

**4,6-DİMETİL 2-(5-NİTRO-2-FÜRİL)PİRİMİDİN (DNFP) İLE  
SIÇANLARDA MEYDANA GETİRİLEN TÜMÖRLERİN PA-  
TOJENETİK VE HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ ÜZERİN-  
DE ARAŞTIRMA \*\*\***

**Erdoğan Ertürk \*\*\***

**Study of the pathogenesis and histopathological characteris-  
tics of tumors induced in rats by oral administration of  
4,6-Dimethyl-2-(5-nitro-2-furyl)pyrimidine (DNFP):**

**Summary :** DNFP was fed to 32 female, 3-week-old, Sprague-Dawley rats at a dose of 0.04 % by weight in diet for 42 weeks (mean: 6 mg/day/rat; or 43 mg/week/rat; or 1.8 g/rat/42 weeks) followed by control's ration (Wayne Lab Blox, Allied Mills Inc., Chicago, Illinois, USA) for an additional 17 weeks period. Epidermoid carcinoma of forestomach was induced in 30/30 rats. Of these, 3 were limited to mucosal or submucosal layers, 21 demonstrated muscular invasion including all three layers, 4 with the penetration throughout the wall into serosal tissues, and the last 2 were metastatic to the regional lymph node, pancreas, spleen, liver, and the kidney capsule. Since the first forestomach carcinoma was found in the 42 and week, the required latency should be shorter. Anaplastic haemangioendotheliosarcomas developed in the small intestine and mesentery of 18 rats (60 %) were also found in the liver of 6, and in the pancreatic stroma of 3 rats. The detection time of these sarcomas was 46 weeks, and the latency period should also be shorter, since that included the time of progression. The leiomyosarcoma of intestinal smooth muscular wall was another mesenchymal neoplasm, and was induced in 3 cases (10 %). The breast tumors were produced in 12 rats (40 %) with a palpation time of 46 weeks. They were fast growing multiple masses localized along the two sides of the trunk. Containing a considerable amount of stroma and a moderate amount of parenchymal elements of milk ducts or follicles they were diagnosed as fibroadenocarcinoma due to the disrupted basement membranes, high mitotic activity, and invasiveness. They were encapsulated, and

\* Bu yazı aynı adı taşıyan Doçentlik Tezi'nden özetlenmiştir.

\*\* Araştırma, Amerika'da Wisconsin Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Hastanesi'nin Onkoloji Kliniğinde, Amerikan Milli Kanser Enstitüsü'nün Halk Sağlığı Servisinden sağlanan CA 11946 numaralı proje, PH 43-66-868 sayılı kontrat ve Amerikan Kanser Cemiyeti Wisconsin Şubesi'nin maddi imkânlar vermesi sayesinde yapılabilmektedir.

\*\*\* Ankara Üniv. Veteriner Fak. Patolojik Anatomi Kürsüsü Doçenti

no metastasis was detected. Only one mammary fibroadenoma, and one fibroadenocarcinoma was found in the evaluated 35 control rats.

These results suggest that DNFP is a very potent alimentary and mammary carcinogen among tested 5-Nitrofurán derivatives, though the action mechanism is yet to be studied in more detail.

**Özet :** İçerisine ağırlıkça % 0.04 oranında DNFP katılan ticari yem, 3-haftalık, Sprague-Dawley ırkı, 32 dişi sıçana, 42 hafta süreyle yedirilmiş, 36 sıçan da kontrol olarak bulundurulmuştur. Yenen DNFP miktarı, sıçan başına günde ortalama 6 mg, haftada 43 mg ve tüm deneme süresince de 1.8 g. olarak hesaplanmıştır. Otopsi ve histopatolojik yoklamalar sonunda, önmide yassı epitel hücreli karsinomu 30/30 olayda; haemangiöndoteliosarcoma incebarsak ve mezenteriyumda (18/30), karaciğerde (6/30) ve pankreas'ta (3/30); incebarsakta leiomyosarcoma (3 olayda) ile midede mültifokal fibroadenokarsinoma (12/30) tesbit edilmiştir.

