

**PROSTAT ADENOKANSERLİ HASTALARDA TÜMÖR NEKROZİNİS FAKTÖR
ALFA(TNF-ALFA) GEN POLİMORFİZMİ SIKLIĞI**

Dr.Öğr.Üyesi Yusuf İlker ÇÖMEZ

Prof.Dr. Turhan ÇAŞKURLU

Geliş Tarihi/Received
10.03.2026

Kabul Tarihi/Accepted
11.03.2026

Yayın Tarihi/Published
11.03.2026

Correspondance: Yusuf İlker ÇÖMEZ, 0000-0002-0525-9578, icomez@hotmail.com

**Bu makale ilk yazarın ikinci yazar danışmanlığında hazırladığı tıpta uzmanlık tezinden türetilmiştir.*

ÖZET

Giriş: Sitokin genlerinin promotör bölgelerinde bulunan polimorfizmlerin, genin düzenlenmesinde etkin rol oynayarak antitümör immün cevabın düzenlenmesi ve/veya tümör angiogenesisini etkileyerek prostat kanserinin oluşumunda etkili olabileceği düşünülmektedir. TNF- alfa proenfilamatuar etkisi bulunan bir sitokin olarak, promotör bölgesindeki –308 polimorfizminin genin ekspresyonunda değişiklik oluşturduğu in vitro çalışmalar ile gösterilmiştir. Farklı populasyonlarda TNF-alfa –308 A/G polimorfizminin prostat kanserinin oluşumunda yatkınlık oluşturduğu bildirilmiştir. Materyal ve Metod; Biz bu çalışmamız da Şişli Etfal ve Kartal Devlet Hastanelerine baş vuran (n=99) prostat kanserli olgunun periferik kanlarından DNA'larını izole ettik. Özgün primerler ile istenilen bölge PCR yapılarak çoğaltıldı. PCR ürünlerine, NcoI enzim kesimi yapıldı %3lük jelde yürütülerek UV altında görüntülendi. TNF-alfa 308 A/G polimorfizminin varlığı aynı kondüsyonlarda kontrol grubu içinde (n=89) belirlendi. Sonuçlar; Prostat kanserli hastalar için genotype AA;12.1 %(n=12), AG; 41.4%(n=41), GG; 46.5%(n=46), kontrol grubu için AA genotipi; 10.1%(n=9), AG; 30.3%(n=27), GG; 59.6%(n=53) olarak bulundu.Kontrol grubundan ve prostat kanserli olgulardan elde edilen sonuçların istatistiksel analiz ile anlamlılığı sorgulandı. İstatistiksel analizler, SPSS programında Wilcoxon Signed Ranks test kullanılarak yapıldı ve prostat kanseri oluşumunda GG genotipinin bu hastalığa yatkınlık oluşturduğu (p=0.016 Asymp. Sig. 2-tailed) belirlendi. Karar ; Sonuçlarımıza göre TNF-alfanın AA genotipi, Türk toplumunda prostat kanser gelişimi ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Prostat Kanseri, Sitokin, TNF-Alfa

THE FREQUENCY OF TNF-ALPHA GENE POLYMORPHISM AMONG PROSTATE CANCER PATIENTS

ABSTRACT

Introduction: Many cytokines have been found to be related with development of different type of tumor. Especially promoter region polymorphism of these group of cytokines thought to be effects on antitumor immune response rearrangement and/or tumor angiogenesis. Tumor necrosis factor-alpha (Tnf-alpha) is one of the pro-inflammatory cytokines and it has -308 promoter region A/G polymorphism. This polymorphism has been shown to affect expression level of gene in vitro analysis and also in different population based study Tnf-alpha -308 polymorphism was associated with the development of prostate cancer. Therefore we analysed this polymorphism in prostate cancer and in control group for the Turkish population. **Material and Methods:** In this study, DNA was obtained from periferial blood samples of prostate cancer patients (n=99) and control healthy males (n=89). Tnf-alpha -308 promoter region were amplified by using specific primers and PCR. These PCR products were digested with NcoI restriction enzymes. Restricted fragments then run in the 3% agarose gel and viewed under the UV light. **Results:** For prostate cancer patients genotype AA; 12.1% (n=12), AG; 41.4% (n=41), GG; 46.5% (n=46) and for the control group AA; 10.1% (n=9), AG; 30.3% (n=27), GG; 59.6% (n=53). Statistical analysis were performed by Wilcoxon Signed Ranks test in SPSS for windows.. **Conclusion:** Our results suggest that AA genotype of Tnf-alpha is significantly important for the development of prostate cancer for Turkish population

Key Words: Prostate Cancer, Cytokine, TNF-Alpha

1. GİRİŞ

Prostat kanseri, Batı Avrupa ve ABD’de halen erkeklerde en sık tanı konulan kanserdir ve artan insidansı ile beraber ikinci en sık ölüm nedenidir(1). Prostat spesifik antijenin prostat kanseri tanısında kullanılmaya başlamasından sonra 1986-1992 yılları arasında prostat kanseri insidansında dramatik bir artış olmuş bundan sonra da düşmeye başlamıştır(2). PSA testinin yaygınlaşması ile lokal-regional hastalık insidansı artarken metastatik hastalık insidansı azalmaktadır.

