

Farelerde 3-Metilkolantren ile İndüklenen Fibrosarkoma Üzerine Sisteaminin Etkileri

Abdullah DOĞAN * 
Murat BAYEZIT *

Pınar AKSU *
Ertan DOĞAN **

Dinçer ERDAĞ *
Kadir ÖZCAN ***

* Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, TR-36100 Kars - TÜRKİYE
** Göle İlçe Tarım Müdürlüğü, TR-75700 Ardahan - TÜRKİYE
*** Uşak Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu, Patoloji Anabilim Dalı, TR-64100 Uşak - TÜRKİYE

Makale Kodu (Article Code): KVFD-2012-6952

Özet

Tümörlerin biyolojilerinin anlaşılması, korunma ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi büyük önem arz etmektedir. Bu çalışmada farelerde 3-metilkolantrenle (3-MC) indüklenen fibrosarkoma üzerinde sisteaminin koruyucu etkileri araştırıldı. Deneyde yaklaşık 20±2.0 g ağırlığında beyaz erkek fareler (*Mus musculus albino*) kullanıldı. Fareler her grupta 15 adet olacak şekilde beş gruba ayrıldı, standart diyet ve su ile *ad libitum* olarak beslendi. Birinci gruptaki hayvanlara hiçbir ilaç uygulaması yapılmadı. İkinci gruptaki farelere susam yağı (0.2 ml, deri altı), üçüncü gruba sisteamin (%0.1 suda oral), dördüncü gruptaki farelere 3-metilkolantren çözeltisi (1 mg/0.2 ml susam yağı) 0.2 ml hacimde deri altı yolla enjekte edildi. Beşinci gruba 3-metilkolantren çözeltisi (1 mg/0.2 ml susam yağı) 0.2 ml deri altı ve %0.1 oranında suda çözündürülmüş sisteamin oral yolla *ad libitum* olarak verildi. Hayvanlar 4 ay süreyle takip edildi. Süre sonunda servikal dislokasyonla ötanazi edilen farelerin otopsileri yapıldı. Organlardaki morfolojik değişiklikler ve alınan doku örneklerindeki tümöral oluşumlar histopatolojik yöntemlerle araştırıldı. Araştırma sonucunda sisteaminin farelerde 3-metilkolantrenle indüklenen fibrosarkoma karşı koruyucu etki gösterdiği belirlendi.

Anahtar sözcükler: Fibrosarkoma, 3-Metilkolantren, Sisteamin

Effects of Cysteamine on 3-Methylcholanthrene - Induced Fibrosarcoma in Mice

Summary

Understanding the biology, developing methods for prevention and treatment of tumors is of great importance. The present study was investigated protective effects of the cysteamine on 3-methylcholanthrene-induced fibrosarcoma in mice. In the experiment, white male mice (*Mus musculus albino*) were used approximately 20±2.0 g in weight. Divided into five groups, per group of 15 mice and were fed *ad libitum* with a standard diet and water. No drug was performed in the first group of animals. Sesame oil (0.2 ml volume) for the second group of mice were injected subcutaneously. The third group was given in drinking water 0.1% solution of cysteamine (*ad libitum*). 3-methylcholanthrene solution (1 mg/0.2ml sesame oil) were injected for the fourth group of mice subcutaneously with 0.2 ml volume. The five group was performed 0.2 ml volume of 3-methylcholanthrene solution (1 mg/0.2 ml sesame oil) subcutaneously and 0.1% dissolved in water was *ad libitum* disintegrating orally. Animals were observed for 4 months. The mice that euthanasiaded cervical dislocation were autopsied at the end. Morphological changes in organs and tissue samples taken from tumor formation was investigated with histopathological methods. In conclusion it is suggested that cysteamine has a protective effect on 3-methylcholanthrene-induced fibrosarcoma in mice.

Keywords: Fibrosarcoma, 3-Methylcholanthrene, Cysteamine

GİRİŞ

Kanser hücrelerin kontrolsüz ve hızlı üremesiyle karakterize ölümcül bir hastalıktır ¹. Özellikle kolon ve akciğer

kanserleri yüksek oranda malignite ve ölümlle seyretmektedir ². Bu nedenle dünyada kanserin korunma ve tedavi-



İletişim (Correspondence)



+90 474 2251150/5128



adogankars@hotmail.com

sinde kullanılacak ilaçların keşfi için çok sayıda araştırmaların yapıldığı görülmektedir. Tümörlerin nedenini %70-80 oranında kimyasal maddeler oluşturmakta olup, bunlar arasında doymamış aromatik hidrokarbonlar (antresen, benzantresen, fenantren vb), 1-naftilamin gibi aromatik aminler, benzidin, dimetilaminobenzen, aflatoksin, sterigmatisistin, safrol, pirazolidon alkaloidleri, nitrozo bileşikler (dialkilnitrozamin, nitrozopiperidin vb), azerenler, aromatik nitrobileşikler (nitrofuranlar vb), 1,2-dibromometan, halojenli hidrokarbonlar (vinil klorür vb), azobileşikler (azometan, 4-dimetilamino-azobenzen), dialkilhidrazinler, aldehidler, tioüre, asbest, kadmiyum, krom gibi maddeler sayılabilir³⁻⁶. Kimyasal kanserojenler içerisinde bulunan ve deneysel çalışmalarda kullanılan 3-metilkolantren (3-MC)'in farelere deri altı, periton içi ve oral yolla uygulanmasıyla yaklaşık bir ay içerisinde fibrosarkoma oluşturulabilmektedir⁷⁻⁹.

