

152644

T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOLOJİ ANABİLİMDALI

AZASERİN ENJEKTE EDİLMİŞ SIÇAN (RAT) EKZOKRİN PANKREAS  
ASINAR HÜCRELERİNDE MEYDANA GETİRİLEN NEOPLASTİK  
DEĞİŞİMLER ÜZERİNDE ASPİRİNİN (ASETİLSALİSİLİK ASİT)  
İNİBİSYON ETKİLERİ ÜZERİNE ARAŞTIRMALAR

HASAN YILDIZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANTAKYA  
HAZİRAN-2004

Mustafa Kemal Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne,

Prof. Dr. Haydar ÖZTAŞ danışmanlığında, yüksek lisans öğrencisi Hasan YILDIZ tarafından hazırlanan bu çalışma 25.06.2004 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından, Biyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Haydar ÖZTAŞ

İmza:

Üye : Yrd. Doç. Dr. Ahmet KOÇ

İmza:

Üye : Yrd. Doç. Dr. Deniz YILDIZ

İmza:

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Kod No: 183

Prof. Dr. Abdurrahman YİĞİT  
Müdür

Bu çalışma M.K.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonunca desteklenmiştir.

Proje No: 03 M 0503

**Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.**

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	I
SUMMARY.....	II
ÖNSÖZ.....	III
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	IV
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
1. GİRİŞ .....	1
1.1. Kanser .....	2
1.1.1. Kanserın Kısa Tarihçesi.....	2
1.1.2. Kanser Oluşumuna Yol açan Etkenler.....	4
1.1.2.1. Çevresel Faktörler .....	4
1.1.2.2. Kimyasal Karsinojenler .....	4
1.1.2.3. Virüsler .....	5
1.1.2.4. Onkogenler.....	6
1.2. NSAID’S (Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs) .....	6
1.2.1. Aspirin .....	9
1.3. Sıçan pankreasında tümör oluşturan kimyasallar .....	10
1.3.1. Azaserin.....	11
1.4 Pankreas .....	12
1.4.1 Normal yapı .....	12
1.4.2. Pankreas kanserinin histolojik gelişimi .....	12
1.5. Pankreatik Asinar Hücrelerde Gözlenen Neoplastik Değişimler .....	13
1.5.1. Erken Asinar Hücre Değişimleri .....	13
1.5.2. Bazofilik atipikal asinar hücre odakları.....	14
1.5.3. Asidofilik atipikal asinar hücre odakları.....	14
1.5.4. Asinar hücre adenoması.....	15
1.5.5. Asinar hücre karsinoması.....	15
1.5.6. Kanalsı (duct-like) lezyonlar .....	16
1.5.7. Kendiliğinden (Spontan) Gelişen Tümörler .....	16

2. MATERYAL VE YÖNTEM.....	17
2.1. Materyal .....	17
2.1.1. Deney hayvanları.....	17
2.2. Yöntem.....	17
2.2.1. Doku örneklerinin alınması ve değerlendirilmesi.....	17
2.2.2. İstatistiksel Değerlendirme .....	18
3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA .....	19
3.1. Araştırma Bulguları.....	19
3.1.1. Vücut ağırlıkları .....	19
3.1.2. Pankreas ağırlıkları.....	19
3.1.3. Sıçan Pankreaslarının Histopatolojik ve Kantitatif Analizleri .....	20
3.1.4. Normal Sıçan Pankreası.....	20
3.1.5. Atipik Asinar Hücre Fokusları (AAHF) ve Bunların Kantitatif Analizleri.....	22
3.1.6. Kanalsı Yapılar .....	25
3.1.7. Kantitatif Analiz.....	26
3.2. Tartışma.....	36
4. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	41
KAYNAKLAR.....	42
ÖZGEÇMİŞ.....	46

**ÖZET****AZASERİN ENJEKTE EDİLMİŞ SIÇAN (RAT) EKZOKRİN PANKRES ASINAR HÜCRELERİNDE MEYDANA GETİRİLEN NEOPLSTİK DEĞİŞİMLER ÜZERİNDE ASPİRİNİN (ASETİLSALİSİLİK ASİT) İNHİBİSYON ETKİLERİ ÜZERİNE ARAŞTIRMALAR**

Yakın geçmişte yapılan epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar, aspirinin gastrointestinal sistemde neoplastik değişimleri inhibe edici bir etkiye sahip olabileceğini ortaya koymaktadırlar.

Ayrıca aspirinin, pankreatik karsinogenesisiz riskini azaltıcı etkisinin olabileceğini gösteren bir kısım benzer epidemiyolojik bulgularda mevcuttur.

Bu çalışmada, iyi bilinen sıçan-pankreatik karsinogenesisiz modeli kullanılmış olup, azaserin enjekte edilmiş sıçanlarda aspirinin inhibe edici etkisi araştırılmıştır. Ayrıca kullanılan bir kantitatif ölçüm metoduyla öncü preneoplastik lezyon yükü hesaplanmıştır.

Bu araştırmanın bulguları, azaserin enjekte edilmiş ve aspirinle muamele edilmiş sıçanların pankreatik atipik asinar hücre odakları (AAHF) yükünde önemli bir azalma eğiliminin olduğunu göstermiştir. Buda, uzun süreli aspirin kullanımının ekzokrin pankreasta neoplastik gelişimleri inhibe edeceğini ortaya koyabilir.

Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen bulguların ışığı altında aspirinin pankreatik gelişimleri önleyici etkisinin olduğunu öne sürmek mümkün görünmektedir.

2004, 46 sayfa

**Anahtar Kelimeler:** Azaserin, aspirin, AAHF, sıçan

**SUMMARY****INVESTIGATION OF THE INHIBITORY EFFECTS OF ASPIRIN ON THE  
NEOPLASTIC DEVELOPMENT OF EXOCRIN PANCREATIC ACINAR  
CELLS IN RATS TREATED WITH AZASERINE**

Recent studies of experimental and epidemiological evidence may suggest a significant inhibitory role for aspirin for the neoplastic development in gastrointestinal system.

Also, there are some similar findings epidemiologically indicating that aspirin may reduce pancreatic carcinogenesis risk.

In the present study, a well established rat pancreatic carcinogenesis model, involving initiation by azaserine was used to investigate the inhibitory effects of aspirin. A quantitative stereological method was also used to assess the burden of putative preneoplastic lesions.

The results of our research show that there is a significant tendency for a decrease in pancreatic atypical acinar cell foci burden in azaserine and aspirin treated rats. This evidence may indicate that chronic intake of aspirin might reduce the neoplastic development in exocrine pancreas.

Based on our results, it is possible to suggest that aspirin might be chemopreventive agent for pancreatic neoplastic development.

2004, 46 pages

**Key Words:** Azaserine, aspirin, AACF, rat

## ÖNSÖZ

Beslenme özelliklerinin kanser oluşumu ile yakından ilgili olduğu bilinmekte olup, pankreas kanserinin meydana geliş oranında genel bir artış gözlenmektedir. Aspirinin özellikle barsak kanseri üzerinde inhibe edici özelliğinin saptanması, pankreas kanserinin de aspirin kullanımından etkilenip etkilenmeyeceği sorusunun ortaya atılmasına neden olmuştur.

Bu nedenle, bu çalışmada azaserin-sıçan modeli kullanılarak, aspirinin neoplastik değişime uğramış pankreatik asinar hücrelerde meydana gelen atipik hücre odakları (AAHF) üzerinde inhibe edici etkisinin olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Tez konumun belirlenmesinde ve çalışmalarımın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, değerli fikir ve katkılarıyla yönlendiren danışman hocam Prof. Dr. Haydar ÖZTAŞ'a, histoloji laboratuvar çalışmaları ve preparat teknikleri konusunda yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Ahmet KOÇ'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda, istatistik çalışmaları üzerinde yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Oğuz KILIÇOĞLU'na, bilgisayar ortamında AAHF'larının alan ölçümlerinin yapılması sırasında emeği geçen Araş. Gör. Umut ÇELİK'e, tez fotoğraflarımın taranması ve birleştirilmesinde bilgilerinden yararlandığım Öğr. Süleyman YILDIZ'a teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışma süresince desteklerini esirgemeyen sevgili aileme teşekkür ederim.

**SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ**

<b>ASA</b>	: Asetilsalisilik Asit, aspirin.
<b>AACF</b>	: Atypical Acinar Cell Foci.
<b>AACN</b>	: Atypical Acinar Cell Nodule, (Atipik asinar hücre nodülleri).
<b>AAHF</b>	: Atipik Asinar Hücre Fokusları.
<b>AzAsp</b>	: Azaserin enjekte edilip, aspirinle muamele edilmiş sıçan grubu.
<b>AzKt</b>	: Yalnızca azaserine enjekte edilmiş kontrol grubu sıçanları.
<b>COX</b>	: Cyclooxygenase, Siklooksijenaz-1 ve Siklooksijenaz-2.
<b>DMBA</b>	: 7,12-Dimethylbenzantracene.
<b>Kt</b>	: Herhangi bir kimyasal madde ile muamele edilmemiş kontrol grubu sıçanları.
<b>MNCO</b>	: N-(N-methyl-N-nitrosocarbamoyl)-L-ornithine.
<b>NSAID's</b>	: Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs, Steroid olmayan anti-yangı önleyici (ateş düşürücü) ilaçlar.
<b>PGH<sub>2</sub></b>	: Prostaglandin.
<b>PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub></b>	: Prostaglandinin değişik izoformları.
<b>TXA<sub>2</sub></b>	: Trombokinaz (Tromboxanes).
<b>4-HAQO</b>	: 4- Hydroxyaminoquinoline-1-oxide.



**ÇİZELGELER DİZİNİ**

	<b>Sayfa</b>
Çizelge 3.1. Sekiz ay süresince herhangi bir kimyasal madde ile muamele edilmemiş kontrol grubu (Kt) (Grup1) ile yalnızca azaserin enjekte edilmiş (AzKt) (Grup 2) ve azaserin enjekte edilip aspirinle muamele edilmiş (AzAsp) (Grup 3) sıçanların ortalama vücut ve pankreas ağırlıkları ile ortalama pankreas ağırlığının, vücut ağırlığına oranı (Ortalama $\pm$ Standart Sapma). $p<0,05$ .....	28
Çizelge 3.2. Aspirinin, azaserin enjeksiyonu ile meydana getirilmiş AAHF'ları üzerine inhibisyon etkisinin karşılaştırılması (Ortalama değer $\pm$ standart sapma). $p<0,05$ .....	29



## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
Şekil 1.1.	Prostaglandin sentezindeki COX'ın katalik etkisi..... ..7
Şekil 1.2.	Yaygın olarak kullanılan NSAIDs' ler ve kimyasal formülleri..... ..8
Şekil 1.3.	Salisinden salisilik asit elde edilişi..... ..9
Şekil 1.4.	Azaserinin açık formülü ve ürün kodu..... 11
Şekil 3.1.	Herhangi bir kimyasal madde ile muamele edilmemiş kontrol grubu sıçanlarına ait normal bir pankreasın, yer yer loblarla bölünmüş asinar salgı hücreleri ve bu hücrelerin salgılarını boşalttıkları kanalcıklar (X600)..... 20
Şekil 3.2.	Herhangi bir kimyasal madde ile muamele edilmemiş kontrol grubu sıçanlarına ait pankreas asinar hücreleri (X1330)..... 21
Şekil 3.3.	Çevrelerindeki hücre gruplarından yoğun şekilde asidofilik boyanma özelliği ile ayrılan ve daire şeklinde kapsülsüz bir görünüme sahip olan atipik asinar hücre odakları (AAHF) (x630)..... 23
Şekil 3.4.	Kısmen daire şeklinde kapsülsüz bir görünüme sahip atipik asinar hücre odakları (AAHF) görülmekte olup, çoğunlukla bazal bölgede yerleşik halde bulunan çekirdek, normal büyüklükte yada kısmen genişlemiş özelliindedir (X630)..... 24
Şekil 3.5.	Artan zimogen granül sayısı ve solgun görünüş ile çevrelerindeki normal asinar hücrelerden farklı bir görünüş özelliğini kazanmış odak (AAHF) yapısı (x630)..... 25
Şekil 3.6.	AzKt (Grup 2) ve AzAsp (Grup 3) grubu sıçanlarının ekzokrin pankreaslarında farklı büyüklükte kanalsı yapılar (x625), içlerinde gözlenen asinar özellikteki materyal (ok)..... 26
Şekil 3.7.	Herhangi bir kimyasalla muamele edilmemiş kontrol Kt grubu (Grup 1), yalnızca azaserin enjeksiyonu yapılmış AzKt grubu (Grup 2) ile azaserin enjeksiyonu yapılmış ve içme sularına aspirin ilave edilen grup AzAsp (Grup 3) sıçanlarına ait ortalama vücut ağırlıkları (gr)... .. 30
Şekil 3.8.	Herhangi bir kimyasalla muamele edilmemiş kontrol Kt grubu (Grup 1), yalnızca azaserin enjeksiyonu yapılmış AzKt grubu (Grup 2) ile azaserin enjeksiyonu yapılmış ve içme sularına aspirin ilave edilen grup AzAsp (Grup 3) sıçanlarına ait ortalama pankreas ağırlıkları (gr)..... 31
Şekil 3.9.	Kt (Grup 1), AzKt (Grup 2) ve AzAsp (Grup 3) sıçanlarının ortalama pankreas ağırlıklarının vücut ağırlığına oranları (%)..... 32
Şekil 3.10.	Herhangi bir kimyasal madde uygulanmamış kontrol grubu (Kt-Grup 1), sadece azaserin ile muamele edilmiş AzKt grubu (Grup 2) ve azaserin ile muamele edilip aspirin verilen AzAsp grubu

	sıçan pankreaslarında $\text{mm}^2$ 'ye düşen AAHF sayıları.....	33
Şekil 3.11.	Herhangi bir kimyasal madde uygulanmamış kontrol grubu (Kt-Grup 1), sadece azaserin ile muamele edilmiş AzKt grubu (Grup 2) ve azaserin ile muamele edilip aspirin verilen AzAsp grubu sıçan pankreaslarında $\text{mm}^3$ 'e düşen AAHF sayıları.....	33
Şekil 3.12.	Herhangi bir kimyasal madde uygulanmamış kontrol grubu (Kt-Grup 1), sadece azaserin ile muamele edilmiş AzKt grubu (Grup 2) ve azaserin ile muamele edilip aspirin verilen AzAsp grubu sıçan pankreaslarında AAHF büyüklüklerinin tüm pankreas büyüklüklerine % oranı.....	34
Şekil 3.13.	Herhangi bir kimyasal madde uygulanmamış kontrol grubu (Kt-Grup 1), sadece azaserin ile muamele edilmiş AzKt grubu (Grup 2) ve azaserin ile muamele edilip aspirin verilen AzAsp grubu sıçan pankreaslarında ortalama fokus çapları.....	34
Şekil 3.14.	Herhangi bir kimyasal madde uygulanmamış kontrol grubu (Kt-Grup 1), sadece azaserin ile muamele edilmiş AzKt grubu (Grup 2) ve azaserin ile muamele edilip aspirin verilen AzAsp grubu sıçan pankreaslarında ortalama fokus büyüklükleri ( $\text{mm}^3$ ).....	35

