

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(1):16-23

doi: 10.26559/mersinsbd.1017136

TNF- α (rs1800629) ve IKZF1 (rs4132601) gen polimorfizmlerinin Hodgkin lenfoma patogenezindeki rolü

 Eylem Parlak¹,  Aydan Akdeniz²,  Nurcan Aras¹

¹ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

² Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

Öz

Amaç: Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), nekroz veya apoptoza yol açan çeşitli sinyal yollarında, inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların patogenezinde rol oynamaktadır. *TNF- α* genindeki rs1800629 polimorfizmi G>A değişimi yaparak genin ifade seviyelerini etkiler. *TNF- α* -308G alleli ile karşılaştırıldığında, A alleli daha yüksek transkripsiyonel aktiviteye sahiptir. *IKZF1* geni ise, hücre döngüsünün ilerlemesini ve hücre sağkalımını kontrol eden genlerin ekspresyonunu düzenleyen transkripsiyon faktörü IKAROS'u kodlamaktadır. *IKZF1* geni, kromatinin yeniden şekillenmesi ile ilişkili çinko parmak DNA bağlayıcı proteinler ailesindedir. Bu protein lenfosit diferansiasyonunun da düzenleyicisidir. *IKZF1* genindeki rs4132601 polimorfizminin T/G değişimi yaparak genin ekspresyon seviyesini etkilediği ve otoimmün hastalıklar ve lenfoma ile ilişkili olduğu bulunmuştur. *TNF- α* ile *IKZF1* gen polimorfizmlerinin Hodgkin lenfoma için bir risk faktörü olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık. **Yöntem:** Hodgkin lenfoma tanısı olan hasta grubu ile malignitesi olmayan kontrol grubu hastalarda *TNF- α* ve *IKZF1* gen polimorfizmleri gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyon (Rt-PCR) yöntemi ile araştırılmıştır. Elde edilen veriler SPSS paket programında analiz edilmiştir. **Bulgular:** *TNF- α* (rs1800629) genindeki polimorfizmde, gruplara göre *TNF- α* (rs1800629) genotip ve allel dağılımlarının farklılık göstermediği saptanmıştır (p>0.05). Gruplara göre *TNF- α* (rs4132601) genotipler arasında farklılık göstermediği ancak allel dağılımlarının farklılık gösterdiği saptanmıştır (p=0,087), ve hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla G alleli T allele göre 2,34 kat daha fazla tespit edilmiştir. **Sonuç:** Bulgularımız, *IKZF1* (rs4132601) geninde G allelinin Hodgkin lenfoma için bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Hodgkin lenfoma, gen polimorfizmi, TNF- α (rs1800629), IKZF1 (rs4132601)

Yazının geliş tarihi: 02.11.2021

Yazının kabul tarihi: 02.02.2022

Sorumlu yazar: Aydan Akdeniz, Limonluk Mah. İsmet İnönü Cad. 2471. Sok. Garden City A blok No: 3 Yenişehir, Mersin, Türkiye Tlf: 0324 2410000, E-posta: akdenizdr@hotmail.com

Not: Bu makale "Hodgkin lenfoma hastalarında TNF- α (rs1800629) ve IKZF1(rs4132601) genlerindeki polimorfizmlerin araştırılması" isimli tez çalışmasından hazırlanmıştır.

The role of TNF- α (rs1800629) ve IKZF1 (rs4132601) gen polimorphisms in pathogenesis of Hodgkin's lymphoma

Abstract

Aim: Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) plays a role in various signaling pathways leading to necrosis or apoptosis and in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases. The rs1800629 polymorphism in the *TNF- α* gene affects the expression levels of the gene by making a G>A exchange. The *IKZF1* gene encodes the transcription factor IKAROS, which regulates the expression of genes that control cell cycle permanence and cell survival. The *IKZF1* gene is in the family of zinc finger DNA-binding proteins associated with chromatin remodeling. This protein is also a regulator of lymphocyte differentiation. The rs4132601 polymorphism in the *IKZF1* gene affects the expression level of the gene by making a T/G exchange, and have been found to be associated with autoimmune diseases and lymphoma. We aimed to explore *TNF- α* and *IKZF1* gene polymorphisms in patients with Hodgkin lymphoma and investigate whether we could identify them as risk factors. **Method:** *TNF- α* and *IKZF1* gene polymorphisms were analyzed in patient group diagnosed with Hodgkin lymphoma and the control group without malignancy. The results were evaluated with the Chi-Square test. Data were analyzed in the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) program. **Results:** *TNF- α* (rs1800629) genotype and allele distributions did not differ between two groups ($p>0.05$). *IKZF1* (rs4132601) allele distributions differed between the groups ($p=0.087$), and G allele was detected 2.34 times more than T allele in the patient group compared to the control group. **Conclusion:** Our results indicate that G allele in *IKZF1* (rs4132601) gene may be a risk factor for Hodgkin lymphoma.