Kimyasal maddeler doğrudan ya da etkinleştikten sonra genetik materyal üzerine etki ederek tümör hücreleri oluştururlar (başlama basamağı). Oluşan bu tümör hücreleri immün sistem tarafından ortamdaki uzaklaştırılmazsa, çoğalarak kendine benzeyen hücre grubuna dönüşür (gelişme safhası). Tümör giderek büyür, sonra metastaz yaparak uzak organlarda yeni tümörlerin oluşmasına neden olur (ilerleme safhası)^{1-6,10}. Kimyasal karsinojenler hücrelerin nükleofilere karşı affinite gösterip, onları bağlayarak genetik yapının bozulmasına neden olurlar (sistinine aromatik aminler, alkile edici ajanlar, adenine polisiklik ajanlar, guanine nitrozoaminler vb)^{9,10}. Doymamış aromatik hidrokarbonlardan olan 3-metilkolantren yağda çözünen kuvvetli bir karsinojen maddedir. Araştırmalarda kanserojen amaçla kullanılmaktadır^{2,9,11-14}. Arilhidrokarbon reseptörünü uyarır ve DNA'ya bağlanır. Karaciğer başta olmak üzere organlarda 1,2-hidroksilasyon, cis ya da trans dihidroksilasyona uğrar, ayrıca keto türevlerine dönüştürülerek vücuttan atılır^{10,13}.

Çevre sağlığı açısından 3-MC büyük önem arz etmektedir. Alındığında mikrozomal P-450 enzim sistemini stimüle ederek fizyolojik madde (steroid hormonlar gibi) ve ilaçların metabolizma ve toksisitesini değiştirmektedir^{4,9,11,12}. Vücutta N-oksidasyon ve hidroksilasyon reaksiyonlarında artışa neden olmaktadır^{9,11,15}. İndüklenen sitokrom P-4501A çok sayıda maddenin biyoaktivasyonunda rol oynamaktadır. Bu nedenle 3-MC hem doğrudan hem de diğer maddeleri aktive ederek mutasyona neden olmaktadır. Genotoksik etkiler sonucu teratojenite, lösemi, özellikle akciğer ve serviks kanserleri görülür^{9,11,14}. Ratlara 40 mg/kg dozda enjekte edilen 3-MC teşhisde kullanılabilen onkojen proteinlerin sentezine neden olmaktadır^{9,11}.

Sisteamin kimyasal olarak trietanolin (beta-merkaptotetilin) yapısında olup, vücutta sisteinin dekarboksilasyonu ile oluşmaktadır. Koenzim A'nın yapısına girdiğinden enerji üretimi için gerekli bir maddedir. İlaç ve zehirlerin detoksifikasyonunda rol oynayan ve sistein, glutamin ve glisinden oluşan bir tirpeptit olan glutatyonun

yapısında dolaylı yoldan da olsa yer almaktadır^{4,16,17}. Genetik bir hastalık olan sistinozis tedavisinde orfans ilaç olarak kullanılır. Sistein vücutta sistin halinde depo edilir (iki sülfür atomu disülfid bağı ile birleşmiştir). Sistin redüktaz enzimiyle indirgenerek protein sentezinde kullanılmaktadır. Mutasyon sonucu sistini indirgeyen enzim bazı bireylerde bulunmaz. Özellikle böbrek, göz, kas ve beyin başta olmak üzere organların hücre içlerinde fazla miktarda çökerek sistinozise neden olur. Sisteamin sistin molekülündeki disülfid bağını kopararak sisteamin-sistin ve sistein açığa çıkarır. Sisteamin hipotaurine dönüşerek idrarla atılmaktadır¹⁸⁻²¹. Sisteamin dopamin beta-hidroksilaz enzimini inhibe ederek somatostatini sentezini bloke eder. Büyümeyi ve insülin sekresyonunu artırır^{18,21-23}. Ayrıca ACTH-releasing hormon düzeyini düşürür ve bakırla şelat yapar²³.

Sisteamin hücre metabolizmasında görev alır. Ayrıca sisteine dönüşerek glutatyonun yapısına girer. Bu nedenle sisteaminin hücre savunma sistemlerinde bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada sisteaminin farelerde 3-metilkolantrenle indüklenen tümör üzerine koruyucu etkisinin olup, olmadığı araştırılmıştır.

