

The effect of aspirin on tissue malondialdehyde level in azoxymethane-induced colon carcinogenesis

Aspirin'in azoksümetan'la oluşturulmuş kolon karsinogenezisinde doku malondialdehit düzeyi üzerine etkisi

Emine Özlem Gür, Atilla Çökmez, Akif Serhat Gür, Cüneyt Akaoğlu, Ercüment Tarcan, Sümer Deniz

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, İzmir

Corresponding address: Dr. Emine Özlem Gür, eoylemgur@yahoo.com

J Surg Arts (Cer San D): 13(1);16-21.

ABSTRACT

It's has been demonstrated that nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)'s releasing prostaglandin inhibition, created some degree of suppression in the carcinogenesis of the colon. Many recent studies have been directed to underline the mechanism of the preventive effect of NSAID's and especially aspirin in colonic carcinogenesis. The most frequent subject among these studies is the mutagenic effect of arachidonic acid metabolites. Malondialdehyde (MDA) is the product arachidonic acid metabolism whose mutagenic effect has been shown, and MDA production can be prevented by cyclooxygenase inhibition.

We performed an experimental study to demonstrate the effect of aspirin on the tissue MDA in colonic carcinogenesis. The study is built into four groups, consisting of ten rats each. Group 1: Control group; Sf, equal volumes to azoxymethane (AOM) is given two weeks subcutaneously, once every week. Group 2: AOM group; 15 mg/kg/week AOM is given subcutaneously for two weeks. Group 3: AOM + 1.4 mg/kg/day aspirin group; following the last dose of AOM, 1.4 mg/kg/day aspirin added to daily fluid doses. Group 4: AOM +5 mg/kg/day Aspirin group; following the last dose of AOM 5 mg/kg/day aspirin is added to the daily fluid doses. Fifty-two weeks after the last AOM dose laparotomy was performed all the rats. The number, location, and dimension of all two moral masses in all groups were examined. Tumor volumes were calculated. The histopathologic examinations were done and both of the tumor and normal mucosa MDA measures were studied.

According to the results, mucosa MDA measures were significantly higher in the other groups than group 1 ($p<0.05$). On the other hand, there was a significant difference between groups 2-4 ($p=0.03$) whether there wasn't a significant difference between groups 2 and 3. When tumor MDA measures have been studied, there wasn't a difference between 2 and 3, but the measures which have been established for group 4 were lower than either in group 2 or group 3 ($p=0.02$, $p=0.001$). Tumor volumes in group 2 were significantly higher than both of group 3 and group 4 ($p=0.0009$, $p=0.0012$).

These results demonstrate that nonsteroid anti-inflammatory drugs and aspirin have prevention effects on colonic carcinogenesis. However, there is no agreement about how the drugs affect the carcinogenesis. In this study, decreasing mutagenic activity which is linked to MDA, is one of the mechanisms that has been proved. Furthermore, it has been showed that this effect happens at anti analgesic doses.

Keywords: Colonic carcinogenesis, malondialdehyde, aspirin.

ÖZET

Prostaglandin inhibisyonu sağlayan nonsteroid anti-inflamatuar drug (NSAID) 'ların kolon karsinogenezinde süpresyon sağladığı ortaya koyulmuştur. Son yıllarda yapılan çalışmaların bir çoğu nonsteroid anti-inflamatuar ajanların ve özellikle de aspirinin kolonik karsinogenezdeki önleyici etkisinin mekanizmasını ortaya koymaya yöneliktir. Malondialdehit (MDA) araşidonik asit metabolizmasının, mutajenik etkisi gösterilmiş bir üründür ve siklooksijenaz inhibisyonu ile MDA üretimi engellenebilmektedir. Bu deneysel çalışma aspirinin kolonik karsinogenezini önlemede doku MDA'sına etkisini ortaya koymak amacıyla yapıldı.

