

59296

**T.C.
İstanbul Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Biyofizik Anabilim Dalı**

Danışman: Prof.Dr. M.Tunaya KALKAN

**50 Hz. FREKANSLI SİNÜSOİDAL MAGNETİK
ALANIN KARSİNOGENEZDEKİ ROLÜNÜN,
MNU(N-METHLY-N-NİTROSOUREA) İLE
OLUŞTURULAN DENEYSEL KOLON TÜMÖRÜ
MODELİNDE ARAŞTIRILMASI**

T 59296

Doktora Tezi

Araş.Gör.MSc.Handan TUNCEL

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR VE TEKNOLOJİ GELİŞTİRME KURUMU**

İSTANBUL-1997

TEŐEKKÜR

Tezimin belirlenmesinde ve hayata geçirilmesinde geniş tecrube ve bilgisiyle her zaman yanımda olan sayın danışman hocam Prof.Dr. M.Tunaya KALKAN'a, deneylerimi gerçekleŐtirmem için gerekli ortam ve malzemenin temini yanında yol gosterici katkılardan daima yararlanmayı dilediğim sayın hocam İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Biyofizik Anabilim Dalı BaŐkanı Prof.Dr. Sinan ÖNEN'e teŐekkürlerimi sunarım.

AraŐtırmam kapsamındaki patolojik değerlendirmeleri yapan İ.Ü.CerrahpaŐa Tıp Fakóltesi Patoloji Anabilim Dalı Öđretim üyesi sayın Doç.Dr. Sůha GÖKSEL'e, biyokimyasal iŐlemlerin takibinde yol gosterici ve yardımcı olan İ.Ü. CerrahpaŐa Tıp Fakóltesi Biyokimya Anabilim Dalı Öđretim üyeleri sayın Doç.Dr. Ahmet BELCE ve Doç.Dr.Koray GÜMÜŐTAŐ'a, çalıŐma süresince katkıda bulunan İ.Ü.CerrahpaŐa Tıp Fakóltesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü öğrencisi genç meslekdaŐlarıma ve emeği geçen herkese teŐekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi, yaŐamım süresince maddi ve manevi destekleri ile her zaman bana güç veren ve ivme kazandıran aileme ise daima Őükran borçluyum.

HANDAN TUNCEL

Bu alıŐma İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiŐtir.

Proje No: T-168/050396

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GENEL BİLGİLER	1
ARAŞTIRMANIN AMACI	14
MATERYAL VE METOD	15
BULGULAR	22
TARTIŞMA	46
ÖZET	49
SUMMARY	50
KAYNAKLAR	51
ÖZGEÇMİŞ	60

GENEL BİLGİLER

ELEKTROMANYETİK ALANLAR

Manyetik alan

Manyetizma bilgisi belirli bazı taşların (manyetit), demir tozlarını çekmesinin gözlenmesiyle başlamıştır. Manyetizma ismi ise antik çağda bu taşların bolca bulunduğu Manisa ilimizden dolayı verilmiştir. Çubuk ve at nalı şeklindeki, bildiğimiz mıknatıslar doğal mıknatıslardan yapılmıştır. Dünyanın da doğal bir mıknatıs olduğu ve pusuların ibrelerine belirli bir yön verdiği çok eski zamanlardan beri bilinmektedir.

Mıknatıslık sadece doğal mıknatıslara ait bir özellik değildir. Elektrik akımı taşıyan bir iletkenin çevresinde de manyetik alan oluşur. Bu olaya elektromanyetizma denir. Elektrik ve manyetizma arasındaki bu ilişki, Hans Christian Oersted (1777-1851) tarafından 1820 yılında keşfedilmiştir.

Eğer elektrik yükleri bir iletken boyunca sabit hızla ilerliyorsa çevrelerinde bir mıknatısın yarattığı gibi manyetik alan ($H:A/m$) yaratırlar. Bu manyetik alan çizgilerinin sayısına manyetik akı adı verilir. Manyetik akı birimi SI birim sisteminde Tesla, CGS'de ise Gauss'dur. Aralarındaki bağıntı: $1 \text{ Tesla} = 10^4 \text{ Gauss}$ şeklindedir.

Elektromanyetik Dalga

Elektromanyetik dalga genel anlamda, birbirine dik konumlu manyetik ve elektriksel alanların oluşturduğu enine bir dalga türüdür.

Elektromanyetik dalgaların dalga boyu ve frekansları farklı olduğu halde, yayılma hızları aynıdır. Bu hız ışık hızına eşittir.

Işık hızı (boşlukta) : $c = 300\,000 \text{ km/s}$ dir.

Elektromagnetik dalganın dalga boyu (λ), frekansı (f) ve hızı arasındaki bağıntı: $c = \lambda f$ 'dir.

Frekanslarına ve dalga boylarına göre elektromanyetik dalgalar çeşitli gruplara ayrılmaktadır (40,28). Bu sınıflandırma tablo 1'de verilmiştir

Tablo 1: Frekanslara ve dalga boylarına göre elektromanyetik dalgaların sınıflandırılması.

Radyasyon Türü	Frekans Sınırları	Dalga Boyu	Foton Başına Enerji
İyonizan	>3.000 THz	< 100 nm	<12,40 eV
Mor Ötesi	(THz)	(nm)	(eV)
UV-C	3000 - 1070	100-280	12,40-4,43
UV-B	1070 - 952	280-315	4,43-3,94
UV-A	952 - 750	315-400	3,94-3,10
Görünür Işık	750-385 THz	400-780 nm	3,10-1,59 eV
Kızıl Ötesi	(THz)	(μm)	(meV)
IR-A	385-214	0,78-1,4	1590-886
IR-B	214-100	1,4-3	886-413
IR-C	100-0,3	3-1000	413-1,24
Mikrodalgalar	(GHz)	(mm)	(μeV)
EHF (Extremely High Frequency)	300-30	1-10	1240-124
SHF (Super High Frequency)	30-3	10-100	124-12,40
RADAR	56-0,23	5,4-1300	230-0,95
UHF (Ultra High Frequency)	3-0,3	100-1000	12,40-1,24
Radyo Frekansı	(MHz)	(m)	(neV)
VHF (Very High Frequency)	300-30	1-10	1240-124
HF (High Frequency)	30-3	10-100	124-12,4
MF (Medium Frequency)	3-0,3	100-1000	12-1,24
Düşük Frekanslar	(kHz)	(km)	(peV)
LF (Low Frequency)	300-30	1-10	1240-124
VLF (Very Low Frequency)	30-0,3	10-100	124-12,4
ELF (Extremely Low Frequency)	<0,3	>100	<12,4

Çalışmamızda kullanılan düşük frekanslı (uzun dalga boyulu) elektromanyetik dalgaların foton başına düşen enerjileri, bir elektronu atomun yörüngesinden koparacak kadar yüksek değildir (tablo1). 20.yy ortalarına kadar iyonize etmeyen (noniyonizan) elektromanyetik dalgaların, zararlı biyolojik etkilerinin olmadığı kabul edilmiştir. Günümüzde ise özellikle gündelik yaşamda kullanılan elektrikli cihazların artması ile paralel olarak çevremizdeki şiddetleri yükselmiş ve organizma üzerindeki olumsuz etkileri (ELEKTROSMOG), gittikçe artan sayıda araştırmaya konu olmaya başlamıştır (29,4957). Düşük frekanslı elektromanyetik dalgaların organizma üzerindeki etkileri aşağıdaki şekilde gruplanabilir:

a) Doğrudan Etkileri

1) Termal etki: Vücutta enerji tutulması sebebi ile ısı artışına yol açarlar. Özellikle yüksek frekanslı olanları bu etkiyi belirgin şekilde gösterir. Bu olaya Özgün Soğurma Oranı (*SAR- Spesifik Absorbition Rate*) denir.

2) Akımcıklar etkisi: Organizmada elektrik veya manyetik alanların etkisi ile iç elektrik akımcıkları meydana getirerek bazı uyarımlara neden olur. Topraklanmanın yapılmadığı durumlarda şok ve yanıklar oluşabilir.

3) Atermal etki: Termal ve akımcık etkilerinin dışında, uzun dönemli olarak bu dalgalara maruz kalan biyolojik yapılarda davranış bozulmalarından kansere kadar geniş bir spektrumda ortaya çıkan patolojik değişimler gözlenmektedir (2,27,61). Ancak kanseri de kapsayan bu etkilerinin oluşum mekanizması henüz net bir şekilde açıklanamamıştır.

b) Dolaylı Etkiler :

1) Beden içinde oluşan etkiler: Kalp pilleri, insülin pompası, protezler vb. gibi özellikle metal kısımlar içeren vücut içi yapılara etkileyerek , fonksiyonlarını bozabilirler.

2) Dış çevrede oluşan etkiler: Hassas elektronik cihazları, patlayıcı ve kolay alev alabilen maddeleri, ani elektriksel deşarjlar yoluyla etkileyip, çok sayıda insanın hayatını tehlikeye sokabilirler.

RADİKAL KAVRAMI VE OKSİJEN RADİKALLERİ

Serbest radikal

Serbest radikaller negatif yüklü elektron sayısının çekirdekteki pozitif yüklü proton sayısına eşit olmadığı moleküllerdir. Temel kimyasal özellikleri dış yörüngelerinde bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron içermeleridir. Hem organik hem de inorganik moleküller halinde bulunurlar. Stabil değildirler. Elektron konfigürasyonlarını pozitif yüke dengelemeleri gerektiğinden çok aktiftirler.

Organizmada radyoliz, fotoliz, organik maddelerin termal yıkılımı, metal iyonlarının ve enzimlerin katalizlediği indirgenme reaksiyonları gibi çeşitli olaylar sonucunda radikaller oluşmaktadır (35,39).

Hücreler oksidatif harabiyeti önleyen, sınırlayan yada kısmen tamir eden koruyucu mekanizmalara sahiptir. Memeli hücrelerinde, oksidan ürünlere karşı korunma başlıca üç prensip içinde gerçekleşir:

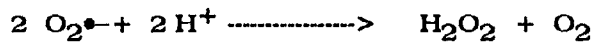
- 1- Oluşan radikallerin detoksifikasyonu,
- 2- Başlamış olan reaksiyonların sona erdirilmesi
- 3- Radikal oluşumunun sınırlandırılması.

Hücrede meydana gelen radikallerin detoksifikasyonu başlıca enzimattir. Antioksidan savunmanın önemli bölümünü süperoksit ($O_2^{\bullet-}$) ve hidrojen peroksiti (H_2O_2) temizleyen spesifik enzimler oluşturur. Bunlar süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) enzimleridir (43).

SOD (Süperoksid dismutaz)

SOD (EC1.15.1.1.) ilk olarak 1969 da McCord ve Fridovich tarafından bulunmuştur. Süperoksitin hidrojen peroksite dismutasyonunu katalize eden bir metaloenzimdir (3,7).

SOD



Memeli hücrelerinde bakır-çinko ve manganez içeren iki şekli vardır. Sitozolda ve mitokondri intermembranöz kesiminde Cu-Zn SOD enzimi bulunur. Mn şekli mitokondrial matrikste ve kısmen sitoplazmada işlev görür. Süperoksit radikalleri spontan dismutasyona da uğrayabilir. SOD dismutasyon hızını 10^4 kat artırır. Böylece $O_2^{\bullet-}$ 'in potansiyel substratlarla reaksiyona girmesi ve daha toksik ürünlerin ($OH\cdot$) oluşumu SOD

tarafından engellenir. Ekstrasellüler ortamda $O_2^{\bullet-}$ konsantrasyonu çok sıkı kontrol altında değildir. Plazma sadece düşük seviyede Cu-Zn SOD aktivitesine sahiptir. Seruloplazmin $O_2^{\bullet-}$ ile reaksiyona girebilir. Ancak aktivitesi SOD'a göre çok düşüktür. Ekstrasellüler süperoksit eritrosit membranına penetre olursa intrasellüler SOD ile reaksiyona girerek enzimatik olarak dismutasyona uğrar. Ancak bu mekanizmanın ekstrasellüler $O_2^{\bullet-}$ konsantrasyonunu regüle edici fonksiyonu tartışılmaktadır.

Süperoksit radikallerinin dismutasyonu ile yada direkt olarak oluşan H_2O_2 , katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimleri tarafından suya dönüştürülerek detoksifiye edilir (19,20,53).

CAT (Katalaz)

CAT (EC1.11.1.6), bilinen en eski enzimlerdendir. 1901 yılında Loew tarafından bu ad verilmiştir. Konsantrasyonu değişmekle birlikte bütün hücre tiplerinde bulunur. Sitozolda ve daha çok peroksidomlarda lokalizedir. CAT, düşük hızlarda H_2O_2 oluşumu durumunda veya ortamın yüksek elektron donorü konsantrasyonlarında peroksidatik reaksiyonla

CAT



H_2O_2 oluşum hızının yüksek olduğu durumlarda katalitik reaksiyonla

CAT

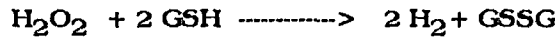


hidrojen peroksiti suya dönüştürerek antioksidan savunmada yer alır (59).

GPx (Glutatyon Peroksidaz) ve GSH (Glutatyon)

Normal koşullarda hücrede oluşan H_2O_2 in temizlenmesinde esas olarak bir selenoenzim olan GPx (glutatyon peroksidaz) önemli fonksiyona sahiptir. GPx da H_2O_2 i katalitik reaksiyonla indirger. Bu reaksiyonda indirgenmiş glutatyon (GSH) işleve sahiptir. Sonuçta okside glutatyon disülfid (GSSG) ve su oluşur (21,18).

GPx



Antioksidan etkinliğinin devam edebilmesi için okside glutatyonun tekrar redükte forma dönüştürülmesi gereklidir. Bu işlem NADPH bağımlı bir enzim olan glutatyon redüktaz tarafından yerine getirilir.

GSSG redüktaz



CAT ve GPx enzimlerinin her ikisi de hücre içi H_2O_2 konsantrasyonunu regülasyonunda önemli role sahiptir. Ancak düşük düzeyde H_2O_2 den hücrelerin korunmasında GPx, CAT'dan daha büyük bir işleve sahiptir. Düşük H_2O_2 düzeylerinde GPx etkindir. CAT'ın daha çok H_2O_2 oluşumunun arttığı durumlarda önemli etkinliğinin olduğu düşünülmektedir. GSH yeterli düzeyde olduğu zaman her iki enzim de H_2O_2 i benzer hızda redükte ederler. CAT'ın daha çok peroksizomlarda, GPx'in sitozol ve mitokondride lokalize olmaları sebebiyle intrasellüler H_2O_2 konsantrasyonunun regülasyonunda birlikte etkinlik gösterdikleri kabul edilmektedir (30). GSH'a dayalı antioksidan savunma aktivitesi sadece H_2O_2 detoksifikasyonu ile sınırlı değildir. CAT'dan farklı olarak GPx hidroperoksitleri de redükte edebilir. Ekstrasellüler bölümde H_2O_2 i temizleyen (redükte eden) enzim sistemleri yoktur. Ekstrasellüler H_2O_2 in dolaşımdaki eritrositler tarafından metabolize edildiği sanılmaktadır.

MDA (Malondialdehit)

Serbest radikaller DNA ve proteinlerin oksidasyonuna ve çapraz bağlar oluşturmaya ve çok doymamış yağ asitlerinin peroksidasyona uğrayarak bozunmasına neden olur. Lipid peroksidasyon reaksiyonları otokatalitik olarak ilerlerken, lipid hidroperoksitleri çeşitli zehirli aldehit ve karbonil bileşiklerine ayrışır. Bu bileşiklerden biri olan MDA (malondialdehit) çeşitli metodlarla ölçülerek oluşan lipid peroksit düzeyleri belirlenmektedir (62).

Serbest Oksijen Radikallerinin Karsinogenezdeki Rolü

Reaktif oksijen çeşitlerinin biyolojik sistemlerdeki etkisini gösteren şekil 1'de sağ taraftaki kolda toksik olaylar kısa sürede oluşarak hücrenin ölümü, dokunun hasarı ve organ fonksiyonlarının bozulması ile sonuçlanmaktadır. Bu özellikle iskemi/reperfüzyon hasarında önemli olmakta, kanser ve yaşlanmadaki önemi ise tartışılmaktadır. Şemanın sol tarafındaki basamakların ise primer olarak kanserin oluşumunda katkısı olduğu düşünülmektedir (33,38). Oksiradikal ve ilişkili türler kanserin başlangıç (initiation), ilerleme (promotion) ve gelişme (progression) dönemlerinde etkili olabilmelerine karşın hedef hücre içi sitotoksik olmayabilirler. Oksiradikallerin kansere primer etkisinin tümör gelişme basamağında olduğu, başlangıç ve ilerleme basamaklarındaki etkisinin daha az olduğu sanılmaktadır (42). Süperoksit anyonu (O_2^-) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) DNA kırılması, kromozom kırılması, onkogen aktivasyonu

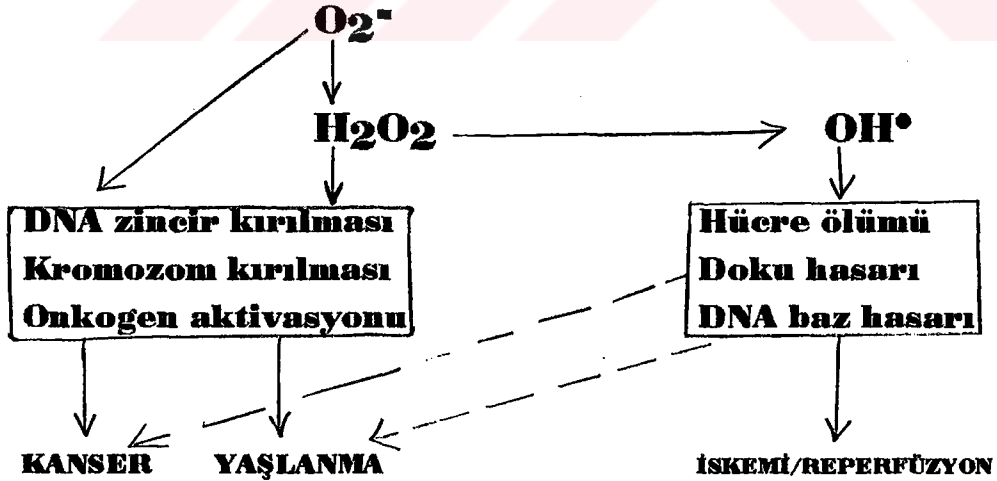
neden olduğu için karsinogenezisdeki önemleri büyüktür (54,32). Hidroksil radikal (OH^\bullet) demir gibi metallerin varlığında bu türlerden oluşabilir. Doku hasarında sitotoksik etkisi görülmektedir.

Kanser hücrelerinin enzimatik aktivitesinin kontrolünde membran lipid oksidasyonunun rolü ve enzimatik aktivitenin düzenlenmesi günümüzde önem kazanan konulardandır. Bu sebeple membran ortak çalışan bir sistem olup membranlarda enzimatik aktivitenin regülasyonunda lipidler önemli fonksiyonlara sahiptir (60,45,46). Lipidler enzimin aktivitesini çeşitli yollarla etkilebilir ve enzimatik aktivite aşağıdaki özelliklerin değişimi ile etklenir.