MATERYAL ve METOT

Bu çalışmada deney hayvanları kullanıldığından Kafkas Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan izin alınmıştır (KAÜ-HADYEK 26.11.2010/49). Araştırmada ağırlıkları 18-22 g (20±2.0) g olan, 8-12 haftalık erkek, Mus musculus albino fareler kullanıldı. Fareler standart diyet ve çeşme suyuyla *ad libitum* olarak 4 ay süreyle beslendi. Yem Erzurum Bayramoğlu Yem Fabrikasından, sisteamin (CAS: 156-57-0) Fluka ve 3-MC (CAS: 56-49-5) Supelco firmalarından temin edildi. Toplam 75 adet fare her grupta 15 adet olacak şekilde 5 gruba ayrıldı. Birinci grup, kontrol grubu olarak tutuldu. İkinci gruptaki hayvanlara skapula hizasından sırt bölgesi derisi altına 0.2 ml susam yağı bir kez enjekte edildi. Üçüncü gruba *ad libitum* olarak içme suyuyla %0.1 oranında sisteamin 4 ay süreyle verildi (Sisteamin çözeltileri üç günlük hazırlandı). Dördüncü gruptaki hayvanlara sırt bölgesi derisi altına 1 mg 3-MC/0.2 ml susam yağı solüsyonundan 0.2 ml bir kez enjekte edildi (bu gruba sisteamin içme suyuyla verilmedi). Beşinci gruptaki farelere sırt bölgesi derisi altına 1 mg 3-MC/0.2 ml susam yağı solüsyonundan 0.2 ml deri altı yolla bir kez enjekte edildi. Bu gruptaki hayvanlara enjeksiyonu takiben içme suyuyla %0.1 oranında sisteamin 4 ay süreyle *ad libitum* olarak verildi (farelerin günde yaklaşık 2-3 ml su içtikleri görüldü). Her gün makroskopik olarak muayene edilerek tümör gelişimi izlendi. Süre sonunda (4 ay) fareler tartıldıktan sonra servikal dislokasyonla ötanazi edilerek, otopsileri yapıldı. Tümör oluşumlarının boyutları ve ağırlıkları ölçüldü. Dokulardan alınan tümör örnekleri formol-alkol solüsyonunda tespit edildi. Parafin bloklardan yaklaşık 6 mikrometre kalınlığında kesitler alındı. Örnekler dereceli ksilol, alkol, hemotoksilen ve eozinden geçirilerek boyandı²⁴. Mikroskop altında histo-

patolojik olarak incelendi. Gruplardaki tümörlü hayvan sayıları istatistiksel yöntemle karşılaştırılarak (Minitab Realese 12.1) aralarındaki farkın önemli olup, olmadığı belirlendi.

BULGULAR

Birinci, ikinci ve üçüncü gruptaki farelerde deney süresince (4 ay süre ile) ölüm görülmedi. Dördüncü grupta bulunan farelerde enjeksiyondan sonraki üçüncü, sekizinci ve on sekizinci günde birer adet olmak üzere toplam 3 ölüm olayına rastlandı. Beşinci gruptaki farelerde enjeksiyondan sonraki dokuzuncu günde bir ölüm olayı görüldü. Ölen hayvanlarda tümör tespit edilmedi. İkinci grupta bir, üçüncü grupta üç ve dördüncü grupta dört adet farede enjeksiyon yerlerinde kıl dökülmeleri ve ülsere rastlandı.

Deney sonunda grup 1, 2 ve 3'deki farelerde tümör görülmedi. Dördüncü grupta (3-MC) 8 hayvanda tümöre rastlandı. Farelerden birinin karaciğerinde yaklaşık 1.5 g ağırlığında ve "1x1x1 cm" boyutlarında metastaz tespit edildi. Grup 4'de 3-MC'nin deri altı enjeksiyonu ile yaklaşık %66.6 oranında tümöre rastlandı. Beşinci gruptaki farelerde beş adet tümör oluşumu tespit edildi. Bu grupta otopside metastaza rastlanmadı. Sisteamin ve 3-MC verilen grup 5'deki hayvanların yaklaşık %35.7'sinde tümör oluştuğu belirlendi. Belirtilen oranlar erken ölen hayvanlar dahil edilmeden elde edilmiştir. Dahil edildiğinde oranlar sırasıyla %53.3 ve %33.3 olarak hesaplandı. Tümör oluşumu açısından kontrol grubu ile deney grupları arasındaki fark istatistiksel açıdan önemli ($P \leq 0.05$) bulunmasına rağmen, grup 4 ve 5 arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur. Tümörlerin büyük oranda sırt bölgesi, boyun, sağ-sol ön ve arka bacakların

üst bölümlerine lokalize olduğu tespit edilmiştir. *Tablo 1*'de dördüncü ve beşinci gruplardaki hayvan sayısı, ağırlıkları, hayvanlarda belirlenen fibrosarkomaların ağırlık ve çapları gösterilmiştir.

