

Tek Doz Selenyum ve C Vitaminin Metylazoxymetanol ile Kolorektal Mukozada Oluşan Nükleotoksik Değişiklikler Üzerine Etkisi

THE EFFECT OF SINGLE DOSE SELENIUM AND VITAMIN C
ON COLORECTAL MUKOZAL NUCLEOTOXICITY INDUCED BY
METHYLAZOXYMETHANOL

Dr.Ömer Faruk AKINCI*, Dr. Hüseyin VURAL**, Dr.Oktay ARSLAN***,
Dr.Muharrem BİTİREN****, Dr.İlyas ÖZARDALI****, Dr.Ali UZUNKÖY*, Dr.Ali COŞKUN*

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi,
(*)Genel Cerrahi Kliniği, (**)Biyokimya ABD, (***) Farmakoloji ABD,
(****) Patoloji ABD, ŞANLIURFA

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, metilazoksümetanol (MAM) verilerek rat kolonlarında oluşturulan nükleotoksik değişikliklerin, tek doz ve intraperitoneal (IP) olarak verilen selenyum ve C vitamini ile ne ölçüde etkilendiğini araştırmak amacıyla planlandı.

Durum Değerlendirmesi: MAM, dimetilhidrazinin aktif bir metaboliti olup, ikisi de deneysel kanser çalışmalarında sıklıkla kullanılmaktadır ve 24 saat içinde kolon mukozasında histopatolojik değişikliklere neden olur. Selenyum, peroksit metabolizmasında rol alan temel elementlerden biridir ve deneysel karsinogenezis üzerine inhibitör bir etki gösterdiği bildirilmiştir. C vitamini de antioksidan bir ajandır. Yapılan deneysel çalışmalarda, selenyum ve C vitamininin etkisi, daha çok hayvan yiyecek ve içeceklerine katılarak araştırılmış, tek doz ve IP etkileri üzerinde pek durulmamıştır.

Yöntem: 200 gr. ağırlığında 32 adet erkek Wistar Albino rat, 8'erli 4 gruba ayrıldı. Birinci gruptaki her rata IP olarak sadece 1 cc. serum fizyolojik verildi. 2. gruptaki ratlara sadece IP MAM asetat, 3. gruptaki ratlara önce IP sodyum selenit solüsyonu, 1 saat sonra ise MAM asetat verildi. 4. gruptaki ratlara da önce IP C vitamini ve 1 saat sonra MAM solüsyonu verildi. 24 saat sonra bütün ratlar eter inhalasyonu ile sakrifiye edildi. Ratların kolonları çıkarıldı ve proksimal ve distal kısımlarından kesitler alınarak 400 büyütme altında incelendi. Histopatolojik ve nükleotoksik değişiklikler karyorektik indeks (KI) ile değerlendirildi. KI, hiperkromatik veya parçalanmış çekirdeklere sahip anormal hücre sayılarının aynı alanlardaki normal hücre sayılarına bölümünden elde edilen sayının 100 ile çarpılmasıyla elde edildi.

Çıkarımlar: 3. gruptaki bir rat 24 saat dolmadan öldü. KI değerleri sırasıyla 2.89, 31.07, 10.04 ve 13.16 idi. Üçüncü ve 4. gruptaki KI değerleri, hem kontrol grubuna hem de MAM grubuna göre anlamlı derecede farklıydı ($p < 0.01$). Yani selenyum ve C vitamini verilmesi, oluşan histopatolojik değişiklikleri anlamlı derecede azaltmış ancak tamamen önleyememişti.

Sonuç: MAM asetat, rat kolonlarında çok belirgin bir nükleotoksik etki oluşturmakta ve oluşan bu etki, tek doz ve intraperitoneal olarak verilen selenyum ve C vitaminiyle, anlamlı derecede azaltılabilmektedir.