- 1) Lipid ağırlığının protein ağırlığına oranı
- 2) Fosfolipidlerin bağıl miktarı
- 3) Yağ asitlerinin içeriği, özellikle doymamışlık derecesi
- 4) Membran lipid elemanlarının viskozitesi
- 5) Membran lipidlerinin oksidasyon derecesi .

Yapılan araştırmaların ortak sonucu peroksidatif aktivitenin tümörlerin mitotik aktivitesi ile ters ilişkili olduğunu göstermekte olup, hızlı büyüyen organların, rejener dokuların ve malign tümörlerin düşük lipid peroksid düzeylerine sahip olduğu bildirilmiştir (51,44).

Şekil 1: Oksijen radikallerinin biyolojik sistemlerdeki etkileri (59).



KARSİNOGENEZ MEKANİZMALARI

Genetik Değişkenliğin Rolü

1) İlk transformasyondaki rolü:

a) Genetik yapının stabil olmaması nedeniyle, mutant hücreler meydana gelir. Bunların bir kısmı ya metabolik dezavantajlar ya da immün mekanizmalar nedeniyle yok olur. Fakat çok seyrek olarak bir hücre diğerlerine göre üstünlük sağlayarak, bir popülasyon oluşmasını sağlar.

b) Zamanla bu seçici süreç, tam gelişmiş bir kanserin özelliklerini taşıyan anormal hücre artışına yol açar.

2) Sonraki rol:

a) Kanseröz fenotip sabit değildir. Zamanla hücre bölünmesinin devam etmesi ve tümöral olayın ilerlemesi ile, bir takım alt gruplar ortaya çıkabilir.

b) Bu klonal farklılıklar hem morfolojik hem de biyokimyasal olarak saptanabilir. Her alt grubun morfolojik, antijenik yapısı farklıdır.

c) Kanser hücreleri bir tip klon evrim gösterirler. Buna göre en agresif, hızlı gelişen ve invaziv olan klonlar seleksiyon sonucu kalırlar. Her türlü bilinen tedaviye dirençli ve genellikle öldürücü olan klonlar, bu tiptir.

3) Mutasyon varsayımı:

a) Birçok tümör, tutulan hücrelerdeki kalıtım ile aktarılabilen bir değişiklik ile ilişkilidir. Normal bir hücreden tümöral bir hücreye dönüşüm, hücrenin genetik yapısındaki değişikliklerle (mutasyon) ilişkilidir. Bu değişiklikte kalıtım, kimyasal maddeler, fiziksel ajanlar, radyasyon ve virüslerin rolü olabilir.

b) Birçok araştırmacı tümörlerin, hücrelerin genetik yapısında meydana gelen, birçok faktör ve basamaktan oluşan, ilerleyen bir mutasyon sonucu geliştiğini düşünmektedir. Mutasyon varsayımı bazı savlarla desteklenmektedir:

-Tüm karsinojenler mutasyon yapıcı (mutajenik) etkilidirler .

-Kseroderma pigmentozada olduğu gibi, bozuk DNA tamir mekanizmaları, artmış tümör riski ile ilişkilidir.

-Tümör klonal bir hastalıktır.

Karsinojenlerin rolü

1) Karsinojen olarak bilinen tüm ajanların değişmez özelliği, DNA ile olan etkileşimleridir. Bu etkileşim, üç ana karsinojen grubu olan kimyasal maddeler, virüsler ve iyonize ışınlar için aşıkardır. Bu ajanlar çekirdekteki

DNA ile bağlantı kurarak, genetik bilginin yanlış kodlanmasına neden olurlar.

2) Birçok karsinogen (sıklıkla kimyasal tabiatta olanlar), hücresele enzimlerle metabolik olarak aktive edilmelidir. Uygun enzimlerin yokluğunda, transformasyon gerçekleşmez.

3) Tümör en azından iki basamaklı bir olaydır.

a) Bir başlatıcı (initiator) DNA yapısında değişikliklere neden olur ve mutajeniktir.

b) Artıncı (promoter) ise mutasyona uğramış hücrelerin çoğalmasını uyarır. Bunu da hücre membranında gerçekleştirir. Promoter tek başına karsinogen değildir ve kanseri meydana getirmek için başlatıcılardan sonra etki etmeleri gerekir.

c) İki ya da daha fazla başlatıcı, birlikte etki ederek, transformasyona neden olabilirler (kokarsinogenez).

Endojen faktörlerin rolü

1) Normalden maligniteye değişim, enzim tiplerindeki artan stabilite (inflexibilite) ile ilgilidir. Bunun nedeni bilinmemektedir. Ancak malign hücrelerde sıklıkla daha fazla serbest ribozom olmasıyla ilişkili olabilir.

2) Henüz fizyolojik faktörlere bağlı olan tümörlerin bir takım aşamalardan geçmesi olasıdır. Fakat bu yalnız, kadın meme dokusu gibi endokrin-bağımlı organlarda gösterilmiştir. Zamanla, tümör progresyonuna bağlı olarak, tümörün endokrin bağımlılığı kaybolur ve büyümesini etkileyen hormonal uyanı da kesilir.

Tüm tümörlerde yer alan başlıca bileşenler dışında, önemli özellikler klonalite, otonomi, kanlanma ve malign tümörlerde metastaz yapabilme kapasitesidir.

Kanser Tanısı

Bir lezyonun tümöral olduğu saptandığında, patoloğun en önemli görevi, bunun benign ya da malign olup olmadığını belirlemesidir.

1) Bir lezyonun makroskopik görünümünü malignite hakkında fikir verebilir.

a) Benign lezyonlar genellikle genişliyerek, çevre dokulara bası yaparak büyüme eğilimindedir ve sıklıkla iyi sınırlı kapsüllerle bulunur.

b) Buna karşın malign lezyonlar çevre dokuları infiltre etme eğilimindedir, bu nedenle sınırları belirgin değildir ve kapsülleri yoktur.

2) Histolojik görünümün tanı bakımından önemi çok büyüktür.

a) Malign lezyonun kenarları iyi sınırlı değildir ve tek tek tümör hücreleri çevredeki normal dokuya infiltrasyon yapar.

b) Lenfatik ve kan damarlarına invazyon vardır.

c) Anaplazi ve diferansiyasyon yokluğu malignitenin en önemli göstergeleridir (22).

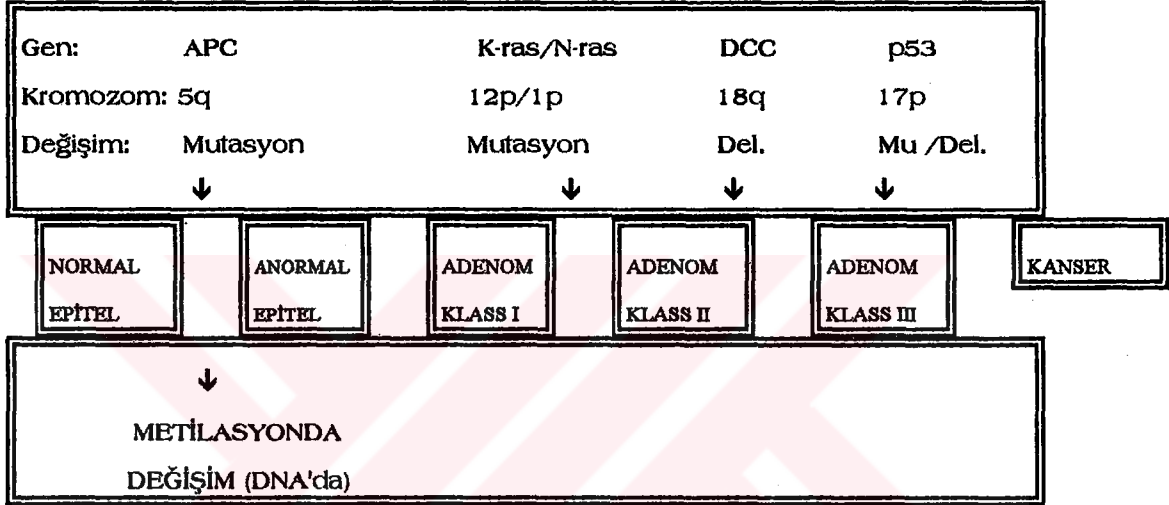


KOLOREKTAL KANSERLER

Moleküler Mekanizma

Kolorektal kanserlerin oluşumu konusunda yapılan moleküler genetik çalışmaları sonucu şekil 2'de gösterilen genler ve sorumlu oldukları basamaklar belirlenmiştir. Ancak oluşum mekanizmasının sadece bu genlerle ilgili olmayıp daha kompleks olayları kapsadığı da bilinmektedir (52).

Şekil 2: VOGELGRAM, Vogelstein ve ark.ları tarafından hazırlanmıştır.



APC (Adenomatous Polyposis Coli)

K-ras (Kirsten Ras)

DCC (Deleted in Colorectal Carcinoma)

Yerleşim

1) Tümörlerin %60-70 kadarı rektum ve rektosigmoid ile sigmoid bölgelerde yerleşirken, geri kalanlar barsak boyunca dağılım gösterir. Son otuz yıl boyunca kolorektal kanser yerleşimde bir kayma dikkati çekmiştir. Rektal tümörlerin sayısında bir azalma olurken daha proksimal yerleşim gösterenlerin sayısında bir artış olmuştur.

2) Genel toplumda yalnızca kalın barsak tümörlerinin %2'si çok sayıda iken ülseratif kolit ya da ailesel adenomatöz polipozisi olan hastaların %25 ile %40'ında çok sayıda karsinom bulunur.

Patoloji

1) Makroskopik olarak, anatomik pozisyona göre sağ taraftaki lezyonlar sıklıkla polipoid mantarimsi bir kitle, sol taraftaki lezyonlar ise

ülserleşmiş halkasal bir plak (peçete halkası lezyonu) oluştururlar. Ender olarak kolon kanseri mukozoda çok az bozukluk ile duvarda sertçe katı bir kalınlaşmaya (linitis plastika tipi) neden olur.

2) Mikroskopik olarak, bu tümörlerin %95'i genellikle iyi differansiye ya da orta derecede differansiye olan adenokarsinomlardır. Bazı zamanlar, bol miktarda hücre dışı müsin içeren (kolloid ya da müsinöz adenokarsinom) şekiller, ya da linitis plastika tipinde olduğu gibi çok sayıda taşlı yüzük hücresi içeren şekiller olabilir. Yassı epitel hücreli (skuamöz) karsinom ve adenoskouamöz karsinom oldukça enderdir.

Evreleme ve prognoz

1) İlk evreleme sistemi Dukes tarafından kolorektal karsinomlar için yapılmıştır. Bu evreleme genelleştirilmiştir ve kolorektal karsinomda sıklıkla uyarlanarak kullanılmıştır.

a) İlk olarak tanımlandığı şekilde üç evre vardır:

Evre A : Tümör barsak duvarında sınırlıdır ve muskularis propria altına yayılmaz.

Evre B : Tümör muskularis propria altına yayılmıştır.

Evre C : Lenf gangliyonu metastazları vardır.

b) Evre D ilk sınıflamaya uzak metastazları (sıklıkla karaciğere ve akciğerlere) ya da komşu organlara invazyonu göstermek için eklenmiştir.

2) Karsinomların kabaca %50 ile %60'ı ilerlemiş (Evre C ya da D) lezyonlar şeklinde ortaya çıkar. Kolorektal karsinomu olan hastalarda sağkalımı düzeltebilmek için erken tanı şarttır. 5 yıllık sağkalım oranı %30 ile 40'lardadır. Ancak 5 yıllık sağkalım evre ile kuvvetli bir bağlantı gösterir (evre A ya da B,%70 ile %80; evre C %30 ile %40; evre D %10). Anormal kromozom sayısı olan (aneuploidi) ve artmış büyüme bölümü (Growth fraction) olan tümörlerin daha saldırgan (agresif) olduğu saptanmıştır. Bu özellikler flow sitometrik DNA incelemeleri ile saptanabilir (22).

NİTROZAMİDLER

MNU(N-Metil-N-nitrosüre)veENU(N-etil-N-nitrosüre)'nin kanserojenitesi test edilen bütün deney hayvanı türlerinde saptanmıştır. Türler ve uygulama yöntemine göre tümörler değişim gösterir. Bununla birlikte bu iki nitrosamid, deney hayvanların nerdeyse tüm organlarında tümör oluşturabilir. Örneğin bunların derialtı enjeksiyonun yapıldığı bölgede fibrosarkom oluşur. MNU ve ENU'nun önemli özelliklerinden biri de özellikle genç hayvanlara beyin ve sinir sisteminde tümör oluşturma kapasiteleridir. Genellikle, N-nitrosamidlerin tek dozları deney hayvanları için karsinojenik olabilir. N-Nitroso-N-nitro-N-metil-guanid (MNNG), MNU ve ENU ayrıca mutajenik ve son ikisi ayrıca teratojeniktir. Bu tehlikeli özelliklerinin altını önemle çizmek gerekir.

Her ne kadar diğer N-nitrosamidler çok yaygın olarak kullanılınsalar da kanser oluşturmaları açısından önemli hedef organları belirtilmiştir.

N-nitroso-N-metilüretan (MNUT): Uygulama bölgesine göre özafagus, ince bağırsak, akciğer, böbrek, over, pankreas.

N-nitroso-N-etilüretan (ENUT): İnce bağırsaklar.

N-Nitroso.N1-nitro-N-metilguanidin (MNNG): Mide, salgı bezleri, ince bağırsak, deri, akciğer.

N-Nitrosamidlerin insanlar için kanserojenitesi hakkında bilgi olmamakla beraber, pratik amaçlar için bu komponentlerin insanlar için de kanserojen olabileceği gözönünde tutulmalıdır (17,31,73).

N-Nitroso-N-Metilüre (MNU):

Adlandırma:

Kimyasal İsmi: N-metil-N-nitrosüre

Benzerleri: 1-metil-1-nitrosüre, metil nitrosüre, metil-nitroso-üre, MNU, N-nitroso-N-metil-karbamid, nitrosometilüre, N-nitrosometilüre, N-nitroso-etil, NMH, NMU.

Moleküler ve Yapısal Bilgiler:

Molekül Formülü: $C_2H_5N_3O_2$

Molekül Ağırlığı: 103

Fiziksel Özellikleri:

Vasfı: Donuk-kahverengimsi sarı kristaller

Çözünürlüğü: Etanol, aseton ve eter içinde çözünebilir. Benzen ve kloroform içinde orta derece çözünür. Su içinde çözünürlüğü yaklaşık %1,4 (17).

AMAÇ

Elektromanyetik (EM) alanların insan sağlığı üzerindeki etkilerini araştıran epidemiyolojik çalışma sonuçları, özellikle mesleği yada oturduğu bölge nedeniyle EM alanlara uzun süreli maruz kalan topluluklarda artmış kanser sıklığını vurgulamaktadır. Bunun yanısıra yapılan in vitro çalışmalarda, EM alan uygulanan hücrelerin gelişimi ve çoğalmasında düzensizlikle başlayan patogenezin, daha ileri aşamada kanser hücrelerine dnüşmlle sonuçlandığı gösterilmiştir. Kimyasal kanserojen maddeler kullanılarak geliştirilen deneysel tümör modellerinde manyetik alanın, tümör oluşumuna etkisi ise tartışılmakta olan bir konudur.

Ancak elektrik ve manyetik alanların kanser oluşumundaki muhtemel etkisini hangi mekanizma ve sistemleri kullanarak yaptığı sorusu tam olarak açıklanamamıştır. Bu konuda hücre membranında ve hücre içi sinyal iletim mekanizmasındaki değişimler ileri sürülmektedir. Fakat bilindiği gibi çok aşamalı ve çok etkenli bir süreç olan kanser gelişimindeki etkisinin kesin olarak belirlenebilmesi için daha çok sayıda ve geniş kapsamlı çalışmaya ihtiyaç vardır.

Diğer yandan hücre metabolizması sırasında oluşan serbest radikallerin, kanser gelişiminin başlama ve ilerleme safhalarıyla ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Olduğca reaktif olan bu radikaller DNA hasarına ve prokanserojenlerin aktivasyonuna neden olabilmektedir.

Çalışmamızda kullandığımız MNU ile oluşturulan kolon tümörü modelinde 50Hz. frekanslı sinüzoidal manyetik alanın etkilerini, hem tümör oluşum sayısı hem de serbest radikal seviyelerindeki değişim açısından incelemeyi amaçladık. Böylece değişken manyetik alanın (Variable Magnetic Field-VMF), serbest radikal seviyesine etkisi ile tümör oluşumuna etkisi arasındaki ilişkiyi araştırmayı düşünmekteyiz.

MATERYAL VE METOD

Deneklerin sağlanması

Çalışmamızda DETAE (Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Enstitüsü) 'den alınan 2-2,5 aylık, erkek Wistar albino 75 adet sıçan kullanıldı. Deneysel başlangıcından önce alınan deneklerin 1 hafta süresince ortama uyumları ve kontrolleri için beklenildi.

Denekler aşağıda belirtilen sayılarda 4 gruba ayrıldı.

GRUPLAR:	DENEK SAYILARI:
I) VMF (Variable Magnetic Field)	20
II) MNU (N-Methyl-N-Nitrosourea)	20
III) VMF + MNU	20
IV) KONTROL	15

Deneklerin Bakımı

Çalışma süresince bütün denekler, pelet sıçan yemi ile beslendi. İçme suyu olarak şehir şebeke suyu kullanıldı. Tüm gruplar için standart ölçülerde olan kafeslerin, haftada iki defa olmak üzere temizlikleri sağlandı.

Kanserojen Madde Verilmesi

60 mg MNU (N-Nitroso-N-Methylurea, C₂H₅N₃O₂), 6 ml steril izotonik (%0,9'lük NaCl) içinde çözdürüldü. Hazırlanan solüsyon II. ve III. gruplara 0,2 ml/denek olmak üzere intrarektal (i.r.) yolla verildi. İşlemden önce no:8 feeding tüpü, rektumdan 6 cm içeri sokuldu ve solüsyon zerk edildi (34). I. ve IV. gruplara ise aynı işlemle 0,2 ml/denek olmak üzere steril izotonik verildi. Bu uygulama haftada 1 defa olmak üzere 10 hafta boyunca tekrarlandı.

Manyetik Alanın Uygulanması

Manyetik alan kaynağı olarak 12 adet seri bağlı, 560 sarımlı, yumuşak demir çekirdekli, bakır telden hazırlanan selenoid bobin kullanıldı. Bobinler, 220 Volt 50 Hz.'lik şehir şebeke sistemine bağlandı. Bobinlerin içinden akım (2,5 A) geçirildiğinde kafes içerisindeki manyetik akı 5 mT olarak ölçüldü. Ölçüm için Leybold marka Heraous 53050 model Hall Effect teslametre kullanıldı. Her kafes için 4 adet bobin şeklinde düzenlenen çalışma setinde (resim 1), gruplarımızdan I ve III, 6 saat / gün süresince bu manyetik alana maruz bırakıldı. Bu uygulamaya ilk MNU enjeksiyonu takiben 13 ay boyunca hafta sonu tatilleri dışında devam edildi.

