

## DeneySEL Olarak Fibrosarkoma Oluşturulan Ratların Serumlarında İnterlökin 6(IL-6) ve Tümör Nekrosis Faktör- $\infty$ (TNF- $\infty$ ) Düzeylerinin Belirlenmesi <sup>[1]</sup>

Dilek SACU \* Ayřegöl BİLDİK \*\* 

[1] *Yüksek lisans tezinden özetlenmiştir*

\* Aydın Göz Hastanesi, Aydın - TÜRKİYE

\*\* Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Aydın - TÜRKİYE

Makale Kodu (Article Code): 2009/083-A

### Özet

Sitokinler vücutta değişik hücreler tarafından sentezlenen, multi fonksiyonel polipeptitlerdir. Sitokinlerden biri olan TNF- $\infty$  doğal ve kazanılmış bağışıklık, hücre regülasyonu, farklılaşması ve apoptosis süreçlerinde önemli rollere sahip; IL-6 ise doğal ve kazanılmış bağışıklık, karsinoma ve B hücreli leukemilerde çoğalmayı önleyici, değişik dokuların büyümesini, farklılaşmasını düzenleyen bir çok işlevi olan sitokinlerdir. Çalışmada ratlarda deneySEL olarak 3-metilcholantren ile oluşturulan fibrosarkomlarda, IL-6 ve TNF- $\infty$  düzeyleri belirlendi. Araştırmanın materyalini 16 adet 8 haftalık ağırlıkları 150-200 gram olan erkek Sprague Dawley türü rat oluşturdu. Deneme süresinin başında deneme grubundaki ratların boyun bölgelerinin dorsaline, fibrosarkoma oluşturmak üzere 0.25 ml susam yağında çözdürülen 0.2 mg 3-metilcholantren, kontrol grubuna ise tek doz 0.25 ml susam yağı deri altı yolla tek doz enjekte edildi. Tümör oluşumu yaklaşık 150-210 gün sürdü. Deney süresinin sonunda ratlara eter anestezisi altında ötenazi uygulanarak kalbin atrium kısmından alınan kanlar santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumlarda IL-6 ve TNF- $\infty$  düzeylerine, ELISA yöntemiyle BioSource firmasının kitleriyle bakıldı. Deneme grubundaki ratlarda serum IL-6 düzeyleri ortalama 67.85 $\pm$ 3.13 pg/ml, kontrol grubunda ise 38.45 $\pm$ 3.39 pg/ml; TNF- $\infty$  düzeyleri ise deneme grubunda ortalama 53.35 $\pm$ 9.08 pg/ml, kontrol grubunda ise 26.42 $\pm$ 2.22 pg/ml olarak tespit edildi, deneme grubundaki serum IL-6 düzeyinin kontrol grubuna göre 1.8 kat; serum TNF- $\infty$  düzeylerinin 2 kat arttığı belirlendi. Elde edilen bulgular sonucunda, çalışma sonuçlarının, kanserin patogenezinin aydınlatılması ve prognozu alanında yapılacak çalışmalara katkıda bulunacağı, kanısına varılmıştır.

**Anahtar sözcükler:** *Fibrosarkoma, IL-6, TNF- $\infty$ , Rat*

## Levels of Interleukin 6 and Tumor Necrosis Factor- $\infty$ in Serum from Fibrosarcoma Induced Rats

### Summary

Cytokines, produced by virtually all types of cells, are multifunctional polypeptide. TNF- $\infty$  is a plethoric cytokine that has a major role in natural and acquired immune, cell regulation and differentiation and apoptosis. IL-6 has a lot of functions in natural and acquired immune, inhibit growth at carcinoma, tissue's growth and differential. In this study, serum IL-6 and TNF- $\infty$  levels were investigated in fibrosarcoma induced by 3-methylcholantrene. Sixteen male Sprague Dawley rats were used in this study. The experiment took about 150-210 days until the appearance of tumor tissue. 0.2mg 3-methylcholantrene solved in 0.25ml sesame oil were injected subcutaneously on the neck to experimental group, however only sesame oil given to control group. To find out whether any tumor tissue occurred animals were palpated daily. At the end of the experiment, the blood of animals was taken from atrium of the hearth under the ether anesthesia and than serum was prepared. Serum IL-6 and TNF- $\infty$  levels were analyzed using BioSource kits at ELISA. Serum IL-6 levels were found 67.85 $\pm$ 3.13 pg/ml in experimental group; 38.45 $\pm$ 3.39 pg/ml in control group. It was 1.8 times higher than controls. Serum TNF- $\infty$  levels were 53.35 $\pm$ 9.08 pg/ml in experimental group; 26.42 $\pm$ 2.22 pg/ml in control group. It was 2 times higher than controls. In the light of these findings it is thought that results of study are beneficial to understand pathogenesis and prognosis of cancer.