Anahtar kelimeler: Metilazoksümetanol, karyorektik indeks, kolorektal kanser

SUMMARY

Methylazoxymethanol (MAM) is the genotoxic and carcinogenic aglycone of cycacin, a natural component of cycad plant. The acute effect of MAM has been extensively studied in regards to cytotoxicity and early histopathologic changes induced in the rodent colonic mucosa. Most animal experiments and epidemiological studies have showed a relationship between colon cancer, selenium and Vitamin C. In most of experimental studies selenium and vitamin C had been used as additional factors to diet. In this study we used single dose selenium and vitamin C intraperitoneally for evaluation of their preventive effect against colonic cytotoxicity. Thirty-two Wistar-Albino rats were used. Rats were divided into four groups. Only saline was given to first eight rats (1.group) and only MAM acetate was given to second eight rats (2.group). MAM acetate was given to third group rats one hour after selenium injection and in fourth group after vitamin C injection. All animals were killed 24 hours following injection. The acute histopathologic changes in the colonic mucosa measured by the karyorrhectic index(KI). The KI values in the groups were 2.89, 31.07, 13.16, 10.04. A significant difference was observed among groups. In conclusion single dose intraperitoneal selenium and vitamin C decreased the nucleotoxic changes but did not prevent it completely.

Keywords: Methylazoxymethanol, karyorrhectic index, colorectal cancer

Metylazoxymetanol(MAM), bazı besinlerin saklanması yaygın olarak kullanılan dimetilhidrazinin aktif bir metaboliti olup, ikisi de deneysel amaçlı kanser çalışmalarında sıklıkla kullanılmaktadır ve 24 saat içinde kolon mukozasında histopatolojik değişikliklere yol açmaktadır(1).

Selenyum, peroksit metabolizmasında rol alan glutatyon peroksidaz enzim sistemindeki temel elementlerden biridir. Deneysel olarak miyokardiyopati ve pankreatik dejenerasyon oluşması gibi birçok patolojik durumları engellediği gösterilmiştir (1). Daha da önemlisi, selenyumun, hayvan deneylerinde, virüsler, kimyasal karsinojenler, radyasyon, diyet veya taşınabilir tümör hücreleriyle oluşturulan karsinogenezis üzerine inhibitör bir etki gösterdiğinin bildirilmiş olmasıdır (2,3). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda da selenyumdan zengin yiyeceklerle beslenme ile kanser insidansı, özellikle kolon kanseri insidansı arasında ters bir ilişki dikkati çekmiştir(2).

C vitamini de antioksidan bir ajandır ve anti-karsinojenik aktivitesini bu yolla gösterir. Antioksidan etkisinin sonucu olarak, hücre membranı, DNA ve diğer hücre komponentlerini oksidatif hasardan koruduğu bilinmektedir(4). Kune ve arkadaşları düzenli A ve C vitaminlerinin alımının kolorektal kansere karşı koruyucu etkisi olduğunu bildirmişlerdir (5). C vitamini ayrıca bazı sebzelerde ve depolanmış yiyeceklerde bulunan nitrit ve nitratların, karsinojenik aktiviteleri yüksek olan nitrosaminlere dönüşümünü de inhibe eder (4). Birçok çalışmada, C vitamininden zengin sebze ve meyve tüketiminin kolorektal kanser görülme insidansıyla güçlü bir ilişkisi ol-

duğu bildirilmiştir (6,7).

Yapılan deneysel çalışmalarda, selenyum ve C vitamininin etkisi, daha çok hayvan yiyecek ve içeceklerine katılarak araştırılmış, tek doz ve intraperitoneal etkileri üzerinde pek durulmamıştır. Biz bu çalışmayı, bu iki antioksidan ajanın kısa süreli tek doz uygulanmasının, karsinojenik etkiyi ne ölçüde engelleyebildiğini test etmek amacıyla planladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu deneysel çalışma için, 200 gr. ağırlığında 32 adet Wistar Albino rat 8'erli 4 gruba ayrıldı. 1. grup: Kontrol grubu. Bu gruptaki her rata intraperitoneal(IP) olarak 1cc. serum fizyolojik verildi. 2.grup: Mam grubu. 0.25cc MAM asetat(1.17gr/cc Sigma Chemical co.) 8cc. serum fizyolojik(SF) ile sulandırılarak 36.5 mg/cc konsantrasyonda solüsyon hazırlanmış oldu. Her rata karsinojenik doz olan 45mg/kg olacak şekilde, hazırlanan MAM asetat solüsyonundan 0.25 cc IP tek doz enjeksiyon yapıldı. 3. grup: Mam + Se grubu. Bu gruptaki ratlara önce sodyum selenit solüsyonundan 0.5cc(500 mikrogram) IP, 1 saat sonra ise MAM solüsyonundan 0.25 cc IP olarak verildi. 4.grup: Mam + C vit grubu. Bu gruptaki ratlara da önce 2cc(200 mg) C vitamini(Redoxon amp) tek doz IP, 1 saat sonra MAM solüsyonundan 0.25cc IP olarak verildi. Ratlar %24 protein içeren rat yemi ile beslendi. 3.gruptaki ratlardan biri öldü. 24 saat sonra bütün ratlar eter inhalasyonu ile sakrifiye edildi. Laparotomi yapılarak bütün ratların kolonları çıkarılıp, patolojik inceleme için formaldehit solüs-