Tam Kan ve Plazma Eldesi

Kanserojen maddenin ilk defa verilmesini takiben 2, 4, 8 ve 13. aylarda, anestezisi altında kuyruk veninden alınan heparinli kan örneklerinden çalışma için gerekli tam kan ve plazma elde edildi.

Alınan örnekler gerekli kimyasal işlemler uygulanıncaya kadar derin dondurucuda (-70 C°) muhafaza edildi.

Kimyasal İşlemler

MDA (Malondialdehit)(4) tablo (2)

SOD (Süperoksit dismutaz) (63) tablo (3)

CAT (Katalaz) (6) tablo (4)

GSH (Glutasyon) (12) tablo (5)

miktarları tablolarda verilen işlem basamakları kullanılarak ölçüldü.

Patolojik tanı için doku alınması

İlk madde enjeksiyonundan sonra 8. ve 13. aylarda bütün gruplardan rastgele olmak üzere seçilen denekler, eter anestezisi altında sakrifiye edildi. Kalın barsak dokuları çıkarılarak formol içine alındı. Fiksatif içindeki dokular İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelendi.

İstatistik Değerlendirme

Elde edilen deney sonuçları OXTAT istatistik programı kullanılarak bilgisayarda değerlendirildi. Karşılaştırma için eşlendirilmemiş T testi seçildi. Deney grubu ortalamalarıyla, kontrol grubu ortalamaları karşılaştırıldı (64).



Resim 1: Manyetik alan uygulanmasında kullanılan bobin düzeneği.

Tablo 2:

MDA (Malondialdehit)

**1,5 ml TBA (% 0,75)
1 ml TCA (% 30)
0,1 ml HCl (5M)
(karıştırılır)**

**37 C°'de 15 dakika
beklenir**

**0,2 ml PLAZMA
eklenir (vortex)**

**100 C°'de 15 dakika
kaynatılır**

**5000 rpm 'de
10 dakika
santrifüj**

**535nm
spektrofotometrede
absorbans
alınması**

**Sonucun Hesaplanması:
(O.D./ 1,56) X 140= $\mu\text{mol} / \text{L}$**

Tablo 3:

SOD (Süperoksid Dismutaz)

**50 µl PLAZMA
450µl distile su karıştırılır**



**400 µl CHCl₃/etanol eklenir
5 dakika bekleme**



15.000 rpm 15 dakika santrifüj



**0,5 ml üst faz
2,5 ml substrat karıştırılır**



25 °C'de 10 dakika preinkübasyon



**50 µl XO eklenir
25 °C de 20 dakika inkübasyon**



**50 µl CuCl₂ (6mM) eklenir
25 °C'de 20 dakika inkübasyon**



**(560 nm) spektrofotometrede
absorbans alınması**

**Sonucun Hesaplanması:
(Blank-test)/Blank=A**

(A X 1ünite) / %50 inhibisyon=B

B X 36 (dilüsyon katsayısı)= U/ml

Tablo 4:

CAT (Katalaz)

**Hemolizat
Hazırlanması:
50 µl TAM KAN
5 ml distile su
karıştırılır**



**Subsrat Hazırlanması:
0,25 ml H₂O₂ (%30)
fosfat tamponu (pH=7)
ile
100 ml'ye tamamlanır**



**1 ml substrat
50 µl hemolizat
karıştırılır**



**(240 nm)
spektrofotometrede
1 dakikalık absorbans
FARKI
alınır**

**Sonucun Hesaplanması:
(ABSORBANS FARKI) X 2500 = U/ml**

Tablo 5:

GSH (Glutatyon)

Hemolizat Hazırlanması:

**0,2 ml TAM KAN
0,8 ml distile su
karıştırılır**

**1,5 ml Tuz çözeltisi
eklenir
karıştırılır**

**5 dakika beklenir
Santrifüj edilir**

	Deney	Kör
Üst faz	1 ml	-
tuz çözeltisi	-	0,6 ml
distile su	-	0,4 ml
fosfat tamponu	4 ml	4 ml
DTNB	0,5 ml	0,5 ml

**(412 nm) Spektrofotometrede
4 dakika içinde absorbands alınır**

Sonucun Hesaplanması:

(Absorbans X 310,4)/2= (% mg)

BULGULAR

MDA (Malondialdehit) Sonuçları :

Çalışmamızda gruplardan alınan plazma örneklerinde yaptığımız ölçümlerde, aylara göre alınan sonuçlar aşağıda verilmektedir.

İstatistik değerlendirme kontrol grubuna göre yapılmıştır.

p<0,05: İstatistik olarak anlamlı fark

ORT: ortalama

SD: standart sapma

SEM: standart hata

2.AY	(n)	(ORT± SD)	(SEM)	
I) VMF	17	4,44 ± 1,54 µmol/L	0,37	
II) MNU	19	7,54 ± 2,45 µmol/L	0,56	(p<0,05)
III) VMF+MNU	19	5,68 ± 2,28 µmol/L	0,52	
IV) KONTROL	15	4,64 ± 1,31 µmol/L	0,34	

4.AY

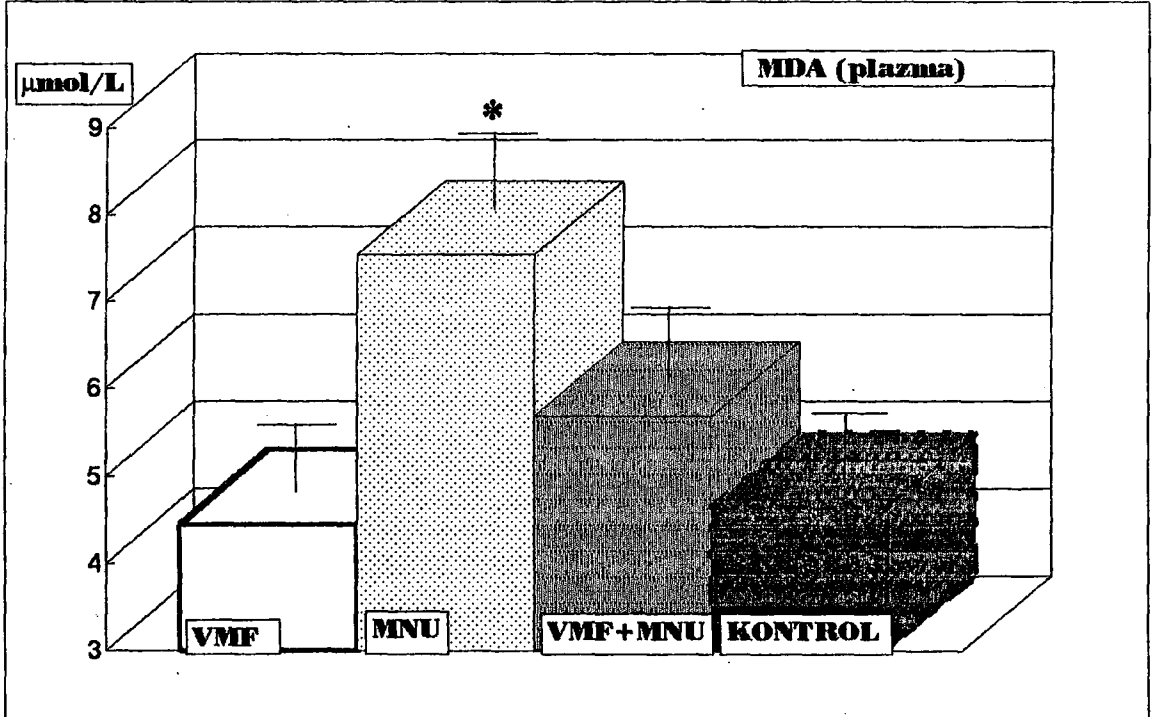
I) VMF	17	4,51 ± 1,03 µmol/L	0,26	
II) MNU	19	4,50 ± 0,94 µmol/L	0,22	
III) VMF+MNU	18	4,60 ± 1,05 µmol/L	0,25	
IV) KONTROL	13	4,65 ± 1,00 µmol/L	0,28	

8.AY

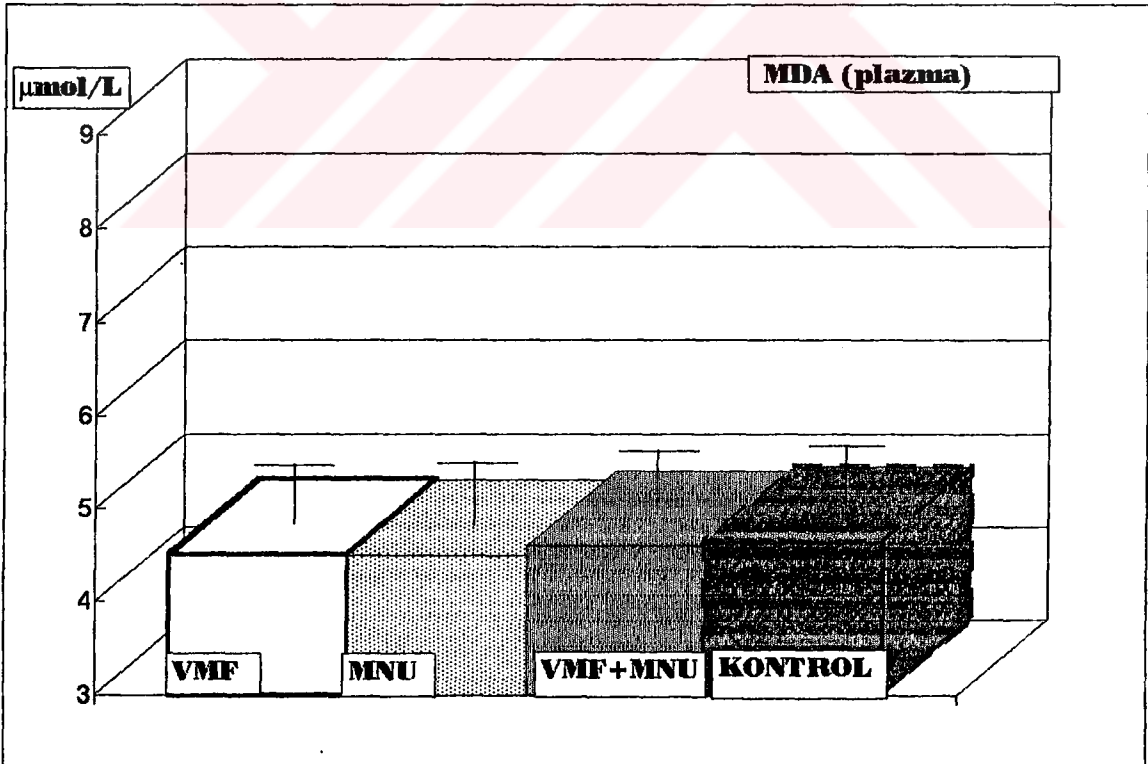
I) VMF	16	4,31 ± 0,82 µmol/L	0,21	
II) MNU	17	7,39 ± 1,52 µmol/L	0,37	(p<0,05)
III) VMF+MNU	17	6,24 ± 1,78 µmol/L	0,43	(p<0,05)
IV) KONTROL	10	4,64 ± 0,69 µmol/L	0,22	

13.AY

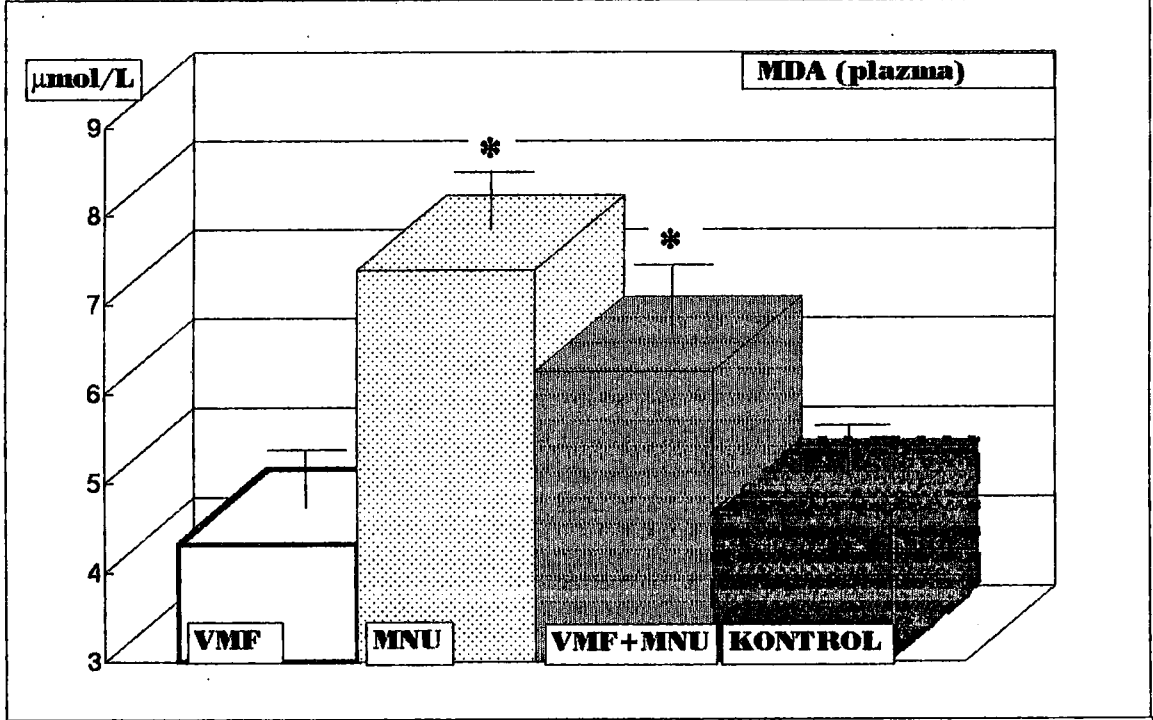
I) VMF	7	4,09 ± 0,70 µmol/L	0,26	
II) MNU	4	4,38 ± 0,60 µmol/L	0,30	
III) VMF+MNU	5	5,15 ± 1,82 µmol/L	0,81	
IV) KONTROL	6	4,65 ± 0,87 µmol/L	0,36	



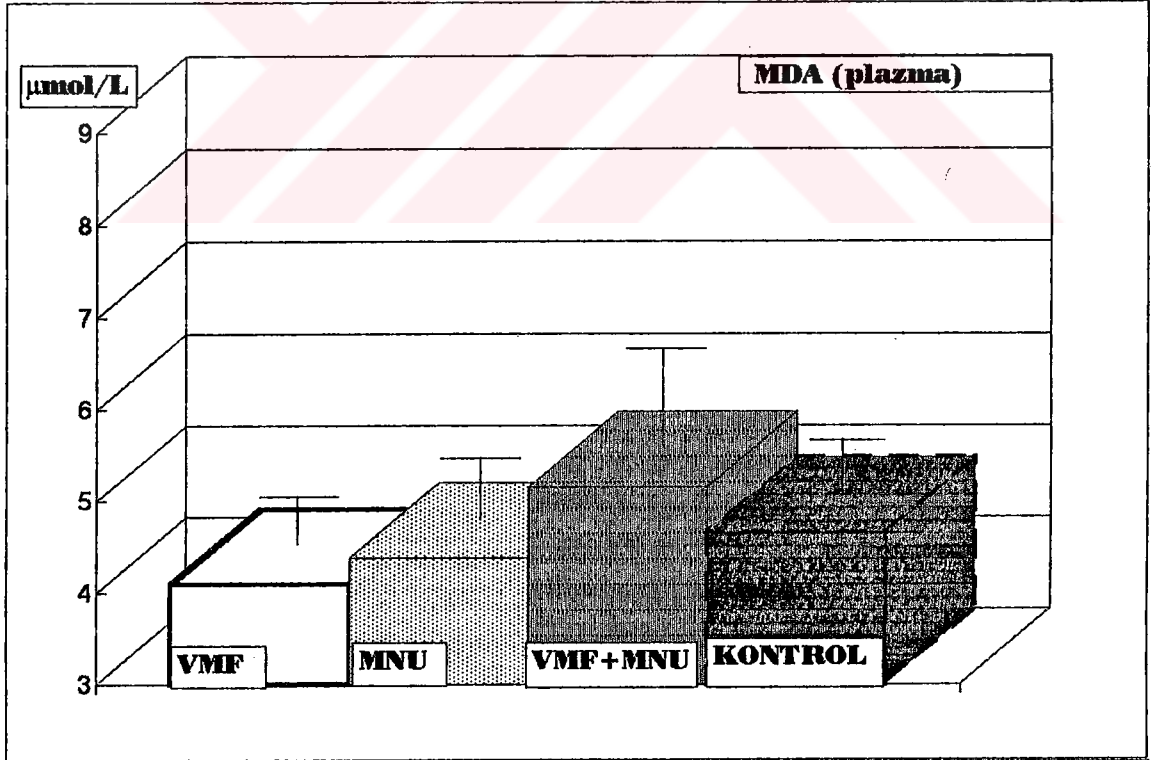
Şekil 3: Gruplar arasında 2.ay MDA sonuçlarının karşılaştırılması.
 Sütunlar ortalama değerleri, dikey çizgiler standart hataları göstermektedir.
 (*) $p < 0,05$ kontrol grubuna göre istatistik açıdan anlamlı fark



Şekil 4: Gruplar arasında 4.ay MDA sonuçlarının karşılaştırılması.
 Sütunlar ortalama değerleri, dikey çizgiler standart hataları göstermektedir.



Şekil 5: Gruplar arasında 8.ay MDA sonuçlarının karşılaştırılması.
 Sütunlar ortalama değerleri, dikey çizgiler standart hataları göstermektedir.
 (*) $p < 0,05$ kontrol grubuna göre istatistik açıdan anlamlı fark



Şekil 6: Gruplar arasında 13.ay MDA sonuçlarının karşılaştırılması.
 Sütunlar ortalama değerleri, dikey çizgiler standart hataları göstermektedir.

