et al. A complex role for FGF-2 in self-renewal, survival, and adhesion of human embryonic stem cells. *Stem Cells*. 2009;27(8).
- 120.Gabrilove JL, Wong G, Bollenbacher E, White K, Kojima S, Wilson EL. Basic fibroblast growth factor counteracts the suppressive effect of transforming growth factor- β 1 on human myeloid progenitor cells. *Blood*. 1993;81(4).
- 121.Berardi AC, Wang A, Abraham J, Scadden DT. Basic fibroblast growth factor mediates its effects on committed myeloid progenitors by direct action and has no effect on hematopoietic stem cells. *Blood*. 1995;86(6).
- 122.Yoon SY, Tefferi A, Li CY. Bone marrow stromal cell distribution of basic fibroblast growth factor in chronic myeloid disorders. *Haematologica*. 2001;86(1).
- 123.Moroni E, Dell’Era P, Rusnati M, Presta M. Fibroblast growth factors and their receptors in hematopoiesis and hematological tumors. Vol. 11, *Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research*. 2002.

- 124.Krejci P, Faitova J, Laurell H, Hampl A, Dvorak P. FGF-2 expression and its action in human leukemia and lymphoma cell lines [8]. Vol. 17, Leukemia. 2003.
- 125.Lee TH, Wisniewski HG, Vilcek J. A novel secretory tumor necrosis factor-inducible protein (TSG-6) is a member of the family of hyaluronate binding proteins, closely related to the adhesion receptor CD44. *Journal of Cell Biology*. 1992;116(2).
- 126.Lee TH, Lee GW, Ziff EB, Vilcek J. Isolation and characterization of eight tumor necrosis factor-induced gene sequences from human fibroblasts. *Mol Cell Biol*. 1990;10(5).
- 127.Lee TH, Klampfer L, Shows TB, Vilcek J. Transcriptional regulation of TSG6, a tumor necrosis factor- and interleukin-1-inducible primary response gene coding for a secreted hyaluronan-binding protein. *Journal of Biological Chemistry*. 1993;268(9).
- 128.Wisniewski HG, Vilček J. Cytokine-induced gene expression at the crossroads of innate immunity, inflammation and fertility: TSG-6 and PTX3/TSG-14. Vol. 15, Cytokine and Growth Factor Reviews. 2004.
- 129.Nentwich HA, Mustafa Z, Rugg MS, Marsden BD, Cordell MR, Mahoney DJ, et al. A novel allelic variant of the human TSG-6 gene encoding an amino acid difference in the CUB module. Chromosomal localization, frequency analysis, modeling, and expression. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(18).
- 130.Kohda D, Morton CJ, Parkar AA, Hatanaka H, Inagaki FM, Campbell ID, et al. Solution structure of the link module: A hyaluronan-binding domain involved in extracellular matrix stability and cell migration. *Cell*. 1996;86(5).
- 131.Day AJ, Milner CM. TSG-6: A multifunctional protein with anti-inflammatory and tissue-protective properties. Vols. 78–79, *Matrix Biology*. 2019.
- 132.Tammi MI, Day AJ, Turley EA. Hyaluronan and homeostasis: A balancing act. Vol. 277, *Journal of Biological Chemistry*. 2002.
- 133.Neame PJ, Barry FP. The link proteins. Vol. 49, *Experientia*. 1993.
- 134.Neame PJ, Christner JE, Baker JR. The primary structure of link protein from rat chondrosarcoma proteoglycan aggregate. *Journal of Biological Chemistry*. 1986;261(8).