yonlarına kondu. Her rat kolonunun proksimal ve distal kısımlarından kesitler alınarak, her numuneye 1-31 arasında bir numara verildi. Örnekler, grupları ve sayıları bilmeyen 2 patolog tarafından, ışık mikroskopunda ve 400 büyütme altında incelendi. Preparatlardaki histopatolojik ve nükleotoksik değişiklikler karyorektik indeks (KI) ile değerlendirildi. Her preparat için, taranan alanlardaki hiperkromatik nükleuslu veya parçalanmış çekirdeklere sahip anormal hücreler ve aynı alanlardaki toplam normal hücre sayıları hesaplanarak kaydedildi. Karyorektik indeks, sayılan anormal hücre sayılarının, normal hücre sayılarına bölümünden elde edilen sayının 100 ile çarpılmasıyla hesaplandı. $KI = (\text{Hiperkromatik veya parçalanmış nükleuslu hücre sayısı} / \text{Normal hücre sayısı}) \times 100$.

Veriler SPSS programına yüklendi ve grup ortalamaları arasındaki farkın değerlendirilmesinde tek yönlü varyans analizi (ANOVA), grupların birbirleriyle ikili olarak karşılaştırılmasında ise Tukey HSD testi kullanıldı. P değerinin 0.01'den küçük olması anlamlı olarak değerlendirildi.

SONUÇLAR

Mam + Se (3.grup) grubundaki bir rat 24 saat dolmadan öldü. Kalan 27 rat kolonlarından oluşturulan her preparat için karyorektik indeks hesaplandı. Kontrol amacıyla intraperitoneal olarak 1cc izotonik verilmiş olan grupta (1.grup) ortalama KI değeri 2.89 idi. Sadece Mam verilen grupta ise (2.grup) bu değer 31.07 idi. Bu iki grup arasında KI değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. MAM'ın nükleotoksik etkilerini önlemek amacıyla Se verilen grupta ortalama KI değeri 10.04 idi. Bu değer hem kontrol grubuna hem de Mam grubuna göre anlamlı derecede farklıydı. Yani selenyum verilmesi, oluşan histopatolojik değişiklikleri anlamlı derecede azaltmış ancak tamamen önleyememişti. C vitamini grubunda da KI indeks değeri (13.06) hem kontrol

hem de Mam grubuna kıyasla anlamlı derecede farklıydı. C vitamini de histopatolojik değişiklikleri azaltmıştı ancak nükleotoksik etkileri tamamen önleyememişti (Tablo 1). Ancak selenyum ve C vitamini grupları arasında istatistiksel anlamda bir fark yoktu.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, akut histopatolojik değişiklikler karyorektik indeksle değerlendirildi. Birçok çalışmada KI'in, karsinogene maruz kalmanın çok güvenilir bir göstergesi olduğu vurgulanmaktadır. Bu deneysel çalışmada, hem selenyumun hem de C vitamini karsinogen olduğu bilinen ve nükleotoksik etkileri belirlenmiş olan MAMasetat'tan önce verilmesinin, bu değişiklikleri önlemede etkin olduğu gözlemlendi. Her ne kadar reel olarak C vitamini verilen grupta nükleotoksik etki daha düşük düzeyde kaldıysa da, C vitamini ve selenyumun etkinliği istatistiksel olarak birbirinden farklı değildi. Literatürde, bu maddelerin kemopreventif etkilerini birbiriyle karşılaştıran herhangi bir çalışmayla karşılaşmadık. Bununla beraber, kontrol grubuna kıyasla oluşan anlamlı fark, bu iki antioksidan ajanın da, oluşan nükleotoksik etkileri tamamen ortadan kaldıramadığını göstermektedir. Çünkü, hücrelerin kanserleşmesi, birçok genetik değişiklikler içerir ve her bir değişiklik birçok aşamadan oluşur. Muhtemelen hem karsinogenler, hem de kemopreventif ajanlar bu aşamalardan bir veya birkaçına etkili olmaktadır. Dolayısıyla kanserin oluşması da önlenmesi de multifaktöriyeldir ve birçok faktörün karşılıklı etkileşimi ile olabilmektedir. Selenyum ve C vitamini de bu faktörlerden sadece ikisidir.