Tablo 6: Grupların aylara (2,4,8,13) göre MDA ölçümü sonuçları (µmol/L)
(x):Doğal ölüm yada sakrifiye (*):Ölünmedi

No:	2.AY				4.AY				8.AY				13.AY			
	VMF	MNU	VMF+MNU	KONTROL	VMF	MNU	VMF+MNU	KONTROL	VMF	MNU	VMF+MNU	KONTROL	VMF	MNU	VMF+MNU	KONTROL
1	3,94	4,84	7,00	3,85	5,87	6,03	5,98	5,46	5,47	7,54	6,19	3,86	x	x	x	x
2	4,03	4,39	7,62	4,37	6,69	5,82	6,58	7,00	5,29	6,01	5,29	3,68	x	x	x	4,09
3	3,58	5,65	6,64	4,21	6,12	5,15	6,23	5,98	4,4	4,85	4,67	4,13	x	x	x	3,36
4	*	8,25	3,85	4,66	3,86	4,68	3,81	4,06	x	7,00	4,94	5,12	x	4,53	x	x
5	x	5,65	5,29	3,94	x	4,63	4,79	4,94	x	6,28	4,4	5,03	x	4,68	x	x
6	7,26	5,02	8,79	5,11	*	3,86	3,55	3,71	3,41	8,53	4,13	4,58	3,06	x	3,36	5,26
7	3,58	8,7	9,69	3,58	5,56	4,74	4,32	3,81	x	6,19	3,86	x	x	4,82	x	x
8	6,19	8,7	3,94	3,94	3,91	4,99	4,32	4,63	3,23	5,47	9,87	4,67	4,09	x	x	5,12
9	5,2	5,74	5,38	4,03	4,17	4,74	4,74	3,66	4,49	6,01	*	5,74	4,97	3,5	x	5,71
10	3,14	4,39	8,61	5,2	3,29	4,84	4,58	3,81	3,68	7,27	8,08	5,47	3,5	x	x	4,38
11	3,58	13,01	3,67	2,15	3,81	2,78	4,79	x	3,05	9,96	8,08	x	x	x	6,44	x
12	5,02	8,88	7,17	5,92	4,27	4,79	5,36	*	4,49	8,53	8,53	4,13	x	x	3,06	x
13	1,16	8,16	2,24	4,57	4,53	4,22	5,41	4,37	3,95	9,06	7,9	*	x	x	5,85	x
14	6,01	8,7	3,76	7,62	3,35	4,27	3,6	4,17	3,86	x	6,1	*	x	x	7,03	x
15	3,5	11,66	2,87	6,46	5,3	4,27	3,35	4,84	4,67	8,62	5,47	*	x	x	x	x
16	6,46	10,23	x		3,29	2,73	x		3,95	6,91	x		x	x	x	
17	3,41	7,89	5,92		x	2,88	x		x	9,96	x		x	x	x	
18	4,93	7,8	2,69		4,48	4,43	3,76		5,21	7,45	6,64		4,53	x	x	
19	*	5,65	7,17		3,66	5,65	2,98		5,56	x	5,65		4,38	x	x	
20	2,87	x	4,93		3,6	x	3,91		4,85	x	6,73		5,71	x	x	
Ort.	4,44	7,54	5,68	4,64	4,51	4,50	4,60	4,65	4,31	7,39	6,24	4,64	4,09	4,38	5,15	4,65
SD	1,54	2,45	2,28	1,31	1,03	0,94	1,05	1,00	0,82	1,52	1,78	0,63	0,70	0,60	1,82	0,87

SOD (Süperoksit dismutaz) Sonuçları :

Çalışmamızda gruplardan alınan plazma örneklerinde yaptığımız ölçümlerde, aylara göre alınan sonuçlar aşağıda verilmektedir.

İstatistik değerlendirme kontrol grubuna göre yapılmıştır.

p<0,05: İstatistik olarak anlamlı fark

p<0,01: İstatistik olarak ileri düzeyde anlamlı fark

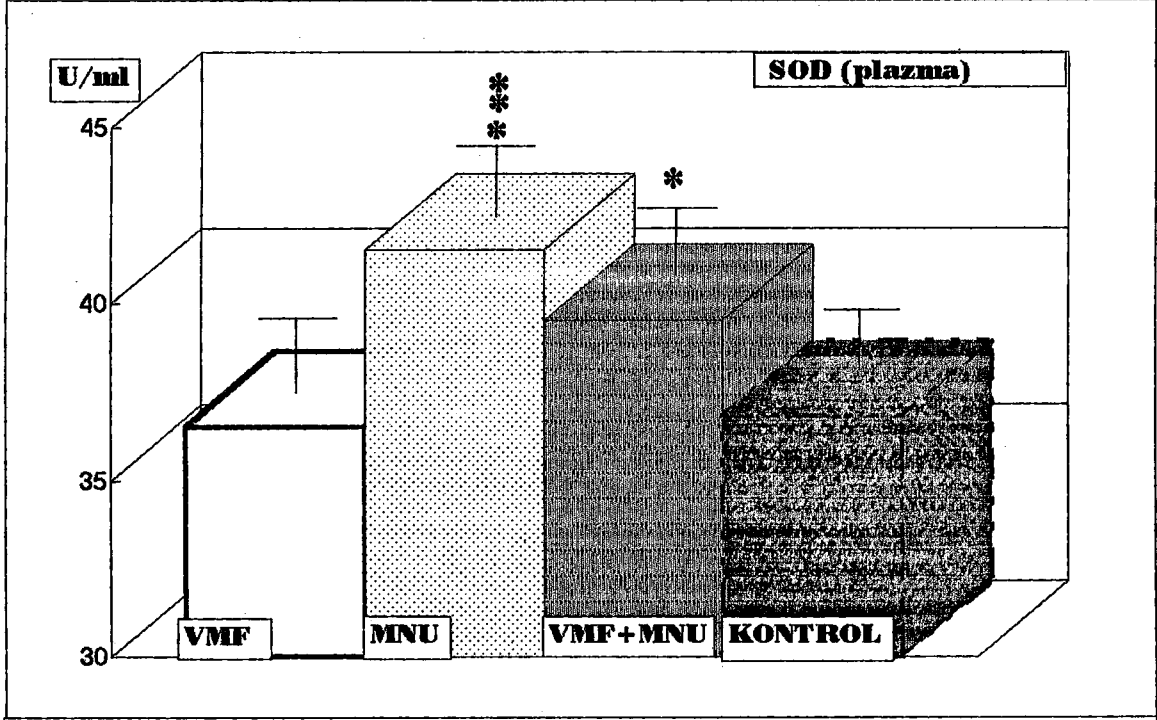
p<0,001: İstatistik olarak çok ileri düzeyde anlamlı fark

ORT: ortalama

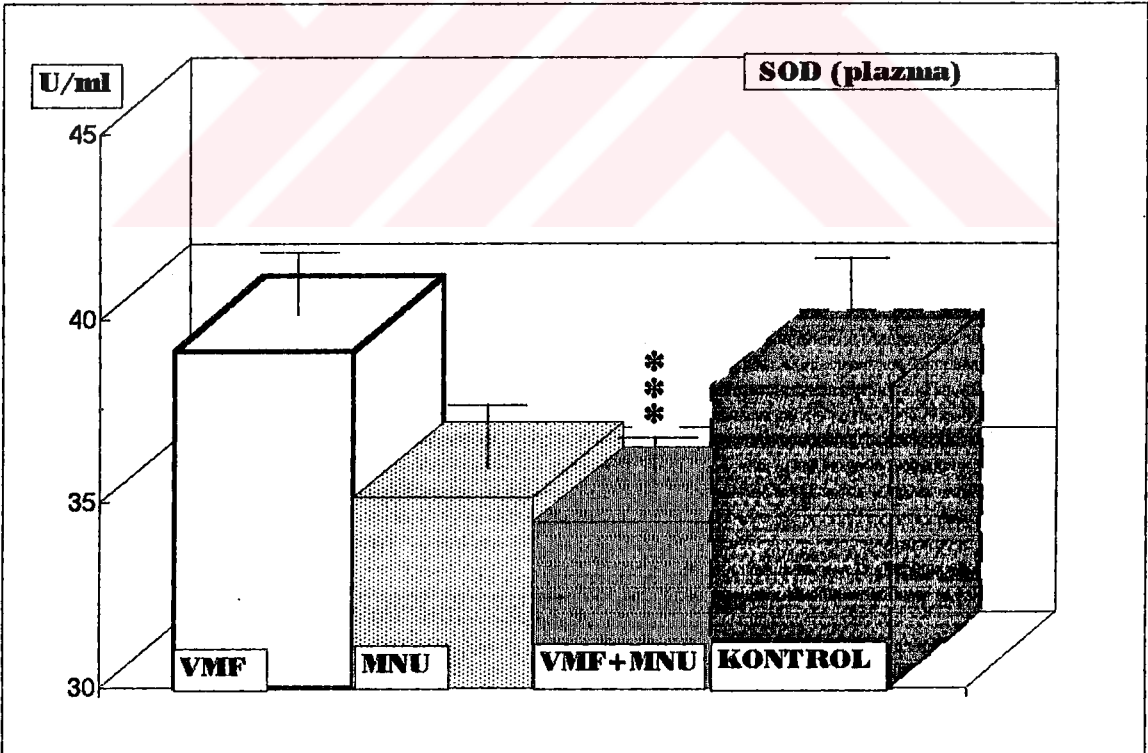
SD: standart sapma

SEM: standart hata

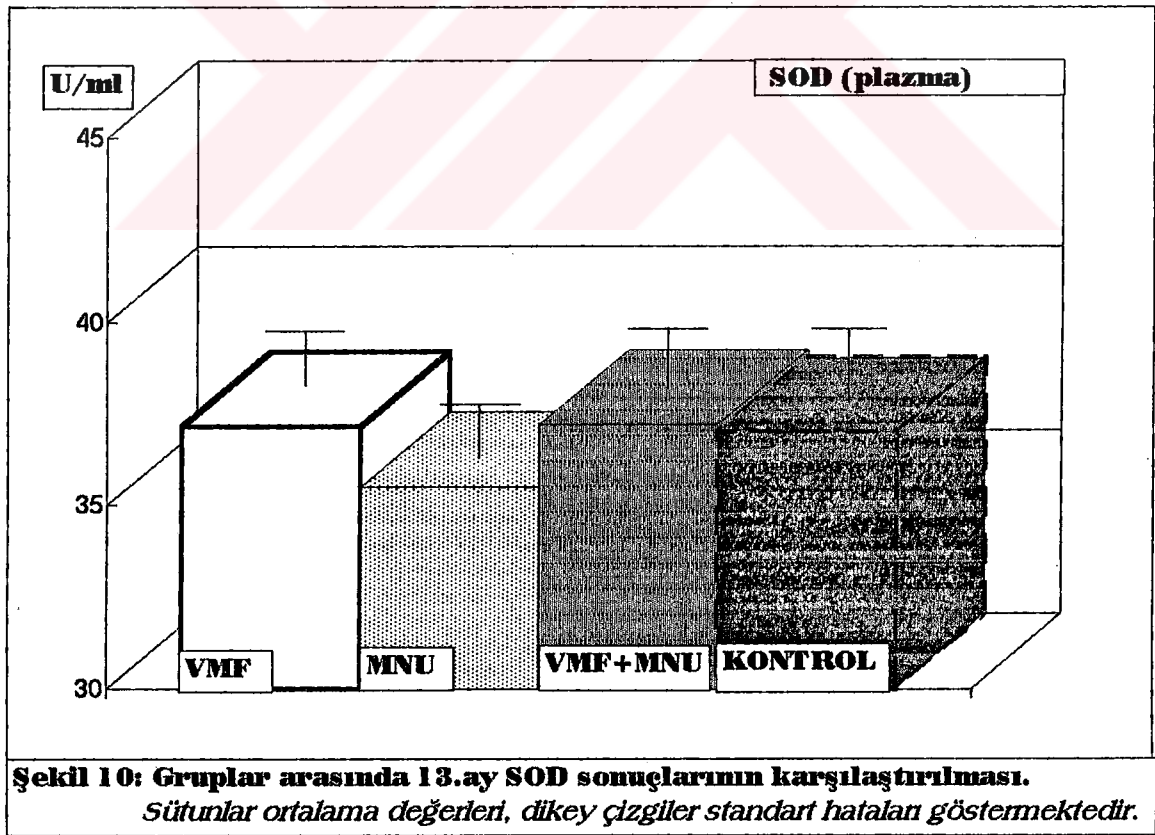
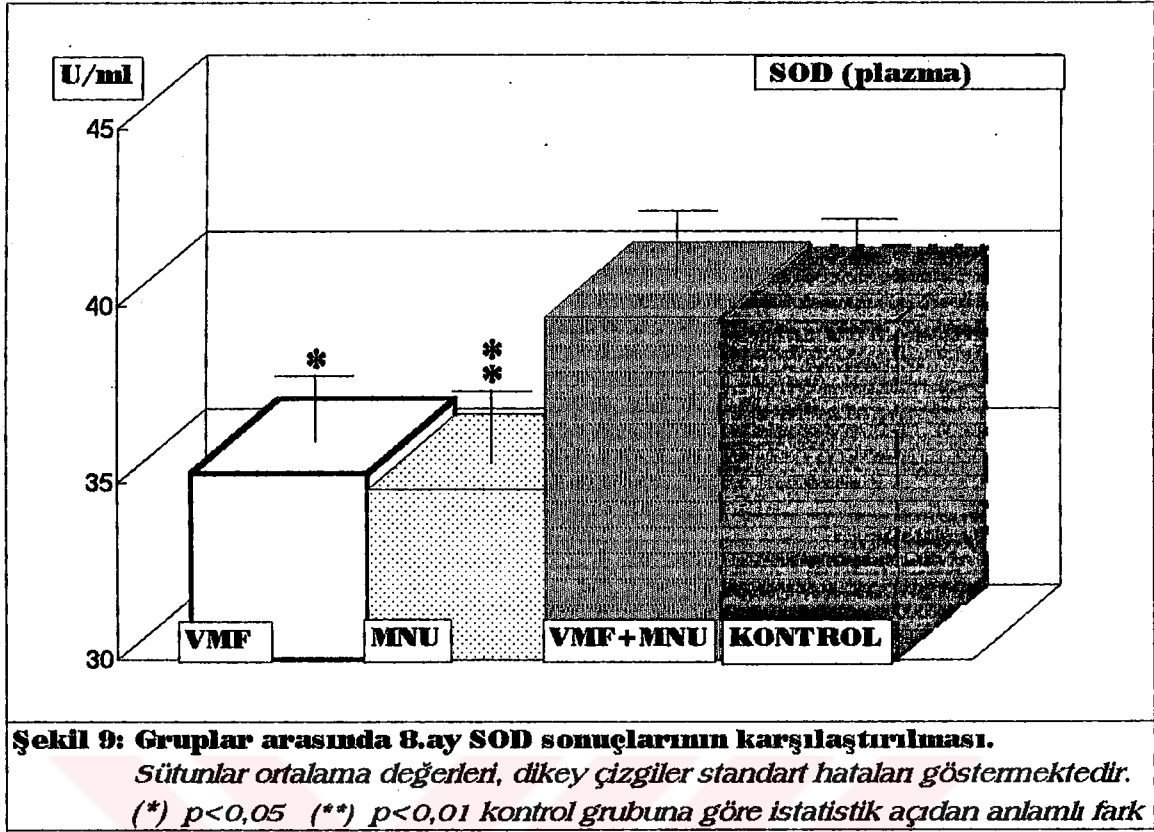
2.AY	(n)	(ORT± SD)	(SEM)	
I) VMF	15	36,50 ± 7,26 U/ml	1,87	
II) MNU	17	41,53 ± 2,12 U/ml	0,51	(p<0,001)
III) VMF+MNU	18	39,53 ± 2,18 U/ml	0,51	(p<0,05)
IV) KONTROL	15	36,80 ± 4,16 U/ml	1,07	
4.AY				
I) VMF	17	39,13 ± 2,06 U/ml	0,50	
II) MNU	19	35,16 ± 1,64 U/ml	0,38	
III) VMF+MNU	18	34,47 ± 1,01 U/ml	0,24	(p<0,001)
IV) KONTROL	13	38,15 ± 3,16 U/ml	0,88	
8.AY				
I) VMF	16	35,27 ± 5,98 U/ml	1,50	(p<0,05)
II) MNU	17	34,82 ± 4,16 U/ml	1,00	(p<0,01)
III) VMF+MNU	17	39,69 ± 4,06 U/ml	0,98	
IV) KONTROL	13	39,54 ± 3,02 U/ml	0,84	
13.AY				
I) VMF	8	37,14 ± 2,85 U/ml	1,00	
II) MNU	4	35,50 ± 1,73 U/ml	0,87	
III) VMF+MNU	5	37,20 ± 2,59 U/ml	1,16	
IV) KONTROL	6	37,00 ± 2,37 U/ml	0,97	



Şekil 7: Gruplar arasında 2.ay SOD sonuçlarının karşılaştırılması.
 Sütunlar ortalama değerleri, dikey çizgiler standart hataları göstermektedir.
 (*) $p < 0,05$ (***) $p < 0,001$ kontrol grubuna göre istatistik açıdan anlamlı fark



Şekil 8: Gruplar arasında 4.ay SOD sonuçlarının karşılaştırılması.
 Sütunlar ortalama değerleri, dikey çizgiler standart hataları göstermektedir.
 (***) $p < 0,001$ kontrol grubuna göre istatistik açıdan anlamlı fark



**Tablo 7: Grupların aylara (2,4,8,13) göre SOD ölçüm sonuçları (U/ml)
(x):Doğal ölüm yada sakrifiye (*):Ölçülensedi**

No:	2.AY				4.AY				8.AY				13.AY			
	VMF	MNU	VMF+MNU	KONTROL	VMF	MNU	VMF+MNU	KONTROL	VMF	MNU	VMF+MNU	KONTROL	VMF	MNU	VMF+MNU	KONTROL
1	34	41	36	38	39	34	32	41	26	42	39	37	x	x	x	x
2	*	43	38	40	36	34	35	44	43	38	42	43	x	x	x	39
3	*	*	41	37	42	34	35	42	42	28	43	43	x	x	x	36
4	*	43	38	38	35	36	33	40	x	38	41	39	x	34	x	x
5	x	42	41	34	x	38	36	35	x	36	40	41	x	35	x	x
6	15	42	40	37	*	36	35	37	40	34	41	40	38	x	40	35
7	35	*	44	39	38	32	34	40	x	30	44	x	x	38	x	x
8	39	37	40	40	38	37	34	36	33	38	44	43	33	x	x	38
9	36	42	*	35	38	35	35	39	40	27	*	42	36	35	x	34
10	38	39	42	37	38	35	34	35	38	33	39	39	38	x	x	40
11	33	45	38	39	41	35	35	x	23	37	36	x	x	x	38	x
12	37	40	39	38	40	37	34	*	40	32	37	38	x	x	38	x
13	38	40	37	39	40	33	34	33	36	36	40	36	x	x	33	x
14	49	40	39	38	43	38	36	37	28	x	41	43	x	x	37	x
15	39	44	39	23	41	34	35	37	37	31	44	40	x	x	x	x
16	41	42	x		39	36	x		33	36	x		42	x	x	
17	*	41	43		x	34	x		x	36	x		x	x	x	
18	39	40	37		39	36	34		38	40	33		35	x	x	
19	38	45	40		39	34	35		32	x	29		38	x	x	
20	40	x	41		36	x	36		40	x	36		37	x	x	
Ort.	36,56	41,53	39,53	36,80	39,13	35,16	34,47	38,15	35,27	34,82	39,69	39,54	37,14	35,50	37,20	37,60
SD	7,26	2,12	2,18	4,16	2,06	1,64	1,01	3,16	5,98	4,16	4,06	3,02	2,85	1,73	2,59	2,37

CAT (Katalaz) Sonuçları :

Çalışmamızda gruplardan alınan *tam kan* örneklerinde yaptığımız ölçümlerde, aylara göre alınan sonuçlar aşağıda verilmektedir.