135. Parkar AA, Day AJ. Overlapping sites on the link module of human TSG-6 mediate binding to hyaluronan and chondroitin-4-sulphate. *FEBS Lett.* 1997;410(2–3).
136. Day AJ, Aplin RT, Willis AC. Overexpression, purification, and refolding of link module from human TSG-6 in *Escherichia coli*: Effect of temperature, media, and mutagenesis on lysine misincorporation at arginine AGA codons. *Protein Expr Purif.* 1996;8(1).
137. Flannelly + *. TSG-6 EXPRESSION IS UPREGULATED IN THE MURINE STR/ORT MODEL OF OSTEOARTHRITIS. Orthopaedic Research Society. 2001;
138. Zhang G, He Y, Liu Y, Du Y, Yang C, Gao F. Reduced hyaluronan cross-linking induces breast cancer malignancy in a CAF-dependent manner. *Cell Death Dis.* 2021;12(6).
139. Martin J, Midgley A, Meran S, Woods E, Bowen T, Phillips AO, et al. Tumor necrosis factor-stimulated gene 6 (TSG-6)-mediated interactions with the inter- α -inhibitor heavy chain 5 facilitate tumor growth factor β 1 (TGF β 1)-dependent fibroblast to myofibroblast differentiation. *Journal of Biological Chemistry.* 2016;291(26).
140. Lin QM, Zhao S, Zhou LL, Fang XS, Fu Y, Huang ZT. Mesenchymal stem cells transplantation suppresses inflammatory responses in global cerebral ischemia: Contribution of TNF- α -induced protein 6. *Acta Pharmacol Sin.* 2013;34(6).
141. Kota DJ, Wiggins LL, Yoon N, Lee RH. TSG-6 produced by hMSCs delays the onset of autoimmune diabetes by suppressing Th1 development and enhancing tolerogenicity. *Diabetes.* 2013;62(6).
142. Wang N, Li Q, Zhang L, Lin H, Hu J, Li D, et al. Mesenchymal stem cells attenuate peritoneal injury through secretion of TSG-6. *PLoS One.* 2012;7(8).
143. Wang N, Shao Y, Mei Y, Zhang L, Li Q, Li D, et al. Novel mechanism for mesenchymal stem cells in attenuating peritoneal adhesion: Accumulating in the lung and secreting tumor necrosis factor α -stimulating gene-6. *Stem Cell Res Ther.* 2012;3(6).

144. Fisher-Shoval Y, Barhum Y, Sadan O, Yust-Katz S, Ben-Zur T, Lev N, et al. Transplantation of placenta-derived mesenchymal stem cells in the EAE mouse model of MS. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2012;48(1).
145. Hopkins KD, Weeks DL. Tests for Normality and Measures of Skewness and Kurtosis: Their Place in Research Reporting. *Educ Psychol Meas*. 1990 Dec 7;50(4):717–29.
146. Non-Hodgkin Lymphoma — Cancer Stat Facts [Internet]. [cited 2023 Jul 6]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html>
147. Isikdogan A, Ayyildiz O, Buyukcelik A, Arslan A, Tiftik N, Buyukbayram H, et al. Non-Hodgkins lymphoma in southeast Turkey: clinicopathologic features of 490 cases. *Ann Hematol*. 2004;83:265–9.
148. Mertsoylu H, Muallaoglu S, Besen AA, Erdogdu S, Sezer A, Sedef AM, et al. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma: Clinicopathological features, survival and treatment outcome in two cancer centers of southern Turkey. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014;15(17).
149. Bolukbas F, Kutluturkan S. Symptoms and symptom clusters in Non Hodgkin's lymphoma patients in Turkey. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014;15(17).
150. Jalili J, Vahedi A, Danandehmehr A, Aynechi P, Esfahani A, Roosta Y, et al. Subtype distribution of lymphomas in northwestern Iran: a retrospective analysis of 659 cases according to World Health Organization classification. *BMC Cancer*. 2022;22(1).
151. Castella A, Joshi S, Raaschou T, Mason N. Pattern of malignant lymphoma in the United Arab Emirates: A histopathologic and immunologic study in 208 native patients. *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. 2001 [cited 2023 Jul 6];40(5):660–4. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ionc20>
152. Al-Hamadani M, Habermann TM, Cerhan JR, Macon WR, Maurer MJ, Go RS. Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: A longitudinal analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011. *Am J Hematol*. 2015;90(9).