Prostat kanseri etiyolojisinin büyük bir oranının bilinmemesi gerçeğine rağmen, prostat kanseri gelişiminde, ileri yaş, bozulmamış bir androjen metabolizması, etnik ve çevresel özellikler ile genetik temel gibi birkaç risk faktörü tanımlanmıştır. Bunların içerisinde yer alan yaş faktörü ile prostat kanserinin yaşla çok kuvvetli ilişkisi vardır. Öyleki özellikle 50 yaştan sonra insidans nerede ise katlanarak artmaktadır. 50 yaşındaki bir erkeğin yaşamı boyunca latent prostat kanserine (otopsi kanseri) yakalanma riski % 40, manifest prostat kanseri (klinik olarak belirti veren) teşhis edilme riski % 9,5 ve bu kanserden ölme riski ise % 2,9 olarak hesaplanmaktadır (3).

Prostat kanseri gelişiminde çevresel ve yaşam biçimi faktörlerine olan ilgi, göç çalışmaları ile daha da belirginleştirilmiştir. En fazla prostat kanseri insidansının Afrikalı Amerikalılarda olması, bu hastalıktaki etnik temeli vurgulamaktadır. Androjen metabolizmasındaki farklılıkların bu gözlemden sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Genetik temelin kanıtları, etkilenen 1.derece akrabalar ve prostat kanseri teşhisindeki yaşları ile prostat kanseri gelişme riski arasındaki lineer ilişkidir (4,5). Babalarında ya da erkek kardeşlerinde prostat kanseri olan erkelerin bu kansere yakalanma risklerinin oldukça arttığı gösterilmiştir. Ayrıca, prostat kanserinin teşhis edilme yaşının gençleşmesi ile birlikte kardeşlerde ya da aile bireylerinde prostat kanserine yakalanma riskinin de arttığı gösterilmiştir. Bu relatif riskin, 70 yaşında prostat kanserine yakalanmış olan bir aile yakını olan erkekte 4 kat arttığı gösterilmiştir. Aynı risk 60 yaş için 5 kat, 50 yaş için ise 7 kat olarak hesaplanmıştır (6).

Prostat kanserinin moleküler ve sellüler mekanizmaları henüz tam anlaşılammıştır. Bu tümör kökeni ve büyümesinin bir kısım sitokinlerden etkilendiği düşünülmektedir (7). Bu sitokinlerin tam rolü bilinmemekle beraber, immun sistemin lokal modülasyonunda yer aldıkları öne sürülmüştür(8).

Sitokinlerin aktiviteleri ilk kez 1926'da Zinsser ve Tamiya tarafından tanımlanmış ve bunların lökositlerden salgılanan çözünür ürünler oldukları, damar duvarı fonksiyonlarını etkiledikleri bildirilmiştir. Bu yıllarda infeksiyon hastalıklarının ve antijene bağımlı immun yanıtın araştırılmasıyla sitokinlerle ilgili bilgiler artmış, 1980'lerden itibaren moleküler klonlama ile sitokinlerin karakterizasyonu yapılmıştır. Bu sayede de yeni sitokinlerin bulunması mümkün olabilmiştir. Gün geçtikçe sitokinlerin biyolojik aktivitelerine ve molekül yapılarına yönelik sahip olunan bilgiler artmaktadır. Böylece hastalıkların ortaya çıkış mekanizmalarıyla ilgili rolleri anlaşılmaktadır (9-12)

TNF-alfa gibi sitokinleri transkripte eden genlerin promoter bölgelerindeki polimorfizmlerin, anti tümöral immün cevabın düzenlenmesi ve/veya tümör angiogenesisini etkileyerek kanser oluşumunda etkili olabileceği düşünülmektedir.

Proenflamatuar etkisi de bulunan bir sitokin olan TNF-alfa'nın, promoter bölgesindeki -308 A/G polimorfizminin, gen ekspresyonunda değişiklik oluşturabileceği in vitro çalışmalarla gösterilmiştir. İnsan TNF- α promotörlerinde -238(13,14), -308(15-17) ve 488(18,19) bölgeleri olmak üzere, üç polimorfik bölgede yaygın olmayan allellerde guaninin adenozin ile yer değiştirmesi sonucu ortaya çıktığı tanımlanmıştır. -308A (TNF2)'deki allel daha fazla TNF-

α üretimi ile beraberdir(20,21). Diğer bir çalışma da, malign tümör gelişiminin hastadaki yüksek seviyelerde TNF- α üretimine genetik eğilimine bağlı olduğunu rapor etmiştir(22,23).