İstatistik değerlendirme kontrol grubuna göre yapılmıştır.

p<0,01: İstatistik olarak ileri düzeyde anlamlı fark

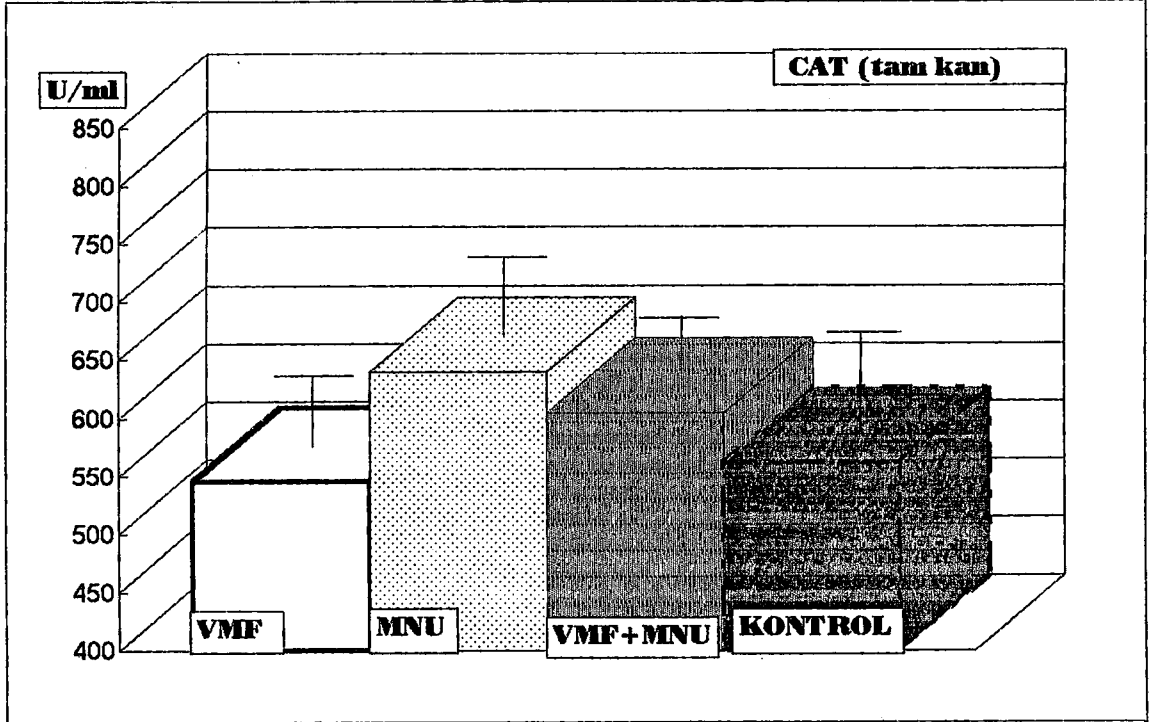
p<0,001: İstatistik olarak çok ileri düzeyde anlamlı fark

ORT: ortalama

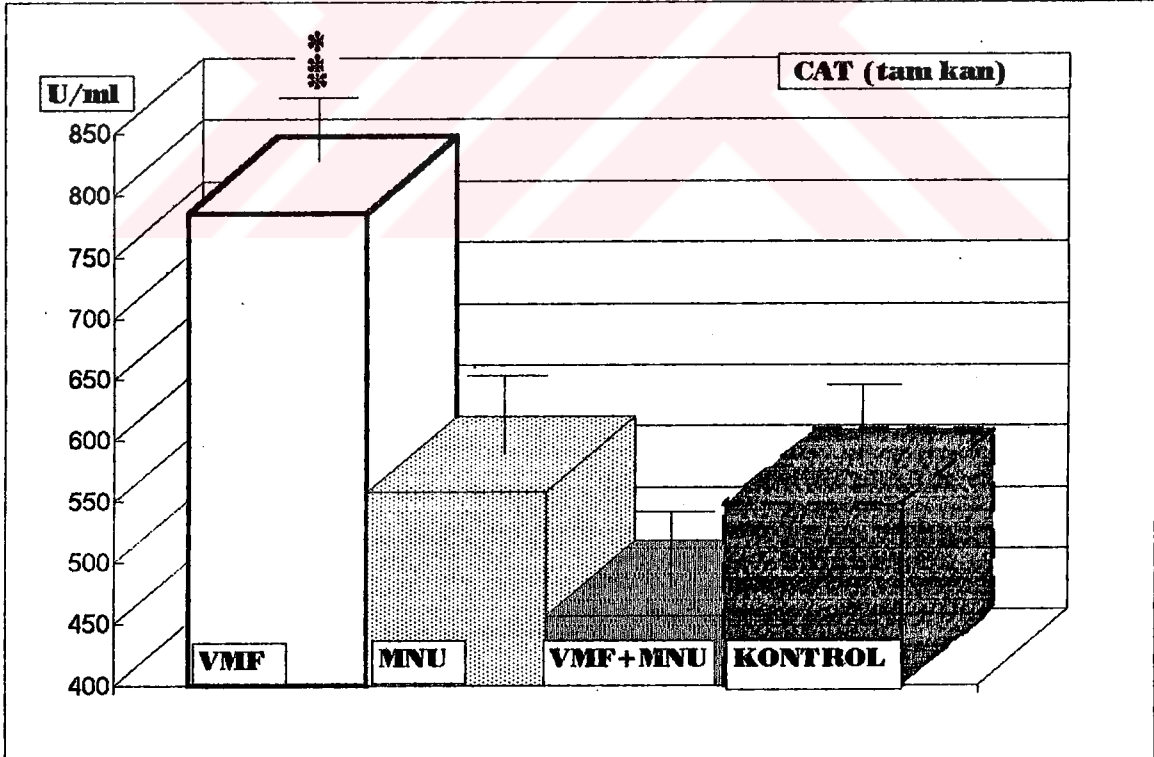
SD: standart sapma

SEM: standart hata

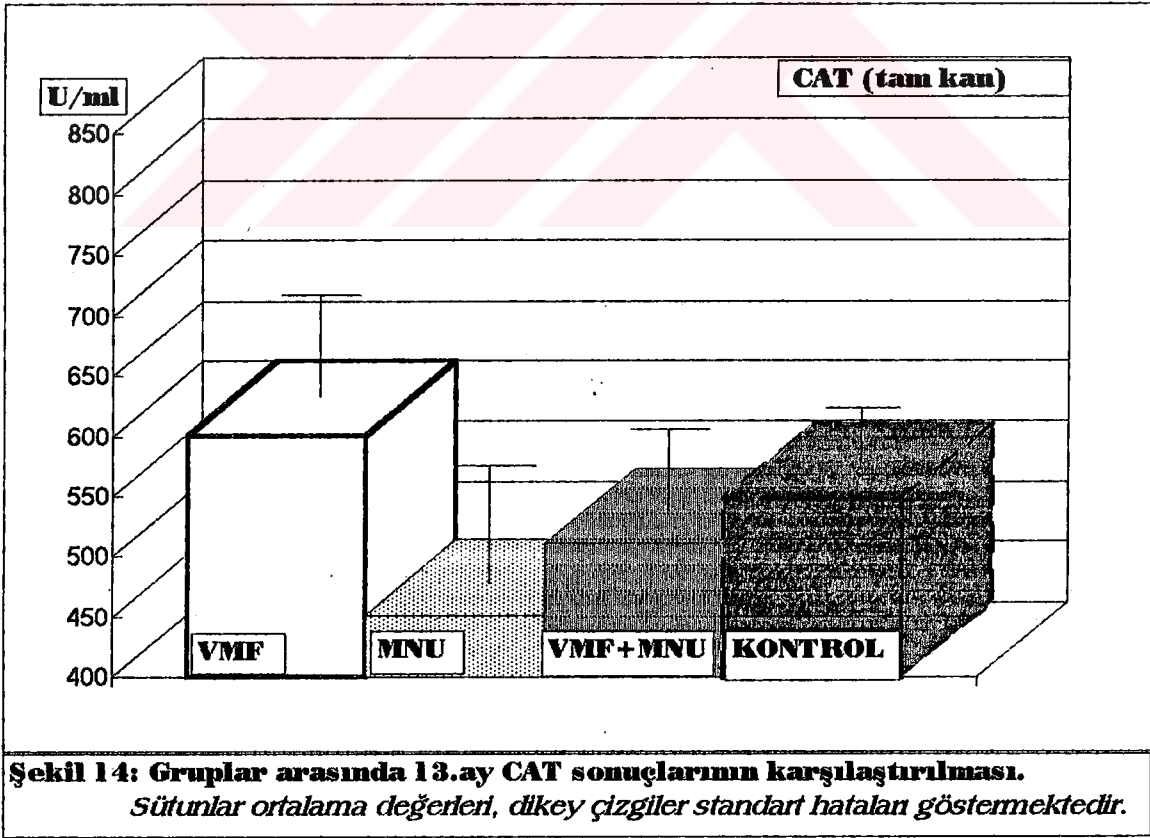
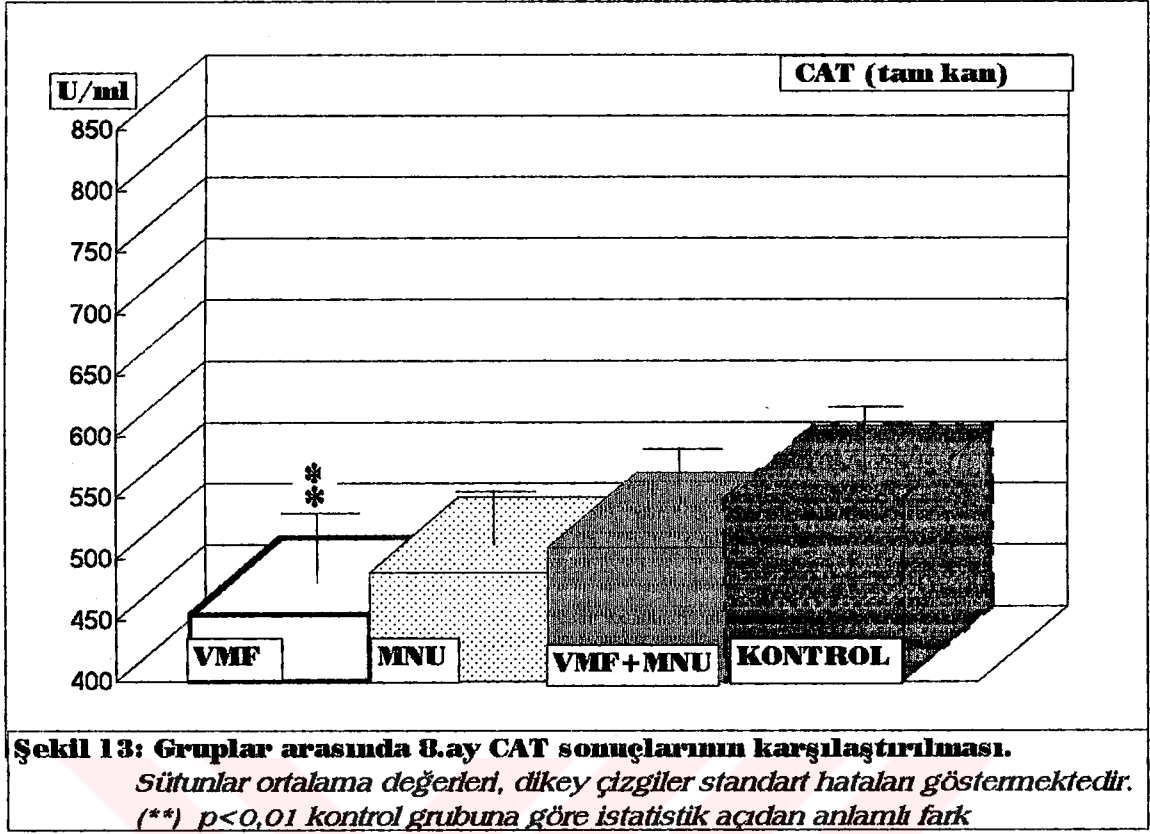
2.AY	(n)	(ORT± SD)	(SEM)	
I) VMF	18	544,65 ± 137,07 U/ml	31	
II) MNU	19	639,63 ± 130,40 U/ml	30	
III) VMF+MNU	19	604,67 ± 140,20 U/ml	32	
IV) KONTROL	15	561,13 ± 166,23 U/ml	43	
4.AY				
I) VMF	17	785,63 ± 133,60 U/ml	32	(p<0,001)
II) MNU	19	557,84 ± 153,63 U/ml	34	
III) VMF+MNU	18	456,12 ± 150,68 U/ml	36	
IV) KONTROL	13	546,92 ± 134,48 U/ml	37	
8.AY				
I) VMF	16	454,67 ± 82,29 U/ml	21	(p<0,01)
II) MNU	17	488,71 ± 69,66 U/ml	17	
III) VMF+MNU	18	508,47 ± 112,54U/ml	27	
IV) KONTROL	13	547,31 ± 97,78 U/ml	27	
13.AY				
I) VMF	8	600,14 ± 151,30 U/ml	53	
II) MNU	4	451,75 ± 136,57 U/ml	68	
III) VMF+MNU	5	510,80 ± 86,24 U/ml	39	
IV) KONTROL	6	548,33 ± 34,00 U/ml	14	



Şekil 11: Gruplar arasında 2.ay CAT sonuçlarının karşılaştırılması.
Sütunlar ortalama değerleri, dikey çizgiler standart hataları göstermektedir.



Şekil 12: Gruplar arasında 4.ay CAT sonuçlarının karşılaştırılması.
Sütunlar ortalama değerleri, dikey çizgiler standart hataları göstermektedir.
(***) $p < 0,001$ kontrol grubuna göre istatistik açıdan anlamlı fark



**Tablo 8: Grupların aylara (2,4,8,13) göre CAT ölçümü sonuçları (U/ml)
(x):Doğal ölüm yada sakrifiye (*) :Ölünmedi**

No:	2.AY				4.AY				8.AY				13.AY			
	VMF	MNU	VMF+MNU	KONTROL	VMF	MNU	VMF+MNU	KONTROL	VMF	MNU	VMF+MNU	KONTROL	VMF	MNU	VMF+MNU	KONTROL
1	578	830	655	621	862	757	541	634	573	512	478	394.00	x	x	x	x
2	578	538	485	613	926	475	556	459	464	560	679	615.00	x	x	x	560.00
3	645	570	710	618	864	570	500	679	352	445	489	556.00	x	x	x	609.00
4	*	758	508	623	x	490	535	687	x	452	546	372.00	x	257.00	x	x
5	x	608	423	500	x	576	543	638	x	618	543	512.00	x	457.00	x	x
6	548	698	455	563	811	679	420	718	456	429	617	573.00	x	x	409.00	528.00
7	525	575	663	890	862	782	267	*	x	431	495	x	x	542.00	x	x
8	678	743	548	585	605	603	461	337	378	433	471	602.00	x	x	x	531.00
9	808	905	725	463	862	451	216	422	476	552	360	549.00	x	551.00	x	549.00
10	523	730	720	308	595	432	588	677	360	506	488	569.00	x	x	x	513.00
11	458	478	868	433	895	411	377	x	504	540	620	x	x	x	521.00	x
12	593	563	838	200	994	766	416	443	581	513	373	766.00	x	x	562.00	x
13	703	683	445	625	770	356	467	595	559	384	537	506.00	x	x	442.00	x
14	625	663	545	735	821	457	862	402	465	x	756	529.00	x	x	620.00	x
15	498	395	400	640	759	613	366	419	317	416	444	572.00	x	x	x	x
16	508	463	x		792	883	x		433	605	x		624.00	x	x	
17	345	673	580		x	432	x		x	420	x		x	x	x	
18	323	730	603		508	494	325		506	492	392		487.00	x	x	
19	323	550	713		644	372	314		396	x	356		383.00	x	x	
20	538	x	550		568	x	416		280	x	567		586.00	x	x	
Ort.	544,65	639,63	604,67	561,13	785,63	557,84	456,12	546,92	454,67	498,71	508,47	547,31	600,14	451,75	510,80	548,33
SD	133,07	130,40	140,20	166,23	133,60	153,63	150,68	134,48	82,29	69,66	112,54	97,78	151,38	136,57	86,24	34,00

GSH (Glutasyon) Sonuçları :

Çalışmamızda gruplardan alınan *tam kan* örneklerinde yaptığımız ölçümlerde, aylara göre alınan sonuçlar aşağıda verilmektedir.

İstatistik değerlendirme kontrol grubuna göre yapılmıştır.

p<0,05: İstatistik olarak anlamlı fark

p<0,01: İstatistik olarak ileri düzeyde anlamlı fark

ORT: ortalama

SD: standart sapma

SEM: standart hata

2.AY	(n)	(ORT± SD)	(SEM)
I) VMF	18	13,79 ± 2,46 % mg	0,58
II) MNU	19	10,95 ± 4,54 % mg	1,04
III) VMF+MNU	19	9,21 ± 4,79 % mg	1,10
IV) KONTROL	15	12,18 ± 4,84 % mg	1,25