Yapılan çalışmalar, diyet faktörlerinden en çok etkilenen kanserlerin gastrointestinal sistem kanserleri ve bunlar arasında da en çok kolorektal kanserler olduğunu ortaya koymaktadır. Nitekim Doll ve Peto yaptıkları çok geniş bir epidemio-

TABLO 1: GRUPLARDA OLUŞAN ORTALAMA KARYOREKTİK İNDEKS (KI) DEĞERLERİ

Gruplar	Ortalama KI değeri	Standart Deviasyon	Olgu Sayısı
Kontrol grubu	2.89	0.006	8
Mam grubu	31.07	0.075	8
Mam + Se grubu	10.04	0.023	7
Mam + C Vit grubu	13.16	0.019	8

KI = Hiperkromatik veya parçalanmış nükleuslu hücre sayısı/normal hücre sayısı x 100

yolojik çalışmada bütün kanserlerin %35 kadarının, kolorektal kanserlerin ise %90'ının diyetle yapılacak değişikliklerle önlenebileceğini belirtmektedirler (8). Bu, ancak yaşam süresi boyunca karsinojen olduğu bilinen ajanlardan uzak durulması, selenyum ve C vitamini gibi koruyucu etkisi olduğu bilinen ajanların diyetle alınımının ihmal edilmemesi ile, kısacası dengenin pozitif yöne kaydırılmasıyla mümkün olabilir.

Serbest radikallerin oluşumu, karsinogeneziste önemli bir basamaktır. Bir çok preparatın sitotoksik veya kemoterapotik etkileri oksijeni, süperoksit radikallerine, hidrojen peroksit ve hidroksil radikallerine indirgeme yeteneklerine bağlıdır. Radyasyon, fotokimyasal hava kirliliği, hiperoksi, sigara dumanı, bazı anestetikler, aromatik hidrokarbonlar ve daha birçok ajan serbest radikallerin ortaya çıkmasına neden olur (9). Muhtemelen, hem selenyum hem de C vitamini, serbest radikaller üzerinden etkili olarak hücreyi oksidatif hasardan korumakta ve daha çok karsinogenezisin başlangıç aşamasında etkili olmaktadır.

Deneyel kolon kanseri daha çok erkek ratlarda oluşmaktadır ve oluşan kanserlerin büyük bir çoğunluğu adenokarsinomdur. Biz de bu çalışmada erkek ratlar kullandık. DMH ve türevleri, DNA'nın guanin bazlarının metilasyonuna yol açar (10). Ayrıca bu ajanlar hücre proliferasyonunu ve bir prokarsinojen olduğu bilinen prostaglandin E2 oluşumunu artırır. Bu son etki deneyel olarak indometazin ve aspirinle önlenmiştir (11,12).

Cycad bitkilerinin doğal bir komponenti olan MAM, kısa sürede toksik ve karsinojenik etki göstermektedir (13). MAM asetate ise MAM'ın stabil bir asetate esteridir ve güçlü bir antimitotik ajandır (14). Kısa süreli kullanım nükleotoksik ve hiperproliferasyona neden olurken, 5 haftadan daha uzun süreli kullanımlarda displazi odakları ve tümör oluşmaktadır (15,16,17). MAM özellikle gelişmekte olan hücreler üzerine daha çok etkilidir. Bu yüzden, birçok çalışmada değişik amaçlarla, özellikle gelişmekte olan yavru ratlarda kullanılmıştır (18). MAM ayrıca, nörotokojen ve nörotoksik bir maddedir (19,20,21) ve ratlarda mikrocefali de yaptığından bu amaçla da kullanılmıştır (22). MAM'ın ayrıca hamsterlerde ve balıklarda kolanjiokarsinom oluşturduğu da bilinmektedir (16,23).