Gruplar onar sıçandan oluşturuldu ve dört grup üzerinde çalışıldı; Grup 1: kontrol grubu; Azoksimetan (AOM) 'a eşdeğer hacimde serum fizyolojik haftada 1 kez olmak üzere iki hafta subkutan olarak verildi. Grup 2: AOM grubu, 15 mg/kg/hafta AOM, iki hafta subkutan olarak verildi. Grup 3: AOM+1,4 mg/kg/gün asetil salisilik asit (ASA) grubu, AOM son dozunu takiben hesaplanan günlük sıvı miktarına 1,4 mg/kg ASA eklendi. Grup 4: AOM+5 mg/kg/gün ASA grubu, AOM son dozunu takiben 5 mg/kg ASA hesaplanan günlük sıvı miktarına eklendi. Son AOM uygulamasından 52 hafta sonra tüm deneklere laparotomi uygulandı. Tüm gruplarda tespit edilen tümöral oluşumların yer, sayı ve boyutları değerlendirmeye alındı. Tümör hacimleri hesaplandı. Histopatolojik incelemeleri yapıldı ve hem tümör hem de normal mukoza MDA düzeylerine bakıldı.

Mukoza MDA değerleri açısından Grup 1'le diğer tüm gruplar arasında anlamlı yükselme saptandı ($p<0.05$). Öte yandan grup 2 ile 3 arasında anlamlı fark saptanmazken, Grup 2 ile 4 arasında anlamlı fark vardı ($p:0.03$). Tümör MDA değerleri incelendiğinde, grup 2 ile 3 arasında anlamlı fark saptanmazken Grup 4'te elde edilen değerlerin hem grup 2'den hem de grup 3'ten anlamlı olarak düşük olduğu saptandı ($p:0.02$, $p:0.001$). Tümör hacimleri değerlendirildiğinde grup 2'de elde edilen sonuçların hem Grup 3 hem Grup 4'te elde edilen sonuçlardan anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi ($p: 0.0009$, $p:0.0012$).

Sonuç olarak, nonsteroid anti-inflamatuar ajanların ve aspirinin kolonik karsinogenezde koruyucu bir etkisi olduğu deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar ile kanıtlanmış gibi görünmektedir. Buna karşın bu etkiyi hangi yol üzerinden oluşturdukları konusunda halen bir fikir birliği yoktur. Çalışmamızda bu etki mekanizmalarından biri olan MDA'ya bağlı mutajenik aktivitenin azaltılması görüşü kanıtlanmıştır. Ayrıca oluşan bu etkinin, anti-analjezik dozlarda ortaya çıktığı da gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Kolonik karsinogenez, malondialdehit, aspirin.

GİRİŞ

Günümüze kadar yapılan çeşitli deneysel ve klinik çalışmalar prostaglandinlerin, kolon kanserinde hücre proliferasyonu tümör büyümesi ve immün sistem supresyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Yine bazı çalışmalarda prostaglandin inhibisyonu sağladıkları bilinen nonsteroid anti-inflamatuar ajanlar (NSAID) ile kolonik karsinogenezde süpresyon sağlanabileceği ortaya koyulmuştur (1). NSAID tarafından inhibe edilen prostaglandinler, araşidonik asit metabolizmasının bir ürünüdür. Araşidonik asit metabolizmasının, kanser gelişiminde önemli yeri, olduğu bilinmesine rağmen, araşidonik asitin hangi metabolitinin bunda rol oynadığı kesin olarak saptanamamıştır. İnsan kolon epitelyal hücrelerinden malign tümör gelişimi, onkogen ve tümör süpresör genlerin mutasyonu ile olur. Gen değişikliklerinin birikimi, gen aktivasyonunun özel bir sıralama ile oluşmasından daha önemli görülmektedir. Bu bulgu mutasyonun, malign transformasyonda önemli bir komponent olduğunu gösterir (2). Araşidonik asit metabolizmasının siklooksijenaz yolu da etkin mutajen üretiminde önemli bir yoldur. Bu nedenle, PGH2 nin enzimatik ve nonenzimatik yıkılımı ile oluşan ve aktif bir mutajen olduğu bilinen malondialdehitin (MDA) inhibe edilmesi yoluyla NSAID'lerin kanser proflaksisi sağladığı teorilerden biridir (3).