## 1. GİRİŞ

Pankreas kanserinin meydana geliş oranı toplumların beslenme alışkanlıklarının değişimine bağlı olarak hızlı bir artış göstermekte olup, yapılan araştırmalar pankreas kanseri ile beslenme alışkanlığı arasında önemli bir ilişkinin olabileceğini ortaya koymaktadır ( LANGMAN ve BOYLE, 1998). Beslenme alışkanlığına bağlı olarak artış gösteren bir diğer kanser türü de kalınbağırsak (kolon) kanseri olup, epidemiyolojik çalışmalar uzun süreli aspirin kullanımının kalınbağırsak (kolon) kanseri oluşum riskini yaklaşık % 50 oranında azaltabileceğini ortaya koymaktadır (ELDER ve ark., 1997). Yapılan çalışmalar neoplastik değişime uğramış hücrelerin önemli bir bölümünde (% 80) siklooksijenaz-2 (Cyclooxygenase-2) enzimi oranının normalde bulunması gereken seviyesinin üzerinde olduğunu göstermektedir (WILLIAMS ve ark., 1997). Deneysel çalışmalar, steroid olmayan yangı önleyici ilaçların (Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs - NSAIDs) ve aspirin kullanımının sıçanlarda kolon kanseri oluşumunu azalttığını, bunun da aspirinin ve diğer NSAID'lerin siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimini inhibe edici etkisinden kaynaklanmış olabileceğini göstermektedir (OSHIMA ve ark., 1996; KAWAMORI, 1998). Araştırmalar COX grubunun prostaglandin biyosentezinde anahtar konumunda bir enzim olduğunu göstermekte olup, COX-2'nin kalın bağırsakta meydana gelen neoplastik gelişmelerle ilgili olabileceği düşünülmektedir. Sindirim sistemi ile aynı histolojik özelliklere sahip pankreasta COX-2 aktivitesinin benzer özellikler göstermesi, pankreas kanserinin de muhtemelen ekzokrin asinar hücrelerdeki yüksek COX enzim aktivitesine bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Kalınbağırsakta uzun süreli aspirin kullanımına bağlı olarak neoplastik değişimin azalması, COX enzimini asetilasyonla modifiye edilmesinden kaynaklanabileceği bildirilmiştir. Bunun da çok iyi bilinmemekle birlikte asetilasyon sonucu ortamda bulunan arakhidonik asidin bağlanma bölgesinde bulunan serin aminoasidinin (COX-1'in ser530 ve Cox-2'nin ser516 bölgesi) modifiye edilerek bu bölgeye normalde metabolik önemi olduğu bilinen yağ asitlerinin bağlanmasını önlediği, bunun da kalınbağırsak hücrelerinde COX aktivitesinden kaynaklanan oksidasyon oranında bir düşüşe neden olabileceği öne sürülmüştür (KAWAMORI, 1998). NSAID'lerin benzer özelliklere sahip ekzokrin pankreas asinar hücrelerinde deneysel olarak meydana getirilen neoplastik değişimleri

nasıl etkilediği tam olarak bilinmemektedir. Bundan dolayı NSAID grubunun bir üyesi olan aspirinin neoplastik değişimler üzerinde herhangi bir önleyici etkisinin olup olmadığı bu araştırmanın ana konusu olarak belirlenmiştir.

Bu çalışmada ekzokrin pankreasta, asinar hücrelerde meydana gelen neoplastik değişimlerin incelenmesi amacıyla Longnecker ve Curphey (LONGNECKER & CURPHEY, 1975) tarafından geliştirilen ve uygulanan azaserin-sıçan modeli kullanılmıştır. Bu modelde sıçanlara belirli bir protokole göre azaserin (bir aminoasit türevi) enjeksiyon edilerek, bir aylık zaman sürecinde ekzokrin pankreasta neoplastik değişimlerin (asinar hücre odakları) oluşturulması mümkün olup, aspirinin atipikal asinar hücre lezyonlarının belirgin olarak görüldüğü dönemden itibaren (3. aydan) hayvanların içme sularına ezilmiş aspirinin karıştırılarak verilmesi ve aspirinin herhangi bir kanser önleyici etkisinin olup olmadığının denenmesi, deney protokolü olarak benimsenmiştir. Bu çalışma kalın bağırsakta neoplastik değişimler üzerinde inhibisyon etkileri olduğu bilinen aspirinin benzeri etkilerinin ekzokrin pankreasın asinar hücrelerinde deneysel olarak meydana getirilen atipikal asinar hücre odakları (AAHF) üzerinde herhangi bir inhibisyon etkisinin olup olmadığının anlaşılmasına olanak sağlayabilir. Bu çalışmayla, iyi bilinen azaserin-sıçan modeli yardımıyla aspirinin asinar hücrelerde meydana getirilen AAHF'lerinde herhangi bir inhibe edici etkisinin olup olmadığının deneysel olarak gösterilmesinin yanısıra, sıçanlarda ekzokrin pankreasın asinar hücrelerinde azaserinin etkisi ile meydana getirilecek atipik asinar hücre odaklarının (AAHF) morfolojik özelliklerinin incelenmesi de amaçlanmıştır.

## **1.1. Kanser**

### **1.1.1.Kanserin Kısa Tarihçesi:**

İnsanlarda kansere ait veya en azından muhtemelen kanser olabilecek hastalıklara ait bilinen ilk bilgilere M.Ö. 5300 ve 4500 yılları arasında rastlanmakta olup (GRMEK, 1975; SHIMKIN, 1977), Mısırlı mumyalarda bulunan pelvik lezyonlar ve osteosarkomalar, bu hastalığın insanlık tarihi kadar eski olduğunu ortaya koymaktadır (MOODIE, 1923). M.Ö. 1500'de Ebers Papirus'larında kanserin, "tedavi edilemeyen deri ülseri" olarak tanımlandığı bilinmektedir (WOLFF, 1907). Hippocrates (M.Ö. 460-

375) neoplastik değişimlerin farklı evreleri için *carcinomas* ve *carcinomas* terimlerini kullanmıştır (EWING, 1940). Galen 2. yüzyılda kan ile karışmamış safra sıvısının, kansere sebep olabileceğini öne sürmüştü ve bu teori 17. yüzyıla kadar büyük ölçüde kabul görmüştür (I.A.R.C., 1990). Ramazzini (1713) ve Rigoni-Stern (1842), rahibeler arasında meme kanserinin normale göre daha fazla görülmesinin nedenlerini araştırmışlardır. Işık mikroskopların teşhis amacıyla patolojik çalışmalarda kullanılmaya başlanması ile kanserin, hücrelerin farklılaşması ile meydana gelebileceği yönünde görüşler öne sürülmüştür. Virchow, (1858) yaptığı gözlemlerde kanser hücrelerinin diğer hücrelerden farklı büyüdüklarini gözlemlemiştir. Virchow, tüm kanser hücrelerinin sadece bağ dokudan kaynaklandığını öne sürmüştü, ancak aynı dönemlerde Thiersch, (1865) epitelyal tümörlerin, epitel hücrelerinden meydana geldiğini öne sürmüştür. Nowell (NOWELL, 1976) kanserin, bir hücre popülasyonu içerisinde farklı büyüme avantajına sahip hücrelerde, sürekli meydana getirdiği klonal değişim sonucu meydana geldiğini ileri sürmüştür.

Daha sonraki dönemlerde yapılan çalışmalar ise kanser oluşumunun hücrelerde herhangi bir nedenle ortaya çıkan fazla sayıdaki değişime bağlı olabileceğini, genetiksel, fiziksel, kimyasal ve viral etkenlerin mutasyonları tetikleyebileceği veya oluşan mutasyonların metabolik etkilerinin kanser oluşumunu arttırabileceğini ortaya koymuştur. Üreme hücreleri (germ-line) mutasyonlarının, kanser oluşumunda etkili olduğu, ancak neoplastik gelişim için diğer bir kısım metabolik olaylara da ihtiyaç duyulduğu sonucuna varılmıştır (VANIO ve ark., 1992).

Erken dönemlerden itibaren kimyasal maddelerin kansere sebep olabileceği tahmin edilmiş olup, yapılan epidemiyolojik çalışmalar ve gözlemler, kanser ile çevresel faktörler arasında yakın ilişki olduğunu göstermiştir. Kanser gelişiminin nasıl olduğu araştırılmış olup, kanserleşmenin birbirinden farklı en az iki basamaktan oluşan olaylar zinciri sonucu ortaya çıktığı, başlangıç (initiation) ve gelişim (promotion) evrelerini içeren iki basamaklı karsinogenesis modeli genel olarak kabul edilmiştir (ROUS & KIDD, 1941). Daha sonraki dönemlerde yapılan çalışmalarda, bu aşamaların her birinin birçok ara basamak içerdiği ve ilk iki basamağa ayrıca birde gelişim (progression) evresinin eklenmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir ( VAINIO ve ark., 1992).



### **1.1.2. Kanser Oluşumuna Yol Açan Etkenler**

Kanser, çoğunlukla genetik bir değişim sonucu başlamakta olup, bu değişimin meydana gelmesinde birçok ajanın rol oynadığı bilinmektedir. Karsinogenesis olayının büyük ölçüde mutajenik değişimlerin etkili olması sonucu ortaya çıktığı günümüzde kabul edilmektedir. Kanser oluşumunda, genetik faktörlerin, çevresel faktörler, virütik faktörlerin ve onkogenlerin etkili olduğu düşünülmektedir (TANNOCK ve HILL, 1992).

#### **1.1.2.1. Çevresel Faktörler**

Epidemiyolojik çalışmalar belirli kanser türlerinin görülme sıklığının, çevresel faktörlere (kirlilik, kimyasal maddeler, X ve UV ışınları gibi) ve yaşama biçimine (antioksidant faktörler, vitaminler, lifli veya yağlı yiyecekler gibi besin maddelerinin alınımı veya yokluğu gibi) bağlı olduğunu göstermektedir. Beslenme bozuklukları ve aşırı sigara ile alkol tüketimi kanser oluşumunda oldukça etkili olan çevresel faktörler olarak kabul edilmektedir (TANNOCK VE HILL, 1992).

Güneş ışınları ile yayılan kısa dalga boylu ışınlar, hücrelerin DNA'ları üzerinde etkili olmak suretiyle çoğunlukla kansere yol açabilmektedir. Deri kanseri oluşumunda aşırı derecede güneş ışığına maruz kalmak en önemli neden olarak bilinmektedir. Radyasyon, önemli bir kanser oluşturucu etken olup, hangi dozda etkili olduğunun bilinmesi çoğunlukla zordur. Eşik dozun altında radyasyona maruz kalındığında, hücrelerin DNA onarım mekanizmaları, çoğunlukla DNA'larda meydana gelen hasarı onararak mutasyonlar sonucu kanser oluşumunu engelleyebilmektedir. Ancak fazla oranda mutasyona yol açan radyasyon sonucu onarım mekanizması yeterli olamamaktadır (TANNOCK ve HILL, 1992).

#### **1.1.2.2. Kimyasal karsinojenler**

Bir kısım kimyasal maddeler doğrudan hedef hücrelerine etki ederken diğer bir kısım metabolik yolda reaktif elektrofilik formlara dönüşerek kanser oluşumunda etkili olabilir. Ayrıca kimyasal maddelerin karsinojenik etkileri çeşitli faktörlere ve canlının

türüne göre değişebilir. Örneğin sürekli aflatoksin B<sub>1</sub> ile beslenen kemirgenlerde karaciğer tümörü oluşurken aynı şekilde beslenen farelerde bu oluşum gözlenmez.

Kanserojen maddelerin cinsiyet, yaş, çevre gibi bir kısım faktörler nedeniyle canlı türlerinde farklı etkiye sahip oldukları bilinmektedir. Kimyasal maddenin dozu ve verilmiş şekli diğer bir önemli faktör olarak kabul edilir. Kimyasal maddelere maruz kalma süresi de etkili olan bir diğer faktör olup, insanlarda kanser genelde orta yaştan sonra ortaya çıkan bir hastalık olarak kabul edilir.

### 1.1.2.3. Virüsler

DNA ve RNA virüsleri, sağlam hücrelerin kanser hücrelerine dönüştürülmesinde kısmen rol oynadıkları bilinmektedir. En çok çalışılan virüsler Simian virüs 40 (DNA virüsü) ve Rous Sarkoma virüsleri (RNA virüsü) olup, virüsler neoplastik gelişmelerde hücreleri enfekte ederek ve onların DNA'larında bir kısım kalıtsal değişimlere neden olarak etkili olurlar. Bilindiği gibi çoğu virüsler konakçı hücre genomuna entegre olmadan litik olarak çoğalırlar, ancak bazı durumlarda hücrenin genomuna entegre olabilirler. Bu durumda viral gen, konakçı hücrenin DNA replikasyon mekanizmasını aktive ederek hücreyi S-fazına yöneltir ve hücrenin tekrar tekrar bölünmesine yol açabilir. Buna bağlı olarak viral gen bir onkogen gibi etki ederek konakçı hücrenin neoplastik değişime uğramasına neden olabilir.

İyi bilinen bir örnek retrovirüsler olup, retrovirüslerin RNA'sı konakçı hücrenin genomuna kalıcı bir şekilde entegre olurlar ve bunun için, virüs RNA'sının konakçı hücre içinde DNA formuna dönüşür. Bir retrovirüs, konakçı hücreyi enfekte ettiği zaman, önce konakçının hücre zarıyla kaynaşır, daha sonra virüsün RNA'sı konakçının sitoplazmasına geçer ve orada reverse transkriptaz enziminin sentezlenmesi için kalıp görevi yapar. Sentezlenen bu enzimin katalizörlüğünde daha sonra iki zincirli DNA sentezlenerek, konakçı genomuna entegre olur. Sonunda hücresel genler, virüs genomundaki regülatör elementlerin denetimine girerek aşırı aktivite kazanabilirler ve bir neoplastik gelişim başlatabilir. Bu yolla hücre içerisine giren virütik genler onkogenik özellik kazanabilirler.



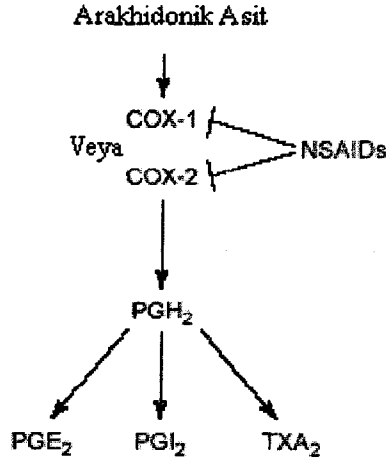
#### 1.1.2.4. Onkogenler

Onkogenler hücrelerde normalde bulunan proto-onkogenler olup, bunların virütik veya kimyasal bir nedenle mutasyona uğrayarak normal görevlerini yapamamaları sonucu neoplastik aktiviteye yol açmalarına neden olabilirler.

Proto-onkogenler, nokta mutasyonu, kromozomal translokasyon yada viral genlerin etkileri ile değişime uğratılarak aktif yada inaktif özellik kazanabilirler. Herhangi bir proto-onkogenin baz dizilişi değişime uğradığında, genin şifrelediği protein ürünü kusurlu olarak sentezlenir. Örneğin, *ras* proto-onkogen grubunda bulunan bir tek bazın değişimi sonucu hücre sürekli sinyal oluşturacak şekilde uyarılabilir ve sonuçta hücrelerin farklılaşmayı yada büyümeyi durdurmasını kontrol eden sinyallerin tanınmamasına neden olabilir (TANNOCK ve HILL, 1992).