**Keywords:** *Fibrosarcoma, IL-6, TNF- $\infty$ , Rat*



İletişim (Correspondence)



+90 256 2470700/172



bildik65@hotmail.com

## GİRİŞ

Fibrosarkoma, mezenkimal dokudan köken alan, hızlı ve infiltratif büyüyen bağ dokunun kötü huylu tümörü olup tüm hayvan türlerinde ortaya çıkabilir <sup>1</sup>. Kemirgenlerde en yaygın görülen bağ doku tümörlerindedir ve ratlarda spontan olarak şekillenme olasılığı %1-3 düzeyindedir. Fibrosarkomalar nadiren metastaz yaparlar ama ineklerde lenf nodülleri ve akciğerlere metastaz yaptığı bildirilmiştir <sup>2,3</sup>.

Sitokinler vücutta değişik hücreler tarafından sentezlenen, multi fonksiyonel polipeptitlerdir; hücrel ve humoral immun yanıtların gelişiminde, inflamatuvar yanıtların uyarılmasında, hematopoiezin düzenlenmesinde, hücrelerin çoğalması ve farklılaşmasının denetlenmesinde ve yara iyileşmesi süreçlerinin başlatılmasında önemli rollere sahiptirler <sup>4,5</sup>. TNF- $\alpha$  ve IL-6, hücrelerin büyümesinde ve farklılaşmasında önemli rol oynayan sitokinlerdendir. TNF- $\alpha$ , kaşektin olarak da adlandırılır. Birçok normal ve tümör hücresinden; başta virüsler, bakteriler, parazitler, sitokinler ve mitojenler olmak üzere çeşitli stimulus ile üretilir. TNF- $\alpha$  doğal ve kazanılmış bağışıklık, hücre regülasyonu, farklılaşması ve apoptosis süreçlerinde önemli rollere sahip pleiotropik (tek bir sitokin birden çok hücre tipi üzerine etkili olabilir) bir sitokindir <sup>6</sup>. Hayvan vücudunda makrofaj ve sitotoksik T hücrelerin tümör benzeri aktivitelerinin çoğunda TNF- $\alpha$  etkili olmaktadır. Enfeksiyon bölgesine nötrofil ve monositlerin çekilmesini sağlayarak, vasküler endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırarak, endotelial hücrelerden ve makrofajlardan kemokin salınımını uyararak, bazı hücre tiplerinin apoptozisini, makrofajlardan IL-1 salınımını arttırarak etki eder. Bununla beraber TNF- $\alpha$  bütün tümörler için etkili olamaz, bazı tümörler TNF- $\alpha$ 'ya duyarlı değildir <sup>7</sup>.

IL-6, T lenfositlerinden salınır ve B lenfositlerinin farklılaşmasını uyarır, ancak B lenfositleri, monositler, fibroblastlar, endotel hücreleri, astrositler, mezangial hücreler de IL-6 salılabilmektedir, ayrıca kardiak mikroma, miyeloma ve hipernefroma hücrelerinin de IL-6 üretip salılabildikleri gösterilmiştir. Bu interlökin, B lenfositlerinde çoğalmayı uyarmadan farklılaşmayı, antikor sekresyonunu uyarmaktadır. Doğal ve kazanılmış bağışıklık, karsinoma ve B hücreli leukemilerde çoğalmayı önleyici, değişik dokuların büyümesini, farklılaşmasını düzenleyen birçok işlevi vardır. Hedef hücreye bağlı olarak büyümeyi uyararak, inhibe eden ve farklılaşmayı sağlayan etkiye sahiptir <sup>8,9</sup>.