Bu bilgilerden yola çıkılarak bizim çalışmamızda da NSAID'lerden aspirinin prostaglandin inhibisyonu yoluyla, ratlarda azoksimetan (AOM) ile

indüklenmiş kolonik karsinogenezde, mutajenik etkili MDA düzeyindeki etkileri incelendi.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma toplam 40 adet Fisher Albino sıçan üzerinde gerçekleştirildi. Sıçanların ortalama ağırlığı 235 gr. İdi. Çalışma onar sıçandan oluşan 4 grup üzerinde yürütüldü. Her sıçan ayrı kafeste tutularak çalışmadan önce 1 hafta süre ile günlük su tüketimleri gözlemlendi. Bu değer yaklaşık olarak 50 ml/gün/sıçan idi.

Grup 1: kontrol grubu; AOM'a eşdeğer hacimde serum fizyolojik, haftada 1 kez olmak üzere 2 hafta subkutan olarak uygulandı. Beslenme standart sıçan yemiyle sağlandı.

Grup 2: AOM "C2H6N20" 700 mg (Sigma A9 517) grubu; 15 mg/kg/hafta dozda AOM 2 hafta subkutan olarak uygulandı. Sıçanlar, standart sıçan yemi ile beslendi.

Grup 3: AOM+1,4 mg/kg aspirin grubu; AOM son dozunu takiben 1,4 mg/kg aspirin hesaplanan günlük su miktarı içine eklendi.

Grup 4: AOM+5 mg/kg aspirin grubu; AOM son dozunu takiben 5 mg/kg aspirin günlük su miktarı içine eklendi.

Son AOM uygulamasından 52 hafta sonra eter anestezisi altında tüm deneklere laparotomi uygulandı ve aort transeksiyonu ile denekler sakrifiye edildi. Deneklerin hepsinde tüm kolon ve rektum rezeke edildi ve longitudinal olarak açılarak serum fizyolojik ile yıkandı. Mevcut tümöral oluşumların;

yer, sayı ve boyutları not edildi ve tümör volümleri hesaplandı (2).

$$V = \frac{\text{Boy} \times \text{En} \times \text{Derinlik} \times \pi}{6}$$

Elde edilen tümörler ortadan bölünerek yarısı histopatolojik inceleme için formollü şişelere koyuldu, diğer yarısı da MDA tayini için -20 derecede depolandı. Ayrıca kolonun tümörsüz bölümlerinden de örnekler alınarak aynı incelemeler tekrarlandı. Dokulardaki histopatolojik incelemeler hastanemiz patoloji kliniğinde, doku MDA tayinleri de özel bir laboratuvar yapıldı. Elde edilen sonuçlar Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı'nda Mann Whitney U testi kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi ve 0,05'den küçük p değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

Doku MDA tayini: MDA tayini için ayrılmış ve hassas terazide tartılmış doku örneğine 1/9 oranında %10'luk triklorasetik asit (TCA) çözeltisi eklendi ve doku homojenizatörü (B. Braun Melsun gen type 853202) ile homojenize edildi. Homojenat santirfüj edildikten sonra süper natanttan (üstte kalan kısım) 750 µl alındı. Üzerine %0,67 tiyobarbitürik asit eklenerek 15 dakika kaynar su banyosunda tutuldu. Tüpler soğutulduktan sonra 535 nm'de absorbanları okundu ve MDA eşdeğeri olarak nmol MDA/g doku şeklinde ifade edildi.

BULGULAR

MDA: Grup 1'de elde edilen ortalama mukoza MDA değeri 2,69 nmol/g iken , bu değer 15,30 nmol/g olarak bulundu. Bu iki değer arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur (p: 0.001). Grup 3'te elde edilen ortalama 12,33 nmol/g'lık değer ile Grup 4'te elde edilen 6,81 nmol/g'lık ortalama değer arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur. Öte yandan Grup 3'te elde edilen mukoza MDA değerleri Grup 2'de elde edilenler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p:0,49). Grup 4'te elde edilen değerler ile Grup 2'de elde edilenler arasında istatistiksel fark vardı (p: 0.03). Yine Grup 1 ile Grup 3 ve Grup 4'te elde edilen değerler arasında anlamlı fark tespit edildi (p: 0.0008, p:0.01). Elde edilen ortalama tümör ve mukoza MDA değerleri Tablo 1'de, mukoza MDA değerleri karşılaştırmaları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Grup 2'de ortalama tümör MDA değeri 24,17 nmol/g olarak bulundu. Bu değer grup 3'de elde edilen 25,78 nmol/g'lık değerle karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. Ancak Grup 4'de elde edilen 13,10 nmol/g'lık değerle karşılaştırılınca istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (p: 0,02). Aynı şekilde Grup 3 ile Grup 4'deki tümör MDA değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu (p:0,001). Tümör MDA değerlerinin karşılaştırmaları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Ayrıca Grup 2, 3, 4'te mukoza ve tümör MDA değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur (p: <0.0001).