Bu çalışmada kliniklerimizde prostat adenokanseri tanısıyla takip edilen hastalarda TNF-alfa -308 A/G polimorfizim sıklığının belirlenmesi ve belirli parametreler ile ilişkisini ortaya çıkarmak amaçlanmıştır,

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1 Çalışma Grubu

Çalışmada Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1.Üroloji kliniğinde 2003-2004 yılları arasında prostat kanseri tanısıyla takip ve tedavi edilen 99 hastanın ve kontrol grubu olarak ise 89 sağlıklı erkek hastanın periferik kan örneklerinde DNA izolasyonu yapılmıştır. Prostat kanserli hasta grubunda yaş ortalaması 69,3 (48-88 arası) iken, kontrol grubunda ise yaş ortalaması 26 (20-33 arası) idi. Kontrol grubunda kadın hastalara yer verilmemiştir.

Çalışmaya alınan tüm hastaların patolojik tanıları, Gleason skorları, hastalıklarının evreleri, metastaz varlığı, başlangıç ve takipteki PSA değerleri ve uygulanan tedavi şekli dökümanite edilmiştir. Ayrıca ailede herhangi bir kanser olup olmadığı ve sigara alışkanlıkları da sorgulanarak not edilmiştir.

2.2 Çalışma Süreci

DNA İzolasyonu:

Pıhtılaşmayı engelleyen EDTA'lı tüpe alınan çevre kanı materyalinden DNA izolasyonu 3 aşamada yapıldı:

A) Eritrositlerin uzaklaştırılması:

10 ml kan üzerine 30 ml liziz çözeltisi (eritrosit membranını parçalar) eklendi, 15 dakika +4 °C'de bekletildi. Daha sonra 10 dakika +4 °C'de 3000 g'de santrifüj edildi. Üst sıvı döküldü, pellet süspanse edildi. Aynı işlem bir kez daha 10-15 ml liziz çözeltisi ilave edilerek tekrarlandı.

B) Lökositlerin ve lenfositlerin patlatılması:

Süspanse edilmiş örnekler üzerine 500 μ l % 10'luk SDS , 50 μ l proteinaz K kondu ve 10 mPye beyaz hücre liziz çözeltisi (WBL) eklenerek tamamlandı. 56 °C'de bir gece bekletildi.

C) Protein ve lipidlerin çöktürülmesi:

3,7 mi 9,5 M amonyum asetat eklenerek, iyice karıştırıldı. Oda ısısında 25 dakika 6000 g'de santrifüj edilerek, proteinler çöktürüldü. Üst sıvı temiz bir tüpe alındı ve üzerine % 99'lük mutlak alkol eklendi. Tüpün yukarisına çıkan DNA alınıp, temiz bir ependorf tüpe aktarıldı, %70'lik alkol eklenerek 11000 g' de 10 dakika santrifüj edildi.. Alkolün uzaklaştırılması için 10 dakika 56 °C'de bekletildi. DNA'mn yoğunluğuna göre 150-200 µl TE ilave edilerek +4 °C ye kaldırıldı.

DNA izolasyonu ile elde edilen DNA örnekleri çalışma zamanına kadar +4 derecede saklandı.

Sitokin Gen Polimorfizmlerinin Belirlenmesi

TNFa sitokin gen polimorfizminin, hangi yöntemle çalışıldığı ve allelleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo1. Çalışılan sitokinin genotipleme yöntemi ve allel tespitinde kullanılan baz uzunlukları

	Yöntem	Allel 1 (bç)	Allel 2 (bç)
TNF-a-308 G/A	PZR + EK (NcoI)	87+20	107

TNFa -308 G/A Tek Baz Polimorfizminin Belirlenmesi

TNF-a geninde promotör bölgedeki 308. nükleotiddeki G / A tek nükleotid değişimi PZR ve Restriksiyon Enzim Kesim yöntemiyle gösterildi. PZR/ Restriksiyon Enzim Kesim karışımları ve amplifikasyon için gerekli PZR ısı koşulları sırasıyla Tablo 10 ve 11 'de yer almaktadır. 107 bç'lik PZR ürünü NcoI enzimi ile kesilip, %5' lik agaroz jelde görüntülendi.