Bu çalışmada ratlarda deneysel olarak 3-metil-

kolantren ile fibrosarkoma oluşturulan ratların serumlarında sitokinlerden TNF- $\alpha$  ve IL-6 düzeylerinin saptanması, böylece fibrosarkom ile hücrenin büyümesi ve farklılaşmasında etkili olan sitokinler arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

## MATERYAL ve METOT

### Materyal ve Deneysel Fibrosarkoma Oluşturulması

Bu çalışmada, 8-10 haftalık ortalama 150-200 g ağırlıklarında 16 adet erkek Sprague Dawley türü rat kullanıldı. Deneme süresince hayvanlar Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları laboratuvarında ışık (12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık) ve ısı (24 $\pm$ 2°C) kontrollü odalarda %20 protein içeren kuru pelet yem ve su ad libitum verilmek üzere izlendi. Araştırma Adnan Menderes Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (B.30.2.ADÜ.0.06.00.00/124-HEK/2006/005).

Hayvanlar kontrol ve deneme grubu olmak üzere (n=8) iki gruba ayrıldı. Deneme öncesi tüm hayvanların genel sağlık durumları kontrol edilip, palpasyonla deri altı herhangi bir anormal oluşum olup olmadığı incelendi. Deneysel fibrosarkoma oluşumu için model kabul edilen 3-metilkolantren <sup>10,11</sup> 0.2 mg/0.25ml susam yağında kaynatılarak çözdürüldükten sonra deneme grubundaki (n=8) ratların boyun bölgelerinin dorsaline subkutan (deri altı) olarak tek doz enjekte edildi. Kontrol grubundaki ratlara (n=8) ise 0.25 ml susam yağı aynı bölgeye enjekte edildi. Deneme süresi 150-210 gün arasında oldu. Deneme süresi içerisinde hayvanlar periyodik olarak kontrol edilip tümöral oluşum yönünden palpe edildi. Tümöral oluşumların boyun bölgesinin dorsalinde hem palpe edilmesi hemde gözle görülebilir hale gelmesinden (*Şekil 1*) sonra ratlara eter anestezi altında ötenazi uygulanarak kalpten kan örnekleri alındı ve santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Oluşan tümör dokusunun Deneme ve kontrol grubundan elde edilen serumlar analiz yapılabildiği kadar -70°C'de saklandı.

### IL-6 ve TNF- $\alpha$ Tayini

Serumdaki IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerinin ölçümü solid faz sandwich enzim immunoassay (ELISA) prensibine dayanan BioSource firmasının Rat IL-6 ve Rat TNF- $\alpha$  (California, USA) hazır ölçüm kiti kullanılarak yapıldı.

IL-6 düzeylerinin ölçümü amacıyla -70°C'de muhafaza edilen deney ve kontrol grubunun serumları oda ısısında çözdürüldükten sonra, ELISA pleytinin standart kuyucuklarına 100  $\mu$ l standart dilüsyonu ve 100



**Şekil 1.** Fibrosarkoma şekillenmiş rat  
**Fig 1.** Fibrosarcoma occurred rat

µl standart solüsyonundan; blank kuyucuğuna 100 µl sadece standart dilüsyonundan; numune kuyucuklarına ise 150 µl standart dilüsyonundan ve 50 µl serum; kontrol için ise 100 µl standart dilüsyonundan 100 µl'de kontrol sıvısından konuldu. Daha sonra blank hariç diğer kuyucuklara 100 µl biotinylated anti-IL-6 konjugat solüsyonu eklendi. Reaksiyonun oluşması için 1 saat oda sıcaklığında bekletildikten sonra 4 kez yıkandı. Daha sonra 100 µl Streptavidin-HRP çalışma solüsyonundan (1 ml streptavidin-HRP sulandırma solüsyonu, 10 µl streptavidin-HRP) blank hariç her bir kuyucuğa eklenip 30 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi ve sonra 4 kez yıkandı. Her bir kuyucuğa 100 µl stabilize kromojen eklendikten sonra 30 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Sürenin sonunda 100 µl stop solüsyonundan her bir kuyucuğa eklendi hafif çalkalayarak rengin sarıya döndüğü gözlemlendi ve 450nm 'de okundu.