MAM hayvan deneylerinde genellikle intraperitoneal (15,17,24,25), bazen de subkutan olarak (26,27), çoğunlukla birden fazla dozda (15,17,25), bazan da tek doz olarak (1) uygulan-

mıştır. Birçok çalışmada, MAM'ın etkisini inhibe etmek için çok farklı ajanlar kullanılmıştır.

Selenyum ya da C vitamininin kemopreventif olarak uygulandığı çalışmaların büyük çoğunluğunda, bu maddeler hayvanların besinlerine katılarak ve uzun süreli olarak uygulanmış ve denekler günler hatta aylar sonra karsinojen maddelere maruz bırakılmıştır (17,25,27,28,29). Bu çalışmanın bir farklılığı, bu ajanların da tek dozda kullanılmış olmasıdır. Hem C vitamini hem de selenyum, MAM asetate verilmeden 1 saat önce verilerek, hücrelerin nükleotoksik etkilerden korunması amaçlandı. 1 saatlik sürenin optimal bir süre olup olmadığı tartışılabilir, ancak optimizasyon için başka karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bir çalışmada, askorbik asidin yağda çözünen bir derivesi olan askorbil palmitatın, MAM ile oluşturulan hiperplazi ve fokal displazi oluşumunu engellemediği bildirilmiştir (27). Biz bu çalışmada, hem selenyum hem de C vitamininin, tek dozda bile, nükleotoksik etkiyi önlemede etkili olduğunu görmüş olduk.

Bu çalışmada, MAM asetate'nin tek doz ve intraperitoneal olarak verilmesiyle rat kolonlarında çok belirgin bir nükleotoksik etki olduğu ve karyotetik indeksle ölçülen bu hücresel değişikliklerin, yine tek doz ve intraperitoneal olarak verilen selenyum ve C vitaminiyle, anlamlı derecede azaltılabildiği, ancak tamamen önlenemediği gözlemlendi.

KAYNAKLAR

1. Nelson RL, Abcarian H, Nelson TM, Misumi A, Kako H: The effect of dietary selenium deficiency on acute colorectal mucosal nucleotoxicity induced by several carcinogens in the rodent. *Am J of Sur* 1996;172(1):85-8.
2. Nelson RL: Dietary minerals and colon carcinogenesis. *Anticancer Reks* 1987; 7: 259.
3. Burnstein MJ: Dietary factors related to colorectal neoplasms. *Surg Clin North Am* 1993; 73:12
4. Vogel VC, MacPherson RS: Dietary epidemiology of colon cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1989; 3: 35.
5. Kune G, Kune S, Field B: The nutritional causes of large bowel cancer. In *Nutrients and cancer Prevention*. Edited by Prasad KN, p.241, The Human Press Clifton, 1990.
6. Steinmetz KA, Potter ID: Food-group consumption and colon cancer in the adelaide case control study. *Int J Cancer* 1993; 53: 711.
7. Wang W, Higuchi CM: Induction of

NAD(P)H:quinone reductase by vitamins A, E and C in Colo205 colon cancer cells. *Cancer Letters* 1995; 98(1):63-9.

8. Doll R, Peto J: Avoidable risks of Cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1981;66: 1191.

9. Daniels LA: Selenium metabolism and bioavailability. *Biological Trace Element Research* 1996;54:185.

10. Nagao M, Sugimura T: Carcinogenic factors in food with relevance to colon cancer development. *Mutation Research* 1993;290:43-51,1993.

11. Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ: Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *New Engl J of Med* 1995;333(10):609-14.

12. Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW: Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* 1991; 325: 1593.

13. McMahon TF, Cunningham ML: Mutagenicity of methylazoxymethanol acetate in the presence of alcohol dehydrogenase, aldehyde dehydrogenase, and rat liver microsomes in *Salmonella typhimurium* His C46. *Environmental & Molecular Mutagenesis* 1991;18(3):151-6.