#### 1.2. NSAID's (Non Steroid Anti-Inflammatory Drugs)

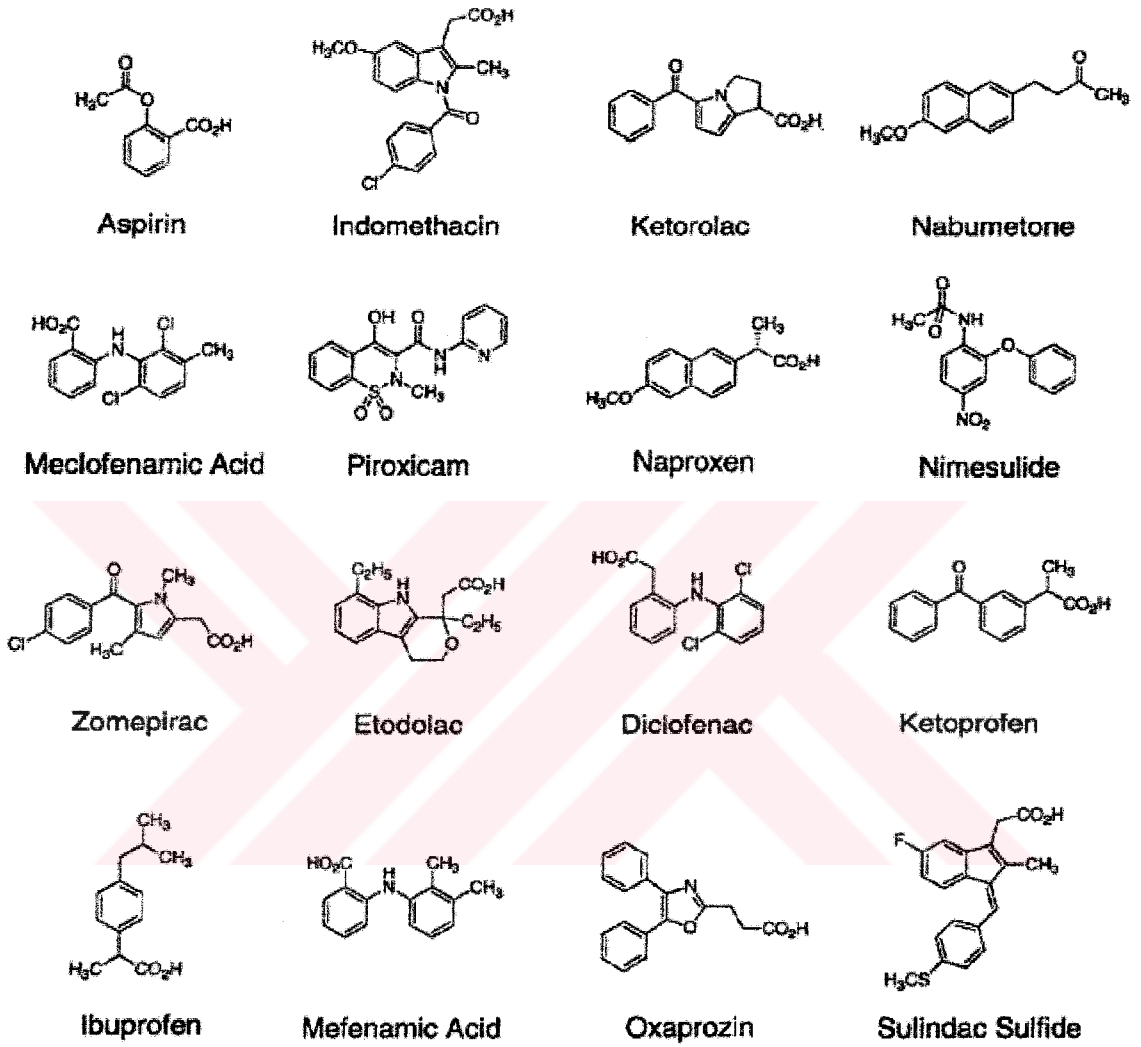
Çoğunlukla ateş düşürücü ve ağrı kesici olarak kullanılan NSAID'lerin temel etki mekanizmalarının hücrelerde prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile ilgili olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalar prostaglandin aktivitelerinin, gastrik mukozal devamlılık, böbrek faaliyetleri ve hormonal faaliyetlerin devamlılığı için gerekli olduğunu göstermiştir. NSAID'lerin hücrelerde inhibe ettiği enzim siklooksigenaz (cyclooxygenase) olup, hücrelerde siklooksigenaz'ın COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki formu mevcuttur. Arştırmalar NSAID'lerde çoğunluğun COX-1 ve COX-2 karışımının seçici olmayan inhibitörü olarak görev yaptıklarını göstermiştir (TAKETO, 1998) (Şekil 1.1.). Bu enzimlerden COX-1 birçok hücre tipinde bulunan genel bir enzim olup, mide ve oniki parmak bağırsağında koruyucu özelliğe sahip prostaglandin sentezinden sorumludur. Yapılan çalışmalar yangı sonucu COX-2'nin miktarının kanda ortalama 10-20 kat arttığını göstermiş olup, enzimin nasıl etkili olduğu iyi bilinmemektedir (SHIFF ve ark.,2003).



Şekil 1.1. Prostaglandin sentezindeki COX'ın katalitik etkisi (SHIFF, SHIVAPRASAD ve SANTINIY, 2003).

Buna göre arakhidonik asit membran fosfolipitlerinden salınır ve COX-1 ile COX-2 enzimleri tarafından ara ürün olarak prostaglandine ( $PGH_2$ ) çevrilir. Sonraki evrelerde ise bu enzimler prostaglandini diğer prostaglandin türlerine ( $PGE_2$ ,  $PGI_2$ ) veya tromboxanes'a ( $TXA_2$ ) dönüştürürler (Şekil 1.1.). NSAID'ler COX enziminin katalitik aktivitesini inhibe edici etki gösterirler ve bu yolla neoplastik gelişimi uzun süreli kullanımda inhibe edici özelliğe sahip olduğu düşünülmektedir.

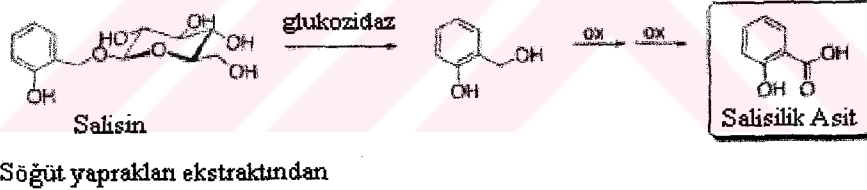
Yaygın olarak kullanılan NSAID'lerin kimyasal formülleri ve ticari isimleri Şekil 1.2. de gösterilmiştir.



Şekil 1.2. Yaygın olarak kullanılan NSAIDs' lerin adları ve kimyasal formülleri (MARNETT ve DUBOIS., 2002).

### 1.2.1. ASPIRİN

Aspirinin tedavi edici etkisi ilk çağlardan beri bilinmektedir. Hippocrates ateş ve baş ağrısının tedavisi için salisin bakımından zengin olan söğüt ağacının yaprak ve kabuklarını önermiştir. Daha sonraki dönemlerde Dioscorides (M.S. 100) söğüt ağacının yapraklarının benzeri özelliklerinden bahsetmiştir. 1897’de Almanya da bulunan Bayer ilaç şirketinde bir kimyacı olarak çalışan Hoffmann tarafından romatizmal ağrular için geliştirilen asetilsalisilik asit (ASA) tozu, daha sonraki yıllarda aspirinin aktif maddesi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Aspirin adı, “a” acetyl’den, “spir” spirea bitkilerinin (salicin’in üretildiği bitkiler) baş harflerinden, “in” ise birçok ilaçta kullanılan bir son ekin birleştirilmesi ile oluşturulmuştur. Aspirinin 1899 yılından itibaren kullanımı tüm dünyada yaygınlaşmış ve 1915’ten itibaren reçetesiz olarak satılmaya başlanmıştır (ANONYMOUS, 2003). Aspirinin söğüt yaprakları ekstraktından elde edilmesi Şekil 3’te gösterilmiştir.



Şekil 1.3. Salicinden salisilik asit elde edişi (MARNETT ve DUBOIS; 2002).

Aspirinin pıhtılaşmayı önleyici ve ateş düşürücü etkisinin yanısıra, gastrointestinal kanaldaki özellikle de gastrik ve doudenal ülserler ile erozyonlar meydana getirdiği bilinmektedir. Bununla birlikte, aspirinin gastrik sisteme her zaman zarar vermediği aksine, gastrik ve kolon kanserlerinin riskini azalttığı yolunda bir kısım bulgular da elde edilmiştir (WONG ve ark., 1999).

Aspirin ve diğer NSAID’lerin etkilerini, prostaglandinlerin üretimindeki siklooksigenaz enzimlerini inhibe ederek gösterdikleri bilinmektedir. Bugüne kadar, en azından iki siklooksigenaz enzimi izoformu tanımlanmış olup, siklooksigenaz-1 (COX-

1) ve siklooksigenaz-2 (COX-2) olarak isimlendirilmiştir. Mide ve karaciğer gibi pek çok dokuda bulunabilen COX-1 miktarının sitokinez ve büyüme faktörleri gibi uyarıcı faktörlere karşı duyarlılık göstermediği, kanser oluşumunda etkili olmadıkları bilinmektedir. COX-2 ise, aksine daha az oranda yayılım gösterir ve dokularda tespit edilemeyecek oranda az bulunur ve ancak inflamasyon halinde miktarında belirli bir artış gözlenir. COX-2 miktarının büyüme faktörleri, lipopolisakkaritler, sitokinez ve tümör uyarıcılara bağlı olarak değişim gösterdiği saptanmıştır.

Yaygın olarak kullanılan NSAID'ların çoğu, siklooksigenazların seçici olmayan inhibitörleri olup, aspirinin serine-530'un asetilasyonu sonucunda COX-1 enzimlerinin aktivitesini geri dönüşümü olmayacak bir şekilde inaktive etme özelliğine sahiptir. COX-2 aktivitesinin ise serine-516' nın asetilasyonu sonucu değiştiği deneysel olarak gösterilmiştir (WONG ve ark, 1999).

### 1.3. Sıçan pankreasında tümör oluşturan kimyasallar

Sıçanlarda 7,12-dimethylbenzantracene'nin (DMBA) (DISSIN ve ark., 1975; BOCKMAN ve ark., 1978) doğrudan doğruya implantasyonu ile tümör oluşturduğu gösterilmiştir. Bir diğer kimyasal olan 4-hydroxyaminoquinoline-1-oksit (4-HAQO) (HAYASHI ve HASEGAWA, 1971) uygulanması ile AAHF'lerinin belirli bir oranda meydana getirildiği gösterilmiştir.

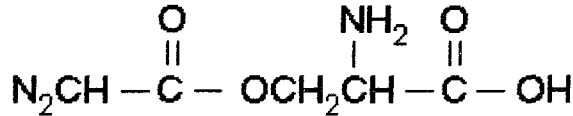
Longnecker ve Curphey (1975) azaserini ilk defa kullanarak bugün iyi bilinen azserin-sıçan modelini geliştirmişlerdir. Ayrıca bir kısım hidrolipidemik ilaçların, (nafenopin gibi) (REDDY ve RAO, 1977) ve klofibrat (SVOBODA ve AZARNOFF, 1979) ve N-(N-methyl-N-nitrozokarbamil)-L-ornitine (MNCO) (LONGNECKER ve ark., 1979) ile neoplastik değişimler meydana getirilmiştir.

Erkek sıçanların pankreaslarında dişilere göre daha fazla neoplastik değişim gözlenmiş olup, testesteronun neoplastik değişimleri uyardığı, östrojenin ise inhibe ettiği sonucuna varılmıştır (LHOSTE ve ark., 1987). Neoplastik değişim sonucu pankreasta hiperplastik fokuslar, fokal hiperplaziya, hiperplastik nodüller, atipik asinar hücre fokusları (AAHF) gözlenmiştir.

### 1.3.1. Azaserin

Erken evrelerde (4 haftalık) sıçanların deri altına (i.p.) belirli oranlarda ve tekrarlanan dozlarda azaserin enjeksiyonunun sıçanların ekzokrin pankreaslarındaki asinar hücrelerinde neoplastik değişimlere sebep olabileceği gösterilmiştir (LONGNECKER ve CURPHEY, 1975). Longnecker ve Curphey (LONGNECKER ve CURPHEY, 1975), erken dönemde sıçanların ekzokrin pankreaslarının, azaserinin karsinojenik etkilerine oldukça duyarlı olduğunu göstermişlerdir. Aynı araştırmacılar tarafından geliştirilen deneysel protokole göre 10-60 mg/kg'lık azaserinin bir yada birden fazla deri altına enjeksiyonunun asinar hücrelerde, atipik asinar hücre odakları (AAHF), nodülleri, adenomaları ve adenokarsinomaları meydana getirebileceğini gösterilmiştir (LONGNECKER ve CURPHEY, 1975). Azaserin (o-diazoacetyl-L-serine), *Streptomyces* kültürlerinden izole edilen ve antimetabolik özelliğe sahip bir madde olup Ames *Salmonella typhimurium* testinde mutajenik etkiye sahiptir. Yapılan çalışmalarla azaserinin sıçan ekzokrin pankreasında, preneoplastik potansiyelli odaklar (AAHF) meydana getirme özelliğine sahip olduğu gösterilmiştir (LONGNECKER, 1984). Azaserinin, pankreatik hücrelerin DNA'sına hasar vererek mutasyona sebep olduğu gösterilmiştir (LILJA ve ark., 1977).

Azaserin ile ekzokrin pankreasta meydana getirilen neoplastik yapıların farklı histolojik özellikler gösterdikleri ve çoğunluğunun karaciğere, lenf nodüllerine ve akciğerlere yayıldıkları (metastaz) saptanmıştır (LONGNECKER ve ark., 1981).



Product Number: **Sigma A4142**  
Product Name: **Azaserine**

Şekil 1.4. Azaserinin açık formülü ve ürün kodu.

Yapılan çalışmalar azaserinin, erkek sıçanlarda, dişi sıçanlara göre daha fazla tümör meydana getirebileceğini ortaya koymuştur (LONGNECKER, ve ark., 1981). Ayrıca asinar hücre hiperplazisi, tubular kompleks ve sistik yapıların gelişimi ekzokrin

pankreasın genel özellikleri olarak saptanmıştır. Asinar hücrelerin, kanal hücrelerine farklılaşmadıkları en azından azaserine- sıçan modelinde bilinmemektedir .

#### **1.4. Pankreas**

##### **1.4.1. Normal Yapı**

Sıçan pankreası, diğer türlerde olduğu gibi abdominal boşluk içinde; doudeunumun mezenterik dokusu içerisinde bir miktar jejenumda, (çoğunlukla omentumda) kraniodorsal olarak yerleşmiş olup, pankreasın sağ lobu duodeunum girintisi içerisine doğru uzanmış halde bulunur. Sol lob ise midenin arka (kuyruk) kısmının dorsal yüzeyi boyunca, dalağa dik ve ona yakın (juktapozisyon) olarak uzanır. Pankreasın rengi açık soluk pembe olup sınırları açık bir şekilde görülebilir ve çevresindeki adipoz dokudan, mat ve biraz daha koyu olma özelliği ile ayırt edilir. Pankreas tarafından salınan enzimler, proteinlerin, karbonhidratların ve yağların sindiriminde görevli olup, tripsin, kimotripsin, karboksipeptidaz ve elestaz gibi proteolitik enzimlerin yanında karbonhidratların sindirimi ile ilgili olarak amilaz salgırlar.