TNF- $\alpha$  tayini, -70°C'de muhafaza edilen deney ve kontrol grubunun serumları oda ısısına getirildikten ELISA pleytinin numune kuyucuklarına 50 µl inkübasyon buffer, 50 µl dilüsyon sıvısı ve 50 µl serum;

blank'e ise 50 µl inkübasyon buffer, 100 µl dilüsyon sıvısı, kontrol kuyucuğuna ise 50 µl inkübasyon buffer, 100 µl kontrol sıvısı; standart kuyucuğuna ise 50 µl inkübasyon buffer, 100 µl standart konuldu. Daha sonra blank hariç diğer kuyucuklara 50 µl biotinylated anti-IL-6 konjugat solüsyonu eklendi. Reaksiyonun oluşması için 1 saat 30 dak. oda sıcaklığında inkübe edildi, 4 kez yıkandı. Daha sonra 100 µl Streptavidin-HRP çalışma solüsyonundan (1 ml streptavidin-HRP sulandırma solüsyonu, 10 µl streptavidin-HRP) blank hariç her bir kuyucuğa eklenip 45 dak. oda sıcaklığında bekletildikten sonra tekrar 4 kez yıkandı. 100 µl kromojen solüsyonu eklendi ve 30 dak. oda sıcaklığında, karanlıkta inkübe edildi. Sürenin sonunda 100 µl stop solüsyonundan her bir kuyucuğa eklendi hafif çalkalayarak rengin sarıya döndüğü gözlemlendi ve 450 nm'de okundu.

### İstatistiksel Analizler

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi amacıyla SPSS (for Windows Release 11.5 Standart Versiyon Copyright © Spss Inc. 1989-2001) hazır paket programı kullanıldı. Bağımsız örnekleme testi ile (Independent Samples Test) istatistiksel açıdan farklarının anlamlı olup olmadığı ve önemlilik düzeyleri saptandı.

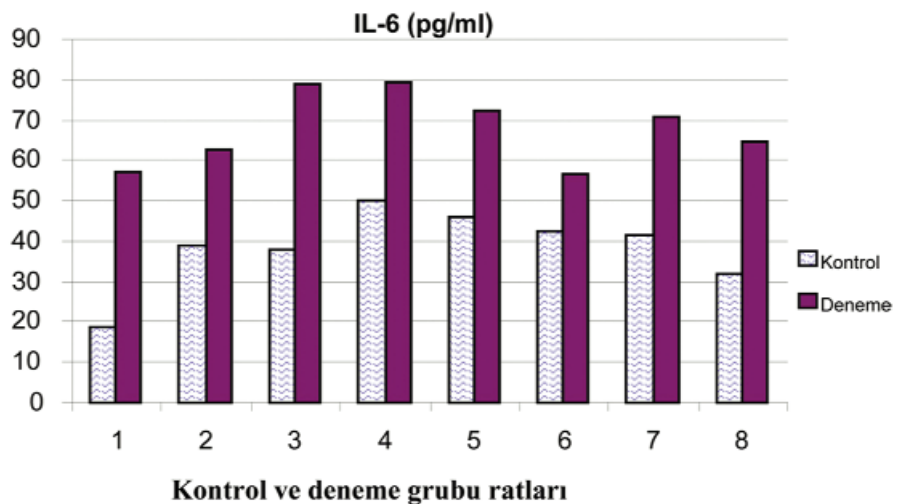
## BULGULAR

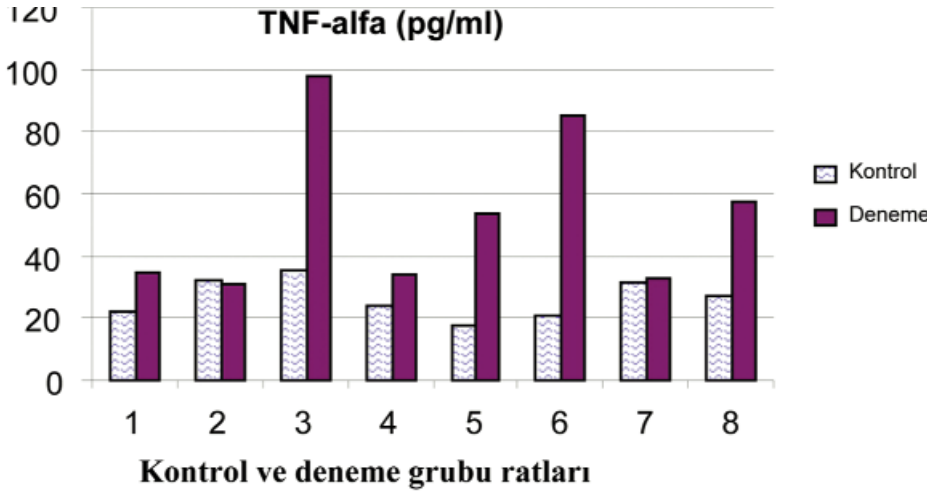
Deneme grubundaki ratlarda serum IL-6 düzeyinin kontrol grubuna göre 1.8 kat (*Şekil 2*), TNF- $\alpha$  düzeylerinin ise yaklaşık 2 kat arttığı (*Şekil 3*) görülmüştür.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi bağımsız örnekleme testi ile (Independent Samples Test) yapıldı ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında deneme grubunda istatistiksel düzeyde önemli artış gözlemlendi (*Tablo 1*).