4.AY

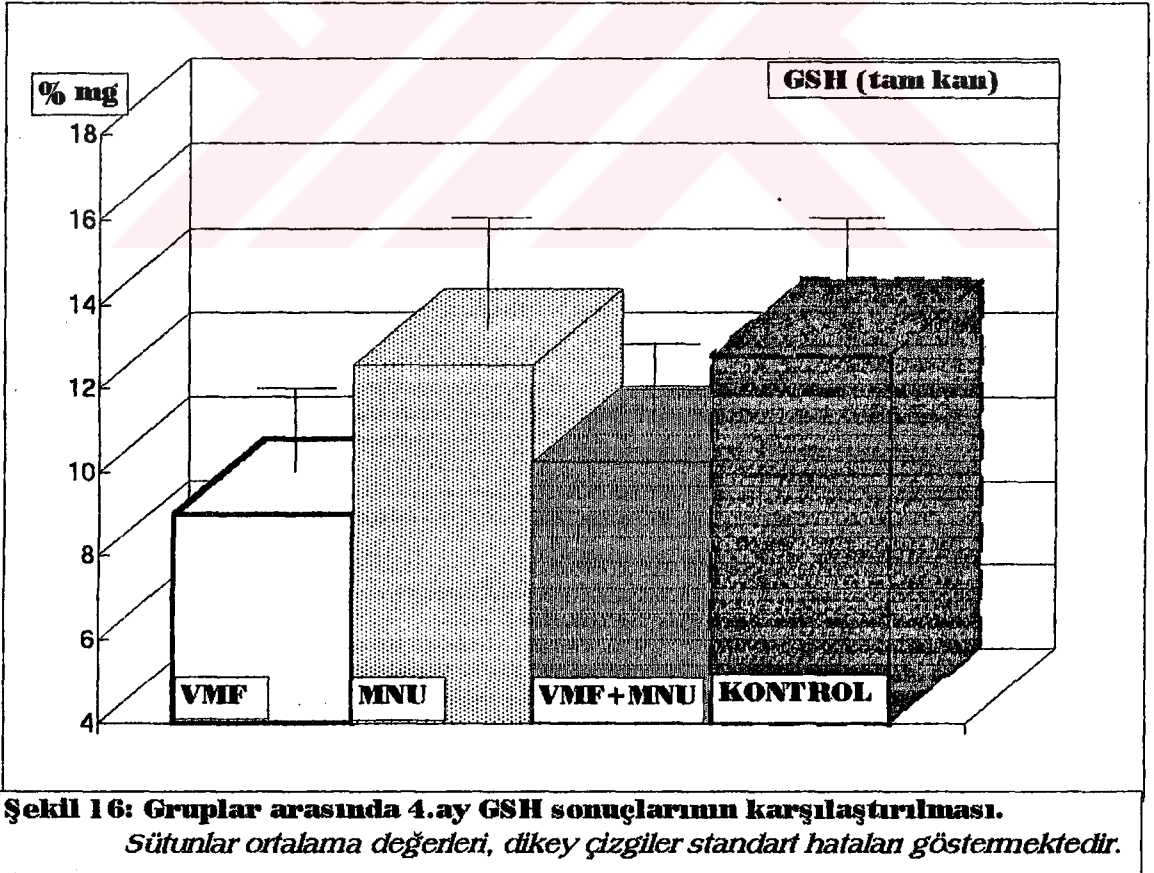
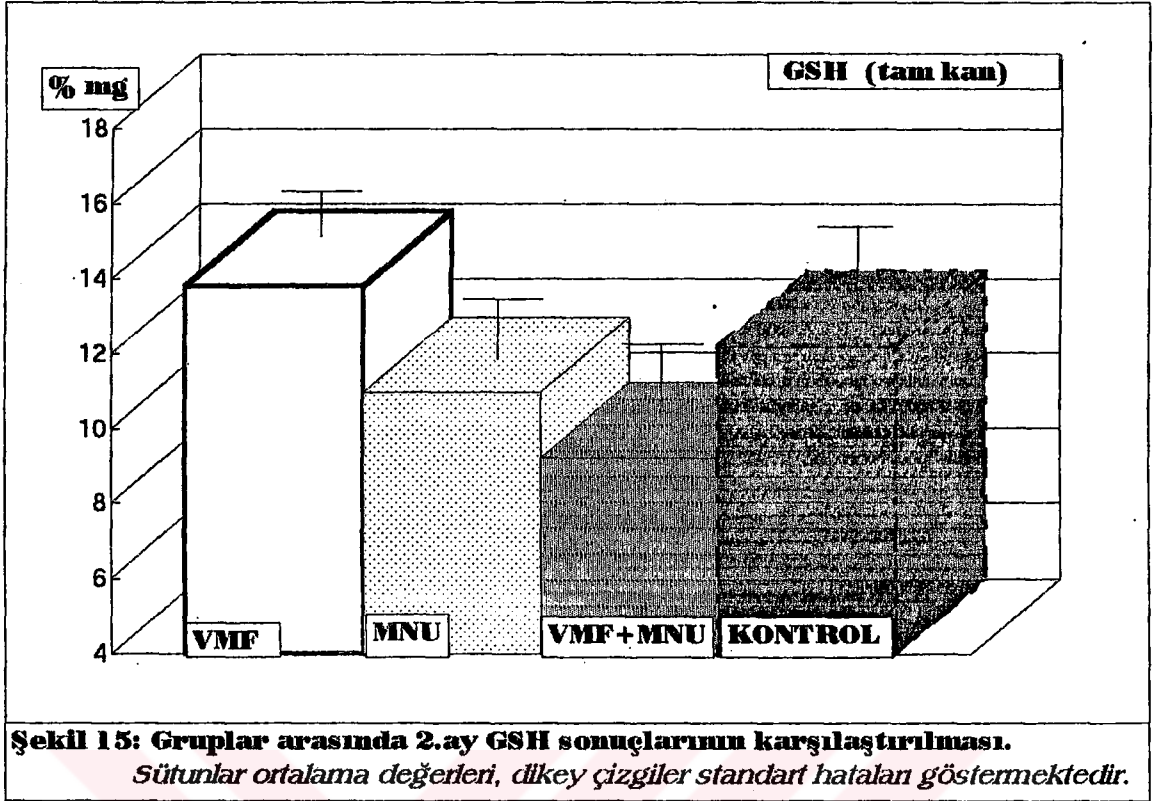
I) VMF	17	8,98 ± 4,91 % mg	1,19
II) MNU	19	12,57 ± 4,04 % mg	0,93
III) VMF+MNU	17	10,25 ± 3,76 % mg	0,91
IV) KONTROL	13	12,79 ± 5,53 % mg	1,53

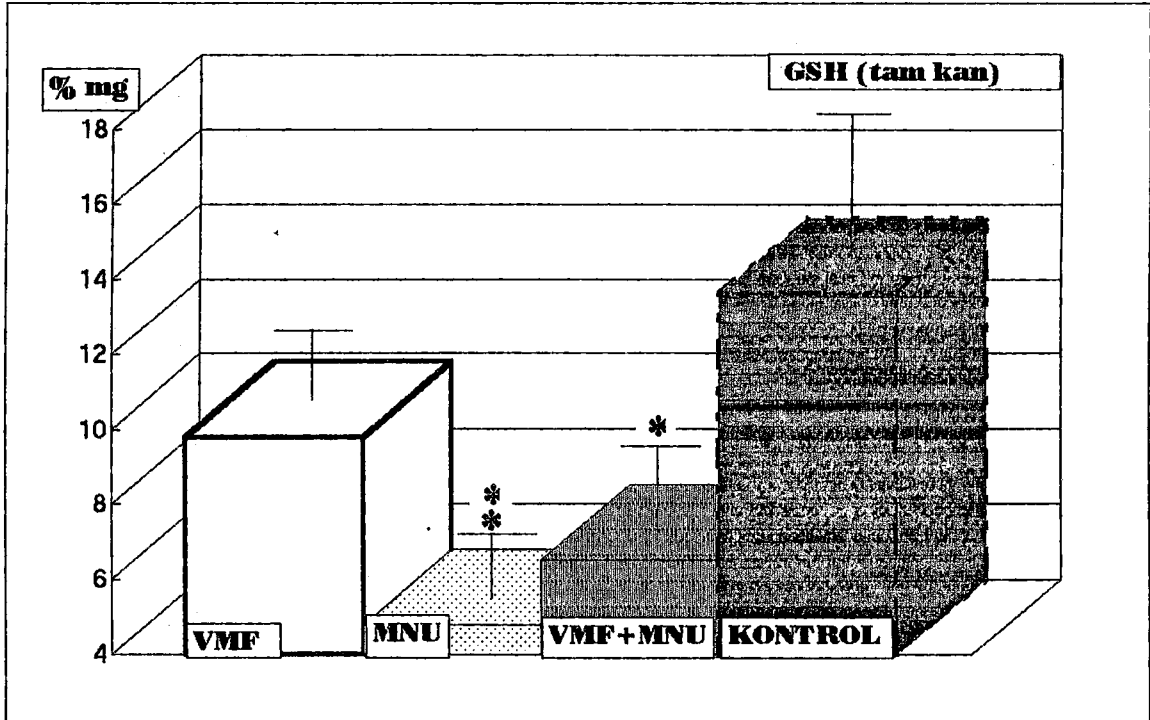
8.AY

I) VMF	13	9,79 ± 6,01 % mg	1,66
II) MNU	15	4,81 ± 2,29 % mg	0,59 (p<0,01)
III) VMF+MNU	15	6,52 ± 4,77 % mg	1,23 (p<0,05)
IV) KONTROL	11	13,63± 8,86 % mg	2,67

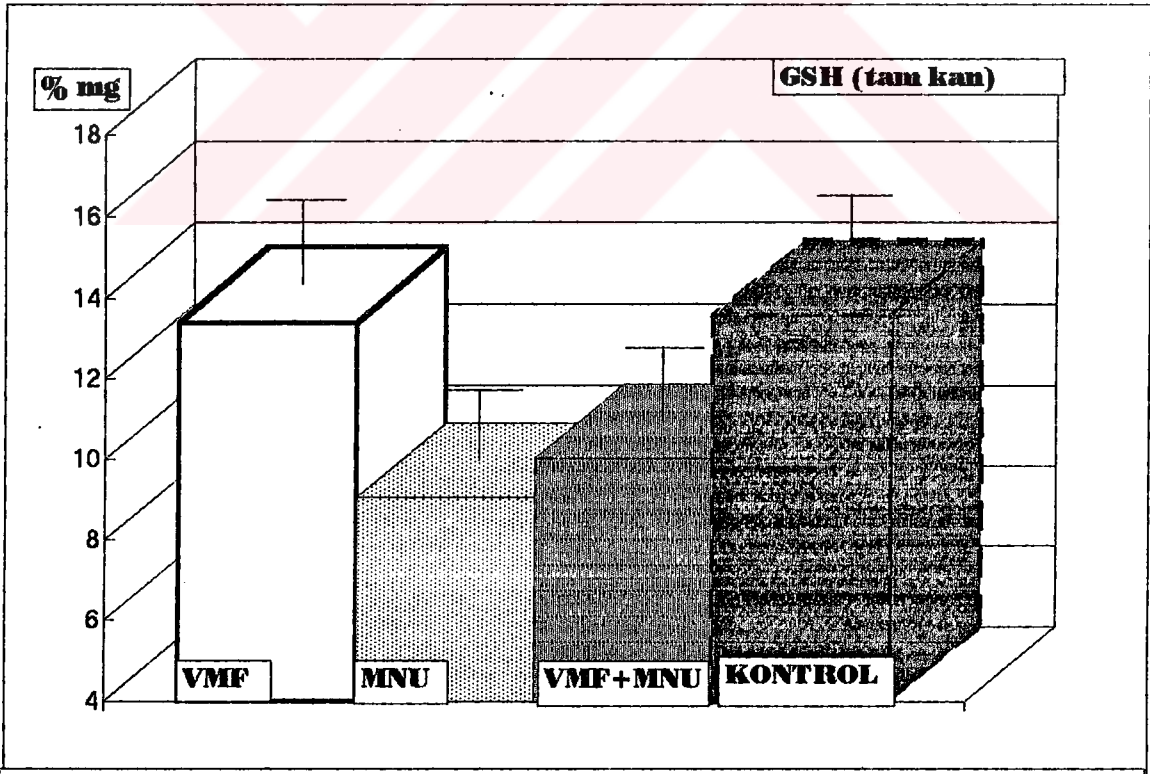
13.AY

I) VMF	7	13,39 ± 2,86 % mg	1,08
II) MNU	4	9,05 ± 1,89 % mg	0,94 (p<0,01)
III) VMF+MNU	5	10,02 ± 1,94 % mg	0,87 (p<0,05)
IV) KONTROL	7	13,57 ± 2,00 % mg	0,76





Şekil 17: Gruplar arasında 8.ay GSH sonuçlarının karşılaştırılması.
 Sütunlar ortalama değerleri, dikey çizgiler standart hataları göstermektedir.
 (*) $p < 0,05$ (**) $p < 0,01$ kontrol grubuna göre istatistik açıdan anlamlı



Şekil 18: Gruplar arasında 13.ay GSH sonuçlarının karşılaştırılması.
 Sütunlar ortalama değerleri, dikey çizgiler standart hataları göstermektedir.

**Tablo 9: Grupların aylara (2,4,8,13) göre GSH ölçümü sonuçları (%mg)
(x):Doğal ölüm yada sakrifiye (*):Ölülmedi**

No:	2.AY				4.AY				8.AY				13.AY			
	VMF	MNU	VMF+MNU	KONTROL	VMF	MNU	VMF+MNU	KONTROL	VMF	MNU	VMF+MNU	KONTROL	VMF	MNU	VMF+MNU	KONTROL
1	13,5	13,5	10,55	5,27	2,32	10,39	13,19	5,89	10,00	4,89	17,26	12,6	X	X	X	X
2	14,58	2,63	7,76	4,81	10,08	12,88	8,22	3,56	14,88	3,58	12,93	30,31	X	X	X	11,22
3	11,48	2,79	7,76	13,5	7,7	7,13	10,24	17,22	25,42	2,83	*	25,64	X	X	X	11,2
4	*	5,58	3,25	5,74	4,19	13,5	11,79	5,89	X	3,15	9,02	*	X	7,84	X	X
5	X	4,96	9,77	14,89	X	11,95	12,57	20,33	X	7,93	2,5	7,71	X	11,87	X	X
6	9,31	8,07	5,58	5,89	*	9,77	*	9,00	12,71	3,48	4,67	*	12,85	X	8,85	13,26
7	10,55	18,00	2,17	9,31	7,13	14,27	12,88	*	X	7,39	*	X	X	8,18	X	X
8	11,57	14,74	5,27	13,03	10,7	8,22	6,51	15,83	7,6	1,3	2,72	19,78	11,23	X	X	15,47
9	14,58	8,07	4,5	13,81	6,2	11,95	3,56	17,84	6,41	6,73	1,52	6,63	*	8,3	X	15,49
10	14,07	10,24	3,56	12,57	6,36	10,86	15,52	11,48	*	6,3	*	17,71	18,88	X	X	14,76
11	13,34	14,12	11,17	15,98	5,74	11,32	17,84	X	2,06	8,15	8,58	X	X	X	10,34	X
12	11,95	13,34	10,86	19,71	8,07	6,05	8,84	18,93	*	5,98	2,17	6,3	X	X	8,83	X
13	15,98	12,72	17,84	15,52	6,98	11,48	9,77	10,39	8,26	2,28	7,6	6,41	X	X	13,28	X
14	14,74	18,00	13,5	14,58	7,76	21,1	11,64	16,76	5,1	X	10,98	14,01	X	X	8,79	X
15	18,46	11,17	18,15	18,15	19,4	18,31	9,15	13,19	8,79	1,95	1,95	2,83	X	X	X	X
16	15,98	12,41	X		7,76	19,24	X		*	*	X		11,33	X	X	
17	18,00	10,86	15,2		X	15,2	X		X	6,2	X		X	X	X	
18	13,5	13,65	8,69		13,19	15,98	5,43		10,54	*	5,65		12,24	X	X	
19	12,88	13,19	10,24		20,17	9,15	6,82		5,65	X	3,7		13,81	X	X	
20	16,6	X	10,24		11,48	X	14,74		18,05	X	2,07		12,4	X	X	
Ort.	13,79	10,95	9,21	12,18	8,98	12,57	10,25	12,79	9,79	4,81	6,52	13,63	13,39	9,05	10,92	13,57
SD	2,46	4,54	4,79	4,84	4,91	4,04	3,76	5,53	6,01	2,29	4,77	8,86	2,86	1,89	1,94	2,08

Patoloji Sonuçları:

Çalışmamızda 8.ayda ve 13.ayda sakrifiye edilen deneklerden alınan kolon dokularında yapılan patolojik inceleme sonuçları *tablo 10-13* ve *resim 2-7* 'de verilmektedir. Patolojik bulgulara genel olarak baktığımızda VMF+MNU grubunda tümör sayısının, MNU grubundan az olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca VMF grubunda kontrole göre yüksek olan, nötrofil ağırlıklı, immun sistem aktivasyonu da dikkat çekici diğer bir noktadır.



Tablo 10: II. (MNU) ve III.(VMF+MNU) gruplardan 8. ayda alınan kolon dokularında yapılan patolojik değerlendirme sonuçları
I.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında incelenmiştir.

	II (MNU)							III (VMF+MNU)							
	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	8
YÜZEY EPİTELİ															
Referansyon	++	+	+	++	+	+	++	+++	+++	++	++	++	+	+	++
Epitelit	+	-	-	+	-	-	+	+	-	+	-	+	-	-	+
KRİPTLER															
Goblet Hücre Kaybı	++	+	+	++	++	++	++	+++	+	++	++	++	+	++	+++
Referansyon	+	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	-	-	++
Kript Apsesi	+	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	+
Kript Dilatasyonu	++	+	+	+++	-	++	+	-	-	+	+	++	+	++	+++
Intraepitelial Lenfosit	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mitoz	++	+	++	+++	+	+	++	++	+	++	+	+	+	+	+++
LAMİNA PROPRIA															
Lenfoid Hiperplazi	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Lenfosit ve Plazma Hücre Artışı	++	++	++	+++	+	+	++	++	+	++	+	++	+	+	+++
Nötrofil	+	++	++	+++	+	+	++	+	++	++	+	++	+	+	++
Displazi	++	-	-	++	-	+	+	-	+++	-	+	+++	+	-	+++
Kanser	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Tümör sayısı	2	1	3	5	1	2	2	1	1	1	1	3	2	1	4

Tablo 11: I. (VMF) ve IV. (KONTROL) gruplardan 8. ayda alınan kolon dokularında yapılan patolojik değerlendirme sonuçları
I.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenmiştir.

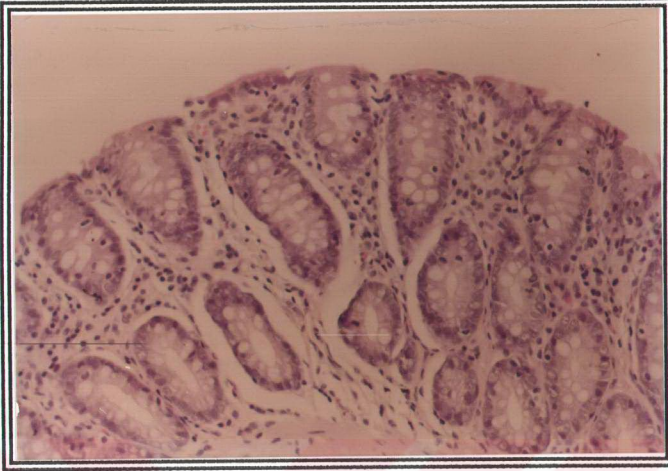
	I (VMF)								IV (KONTROL)					
	1	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3	4	5	
YÜZEY EPİTELİ														
Referansyon	+	+	+	-	+	-	-	+	-	+	-	-	-	+
Epitelit	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
KRİPTLER														
Goblet Hücre kaybı	+	-	+	-	-	+	+	+	-	+	-	+	-	++
Referansyon	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kript Apsesi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kript	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dilatasyonu	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Intraepitelyal Lenfosit	+	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+
Mitoz	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+
LAMİNA PROPRIA														
Lenfoid Hiperplazi	-	++	+	-	-	-	-	+++	-	++	-	-	-	+++
Lenfosit ve Plazma Hücre Artışı	+	+	++	+	+	-	-	+	-	+	-	-	-	+
Nötrofil	++	+	+	++	++	+	-	++	-	+	-	-	-	+
Displazi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kanser	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tümör sayısı	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tablo 12: II. (MNU) ve III.(VMF+MNU) gruplardan 13. ayda alınan kolon dokularında yapılan patolojik değerlendirme sonuçları i.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenmiştir.