## Giriş

Nitrofurán türevleri, antibiyotik, antiparaziter ve antitümör gibi çeşitli biyolojik etkilere sahiptir <sup>20, 44, 61</sup>. Bu bileşiklerin, furán heterosikliğinde yer alan Nitro grubunun, enzimler aracılığıyla, ilkin hidroksilaminofuran'a ve daha sonra da aminofuran şekline indirgenip <sup>3, 6, 7, 32, 43, 47</sup> glükuronat, sülfat, fosfat ya da başka asitlerle esterleştirilerek dışarıya atıldıkları anlaşılmıştır. <sup>43, 45, 47</sup> Nitrofurán sınıfından bazı karsinojen bileşikler, diğer birçok aromatik nitro ve amino sınıfına giren kanserojenlerde olduğu gibi, metabolizmadan sonra kanser yapma özelliği kazanırlar <sup>3</sup>. Bu güne kadar nitrofurán türevleri arasında birçok maddenin kanser yaptığı ortaya çıkmış bulunmaktadır <sup>3, 5-11, 19, 30, 40, 48, 56</sup>. Bunlar arasında Formik asit 2-[4-(5-nitro-2-füril)-2-tiyazolil]hidrazit (FNT) önemli bir yer tutar. Bu bileşikteki yapısal değişikliklerle karsinojen etkinin de önemli değişikliğe uğradığı ve yeni maddenin başka organlarda kanserojen olduğu görülmüştür <sup>7, 11</sup>. N-[4-(5-nitro-2-füril)-2-tiyazolil]formamid (FANFT) ve 5-Asetamido-3-(5-nitro-2-füril)-6H,1,2,4-oksadiazin (ANFO) gibi ayrı yapıda olan nitrofurán türevleri belirli organları seçerler. FANFT, özellikle sidik kesesinden <sup>21, 24, 26, 30, 60</sup>, ANFO ise damar endotellerinden kök alan, kötü huylu tümörler meydana getirirler <sup>27</sup>. Karserojen maddelerde görülen organotropizm, genellikle bileşiğin kimyasal yapısına ve deney hayvanının metabolizmasına bağlı bulunur <sup>7, 15, 21, 22, 29, 35</sup>. Nitrofurán türevi kanserojenler sıçanda midede, tükürük bezinde, böbrekte ve sidik kesesinde <sup>6, 7, 11, 22, 23, 25-30, 40</sup>; farede önmidede, timus bezinde, sidik kesesinde ve retikuloendotelial sistemde <sup>4, 5, 24</sup>; köpekte ise sidik kesesi, böbrek, safra kesesi ve midede tümörlere sebep olurlar <sup>21</sup>.

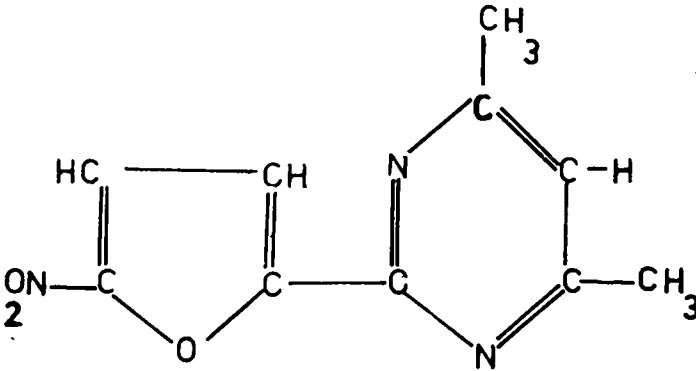
Sıçanlarda sindirim kanalında tümörlere genellikle az rastlanır<sup>64</sup> ve tümör insidansı da barsaklara doğru çok azalır<sup>1' 12' 13' 42' 50' 51, 54' 58</sup>. Sindirim kanalında eksperimental olarak tümör meydana getirmek de oldukça güçtür. Şimdiye kadar yalnız 2-Asetilamino-fluoren (2-AAF) ve 2-Nitrofluorenilbisasetamid (2-NFB) ile sıçanlarda glandüler midede<sup>38' 39' 59</sup> ve 3,4-Benz(o)piren (BP) ile<sup>9' 10</sup> Dimetilbenz(o)antrasen (DMBA) gibi bazı aromatik hidrokarbonlarla da farede önmide de karsinom meydana getirilebilmiştir<sup>57</sup>. Aynı güçlük nitrofuran tipi karsinojenlerle yapılan çalışmalarda da görülmüştür<sup>22' 40</sup>.

Sıçanlarda spontan meme tümörlerine, diğer neoplazmaların aksine olarak daha çok rastlanmıştır<sup>1' 12' 13' 41' 50' 51' 54' 58</sup>. Meme tümörleri deneysel olarak da kolay meydana getirilebilmiştir<sup>22' 23' 28</sup>. Fakat, meme karsinojenlerinin aynı anda sindirim kanalına da etki yaptıkları pek görülmüş değildir.

Bu çalışmada 4,6-dimetil-2-(5-nitro-2-füril)pirimidin (DNFP) ile sıçanlarda sindirim kanalında tümör meydana getirilebileceği ortaya konmuş ve bu tümörlerin makroskopik ve mikroskopik karakterleri incelenmiştir.

### Materyal ve Metod

DNFP maddesi (Cetvel 1) Abbott laboratuvarlarına hazırlanmıştır. Bu bileşik, saflık derecesi, ergime noktası tayini, infrared ve



**Cetvel 1. 4,6-DİMETİL-2-(5-NİTRO-2-FÜRİL)PİRİMİDİN (DNFP) İN AÇIK FORMÜLÜ**

ültraviyole spektroğrafleri ve kâğıt kromatografisi<sup>27,53</sup> ile kontrol edildikten sonra; normal pelet yem içerisine % 0.04 oranında karıştırılmıştır. Hazırlanmış olan bu yem, 40-54 g ağırlığında (3 haftalık), 32 adet Sprague-Dawley sıçanına yedirilmiş, 36 kontrol sıçanı ise normal yemle beslenmiştir.