##### **1.4.2. Pankreas kanserinin histolojik gelişimi:**

Pankreas karsinoması, 1836' da Mondiere' nin bu hastalığın bütün özelliklerini ilk defa tanımlaması ile klinik bir olgu olarak bilinmeye başlanmıştır. Ewing (1919) ise insan ekzokrin pankreatik karsinomalarının büyük bir çoğunluğunun pankreatik kanallardan meydana geldiğini, çok az bir kısmının ise asinar hücrelerden geliştiğini öne sürmüştür (CUBILLA & FITZGERALD, 1975).

Cubilla & Fitzgerald, (1975), bütün insan ekzokrin pankreas kanserlerinin en az % 90'mın, kanalsı (ductual) elementlerden gelişen adeno-karsinomalar olduğu öne sürmüşlerdir. Pour ve Salmasi (POUR & SALMASI, 1979) insanda kanal hücrelerinin pankreatik adenokarsinomalara yol açtığını ve bu değişikliklerin daha önce meydana gelmiş olan pankreatik kanal sisteminin uç bölgelerindeki eozinofilik ve musinus metaplazitik yapılarla ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir.



Pankreas hücrelerinin % 80'den fazlasının asinar hücrelerden meydana gelmesi nedeniyle asinar hücrelerin, pankreatik tümörlerin gelişimindeki rolleri uzun yıllardır tartışma konusu olmuştur. Kanal hücrelerinin, pankreasın %10'nu civarındaki bir oranı oluşturması bir kısım şüphelerin oluşmasına yol açmaktadır (SCARPELLI ve ark.,1991). Asinar hücrelerin, pankreatik kanal karsinomaların gelişiminde ilgisi bulunduğu dair bir kısım kanıtlar mevcut olup gözlenen asinar- duktal hücre karışımı bir kısım tümörler (PARSA ve ark., 1985), bunların histogeneze dair soru işaretlerinin oluşmasına sebep olmuştur. Longnecker ve arkadaşları (LONGNECKER ve WEBB, 1980) multiple fokal nodular asinar hücre displasialarının, kontrol gruplarına kıyasla pankreatik kanser hastalarının pankreaslarında daha yaygın olduğunu da göstermişlerdir. Bu araştırmacılar, sıçanlarda azaserin ile meydana getirilmiş lezyonlar ile insanlarda görülen bu displastik asinar hücre odakları (fokusları) arasında histolojik bir kısım benzerlikler rapor edilmiştir. Bu nedenle asinar hücrelerde meydana gelen neoplastik değişimler insanda görülen adenokarsinomların orijini bakımından önem taşımaktadır.

### **1.5. Pankreatik Asinar Hücrelerde Gözlenen Neoplastik Değişimler**

Asinar hücrelerin pankreatik karsinomaya dönüşüm süreçlerindeki olası morfolojik aşamalar araştırılmış olup genel özelliklerini literatürde aşağıdaki gibi özetlemek mümkündür.

#### **1.5.1. Erken asinar hücre değişimleri:**

Pankreatik asinar hücrelerin focal (odaksal) değişimleri (AAHF); çap, hacim karakteristiği ve histolojik görünüş ve boyanma özelliklerine göre bazofilik atipik asinar hücre fokusları veya asidofilik atipik asinar hücre fokusları olarak sınıflandırılırlar. Bunlar, farklı çoğalma kapasitelerine sahip, fenotipik açıdan farklı kümelerdir. Ekzokrin pankreasın asidofilik AAHF'ları, bazofilik AAHF'larından farklı olarak, farklı asinar hücre kümelerinden gelişir (RAO ve ark., 1982). Longnecker'e göre (LONGNECKER, 1984) lezyonların % 1'inden daha az bir kısmı asidofilik fokus olarak gelişir ve fokal



asinar hücre hyperplasia'sı bütün yaşam süresini kapsayan çalışmalarda adenokarsinomaya dönüşecek şekilde gelişebilir.

### **1.5.2. Bazofilik atipikal asinar hücre odakları:**

Rao (RAO ve ark., 1982), bazofilik odakların (odakların) çoğalma kapasitelerinin normal asinar hücrelerdeki gibi olduğunu ve bu odakların, muhtemelen asidofilik lezyonlardan farklı olarak, asinar tümörlerin öncüsü olmadıklarını belirtmiştir. Hematoksilin ve eosin boyalı histolojik kesitlerde bu odakların, sitoplazmalarının artan bazofilik özellikleri nedeni ile çevre hücrelerden farklı küçük bir hipertrofik hücre grubu olarak ayırt edilirler. Boyanma özellikleri nedeni ile, zimojen granüllerinin içeriğinin azalmış olduğu ve granüllü endoplazmik retikulumda bir artış olduğu görülür. Hücreler büyümüş bir bazal nükleus, ile bir nükleolus içerirler ve şekilleri hafifçe düzensiz olabilir (LONGNECKER ve MILLAR, 1990). Ancak bu odakların erken dönemde atipik asinar hücre odaklarına (AAHF) dönüştükleri ve ileri evrelerde sayılarının gittikçe azaldığı öne sürülmüştür. Bu nedenle pankreatik kanser oluşumu bakımından önemli görülmektedirler (RAO ve ark., 1982).

### **1.5.3. Asidofilik atipikal asinar hücre odakları :**

Asidofilik AAHF, pankreasta azaserin uygulamasından bir ay kadar sonra gözlenebilir ve bu lezyonların çoğunluğu, zimojen açısından zengin bir sitoplazma ile oval şekilli, normalden biraz daha büyük, çekirdekçiği belirgin bir bazal nükleusa sahip hücrelerden meydana gelirler. Nüklear pleomorfizm ve mitoz oranı, bu odakların ayırt edici bir diğer karakteristik özelliği olup, bu odaklardaki hücreler normal parenkimal hücrelerden daha küçük olup (MORGAN ve ark., 1986) hücre sayısındaki artışa bağlı olarak, AAHF'ları etraflarındaki parenkimayı hafifçe sıkıştırabilirler.

Azaserine enjekte edilen sıçanların pankreaslarında asidofilik AAHF'ler bazofiliklere göre daha fazla geliştiği ve sayısal oranlarının çok daha fazla olduğu görülmüştür.

#### 1.5.4. Asinar Hücre Adenomasi:

Asinar hücre adenomaları genellikle küresel yada oval, düzgün, belirgin sınırları olan, kolay ayırt edilebilen asinar hücre kitleleri olup, kendilerini çevreleyen parenkimayı hafifçe sıkıştırırlar. İçlerindeki hücreler sıklıkla, az büyümüş, çıkıntılı bir glandular yapı gösterir ve çoğunlukla apikal (uç kısım) sitoplazmada, zimojen granüllerinde bir artış görülür. Bazal konumlu çekirdek normal büyüklükte yada hafif artmış ve polimorfik bir yapı gösteren, nüklear yoğunlaşmalar ve pleomorfizm, mitoz, oranında artış, nükleoluslarda piknosoz ve karyoreksize sıklıkla rastlanılır (LONGNECKER ve MILLAR, 1990). Çapı, 3-7 mm'ye ulaşan ve yüksek düzeyde farklılaşma kapasitesine sahip olan bazı atipik hücre nodülleri (AACN), etraflarındaki pankreas dokusunu sıkıştırarak derecede büyümeleri ve/veya kapsül meydana getirmeleri halinde Longnecker (1987) tarafından adenomalar olarak sınıflandırılmışlardır (LONGNECKER ve MILLAR, 1990). Bazofilik hücre odakları, nodülleri ve adenomaları, sürekli büyüme ve gelişme özelliği gösterirler, ancak çok azının karsinomaya dönüşme potansiyeline sahip olduğu deneysel olarak gösterilmiştir (LONGNECKER, 1987).

#### 1.5.5. Asinar Hücre Karsinoması:

7 mm'den daha büyük tümörler genellikle fazla değişime uğramış, bir dysplasia gösteren histolojik yapılar olup asinar hücre adenokarsinoması, kolayca ayırt edilebileceği gibi, farklı formlarda da olabilirler. Çevresindeki pankreatik yada mezenterik dokuya invazyon yapabilen ve bölgesel yada diğer organlara metastatik yayılımı gösterirler. Adenokarsinoma teşhisine olanak sağlayan diğer özellikler ise belirgin hücresel ve nüklear polimorfizm, aynı tümör içindeki farklı büyüme alanları olarak bilinir. Fibröz kapsüle sahip adenoma benzeri lezyonlar anaplastik bir yapı gösteriyorsa, bunlar lokal karsinoma veya karsinoma *in situ* olarak sınıflandırılırlar. (WOUTERSEN ve ark.,1991).

### **1.5.6. Kanalsı (duct-like) lezyonlar:**

Azaserin uygulanan sıçanların asinar dokularında, kanal benzeri (duct-like) hücreler tarafından bölmelere ayrılan bir kısım lezyon görülebilir. Bu lezyonlar, asinar doku içindeki kanalsı oluşumlar meydana getirirler ve çok sayıda dar lümenli yapıya sahip bu kanallarda asinar hücre kökenli kübital veya prizmatik epitel ile çevrili halde bulunurlar. Epitel çoğunlukla normal bezlere göre hiperplastik bir görünüme sahip olup, bu lezyonlar tipik olarak 1 mm'den küçük çaptadırlar (LONGNECKER ve MILLAR, 1990).

Bir diğer lezyon tipi ise, zimojen granüllerini kaybetmiş kübik yada silindirik epitel hücrelerinden meydana gelmiş tubular duktual kompleksleri olup, bu lezyonlar gerek asidofilik AAHF'den gerekse sistik duktual komplekslerden daha az sayıda gözlenirler (LONGNECKER, 1984). Ultrastruktural çalışmalar, tubular duktual komplekslerdeki hücrelerin sitoplazmalarının az sayıda zimojen granül içerdiğini göstermiştir (BOCKMAN ve ark., 1978). Bu lezyonlar tipik olarak, 1 mm'den daha az bir çapa sahiptirler ve yalnızca bir lobül içerirler. İlk defa DMBA ile meydana getirilmiş pankreatik neoplasia modelinde bu lezyonlar gözlenmişlerdir (DISSIN ve ark., 1975).

### **1.5.7. Kendiliğinden (Spontan) Gelişen Tümörler**

Herhangi bir muamele yapılmamış sıçanlarda ekzokrin orijinli karsinomalara nadir rastlanmakta olup, (EUSTIS ve BOORMAN, 1985) spontan neoplastik değişimlerin görülme sıklığının yaşa bağlı olarak artış gösterdiği bilinmektedir (BOORMAN ve ark., 1987).

## **2. MATERYAL ve YÖNTEM**

### **2.1. Materyal**

#### **2.1.1. Deney Hayvanları**

Bu çalışmada, ağırlıkları 200-300 gr arasında değişen 14 günlük 45 adet Wistar Albino erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar, her grupta 15 adet olmak üzere 3 farklı gruba ayrıldı. Aynı ayrı kafeslerde gruplar halinde bulunan hayvanlar, standart pellet sıçan yemi ve su ile ad libitum olarak beslendi. Biyolojik ritimlerinin düzenli olabilmesi için 12 saat yapay ışık ve 12 saat karanlık uygulandı.

### **2.2. Yöntem**

İki haftalık Wistar Albino ırkı erkek sıçanlardan, kontrol grubuna (Kt- Grup 1) intra peritoneal (i.p.) olarak sadece % 0,9'luk NaCl çözeltisi verilirken, İkinci grup (AzKt- Grup 2) ile üçüncü gruba (AzAsp- Grup3) % 0,9'luk NaCl çözeltisi içerisinde çözünmüş azaserin, üç hafta boyunca haftada tek doz i.p. enjeksiyonları yapıldı. İlk enjeksiyon 90 mg/kg, ikinci ve üçüncü enjeksiyonlar 30 mg/kg vücut ağırlığı esas alınarak yapıldı. 3. grup (AzAsp- Grup 3) sıçanlarının içme sularına 3. aydan itibaren iyice öğütülmüş aspirin (500 mg/3 gün) karıştırılarak hayvanlar tarafından alınmaları sağlanmıştır. Deney süresi 8 ay sürmüştür.

#### **2.2.1. Doku örneklerinin alınması ve değerlendirilmesi**

Deney süresince (8 ay) standart yem ile beslenen sıçanlar deney sonunda diyet eter ile uyutularak dekapite edildiler. Abdominal diseksiyon ile pankreasları bir bütün olarak çıkarıldı. Emici bir kağıt üzerine yayılan pankreasın suyu alındıktan sonra sıçanların her birinin ayrı ayrı pankreasları tartılarak ağırlıkları kaydedildi. Pankreaslar %10'luk formol içerisinde 24 saat süreyle tutularak tespit edildi. Genel doku takibinden sonra dokular yumuşak parafinde bloklandılar ve hazırlanan bloklardan rotary mikrotom (Leica 2125 RT, Germany) ile 5 µm kalınlığında alınan kesitlere hematoxylin ve eozin boyası uygulandı. Hazırlanan preparatlar, Olympus marka BX 50 model araştırma

mikroskobu ile incelendi ve Olympus marka PM10SP model fotoğraf makinesi ile gerekli görülen bölgelerin fotoğrafları çekildi.

### 2.2.2. İstatistiksel Değerlendirme

Azaserin ile aspirin gruplarına ait AAHF alanları, hacimleri ve sayılarının ortalamaları arasındaki farkın  $p < 0,05$  önem derecesine göre istatistiksel olarak anlamlı olup olmadıklarının değerlendirilmesi için Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır (SPSS for windows). Her iki gruba ait verilerin ortalamaları alınarak standart sapmaları hesaplanmıştır.

Kantitatif ölçüm metodu ile elde edilen değerlerin deney grupları arasında nasıl bir değişim gösterdiklerinin saptanması amacıyla Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Buna göre deney gruplarına ait elde edilen istatistiksel değerler ve standart sapmalar tablolar halinde verilmiştir (Çizelge 3.1. ve Çizelge 3.2.).

### 3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

#### 3.1. Araştırma Bulguları

Deney süresince sıçanların sağlıklı oldukları gözlenmiş olup, otopside kabaca çıplak gözle görülebilir herhangi bir tümöre rastlanmamıştır. Ancak yapılan mikroskopik incelemede azaserin ile muamele edilen AzAsp (Grup 3) ve AzKt (Grup 2) grubu sıçanlarda atipik asinar hücre odaklarına (AAHF) rastlanmıştır. Deney süresinin yeterince uzun olmaması, çalışmanın bir pilot çalışma olması nedeniyle sıçanların ekzokrin pankreaslarında atipik hücre nodülleri, adenoma ve karsinomaya rastlanmamıştır.