Histopatolojik muayene ile oluşumların tümör olduğu tespit edildi. Grup 4'te görülen tümörlü fare, rezerve fibrosarkoma ve bu tümörden elde edilen kesitlerin resimleri sunulmuştur (*Şekil 1*). Belirtilen olgunun mikroskopik muayenesinde bağ doku kesitlerinde yaygın fibroblastlara rastlandı. Fibroblastlar arasında lenfositler ve bundan çok daha az sayıda plazma hücreleri tespit edildi. Aynı grupta bulunan farelerden hazırlanan karaciğer kesitlerinin mikroskopik muayenesinde ise kanama odaklarına rastlandı. Ancak bu grupta böbrekten alınan örneklerin mikroskopik muayenesinde patolojik bir bulguya rastlanmadı.

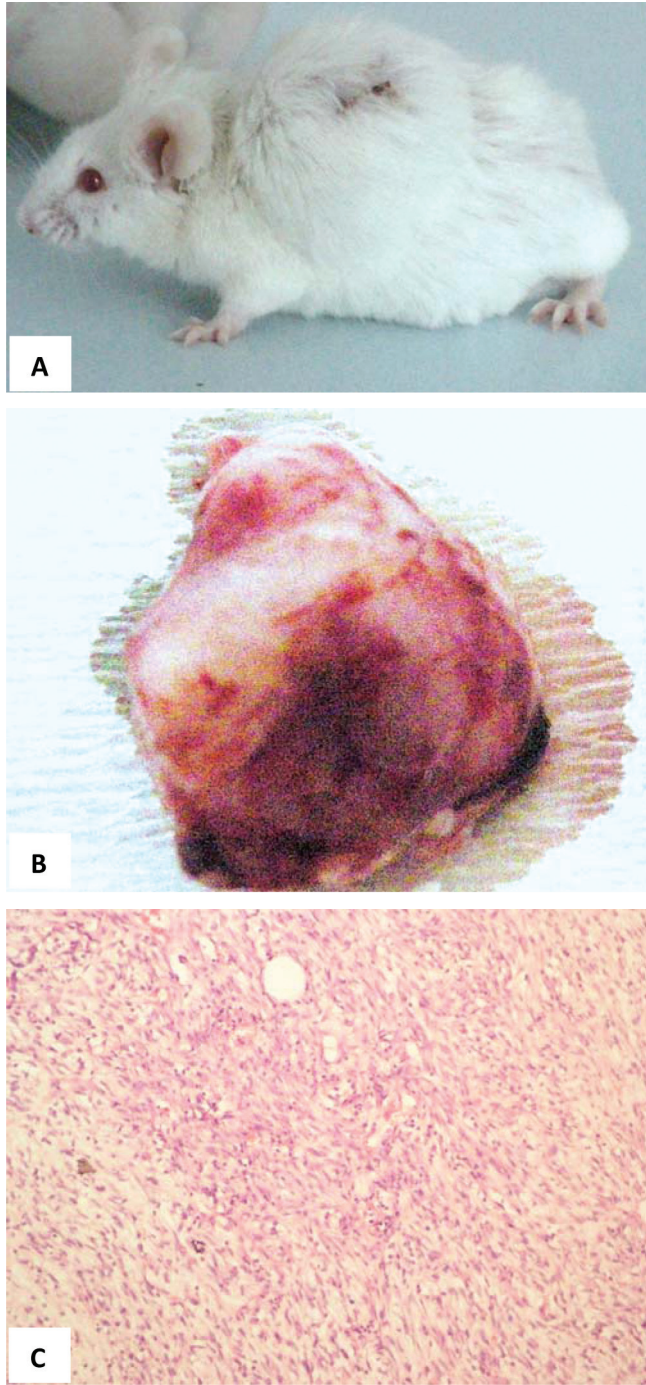
TARTIŞMA ve SONUÇ

Organik yapıların tam yanmaması sonucu ortaya çıkan kimyasal maddelerden olan arilhidrokarbonlar, çevre kirliliği, mutasyon, kanser, teratojenite ve immun sistem bozuklukları gibi çok sayıda olumsuz etkilere neden olurlar ^{4,5,6,9,11,25}. Donovan et al.²⁶ 3-MC verilmiş fare ve ratlarda fototoksikite gözlemiş ve mutasyonu mikronükleus testi ile tespit etmiştir. Balıklara 3-MC'nin 15 mg/kg dozda verilmesiyle T-lenfositlerinde sitotoksikite, mutasyon, immunodepresyon gözlenmiş ve intrasellüler kalsiyum düzeyinin arttığı belirlenmiştir ²⁵. Lutz et al.²⁷ yaptıkları çalışmada 200 mg/kg dozda verilen 3-MC'nin bir haftada timus bezinde atrofiye neden olduğu, T ve B lenfositopeni ve kanser yaptığı tespit edilmiştir. Hidroksile 3-MC (dihidroksile metaboliti)