Hayvanlar, kulakları özel olarak delinip numaralandıktan sonra, 4 erlik gruplar halinde, altı telli örtülü kafeslerde ve ısıyı otomatik termostatla 22 C° derecesine ayarlanmış ve gece gündüz aydınlatılmış odalarda barındırılmıştır. Deneme sıçanları 42 hafta deneme yemi ve geriye kalan 17 hafta da normal yem ile beslenmiştir. Deneme süresince sıçanlar hergün gözle, haftada bir defa da elle yoklanarak tümör gelişimi izlenmiş ve sonuçlar kaydedilmiştir. Ayrıca, her iki haftada bir, yenen yem ile alınan DNFP miktarları ve beden ağırlıkları saptanmış, meydana gelen tümör sayıları ile vücut ağırlıklarında görülen değişimler tesbit edilmiştir.

Önceden ölen, öldürülen ve 59. hafta sonunda eutanesia edilen sıçanların otopsilerinde görülen tümörlerden, şüpheli odaklardan ve meme, dalak, karaciğer, böbrek ve sürrenal bezler, kalp, akciğerler, ovarium, uterus, mide ve barsaklardan örnekler alınmış ve WARF fikzatifinde (2 litre % 95 lik etil alkol; 0.6 litre % 40 lik formol; 0.1 litre glasiyal asetik asit ve 4 litre su) tesbit edilmiştir. 5-6 mikron kalınlıktaki kesitler, hematoksilin ve eozin ile boyanmış ve incelenmiştir. Gerekğinde Van Gieson boyama metodu da kullanılmıştır.

Önmide tümörlerinin malignite derecelerinin tayininde, anaplazik değişmelerden başka Stewart-Lorenz<sup>57</sup> tarafından önerilmiş ve Oettle<sup>42</sup> ile Snell<sup>55</sup> tarafından da kullanılmış kriterler uygulanmıştır.

### Sonuçlar

DNFP (*Cetvel 1*) ile beslenen sıçanların hepsinde, bir veya daha fazla organda tümör görülmüştür (*Cetvel 2*). 42 hafta zarfında, her sıçan toplam olarak 1.8 g DNFP (haftada 43 mg veya günde ortalama 6 mg) almıştır. DNFP sıçanlarda vücut ağırlığının artışı engellenmemiş ve toksikoza da sebep olmamıştır. Sıçanların yaşama süreleri, tümör insidansları ve bunların istatistik önemlilikleri *Cetvel 2* de gösterilmiştir. Meme tümörlerine 12 sıçanda rastlanmıştır *Cetvel 2*. Mültifokal (*Resim: 1*) olarak gelişen bu tümörlerin kesit yüzünde lobuler bir görünüm ve etraflarında fibröz bir kapsülle çevrilmiş bulunduğu ortaya çıkmıştır. DNFP memeden başka (*Cetvel 3*) önmide (30/30), incebarsak ve mezenteriyum (18/30), karaciğerde (6/30) de tümörlere sebep olmuştur. Önmide kutan epitelinden gelişen tümörlerin mak-

CETVEL: 2

DNFP Yedirilen Deneme sıçanları ile Kontrollarda, 59 Haftalık Deneme süresince Palpe Edilebilen Meme Tümörlerinin ilk tespit zamanları ve gruplarda genel yaşama oranı ile saptanan tümörlerin sayılarında görülen gruplar arası farkın istatistik önemliliği

Gruplar ve P-DEĞERİ	Yaşayan Sıçan Sayılarının Haftalara Göre Dağılımı*			Meme Tümörlerinin ilk Palpasyon Süreleri Haftalar ve Saptanan Tümör olay Sayıları **							T O P L A M
	0	42	59 (Son)	28	46	48	50	52	57	59	
KONTROL	36	35	28***	1					1		2
DNFP ALANLAR	32	29***	7****		3	2	2	2	2	1	12
P-DEĞERİ*****			P < 0.01	P < 0.05			P < 0.01		P 0.01		P < 0.01

\* : Rakamlar belirtilen hafta sonunda yaşamakta bulunan sıçan sayılarını gösterir.  
 \*\* : Canlı sıçanın elle yoklanması sonu tümör tesbit edilen zaman ve tümörlü adedi gösterilmiştir.  
 \*\*\* : Kanibalize edilenler toplamdan düşülmüş ve hafta sonunda yaşayan sıçanların toplamı verilmiştir.  
 \*\*\*\* : Aynı sıçanda birden fazla organda tümör vardır. Bu sıçanlar deneme sonunda yaşamakta olan olaylar olup tümör sonu ölenler çıktıktan sonra eterle öldürülmüşlerdir.  
 \*\*\*\*\* : İhtimal hesabı ancak meme tümörü ve tümörlü hayvan sayılarına dayanılarak yapılmıştır.