##### 3.1.1. Vücut Ağırlıkları

Sekiz ay süresince beslenen Kt (Grup 1), AzKt (Grup 2) ve AzAsp (Grup 3) grubu sıçanların vücut ağırlıkları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunamamıştır ( $p<0,05$ ). Ancak, sadece azaserin enjekte edilen sıçanların (AzKt) vücut ağırlıklarının diğer iki gruba göre biraz daha fazla olduğu saptanmıştır (Çizelge 3.1.). Diğer taraftan AzAsp (Grup 3) grubunda ortalama ağırlığın, kontrol (Kt) gruplarına göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

##### 3.1.2. Pankreas Ağırlıkları

Deney gruplarının ortalama pankreas ağırlıkları incelendiğinde, AzKt (Grup 2) grubunun diğer iki gruba göre daha fazla olduğu gözlenmiştir (Çizelge 3.1.). Ancak Kt (Grup 1) AzKt (Grup 2) ve AzAsp (Grup 3) sıçanlarının arasında gözlenen fark istatistiksel olarak önemli bulunamamıştır ( $p<0,05$ ). AzKt (Grup 2) sıçanlarının pankreaslarının diğerlerinden hafifçe ağır olduğu, herhangi bir kimyasalla muamele edilmeyen kontrol grubunun Kt (Grup 1), diğerlerine göre istatistiksel olarak önemli olmayan bir derecede hafif olduğu gözlenmiştir. Ortalama pankreas ağırlıklarının, ortalama vücut ağırlıklarına oranı incelendiğinde gruplar arasındaki farkın önemli olmadığı AzKt (Grup 2) grubunun ortalama değerlerinin, diğerlerinden biraz daha

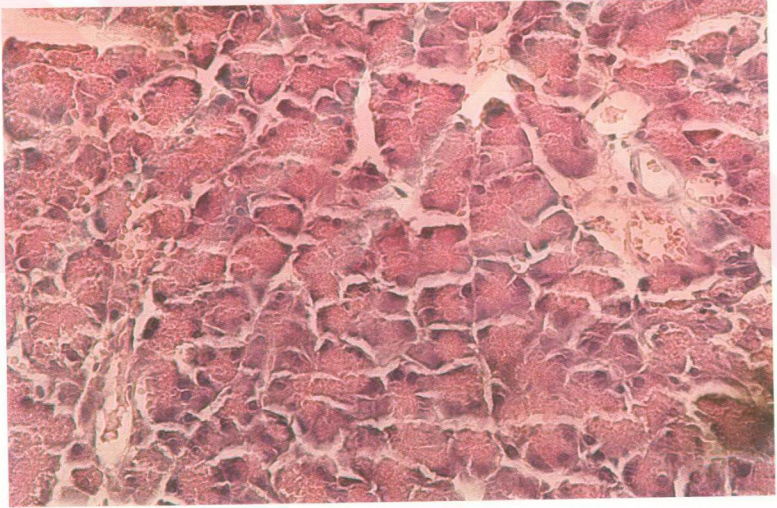


yüksek olduğu gözlenmiştir. Ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ( $p<0,05$ ).

### 3.1.3. Sıçan Pankreaslarının Histopatolojik ve Kantitatif Analizleri

Sekiz aylık deney süresi sonunda dekapitasyon yöntemi ile uyutulan sıçanların pankreaslarının atipik asinar hücre odakları (AAHF) bakımından histolojik ve kantitatif olarak değerlendirilmesinde herhangi bir kimyasalla muamele edilmeyen kontrol grubunda (Grup 1) atipik asinar hücre odaklarına rastlanmamıştır. Ancak azaserin kontrol grubunda (Grup 2) ve azaserine enjekte edilmiş aspirin uygulanmış sıçan grubunda (Grup 3) atipik asinar hücre odaklarına rastlanmıştır. Ayrıca sıçanlarda atipik asinar hücre nodülü, adenoma ve adenokarsinomaya da rastlanmamıştır (Çizelge 3.2.).

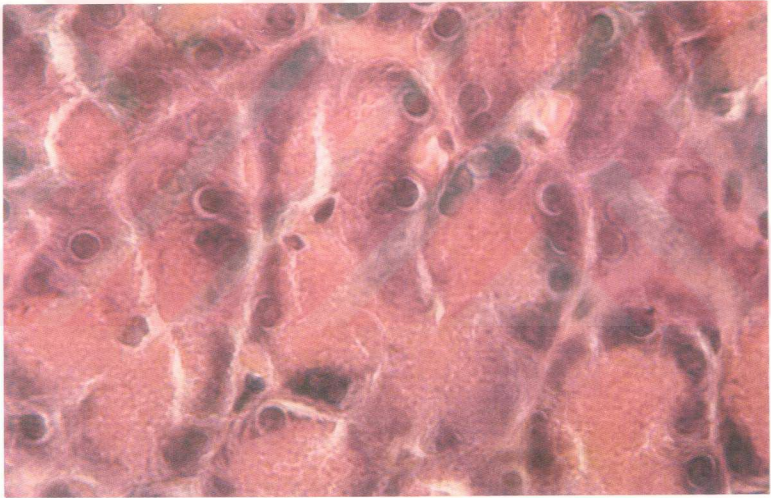
### 3.1.4. Normal Sıçan Pankreası



Şekil 3.1. Herhangi bir kimyasal madde ile muamele edilmemiş kontrol grubu sıçanlarına ait normal bir pankreasın, yer yer loblarla bölünmüş asinar salgı hücreleri ve bu hücrelerin salgılarını boşalttıkları kanalcıklar (X600).

Işık mikroskopunda normal sıçan pankreasının görüntüsü Şekil 3.1.'de verilmiş olup, salgı bezi özelliğine sahip pankreasın yer yer loblarla bölünmüş halde bulunduğu saptanmıştır. Ekzokrin pankreasın asinar hücrelerden meydana geldiği ve bu salgı hücrelerinin kanalcık ve kanallarla salgılarını boşalttıkları bilinmektedir. Asinar hücrelerin yapılarında fazla miktarda zimogen granülü ihtiva etmeleri nedeniyle eozinofilik boyanma yeteneği gösterdikleri, buna karşılık hücrelerin kenar kısımlarının çoğunlukla bazofilik boyanma özelliği gösterdikleri saptanmıştır. Genel özellik olarak yuvarlak bir çekirdek, belirgin kromatin ve nukleoluslu asinar hücrelerin bazal bölgesinde yerleştikleri görülmüştür (Şekil 3.2.).

Asinar hücrelerin kanal sistemi ile salgılarını boşalttıkları ve az miktarda eozinofilik boyanma özelliği gösterdikleri gözlenmiştir.



Şekil 3.2. Herhangi bir kimyasal madde ile muamele edilmemiş kontrol grubu sıçanlarına ait pankreas asinar hücreleri (x1330).

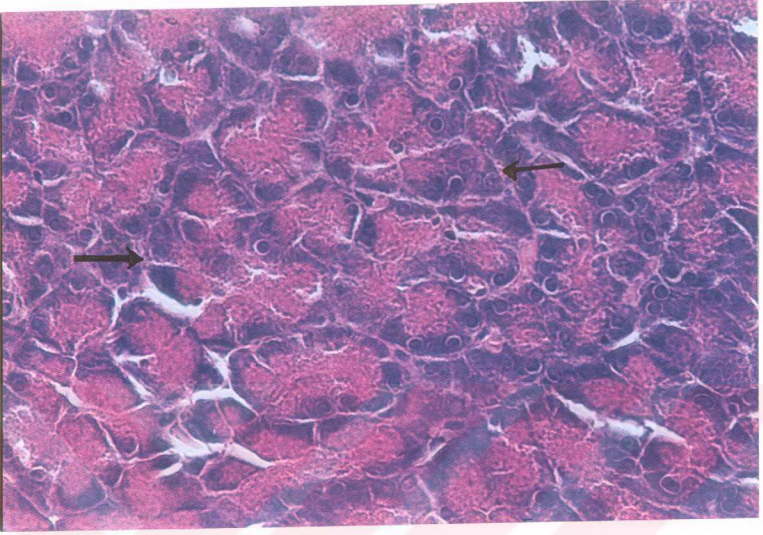


### 3.1.5. Atipik Asinar Hücre Fokusları (AAHF) ve Bunların Kantitatif Analizleri

Işık mikroskobu incelemelerinde atipik asinar hücre fokuslarının fenotipik olarak çevrelerinde bulunan normal asinar hücrelere göre hipertrofik özelliğe sahip oldukları, sitoplazmik zimogen içeriklerinin daha fazla olduğu ve hücrelerin asidofilik özelliklerinin arttığı gözlenmiştir. AAHF'larının diğer hücrelere göre daha geniş, bazofilik boyanma özellikleri artmış, pleomorfik özellikteki çekirdeklerle karakterize edildikleri gözlenmiştir (Şekil 3.3.).

Kantitatif olarak pankreastaki atipik asinar hücrelerin özelliklerinin saptanması amacıyla matematiksel bir formül uygulanmış olup (PTSDC; Planar To Spatial Data Converter by Anthony FLAKS, 1988), atipik asinar hücre fokusları için elde edilen ortalama değerler Çizelge 3.2.'de gösterilmiştir.

Atipik asinar hücre fokusları (AAHF) herhangi bir kimyasalla muamele edilmemiş kontrol grubu sıçanlar (Kt Grup 1) hariç diğer gruplarda gözlenmiş olup, eozinofilik bir görüntüye sahip bu fokusların Şekil 3.3.'de görüldüğü gibi çoğunlukla normal asinar hücrelere göre genişlemiş bir çekirdek yapısına sahip oldukları, çevrelerindeki hücre gruplarından yoğun şekilde asidofilik boyanma özelliği ile ayrıldıkları görülmektedir (Şekil 3.3.). Daire şeklinde kapsülüz bir görüntüye sahip olan atipik asinar hücre fokuslarında (AAHF) Şekil 3.3.'de görülmekte olup, çoğunlukla bazal bölgede yerleşik halde bulunan çekirdek, normal büyüklükte yada kısmen genişlemiş özellikte gözlenmiştir (Şekil 3.4.).

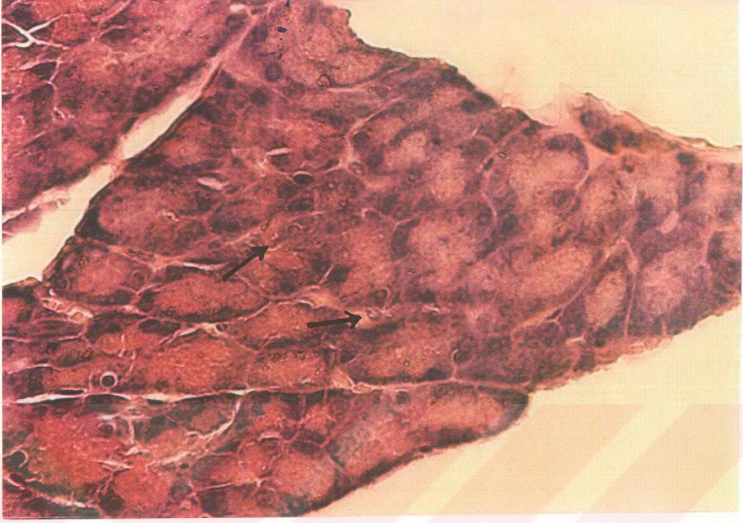


Şekil 3.3. Çevrelerindeki hücre gruplarından yoğun şekilde asidofilik boyanma özelliği ile ayrılan ve daire şeklinde kapsülsüz bir görünüme sahip olan atipik asinar hücre foku (AAHF) (x630).

Artan zimogen granül sayısı ve solgun görünüş nedeniyle atipik hücre odakları, çevrelerindeki normal asinar hücrelerden farklı bir görünüm kazanırlar (Şekil 3.5).



Şekil 3.4. Kısmen daire şeklinde kapsülsüz bir görünüme sahip atipik asinar hücre fokusu (AAHF) görülmekte olup, çoğunlukla bazal bölgede yerleşik halde bulunan çekirdek, normal büyüklükte yada kısmen genişlemiş özelliindedir (x630).

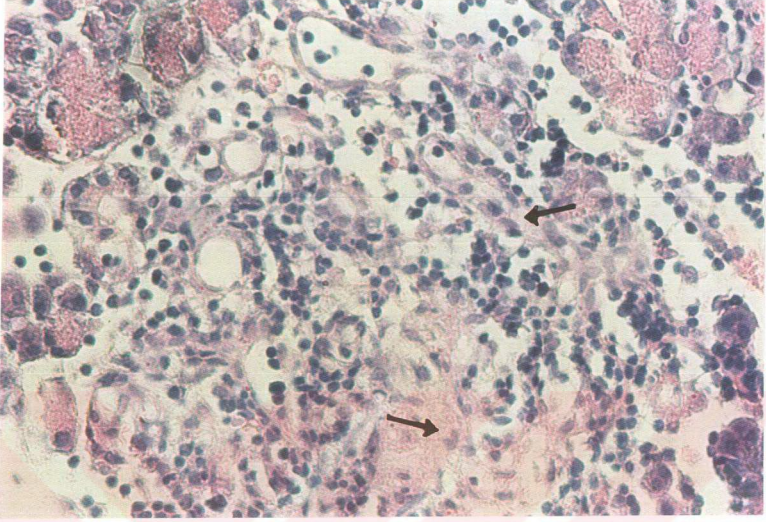


Şekil 3.5. Artan zimogen granül sayısı ve solgun görünüş ile çevrelerindeki normal asinar hücrelerden farklı bir görünüş özelliğini kazanmış fokus (AAHF) yapısı (x630).

### 3.1.6. Kanalsı Yapılar

AzKt (Grup 2) ve AzAsp (Grup 3) sıçanlarının ekzokrin pankreaslarında kanalsı yapılar gözlenmiş olup, bunların farklı büyüklükte oldukları görülmektedir (Şekil 3.6.). Bu yapıların kuvvetli şekilde eozinofilik boyanma özelliğine sahip hücrelerden meydana geldikleri ve genişleyen kanal sistemlerinin yakın çevresinde buldukları gözlenmiş olup, kanalsı yapıların etrafında çoğunlukla kübik veya prizmatik özellikte hücrelerin yer aldığı görülmektedir. Kanalların iç kısımlarında asinar özellikte materyallerin bulunduğu (Şekil 3.6.) çevrelerindeki asinar hücrelerin ise normal biçimde olduğu görülmektedir.





Şekil 3.6. AzKt (Grup 2) ve AzAsp (Grup 3) grubu sıçanlarının ekzokrin pankreaslarında farklı büyüklükte kanalsı yapılar (x625), içlerinde gözlenen asinar özellikteki materyal (ok).

### 3.1.7. Kantitatif Analiz

Sekiz aylık deney süresi sonucunda herhangi bir kimyasalla muamele edilmeyen kontrol grubu hariç (Kt- Grup 1) diğer tüm grupların (Grup 2 ve Grup 3) pankreaslarında farklı oranlarda atipik asinar hücre odakları bulundu (Çizelge 3.2.). AzKt grubu (Grup 2), AzAsp (Grup 3) ile karşılaştırıldığında, AzAsp (Grup 3) sıçanlarının ortalama pankreasta bulunan AAHF sayısında (24,098 vs 61,290), AAHF'in ortalama büyüklüğünün pankreas büyüklüğüne oranında (0,675 vs 1,650),  $\text{mm}^2$ 'ye düşen AAHF sayısında (0,741 vs 1,764),  $\text{mm}^3$ 'e düşen AAHF sayısında (4,853 vs 6,742), ortalama fokus çaplarında (0,152 vs 0,162), ortalama fokus büyüklüğünde (0,0014 vs 0,0015) azalmaların görüldüğü saptanmıştır. AzAsp (Grup 3) ile AzKt (Grup

2) arasındaki fark, pankreasta bulunan AAHF sayısı haricinde önemli bulunmuştur  $p<0,05$  (Çizelge 3.2.).