Tümör Hacmi: Grup 2'de elde edilen ortalama tümör hacmi (289.62 mm³), hem Grup 3 (35.62 mm³), hem de Grup 4'te (33.62 mm³) elde edilen ortalama hacimlerden farklıdır. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (p:0.0009, p:0.0012). Buna karşın Grup 3 ve Grup 4'te elde edilen tümör hacimleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. Ortalama tümör hacimleri açısından istatistiksel karşılaştırmalar Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 1: Ortalama mukoza ve tümör MDA değeri

| | M MDA | T MDA |
|----------------------------------|-------|-------|
| Grup 1 (Kontrol) | 2,69 | - |
| Grup 2 (AOM) | 15,30 | 24,17 |
| Grup 3 (AOM + 1.4 mg/kg ASA) | 12,33 | 25,78 |
| Grup 4 (AOM+ 5 mg/kg ASA) | 6,81 | 13,10 |
| M MDA: Mukoza MDA değeri: nmol/g | | |
| T MDA: Tümör MDA değeri: nmol/g | | |

Tablo 2: Mukoza MDA değeri için gruplar arasındaki istatistiksel farklar.

| Gruplar | p |
|---------------------------------|---------|
| Grup 1-2 | 0,001* |
| Grup 1-3 | 0,0008* |
| Grup 1-4 | 0,001* |
| Grup 2-3 | 0,49 |
| Grup 2-4 | 0,03* |
| Grup 3-4 | 0,10 |
| *: istatistiksel olarak anlamlı | |

Tablo 3: Tümör MDA değerleri için gruplar arasındaki istatistiksel farklar.

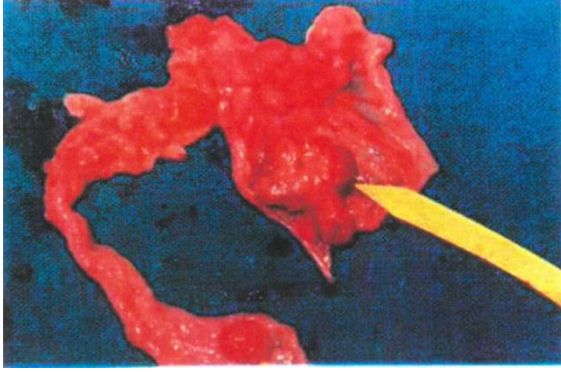
| Gruplar | p |
|---------------------------------|--------|
| Grup 2-3 | 0,75 |
| Grup 2-4 | 0,02* |
| Grup 3-4 | 0,001* |
| *: istatistiksel olarak anlamlı | |

Tablo 4: Tümör hacimleri için gruplar arasındaki istatistiksel farklar.

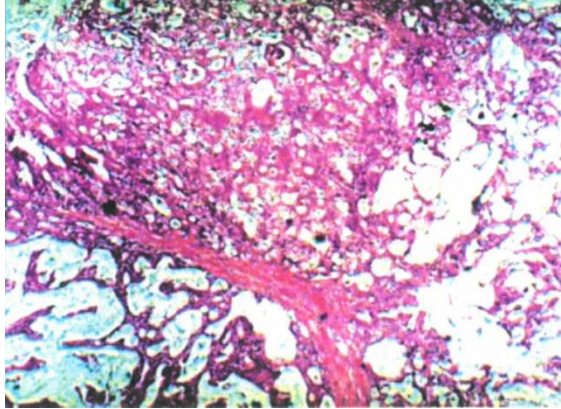
| Gruplar | p |
|---------------------------------|---------|
| Grup 2-3 | 0,0009* |
| Grup 2-4 | 0,0012* |
| Grup 3-4 | 0,67 |
| *: istatistiksel olarak anlamlı | |