*TNF-a primer dizisi:

F: 5'Agg CAA TAg gTT TTg Agg gCC AT 3'

R: 5'TCCTCCCTgCTCCgATTCCg3'

NcoI Restriksiyon Enziminin özgün kesim bölgeleri aşağıda yer almaktadır

NcoI Enzimi kesim bölgesi 5'C*CATGG3'

3'GGTAC*C5'

*TNF-a geni PZR ürününün, NcoI enzimi ile kesim sonrasında elde edilen DNA parça büyüklükleri Tablo 12'de yer almaktadır. G nükleotidi Allel 1 (87+20 bç), A nükleotidi de Allel 2 (107 bç) olarak genotiplendi.

Tablo 2. Allel Boyları

	HOMOZİGOT (A1A1)	HETEROZİGOT (A1A2)	HOMOZİGOT (A2A2)
Baz Çifti			
107		—	—
87	—	—	
20	—	—	

Özet olarak, Uygun primerler kullanılarak, istenilen DNA bölgesi PCR ile çoğaltıldı. PCR bölgelerine, NcoI enzim kesimi yapılarak ve %5'lik jelde yürütüldü. Fragmanlar UV altında görüntüledi.

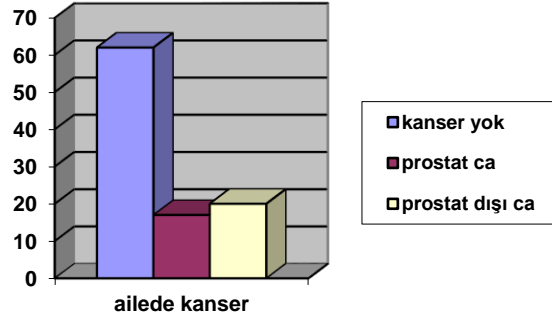
2.3 İstatiksel Analiz

Saptanan TNF- alfa -308 A/G polimorfizm sıklığı, (Windows için) SPSS 10.0 programı ile Wilcoxon Signed Ranks test kullanılarak prostat kanserli hastalar ve kontrol grubunda istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

3. BULGULAR

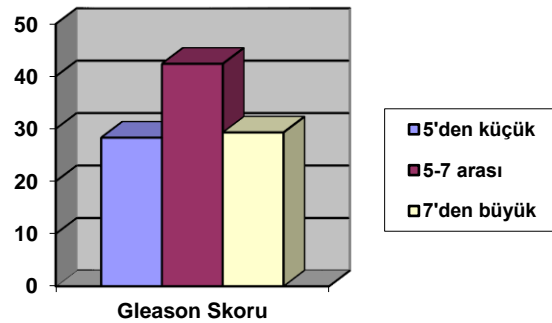
Bu çalışmada prostat kanseri tanısıyla takip ve tedavi edilen 99 hastanın ve kontrol grubu olarak ise 89 sağlıklı erkek hastanın periferik kan örnekleri incelenmiştir. Prostat kanserli hasta grubunda yaş ortalaması 69,3 (48-88 arası) iken, kontrol grubunda ise yaş ortalaması 26 (20-33 arası) idi. Kontrol grubunda kadın hastalara yer verilmemiştir.

42 hasta (%42,4) 15 yıl ve üzerinde sigara içicisi iken, 57 hasta (%57, 6) sigara kullanmıyordu. Hastaların soygeçmişlerine bakıldığında 20 hastanın yakınlarında postat dışı organ kanserine rastlanmışken, 17 hastanın 1. derece akrabalarında prostat kanseri tespit edilmiş olup, 62 hastanın yakın akrabalarında herhangi bir kanser öyküsü bulunmamıştır (Grafik1).



Grafik 1: Hastaların 1.derece akrabalarında kanser varlığına göre sınıflandırılması

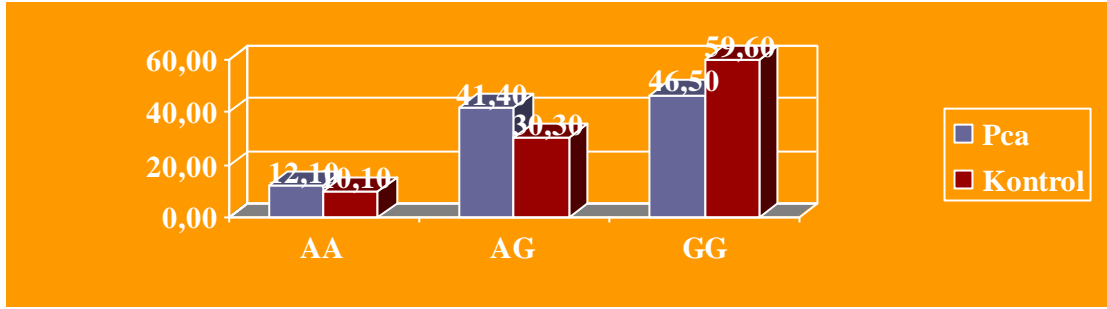
Prostat kanseri tanısı alan bu hastaların tanı anındaki PSA değerleri ortalama 8,9 ng/dl (2,6-160 arası) idi. Çalışmaya alınan hastaların gleason skorları karşılaştırıldığında 28 hastanın (%28,3) gleason skoru 5'in altında iken, 42 hastanın (%42,4) gleason skoru 5-7 arasında ve 29 hastanın (%29,3) gleason skoru 8 ve yukarısı idi (Grafik 2).