roskopik görüşleri ve infiltrasyon dereceleri arasında farklar tesbit edilmiştir (*Resim 2*). Önmide karsinomları papillar veya sessile ya da aynı olayda her iki tipin birlikte görüldüğü karışık formlarda ortaya çıkmıştır (*Resim 2 de A,B,C sahaları*). Yassı epitel hücrelerinden yapılmış olan bu neoplazmalarda şiddetli keratinizasyon gözlenmiştir (*Resim 2 de lumen*). Mültifokal olarak kutan mukozadan gelişmiş ilk karsinom olayına 42. haftada rastlanmıştır. Önmide karsinomlarının büyüklüğü, deneme sonuna doğru artmış ve çapı 3 cm olan tümör kütlelerine rastlanabilmiştir. Ayrıca, incebarsağın dış yüzü ve mezenteriyumda, karaciğer ve pankreas bezi stromasındaki damarlarda, sık sık iç kanamalara ve ölüme sebep, olan kavernoöz görünüşlü, koyu kırmızı renkli tümörler bulunmuş ve bunların damarlar boyunca mezenteriyuma doğru sıralandıkları dikkati çekmiştir. Bu kan damarı tümörleri yanısıra, duodenumda ve özellikle jejinumun başlangıç kısmında, boz-sarı renkli, sertçe ve yuvarlak şekilde, 2-9 mm çapında, barsak duvarı düz kas tabakasıyla sıkı sıkıya ilişkin durumda neoplazmalar bulunmuş ve bunların kas dokusundan geliştikleri anlaşılmıştır (*Cetvel 3*).

CETVEL: 3.

Deneme ve kontrol Sıçanlarında Meydana gelen tümörlerin histopatolojik Klasifikasyonu ve Gruplar arasındaki Farkların istatistik önemliliği

Tümörün Lokalizasyonu ve . Histopatolojik Tanımı:	Olay Sayıları		P- Değeri
	DNFP-Alanlarda	Kontrollarda	
Değerlendirilen Sıçan Sayıları	30	35	
Önmide Karsinomlu Sıçan	30	---	P < 0.01
(Birinci Devre Karsinom)	3		
(İkinci " " )	21		
(Üçüncü " " )	4		
(Dördüncü " " )	2		
Hemangioendoteliosarkomlu Sıçan	18	---	P < 0.01
(İncebarsak-Mezenteriyum'da	18		
ve (Pankreas bezinde)de bulunan	3		
ve (Karaciğer'de) de bulunan	6		
Leiomyosarkomlu Sıçan (İncebarsakta)	3		P < 0.05
Adenom (Meme)	---	1	Önemsiz
Fibroadenokarsinom (Meme)	12	1	P < 0.01

*Histopatolojik bulgular*: Önmideyi örten çok katlı yassı epitelde hiperplazi, hiper- ve parakeratoz ile akantoz tesbit edilmiştir. Papillar yassı hücreli karsinomların bazal membranı geçerek propria ve submukoza ile daha derin kısımlardaki kas tabakalarına infiltrasyon oldukları görülmüştür. Karsinom hücrelerinde belirgin ve çok sayıda nükleolüslere, mitotik figürlere, sitoplazma ile çekirdek arasındaki oranın bozulması ile hiperkromatizm gibi anaplazik değişimlere çokça rastlanmıştır. Bazı karsinomlarda da şiddetli keratinizasyon görül-

müştür. Stromal-bağ dokunun kan ve lenf damarlarından zenginliği göze çarpmıştır. Karsinomlarda değişik infiltrasyon derecesi görülmüştür. Bu infiltrasyonların derinliğine göre, karsinomlardan 3 ü birinci; 21 tanesi ikinci (*Resim 3*); 4 ü üçüncü (*Resim 4*) devre olarak sınıflandırılmıştır<sup>42, 55, 57</sup>. Geriye kalan 2 olayda ise omentumda (*Resim 5*), regional lenf düğümünde (*Resim 6*), pankreasta, dalakta (*Resim 7*) karaciğerde, mezenteriyumda ve böbrek kapsülü üzerinde (*Resim 8*) metastazlara rastlanmış olduğundan; bunlar da dördüncü devre karsinom olarak tanımlanmışlardır. Birkaç olayda bezsel mide kısımlarında da infiltrasyona rastlanmıştır. Bazı karsinomlarda, şiddetli bir anaplazi sonu, sinsidyal hücrelerin şekillendiği görülmüştür (*Resim 9*). Üç olayda ve midenin glandüler kısmında, adenoma benzeyen (*Resim 2 - D sahaları*) tümörler gözlenmiştir.

İncebarsak, karaciğer ve pankreasta damarların (*Resim 10*) ve barsakta düz kas dokusundan gelişen haemangioendotheliosarcom ve leiomyosarcomlar saptanmıştır. Bu tümörlerde de, karsinomlarda olduğu gibi, şiddetli anaplazik değişimler görülmüştür. Tümörde, hücre pleiomorfizmine, dev hücrelerine (*Resim 11*) ve çok sayıda mitozlara rastlanmıştır.