Patoloji: Grup 1’de incelenen kolon piyeslerinde hiçbir tümöral oluşuma rastlanmadı. Alınan biyopsiler de patolojik olarak normal mukoza olarak değerlendirildi. Grup 2’de 7 denekte toplam 16 tümör saptandı (4 denekte ikişer, 1 denekte 3, 1 denekte 4 tümör saptandı) (Resim 1). Bu tümörlerin 13’ü adenokarsinom (Resim 2), üçü de malign transformasyon gösteren tübülövilöz adenom olarak rapor edildi. Bu grupta diseke edilen toplam 26 adet lenf nodundan 16’sında metastaz mevcuttu.

Grup 3’deki 9 denekte toplam 12 tümör saptandı (7 denekte birer tümör, 1denekte 2 tümör, 1 denekte 3 tümör). Bu tümörlerin 9’u adenokarsinom, 3’ü villöz adenomdu. Bu grupta diseke edilen toplam 10 lenf bezinden 5’inde metastaz mevcuttu. Grup 4’teki 8 denekte toplam 10 adet tümör saptandı (7denekte birer, 1 denekte 3 tümör). Bu tümörlerin hepsi adenokarsinom histolojisindeydi. Bu grupta diseke edilen 18 lenf nodundan ikisinde metastaz saptandı.



Resim 1: Aynı kolonda tümör odakları.



Resim 2: Kolonda adenokarsinom odağı.

TARTIŞMA

Araşidonik asit kaskatı sonucunda oluştuğu bilinen prostaglandinler ve MDA gibi ürünlerin insanda normal kolon hücresinde ve yine artmış biçimde kolon tümörü hücresinde buldukları çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (3,4). Bu ürünlerin değişik mekanizmalar ile kolonik karsinogenezde rol oynadıkları da bilinmektedir (5,6).

Prostaglandinlerin oluşumunu siklooksigenaz aktivasyonunun inhibisyonu ile engelleyen non-steroidal anti-inflamatuar ajanlar, prostoglandinlerin kolonik karsinogenezdeki etkilerini ortadan kaldırmak amacıyla klinik ve deneysel çalışmalarda kullanılmışlardır. Bu konuyla ilgili olarak ilk net olmayan veriler, 1980 başlayan deneysel modellerde (7,8) ve Doubilet (9) ile Paganini (10)’nin sırasıyla 1982 ve 1989 yıllarında sundukları ve aspirin kullanan popülasyon üzerinde yürüttükleri araştırmaları aittir ancak her iki çalışmada da aspirinin kanserojen ya da koruyucu etkisi tam olarak ortaya koyulamamıştır. Daha sonra, bir halk sağlığı uzmanı olan Rosenberg (11), 1991 yılında nonsteroid anti-inflamatuar ajanların kolon kanserinde koruyucu etkilerinin olabileceği hipotezini, düzenli aspirin kullanan bir popülasyon üzerinde yürüttüğü kontrollü çalışmasında istatistiksel destek ile kanıtlamıştır. Aynı yıl Thun ve ark. (12) da gerçekleştirdikleri epidemiyolojik çalışmalarında benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Bundan sonraki çalışmalar ise anti-inflamatuar ajanların ve özellikle de aspirinin bu etkisine kanıtlamaktan ziyade etki mekanizmasını ortaya koymak amacıyla yapılmıştır.

Biz de araşidonik asitlerin metabolitlerinden biri olan MDA’nın uzun süreli ve düzenli aspirin kullanımı ile ne şekilde etkileneceğini ortaya koymak üzere deneysel bir çalışma yaptık. Çalışmamız sıçanlar üzerinde azoxymethane ile indüklenmiş kolonik karsinogenez modeli kullanılarak gerçekleştirildi (13). AOM’ı uygulama ve elde edilmiş kolaylıkları nedeniyle tercih ettik.