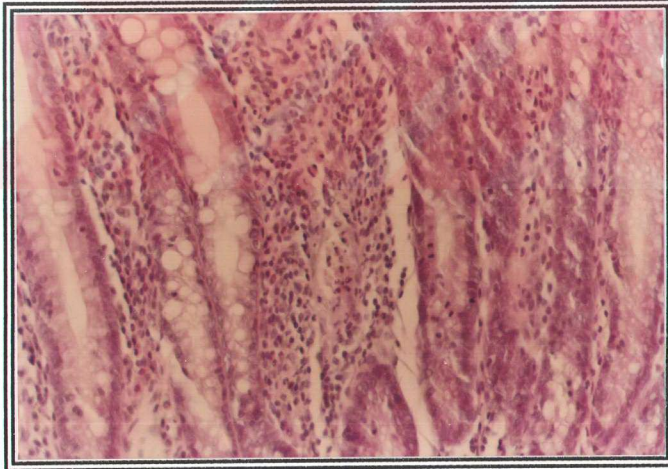
	II (MNU)				III (VMF+MNU)					
	1	2	3	4	1	2	3	4	5	
YÜZEY EPİTELİ										
Rejenerasyon	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Epitelit	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-
KRİPTLER										
Goblet Hücre Kaybı	+	+	-	+	++	+	+	-	-	+
Rejenerasyon	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
Kript Apsesi	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-
Kript Dilatasyonu	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-
Intraepitelyal Lenfosit	-	-	+	-	-	-	-	+	+	+
Mitoz	++	++	+	++	++	++	++	++	+	+
LAMİNA PROPRIA										
Lenfoid Hiperplazi	-	-	-	+	++	-	-	-	-	-
Lenfosit ve Plazma Hücre Artışı	++	+	-	+	++	++	++	++	+	+
Nötrofil	++	+	+	++	++	+++	++	++	+	+
Displazi	-	-	++	+	+	-	++	-	-	-
Kanser	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Tümör sayısı	2	4	1	3	3	1	4	1	1	3

Table 13: I. (VMF) ve IV. (KONTROL) gruplardan 13. ayda alınan kolon dokularında yapılan patolojik değerlendirme sonuçları
İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenmiştir.

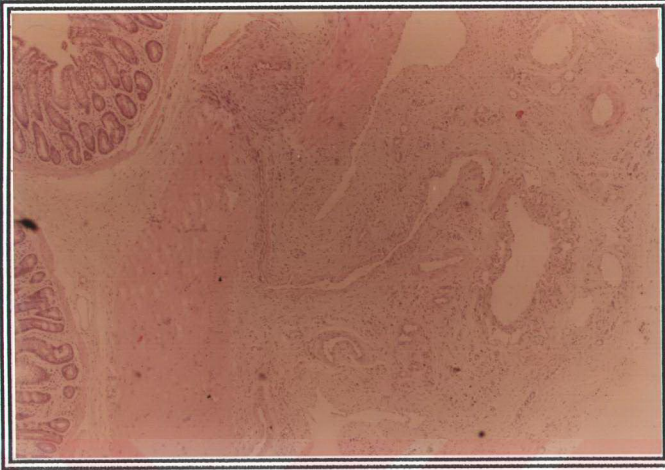
	I (VMF)								IV (KONTROL)					
	1	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3	4	5	
YÜZEY EPİTELİ														
Rejenerasyon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Epitelit	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
KRİPTLER														
Goblet Hücre Kaybı	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	++	-	-
Rejenerasyon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kript Apsesi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kript Dilatasyonu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Intraepitelyal Lenfosit	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
Mitoz	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
LAMİNA PROPRIA														
Lenfold	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-
Hiperplazi	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-
Lenfosit ve Plazma Hücre Artışı	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Nötrofil	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Displazi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kanser	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tümör sayısı	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-



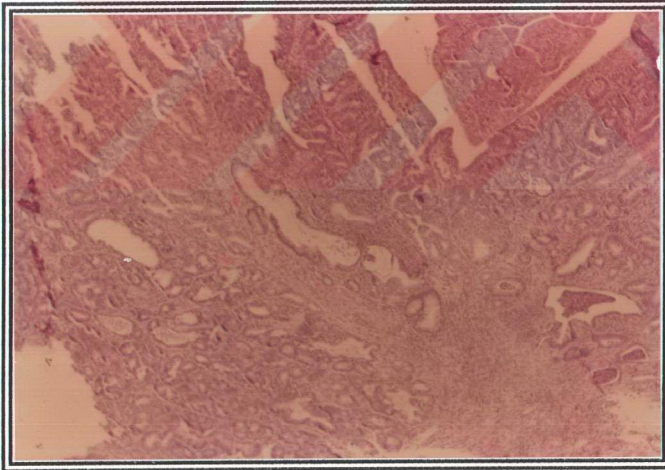
Resim 2: 8.ayda kontrol grubuna ait barsak mukozası.
Nötrofil (-), (H/E)



Resim 3: 8.ayda VMF grubuna ait barsak mukozası.
Nötrofil (+++), (H/E)



Resim 4: 8.ayda VMF+MNU grubuna alt barsak mukozası.
Organize peritonit, (H/E)



Resim 5: 8.ayda MNU grubuna alt barsak mukozası.
tümör (+), (H/E)



Resim 6: 13.ayda MNU grubuna alt tümörlü barsak dokusu.



Resim 7: 13.ayda VMF+MNU grubuna alt tümörlü barsak dokusu

TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan birçok epidemiyolojik çalışma, yüksek gerilim hatlarına yakın bölgelerde yaşayan yada mesleği gereği elektromanyetik alanlara maruz kalan insan gruplarında artmış kanser insidansını vurgulamaktadır (1). Bu sonuçlardan yola çıkılarak yapılan araştırmalarda elektromanyetik alanların biyolojik etkileri incelenmekte ve kansere gidişi açıklayan değişim yada etkileşim süreçleri aydınlatılmaya çalışılmaktadır (5,8). Elde edilen veriler kimi zaman farklı yönlerde ve şiddette olsa da kesin olarak belirtilen nokta elektromanyetik alanların, iyonizan radyasyonun aksine nuklear DNA üzerine primer hasar yapmamasıdır (50). Belli şartlarda kansere gidişi sağlayan etkilerinin hücre membranında ve hücre içi sinyal iletim sisteminde yaptığı modifikasyonlar yoluyla gerçekleştiği vurgulanmaktadır (15). Bu noktada ortaya konulan görüşlerden biri ve şu an için en yaygın olanı, elektromanyetik alanların biyolojik sistemlerdeki etkilerinin serbest radikal konsantrasyonlarındaki değişimler yoluyla gerçekleştiğidir (56,55).

Serbest radikal seviyelerindeki artış ksenobiyotikler, immun sistem hücrelerinin aktivasyonu, birçok metabolik olay sonucu ortaya çıkabilmektedir (65,66,69). Eğer antioksidan sistemde bir yetersizlik söz konusu ise temizlenemeyen serbest radikaller, hücre membranında hasardan - kansere kadar gidebilen patolojik süreçleri başlatabilir (9,11,23,24). Çalışmamızda kullanılan MNU (71) ksenobiyotik etkisi yoluyla serbest radikal seviyesini arttırmıştır. Bunu 2.ayda, MNU grubunda hem kontrole göre anlamlı olarak artan MDA miktarı hem de SOD aktivitesindeki artıştan gözlemekteyiz. VMF+MNU grubunda ise sadece SOD aktivitesindeki artış anlamlı olarak bulunmuştur. VMF grubunda parametrelerde anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

4.Ayda ise deney gruplarında MDA seviyelerinin kontrole farklılık göstermemesi öncelikle bir regülasyon mekanizmasını ve dengeyi işaret etse de VMF+MNU grubunda SOD aktivitesinin anlamlı düşüşü antioksidan sistemin artık yetersiz kaldığını akla getirmektedir. Zaten 8.ay ölçümlerinde hem MNU hem de VMF+MNU gruplarında MDA seviyelerinin anlamlı olarak yükselmesi ve MNU grubunda da SOD aktivitesi düşüşünün anlamlı hale gelmesi bunu doğrulamaktadır.

VMF grubunu ele aldığımızda 4.ayda CAT aktivitesinin anlamlı olarak artışı dikkat çekmiştir. CAT enziminin etkinliğinin H_2O_2 üzerine olması ve VMF'in nötrofil aktivasyonunu arttırarak H_2O_2 nin oluşumunun en önemli

sebeplerinden biri olan oksidatif patlamaya (oxidative burst) neden olduğunu bildiren çalışmalar, bulgularımızla paraleldir. Ayrıca elektromanyetik alanların etkisiyle oluşan serbest radikal artışının bu şekilde immun sistemin uyarılması yoluyla oluşan serbest radikaller sonucu ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. 8.Ayda ise VMF grubunda MDA seviyesinde kontrole göre anlamlı değişim olmasa da SOD ve CAT' daki anlamlı aktivite düşmesi, sistemdeki radikal miktarının artışı ve antioksidan sistemin etkisinin bozulmaya başladığını göstermektedir. Zira kendileri de birer biyomolekül olan SOD, CAT ve GSH da serbest radikallerin bozucu etkilerinden inhibisyona uğrayabilmektedir (16). Özellikle 8.aydan itibaren MNU ve VMF+MNU gruplarında anlamlı olarak düşen GSH seviyeleri bunun bariz göstergelerinden biri olarak kabul edilebilir. Çünkü GSH'un sistemde özellikle akut evrede ortaya çıkan antioksidan etkisinin devamı, tekrardan yükseltgenebilmesine bağlıdır. Ayrıca oksidatif stres halinde organizma endojen sentez yoluyla GSH seviyelerini artırabilmektedir. Yüksek serbest radikal seviyesi hem GSH sentezini sağlayan enzimlerin hem de yükseltgenme enzimlerin bozulmasına neden olabilmektedir.

Tek başına ele aldığımızda, serbest radikal seviyesindeki artış çok yüksek seviyede olduğunda genel olarak apoptozis ile sonuçlanan bir süreç başlamakta ve hasara uğrayan DNA, hücre ile birlikte yokolmaktadır (26,48). Ancak orta ve düşük seviyedeki artışlar kronik hale geldiğinde DNA 'da oluşan ve tamir mekanizmalarından kurtulan küçük mutasyonlar üst üste gelerek oluştukları bölgenin fonksiyonuna da bağlı olarak kansere dönüşüme neden olabilmektedir (74,68). Ayrıca hücre içi Ca^{+2} seviyesine etki ederek, transkripsiyonu Ca^{+2} a bağlı genleri de aktive edebilmektedir. Örneğin bir protoonkogen olan cFos geninin bu yolla aktive olduğu gösterilmiştir. Bizce ilginç olan nokta elektromanyetik alanların da aynı şekilde hücre içi Ca^{+2} seviyesini arttırması ve aynı genin aktivasyonundan sorumlu tutulmasıdır (70,72). Birbirinden bağımsız olarak yapılan bu çalışmaların ortak bir sonucu göstermesi bizce, elektromanyetik alanın bu etkilerini serbest radikal konsantrasyonunu arttırarak yaptığı görüşünü desteklemektedir.

Bu noktada elektromanyetik alanların hangi mekanizma yolu ile serbest radikal konsantrasyonunu artırıyor konusuna geri dönersek üzerinde en fazla durulan sebep, henüz mekanizması tam olarak açıklanamayan immun sistem aktivasyonudur. Özellikle nötrofiller yoluyla açığa çıkan serbest radikaller, uzun dönemde patolojik etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Ancak çalışmamızın patoloji bulgularını irdelediğimizde VMF+MNU grubunda görülen tümör sayısının, sadece MNU verilen gruptan daha az olması, bu aktivasyonun

belli bir dönemde de olsa savunma sistemini desteklediğini göstermektedir. Hatta elektromanyetik alanın immun sistem üzerindeki aktive edici bu özelliğinin uygun süre ve dozlarda kullanıldığında kanser ve AIDS gibi bir anlamda immun sistemin zayıflığına dayanan hastalıkların terapisinde kullanılabileceğini ileri süren çalışmalar da mevcuttur (36).

Çalışmamızda kullandığımız 13.ay döneminde ise GSH dışında anlamlı bir fark elde edilememiş olması sakrifiye edilme ve doğal ölüm yoluyla azalan denek sayısı ve özellikle doğal ölüm yoluyla dirençsiz olan deneklerin kaybına bağlanabilir. Ancak patoloji sonuçları 8.ayla paraleldir.

Sonuç olarak hem biyokimyasal hem de patoloji bulgularımız, kullandığımız 50 Hz frekanslı sinusoidal manyetik alanın özellikle nötrofiller olmak üzere immun sistemi aktive ettiğini göstermiştir. Bu aktivasyon VMF+MNU grubundaki düşük tümör sayısının sebebi olarak kabul edilebilir. Ancak kimyasal bir kanserojene maruz kalmayan, normal biyolojik bir yapıda uzun süreli ve tümör oluşumu gibi bir hedefe yönelik olmayan immun hücre aktivasyonu ve artan radikal konsantrasyonunun doza ve zamana bağlı olarak karsinogenezde rol oynaması kaçınılmaz gibi görülmektedir.

Serbest radikallerin kanserle ilişkisi konusunda elde edilecek bulgular, hem tedavi hem de korunma yöntemlerine yeni bakış açıları ve avantajlar kazandıracaktır (37,41,47,58,10,13,14,25,67).

Elektromanyetik alanların kontrollü olarak, belli şartlarda tedavi için kullanılabilmesi mümkün gözükse de, halk sağlığı açısından baktığımızda, uzun süreli ve kontrolsüz maruz kalındığında biyolojik sistemlerde, kanserle bile sonuçlanabilen değişimlere neden olan bu alanların, yerleşim bölgelerinin seçiminde ve çalışma ortamlarında gerekli önlemlerin alınmasında gözönünde bulundurulması gerektiğini düşünmekteyiz.

ÖZET

Elektromanyetik alanlarla ilgili olarak yapılan epidemiyolojik ve deneysel çalışma sonuçları, bu alanların kanser gelişim sürecinde etkili olabileceği fikrini vurgulamaktadır. Bu etkinliğin hangi aşamada ve hangi mekanizmalar yoluyla ortaya çıktığı konusundaki araştırmalar ise devam etmektedir.

Bu çalışmadaki amacımız MNU (N-Methyl-N-Nitrosourea) ile oluşturulan deneysel kolon tümörü modelinde 50 Hz. frekanslı sinüsoidal manyetik alanın (VMF=Variable Magnetic Field), tümör oluşumuna etkisini, hem histopatolojik hemde serbest radikal seviyelerinin değişimi açısından araştırmaktır.

Deneyde I.VMF (20), II.MNU (20), III.VMF+MNU (20) ve IV. kontrol (15) olmak üzere 4 grupta toplam 75 adet, 2-2,5 aylık Wistar albino erkek sıçan kullanıldı. 2mg (0,2 cc)/denek olmak üzere II. ve III. gruplara MNU, I. ve IV.gruplara % 0,9'luk NaCl i.r. olarak verildi. Bu işlem haftada 1 defa olmak üzere 10 hafta boyunca tekrarlandı. İlk enjeksiyonu takiben 13 ay boyunca I. ve III.gruplara 50 Hz'lik, 5 mT şiddetinde VMF uygulandı. Deney başlangıcından itibaren 2., 4., 8. ve 13. aylarda kuyruk veninden alınan kan örneklerinde MDA (Malondialdehit) ve GSH (Glutasyon) seviyeleri ile SOD (Süperoksid dismutaz) ve CAT (Katalaz) aktiviteleri ölçüldü. 8. ve 13. ayda alınan kolon dokusu örnekleri, rutin yöntemlerle patolojik bulgular açısından incelendi.

Bulgularımız:

- MDA seviyesi 2.ayda MNU, 8.ayda MNU ve VMF+MNU gruplarında kontrole göre yüksek ($p<0,05$),
- SOD aktivitesi 2.ayda MNU ve VMF+MNU gruplarında kontrole göre yüksek ($p<0,05$), 4.ayda sadece VMF+MNU grubunda düşük ($p<0,05$), 8.ayda VMF ve MNU gruplarında düşük ($p<0,05$),
- CAT aktivitesi 4.ayda VMF grubunda yüksek ($p<0,05$) ve 8.ayda yine VMF grubunda düşük ($p<0,05$),
- GSH seviyesi 8. ve 13.ayda MNU ve VMF+MNU gruplarında düşük ($p<0,05$) olarak ölçüldü.
- Patolojik bulgularda ise tümör sayısı VMF+MNU grubunda, MNU grubundan az olarak bulundu. Ayrıca yine VMF+MNU grubunda organize peritonit tespit edildi. VMF grubunda ise kontrol grubuna göre artmış, nötrofil ağırlıklı, immun sistem hücreleri görüldü.

Sonuç olarak kullandığımız 50 Hz frekanslı, sinüsoidal manyetik alan, serbest radikal seviyesini değiştirmekte ve patolojik bulgularımıza göre bu etkiyi immun sistemin aktivasyonu yolu ile yapmaktadır.

SUMMARY

Many epidemiological and experimental studies have suggested a association between exposure to electromagnetic fields (EMF) and cancer. But mechanism is unknown.

In this study rats were supplied by DETAE. 75 male rats (Wistar albino) were kept in same facility and the animals divided into four groups:

- I. VMF (Variable Magnetic Fields)
- II. VMF+MNU
- III. MNU (N-Nitroso-N-Methylurea)
- IV. Control

Administered at MNU in 2nd and 3rd groups. 1st and 2nd groups were exposed to an sinusoidal magnetic field (VMF, 50 Hz., 5 mT) for 6 hours/day. SOD, CAT activities and GSH, MDA levels were determined for four times (2nd, 4th, 8th and 13th month). Also investigated pathological changes on colon tissue after sacrificed the animals .

Not only biochemical parameters but also pathological findings were found significantly different than control and each other.

Our results suggest that magnetic fields we used affect immun system activation and modulate free radical concentration.

KAYNAKLAR

- 1) ADEY, W.R. 1990: Joint Actions of Environmental Nonionizing Electromagnetic Field and Chemical Pollution in Cancer Promotion.
Environmental Health Perspectives 86: 297-305.
- 2) AHLBOM, A.; FEYCHTING, M. 1993: EMF and Cancer.
Science 260: 13-16.
- 3) AMSTAD, P.; PESKIN, A.; SHAH, G.; MIRAULT, M.E. 1991: The Balance Between Cu, Zn-Superoxide Dismutase and Catalase Affects the Sensitivity of Mouse Epidermal Cells to Oxidative Stress.
Biochemistry 30: 9305-9313.
- 4) ANGEL, M.F.; RAMASASTRY, S.S.; SWARTZ, W.M.; NARAYANAN, K. 1988: The Critical Relationship Between Free Radicals and Degrees of Ischemia: Evidence for Tissue Intolerance of Marginal Perfusion.
Plastic and Reconstructive Surgery 81(2): 233-239.
- 5) BALCER-KUBICZEK, E.K.; HARRISON, G. 1991: Neoplastic Transformation of C3H/10T Cells Following Exposure to 120-Hz Modulated 2.45-GHz Microwaves and Phorbol Ester Tumor Promoter.
Radiation Research 126: 65-72.
- 6) BEERS, R.F.; SIZER, I. 1952: A Spectrophotometric Method for Measuring the Breakdown of Hydrogen Peroxide by Catalase.
J Biol Chem 195: 133-140.
- 7) BELCE, A.; GÜMÜŞTAŞ, M.K.; TUNALI, L.; KÖKOĞLU, E.; YILMAZ, G. 1994: Akciğer Kanserlerinde Eritrosit Cu, Zn-SOD Aktivitesinin Değerlendirilmesi.
Klinik Gelişim 7: 3336-3337
- 8) BENIASHVILI, D.Sh.; BILANISHVILI, V.G. and MENABDE, M.Z. 1991: Low-frequency Electromagnetic Radiation Enhances the Induction of Rat Mammary Tumors by Nitrosomethyl Urea.
Cancer Letters 61: 75-79.
- 9) BERGER, S.J.; GOSKY, D.; ZHOROWSKA, E.; Willson, J.K.; and BERGER, N.A. 1994: Sensitive Enzymatic Cycling Assay for Glutathione: Measurement of

Glutathione Content and Its Modulation by Buthionine Sulfoximine in Vivo and in Vitro in Human Colon Cancer.