Keywords: Hodgkin lymphoma, gene polimorphism, TNF- α (rs1800629), IKZF1 (rs4132601)

Giriş

Lenfoma, lenfoid hücrelerin malign proliferasyonu ile giden bir kanser türü olup Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma olmak üzere iki farklı türü bulunmaktadır.¹ Hodgkin lenfoma (HL), en yaygın görülen lenfomalardandır. Erkeklerde daha sıktır ve görülme sıklığı ülkenin gelişmişlik düzeyine göre farklılık göstermektedir. Hastalığın epidemiyolojisi ve alt tipi, görüldüğü yaş ve ırka göre farklılık göstermektedir.² Ailesel geçiş de gösterilmiştir ve görülme oranı özellikle 40 yaş üzerinde, erkek kardeşler arasında artış göstermektedir.³ Patogenezinde etkenlerden birisi de Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonudur. Yapılan çalışmalarda, HL hastalarında bazı Reed-Sternberg hücrelerinde EBV'ye ait viral DNA varlığı gösterilmiştir.⁴

Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) geni, çeşitli hücre tipleri üzerinde pleiotropik etkileri bulunan ve bir sitokin olan TNF- α 'yı kodlar. TNF- α inflamatuvar yanıtların ana düzenleyicisi olarak görev alır ve bazı inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların

patogenezinde yer almaktadır. Genel olarak, TNF- α , TNFR1 ve TNFR2 reseptörlerine bağlanır ve daha sonra inflamasyon, hücre ölümü gibi biyolojik fonksiyonlar için moleküler sinyaller iletir.⁵ Ayrıca, TNF- α tümörojenik bir faktör olarak birçok kanser türünün patogenezinde rol oynar. Nakayama ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, *TNF- α* ekspresyonunun büyük B hücreli lenfomada prognostik bir faktör olduğunu göstermişlerdir.⁶ Bunun yanında Chouchane ve arkadaşlarının *TNF- α* 'nın 1800629-308G>A polimorfizminin non-Hodgkin lenfoma (NHL) ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.⁷

IKZF1 geni, hücre döngüsünün devamlılığını ve hücre sağkalımını kontrol eden genlerin ekspresyonunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörü olan IKAROS proteinini kodlar.⁸ Bu gen kromatinin yeniden şekillenmesi ile ilişkili çinko parmak DNA bağlayıcı proteinler ailesine aittir. Bu proteinin ekspresyonu fetal ve yetişkin hemo-lenfopoietik sistemle ilişkili olup lenfosit varyasyonlarının düzenlenmesini sağlar.

Bu genin çeşitli izoformları kodlayan uç uca eklenmiş bazı transkript varyantları vardır. Çoğu izoform, hetero veya homo-dimerizasyon için ve diğer proteinlerle etkileşimler için gerekli olan iki çinko parmak motifini içeren ortak bir C-terminal alanını paylaşır. Bununla birlikte, izoformlar, değişen sayıda DNA'yı bağlayan N-terminal çinko parmak motifleri ve nükleer lokalizasyon sinyalleri içererek DNA bağlama yeteneği kazanırlar. DNA'ya bağlanmayan izoformlar ise büyük ölçüde sitoplazmada bulunurlar ve baskın olmayan faktörler olarak işlev gördükleri düşünülmektedir. Bu izoformların aşırı ekspresyonu, akut lenfoblastik lösemi (ALL) gibi B hücre maligniteleri ile ilişkilendirilmiştir. ALL hastalarında yapılan bir çalışmada *IKZF1* genindeki rs4132601 polimorfizminde T/G'nin minör G allelinin ALL vakalarında kontrol grubuna göre 1.54 kat daha fazla ALL riskinde artışa neden olduğu saptanmıştır.⁹