Çizelge 3.1. Sekiz ay süresince herhangi bir kimyasal madde ile muamele edilmemiş kontrol grubu (Kt) (Grup1) ile yalnızca azaserin enjekte edilmiş (AzKt) (Grup 2) ve azaserin enjekte edilip aspirinle muamele edilmiş (AzAsp) (Grup 3) sıçanların ortalama vücut ve pankreas ağırlıkları ile ortalama pankreas ağırlığının, vücut ağırlığına oranı (Ortalama  $\pm$  Standart Sapma).  
p<0,05

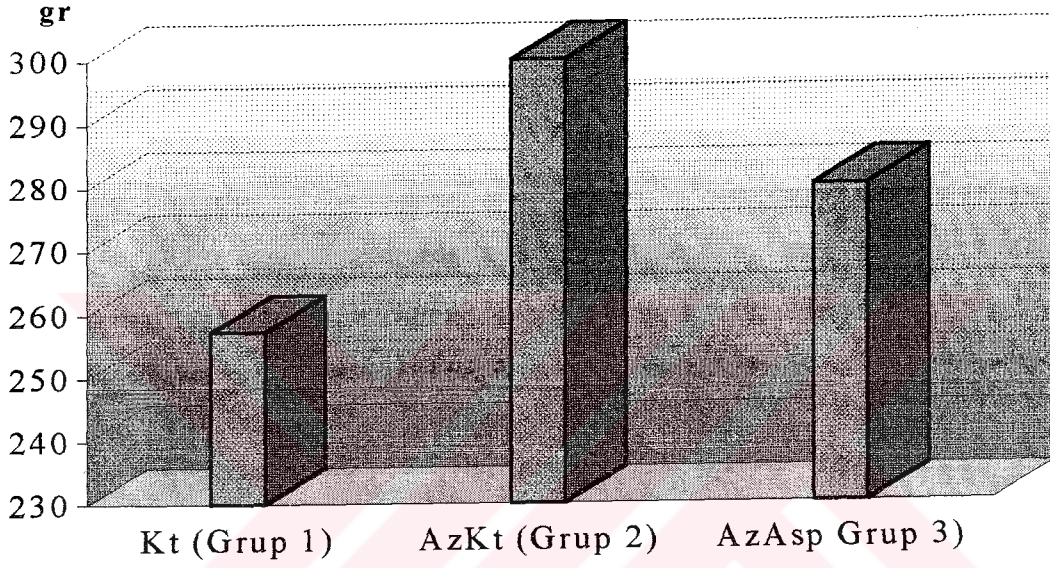
GRUPLAR	Kontrol (Kt-Grup 1)	AzKt (Grup 2)	AzAsp (Grup3)
Sıçan sayısı	15	15	15
Vücut Ağırlıkları (g)	257,25 $\pm$ 12,24	300 $\pm$ 13,22	280 $\pm$ 15,64
Pankreas Ağırlıkları (g)	0,4630 $\pm$ 0,02	0,5595 $\pm$ 0,09	0,5138 $\pm$ 0,05
Pankreasın Vücut ağırlığına Oranı %	0,180 $\pm$ 0,006	0,186 $\pm$ 0,020	0,183 $\pm$ 0,012



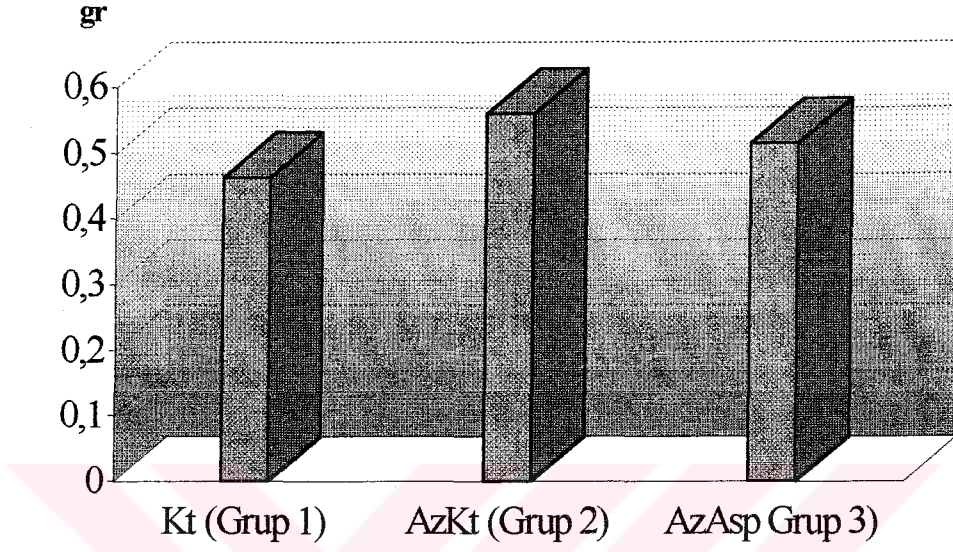
Çizelge 3.2. Aspirinin, azaserin enjeksiyonu ile meydana getirilmiş AAHF'leri üzerine inhibisyon etkisinin karşılaştırılması  
(Ortalama değer  $\pm$  standart sapma) \* =  $p < 0,05$

GRUPLAR	Kontrol (Grup 1)	AzKı (Grup 2)	AzAsp (Grup 3)
Sıçan sayısı	15	15	15
mm <sup>2</sup> 'ye düşen AAHF	0	1,7640 $\pm$ 0,602	0,7414 $\pm$ 0,315 *vs = AzAsp
mm <sup>3</sup> 'e düşen AAHF	0	6,7422 $\pm$ 4,409	4,8533 $\pm$ 2,021 *vs = AzAsp
Pankreastaki ortalama AAHF sayısı	0	61,29 $\pm$ 1,5365	24,098 $\pm$ 0,741
AAHF büyüklüğünün tüm pankreas büyüklüğüne % oranı	0	1,650 $\pm$ 0,625	0,6752 $\pm$ 0,236 *vs = AzAsp
Ortalama fokus çapları (mm)	0	0,1620 $\pm$ 0,003	0,1527 $\pm$ 0,004 *vs = AzAsp
Ortalama fokus büyüklüğü (mm <sup>3</sup> )	0	0,0015 $\pm$ 0,0006	0,0014 $\pm$ 0,0003 *vs = AzAsp

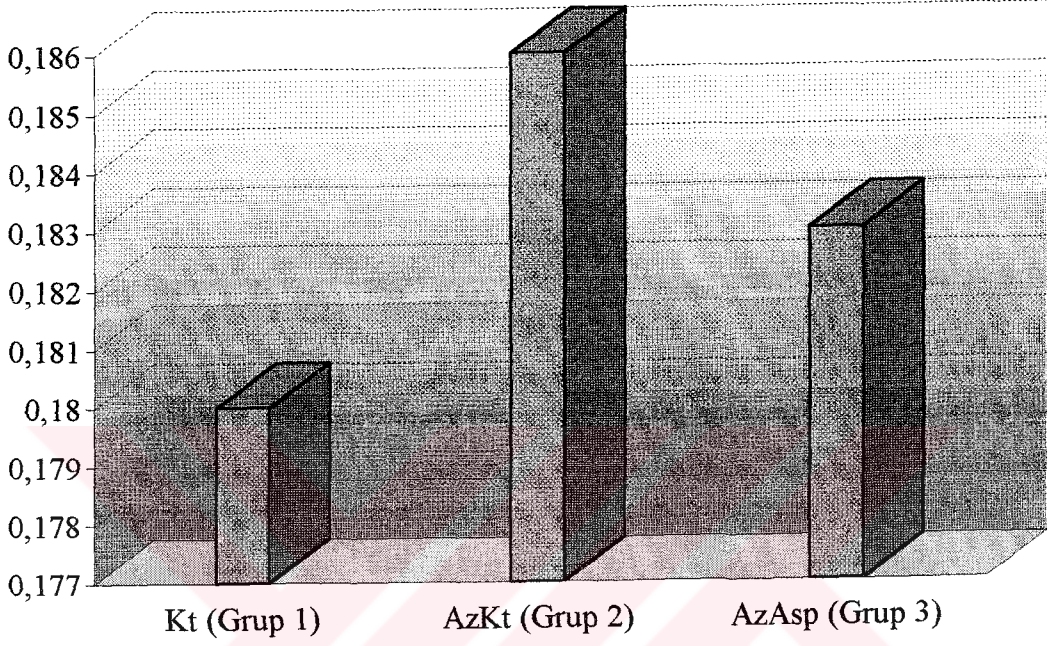




Şekil 3.7. Herhangi bir kimyasalla muamele edilmemiş kontrol Kt grubu (Grup 1), yalnızca azaserin enjeksiyonu yapılmış AzKt grubu (Grup 2) ile azaserin enjeksiyonu yapılmış ve içme sularına aspirin ilave edilen grup AzAsp (Grup 3) sıçanlarına ait ortalama vücut ağırlıkları (gr).

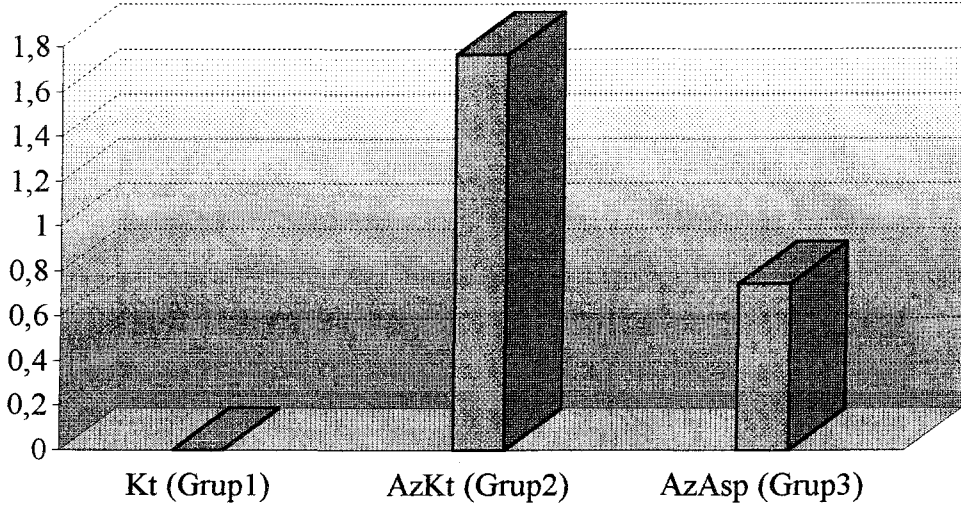


Şekil 3.8. Herhangi bir kimyasalla muamele edilmemiş kontrol Kt grubu (Grup 1), yalnızca azaserin enjeksiyonu yapılmış AzKt grubu (Grup 2) ile azaserin enjeksiyonu yapılmış ve içme sularına aspirin ilave edilen grup AzAsp (Grup 3) sıçanlarına ait ortalama pankreas ağırlıkları (gr).

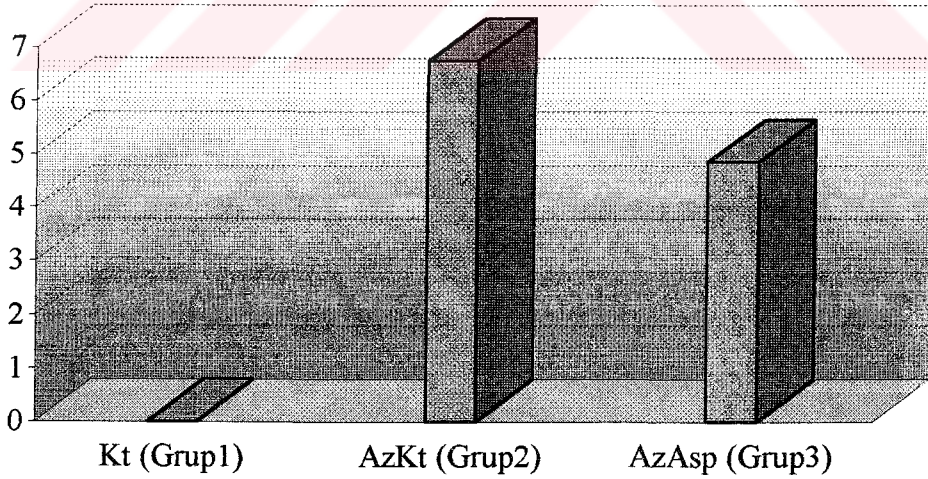


Şekil 3.9. Kt (Grup 1), AzKt (Grup 2) ve AzAsp (Grup 3) sıçanlarının ortalama pankreas ağırlıklarının vücut ağırlığına oranları (%).

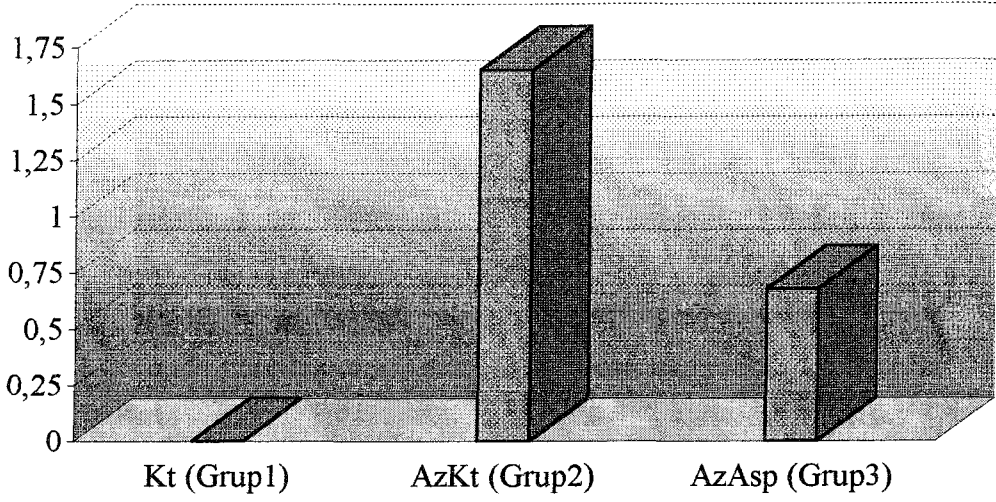




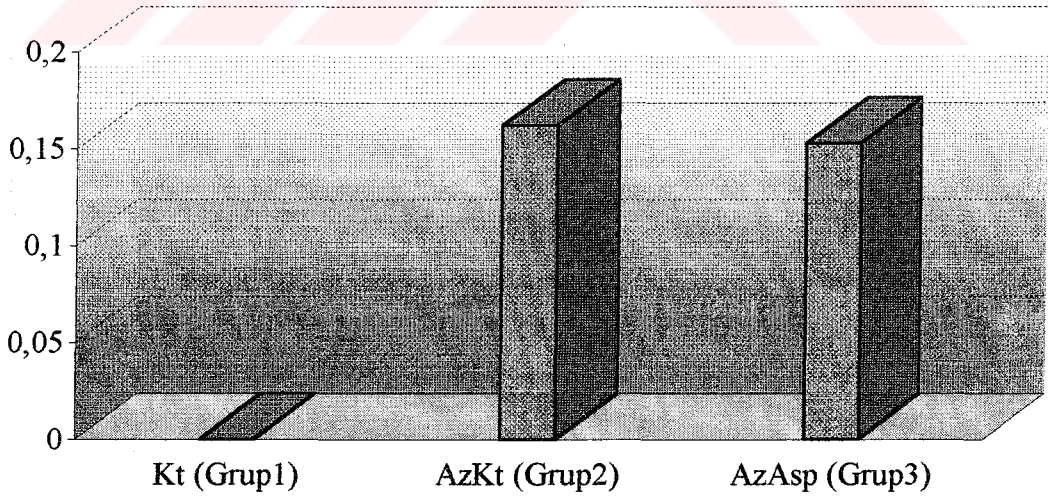
Şekil 3.10. Herhangi bir kimyasal madde uygulanmamış kontrol grubu (Kt- Grup 1), sadece azaserin ile muamele edilmiş AzKt grubu (Grup 2) ve azaserin ile muamele edilip aspirin verilen AzAsp grubu sıçan pankreaslarında mm<sup>2</sup>'ye düşen AAHF sayıları.