Grafik 2: Hastaların gleason skorlarına göre sınıflandırılması

55 hastada (%55,6) metastaza dair bulguya rastlanmazken, 44 (%44,4) hastada metastaz bulguları mevcuttu.(grafik). Metastatik olan 44 hastanın üçünde lenf nodu, birinde akciğer metastazına rastlanırken, geri kalan 40 hastada kemik metastazı mevcuttu.

İncelenen 99 prostat kanserli olguda PCR-RFLP yöntemi kullanarak, genotip AA; 12 hastada (%12.1), AG ; 41 hastada (%41.4), GG 46 hastada (%46.5) saptandı. Aynı yöntemle araştırmış olduğumuz kontrol grubunda (n=89) ise AA genotipi 9 olguda (% 10.1), AG 27 olguda (%30.3), GG 53 olguda (%59.6) bulundu (Grafik 3).



Grafik 3. Tespit edilen polim orfizm tiplerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

Elde ettiğimiz sonuçlar ile TNF- alfa -308 A/G polimorfiziminin prostat kanserinde etkisini SPSS 10.0 programı ile Wilcoxon Signed Ranks test ile sorgulanmıştır. Buna göre AA genotipinin kontrol grubuna göre prostat kanserli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla rastlandığı sonucuna varılmıştır.(p=0.016).

Aynı zamanda AG heterozigot genotipin kontrol grubuna göre daha sık karşılaşılan bir genotip olduğu da belirlenmiştir (kanserli olgularda%41,4 kontrol grubunda %30.3).

Ailede prostat ve prostat dışı kanser varlığı ile hastanın genotipi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. Prostat kanseri olan hastaların tümör derecesi (gleason skoru) ile genotip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Metastazı olan ve olmayan hastalar ile genotipik özellikleri karşılaştırıldığında, tümör metastazı ile genotip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı. Hastaların tanı anındaki PSA seviyeleri ile genotip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Olgularımızın ulaşılan klinik verileri ile genotipler arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını da istatistiksel olarak sorguladığımızda istatistiksel bir anlamlılık bulunmamıştır.

4.TARTIŞMA

Mevcut çalışma, prostat kanserli hastalardaki TNF- α 'nın -308 ve 488 bölgelerindeki yaygın genotipik değişiklikleri göstermektedir. TNF- α , ürotelyal, ovarian, baş-boyun, kolon ve endometrial kanserler ile birliktelik göstermektedir.(24-29) Ovarian kanserde TNF- α , tümör implantasyonuna sebep olarak etki gösterir. (27).Ek çalışmalar, TNF- α 'nın invazyon ve implantasyon sürecinde önemli olan metalloproteinaz ve diğer ajanların salgılanmasını regüle ettiği gösterilmiştir (30). Okamoto ve Oyasu çalışmalarında, ürotelial hücrelerde transformasyonu sağlayan sadece TNF- α olmadığını, fakat karsinogenezdeki mekanizmalardan biri olduğunu rapor etmişlerdir.(26)

Prostat kanserinde TNF- α 'nın rolü henüz tam olarak belirlenmemiştir. Ferree ve ark. prostat kanserinde VEGF üretiminin önemli bir anjiyogenetik faktör olduğunu ve bunun da TNF- α ile regüle ediliyor gibi görüldüğünü rapor etmişlerdir.(31) Diğer bir çalışmada, TNF- α ile indüklenen A1'in, Bcl-2 gen ailesinin bir parçası olduğunu ve p-55-mediated pathway yolu ile PK anjiogenezinde rol almaktadır(32), Sugihara ve ark. TNF- α 'nın, PTH gibi PK'li hastalardan salgılandığı ve bu hastalardaki kemik metastazlarından sorumlu olduğunu rapor etmişlerdir (33).