Yapılan çalışmada Türk popülasyonunda HL ile *TNF-α* (rs1800629) ve *IKZF1* (rs4132601) gen polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi ortaya koyan bir çalışmaya

ulaşılammıştır. Bu nedenle *TNF-α* (rs1800629) ve *IKZF1* (rs4132601) gen polimorfizminin HL patogenezi üzerine etkisininin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızın hasta ve kontrol grubuna ait örnekler Mersin Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Hematoloji bölümünde takipli HL tanılı hastalar ile malignitesi olmayan hastalardan temin edilmiş olup, genetik analizler Mersin Üniversitesi İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yapılmıştır. Çalışmamız için Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (30/09/2020 tarihli ve 658 sayılı) onay alınmıştır. Araştırmamıza, 34 HL hastası ve 35 malignitesi olmayan hasta olmak üzere 69 birey dâhil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubundan alınan kan örneklerinden DNA kiti ile DNA izolasyonu yapılmıştır. Ardından *TNF-α* ve *IKZF1* genlerine ait polimorfizmler, TaqMan SNP Genotyping Assays (Thermo Fisher, USA) kullanılarak (Tablo 1), gerçek zamanlı PCR (R-PCR) sistem ile analiz edilmiştir.

Tablo 1: *IKZF1* ve *TNF-α* genlerine ait primer prob dizileri

<i>IKZF1</i> gen rs4132601	TGCAATCACAGAGAAAGATGCGCCT [G/T] ATCCAAGTTAATATCTCTAAGGTGA
<i>TNF-α</i> gen rs1800629	GAGGCAATAGGTTTTGAGGGGCATG [A/G] GGACGGGTTTCAGCCTCCAGGGTCC

Her reaksiyondaki Taqman problemlerinin floresan oranları F2/F1 floresan kanalında okunarak, 950 C erime noktası (Tm) değerlendirilmiştir. rs1800629 probu için A alleli floresan işaretli F2 kanalından, G alleli ise floresan işaretli F1 kanalından okunmuştur. rs4132601 probu için G alleli floresan işaretli F2 kanalından, T alleli ise floresan işaretli F1 kanalından okunmuştur. qRT-PCR cihazına F2/F1 referans değerleri girildiğinde probun içerdiği boyaya göre cihaz analiz sonuçlarını vermiştir. Çalışmamıza ait sonuçların istatistiksel değerlendirmesi Ki-Kare testi kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık olarak p<0.05 alınmıştır.

Bulgular

Çalışmamızın hasta grubunda, 14 kadın (%41.2) ve 20 erkek (%58.8) olarak toplamda 34 HL hastası, kontrol grubunda ise, 15 kadın (%57.8) ve 20 erkek (%42.2) toplamda 35 birey bulunmaktadır. Gruplara göre cinsiyet dağılımları homojendir (p>0.05).

TNF-α (rs1800629) genindeki polimorfizme ait genotiplendirme istatistikleri incelendiğinde, GG genotip görülme sıklığı kontrol grubunda %0 (n=0) iken hasta grubunda %2.9 (n=1), GA genotip görülme sıklığı kontrol grubunda %85.71 (n=30) iken hasta grubunda % 82.4 (n=28) olarak belirlenmiştir.

AA genotip görülme sıklığı ise kontrol grubunda %14.28 (n=5) iken hasta grubunda %14.7 (n=5) olarak belirlenmiştir. Gruplara göre *TNF-α* (rs1800629) genotip ve allel dağılımları farklılık göstermemektedir ($p>0.05$). *TNF-α* (rs1800629) genindeki polimorfizme ait allel istatistikleri incelendiğinde, yabancı G alleli görülme

sıklığı kontrol grubunda %44.4 (n=30) iken hasta grubunda %44.1 (n=30), polimorfik olan A alleli görülme sıklığı kontrol grubunda %55.6 (n=35) iken hasta grubunda %55.9 (n=38) olarak belirlenmiştir. Gruplara göre *TNF-α* (rs1800629) genotip ve allel dağılımları farklılık göstermemektedir ($p<0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2. *TNF-α* genine ait allel istatistiklerinin gruplar arasındaki dağılımı

TNF-α (rs1800629)	Grup				p
	Hodgkin lenfomalı hastalar		Kontrol		
	n	%	n	%	
GENOTİP					
GG	1	2.9	0	0	
GA	28	82.4	30	85.71	0.445
AA	5	14.7	5	14.28	
ALLEL					
G	30	44.1	30	44.4	0.967
A	38	55.9	35	55.6	
Toplam	34	100	35	100	

TNF-α genine ait Hardy Weinberg dengesi hasta ve kontrol grubunda <0.001 'dir. İstatistiksel anlamlılık olarak $p<0.05$ alınmıştır. Odds Oranı (Allel) (%95 G.A).