153. Costas L, Casabonne D, Benavente Y, Becker N, Boffetta P, Brennan P, et al. Reproductive factors and lymphoid neoplasms in Europe: Findings from the EpiLymph case-control study. *Cancer Causes and Control*. 2012;23(1).
154. Waravita TS, Wijetunge TS, Ratnatunga NVI. Pattern of lymphoma subtypes in a cohort of Sri Lankan patients. *Ceylon Med J*. 2015;60(1).
155. Intragumtornchai T, Bunworasate U, Wudhikarn K, Lekhakula A, Julamanee J, Chansung K, et al. Non-Hodgkin lymphoma in South East Asia: An analysis of the histopathology, clinical features, and survival from Thailand. *Hematol Oncol*. 2018;36(1).
156. Yang QP, Zhang WY, Yu JB, Zhao S, Xu H, Wang WY, et al. Subtype distribution of lymphomas in Southwest China: Analysis of 6,382 cases using WHO classification in a single institution. *Diagn Pathol*. 2011;6(1).
157. Yoon SO, Suh C, Lee DH, Chi HS, Park CJ, Jang SS, et al. Distribution of lymphoid neoplasms in the Republic of Korea: Analysis of 5318 cases according to the World Health Organization classification. *Am J Hematol*. 2010;85(10).
158. Hernandez-Ruiz E, Alvarado-Ibarra M, Lien-Chang LEJ, Banda-Garcia L, Aquino-Salgado JL, Barragan-Ibanez G, et al. Epidemiology and Clinical Characteristics of Non-Hodgkin Lymphoma in Mexico. *World J Oncol*. 2021;12(1).
159. Laurent C, Do C, Gourraud PA, de Paiva GR, Valmary S, Brousset P. Prevalence of Common Non-Hodgkin Lymphomas and Subtypes of Hodgkin Lymphoma by Nodal Site of Involvement: A Systematic Retrospective Review of 938 Cases. *Medicine*. 2015;94(25).
160. Shahid R, Gulzar R, Avesi L, Hassan S, Danish F, Mirza T. Immunohistochemical profile of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2016;26(2).
161. Arican A, Dinçol D, Akbulut H, Onur H, Demirkazik A, Çay F, et al. Clinicopathologic features and prognostic factors of primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas in Turkey. *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials*. 1999;22(6).

162. Nakamura S, Matsumoto T, Iida M, Yao T, Tsuneyoshi M. Primary gastrointestinal lymphoma in Japan. *Cancer*. 2003 May 15;97(10):2462–73.
163. Dragosics B, Bauer P, Radaszkiewicz T. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphomas. A retrospective clinicopathologic study of 150 cases. *Cancer*. 1985;55(5).
164. Pazgal I, Zimra Y, Tzabar C, Okon E, Rabizadeh E, Shaklai M, et al. Expression of basic fibroblast growth factor is associated with poor outcome in non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer* [Internet]. 2002 [cited 2023 Jul 8];86:1770–5. Available from: www.bjcancer.com
165. Brudno J, Tadmor T, Pittaluga S, Nicolae A, Polliack A, Dunleavy K. Discordant bone marrow involvement in non-Hodgkin lymphoma. Vol. 127, *Blood*. 2016.
166. Zhang QY, Foucar K. Bone Marrow Involvement by Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphomas. Vol. 23, *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2009.
167. Adıyaman SC, Alacacioğlu İ, Ersen Danyeli A, Türkyılmaz D, Sevindik ÖG, Demirkan F, et al. Prognostic Factors in Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Their Treatment Results. *Turk J Haematol*. 2019;36(2).
168. TÜİK Kurumsal [Internet]. [cited 2023 Jul 11]. Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Turkiye-Saglik-Arastirmasi-2022-49747>
169. Zhao P, Zang L, Zhang X, Chen Y, Yue Z, Yang H, et al. Novel prognostic scoring system for diffuse large B-cell lymphoma. *Oncol Lett*. 2018;15(4).
170. Mei M, Wang Y, Song W, Zhang M. Primary causes of death in patients with non-hodgkin's lymphoma: A retrospective cohort study. *Cancer Manag Res*. 2020;12.
171. Mezger NCS, Feuchtner J, Griesel M, Hämmerl L, Seraphin TP, Zietsman A, et al. Clinical presentation and diagnosis of adult patients with non-Hodgkin lymphoma in Sub-Saharan Africa. *Br J Haematol*. 2020;190(2).