**Şekil 2.** Deneme ve kontrol grubu IL-6 düzeyleri

**Fig 2.** Levels of IL-6 in control and experimental groups





**Şekil 3.** Deneme ve kontrol grubu TNF- $\alpha$  düzeyleri

**Fig 3.** Levels of TNF- $\alpha$  in control and experimental groups

**Tablo 1.** Deneme ve kontrol grubu ortalama IL-6 ve TNF- $\alpha$  sonuçları (n=8)

**Table 1.** The results of IL-6 and TNF- $\alpha$  in experimental and control group (n=8)

Parametre	Kontrol	Deneme	P
IL-6	38.45±3.39 pg/ml	67.85±3.13 pg/ml	*
TNF- $\alpha$	26.42±2.22 pg/ml	53.35±9.08 pg/ml	**

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Sitokinler vücutta değişik hücreler tarafından sentezlenen, multi fonksiyonel polipeptidlerdir. Hastalıkların fizyopatolojisinde etkili ve terapötik potansiyele sahip olan bir protein grubudur. İmmün sistem hücreleri arasındaki ilişkileri kontrol ederek, inflamatuvar cevabı destekleyerek ve hematopoez olayını düzenleyerek birçok fizyolojik cevapta önemli rol oynarlar <sup>4</sup>.

Kanser vakalarında IL-6 ile ilgili çalışmalara en fazla ovaryum kanserlerinde karşılaşılmıştır. Yapılan bir çalışmada ovaryumda oluşan tümörlerde IL-6 kaynağının peritoneal mezotelial hücreler ve kanser hücreleri olduğu ve kistik sıvılarda artmış IL-6 seviyeleri ile hemogloblin düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunduğu tespit edilmiştir <sup>12</sup>. Bununla beraber, hücre çoğalmasını etkilemek için anti IL-6 antikorları ile *in vitro* tümör hücrelerinin tedavi edildiği bir çalışmada, IL-6'nın tümörün büyümesi üzerine bir etkisinin olmadığı görülmüştür <sup>13</sup>.

Obate ve arkadaşlar <sup>14</sup>, ovarial kanserli hücrelerde yaptıkları çalışmada, IL-6'nın hücrenin bağlanması ve göç etmesine etki ederek tümörün büyümesini ilerletebileceği sonucuna varmışlardır. Ovaryum kan-

serli hastalarda yapılan benzer çalışmalarda IL-6 düzeyi sağlıklı kontrollere göre oldukça yüksek bulunmuş ancak CA 125 gibi bir tümör markırı olarak değerlendirilmesinin mümkün olmayacağı görülmüştür <sup>15-18</sup>. Bununla beraber, kemoterapiye verilen cevap ile serum IL-6 düzeylerinin incelendiği bir çalışmada, ovaryum kanserinin ilerlemesinin erken tayininde ve kemoterapi süresince hastalığın gidişatını göstermede faydalı olabileceği iddia edilmiştir <sup>19</sup>.

Meme kanserinde, prognozun takibi açısından yapılan benzer bir çalışmada, sitokinler prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır. TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-10 ve interferonlar gibi sitokinlerin, doğal ve kazanılmış bağışıklıkta immün sistemin anti tümör cevabı olarak önemli bir rol oynadığı iddia edilmiştir. IL-6'nın kanser hücrelerinde apoptozisin indüksiyonu yoluyla proliferasyonu inhibe ettiği ve bu hücrelerde apoptozisin karakteristik özelliği olan DNA fragmentasyonunun olduğu belirlenmiştir. Araştırmada meme kanserli kadınlarda IL-6 düzeyinin 38.3 pg/ml, sağlıklı kadınlarda ise 2.5 pg/ml düzeylerinde olduğu tespit edilmiştir <sup>20</sup>.