Cancer Research 54: 4077-4083.

10)BERNACKI, R.J; BANSAL, S.K. and GURTOO, H.L. 1987: Combination of Mesna with Cyclophosphamide or Adriamycin in the Treatment of Mice with Tumors.

Cancer Research 47: 799-802.

11)BEST, A.J.; DAS, P.K.; PATEL, H.R.H. and Van NOORDEN, J.F. 1990: Quantitative Cytochemical Detection of Malignant and Potentially Malignant Cells in the Colon.

Cancer Research 50: 5112-5118.

12)BEUTLER, E.; DURON, O.; and KELLY, B.M. 1963: Improved Method for the Determination of Blood Glutathione.

J Lab Clin Med 61: 882-888.

13)BOSTICK, R.M.; POTTER, J.D.; MCKENZIE, D.R. 1993: Reduced Risk of Colon Cancer with High Intake of Vitamin E: The Iowa Women's Health Study.

Cancer Research 53: 4230-4237.

14)BUIATTI, E.; MUNOZ, N.; KATO, I.; VIVAS, J. 1996: Determinants of Plasma Anti-oxidant Vitamin E Levels in a Population at High Risk For Stomach Cancer.

Int J Cancer 65: 317-322.

15)BYUS, C.V.; KARTUN, K.; PIEPER, S. and ADEY, W.R. 1988: Increased Ornithine Decarboxylase Activity in Cultured Cells Exposed to Low Energy Modulated Microwave Field and Phorbol Ester Tumor Promoters.

Cancer Research 48: 4222-4226.

16)CARLSSON, L.M.; MARKLUND, S.L., and EDLUND, T. 1996: The Rat Extracellular Superoxide Dismutase Dimer is Converted to a Tetramer by the Exchange of a Single Amino Acid.

Proc Natl Acad Sci 93: 5219-5222

17)CASTEGNARO, M.; BENARD, M.; Van BROEKHOVEN, L.W.; FINE, D.:
Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory
Wastes: Some N-Nitrosamides.

IARC Scientific Publications No:55, Lyon 1983.

18)CASTRO, V.M.; KELLY, M.K.; GOLDSTEIN, A.E.; and KAUVAR, L.M. 1993:
Glutathione Analogue Sorbents Selectively Bind GLUTathione S-Transferase
Isoenzymes.

Biochem J 292: 371-377.

19)CEBALLOS-PICOT, I.; TRIVIER, J.; NICOLE, A.; SINET, P.; and THEVENIN,
M. 1992: Age-Related Modification of Copper-Zinc Superoxide Dismutase
and Glutathione-

Related Enzyme Activities in Human Erythrocytes.

Clin Chem 38(1): 66-70.

20)CLAIR, D.K.; and HOLLAND, J.C. 1991: Complementary DNA Encoding
Human Colon Cancer Manganese Superoxide Dismutase and the Expression
of Its Gene in Human Cells.

Cancer Research 51: 939-943.

21)DIRVEN, H.A.A.M.; OMMEN, B.; and BLADEREN, J.P. 1994: Involvement of
Human Glutathione S-Transferase Isoenzymes in the Conjugation of
Cyclophosphamide Metabolites with Glutathione.

Cancer Research 54: 6215-6220.

22)DREGER, D.; KELLY, S. (Ed.): The National Medical Series for Independent
Study: Pathology.

Harwal Publishing Company, Media, Pennsylvania 1990 by Williams and
Wilkins.(çeviri: ÇEVİKBAŞ, U. (Ed.))

23)DREHER, D. and JUNOD, A.F. 1996: Role of Oxygen Free Radicals in
Cancer Development.

European J of Cancer 32A(1): 30-38.

24)DU, M.; CARMICHAEL, P.L. and PHILLIPS, D.H. 1994: Induction of
Activating Mutations in the Human c-Ha-ras-1 Proto-Oncogene by Oxygen Free
Radicals.

Molecular Carcinogenesis 11:170-175.

- 25) DUTHIE, S.J.; MA, A.; ROSS, M.A. and COLLINS, A.R. 1996: Antioxidant Supplementation Decreases Oxidative DNA Damage in Human Lymphocytes. *Cancer Resarch* 56: 1291-1295.
- 26) FAROOQUI, M.Y.; DAY, W.W.; and ZAMORANO, D.M. 1987: Glutathione and Lipid Peroxidation in the Aging Rat. *Comp Biochem Physiol* 88B(1): 177-180.
- 27) FEAR, N.T.; ROMAN, E.; CARPENTER, L.M.; NEWTON, R. and BULL, D. 1996: Cancer in Elctrical Workers: an Analysis of Cancer Registrations in England, 1981-87. *Bristish Journal of Cancer* 73: 935-939.
- 28) FOSTER, K.R. 1996: Electromagnetic Field Effects and Mechanisms. *IEEE Engineering in Medicine and Biology July/August*: 50-56.
- 29) FREY, A.H. 1993: Electrmagnetic Field Interactions with Biological Systems. *FASEB J* 7: 272-281.
- 30) FRISCHER, H.; KENNEDY, E.J.; CHIGURUPATI, R.; and SIVARAJAN, M. 1993: Glutathione, Cell Proliferation, and 1,3-bis-(2-chloroethyl)-1-Nitrosurea in K562 Leukemia. *J Clin Invest* 92: 2761-2767.
- 31) GOLD, L.S.; BACKMAN, G.M.; HOOPER, N.K.; and PETO, R. 1987: Ranking the Potential Carcinogenic Hazards to Workers from Exposures to Chemicals That are Tumorigenic in Rodents. *Environmental Health Perspectives* 76: 211-219.
- 32) HALL, D.B.; HOLMIN, R.E. and BARTON, J.K. 1996: Oxidative DNA Damage Through Long-range Electron Transfer. *Nature* 382: 731-735.
- 33) HARDELL, L.; DANELL, M. 1993: Levels of Selenium in Plasma and Glutathione Peroxidase in Erythrocytes and the Risk of Breast Cancer. *Biological Trace Element Research* 36: 99-108.
- 34) HEBEL, R.; STROMBERG, M.W.: Anatomy of the Laboratory Rats. *The Williams and Wilkins Company, Baltimore.*

35)HIRAKU, Y. and KAWANISHI, S. 1996: Oxidative DNA Damage and Apoptosis Induced by Benzene Metabolites.

Cancer Research 56: 5172-5178.

36)JACOBSON, J.I. 1996: Speculation on the Influence of Electromagnetism on Genomic and Associated Structures.

The Journal of International Medical Research 24: 1-11.

37)JARUGA, P.; ZASTAWNY, T.H.; SKOKOWSKI, J. 1994: Oxidative DNA Base Damage and Antioxidant Enzyme Activites in Human Lung Cancer.

FEBS Letters 341:59-64.

38)JENDRYCZKO, A.; PARDELA, M.; KOZLOWSKI, A. 1993: Erythrocyte Glutathione Peroxidase in Patients with Colon Cancer.

Neoplasma 40(2): 107-109.

39)JOHNSON, T.M.; YU, Z.; FERRANS, V.J.; LOWENSTEIN, R.A. and FINKEL, T. 1996: Reactive Oxygen Species are Downstream Mediators of p53-dependent Apoptosis.

Proc Natl Acad Sci 93: 11848-11852.

40)KALKAN, M.T.: İyonize Etmeyen Elektromanyetik Alanlar ve Biyolojik Etkileri (Elektrosmog).

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı Tezsiz Yayını, 1996.

41)KAWAGUCHI, T.; TAKEYASU, A.; MATSUNOBU, K.; UDA, T. 1990: Stimulation of Mn-Superoxide Dismutase Expression by Tumor Necrosis Factor- α : Quantitative Determination of Mn-SOD Protein Levels in TNF-Resistant and Sensitive Cells by ELISA.

Biochem and Biophysical Res Commun 171 (3): 1378-1386

42)KAWANISHI, S.; INOUE, S. and YAMAMOTO, K. 1994: Active Oxygen Species in DNA Damage Induced by Carcinogenic Metal Compounds.

Environ Health Perspect 102(Suppl 3): 17-20.

43)KONUKOĞLU, D.; ÇELİK, Ç.; AKÇAY, T.; ERENŞOY, N.; YILMAZER, S.; HATEMİ, H. 1995: Streptozotosin İndüksiyonu ile Diabet Oluşturulmuş Sıçanlarda Gliklazid'in Eritrosit Lipid Peroksidasyonu, Glutasyon ve Glutasyon Peroksidaz Düzeylerine Etkisi.

Klinik Gelişim 8: 3562-3565.

44)LAFUENTE, A.; PUJOL, F.; CARRETERO, P.; VILLA, J.P.; and CUCHI, A. 1993: Human Glutathione S-Transferase μ Deficiency as a Marker for the Susceptibility to Bladder and Larynx Cancer Among Smokers.

Cancer Letters 68: 49-54.

45)LASSO DE LA VEGA, M.C.; TERRADEZ, P.; OBRADOR, E. 1994: Inhibition of Cancer Growth and Selective Glutathione Depletion in Ehrlich Tumour Cells in vivo by Extracellular ATP.

Biochem J 298: 99-105.

46)LIN, D.; MEYER, D.J.; KETTERER, B.; LANG, N.P.; and KADLUBAR, F.F. 1994: Effects of Human and Rat Glutathione S-Transferases on the Covalent DNA Binding of the N-Acetoxy Derivatives of Heterocyclic Amine Carcinogens in Vitro: A Possible Mechanism of Organ Specificity in Their Carcinogenesis.

Cancer Research 54: 4920-4926.

47)LOE, D.W.; ALMQUIST, K.C.; DEELEY, R.G.; and COLE, S.P.C. 1996: Multidrug Resistance Protein (MRP)-mediated Transport of Leukotriene C₄ and Chemo-therapeutic Agents in Membrane Vesicles.

The Journal of Biological Chemistry 271(16): 9675-9682.

48)MARTIN, G.M.; AUSTAD, S.N. and JOHNSON, T.E. 1996: Genetic Analysis of Ageing: Role of Oxidative Damage and Environmental Stresses.

Nature Genetics 13: 25-34.

49)MISAKIAN, M.; SHEPPARD, A.R.; KRAUSE, D.; FRAZIER, M.E. and MILLER, D. 1993: Biological, Physical, and Electrical Parameters for In Vitro Studies With ELF Magnetic and Electric Fields: A Primer.

Bioelectromagnetics Supplement 2: 1-73.

50)MORANDI, M.A.; PAK, C.M.; CAREN, R.P. and CAREN, L.D. 1996: Lack of an EMF-Induced Genotoxic Effect in The Ames Assay.

Life Sciences 59(3): 263-271.

51)NATH, K.A.; NGO, E.O.; HEBBEL, R.P. 1995: Alfa-ketoacids Scavenge H₂O₂ In vitro and in vivo and Reduce Menadione-induced DNA Injury and Cytotoxicity.

Am J Physiol 268 (Cell Physiol 37): C227-C236

52)NEWCOMB, E.W.; BAYONA, W.; and PISHARODY, S. 1995: N-Methylnitrosourea-Induced Ki-ras Codon 12 Mutations: Early Events in Mouse Thymic Lymphomas.

Molecular Carcinogenesis 13: 89-95.

53)OURY, T.D.; DAY, B.J.; and CRAPO, J.D. 1996: Extracellular Superoxide Dismutase: A Regulator of Nitric Oxide Bioavailability.

Lab Invest 75(5): 617-636.

54)PENNING, L.C.; LAGERBERG, J.W.M.; Van DIERENDONCK, J.H. 1994: The Role of DNA Damage and Inhibition of Poly(ADP-ribosylation) in Loss of Clonogenicity of Murine L929 Fibroblasts, Caused by Photodynamically Induced Oxidative Stress.

Cancer Research 54: 5561-5567.

55)RAO, G.N. 1996: Hydrogen Peroxide Induced Complex Formation of SHC-Grb2-SOS with Receptor Tyrosine Kinase and Activates Ras and Extracellular Signal-regulated Protein Kinases Group of Mitogen-activated Protein Kinases.

Oncogene 13: 713-719.

56)ROY, S.; NODA, Y.; ECKERT, V.; TRABER, M.G. 1995: The Phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA)-induced Oxidative Burst in Rat Peritoneal Neutrophils is Increased by a 0.1 mT (60 Hz) Magnetic Field.

FEBS Letters 376: 164-166.

57)SAGAN, L.A. 1992: Epidemiological and Laboratory Studies of Power Frequency Electric and Magnetic Fields.

JAMA 268(5): 625-629.

58)SATOMI, A.; MURAKAMI, S.; HASHIMOTO, T.; ISHIDA, K.; MATSUKI, M. 1995: Significance of Superoxide Dismutase (SOD) in Human Colorectal Cancer Tissue: Correlation with Malignant Intensity.

J Gastroenterol 30: 177-182

59)SEVEN, A. ve CANDAN, G. 1995: Serbest Radikaller ve Lipid Peroksidasyonu.

Klinik Gelişim 8: 3906-3911.

60)SHAUGHNESSY, S.G.; WHALEY, M.; LAFRENIE, R.M. and ORR, W. 1993: Walker 256 Tumor Cell Degradation of Extracellular Matrices Involves a Latent Gelatinase Activated by Reactive Oxygen Species.

Archives of Biochemistry and Biophysics 304(2): 314-321.

61)SHULMAN, S. 1990: Cancer Risks Seen in Electro-magnetic Fields.

Nature 345: 463.

62)SKIBBA, J.L.; EDWARD, J.Q. and KALBFLEISCH, J.H. 1986: Nitrogen Metabolism and Lipid Peroxidation During Hyperthermic Perfusion of Human Livers with Cancer.

Cancer Research 46: 6000-6003.

63)SUN,Y.; OBERLEY, L.W.; and LI, Y. 1988: A Simple Method for Clinical Assay of Superoxide Dismutase.

Clin Chem 34(3): 497-500.

64)ŞENOCAK, M.: Temel Biyoistatistik.

I.Baskı, 1990, Çağlayan Basımevi.

65)TANG, D.G.; CHEN, Y.Q. and HONN,K.V. 1996: Arachidonate Lipoxygenases as Essential Regulators of Cell Survival and Apoptosis.

Proc Natl Acad Sci 93: 5241-5246.

66)TERRADEZ, P.; ASENSI, M.; LASSO DE LA VEGA, M.C. 1993: Depletion of Tumour Glutathione in Vivo by Buthionine Sulphoximine: Modulation by the Rate of Cellular Proliferation and Inhibition of Cancer Growth.

Biochem J 292: 477-483.

67)TEW, K.D.; MONKS, A.; BARONE, L.; ROSSER, D. 1996: Glutathione-Associated Enzymes in the Human Cell Lines of the National Cancer Institute Drug Screening Program.

Molecular Pharmacology 50: 149-159.

68)TRULSON, A.; NILSSON, S.; and VENGE, P. 1989: Lucigenin-Enhanced Chemiluminescence in Blood is Increased in Cancer.

American J of Clin Pathology 91(4): 441-445.

69)VALLÈTTE, G.; JARRY, A.; BRANKA, J. and LABOISSE, C.L. 1996: A Redox-based Mechanism for Induction of Interleukin-1 Production by Nitric Oxide in a human Colonic Epithelial Cell Line (HT29-Cl.16E).

Biochem J 313: 35-38.

70)Van RENSBURG, C.E.J.; Van STADEN, A.M. and ANDERSON, R. 1993: The Riminophenazine agents Clofazimine and B669 Inhibit the Proliferation of Cancer Cell Lines in vitro by Phospholipase A2-mediated Oxidative and Nonoxidative Mechanisms.

Cancer Research 53: 318-323.

71)WARD, J.M.; SPORN, M.B.; WENK, M.L.; SMITH, J.M.; FEESER, D.; and DEAN, R.J. 1978: Dose Response to Intrarectal Administration of N-Methyl-N-Nitrosourea and Histopathologic Evaluation of the Effect of Two Retinoids on Colon Lesions Induced in Rats.

J Natl Cancer Inst 60: 1489-1493.

72)WEBER, G. and WAXMAN, D.J. 1993: Denitrosation of the Anti-Cancer Drug 1,3-Bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea Catalyzed by Microsomal Glutathione S-Transferase and Cytochrome p450 Monooxygenases.

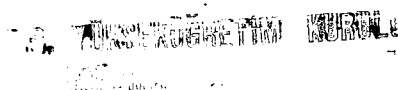
Arch Biochem and Biophysics 307(2): 369-378.

73)YOUNG, L.H.; YANG, X.; and VOIGHT, J. 1996: Alteration of Gene Expression in Rat Mammary Tumors Induced by N-Methyl-N-Nitrosourea.

Molecular Carcinogenesis 15: 251-260.

74)ZYAD, A.; BENARD, J.; TURSZ, T.; CLARKE, R.; and CHOUAIB, S. 1994: Resistance to TNF- α and Adriamycin in the Human Breast Cancer MCF-7 Cell Line: Relationship to MDR1, MnSOD, and TNF Gene Expression.

Cancer Research 54: 825-831.



ÖZGEÇMİŞ

30.03.1970 tarihinde Kayseri'nin Ağırnas Köyünde doğdum.1981 yılında Ankara-Aydınlıkevler İlkokulu'nu bitirdim.1981 yılında Ankara-Mehmet Akif Ortaokulu' nda başladığım öğrenimimi 1984 yılında Elazığ-Atatürk Ortaokulu'nda tamamladım.1984 yılında Elazığ-Mehmet Akif Ersoy Lisesi'nde başladığım lise öğrenimimi 1987 yılında İstanbul-Esenler İbrahim Turhan Lisesi'nde tamamladım.

1992 yılında İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fak. Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümünden mezun oldum.1993 yılından bu yana İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Biyofizik Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.1994 yılında İ.Ü.Sağlık Bilimleri Enstitüsü-Genetik Bölümünde yüksek Lisans eğitimimi tamamladım.1994-Eylül döneminde İ.Ü.Sağlık Bilimleri Enstitüsü-Biyofizik Bölümünde doktora eğitimime başladım.

1994(Kasım)-1995 döneminde İstanbul Tabip Odası tarafından yayınlanan "Klinik Gelişim Dergisi"nde teknik kurul üyesi olarak görev yaptım.

Eylül 1996-Şubat 1997 tarihleri arasında JAUW'dan kazandığım bursdan yararlanarak Hiroshima Tıp Okulu'nda "Moleküler Biyoloji Metodları ve Kansere Teşhisinde Kullanılması" konusunda çalıştım.

1994 yılından beridir Biyofizik Derneği üyesiyim.Yabancı dilim İngilizce'dir.