172. Tadmor T, Bari A, Sacchi S, Marcheselli L, Liardo EV, Avivi I, et al. Monocyte count at diagnosis is a prognostic parameter in diffuse large B-cell lymphoma: Results from a large multicenter study involving 1191 patients in the pre- and post-rituximab era. *Haematologica*. 2014;99(1).
173. Kumar A, Sundararajan S, Puvvada S, Persky DO. Limited Stage Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma: What Is Optimal Therapy? *Options in Oncol*. 2016;17:45.
174. Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A, Green T, Wu L, Balasubramanyam A, et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: A report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood*. 2013;121(20).
175. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: An analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*. 2010;116(18).
176. Jo J, Yoo C, Ahn Y, Park SJ, Kim S, Lee DH, et al. Comparison Between CD20-Negative and CD20-Positive Diffuse Large B Cell Lymphoma; Characteristics and Clinical Outcome. *Blood*. 2010 Nov 19;116(21):4891.
177. Vargo JA, Gill BS, Balasubramani GK, Beriwal S. Treatment selection and survival outcomes in early-stage diffuse large B-cell lymphoma: Do we still need consolidative radiotherapy? *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(32).
178. Zimmermann M, Oehler C, Mey U, Ghadjar P, Zwahlen DR. Radiotherapy for Non-Hodgkin's lymphoma: Still standard practice and not an outdated treatment option. Vol. 11, *Radiation Oncology*. 2016.
179. Link BK, Friedberg JW, Taylor MD, Cerhan JR, Flowers CR, Dillon H, et al. Follicular lymphoma in the United States: First report of the national LymphoCare study. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(8).
180. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: Back to Virchow? Vol. 357, *Lancet*. 2001.
181. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. Vol. 454, *Nature*. 2008.

182. Singh N, Baby D, Rajguru J, Patil P, Thakkannavar S, Pujari V. Inflammation and cancer. *Ann Afr Med*. 2019;18(3).
183. Bogdan M, Meca AD, Turcu-Stiolica A, Oancea CN, Kostici R, Surlin MV, et al. Insights into the Relationship between Pentraxin-3 and Cancer. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. 2022.
184. Margheri F, Serrati S, Lapucci A, Chillà A, Giusti B, Pucci M, et al. Systemic sclerosis-endothelial cell antiangiogenic pentraxin 3 and matrix metalloprotease 12 control human breast cancer tumor vascularization and development in mice. *Neoplasia*. 2009;11(10).
185. Ronca R, Salle E Di, Giacomini A, Leali D, Alessi P, Coltrini D, et al. Long pentraxin-3 inhibits epithelial-Mesenchymal transition in melanoma cells. *Mol Cancer Ther*. 2013;12(12).
186. Basile A, Moschetta M, Ditunno P, Ria R, Marech I, De Luisi A, et al. Pentraxin 3 (PTX3) inhibits plasma cell/stromal cell cross-talk in the bone marrow of multiple myeloma patients. *Journal of Pathology*. 2013;229(1).
187. Hsiao YW, Chi JY, Li CF, Chen LY, Chen YT, Liang HY, et al. Disruption of the pentraxin 3/CD44 interaction as an efficient therapy for triple-negative breast cancers. *Clin Transl Med*. 2022;12(1).
188. Kondo S, Ueno H, Hosoi H, Hashimoto J, Morizane C, Koizumi F, et al. Clinical impact of pentraxin family expression on prognosis of pancreatic carcinoma. *Br J Cancer*. 2013;109(3).
189. Al-Ramadi BK, Ellis M, Pasqualini F, Mantovani A. Selective induction of pentraxin 3, a soluble innate immune pattern recognition receptor, in infectious episodes in patients with haematological malignancy. *Clinical Immunology*. 2004;112(3).
190. Lussana F, Rambaldi A. Inflammation and myeloproliferative neoplasms. Vol. 85, *Journal of Autoimmunity*. 2017.
191. Herrero-Sánchez MC, Angomás EB, De Ramón C, Tellería JJ, Corchete LA, Alonso S, et al. Polymorphisms in receptors involved in opsonic and nonopsonic phagocytosis, and correlation with risk of infection in oncohematology patients. *Infect Immun*. 2018;86(12).