TNF- α 'yı kodlayan gen, 6.kromozomun major histokompatibilite complex class 3 bölgesinde yer alır. Fijneman ve ark. HSP-70 lokusunun yanında yer alan murin MHC class 3'ün kısa stretch'inde nitrosüre-induced tm genetik yatkınlığının varlığına dikkati çekmiştir (34). TNF- α 'nın MHC'nin merkezinde yer aldığı anlaşıldığından beri hastalık yatkınlığı ile belirli TNF

allelere arasındaki genetik birliktelik hakkında daha çok spekülasyon yapılmaya başlanmıştır. (35-36).

Chouchane ve ark. TNF- α genotip sıklığını kanserli hastalarda ve kontrol olgularında kıyasladılar. Sonuçları -308'deki GA genotipinin çeşitli kanserli hastalarda belirgin daha yüksek olduğunu gösteriyordu (37). TNF- α 'nın -308 bölgesindeki genotip GA'nın A'ya değişimi ve genotip A, uterin endometrial kanserlerde daha siktir (24). Wilson ve ark -308 bölgesindeki A genotipi olanlarda serebral malaryadan ölüm riskinin 7 kat fazla olduğunu gösterilmiş ve genotip A'nın yaygın allelden (yani genotip G'den) daha güçlü transkripsiyonel aktivator olduğu gösterilmiştir (38). Bazı bireysel TNF- α allelleri, TNF- α 'nın farklılaşmış (differential) sakresyonuna sebep olan belirgin genetik değişkenlik ile beraberdir. Kroger ve ark. çalışmalarında, -308A allelik formunun -308G'ye göre iki kat artmış transkripsiyon seviyesi ile beraber olduğunu ve bunun da -308G/A polimorfizminin değişen TNF- α gen ekspresyonunda rol oynayabileceği fikrini desteklediğini öne sürmüşlerdir. (39) TNF- α 'nın -308 promoter bölgesindeki A alleli (genotip GA ve A), bu genotipin çeşitli kanserlerde sıkça rastlanmasından dolayı, birçok kanserin yaygın pathwaylerinde rol oynayabilir.(40-43).

Bong ve ark. çalışmalarında prostat kanserli hastalarda ve kontrol grubunda, TNF- α promoter bölgelerindeki -238,-308 ve 488 bölgelerindeki genetik değişiklikleri incelemeye almışlar ve -308 ve 488 bölgesindeki genotipik değişikliklerin prostat kanseri ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Yine aynı çalışmada -308 bölgesindeki GA genotipinin G genotipine göre, yüksek tümör evresi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. (44)

p53 codon 72 gen polimorfizm çeşitli kanser oluşumları ile ilişkilidir. Son yayınlardan Wu ve arkadaşlarının çalışmasında prostat kanser ve TNF-alfa gen promoter -308 and p53 gene codon 72 polimorfizmi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Prostat kanserinin p53 gene codon 72 polimorfizmi ile ilişkili olduğu fakat TNF-alpha gen polimorfizmi ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır (45).

5.SONUÇ

Mevcut çalışmada, prostat kanserli hastalarda ve kontrol olgularında TNF- α genotip sıklığının karşılaştırılması sonucunda kanserli olgularda -308 bölgesindeki genotip GA sıklığında belirgin artış gösterilmiştir. Bu sonuç, genotipin prostat kanserinden koruyucu olabileceğini ifade etmektedir. Aksine, artmış relatif kanser insidans riski ile -308 bölgesindeki GA genotipi

ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda, -308 bölgesindeki GA genotipi ile klinik tümör evresi arasında bir ilişki saptanamamıştır.

Sonuç olarak, mevcut çalışmamızda prostat kanserli hastaların TNF- α promoter bölgelerindeki -308 bölgesindeki GA genotipinin artmış oranı bulunmuştur. Bu sonuçlar, TNF- α 'nın birkaç bölgesindeki polimorfizm ve genotipik değişikliklerin prostate kanser ile ilişkili olduğunu savunmaktadır. Buna göre TNF- α geninin -308 bölgesindeki allelik dağılım ve genotipik değişikliklerin prostate kanser potogenezinde yeri olabileceği söylenebilir.

KAYNAKÇA

1. Hegarty. N. J., Fitzpatrick. J. M., Richie, J. P., Scardino, P. T-, deVere White, R. W, Schroder. F. and Coffey, D. Future prospects in prostate cancer. Prostate 40: 261-268. 1999.
2. Hsing, A.W., and Devesa, SS: Trends and patterns of prostate cancer: what do they suggest? Epidemiol. Rev. 23: 3, 2001.
3. Wingo, P.A. et al: Cancer Statistics. Cancer J Clin. 45: 8, 1995
4. Woolf CM (1960) An investigation of the familial aspects of carcinoma of the prostate. Cancer 13:739-744
5. Bratt O (2002) Hereditary prostate cancer: clinical aspects. J Urol 168:906-913
6. Carter, H.B. et al: Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. J. Urol. 150: 797,1993.
7. Chung, T. D., Yu, J. J., Spiotto, M, T., Bartkowskl, M. and Simons, J. W.: Characterization of the role of IL-6 in the progression of prostate cancer. Prostate, 38: 199, 1999
8. Hoosein, N. M.: Neuroendocrine and immune mediators in prostate cancer. Front Biosci, 15: D1274, 1998
9. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology, W.B. Saunders, United States of America, 1994; 240-260
10. Akoğlu T, Tunalı A, Demiralp EE. İmmünolojide Gelişmeler, Gelişim LTD, İstanbul,1997;13-20, 97-106