Kimyasal karsinojenler ile indüklenerek oluşturulan deneysel kolon kanseri modellerindeki değerlendirmelerdeki ; tümör çapı, tümör sayısı, kolonik aberan crypt foci aktivasyonu, ornithine decarboxylase aktivasyonu, hücre siklusu faz dağılımı, apoptos oranı gibi parametreler kullanılmıştır (14,15). Bizim çalışmamızda da tümör hacmi ve tümör sayısının yanı sıra mutojenik aktivitesi kanıtlanmış bir araşidonik asit metabolit olan MDA’da değerlendirme parametresi olarak kullanıldı.

Non-steroid anti-inflamatuar ajanların kolon tümörlerinde genelde inhibe edici bir etki oluşturdukları çeşitli klinik ve deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Kolon karsinogenezisi oluşturulan rat modellerinde; indometazin, proxicam, sulindac gibi siklooksigenaz inhibitörleri kanserden etkilenen hayvan sayısı ve her hayvandaki tümör sayısında azalma şeklinde etki göstermektedir (5). Kawamori ve ark. (16) spesifik siklooksigenaz inhibitörü olan celecoxib uygulaması ile, aynı denekteki toplam tümör sayısında anlamlı düşme olduğunu göstermişlerdir. Yine başka bir spesifik siklooksigenaz-2 inhibitörü olan SC-58125’in de tümör formasyonunu %85-90 oranında düşürdüğü saptanmıştır (17). Kolonik karsinogenez oluşturularak aspirinin koruyucu etkisinin araştırıldığı deneysel çalışmalarda tümör insidansı (tümörlü denek yüzdesi), tümörlü denek çokluğu (aynı denekte birden fazla tümör), tümör çapı, tümör hacmi ve aberan crypt foci aktivitesinde anlamlı azalmalar saptanmıştır

(18,19,20). Bizim çalışmamızda da, yalnızca AOM verilen grupta ortalama kolon tümör hacmi 289,62 mm³ bulunurken AOM ile birlikte 1,4 mg/kg/gün ve 5 mg/kg/gün dozda aspirin verilen gruplarda bu değer sırasıyla 35,62 mm³ ve 33,62 mm³ olarak bulunmuştur. Yine sulindac ile yapılan bir deneysel çalışmada; yalnızca karsinogenezis oluşturulan grupta ortalama tümör hacmi 133 mm³ iken, 160 ppm sulindac verilen grupta 66 mm³, 320 ppm sulindac verilen grupta ise 51 mm³ olarak rapor edilmiştir (2). Tümör hacmine yakın bir parametre olan tümör çapının değerlendirildiği iki deneysel çalışmada da benzer bulgular elde edilmiştir (21,22).

Çalışmamızda toplam tümör sayısı da bir değerlendirme parametresi olarak hesaplanmış ve Grup 2'de 7 denekte 16 tümör, Grup 3'de 9 denekte 12 tümör ve Grup 4'te 8 denekte 10 tümör olarak bulunmuştur. Elde edilen bu bulgulara göre aspirin uygulaması ile tümör sayısında bir düşme mevcuttur. Ancak bu parametre çalışmamızda istatistiksel olarak değerlendirilmemiştir. Parametre olarak tümör sayısının kullanıldığı çalışmalarda anlamlı düşmeler olduğu bildirilmektedir (23,24).