IKZF1 (rs4132601) genindeki polimorfizme ait genotiplendirme istatistikleri incelendiğinde, TT genotip görülme sıklığı kontrol grubunda %71.42 (n=25) iken hasta grubunda %52.9 (n=18), TG genotip görülme sıklığı kontrol grubunda %28.57 (n=10) iken hasta grubunda %41.2 (n=14) olarak belirlenmiştir. GG genotip görülme sıklığı kontrol grubunda %0.0 (n=0) iken hasta grubunda %5.9 (n=2) olarak belirlenmiştir. *IKZF1* (rs4132601) genindeki polimorfizme ait allel istatistikleri incelendiğinde, yabancı T alleli görülme

sıklığı kontrol grubunda %85.7 (n=60) iken hasta grubunda %73.5 (n=50), polimorfik olan G alleli görülme sıklığı kontrol grubunda %14.28 (n=10) iken hasta grubunda %26.5 (n=18) olarak belirlenmiştir. Hasta ve kontrol gruplarında (rs4132601) genotipleri Hardy Weinberg dengesindedir ($p>0.05$). Gruplara göre *IKZF1* (rs4132601) allel dağılımları farklılık göstermekte olup hasta grubunda kontrol grubuna göre G alleli T allele göre 2.34 kat daha fazla tespit edilmiştir ($p=0.047$) (Tablo 3).

Tablo 3. IKZF1 genine ait allel istatistiklerinin gruplar arasındaki dağılımı

IKZF1 (rs413601)	Grup				p
	Hodgkin lenfomalı hastalar		Kontrol		
	n	%	n	%	
GENOTİP					
TT	18	52.9	25	71.42	0.087
TG	14	41.2	10	28.57	
GG	2	5.9	0	0.0	
Hardy Weinberg	0.736		0.302		
ALLEL					
T	50	73.5	60	85.7	0.047
G	18	26.5	10	14.28	
Toplam	34	100.0	35	100.0	

IKZF1 genine ait Hardy Weinberg dengesi hasta grubunda 0,736 iken kontrol grubunda 0.302'dir. İstatistiksel anlamlılık olarak $p < 0.05$ alınmıştır Odds Oranı (Allel) (%95 G.A)

Tartışma

HL, olağandışı histopatolojik yönleri, enfeksiyöz bir sürece benzerliği, B hücre antijen ekspresyonunun değişkenliği nedeniyle tanısı zor bir neoplazm formu olmuştur. Etiyolojisi ve patogenezi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Ailesel geçiş oranı yaşa, cinsiyete ve akrabalık derecesine göre değişiklik gösterir. En büyük risk, HL probandlarının ebeveynlerine göre kardeşlerde, 40 yaşın altındaki probandların ailelerinde (RR=4.25) ve hastaların erkek akrabalarında görülmektedir. Ayrıca ailesel geçiş gösteren olgular göstermeyenlere göre daha erken yaşta tanı alırlar.¹⁰⁻¹²

TNF- α geni tarafından sentezlenen *TNF- α* proteini, akut inflamasyon sırasında makrofajlar/monositler tarafından üretilen inflamatuvar bir sitokindir ve hücreler içinde nekroz veya apoptoza yol açan çeşitli sinyal iletilerinden sorumludur. Protein ayrıca enfeksiyon ve kanserlere karşı direnç için de önemlidir. *TNF- α* , diğer birçok sitokini uyararak iltihaplanmaya neden olan sitokin zincirine aracılık etmektedir. Yapılan

çalışmalar, *TNF- α* geninin düzenleyici bölgesindeki varyasyonunun çeşitli otoimmün hastalık ve malignite ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. *TNF- α* geninde tek nükleotid polimorfizmi (SNP) guaninin adenine değişimiyle olan G>A polimorfizmi, genin yukarı akışında -308'de bulunur ve *TNF- α* seviyelerini etkilemektedir. *TNF- α* -308G alleli ile karşılaştırıldığında, A alleli daha yüksek transkripsiyonel aktiviteye sahiptir ve sıklıkla otoimmün hastalıklarla ilişkilidir. Ayrıca, genin majör doku-uyumluluk kompleksi içinde bulunması ve -308 G>A polimorfizminin *TNF- α* geninin promotor aktivitesi üzerindeki etkisi ile bu polimorfizmin immünolojik dengeyi etkilediği ve Çölyak hastalığı patogenezi katkıda bulunduğu öne sürülmektedir.^{13,14}