Kolorektal kanserli <sup>21-23</sup>, yumuşak doku tümörlerinde <sup>24,25</sup>, kötü huylu melanomalı <sup>26</sup>, prostat kanserli <sup>27</sup>, gastrointestinal kanserli hastalarda <sup>28</sup> yapılan çalışmalarda, IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerinin yaklaşık 2-10 kat arttığı; IL-6'nın pleotropik bir sitokin olduğu, immün sistemi düzenlediği ve hematopoieziste etkili olduğu, metastaz olanlarda bu artışın daha yüksek olduğu görülmüştür. IL-6'nın kanserin prognozu için öncü bir faktör TNF- $\alpha$ 'nın da klinik öneme sahip olduğu ileri sürülmüştür

Hussein <sup>29</sup> multiple myelomada yaptığı bir çalışmada, IL-6'nın protein kinazı aktive ettiği ve bu pro-

tein kinazın da protein transkripsiyon ve protein fosforilasyonuna neden olduğunu, myeloma hücrelerinin büyümelerini stimüle ettiğini ve hücrenin hayatta kalmasını sağlayan protein olan Bcl-XL'nin ekspresyonunu arttırarak miyeloma hücrelerinin ilaçlara direnç sağladığını iddia etmiştir.

Meme kanserli 40 kadında yapılan çalışmada, IL-6 ve IL-12'nin multi fonksiyonel bir sitokin olduğu ve immun sistem ile kanser hücresinin proliferasyonunu düzenlediği, serum IL-6 düzeyinin kanserli kadınlarda 111 pg/ml iken sağlıklı kadınlarda 19 pg/ml olduğu, kanserin metastaze olup olmamasıyla sitokinlerin düzeyi arasında bir farklılık olmadığı, tümör hücrelerinden östrojen ve progesteron reseptörlerinin ekspresyonu ile sitokinlerin negatif korelasyona sahip olduğu ve serum IL-6 ile IL-12 düzeyinin tümörün ilerlemesi ile alakalı olduğu görülmüştür<sup>30</sup>.

Yapılan çalışmada deneme grubunda kontrol grubuna göre serum IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerinde istatistiksel bakımdan anlamlı artış bulunmuştur. IL-6 miktarları yaklaşık 1.8 kat, TNF- $\alpha$  miktarları 2 kat artış göstermiştir. Yapılan literatür taramalarında fibrosarkomada IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeyleri ile ilgili araştırmaya rastlanmamıştır. Bununla beraber yukarıda ayrıntılı olarak verilen çalışmalarda görüldüğü gibi bir çok kanser türünde IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeyleri 2-30 kat arasında artış göstermiştir. Çalışmamızda elde bulguların literatür bilgileri ile uyumlu olduğu, ratlarda deneysel olarak oluşturulan fibrosarkomada diğer yumuşak doku kanser tiplerinde olduğu gibi IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerinde artış şekillendiği görülmektedir.

Sitokinlerden biri olan TNF- $\alpha$  ve IL-6'nın hücrelerin büyümesinde ve farklılaşmasında önemli rol oynadığı bilinmektedir. Birçok normal doku ve tümör hücresinden; başta virüsler, bakteriler, parazitler olmak üzere birçok sitokinler ve mitojenlerin uyarılması ile üretilmektedir. TNF- $\alpha$ 'nın, kaşeksi ve neoplastik doku yıkımı da dahil olmak üzere, tümöre bağlı lokal ve sistemik bazı etkilerden sorumlu olduğu, tümör hücrelerinin TNF ile öldürüldüğü, makrofajların doğrudan tümör hücreleri ile uyarımı sonucu gerçekleştiği mevcut bilgiler arasındadır. TNF- $\alpha$ 'nin efektör etkisi, IL-6 ile sinerjik etki göstermektedir. TNF- $\alpha$  etkisi ile tümörlerin nekrozu, doğrudan tümör hücrelere etkilene ile değil, muhtemelen tümör dokularının damarlanmasını zedeleyerek etki ettikleri düşünülmektedir<sup>5,7,8</sup>. Bazı çalışmalarda serum IL-6 düzeyleri metastatik malign hastalıklarda değerli bir prognostik faktör olarak gözlenmiştir. Yapılan araştırmada deneysel olarak oluşturulan fibrosarkomada TNF- $\alpha$  ve IL-6 dü-