Meme tümörleri süt bez ve kanallarını döşeyen epitellerden kök almışlardır (*Resim 12*). Çok sayıda mitoz, bazal membranlarda düzensizlik, yırtılma (*Resim 12*) ve stroma kısmında da hiperplazi gözlenmiştir. Çoğu fibroadenokarsinom olarak teşhis edilen (*Resim 13*) bu tümörlerde, histolojik yapı bakımından çeşitli varyasyonlar şekillenmiştir (*Resim 14*).

35 Kontrol sıçanından ancak ikisinde, memelerde fibroadenom ve fibroadenokarsinom gibi spontan tümöre rastlanmıştır. Öbür organlarda herhangi bir tümör görülmemiştir.

Yukarıda bildirilen sonuçlara göre DNFP'nin önünde, meme, incebarsaklar, karaciğer, mezenteriyum ve pankreas stromasında epitelial ve mezenşimal dokulara kanserojen bir etki yaptığı ve bu organlarda karsinomlara, haemangioendotheliosarcom ve leiomyosarcomlara sebep olduğu anlaşılmıştır. Bu sonuç istatistik analiz sonuçları ile de desteklenmiştir (*Cetvel 2*).

## Tartışma

Spontan mide ve barsak tümörleri evcil ve laboratuvar hayvanlarında oldukça az görülür<sup>42, 51, 54, 55, 64</sup>. Oysa insanlarda bu tümörler, özellikle mide ve colo-rectal carcinomlara çokça rastlanır.

Bu nedenle sindirim kanalı tümörleri üzerinde durmak ve etkin bir karsinojen madde ile denemeler yapmak zorunluğu da kendiliğinden ortaya çıkmaktadır. 5-Nitrofüran türevleri arasında sindirim organlarına etkili karserojen madde pek azdır<sup>2,2',40</sup>, hele sıçanda önmide kanseri yapanına hiç rastlanmamıştır<sup>6',11',22',23',25',30',40</sup>. Farelerde ise FNT ve FANFT<sup>4',42</sup> ile kısa sürede, metastaz yapan önmide karsinomları meydana getirilmiştir.

Bu çalışmada DNFP ile sıçanda önmide, incebarsak, mezenteryum, karaciğer ve pankreas bezinde epiteliyal ve mezenşimal kökenli tümörler meydana getirilebilmiş ve sindirim kanalı tümörleri üzerinde yapılacak araştırmalar için yeni bir model sunulmuştur.

DNFP nin de, kendisinin metabolik bir araştırmaya tabi tutulmamış olsa bile, benzeri nitrofüran<sup>3',18</sup> veya diğer aromatik nitro veya aromatik amino bileşikleri gibi, metabolizma sonu <sup>6',14',17',34',37',59',62</sup> ortak yol olan N-Hidroksilasyona <sup>2',15',16',31',33',35',36',38',39',49',52',59</sup> uğratarak aktif karserojen şekline sokulduğu en büyük bir ihtimal olarak kabul edilebilir.

### Referensler

1. **Bullock, F. D., and Rhodenbundg, G. L.** 1917: *Spontaneous Tumors of the Rat.*, Cancer Res. 2: 39-60.
2. **Bryan, G. T., Ertürk, E., and Yoshida, O.** 1970: *Production of Bladder Carcinomas in Mice by Sodium Saccharin.*, Science, 168: 1238-1240.
3. **Bryan, G. T., Lower, G. M. jr, and Ertürk, E.** 1971: *Studies on the Urinary Bladder Carcinogen N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]formamide.*, Internl. Bladder Cancer Conference., The Univ. Leeds, Bodington Hall, Sept. 22-24 England.
4. **Cohen, S. M., Ertürk, E., and Bryan, G. T.** 1970: *Carcinogenicity of Formic acid/[2-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]hydrazide in Swiss mice.*, Cancer Res. 30: 906-912.
5. **Cohen, S. M., Ertürk, E., and Bryan, G. T.** 1970: *Production Leukemia and Stomach neaplasms in Swiss, RF, Balb/c, and C<sub>3</sub>H female mice by feeding N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]acetamide.*, Cancer Res., 30: 2320 - 2325.
6. **Cohen, S. M., Ertürk, E., Price, J. M., and Bryan, G. T.** 1970: *Comparative carcinogenicity in the rat of 2-Hydrazinothiazoles with nitrofuryl, nitrophenyl, or aminophenyl substituents in the 4-position.*, Cancer Res. 30: 897-901.