Tablo 1. Grup 4 ve 5'de tespit edilen tümörlerin ağırlık ve boyutları

Table 1. The weights and the sizes of the detected tumors in the 4th and 5th groups

No	Vücut Ağırlığı (g)		Tümör Ağırlığı (g)		Tümör Boyutu (cm)	
	Grup 4	Grup 5	Grup 4	Grup 5	Grup 4	Grup 5
1	28.6	29.1	-	-	-	-
2	41	37.4	6	5	2x2.5x2	2x2x2
3	44.3	32.6	4.4	-	2x2x1.5	-
4	48.2	-	8.5	-	3x3x2.5	-
5	-	34.3	-	-	-	-
6	25.7	32.8	-	-	-	-
7	27.1	45.3	-	1.4	-	1x1x0.5
8	-	33	-	-	-	-
9	48	36.2	2.1	-	1x1x0.5	-
10	38.5	45.4	3.5	8.9	1x1x1	3.5x3x2
11	41.4	42.1	2.2	4.2	1x1x0.5	2x2x1.5
12	-	46.1	-	-	-	-
13	39.5	48.3	-	12.1	-	4x3x3
14	49.2	34.5	8	-	3x3x2.5	-
15	36.7	46.5	6.4	-	2x3x1.5	-



Şekil 1. A- Tümörlü fare, B- Rezekte edilmiş fibrosarkoma, C- Fibrosarkomadan elde edilen kesitlerin mikroskopik görünümü x 200

Fig 1. A- Tumourous mouse, B- Resected fibrosarcoma, C- Microscopic scene of sections derived from fibrosarcoma x 200

hücrelerin nükleofilik makromolekülleri ile birleşerek genetik hasar yaptığı bilinmektedir.^{25,28} Genotoksik etkili olan 3-MC oksidatif stresi de artırmaktadır.¹⁵ Bu araştırmalardan 3-MC'in doğrudan mutasyon ve dolaylı olarak immun sistem depresyonu yapmak suretiyle kanser biyolojisinde rol oynadığı söylenebilir.

Vücuda verilen 3-MC biyoaktivasyona uğrar ve genetik materyale bağlanarak mutasyon yapar. Tümör gelişiminin

kolay izlenebilmesi nedeniyle deneysel çalışmalarda deri altı yolla 1 mg dozda uygulanmaktadır⁷⁻⁹. Periton içi yolla da benzer doz (40 mg/kg) uygulanabilmektedir. Bu çalışmada indüktörün uygulanmasından yaklaşık bir ay sonra tümör makroskopik olarak görülmeye başlanmıştır. Oysa Keshava²⁹ aynı dozda ilaç ile 2-4 hafta sonra farelerde fibrosarkoma gözlemiş ve üç ay sonra bunları mikroskopik olarak hemotoksilen-eozin boyama yöntemiyle mitotik indeksi yüksek, nükleus oranı artmış hücreler olarak tespit etmiştir. Keshava akciğer alveollerinde metastaza rastlamıştır.

Bu araştırmada 3-MC farelerde %66.6 oranında tümöre neden olduğu belirlenmiştir. Bu oran hayvanın türü, ırkı, çevre şartları (beslenme vb), immun sistemin durumu, doz ve süre gibi faktörlerle değişebilir. Grup 5'te ise 5 farede (yaklaşık %35.7 oranında) fibrosarkoma tespit edilmiştir. Gruplardaki tümörlü hayvan sayıları kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($P \leq 0.05$). Ancak grup 4 ve 5 arasındaki tümör sayısı farkı önemsiz bulunmuştur ($P \leq 0.05$). Hayvan sayılarının artırılarak tekrarlanması araştırmanın güvenilirliğini artırabileceği söylenebilir.