Son yıllarda yapılan çalışmaların birçoğu nonsteroid anti-inflamatuar ajanların ve özellikle de aspirinin kolonik karsinogenezdeki önleyici etkisinin mekanizmasını ortaya koymaya yöneliktir. Bu mekanizmalardan üzerinde en çok çalışılanı, araşidonik asit metabolitlerinin mutajenik etkileri konusudur. Diğer birçok organda olduğu gibi kolonda da tümöral gelişimin oluşabilmesi için onkojen gen aktivitesinde bir artma ya da tümör supresör gen aktivitesinde bir düşme olması gerektiği bilinmektedir. Bu artma veya düşme çoğu kez oluşan mutasyonlar ile gerçekleşmektedir. Araşidonik asit metabolizmasının siklooksijenaz yolu, oluşabilecek mutasyonlarda etkin bir rol oynamaktadır. Siklooksijenaz aktivasyonu sonucunda oluşan prostaglandinlerden PGH₂'nin, enzimatik ve non-enzimatik yıkımı ile oluşan MDA'nın (25), yapılan invitro çalışmalarda mutajenik aktivite gösterdiği ve yine deneysel hayvan çalışmalarında da karsinojenik olduğu saptanmıştır (4). Biz de çalışmamızda, kolonik karsinogenezde yer alan araşidonik asit metaboliti MDA'nın, uzun süreli ve düzenli aspirin kullanımı ile ne ölçüde etkileneceğini araştırdık. Elde ettiğimiz bulgulara göre; Grup 1'de normal mukoza ortalama MDA değeri 2,69 nmol/g iken bu değer Grup 2'de 15,30 nmol/g, Grup 3'de 12,33 nmol/g ve Grup 4'de 6,81 nmol/g olarak bulundu. Yine Grup 2, 3 ve 4'de elde edilen ortalama tümör MDA değerleri ise sırasıyla; 24,17 nmol/g, 25,78 nmol/g, 13,10 nmol/g'dir (Grup 1'de tümör olmadığı için tümör MDA bakılmadı). Bu sonuçlara bakıldığında azoxymethane uygulaması ile tümör dışı mukozalarda da MDA aktivasyonunda anlamlı bir artış olduğu görülmektedir (Grup 1-2; p:0,001, Grup 1-3; p:0,0008, Grup 1-4; p:0,001). Oluşan bu yükselmenin düşük doz (anti platelet aktivite) aspirin uygulaması ile değil, yalnızca yüksek doz (anti-analjezik aktivite) aspirin uygulaması ile istatistiksel anlamlı düştüğü saptanmıştır

(Grup 2-3; p:0,49, Grup 2-4; p:0,03). Tümör MDA değerlerine bakıldığında ise, yine yüksek doz aspirin uygulaması ile yükselmiş MDA değerinin istatistiksel anlamlı biçimde düştüğü görülmüştür (Grup 2-3; p:0,75, Grup 2-4; p:0,02). Bu sonuçlara göre karsinogenez önleyici etkisinin metastazları azaltmak biçiminde ortaya çıktığı anti platelet aktivite dozunda (5) aspirin uygulaması ile tümör formasyonunda bir gerileme elde edilememiştir. Hendrickse ve ark. (3) kolorektal kanserli 20 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara paralel olarak MDA ve PGE₂'nin tümör dokusunda normal mukozaya göre anlamlı biçimde artmış olduğunu saptamışlardır.

Sonuç olarak, nonstreoid anti-inflamatuar ajanların ve aspirinin kolonik karsinogenezde koruyucu bir etkisi olduğu deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar ile kanıtlanmış gibi görülmektedir. Buna karşın bu etkiyi hangi yol üzerinden oluşturdukları konusunda halen bir fikir birliği yoktur. Bizim çalışmamızda bu etki mekanizmalarından biri olan MDA'ya bağlı mutajenik aktivitenin azaltılması görüşü kanıtlanmıştır. Ayrıca oluşan bu etkinin, anti analjezik dozlarda ortaya çıktığı da gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Whattenberg KW. Chemoprevention of cancer by naturally occurring and synthetic compounds. In Wattenberg LW, Lipkin M, Booreand CW, Kelloff GS (Eds) Cancer Chemoprevention pp 19-38 BocaRaton FL; CRC press 1992.
2. Rao CV, Rivenson A, Simi B, Zang E, Kelloff G, Steele V, Reddy BS. Chemoprevention of colon carcinogenesis by sulindac, a nonsteroidal anti-inflammatory agent. *Cancer Res.* 1995;55(7):1464-72.
3. Hendrickse CW, Kelly RW, Radley S, Donovan IA, Keighley MR, Neoptolemos JP. Lipid peroxidation and prostaglandins in colorectal cancer. *Br J Surg.* 1994;81(8):1219-23.
4. Yau TM. Mutagenicity and cytotoxicity of malonaldehyde in mammalian cells. *Mech Ageing Dev.* 1979;11(2):137-44.
5. Marnett LJ. Aspirin and the potential role of prostaglandins in colon cancer. *Cancer Res.* 1992;52(20):5575-89.
6. Shiff SJ, Koutsos MI, Qiao L, Rigas B. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs inhibit the proliferation of colonadenocarcinoma cells: effects on cell cycle and apoptosis. *Exp Cell Res.* 1996;222(1):179-88.
7. Pollard M, Luckert PH. Indomethacin treatment of rats with dimethylhydrazine-induced intestinal tumors. *Cancer Treat Rep.* 1980;64(12):1323-7.
8. Kudo T, Narisawa T, Abo S. Antitumor activity of indomethacin on methyl azoxymethanol-induced large bowel tumors in rats. *Gan.* 1980;71(2):260-4.
9. Doubilet P, Donowitz M, Pauker SG. Evaluation for colon cancer in patients with occult fecal