7. **Cohen, S. M., Ertürk, E., Von Esch, A. M., Crovetti, A. J., and Bryan, G. T.**, 1973: *The Carcinogenicity of 5-Nitrofurans, 5-Nitroimidazoles, 4-Nitrobenzenes and related compounds. I.*, (J. Natl. Cancer Inst., baskıda).
8. **Cohen, S. M., Ertürk, E. Von Esch, A. M., Croveti, A. J., and Bryan, G. T.** 1973: *The Carcinogenicity of 5-Nitrofurans, 5-Nitroimidazoles, 4-Nitrobenzenes and related compounds, II.* (J. Natl. Cancer Inst. baskıda).
9. **Cohen, S. M., Ertürk, E. Von Esch, A. M., Crovetti, A. J., and Bryan, G. T.** 1973: *The carcinogenicity of 5-Nitrofurans and related compounds with amino-heterocyclic substituents.*, (J. Natl. Cancer Inst. baskıda.)
10. **Cohen, S. M., Lower, G. M. Jr., Ertürk, E., and Bryan, G. T.** 1973: *Comparative carcinogenicity in Swiss Mice of N-[4-(nitro-2-furyl)-2-thiazolyl] acetamide and structurally related 4-nitrofurans and 4-nitrobenzenes.*, (Cancer Res. baskıda).
11. **Cohen, S. M., Price, J. M., Ansfield, F. J., and Bryan, G. T.** 1969: *Carcinogenicity of 2-(2-formylhydrazino)-4-(5-nitro-2-furyl)-thiazole (FNT) and structurally related compounds.*, Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 10: 15
12. **Crain, R. C.** 1958: *Spontaneous tumors in the Rochester strain of the Wistar Rat.*, Amer. J. Pathol. 34: 311-335.
13. **Davis, R. K., Stevenson, G. T., and Busch, K. A.** 1956: *Tumor incidence in normal Sprague-Dawley female rats.*, Cancer Res. 16: 194-197.
14. **Deichmann, W. B., MacDonald, W. M., Coplan, M. M., Woods, F. M., and Anderson, W. A. D.** 1958: *Para-Nitrophenyl, a new bladder carcinogen in the dog.*, Industr. Med., Surg., 27: 634-367
15. **Druckrey, H.** 1968: *Organotropic carcinogenesis and mechanisms of action of symmetrical dialkylhydrazines, and Azo-, Azoxyalkanes.*, Eurotox Symposium on New Carcinogens., pp. 578-579.
16. **Dunn, T.** 1965: *Morphology and Natural History of Spontaneous Tumors of the Alimentary Tract in Rodents.* In W. J. Burdette (Ed): *Carcinoma of the Alimentary Tract.*, Üniv. Utah Press, Salt Lake City, pp. 45-54.
17. **Dyer, H. M.** 1955: *A Comparison of the Patterns of Excretion, and the Carcinogenicity in the Rat of 2-Acetylaminofluorene and Related Compounds.*, J. Natl. Cancer Ins., 16: 11-30.

18. **Ebetino, F. F., Carroll, J. J., and Gever, G.** 1962: *Reduction of Nitrofurans. I. Aminofurans.*, J. Med. Pharmacol. Chem., 5: 513-524.
19. **Ensey, J. E.** 1959: *Treatment of vulvovaginitis with a new combination of Nitrofurans.*, Amer. J. Obst. Gynec., 77: 155-158.
20. **Ertürk, E.** 1971: *Nitrofüran Türevi ilaçların kimyasal, Farmakolojik ve Biyolojik özellikleri üzerine düşünceler.*, Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg., 18: 117-126.
21. **Ertürk, E. Atası, S. A., Yoshida, O., Cohen, S. M., Price, J. M., and Bryan, G. T.** 1970: *Comparative Urinary and Gall Bladder carcinogenicity of N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl] formamide, and N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]acetamide in the Dog.*, J.Natl. Cancer Inst., 45: 535-542.
22. **Ertürk, E., Cohen, S., and Bryan, G. T.** 1970: *Comparative Carcinogenicity of Amino- and N-Acetylamino-5-nitrofurans Compounds in the Rat.*, Fed. Proc. 29: 817.
23. **Ertürk, E. Cohen, S. M., and Bryan, G. T.** 1970: *Carcinogenicity of N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]acetamide in female rats.*, Cancer Res., 30: 936-941.
24. **Ertürk, E., Cohen, S. M., and Bryan, G. T.** 1970: *Urinary bladder carcinogenicity of N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl] formamide in female Swiss mice.*, Cancer Res., 30: 1309-1311.
25. **Ertürk, E. Cohen, S. M., and Bryan, G. T.** 1970: *Induction, Histogenesis and Isotransplantability of Renal tumors induced by Formic acid 2-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]hydrazide in rats.*, Cancer Res., 30: 2098-2106.
26. **Ertürk, E., Cohen, S. M., Price, J. M., and Bryan, G. T.** 1969: *Pathogenesis, Histology, and Transplantability of Urinary bladder carcinomas Induced in Albino Rats by oral administration of N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl] formamide.*, Cancer Res., 29: 2219-2228.
27. **Ertürk, E., Cohen, S. M., Price, J. M., Von Esch, Anne M., Croveti, A. J., and Bryan, G. T.** 1969: *The Production of Hemangioendotheliasarcoma in Rats by feeding 5-Acetamido-3-(5-nitro-2-furyl)-6H-1,2,4-oxadiazine.*, Cancer Res., 29: 2212-2218.
28. **Ertürk, E., Morris, J. E., Cohen, S. M., Price, J. M., and Bryan, G. T.** 1970: *Transplantable Rat Mammary Tumors induced by 5-Nitro-2-furaldehyde semicarbazone and by Formic acid 2-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]hydrazide.*, Cancer Res., 30: 1409-1412.
29. **Ertürk, E., Morris, J. E., Cohen, S. M., Von Esch, Anne M., Croveti, A. J., Price, J. M., and Bryan, G. T.** 1971:

- Comparative Carcinogenicity of Formic acid 2-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl] hydrazide and related chemicals in the Rat.*, J. Natl. Cancer Inst., 47: 437-445.
30. **Ertürk, E., Price, J. M., Morris j. E., Cohen, S. M., Leith, R. S., Von Esch anne M., and Crovelti, A. J.** 1967: *The Production of Carcinoma of the Urinary Bladder in Rats by feeding N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]formamide.*, Cancer Res., 27: 1998-2002.
  31. **Hansen, P. B., and Bichel, J.** 1952: *Carcinogenic effect of sulfonamides.*, Acta Radiol., 37: 258-265.
  32. **Krantz, J. C., Jr, and Evans, W. E. Jr,** 1954: *A Contribution to the Pharmacology of 5-Nitro-2-furaldehyde semicarbazone.* J. Pharmacol. Exptl. Therap., 85: 324-331.
  33. **Kuntzman, R., Mark, L. C., Brand, L., Jacobson, M., Levin, W., and Conney, A. H.** 1966: *Metabolizms of Drugs and Carcinogens by Human liver Enzymes.*, J. Pharmacol. Exptl. Therap., 152: 151-156.
  34. **Laham, S.** 1960: *Biological Conversion of 4-Nitrobiphenyl to an active carcinogen.*, Canad. J. Biochem. Physiol., 38: 1383-1386.
  35. **Miller, E. C., and Miller, J. A.** 1966: *Mechanisms of Chemical Carcinogenesis: Nature of proximate carcinogens and interactions with macromolecules.*, Pharmacol. Rev., 18: 805-838.
  36. **Miller, E. C. Miller, J. A., Hartmann, H. A.** 1961: *N-Hydroxy-2-Acetylaminofluorene: A Metabolite of 2-Acetylaminofluorene with increased carcinogenic activity in the rat.*, Cancer Res., 21: 815-824.
  37. **Morris, H. P., Velat, C. A., and Wagner, B. P.** 1957: *Carcinogenicity of some ingested Acetylated mono-, and Diaminobiphenyl compounds in the rat.*, J. Natl. Cancer. Inst. 18: 101-115.
  38. **Morris, H. P., Velat, C. A., Wagner, B. P., Dahlgard, M., and Ray, F. E.** 1960: *Studies of Carcinogenicity in the rat of derivates of aromatic amines related to N-2-Fluorenylacetamide.*, J. Natl. Cancer. Inst., 24: 149-180.
  39. **Morris, H. P., Wagner, B. P., Ray, F. E., Snell, K. C., and Stewart, H. L.** 1961: *Comparative study of cancer and other lesions of rats N,N'-2,7- Fluorenylbisacetamide, or N-2-Fluorenylacetamide.*, J. Natl. Cancer Inst. Monograpg 5: 1-53.
  40. **Morris, j. E., Price, J. M., Lalich, J. J., and Stein, R. J.** 1969: *The Carcinogenic activity of some 5-Nitrofuran derivatives in the Rat.*, Cancer Res, 29: 2145-2156.