14. Cattabeni F, Cinquanta M, Di Luca M: Protein kinase C-dependent phosphorylation in prenatally induced microencephaly. [Review] *Neurotoxicology* 1994;15(1):161-9.

15. Zhang J, Lam LK: Colonoscopic colostomy model in rats for colon tumorigenesis studies. *Carcinogenesis* 1994;15(8):1571-6.

16. Law JM, Hawkins WE, Overstreet RM, Walker WW: Hepatocarcinogenesis in western mosquitofish (*Gambusia affinis*) exposed to methylazoxymethanol acetate. *J of Comp Path* 1994;110(2):117-27.

17. Wang A, Yoshimi N, Tanaka T, Mori H: Inhibitory effects of magnesium hydroxide on c-myc expression and cell proliferation induced by methylazoxymethanol acetate in rat colon. *Cancer Letters* 1993;75(2):73-8.

18. Facchinetti F, Ciani E, Sparapani M, Barnabei O, Contestabile A: Impaired neurogenesis by methylazoxymethanol in newborn rats results in transient reduction of ornithine decarboxylase and polyamines in the cerebellum, but not in the olfactory bulbs. *Int J of Devlp Neurosc* 1994;12(1):19-24.

19. Gavin CE, Kates B, Hoffman GE, Rodier PM: Changes in the reproductive system following acute prenatal exposure to ethanol or methylazoxymethanol in the rat: I. Effects on immunoreactive LHRH cell number. *Teratology* 1994;49(1):13-9.

20. Wood PL, Emmett MR, Wood JA: Involvement of granule, basket and stellate neurons but not Purkinje

or Golgi cells in cerebellar cGMP increases in vivo. *Life Sciences* 1994;54(9):615-20.

21. Collier PA, Ashwell KW: Distribution of neuronal heterotopiae following prenatal exposure to methylazoxymethanol. *Neurotoxicology & Teratology* 1993;15(6):439-44.

22. Ferguson SA, Racey FD, Paule MG, Holson RR: Behavioral effects of methylazoxymethanol-induced microcephaly. *Behav Neurosc* 1993;107(6):1067-76.

23. Imray CH, Newbold KM, Davis A, Lavelle-Jones M, Neoptolemos JP: Induction of cholangiocarcinoma in the Golden Syrian hamster using methylazoxymethyl acetate. *Eur J Surg Onc* 1992;18(4):373-8.

24. Yoshimi N, Sato S, Makita H, Wang A, Hirose Y, Tanaka T, Mori H: Expression of cytokines, TNF-alpha and IL-1 alpha, in MAM acetate and 1-hydroxyanthraquinone-induced colon carcinogenesis of rats. *Carcinogenesis* 1994;15(4):783-5.

25. Mori H, Morishita Y, Shinoda T, Tanaka T: Preventive effect of magnesium hydroxide on carcinogen-induced large bowel carcinogenesis in rats. *Basic Life Sciences* 1993;61:111-8.

26. Tanaka T, Morishita Y, Kawamori T, Suzui M, Kojima T, Sugie S, Mori H: Synergistic effect of radiation on colon carcinogenesis induced by methylazoxymethanol acetate in ACl/N rats. *Jap J Can Res* 1993;84(10):1031-6.

27. Huang MT, Deschner EE, Newmark HL, Wang ZY, Ferraro TA, Conney AH: Effect of dietary curcumin and ascorbyl palmitate on azoxymethanol-induced colonic epithelial cell proliferation and focal areas of dysplasia. *Cancer Letters* 1992;64(2):117-21.

28. Sugie S, Okamoto K, Okumura A, Tanaka T, Mori H: Inhibitory effects of benzyl thiocyanate and benzyl isothiocyanate on methylazoxymethanol acetate-induced intestinal carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis* 1994;15(8):1555-60.

29. Mori H, Morishita Y, Mori Y, Yoshimi N, Sugie S, Tanaka T: Effect of magnesium hydroxide on methylazoxymethanol acetate-induced epithelial proliferation in the large bowels of rats. *Cancer Letters* 1992;62(1):43-8.

YAZIŞMA ADRESİ :

Dr.Ömer Faruk AKINCI
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı
63100, ŞANLIURFA