-
11. Bidwell J, Keen L, Gallagher G, Kimberly R, Huizinga T, McDermott MF, Oksenberg J, McNicholl J, Pociot F, Hardt C, Alfonso SD. Cytokine gene polymorphism in human disease: online databases. *Genes and Immunity* 1999;1; 3-19
 12. Miyajima A. Cytokine regulation: an overview. *Leukemia* 1997; 11; 413-415
 13. D'Alfonso, S. and Richiardi, P. M.: Polymorphic variation in a putative regulation box of the TNFA promoter region. *Immunogenetics*, 39: 150, 1994
 14. Pociot, F., D'Alfonso, S., Compasso, S., Scorza, R. and Richiardi, P. M.: Functional analysis of a new polymorphism in the human TNF alpha gene promoter. *Scand J Immunol*, 42: 501, 1995
 15. Nedospasov", S. A., Udalova, I. A., Kuprash, D. V. and Turetskaya, R. L.: DNA sequence polymorphism at the human tumor necrotic factor locus. *J Immunol*, 147: 1053, 1991
 16. Udalova, I. A., Nedospasov, S. A., Webb, G. C, Chaplin, D. D. and Tureskaya, R. L.: Highly informative typing of the human TNF locus using six adjacent polymorphic markers. *Genomics*, 16: 180, 1993
 17. Wilson, A. G., di Giovine, F. S., Blakemore, A. I. and Duff, G. W.: Single base exchange in the human tumor necrosis factor alpha (TNF-a) gene detectable by Nco I restriction of PCR products. *Hum Mol Genet*, 1: 353, 1992
 18. D'Alfonso, S. and Richiardi. P. M.: An intragenic polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha (TNFA) chain-encoding gene. *Immunogenetics*, 44: 321, 1996
 19. Fanning, G. C, Bunce, M., Black, C. M. and Welsh, K. I.: Polymerase chain reaction haplotyping using 3' mismatches in the forward and reverse primers: application to the biallelic polymorphism of tumor necrosis factor and lymphotoxin alpha. *Tissue Antigens*, 50: 23, 1997
 20. Jongeneel, C. V. and Beutler, B.: Genetic polymorphism in the human TNF region: correlation or causation? *J Inflamm*, 46: ih-iv, 1995-6
 21. Brinkman, B. M., Zuijdest, D., Kaijzel, E. L., Breedveld, F. C. and Verweij, C. L.: Relevance of the tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) -308 promoter polymorphism in TNF alpha gene regulation. *J Inflamm*, 46: 32, 1995-96
 22. Demeter, J., Porzsolt, F., Ramisch, S., Schmid, M. and Messer, G-: Polymorphism of the tumor necrosis factor-alpha and lymphotoxin-alpha genes in hairy cell leukemia. *Br J Haematol*, 97: 132, 1997