Gruplarda erken ölen farelerin tümörden öldükleri gösterilememiştir. Sisteaminin şelatör etkisinin ölüme rolü olduğu düşünülebilir. Ölüm akut toksisite ya da bireysel duyarlılık gibi başka nedenlerden de kaynaklanabilir. Sisteamin verilen grupta tümör oranının düşük bulunması, ilacın antioksidan, antimutajenik etkilerine; ayrıca hücre içi tampon görevi görme ve enerji metabolizmayla olan ilişkilerine bağlanabilir. Bütile edilmiş hidroksile toluen gibi antioksidanlar 3-metilkolantrenin genotoksik etkilerini azaltmaktadır. Bu nedenle besinlerle alınan antioksidanların tümör olaylarını düşüreceği ileri sürülmektedir.¹¹ Polifenol ve diğer antioksidanlar oksidatif stresi azaltıp, genotoksisite ve kanser riskinin düşmesine neden olmaktadır.³⁰ Sisteamin, sistein ve diğer sistein bileşiklerinin antiklastojenik etkileri gösterilmiştir. Bu konuda sistein ile sisteamin arasında aynı yönde etkileşme bulunduğu bildirilmektedir.³¹ Bu etkilerin ortaya çıkmasında doğrudan klastojenlerle reaksiyona girmenin bir rolü olduğu düşünülmektedir. Antimutajenlerin kanser riskini düşürebileceği belirlenmiştir.³² Sisteaminin antimutajenik etkilerinin olduğu bilinmektedir. Sisteamin vücutta enerji üretimi için gerekli olan Coenzim A'nın yapısına girmektedir (sisteamin, beta-alanin, pantonoik asit ve 3'-fosforileadenodindifosfat)¹⁶. Pantotenik asit ile sisteamin pantotein olarak adlandırılmaktadır. Pitari et al.³³ yaptıkları çalışmada farelerde timik hücreler tarafından sentezlenen hücre membranına bağlı vanilin I molekülünün panteteinaz aktivitesine sahip olduğu gösterilmiştir. Memeli ve kuşların karaciğer ve böbreklerinde de bu enzimin aktivitesi belirlenmiştir. Panteteinaz enzimi CoA'da bulunan panteteini antioksidan ve antiklastojen etkili siteamine hidrolize etmektedir. Benzer bir araştırma Kaskow et al.³⁴ tarafından yapılmıştır. Vanin molekülünün Panteteinaz (ya da Pantetein hidrolaz) gibi görev yaptığı belirlenmiştir. Vaninin farelerde sisteamin düzeyini yükselttiği ve yangısel beyin hasarlarını önlediği bildirilmektedir.

Kükürtlü bileşiklerin koruyucu etkileri diğer araştırmacılar tarafından da çalışılmıştır. Juan et al.³⁵ yaptıkları çalışmada 3-metilcholantrenin endotel lezyonlar sonucu arterosklerotik değişikliklere ve koroner vaskülojenizde azalmaya neden olduğu, verilen N-asetilsisteinin hücre proliferasyonunu inhibe ettiği, ancak anjiogenezini etkilemediğini belirlemiştir.

Sisteaminin 3-MC genotoksitesinden koruyucu etkisi sistein üzerinden glutationa dönüşmesinden kaynaklanabileceği gibi doğrudan taşıdığı SH gruplarıyla da ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Grachev et al.³⁶ yaptıkları çalışmada sisteaminin hidroksile pirimidin bazları ile birleştiğini ortaya koymuştur (timin, urasil). Bu durumun genetik materyalde hidroksile radikallerin toksitesinde bir azalmaya neden olabileceği söylenebilir. Alkile edici ajanlardan olan iodoasetat ve iodoasetamidin SH grupları ile birleşerek panteteinaz aktivitesini irreversibil olarak inhibe ettiği bildirilmektedir³³. Bu durum doğal olarak sisteamin, sistein ve glutatyon düzeyinde bir azalmaya neden olmaktadır. Kanser hücreleri normal hücrelere göre daha fazla aminoasit, DNA yapısına giren bazlara ve enerjiye ihtiyaç duymaktadır. Daha çok metiyonin kullanılacaktır. Bazı kanser türlerinde tiamin yetersizliği söz konusudur. Tiamin piruvat dehidrojenaz enziminin ko faktörüdür ve pirüvik asitin asetilCoA üzerinden TCA siklusuna girmesinde rol oynamaktadır. Adenin, guanin ve pentoz şekerlerin artması bir adozin bileşiği olan CoA sentezinin çoğalmasına neden olmaktadır. Bu durumda daha fazla sisteamin bağlanacağından sistein ve glutatyon düzeyleri düşecektir. Sonuçta kanser hastaları toksik ajanlara karşı daha savunmasız kalacaktır. Metiyonin esansiyel bir aminoasittir. Metil grubunu tetrahidrofolata aktararak L-hemosistein üzerinden serinle birleşip sistetione ve sonra sisteine dönüşmektedir. Sisteaminin apoptozisde de rolü olabileceği ileri sürülmektedir. Sanina et al.³⁷ yaptıkları bir çalışmada, nitrik oksitin hemoglobin, deoksihemoglobin ve sitokrom oksidazlardaki bağlantısının sisteamin ile kompleks yaptığı ve bu bağlantının insanlarda eritroblastik lösemide apoptozisi indüklediği bildirilmektedir.