- 192.Barbui T, Carobbio A, Finazzi G, Vannucchi AM, Barosi G, Antonioli E, et al. Inflammation and thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera different role of C-reactive protein and pentraxin 3. *Haematologica*. 2011;96(2).
- 193.Carreras J, Kikuti YY, Hiraiwa S, Miyaoka M, Tomita S, Ikoma H, et al. High PTX3 expression is associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Sci*. 2022;113(1).
- 194.Zhou Z, Li Z, Xue W, Zhang X, Young KH, Wang Y, et al. Identification of PTX3 and S100A9 As Serum Diagnostic and Therapeutic Response Biomarkers of NK/T Cell Lymphoma Patients. *Blood* [Internet]. 2017 Dec 7 [cited 2023 Jul 7];130(Supplement 1):2804–2804. Available from: https://dx.doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.2804.2804
- 195.Juutilainen A, Vänskä M, Pulkki K, Hämäläinen S, Nousiainen T, Jantunen E, et al. Pentraxin 3 predicts complicated course of febrile neutropenia in haematological patients, but the decision level depends on the underlying malignancy. *Eur J Haematol*. 2011;87(5).
- 196.Hidman J, Larsson A, Thulin M, Karlsson T. Increased plasma endostatin and GDF15 in indolent non-Hodgkin lymphoma. *Ups J Med Sci* [Internet]. 2023 [cited 2023 Jul 8];128:9392. Available from: [/pmc/articles/PMC10202080/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36800000/)
- 197.Larsson Karin. Chronic lymphocytic leukemia: Studies on cardiovascular disease, biomarkers and subclones.
- 198.Salman RB, Koca G, Ates SG, Yapar D, Babaoglu H, Satis H, et al. Diagnostic utility of serum biomarkers in large vessel vasculitis and their correlation with positron emission tomography. *Mod Rheumatol*. 2022;32(5).
- 199.Kang F, Han Q, Zhou X, Zheng Z, Wang S, Ma W, et al. Performance of the PET vascular activity score (PETVAS) for qualitative and quantitative assessment of inflammatory activity in Takayasu's arteritis patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(13).
- 200.Li J, Zhao M, Yuan L, Liu Y, Ma N. Correlation and Influencing Factors of SUVmax and Ki-67 in Non-Hodgkin Lymphoma. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2022;30(1).

201. Gruber G, Schwarzmeier JD, Shehata M, Hilgarth M, Berger R. Basic fibroblast growth factor is expressed by CD19/CD11c-positive cells in hairy cell leukemia. *Blood*. 1999;94(3).
202. Poręba M, Jaźwiec B, Kuliczkowski K, Poręba R. Circulating endothelial cells, endothelial precursors, VEGF and bFGF concentrations in patients with acute leukemias, lymphomas and myelomas. *Pol Arch Med Wewn*. 2005;113(1).
203. Menzel T, Rahman Z, Calleja E, White K, Wilson EL, Wieder R, et al. Elevated intracellular level of basic fibroblast growth factor correlates with stage of chronic lymphocytic leukemia and is associated with resistance to fludarabine. *Blood*. 1996;87(3).
204. Salven P, Teerenhovi L, Joensuu H. A high pretreatment serum vascular endothelial growth factor concentration is associated with poor outcome in non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997;90(8).
205. Salven P, Teerenhovi L, Joensuu H. A high pretreatment serum basic fibroblast growth factor concentration is an independent predictor of poor prognosis in non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1999;94(10).
206. Salven P, Orpana A, Teerenhovi L, Joensuu H. Simultaneous elevation in the serum concentrations of the angiogenic growth factors VEGF and bFGF is an independent predictor of poor prognosis in non-Hodgkin lymphoma: a single-institution study of 200 patients. *Blood*. 2000 Dec 1;96(12):3712–8.
207. Alshenawy HA. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor, basic fibroblastic growth factor, and microvessel density and their relation to cell proliferation in B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Diagn Pathol*. 2010 Oct 1;14(5):321–7.
208. Fukushima N, Satoh T, Sano M, Tokunaga O. Angiogenesis and Mast Cells in Non-Hodgkin's Lymphoma: A Strong Correlation in Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma. <https://doi.org/10.3109/10428190109099333> [Internet]. 2009 [cited 2023 Jul 8];42(4):709–20. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/10428190109099333>
209. Fang S, Repo H, Joensuu H, Orpana A, Salven P. High serum angiogenin at diagnosis predicts for failure on long-term treatment response and for poor overall survival in non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Cancer*. 2011;47(11).