Şekil 3.11. Herhangi bir kimyasal madde uygulanmamış kontrol grubu (Kt- Grup 1), sadece azaserin ile muamele edilmiş AzKt grubu (Grup 2) ve azaserin ile muamele edilip aspirin verilen AzAsp grubu sıçan pankreaslarında mm<sup>3</sup>'e düşen AAHF sayıları.

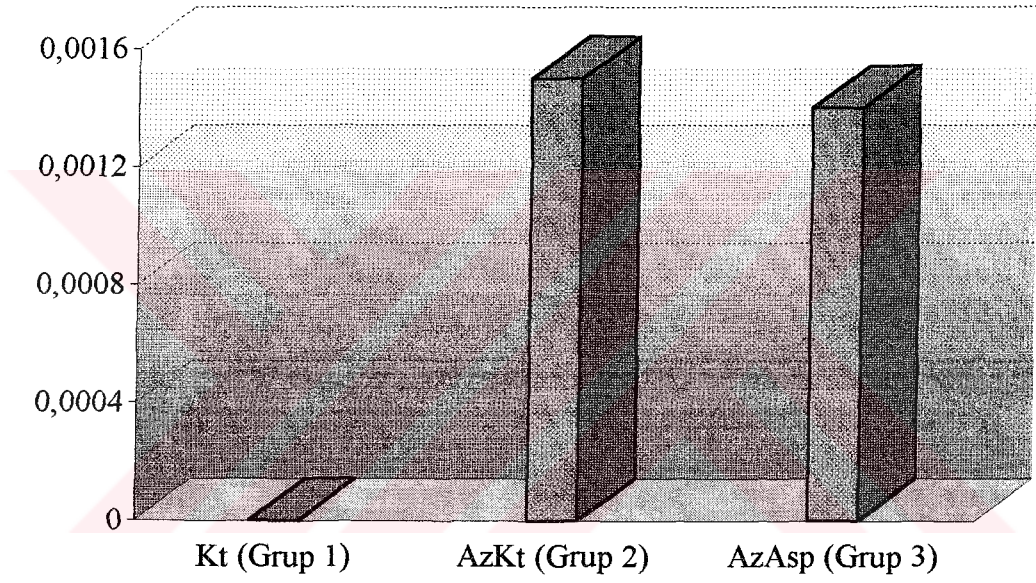


Şekil 3.12. Herhangi bir kimyasal madde uygulanmamış kontrol grubu (Kt- Grup 1), sadece azaserin ile muamele edilmiş AzKt grubu (Grup 2) ve azaserin ile muamele edilip aspirin verilen AzAsp grubu sıçan pankreaslarında AAHF büyüklüklerinin tüm pankreas büyüklüklerine % oranı.



Şekil 3.13. Herhangi bir kimyasal madde uygulanmamış kontrol grubu (Kt- Grup 1), sadece azaserin ile muamele edilmiş AzKt grubu (Grup 2) ve azaserin ile muamele edilip aspirin verilen AzAsp grubu sıçan pankreaslarında ortalama fokus çapları.





Şekil 3.14. Herhangi bir kimyasal madde uygulanmamış kontrol grubu (Kt- Grup 1), sadece azaserin ile muamele edilmiş AzKt grubu (Grup 2) ve azaserin ile muamele edilip aspirin verilen AzAsp grubu sıçan pankreaslarında ortalama fokus büyüklükleri (mm<sup>3</sup>).



### 3.2. Tartışma

Beslenme özelliklerinin insanda kanser oluşumu ile yakından ilgili olduğu öteden beri bilinmekte olup, buna bağlı olarak pankreas kanserinin meydana geliş oranında gelişmiş ülkelerde hızlı bir artış olduğu bilinmektedir (DOLL & PETO, 1981). Ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde yaygın bir hastalık halinde olan kolorektal kanser ve pankreas kanserinin, beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzının modifiye edilmesi ile önlenmesi mümkün görünmektedir. Yapılan bazı çalışmalar steroid olmayan (non-steroid) bir kısım anti-inflammatuar ajanların (NSAIDs) ve aspirinin kolorektal kanseri ve muhtemelen ekzokrin pankreas kanserini inhibe edebileceğini göstermektedir (GIOVANNUCCI, 1999).

İlk olarak 1998'de Kune ve ark. (1998) aspirin kullanımının kolorektal kanser riskini azalttığı yönünde bulgular elde etmişler ve daha sonra yapılan diğer bir çalışmada (THUN ve ark., 1991) ise aspirin kullananlarda kolorektal kanserinde ölüm oranının kullanmayanlara göre daha az olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar sonraki çalışmalarla desteklenmiştir (FREEDMAN ve ark., 1998; SCHREINEMACHERS, ve ark. 1994) . Tüm bulgular aspirinin ve diğer NSAID'lerin düzenli olarak kullanılmasının kalın barsak kanserini azaltıcı etkisi olabileceğini destekler nitelikte olup, epidemiyolojik çalışmalar on veya daha fazla yıl aspirin kullanımının kolorektal kanser riskinin azaltılabileceğini ortaya koymaktadır. Epidemiyolojik bulgulara bağlı olarak yapılan hayvan deneylerinde siklooksigenaz (Cyclooxygenase) enzimini inhibe edici özelliği olduğu bilinen indomethacin (OSHIMA ve ark. 1996) ve piroxicam'ın (REDDY ve ark. 1987) deneysel olarak meydana getirilmiş hayvan tümörlerinde inhibe edici özelliklerinin olduğu gösterilmiştir.

Aynı şekilde aspirinin (REDDY ve ark., 1993) siklooksigenazlar üzerinde inhibe edici etkisi olduğu gösterilmiş olup, bir diğer çalışmada (BARNES ve ark., 1998), farelere verilen yüksek dozdaki aspirinin tümör gelişimini önleyebileceğini gösterilmiştir (günlük 20,325 mg). Aspirin ve benzeri anti-inflammatuar ilaçların etki mekanizmalarının geri dönüşümü olmayan bir biçimde siklooksigenaz (COX) aktivitesini inhibe etmek ve bu yolla prostaglandin sentezinin baskılanması şeklinde olduğu bilinmektedir (TAKETO, 1998). COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki alt gruba ayrılan COX enzim grubunda ve COX-1'in çoğunlukla dokularda ana unsur olarak bulunduğu ve homostatik düzenlemeler için devamlı öncü prostaglandin üretiminden

sorumlu olduğu bilinmektedir. Bunun aksine COX-2'nin ise mitojenik aktivite, büyüme faktörleri, sitokinazlar ve tümör uyarıcıları (promotion) tarafından uyarıldığı bu nedenle COX-2 enziminin tümör gelişimi ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Normalde dokularda yüksek oranda bulunmamasına rağmen, barsakta neoplastik hücrelerde yüksek oranda buldukları gösterilmiştir (TAKETO, 1998). Farelerde yapılan çalışmalarda mutasyonla ilgili genin (*min*) mutasyona uğratılmasının barsaktaki neoplastik yapıların önemli derecede azalmasına neden olduğu gösterilmiştir (OSHIMA ve ark., 1996). COX-2 aktivitesi üzerinde etkili, diğer benzeri etki gösterdikleri saptanmıştır (TAKETO, 1998).

Tüm bu bulgular aspirin ve NSAID'lerin neoplastik hücrelerde prostaglandin sentezinin azaltıcı yönde etki gösterdiğini ortaya koymakta olup, ayrıca yapılan bir diğer çalışmada aspirinin fosfolipaz aktivitesini inhibe ettiğini göstermiştir (BOMALASKI ve ark., 1986). Bu da hücreler arası haberleşme mekanizmasının aspirin ve benzeri maddeler tarafından inhibe edildiğini ortaya koymaktadır.

Aspirinin kolorektal kanseri azaltıcı etkisinin bilinen özelliği yanında pankreas kanserini önleyici özelliğinin de olabileceği öne sürülmüştür (ANDERSON ve ark., 2002). Özellikle romatizma hastalığı nedeniyle devamlı aspirin alan hastalar üzerinde yapılan çalışmalar NSAID kullananlarda pankreas kanseri riskinin daha az olduğunu göstermiş olup, haftada 2-5 tablet alan kadın hastalarda almayanlara göre % 50 daha az pankreas kanseri riski gözlenmiştir. Daha önce kolon kanseri ile yapılan deneysel çalışmalar ve epidemiyolojik gözlemler histolojik olarak aynı orijine sahip pankreasta da aspirinin neoplastik gelişmeleri önleyici etkisi olabileceği ihtimalini düşündürmektedir.

Bu nedenle daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde iyi bilinen azaserin-sıçan modelini kullanarak, aspirinin neoplastik değişime uğramış pankreatik asinar hücrelerde meydana getirilen atipik asinar hücre fokusu (AAHF) gelişiminin aspirin kullanımı ile inhibe edilip edilmeyeceği çalışmanın ana amacı olarak belirlenmiştir.

Yapılan çalışmada sıçanların içme suyuna 500mg'lık aspirin tabletleri iyice öğütülerek ilave edilmiş olup (500 mg/3 gün), deney süresince sıçanlarda azaserin enjeksiyonu sonucu meydana getirilen atipik asinar hücre fokuslarının (AAHF) morfolojik özellikleri ve bu fokusların kantitatif özellikleri incelenmiştir.

Azaserin-sıçan modelinde azaserin enjeksiyonunun bitiminden itibaren bir aylık bir sürede AAHF'ların mikroskopta tanınmasının mümkün olduğu bilinmekle birlikte (LONGNECKER ve CRAWFORD, 1974), iki aylık bir sürenin AAHF'ların mikroskopik incelenebilmesi için uygun olduğu bilinmektedir (LONGNECKER ve CURPHEY, 1975).

Azaserin enjeksiyonunun besin alınımı, büyüme oranı ve genel vücut ağırlığı artışına önemli bir etkisinin olmadığı daha önce gösterilmiş olup (ROEBUCK ve ark., 1981), bu çalışmada herhangi bir kimyasalla muamele edilmemiş kontrol grubunun (Kt-grup 1), azaserin enjekte edilmiş sıçanların (grup 2) ve azaserin enjekte edilmiş aspirin verilmiş sıçanların (grup 3) ortalama vücut ve pankreas ağırlıkları arasında istatistiksel bir fark bulunamamıştır ( $p<0,05$ ). Bu daha önceki çalışmaları doğrular niteliktedir (ROEBUCK ve ark., 1981).

Atipik asinar hücre odakları (AAHF), daha önce yapılan çalışmalarda yaşlı sıçanlarda oldukça düşük miktarda görülmüş olup bunun herhangi bir kimyasal maddeye bağlı olmadan, kendiliğinden (spontan) meydana geldiği öne sürülmüştür (LONGNECKER ve ark., 1977). Ancak erken dönemlerde nadiren AAHF'larının görüldüğü veya hiç görülmediği bilinmektedir. Sekiz aylık bir zaman dilimi sıçanlar için erken bir dönem olarak kabul edilebilir. Bu nedenle bu araştırmada kontrol sıçanlarında herhangi bir AAHF' na rastlanmaması beklenen bir sonuç olarak kabul edilebilir.

Bu çalışmada gözlenen AAHF'larının zimogen bakımından zengin bir sitoplazmaya sahip oldukları, nükleuslarının oval veya yuvarlak şekilli olarak bazal bölgede buldukları, kısmi olarak çekirdeklerinde pleomorfizmin görüldüğü saptanmış olup çoğunlukla, etraflarında bulunan asinar hücreler tarafından sarılmış, belirgin bir fokus olarak gözlenmişlerdir. AAHF'ların bu yapısı daha önce yapılan çalışmalarla AAHF'ların histolojik yapıları uyumlu bulunmuştur.

Zamana bağlı olarak ortalama AAHF çaplarının uygulanan uyarıcı/inhibe edici kimyasal maddelerle arttığı veya azaldığı öne sürülmüştür (Roebuck ve ark., 1984). Ancak mevcut çalışmada hayvanların bir defada öldürülmesi bu durumun incelenmesine olanak vermemiştir. Uzun süreli (18-24 ay) benzeri şekilde yapılacak bir deneyin aspirinin AAHF'larının büyüklüklerinin değişimini nasıl etkilediği hakkında genel bir

fikir verebilir. Pilot bir çalışma olarak düzenlenen bu araştırmanın bu koşullarda yeniden uzun süreli olarak yapılması daha detaylı bilgi verebilir.

AzAsp (Grup 3) sıçanlarının ortalama kantitatif değerlerinin AzKt (Grup 2) sıçanlarının pankreaslarındaki AAHF yükünden az olması aspirinin kolon kanserine benzer bir şekilde neoplastik gelişimleri inhibe edici etkiye sahip olduğunu ortaya koyabilir. AzAsp (Grup 3) sıçanlarının tüm parametrelerinin AzKt (Grup 2) sıçanlarına göre daha az olması ve sadece pankreasta bulunan AAHF sayısına ait veriler dışında tüm değerler arasındaki farkı istatistiksel olarak  $p < 0,05$  seviyesinde önemli bulunması, aspirinin kolon kanseri riskini azaltmasının yanında pankreasta da benzeri etkiye sahip olduğunu ortaya koyabilir. Ancak sınırlı bir hayvan sayısı ile uzun olmayan bir zaman diliminde gerçekleşen bu çalışmanın daha fazla sayıda hayvanla ve daha uzun süreli deneysel protokollerde sınanması yararlı olacaktır.

Siklooksijenaz enzimlerinin ekzokrin pankreasta nasıl çalıştıkları ile ilgili detaylı literatür bilgisi bulunmamakla beraber, kolorektal sistemdekine benzer özellik gösterdiği düşünülmektedir (SHIFF ve ark., 2003).

Buna göre COX enzimleri arakhidonik asitten prostaglandin (PG)<sub>2</sub> yapılmasını katalizlemekte olup, PGH<sub>2</sub> daha sonra prostaglandinlere ve trombokinaza metabolize edilmektedir. Bu moleküllerinde ateş ve ağrıyı tetiklediği öne sürülmektedir. Kalıtsal FAP (Familial Adenomatous Polyposis) Sendromlu hastalar kolorektal adenoma riskine sahip olup, sulindac ve celecoxib gibi COX-2 inhibitörlerinin adenomatus poliplerinin sayısı ve büyüklüğünde azalmaya neden olduğu saptanmıştır (STEINBACH ve ark., 2000). COX-2 kanser oluşumu ve diğer bir kısım patojenik durumlarda en fazla etkili olan siklooksijenaz olup NSAID'lerin COX-2'yi inhibe ederek neoplastik gelişmeleri azalttığı düşünülmektedir. COX-2'nin ateşin yükselmesine neden olduğu, neoplastik değişimleri hızlandırdığı bilinmekte olup (XU, 2002), özellikle kanserojen maddeleri aktivite ettikleri öne sürülmektedir. Ancak COX-2'nin nasıl çalıştığı kesin olarak bilinmemektedir (COUSSENS ve WERB, 2002). Prostaglandinler, özellikle PGE<sub>2</sub>'nin hücrelerin proliferasyonları üzerinde etkili olduğu, NSAID'lerin ise kolorektal bölgede proliferasyonu azalttıkları düşünülmektedir. Martin ve ark. (MARTIN ve ark., 2002) düzenli olarak NSAID kullanımının adenoma gelişimini kolonda azalttığını, ancak proliferasyon üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını öne sürmüşlerdir.