zeylerindeki yükselmenin her iki sitokinin de tümör oluşumu ile ilgisi olduğu ancak patolojik incelemeler yapılamadığı ve tedaviye yönelik herhangi bir uygulama bulunmadığı için prognoz yönünden önemi ve bu sitokinlerin tümör üzerine etkisi değerlendirilememiştir. Fibrosarkomalarda sitokinler üzerine yapılan çalışmaların sınırlı olması nedeniyle mevcut çalışmanın daha sonra yapılacak araştırmalara katkıda bulunacağı kanısındayız. Sitokinlerin fibrosarkomalarda prognozun takibi, tümörün büyümesi, tümör üzerine etkisinin inceleneceği araştırmaların fibrosarkomanın patogenezinin aydınlatılmasına ışık tutacağı düşüncesindeyiz.

## KAYNAKLAR

- Erer H, Kıran MM:** Veteriner Onkoloji. 2. Baskı, Konya, s. 76-77, 2000.
- Wöhrmann T, Teredesai A:** Metastasizing fibrosarcoma in a wistar rat. *J Vet Med A*, 49, 538-540, 2002.
- Haziroğlu R, Milli ÜH:** Veteriner Patoloji. 2. Cilt, 2. Baskı, Mesipres Yayıncılık, Ankara, s: 564, 2001
- Öztürk C:** Sitokinler. *Mersin Üniv Tıp Fak Derg*, 2 (4): 523-528, 2001.
- Akkoç A:** Proinflamatuvar ve Antiinflamatuvar Sitokinler. <http://www.veteriner.uludağ.edu.tr/>, *Erişim tarihi:* 27/10/2005.
- Çömez Yİ:** Prostat adenokanseri tanısı ile takip edilen hastalarda TNF-alfa-308 A/G polimorfizim sıklığının belirlenmesi ve belirli parametreler ile ilişkisinin belirlenmesi. Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Üroloji Kliniği, İstanbul, 2006.
- Abbas AK, Lichtman HA, Pober JS:** Cellular and Molecular Immunology. 4th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 235-269, 2000.
- Arda M, Minbay A, Aydın N, Akay Ö, İzgür M, Diker KS:** Immunoloji. Medison Yayınevi, 179-192, Ankara, 1994.
- Yeğin O:** B ve T hücre reseptörleri interlökin 6. Temel İmmunoloji Notları, Akdeniz Üniversitesi, 41, 25-46, 1990.
- Sawick B, Kasqacka L, Chyczewski L, Sobolewski K:** Preliminary evaluation of mast cells in rats with an experimental fibrosarcoma induced by methylcholanthrene. *Folia Histochem Cytobiol*, 39 (Suppl 2): 96-97, 2001.
- Smyth MJ, Crowe NY, Godfrey DI:** NK cells and NKT cells collaborate in host protection from methylcholanthrene-induced fibrosarcoma. *Int Immunol Apr*, 13 (4): 459-463, 2001.
- Van der Zee AGJ, de Cuyper EMJ, Limburg PC, de Bruijn HWA, Hollema H, Bijzet J, Krans M, de Vries GE:** Higher levels of interleukin-6 in cystic fluids from patients with malignant versus benign ovarian tumors correlate with decreased hemoglobin levels and increased platelet counts. *Cancer*, 75, 1004-1009, 1995.
- Watson JM, Sensintaffar JL, Berek JS, Martinez-Maza O:** Constitutive production of interleukin 6 by ovarian cancer cell lines and by primary ovarian tumor cultures. *Cancer Res*, 50, 6959-6965, 1990.