210. Fukushima N, Satoh T, Sano M, Tokunaga O. Angiogenesis and Mast Cells in Non-Hodgkin's Lymphoma: A Strong Correlation in Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma. <https://doi.org/10.3109/10428190109099333> [Internet]. 2009 [cited 2023 Jul 8];42(4):709–20. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/10428190109099333>
211. Ho CL, Sheu LF, Li CY. Immunohistochemical expression of basic fibroblast growth factor, vascular endothelial growth factor, and their receptors in stage IV non-Hodgkin lymphoma. *Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology*. 2002;10(4).
212. Bellamy WT, Richter L, Frutiger Y, Grogan TM. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in hematopoietic malignancies. *Cancer Res*. 1999;59(3).
213. Wróbel T, Mazur G, Dzietczenia J, Gwbura K, Kuliczowski K, Bogunia-Kubik K. VEGF and bFGF Gene Polymorphisms in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma. *Biomed Res Int* [Internet]. 2013 [cited 2023 Jul 8];2013. Available from: <http://dx>.
214. Giles FJ, Vose JM, Do KA, Johnson MM, Manshoury T, Bociek G, et al. Clinical relevance of circulating angiogenic factors in patients with non-Hodgkin's lymphoma or Hodgkin's lymphoma. *Leuk Res*. 2004;28(6).
215. Tan KT, Baildam AD, Juma A, Milner CM, Day AJ, Bayat A. Hyaluronan, TSG-6, and inter- α -inhibitor in periprosthetic breast capsules: Reduced levels of free hyaluronan and TSG-6 expression in contracted capsules. *Aesthet Surg J*. 2011;31(1).
216. Haqq J, Howells LM, Garcea G, Metcalfe MS, Steward WP, Dennison AR. Pancreatic stellate cells and pancreas cancer: Current perspectives and future strategies. Vol. 50, *European Journal of Cancer*. 2014.
217. Provenzano PP, Cuevas C, Chang AE, Goel VK, Von Hoff DD, Hingorani SR. Enzymatic Targeting of the Stroma Ablates Physical Barriers to Treatment of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Cell*. 2012 Mar;21(3):418–29.
218. Goulart MR, Watt J, Siddiqui I, Lawlor RT, Imrali A, Hughes C, et al. Pentraxin 3 is a stromally-derived biomarker for detection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *NPJ Precis Oncol*. 2021;5(1).

219. Savage KJ, Monti S, Kutok JL, Cattoretti G, Neuberg D, De Leval L, et al. The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphomas and shares features with classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2003;102(12).



9. EKLER

Ek 1. WHO 2022 Lenfoma Sınıflandırması, B Hücreli Lenfomalar

B-cell lymphoid proliferations and lymphomas		
<i>Tumour-like lesions with B-cell predominance</i>	Reactive B-cell-rich lymphoid proliferations that can mimic lymphom IgG4-related disease Unicentric Castleman disease Idiopathic multicentric Castleman disease KSHV/HHV8-associated multicentric Castleman disease	
<i>Precursor B-cell neoplasms</i>	<i>B-cell lymphoblastic leukaemias/lymphomas</i>	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma, NOS B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with high hyperdiploidy B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with hypodiploidy B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with iAMP21 B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with BCR::ABL1 fusion B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with BCR::ABL1-like features B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with KMT2A rearrangement B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with ETV6::RUNX1 fusion B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with ETV6::RUNX1-like features B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with TCF3::PBX1 fusion B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with IGH::IL3 fusion B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with TCF3::HLF fusion B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with other defined genetic abnormalities
<i>*Mature B-cell neoplasms</i>	<i>Pre-neoplastic and neoplastic small lymphocytic proliferations</i>	Monoclonal B-cell lymphocytosis Chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma
	<i>Splenic B-cell lymphomas and leukaemias</i>	Hairy cell leukaemia Splenic marginal zone lymphoma Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma Splenic B-cell lymphoma/leukaemia with prominent nucleoli
	<i>Lymphoplasmacytic lymphoma</i>	
	<i>Marginal zone lymphoma</i>	Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue Primary cutaneous marginal zone lymphoma Nodal marginal zone lymphoma Paediatric marginal zone lymphoma
	<i>Follicular lymphoma</i>	In situ follicular B-cell neoplasm Follicular lymphoma Paediatric-type follicular lymphoma Duodenal-type follicular lymphoma
	<i>Cutaneous follicle centre lymphoma</i>	Primary cutaneous follicle centre lymphoma
	<i>Mantle cell lymphoma</i>	In situ mantle cell neoplasm Mantle cell lymphoma Leukaemic non-nodal mantle cell lymphoma
	<i>Transformations of indolent B-cell lymphomas</i>	
		Diffuse large B-cell lymphoma, NOS T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma Diffuse large B-cell lymphoma/ high grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 rearrangements ALK-positive large B-cell lymphoma Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangemen

	Large B-cell lymphomas	High-grade B-cell lymphoma with 11q aberrations Lymphomatoid granulomatosis EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma Diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation Fibrin-associated large B-cell lymphoma Fluid overload-associated large B-cell lymphoma Plasmablastic lymphoma Primary large B-cell lymphoma of immune-privileged sites Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type Intravascular large B-cell lymphoma Primary mediastinal large B-cell lymphoma Mediastinal grey zone lymphoma High-grade B-cell lymphoma, NOS
	Burkitt lymphoma	
	KSHV/HHV8-associated B-cell lymphoid proliferations and lymphomas	Primary effusion lymphoma KSHV/HHV8-positive diffuse large B-cell lymphoma KSHV/HHV8-positive germinotropic lymphoproliferative disorder
	Lymphoid proliferations and lymphomas associated with immune deficiency and dysregulation	Hyperplasias arising in immune deficiency/dysregulation Polymorphic lymphoproliferative disorders arising in immune deficiency/dysregulation EBV-positive mucocutaneous ulcer Lymphomas arising in immune deficiency / dysregulation Inborn error of immunity-associated lymphoid proliferations and lymphomas
	Hodgkin lymphoma	Classic Hodgkin lymphoma Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma
*Plasma cell neoplasms and other diseases with paraproteins	Monoclonal gammopathies	Cold agglutinin disease IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance Non-IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance Monoclonal gammopathy of renal significance
	Diseases with monoclonal immunoglobulin deposition	Immunoglobulin-related (AL) amyloidosis Monoclonal immunoglobulin deposition disease
	Heavy chain diseases	Mu heavy chain disease Gamma heavy chain disease Alpha heavy chain disease
	Plasma cell neoplasms	Plasmacytoma Plasma cell myeloma Plasma cell neoplasms with associated paraneoplastic syndrome -POEMS syndrome -TEMPI syndrome -AESOP syndrome

Ek 2. WHO 2022 Lenfoma Sınıflandırması, T hücreli ve NK hücreli lenfomalar

T-cell and NK-cell lymphoid proliferations and lymphomas		
*Tumour-like lesions with T-cell predominance	Kikuchi-Fujimoto disease Indolent T-lymphoblastic proliferation Autoimmune lymphoproliferative syndrome	
*Precursor T-cell neoplasms	<i>T-lymphoblastic leukaemia/lymphoma</i>	T-lymphoblastic leukaemia / lymphoma, NOS Early T-precursor lymphoblastic leukaemia / lymphoma
*Mature T-cell and NK-cell neoplasms	<i>Mature T-cell and NK-cell leukaemias</i>	T-prolymphocytic leukaemia T-large granular lymphocytic leukaemia NK-large granular lymphocytic leukaemia Adult T-cell leukaemia/lymphoma Sezary syndrome Aggressive NK-cell leukaemia
	<i>Primary cutaneous T-cell lymphomas</i>	Primary cutaneous CD4-positive small or medium T-cell lymphoproliferative disorder Primary cutaneous acral CD8-positive lymphoproliferative disorder Mycosis fungoides Primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorder: Lymphomatoid papulosis Primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorder: Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma Primary cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma Primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, NOS
	<i>Intestinal T-cell and NK-cell lymphoid proliferations and lymphomas</i>	Indolent T-cell lymphoma of the gastrointestinal tract Indolent NK-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract Enteropathy-associated T-cell lymphoma Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma Intestinal T-cell lymphoma, NOS
	<i>Hepatosplenic T-cell lymphoma</i>	
	<i>Anaplastic large cell lymphoma</i>	ALK-positive anaplastic large cell lymphoma ALK-negative anaplastic large cell lymphoma Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma
*Nodal T-follicular helper (TFH) cell lymphoma	Nodal TFH cell lymphoma, angioimmunoblastic-type Nodal TFH cell lymphoma, follicular-type Nodal TFH cell lymphoma, NOS	
<i>Other peripheral T-cell lymphomas</i>	Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified	
<i>EBV-positive NK/T-cell lymphomas</i>	EBV-positive nodal T- and NK-cell lymphoma Extranodal NK/T-cell lymphoma	
<i>EBV-positive T- and NK-cell lymphoid proliferations and lymphomas of childhood</i>	Severe mosquito bite allergy Hydroa vacciniforme lymphoproliferative disorder Systemic chronic active EBV disease Systemic EBV-positive T-cell lymphoma of childhood	