Sonuç olarak, sisteaminin 3-MC ile indüklenen fibrosarkoma karşı fareleri istatistiksel açıdan önemsiz derecede de olsa koruyabildiği dikkati çekmektedir. Elde edilen bu sonucun daha geniş araştırmalarla doğrulanması gerektiği önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- Traş B:** Genetik Toksikoloji. In, Kaya S, Piriñçi İ, Bilgili A (Eds): Veteriner Hekimliğinde Toksikoloji. 2. Baskı, s. 647-670. Medisan Yayınları No: 53, Ankara, 2002.
- Baijal PK, Fitzpatrick DW, Bird RP:** Phenobarbital and 3-methylcholanthrene treatment alters phase I and phase II enzymes and sensitivity of the rat colon to the carcinogenic activity of Azoxy methane. *Food and Chem Toxicol*, 35, 789-798, 1997.
- Doğan A:** Toksikoloji. Ders Notları. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Kars, 2012.
- Kaya S, Ünsal A:** Zehirlerin etki şekilleri ve koruyucu mekanizmalar. In, Kaya S, Piriñçi İ, Bilgili A (Eds): Veteriner Hekimliğinde Toksikoloji. 2. Baskı, s. 149-179, Medisan Yayınları No: 53, Ankara, 2002.
- Piriñçi İ:** Zehirlenme tipleri ve zehirlerin etkileri. In, Kaya S, Piriñçi İ, Bilgili A (Eds): Veteriner Hekimliğinde Toksikoloji. 2. Baskı, s. 9-14, Medisan Yayınları No: 53, Ankara, 2002.
- Ünsal A, Kaya S:** İlaçların istenmeyen etkileri. In, Kaya S, Piriñçi İ, Bilgili A (Eds): Veteriner Uygulamalı Farmakoloji. Cilt 1, 2. Baskı, s. 163-173, Medisan Yayınları No: 41, Ankara, 2000.
- Sacu D, Bildik A:** Deneysel olarak fibrosarkom oluşturulan ratların İnterlökin 6 (IL-6) ve Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α) düzeylerinin belirlenmesi. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 15 (5): 681-686, 2009.
- Sozmen M, Tunca R, Erginsoy SD:** Cyclin a expression in associated whit apoptosis and mitosis in murine 3-methylcholanthrene-induced fibrosarcomas. *Exp and Toxicol Pathol*, 61, 41-49, 2009.
- Polat F, Turaçlar N, Gül E, Özdemir Ö, Bingöl G:** Mutation analysis of the proto-oncogenes ki-rasand c-myc in the soft tissue tumors of the rats that were format by 3-methylcholanthrene in vivo. *DÜ Fen Bil Enst Derg*, 17, 11-18, 2008.
- Forth W, Henschler D, Rummel W:** Pharmakologie und Toxikologie. 4. Völlig neu bearbeitete auflage, Bibliographisches Institut, Mannheim, 1983.
- Polat F, Özdemir Ö, Elagöz Ş:** Analysis of ki-ras exon 2 gene mutations in 3-methylcholanthrene and butylated hydroxytoluene-induced rat lung tissues. *T J Biol*, 32, 277-282, 2008.
- Murphy SE, Nunes MG, Hatala MA:** Effects of phenobarbitale and 3-methylcholanthrene induction on the formation of tree glucuronide metabolites of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone, NNK. *Chem-Biol Interact*, 103, 153-166, 1997.
- Celius T, Pansoy A, Mathews J, Okey AB, Henderson MC, Krueger HS, Williams DE:** Flavin-containing monooxygenase-3: Induction by 3-methylcholanthrene and complex regulation by xenobiotic chemicals in hepatome cells and mause liver. *Toxicol and Appl Pharmacol*, 247, 60-69 2010.
- Kuroda M, Oikawa K, Yoshida K, Takeuchi A, Takeuchi M, Usui M, Umezawa A, Mukai K:** Effects of 3-methylcholanthrene on the transcriptional activity and mRNA accumulation of the oncogene hWAPL. *Cancer Let*, 221, 21-28, 2005.
- Lemaire B, Beck M, Jaspert M, Debier C, Calderon PB, Thome JB, Rees JF:** Precision-cut liver slices salmo salar as a tool to investigate the oxidative of CYP 1A-mediated PCP 126 and 3-methylcholanthrene metabolism. *Toxicol in Vitro*, 25, 335-342, 2011.
- Bentley R:** From reaktive C2 unitsto acetyl coenzyme A: A long trail with an acetyl phoshate detour. *Trends Biochem Sci*, 25 (6): 302-304, 2000.
- Miller SL, Schlesinger G:** Prebiotic syntheses of vitamin coenzymes: I. Cysteamine and 2-mercaptoethanesulphonic acid (Coenzym M). *J Mol Evol*, 36, 302-307, 1993.
- Wilmer, M J, Kluijtmans ,AJ, Van Der Welden TJ, Willems PH, Scheffer PG, Masereeuw M, Monnens LA, Van Den Hauvel LP, Leftchenko EN:** Cysteamine restores glutatione redox status in cultured cystinotic proximal tubular epithelial cells. *Biochim Biophys Acta*, 1812, 643-651, 2011.
- Basouw M, Levtchenko E:** Pharmacokinetics of cysteamine in cystinosis patient treated with hemodialysis. *Pediatr Nephrol*, 26, 639-640, 2011.
- Wenner WJ, Murphy JL:** The effects of cysteamine on the upfer gastrointestinal tract of children with cystinosis. *Pediatr Nephrol*, 11, 600-603, 1997.
- Broyer M, Tete MJ, Guest G, Bertheleme JP, Labrousse F, Paison, M:** Clinical polymorphysim of cystinosis encephalopathy. Results of treatment with cysteamine. *J Inher Methab Dis*, 19, 65-75, 1996.
- Ahren B, Böttcher G, Ekman R, Sundler F:** Cysteamine and the endocrine pancreas: Immunocytochemical, immunochemical and fonctional aspects. *Cell Tissues*, 256, 159-166, 1998.
- Vecsei L, Ekman R, Alling C, Widerlöv E:** Influence of cysteamine and cysteine on open-field behaviour, and on brain concentration of catecholamine, somatostatin, neuropeptide Y and corticotropin releasing hormone in the heart. *J Neuoral Transm*, 78, 209-220, 1989.