-
23. Gallagher, G., Eskdale, J., Oh, H. H., Richard, S. D., Campbell, D. A. and Field, M.: Polymorphisms in the TNF gene cluster and MHC serotypes in the West of Scotland. *Immunogenetics*, 45: 188, 1997
 24. Sasaki M. Nakajima K, Perinchery G, Fujino T, Oh BR, Fujimoto and Dahiya R.: Frequent genotype changes at -308 of the tumor necrosis factor alpha (TNF- α) promoter region in human uterine endometrial cancer. *Oncol Rep*, 7: 369, 2000
 25. Chouchane, L., Ahmed, SB., Baccouche, S. and Remadi, S.: Polymorphism in the tumor necrosis factor-alpha promoter region and in the heat shock protein 70 genes associated with malignant tumors. *Cancer*, 80: 1489, 1997
 26. Okamoto, M. and Oyasu, R.: Transformation in vitro of a nontumorigenic rat urothelial cell line by tumor necrosis factor-alpha. *Lab Invest*, 77: 139, 1997
 27. Malik, S. T., Griffin, D. B., Fiers, W. and Balkwill, F. R.: Paradoxical effects of tumour necrosis factor in human experimental ovarian cancer. *Int J Cancer*, 44: 918, 1989
 28. Matthias, C, Jahnke, V., Fryer, A., Strange, R., Oilier, W. and Hajeer, A.: Influence of tumor necrosis factor microsatellite polymorphisms on susceptibility to head and neck cancer. *Acta Otolaryngol (Stockholm)*, 118: 284, 1998
 29. Honchel, R., McDonnell, S., Schaid, D. J. and Thibodeau S. N.: Tumor necrosis factor-alpha allelic frequency and chromosome 6 allelic imbalance in patients with colorectal cancer. *Cancer Res*, 56: 145, 1996
 30. Mann, E. A., Hibbs, M. S., Spiro, J. D., Bowick, C, Wang, X. Z., Clawson, M. and Chen, L. L.: Cytokine regulation of gelatinase production by head and neck squamous cell carcinoma; the role of tumor necrosis factor-alpha. *Ann Otol Rhinol. Laryngol*, 104:203, 1995
 31. Ferrer, F. A., Miller, L. J., Andrawis, R. L, Kurtzman, S. H., Albertsen, P. C, Laudone, V. P. and Kreutzer, D. L.: Angiogenesis and prostate cancer: in vivo and in vitro expression of angiogenesis factors by prostate cancer cells. *Urology*, 51: 161, 1998
 32. Pang, X. P., Hershman, J. M. and Karsan, A.: TNF-alpha induction of AI expression in human cancer cells. *Oncol Res*, 9: 623, 1997
 33. Sugihara, A., Maeda, O., Tsuji, M., Tsujimura, T., Nakata, Y., Akedo, H., Kotake, T. and Terada, N.: Expression of cytokines enhancing the osteoclast activity, and parathyroid

hormone-related protein in prostatic cancers before and after endocrine therapy: an immunohistochemical study. *Oncol Rep*, 5: 1389, 1998

34. Fijneman, R. J., Oomen, L. C, Snoek, M. and Demant. P.: A susceptibility gene for alveolar lung tumours in the mouse maps between HSP70.3 and G7 within the H2 complex. *Immunogenetics*, 41: 106, 1995

35. Hawrami, K., Hitman, G. A., Rema, M., Snehalatha, C, Viswanathan, M., Ramachandran, A. and Mohan, V.: An association in non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects between susceptibility to retinopathy and tumor necrosis factor polymorphism. *Hum Immunol*, 46: 49, 1996

36. Winger chuck, D., Liu, Q., Sobell, J., Sommer, S. and Weinshenker, B. G.: A population-based case-control study of the tumor necrosis factor alpha-308 polymorphism in multiple sclerosis. *Neurology*, 49: 626, 1997

37. Chouchane, L., Ahmed, S. B., Baccouche, S. and Remadi, S.: Polymorphism in the tumor necrosis factor-alpha promoter region and in the heat shock protein 70 genes associated with malignant tumors. *Cancer*, 80: 1489, 1997

38. Wilson, A. G., Symons, J. A., McDowell, T. L., McDevit, H. O. and Duff, G. W.: Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 94: 3195, 1997

39. Kroeger, K. M., Carville, K. S. and Abraham, L. J.: The -308 tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism effects transcription. *Mol Immunol*, 34: 392, 1997

40. Demeter, J., Porzsolt, F., Ramisch, S., Schmid, M. and Messer, G.: Polymorphism of the tumor necrosis factor-alpha and lymphotoxin-alpha genes in hairy cell leukemia. *Br J Haematol*, 97: 132, 1997

41. Gallagher, G., Eskdale, J., Oh, H. H., Richard, S. D., Campbell, D. A. and Field, M.: Polymorphisms in the TNF gene cluster and MHC serotypes in the West of Scotland. *Immunogenetics*, 45: 188, 1997

42. Park, K. S., Mok, J. W., Rho, S. A. and Kim, J. C: Analysis of TNFB and TNFA NcoI RFLP in colorectal cancer. *Mol Cells*, 8: 246, 1998

-
43. Warzocha, K., Ribero, P., Bienvu, J., Roy, P., Chariot, C, Rigal, D., Coiffier, B. and Salles, G.: Genetic polymorphisms in the tumor necrosis factor locus influence non-Hodgkin's lymphoma outcome. *Blood*, 91: 3574, 1998
44. Bong R., OH, Masahiro Sasaki, Getha P., et al.: Frequent genotype changes at -308 and 488 regions of the TNF- α gene in patients with prostate cancer. *J Urol* may 2000;163,1584-1587.
45. Wu HC, Chang CH, Chen HY, Tsai FJ, Tsai JJ, Chen WC. p53 gene codon 72 polymorphism but not tumor necrosis factor-alpha gene is associated with prostate cancer. *Urol Int*. 2004;73(1):41-6.