Al Khatib ve arkadaşlarının diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) tanılı 125 hasta ve benzer coğrafik ve etnik kökene sahip 238 sağlıklı birey ile yaptıkları çalışmada, *TNF- α* (rs1800629) G>A polimorfizminde G alleleline (GG ve GA genotiplerine) sahip olmanın, DBBHL

riskinde artma ile ilişkili olduğu bulunmuştur (p= 0.001).¹⁵

IKZF1 gen delesyonları, BCR-ABL pozitif B-ALL de %70, BCR-ABL1 negatif grupta ise %40 ilişkili bulunmuştur ve her iki grupta da artmış nüks riski ve yaşam süresinde azalma söz konusudur. Lenfosit farklılaşmasında temel düzenleyici olduğu bilinen *IKZF1*'in bu gelişimsel sisteme iki önemli katkısı olduğu bilinmektedir. Bunlardan birincisi erken hematopoetik öncülerin lenfositler seriyeye farklılaşma potansiyelini sağlamasıdır. Ayrıca *IKZF1*; T ve B öncü hücre serilerinin çoğalma ve farklılaşma aşamasında, bu hücrelerin antijen repertuarlarının seçimi ve antijen özgüllüklerinin kazanmasına aracılık eder. *IKZF1* aktivitesinin kaybı sonucunda, B ve T öncü hücre lenfosit farklılaşma bozuklukları ile lösemi oluşumu gerçekleşebilmektedir.¹⁶

IKZF1 geninde fonksiyonunu etkileyen birçok polimorfizm tanımlanmıştır. Bu polimorfimlerden birisi de T/G değişimi yaparak *IKZF1* geninin ekspresyon seviyesini etkilediği belirlenen 4132601 polimorfizmidir. Yapılan bir çalışmada 4132601 polimorfizminin HL ile ilişkili olduğu bulunmuştur.¹⁷

Yapılan literatür taramasında *IKZF1* (rs4132601) polimorfizmi kolon kanseri, akciğer kanseri, depresyon, parkinson ile ilişkilendirilmiş fakat HL ile ilişkisi çalışılmamıştır. Li ve ark., 8333 akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanılı vaka ve 36036 kontrol içeren toplam 15 vaka-kontrol çalışmasının dahil edildiği metaanalizde, *IKZF1* rs4132601 polimorfizminin ALL riskini arttırdığını belirtmişlerdir.¹⁸ Wu ve arkadaşlarının yaptığı, ALL tanılı 2281 çocuk ve 2923 kontrol grubundan oluşan çalışmada G alleli ile karşılaştırıldığında, T alleleline ve dolayısıyla TT ile TG genotipine sahip olan çocuklarda ALL riskinin daha az olduğu bildirilmiştir.¹⁹ Çalışmamız da, *IKZF1* (rs4132601) polimorfizminin HL için bir risk faktörü olduğu düşüncesini desteklemektedir.

Çalışmamızda, hasta ve kontrol gruplarında TNF- α (rs1800629) geninin genotip ve allel dağılımları farklılık göstermemektedir. Kan Zhai ve ark., Kafkas

ve Asya popülasyonlarında 10.619 hasta içeren vaka ve 12.977 birey içeren kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada TNF- α -308G>A polimorfizmi ile NHL gelişimi arasındaki bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir (p=0.413).²⁰ Buna benzer olarak NHL'de; TNF ve TNF reseptör süper ailelerinde ve NF-kappa-B ve ilgili transkripsiyon faktörlerinde 48 gen bölgesinde (20 kb 5', 10 kb 3' olarak tanımlanan) 500 tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) genotiplendirilmiştir. Buna göre rs1800629 AG/AA genotipinde (OR = 1.82, 95% CI: 1.31, 2.53), GG (OR = 3.27, 95% CI: 2.07, 5.16; P= 0.03) genotipiyle karşılaştırıldığında NHL riskinin arttığı bulunmuştur.²¹