Elde edilen bulguların bir kısmı neoplastik gelişimlerin NSAID'ler tarafından inhibe edilmesinin angiogenesizin (damarlanma) azaltılması ile ilgili olabileceğini ortaya koymaktadır (TOSETTI ve ark., 2002). Vaskular endotelial gelişme faktörü (VEGF), esas fibroblast gelişme faktörü (bFGF), interleukin-8, transfer edici gelişme faktörü- $\alpha$  ve COX kökenli PGE<sub>2</sub> ve PGL<sub>2</sub> inflamasyonda önemli rol oynamakta olup, NSAID'lerin bunların biri veya birkaçı üzerinde etkili oldukları sanılmaktadır (SHIFF ve ark., 2003).



#### 4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak , bu çalışmada elde edilen bulgular aspirinin uzun süreli rutin kullanımının ekzokrin pankreasta azaserin enjeksiyonu ile meydana getirilen ve adenoma ile adenokarsinomasının öncü odakları olduğu gösterilen ( ÖZTAŞ, 1993) AAHF'ları inhibe ettiğini öne sürmek mümkündür. Bu konuda daha detaylı ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmakta olup, pilot bir çalışma olarak tasarlanan bu çalışmanın daha detaylı çalışılmasının konunun daha iyi anlaşılmasında yararlı olacağı sonucuna ulaşmak mümkündür.





## KAYNAKLAR

- ANDERSON K.E., JOHNSON T.W., LAZOVICH D., FOLSOM A.R. (2002) **Association between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the incidence of pancreatic cancer.** J. Nat. Cancer Inst;94:1168-71.
- ANONYMOUS (2003) [www.bayeraspirin.com/press/factsheets/aspirin\\_history.pdf](http://www.bayeraspirin.com/press/factsheets/aspirin_history.pdf)
- BARNES C.J., LEE M. (1998) **Chemo-prevention of spontaneous intestinal adenomas the adenomatus polyposis coli *Min* mouse model with aspirin.** Gastroenterology,114 :873-7.
- BOCKMAN D.E., BLACK O.,JR., MILLS L.R. & WEBSTER P.D. (1978) **Origin of tubular complexes developing during induction of pancreatic adenocarcinoma by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene.** Am. J. Pathol. 90, 645-658.
- BOMALASKI J.S., HIRATA F., CLARK M.A. (1986) **Aspirin inhibits phospholipase C.** Biochem. Biophys. Res. Commun.; 139 : 115-21.
- BOORMAN G.A., BANAS D.A., EUSTIS S.L. & HASEMAN J.K. (1987) **Proliferative exocrine pancreatic lesions in rats. The effect of sample size on the incidence of lesions.** Toxicol. Pathol. 15, 451-456.
- COUSSENS L.M. WERB Z (2002) **Inflammation nd cancer.** Nature, 420:860-867
- CUBILLA A.L., FITZGERALD P.J. (1975) **Morphological patterns of primary nonendocrine human pancreas carcinoma.** Cancer Res.. 35, 2234-2248
- DISSIN J., MILLS L.R., MAINS D.L., BLACK O. & WEBSTER P.D. (1975) **Experimental induction of pancreatic adenocarcinoma in rats.** J. Nat. Cancer Ins. 55,857-864.
- DOLL R and PETO R (1981) **The causes of cancer: Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today.** J Natl Cancer Inst 66:1191-1308,.
- ELDER, D.J.E., HALTON, D.E., HAGUE, A. & PARASKEVA, C. (1997) **Induction of apoptotic cell death in human colorectal carcinoma cell lines by a cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drug: independence from cyclooxygenase-2 protein expression.** Clin. Cancer Res. 3, 1679-1683.
- EUSTIS S.L. & BOORMAN G.A. (1985) **Proliferative lesions of the exocrine pancreas: relationship to corn oil gavage in the National Toxicology Program.** J. Nat. Cancer Inst. 75, 1067-1073.
- EWING J. (1919) **Neoplastic Diseases.** Philadelphia: W.B. Saunders,.
- EWING J. (1940) **Neoplastic Diseases.** Philadelphia & London: W.B. Saunders Co.,.
- FREEDMAN A. N., MICHALEK A. M., WEISS H. A., ZHANG Z. F., MARSHALL J. R., METTLIN C. J. (1998) **Aspirin use and p53 expression in colorectal cancer.** Cancer Detect. Prev.; 22: 213-8.
- GIOVANNUCCI, E. (1999) **The prevention of colorectal cancer by aspirin use.** Biomed. & Pharmacother. 53; 303-8.
- GRMEK M.D. (1975) **La paleopathologie des tumours osseuses malignes. Proposition d'une classification a l'usage l'osteo-archeologie, revue des exemples publics et presentation de deux cas inedits.** Hist. Sci. Med., 9, 21-50.

- HAYASHI Y. & HASEGAVA T. (1971) **Experimental pancreatic tumour in rats after intravenous injection of 4-hydroxyaminoquinoline 1-oxide.** *Gann.*62, 329-330.
- IARC (1990) **Cancer: Occurrence, causes and control.** Lyon,: IARC Scientific Publications, No: 100. pp. 1-352.
- KAWAMORI T. (1998) **Chemopreventive activity of celecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, against colon carcinogenesis.** *Cancer Res*, 58, 409-412,.
- KUNE G. A., KUNE S., WATSON L.F. (1988) **Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations, and medications: case control results from the Melbourne colorectal study.** *Cancer Res*;48 : 4399-404.
- LANGMAN M. & BOYLE P. (1998) **Chemoprevention of colorectal cancer.** *Gut*;**43(4):578-85.**
- LILJA H.S., HYDE E., LONGNECKER D.S. & YAGER J.D.,JR. (1977) **DNA damage and repair in rat tissues following administration of azaserine.** *Cancer Res.* 37,3927-3931.
- LHOSTE E.F., ROEBECK B.D., JOHNSEN T.B., & LONGNECKER D.S. (1987) **Effect of castration and hormone replacement on azaserine-induced pancreatic carcinogenesis in male and female Fischer rats.** *Carcinogenesis* 8, 699-703.
- LONGNECKER D.S. & CRAWFORD B.G. (1974) **Hyperplastic nodules and adenomas of exocrine pancreas in azaserine-treated rats.** *J. Nat. Cancer Inst.* 53, 573-577
- , CURPHEY T.J. (1975) **Adenocarcinoma of the pancreas in azaserine-treated rats.** *Cancer Res.* 35,2249-2258.
- , FRENCH J., HYDE E., LILJA H.S. & YAGER J.D.,JR (1977) **Effect of age on nodule induction by azaserine and DNA synthesis in rat pancreas.** *J. Nat. Cancer Inst.* 58, 1769-1775.
- , CURPHEY T.J., FRENCH J.I. & LILJA H.S. (1979) **Response of the Syrian golden hamster to a nitrosourea amino acid caarcinogen.** *Cancer lett.* 8, 163-168.
- , & WEBB J.N. (1980) **Dysplastic acinar cell foci in human pancreas.** *Hum. Pathol.* 11, 86-87.
- , ROEBECK B.D., YAGER J.D., LILJA H.S., & SIEGMUND B. (1981) **Pancreatic carcinoma in azaserine-treated rats: Induction, classification and dietary modulation of incidence.** *Cancer* 47, 1562-1572.
- (1984) **Lesions induced in rodent pancreas by azaserine and other pancreatic carcinogens.** *Environ. Health Perspect.* 56, 245-251.
- (1987) **The azaserine-induced model of pancreatic carcinogenesis in rats.** In *Experimental pancreatic carcinogenesis.* Eds D.G. Scarpelli, J.K Reddy & D.S. Longnecker. Boca :Raton, Florida: CPR Press. Pp. 117-130
- & MILLAR P.M. (1990) **Pathology of tumours in laboratory animals. Tumours of the rat. Tumours of the pancreas.** IARC. Sci. Publ. 241-257.
- MARNETT L. J. and DUBOIS R. N. (2002). **Cox-2 target for colon cancer prevention.** *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*; 42, ProQuest Medical Library pg. 55
- MARTIN C., CONNELL A., KEKU T.O., MOUNTCASTLE S.B., GALANKO J., WOOSLEY J.T., SCHLIEBE B., LUND P.K., SANDLER R.S. (2002):

- Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, apoptosis and colorectal adenomas.** *Gastroenterology*, 123:1770-1777.
- MOODIE (1923) *Palaeopathology*. Urbana: Univ.III. Press.
- MORGAN R.G., SCHAEFFER B.K., & LONGNECKER D.S. (1986) **Size and number of nuclei differ in normal and neoplastic acinar cells from rat pancreas.** *Pancreas* 1, 37-43.
- NOWELL P.C. (1976) **The clonal evaluation of tumour cell populations.** *Sci.* 194, 23-28.
- OSHIMA M., DINCHUK J.E., KARGMAN S.L., OSHIMA H., HANCOCK B., KWONG E (1996). **Suppression of intestinal polyposis in pc716 knockout mice by inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2).** *Cell*; 87: 803-9.
- ÖZTAŞ, H. (1993) **The modulation of exocrine pancreatic carcinogenesis, a quantitative stereological and electron microscope study.** University of Bristol
- PARSA I., LONGNECKER D.S., SCARPELLI D.G., POUR P., REDDY J.K. & LEFKOWITZ M. (1985) **Ductal metaplasia of human exocrine pancreas and its association with carcinoma.** *Cancer Res.* 45, 1285-1290.
- POUR P.M., SALMASI S.Z. (1979) **Ductular origin of pancreatic cancer and its multiplicity in man comparable of experimentally induced tumours. A preliminary study.** *Cancer lett.* 6, 89-97.
- RAMAZZINI B (1713) *De Morbis Artificum (Disease of Workers)* Univ. of Chicago Press. Chicago.
- RAO M.S., UPTON M.P., SUBBARAO V. & SCARPELLI D.G. (1982) **Two populations of cells with differing proliferative capacities in atypical acinar cell foci induced by 4-hydroxyaminoquinoline-1-oxide in the rat pancreas.** *Lab. Invest.* 46, 527-534.
- REDDY B.S., MARUYAMA H., KELLOFF G. (1987) **Dose-related inhibition of colon carcinogenesis by dietary piroxicam, a non-steroidal anti-inflammatory drug, during different stages of rat colon tumour development.** *Cancer Res* ; 47 :5340-6.
- & RAO C.V. (1977) **Malignant tumours in rats fed nafenopin, a hepatic peroxisome proliferator.** *J. Nat. Cancer Inst.* 59, 1645-1650.
- , RAO C.V., RIVENSON A. KELLOFF G., (1993) **Inhibitory effect of aspirin on azoxymethan-induced colon carcinogenesis in F344 rats.** *Carcinogenesis*;14 : 1493-7.
- RIGONI-STERN (1842) **Fatti statistici relativi alle malattie Cancerose** *Giorn. Prog. Patol. Terap.* 2, 507-517.
- ROEBUCK B.D., YAGERT J.D.,JR., LONGNECKER D.S. & WILPONE S.A. (1981) **Promotion by unsaturated fat of azaserine-induced pancreatic carcinogenesis in rat.** *Cancer Res.* 41, 3961-3966.
- , BAUMGARTNER K.J. & THRON C.D. (1984) **Characterization of two populations of pancreatic atypical cell foci induced by azaserine in the rat.** *Lab. Invest.* 50 no 2, 141-146.
- ROUS P. & KIDD J.G. (1941) **Conditional neoplasms and subthreshold neoplastic states; a study of the tar tumours of rabbits.** *J. Exp. Med.* 73, 365-389.
- SCARPELLI D.G., RAO M.S. & REDDY J.K. (1991) **Are acinar cells involved in the pathogenesis of ductal cycle adenocarcinoma of the pancreas?** *Canc. Cells* 3(7), 275-277.s

- SCHREINEMACHERS D., EVERSON R. (1994) **Aspirin use and lung, colon and breast cancer incidence in a prospective study.** *Epidemiology*; 5 :138-46.
- SHIFF S.J., SHIVAPRASAD P. AND SANTINIY D.L. (2003) **Cyclooxygenase inhibitors: drugs for cancer prevention.** Elsevier.
- SHIMKIN M.B. (1977) **As memory serves—an informal history of the National Cancer Institute, 1937-57.** *J. Nat. Cancer Inst.* 59, 559-600.
- STEINBACH G., LYNCH P.M., PHILLIPS R.K., WALLACE M.H., HAWK E., GORDON G.B., WAKABAYASHI N., SAUNDERS B., SHEN Y.,FUJIMURA T. (2000) **The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis.** *N Engl J Med*, 342:1946-1952.
- SVOBODA D.J. & AZARNOF D.L. (1979) **Tumours in male rats fed ethyl chlorophenoxyisobutyrate, a hypolipidemic drug.** *Cancer Res.* 39, 3419-3428.
- TAKETO M.M., (1998) **Cyclooxygenase-2 inhibitors in tumorigenesis.** *J Natl Cancer Inst* 90 : 1609-20.
- TANNOCK, I. & HILL, R. P. (1992) **The basic science of oncology.** Second edition Toronto, Canada, 7-119.
- THIERSCH, C. (1865) **Der epithelialkrebs namelichder haut mit atlas,** Leipzig.
- THUN M.J., NAMBOODIRI M.M., CALLE E., HEATH C.J. (1991) **Aspirin use and reduced risk of fatal cancer.** *N. Engl. J.Med.* ; 325: 1593-6.
- TOSSETTI F., FERRARI N., DE FLORA S., ALBINI A. (2002) **Angioprevention: angiogenesis is a common and key target for cancer chemopreventive agents.** *FASEB J.*, 16:2-14.
- VAINIO H., MAGEE P., MC GREGOR D. AND MC MICHAEL A. J., (1992) **Mechanisms of Carcinogenesis In Risk Identification,** Lyon
- VIRCHOW R. (1858) **Die Cellularpathologie.** Berlin.
- WILLIAMS C.S., SMALLEY W., DUBOIS R.N. (1997) **Aspirin use and potential mechanisms for colorectal cancer prevention.** *J. Clin. Invest.*;100(6):1325-1329.
- WOLFF J. (1907) **“Die lehre von der Krebskrankheit von den altesten Zeiten bis zur Gegenwart”.** Jena, Germany: pp. 3,
- WONG B.C.Y., ZHU G. H., LAM S.K., (1999) **Aspirin induced apoptosis in gastric cancer cells.**
- WOUTERSEN R.A., VAN GARDEREN HOETMER, BAX J., C.B. & SCHERER E. (1991) **Early indicators of exocrine pancreas carcinogenesis produced by non-genotoxic agents.** *Mutat. Res.* 248, 291-302.
- XU X.C. (2002) **COX-2 inhibitors in cancer treatment and prevention, a recent development** *Anticancer Drugs*, 13:127-137.

## ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Mersin’de doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Mersin’de yaptım. 1997 yılında Harran Üniversitesi Biyoloji Bölümü’nü kazandım ve 1999 yılında Mersin Üniversitesi Biyoloji Bölümü’ne yatay geçiş yaparak 2001 yılında Biyolog ünvanı ile mezun oldum. Aynı yıl eylül ayında Mustafa Kemal Üniversitesi Biyoloji Bölümünde yüksek lisansı kazandım. 2001 yılı aralık ayından itibaren Araştırma Görevlisi olarak Mustafa Kemal Üniversitesi Biyoloji Bölümü’nde çalışmaktayım.