- 14. Obata NH, Tamakoshi K, Shibata K, Kikkawa F, Tomoda Y:** Effects of interleukin-6 on in vitro cell attachment, migration and invasion of human carcinoma. *Anticancer Res*, 17, 337-342, 1997.
- 15. Moradi MM, Carson LF, Weinberg JB, Haney AF, Twigg LB, Ramakrishnan S:** Serum and ascitic fluid levels of interleukin-1, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in patients with ovarian epithelial cancer. *Cancer*, 72, 2433-2440, 1993.
- 16. Scambia G, Testa U, Benedetti P, Martucci R, Foti E, Petrini M, Amoroso M, Masciullo V, Peschle C, Mancuso S:** Interleukin 6 serum levels in patients with gynecological tumors. *Int J Cancer*, 57, 318-323, 1994.
- 17. Tempfer C, Zeisler H, Sliutz G, Haeusler G, Hanzal E, Kainz C:** Serum evaluation of interleukin 6 in ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol*, 66, 27-30, 1997.
- 18. Nilsson BM, Langley RR, Fidler IJ:** Interleukin-6, secreted by human ovarian carcinoma cells, is a potent proangiogenic cytokine. *Cancer Res*, 65 (23): 10794-10800, 2005.
- 19. Nash MA, Fernandina G, Gordinier M, Loercher A, Freedman RS:** The role of cytokines in both the normal and malignant ovary. *Endocr Rel Cancer*, 6, 93-107, 1999.
- 20. Ben-Baruch A:** Host microenvironment in breast cancer development: Inflammatory cells, cytokines and chemokines in breast cancer progression: Reciprocal tumormicro-environment Interactions. *Breast Cancer Res*, 5 (1): 31-36, 2003.
- 21. Nikiteas NI, Tzanakis N, Gazouli M, Rallis G, Daniilidis K, Theodoropoulos G, Kostakis A, Peros G:** Serum IL-6, TNF and CRP levels in greek colorectal cancer patients: prognostic implications, Prognostic implications. *World J Gastroenterol*, 11 (11): 1639-1643, 2005.
- 22. Nakagoe T, Tsuji T, Sawai T, Tanakaa K, Hidakaa S, Shibasakia S, Nanashimaa A, Ohbatakea M, Yamaguchia H, Yasutakea T, Sugawarab K, Inokuchib N:** Increased serum levels of interleukin-6 in malnourished patients with colorectal cancer. *Cancer Lett*, 202, 109-115, 2003.
- 23. Ashisawa T, Okada R, Suzuki Y, Takagi M, Yamazaki T, Sumi T, Aoki T:** Study of interleukin-6 in the spread of colorectal cancer: The diagnostic significance of IL-6. *Acta Med Okayama*, 60 (6): 325-330, 2006.
- 24. Shouda T, Hiraoka K, Komiya S, Hamada T, Zenmyo M, Iwasaki H, Isayama T, Fukushima T, Nagata K, Yoshimura A:** Suppression of IL-6 production and roliferation by blocking STAT3 activation in malignant soft tissue tumor cells. *Cancer Lett*, 231, 176-184, 2004.
- 25. Schutter DH, Landuyt1 W, Verbeken E, Goethals L, Hermans R, Nuyts S:** The prognostic value of the hypoxia markers CA IX and GLUT 1and the cytokines VEGF and IL 6 in head and neck squamous cell carcinoma treated by radiotherapy ± chemotherapy. *BMC Cancer*, 5, 42, 2005.
- 26. Grimm EA, Smid CM, Lee JJ, Tseng CH, Eton O, Buzaid CA:** Unexpected cytokines in serum of malignant melanoma patients during sequential biochemotherapy. *Clin Cancer Res*, 6, 3895-3903, 2000.
- 27. Giri D, Ozen M, Ittmann M:** Interleukin-6 is an autocrine growth factor in human prostate cancer. *Am J Pathol*, 159, 6, 2001.
- 28. De Vita F, Romano C, Orditura M, Galizia G, Martinelli E, Lieto E, Catalano G:** Interleukin-6 serum level correlates with survival in advanced gastrointestinal cancer patients but is not an independent prognostic indicator. *J Interferon Cytokine Res*, 21, 45-52, 2001.
- 29. Hussein M:** Nontraditional cytotoxic therapies for relapsed/refractory multiple myeloma. *Oncologist*, 7, 20-29, 2002.
- 30. Hussein M, Fikky AA, Bar IA, Attia O:** Serum IL-6 and IL-12 levels in breast cancer patients. *The Egyp J Immunol*, 11 (2): 165-170, 2004.