Rothman ve ark. tarafından yapılan çalışmada, 291 hasta ve 300 sağlıklı kontrolden oluşan Çin kökenli popülasyonda, sitotoksik T lenfosit antijen-4 (CTLA-4), tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve lenfotoksin- α (LTA) genlerinde toplam 8 adet tek nükleotid polimorfizmi araştırılmıştır. TNF- α gen polimorfizmi T hücreli lenfoma riski ile ilişkili bulunmamıştır.²² Yine benzer bir çalışmada, Liu ve ark., tümör nekroz faktör- α (TNF- α)'nın genetik varyasyonlarının Çin popülasyonunda T hücreli lenfomaya yatkınlığı etkileyebileceğini bildirmişlerdir.²³

Çalışmamızda örneklem büyüklüğünün az olması önemli bir faktördür ve bulgularımızı desteklemek amacıyla daha fazla sayıda örneklem üzerinde çalışmak gerekmektedir. Bunun yanısıra kontrol grubunun (benign hematolojik hastalığı olan, tamamen sağlıklı olan, farklı komorbiditeleri olan hastalardan oluşmaları gibi) heterojen dağılımı, hasta grubunun demografik verilerinin, etnik kökenlerinin bilinmemesi çalışma sonuçlarını etkileyebilecek genetik dışındaki değişkenlerin fazla olmasına sebep olmuş olabilir.

Çalışmamızın sonuçları, *IKZF1* genindeki rs4132601 polimorfizminin HL hastalığının etiyolojisinde rol oynayabileceğini göstermektedir.

Daha geniş hasta ve kontrol grup popülasyonları ile yapılan gen polimorfizm

çalışmaları hastalık patogenezinin aydınlatılmasında önemli rol oynayacaktır.

Yazar katkıları: Eylem Parlak: Dosya araştırma, veri toplama, laboratuvar analizi. Aydan Akdeniz: Dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uyan örnekleme belirleme, veri toplama, giriş kısmının yazımı, metne son halinin verilmesi için düzenleme. Nurcan Aras: Laboratuvar analizi, istatistik analizi, sonuç değerlendirmesi, tartışma kısmının yazılımı, metne son halinin verilmesi için düzenleme.

Çıkar çatışması: Yazarların hiçbirinde çıkar çatışması yoktur.

Mali destek: Çalışmanın yapılması sırasında Mersin Üniversitesi bilimsel araştırma projeleri biriminden mali destek alınmıştır (BAP NO:2021-1-TP2-4148) (Proje tarihi: 10/02/2021).

Kaynaklar

1. Bayırlı R, Akşit M. A. Şüphenin çözümü olgudadır; Over yerleşimli anaplastik büyük hücreli lenfoma. *Türk Dünyası Uygulama ve Araştırma Merkezi Yenidoğan Dergisi*, 2019 Feb 28, 4(1), 77-82.
2. Ekström-Smedby K. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma-a review. *Acta Oncol.* 2006;45(3):258-271. doi:10.1080/02841860500531682
3. Saarinen S, Pukkala E, Vahteristo P, Mäkinen MJ, Franssila K, Aaltonen LA. High familial risk in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2013;31(7):938-943. doi:10.1200/JCO.2012.43.5958
4. Kanakry JA, Li H, Gellert LL, et al. Plasma Epstein-Barr virus DNA predicts outcome in advanced Hodgkin lymphoma: correlative analysis from a large North American cooperative group trial. *Blood.* 2013;121(18):3547-3553. doi:10.1182/blood-2012-09-454694
5. Jang DI, Lee AH, Shin HY, et al. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2719. Published 2021 Mar 8. doi:10.3390/ijms22052719
6. Nakayama S, Yokote T, Hirata Y, et al. TNF- α expression in tumor cells as a novel prognostic marker for diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(2):228-234. doi:10.1097/PAS.0000000000000094
7. Chouchane L, Ahmed SB, Baccouche S, Remadi S. Polymorphism in the tumor necrosis factor-alpha promotor region and in the heat shock protein 70 genes associated with malignant tumors. *Cancer.* 1997;80(8):1489-1496. doi:10.1002/(sici)10970142(19971015)80:8<1489:aidcncr17>3.0.co;2-1
8. He YQ, Zhu JH, Huang SY, Cui Z, He J, Jia WH. The association between the polymorphisms of TNF- α and non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014;35(12):12509-12517. doi:10.1007/s13277-014-2569-6
9. Pieper K, Grimbacher B, Eibel H. B-cell biology and development. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(4):959-971. doi:10.1016/j.jaci.2013.01.046
10. Küppers R, Engert A, Hansmann ML. Hodgkin lymphoma. *J Clin Invest.* 2012;122(10):3439-3447. doi:10.1172/JCI61245
11. Weber-Matthiesen K, Deerberg J, Poetsch M, Grote W, Schlegelberger B. Numerical chromosome aberrations are present within the CD30+ Hodgkin and Reed-Sternberg cells in 100% of analyzed cases of Hodgkin's disease. *Blood.* 1995;86(4):1464-1468.
12. Salati M, Cesaretti M, Macchia M, Mistiri ME, Federico M. Epidemiological Overview of Hodgkin Lymphoma across the Mediterranean Basin. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2014;6(1):e2014048. Published 2014 Jul 1. doi:10.4084/MJHID.2014.048
13. Idriss HT, Naismith JH. TNF alpha and the TNF receptor superfamily:

