

# 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-