- 24. Luna LG:** Manual of Histologic Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology. Third ed., Mc Graw-Hill Book Comp, 1968.
- 25. Reynaud S, Duchiron C, Deschaux P:** 3-Methylcholantrene inhibits lymphocyte proliferation and increases intracellular calcium levels in common carp (*C. caprio* L). *Aqua Toxicol*, 63, 319-331, 2003.
- 26. Donovan PJ, Smith GT, Nardone R:** The mutagenic effect of 7,12-dimethylbenz (a)anthracene, 3-methylcholanthrene and benzo(a)pyrene to the developing syrian hamster fetus measured by an *in vivo/in vitro* mutation assay. *Mut Res*, 554, 111-117, 2004.
- 27. Lutz CT, Browne G, Petzold CR:** Methylcholantrene causes increased thymocyte apoptosis. *Toxicology*, 128, 151-167, 1998.
- 28. Jacobus JA, Wang B, Maddox C, Esch H, Lehmann L, Robertson LW, Wang K, Kirby B, Ludewig G:** 3-Methylcholantrene (3-MC) and 4-chlorobiphenyle (PCB3) genotoxicity is gender-related in fischer 344 transgenic rats. *Environ Int*, 36, 970-979, 2010.
- 29. Keshava N:** Tumorigenicity of morphologically distinct transformed foci induced by 3-methylcholantrene in BALB/c 3-T3 cells. *Mut Res*, 447, 281-286, 2000.
- 30. Rastogi S, Shukla Y, Paul BN, Chowdhuri K, Khanna SK, Das M:** Protective effect of ocimum sanctum on 3-methylcholantrene, 7,12-dimethylbenz(a)anthracene and aflatoxin B1 induced skin tumorigenesis in mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, 224, 228-240, 2009.
- 31. Gebhard H.** The Anticlastogenic effect of various combinations of cysteamine, AET, HCT and amino acids on chromosome damage by trenimon and bleomycin in human lymphocytes *in vitro*. *Hum Genet*, 43, 185-203, 1978.
- 32. Hoffman GR, Shorter RA, Quaranta RL, McMaster PD:** Two mechanisms of antimutagenicity the aminothiols cysteamine and WR 1065 in *Saccharomyces sereviciae*. *Toxicol in Vitro*, 13, 1-9, 1999.
- 33. Pitari G, Malergue F, Martin F, Philippe JM, Massucci MT, Chabret C, Maras B, Dupre S, Naquet P, Galland F:** Panteteinase activity of membrane-bound vanilin 1: Lack of free cysteamine in tissues of vanilin 1 deficient mice. *FEBS Letters*, 483, 149-154, 2000.
- 34. Kaskow BJ, Proffit JM, Blangero J, Moses EK, Abraham LJ:** Diverse biological activities of the vascular non-inflammatory molecules. The vanin pantetheinases. *Biochem Biophys Res Com*, 2011 (article in press).
- 35. Juan S.H, Lee JL, Ho PY, Lee YH, Lee WS:** Antiproliferative and antiangiogenic effects of 3-methylcholantrene an aryl-hydrocarbon receptor agonist in human umbilical vascular endothelial cells. *Euro J Pharmacol*, 530, 1-8, 2006.
- 36. Grachev S A, Kropachev EV, Litvyakova GI:** Synthesis of 5-s-cysteamine-6-hydroxytymine and evidence of its formation in the gamma radiolysis of aqueous solutions of tyamine and cysteamine. *UDC*, 541 (15): 1595-1599, 1984.
- 37. Sanina NA, Syrtsova LA, Psikha BL, Shkondina NI, Rudneva TV, Kotelnikov AI, Aldoshim SM:** Ferrocyclochrome C and deoxyhemoglobin in the reaktion with the iron cysteamine nitrosyl complex. *Russian Chem Bull Int Ed*, 59 (10): 1944-1948, 2010.