- blood loss while taking aspirin: a Bayesian view point. *Med Decis Making*. 1982;2(2):147-60.
10. Paganini-Hill A, Chao A, Ross RK, Henderson BE. Aspirin use and chronic diseases: a cohort study of the elderly. *BMJ*. 1989;299(6710):1247-50.
 11. Rosenberg L, Palmer JR, Zauber AG, Warshauer ME, Stolley PD, Shapiro S. A hypothesis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce the incidence of large-bowel cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1991;83(5):355-8.
 12. Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW Jr. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med*. 1991;325(23):1593-6.
 13. Chemoprevention of cancer. *Hematology/ oncology Clinics of North America* 1998;12(5); 963-73.
 14. Reddy BS, Rao CV, Seibert K. Evaluation of cyclooxygenase-2 inhibitor for potential chemopreventive properties in colon carcinogenesis. *Cancer Res*. 1996;56(20):4566-9.
 15. McLellan EA, Bird RP. Aberrant crypts: potential preneoplastic lesions in the murine colon. *Cancer Res*. 1988;48(21):6187-92.
 16. Kawamori T, Rao CV, Seibert K, Reddy BS. Chemopreventive activity of celecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, against colon carcinogenesis. *Cancer Res*. 1998;58(3):409-12.
 17. Sheng H, Shao J, Kirkland SC, Isakson P, Coffey RJ, Morrow J, Beauchamp RD, DuBois RN. Inhibition of human colon cancer cell growth by selective inhibition of cyclooxygenase-2. *J Clin Invest*. 1997;99(9):2254-9.
 18. Mereto E, Frencia L, Ghia M. Effect of aspirin on incidence and growth of aberrant crypt foci induced in the rat colon by 1,2-dimethyl hydrazine. *Cancer Lett*. 1994;76(1):5-9.
 19. Reddy BS, Rao CV, Rivenson A, Kelloff G. Inhibitory effect of aspirin on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in F344 rats. *Carcinogenesis* 1993;14(8):1493-7.
 20. Davis AE, Patterson F. Aspirin reduces the incidence of colonic carcinoma in the dimethyl hydrazine rat animal model. *Aust N Z J Med*. 1994;24(3):301-3.
 21. Skinner SA, Penney AG, O'Brien PE. Sulindac inhibits the rate of growth and appearance of colon tumors in therat. *Arch Surg*. 1991;126(9): 1094-6.
 22. Moorghen M, Ince P, Finney KJ, Sunter JP, Appleton DR, Watson AJ. A protective effect of sulindac against chemically-induced primary colonic tumours in mice. *J Pathol*. 1988;156(4): 341-7.
 23. Reddy BS, Nayini J, Tokumo K, Rigotty J, Zang E, Kelloff G. Chemoprevention of colon carcinogenesis by concurrent administration of piroxicam, a nonsteroidal anti-inflammatory drug with D,L-alpha-difluoromethylornithine, an ornithine decarboxylase inhibitor, in diet. *Cancer Res*. 1990;50(9):2562-8.
 24. Rao CV, Tokumo K, Rigotty J, Zang E, Kelloff G, Reddy BS. Chemoprevention of colon carcinogenesis by dietary administration of piroxicam, alpha-difluoromethyl ornithine, 16 alpha-fluoro-5-androsten-17-one, and ellagic acid individually and in combination. *Cancer Res*. 1991;51(17): 4528-34.
 25. 4528-34.
 26. Diczfalusy U, Falardeau P, Hammarström S. Conversion of prostaglandin endoperoxides to C17-hydroxy acids catalyzed by human platelet thromboxane synthase. *FEBS Lett*. 1977;84(2): 271-4.