- structure-function relationship(s). *Microsc Res Tech.* 2000;50(3):184-195. doi:10.1002/10970029(20000801)50:3<184:AID-JEMT2>3.0.CO;2-H
14. Khan S, Mandal RK, Jawed A, et al. TNF- α -308 G>A (rs1800629) Polymorphism is Associated with Celiac Disease: A Meta-analysis of 11 Case-Control Studies. *Sci Rep.* 2016;6:32677. Published 2016 Sep 6. doi:10.1038/srep32677
 15. Al-Khatib SM, Abdo N, Al-Eitan LN, Al-Mistarehi AW, Zahran DJ, Kewan TZ. LTA, LEP, and TNF-a Gene Polymorphisms are Associated with Susceptibility and Overall Survival of Diffuse Large B-Cell lymphoma in an Arab Population: A Case-Control Study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020;21(9):2783-2791. Published 2020 Sep 1. doi:10.31557/APJCP.2020.21.9.2783
 16. Mahjoub S, Chayeb V, Zitouni H, et al. IKZF1 genetic variants rs4132601 and rs11978267 and acute lymphoblastic leukemia risk in Tunisian children: a case-control study. *BMC Med Genet.* 2019;20(1):159. Published 2019 Oct 11. doi:10.1186/s12881-019-0900-1
 17. Bielska M, Borowiec M, Jesionek-Kupnicka D, et al. Polymorphism in IKZF1 gene affects clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Hematol.* 2017;106(6):794-800. doi:10.1007/s12185-017-2315-0
 18. Li S, Ren L, Fan L, Wang G. IKZF1 rs4132601 polymorphism and acute lymphoblastic leukemia susceptibility: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(4):978-982. doi:10.3109/10428194.2014.939965
 19. Wu X, Liu M, Wang Q. IKZF1 Rs4132601 Polymorphism and Susceptibility to Acute Lymphocytic Leukemia in Children: A Meta-analysis [published online ahead of print, 2021 Mar 3]. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2021;10.1097/MPH.0000000000002130. doi:10.1097/MPH.0000000000002130
 20. Zhai K, Ding J, Zhou Y. Different role of tumor necrosis factor- α polymorphism in non-Hodgkin lymphomas among Caucasian and Asian populations: a meta-analysis. *Int J Mol Sci.* 2014;15(5):7684-7698. Published 2014 May 5. doi:10.3390/ijms15057684
 21. Wang SS, Vajdic CM, Linet MS, et al. Associations of non-Hodgkin Lymphoma (NHL) risk with autoimmune conditions according to putative NHL loci. *Am J Epidemiol.* 2015;181(6):406-421. doi:10.1093/aje/kwu290
 22. Rothman N, Skibola CF, Wang SS, et al. Genetic variation in TNF and IL10 and risk of non-Hodgkin lymphoma: a report from the InterLymph Consortium. *Lancet Oncol.* 2006;7(1):27-38. doi:10.1016/S14702045(05)70434-4
 23. Liu J, Liu J, Song B, et al. Genetic variations in CTLA-4, TNF- α , and LTA and susceptibility to T-cell lymphoma in a Chinese population. *Cancer Epidemiol.* 2013;37(6):930-934. doi:10.1016/j.canep.2013.08.011