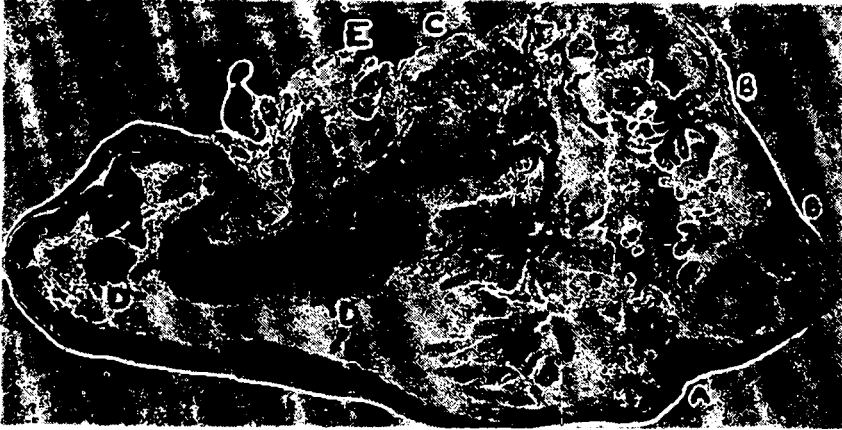
41. **Nobel, R. L., and Cutes, H. J.** 1959: *Mammary tumors of the rat: A review.*, Cancer Res., 19: 1125-1139.
42. **Oéttle, A. G.** 1957: *Spontaneous carcinoma of the glandular stomach in Rattus (Mastomys) natalensis, an African rodent.*, Brit. J. Cancer, 11: 415-433.
43. **Paul, H. E., Elis, V. R., Kopko, F., and Bender, R. C.** 1960: *Metabolic Degradation of Nitrofurans.*, J. Med. Pharm. Chem., 2: 563-584.
44. **Paul, H. E., and Paul, M. F.** 1964: *The Nitrofurans, Chemotherapeutic properties.*, In: R. J. Schmitzer and F. Hawkins (Eds)—Experimental Chemotherapy II., Part I. pp: 307-370, Acad. Press Inc., New York, N. Y.
45. **Paul, M. F., and Harrington, C.** 1967: *Nitrofurans, Enzyme systems of the neonatal animal.*, Biochem. Pharmacol., 16: 2457-2460.
46. **Paul, M. F., and Harrington, C., Bender, R. C., Nohle E, E., and Bryson, M. J.** 1967: *Effects of pH and urea on Nitrofurantion activity.*, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 125: 941-947.
47. **Paul, M. F., Paul, H. E., Bender, R. C., Kopko, F., Harrington, C. M., Elis, V. R. and Buzard, J. A.** 1960: *Studies on the Distribution and Excretion of certain Nitrofurans.*, Antib. Chemotherap., 10: 287-302.
48. **Price, J. M., Morris, J. E., and Lalich, J, J.** 1966: *Evaluation of the cercinogenic activity of 5-nitrofurans derivatives in the rat.*, Fed. Proc., 25: 419.
49. **Roe, F. J., Grant, G. A., Millican, D. M,** 1967: *Carcinogenicity of Hydrazine and 1,1-Dimethylhydrazine for mouse lung.*, Nature (London), 216: 375-376.
50. **Saxton, J. A., Sperling, G. A., Barnes, L. L., and McCay, C. M.** 1948: *The influence of nutrition upon the incidence of spontaneous tumors of the albino rats.*, Acta U. Int. Cont. Cancrum, 6: 423-431.
51. **Schardein, J. L., Fitzgerald, J. E., and Maump, D. H.** 1968: *Spontaneous tumors in Holtzmann-source rats of various ages.*, Pathologia Vet., 5: 238-252.
52. **Severi, L., and Biancifiiori, C.** 1968: *Hepatic carcinogenesis in CBA|Cb|Se mice and Cb|Se rats by isonicotinic acid hydrazide and hydrazine sulfate.*, J. Natl. Cancer Inst., 41: 331-349.
53. **Sherman, W. R. and Von Esch, Anne M.** 1965: *Syntheses with 5-Nitro-2-furanitrile.*, J. Med. Chem., 8: 25-28.

54. **Snell, K. C.** 1965: *Spontaneous lesions of the rat.* In: **W, E. Ribelin** and **J. R. McCoy** (Eds): *The Pathology of Laboratory Animals*, pp: 1-60, Springfield, Illinois, Charles C. Thomas Co.
55. **Snell, K. C.** 1965: *Adenocarcinoma of the glandular stomach in Mastomys.* In: **W.J. Burdette** (Ed): *Carcinoma of the Alimentary Tract.*, pp: 55-62, Univ. Utah Press, Salt Lake City.
56. **Stein, R. J. Yost, D., Petrolionas, F., and Von Esch Anne M.** 1966: *Carcinogenic activity of Nitrofurans: A. histopathologic evaluation.*, Fed. Proc., 25: 291.
57. **Stewart, H. L., and Lorenz, E.** 1949: *Morbid anatomy, histopathology, and histopathogenesis of Forestomach carcinoma in mice fed carcinogenic hydrocarbons in oil emulsions.*, J. Natl. Cancer Inst., 10: 147-165.
58. **Stewart, H. L., Snell, K. C., Dunham, L. J., and Schlyen, S. M.** 1959: *Transplantable and transmissible tumors of Animals, Atlas of Tumor Pathology, Section 12, Fascicle 40*, pp: 249-271. Washington D. C., Armed Forces Institute of Pathology.
59. **Stewart, H. L., Snell, K. C., Morris, H. P., Wagner, B. P., and Ray, F. E.** 1961: *Carcinoma of the glandular stomach of rats ingesting N, N'-2, 7-Fluorenylene-bisacetamide.*, J. Natl. Cancer Inst. Monograph 5: 105-139.
60. **Tiltmann, A. J., and Friedel, G. H.** 1971: *The histogenesis of experimental bladder cancer in the Fisher rat.*, Intern. Bladder Cancer Conf., The Univ. Leeds Boodington Hall, Sept. 22-24, England.
61. **Ünsüren, H.** 1971: *Evcil hayvanların İnfeksiyon'larında Nitrofuran preparatları ile tedavi denemeleri.* (Doktora tezi), Ankara Üniiv. Vet. Fak. Yayınları 276, Çalışmalar 178. Ankara Üniv. Basımevi.
62. **Williams, C. H., Taylor, M. J., and Hansen, W. H.** 1969: *Beta-Glucuronidase activity in the urine, serum, kidney, and bladder of rats fed 2-Chloro-4-nitrobenzamide; 3,5-Dinitrobenzamide or 3,5-Dinitrotoluamide.*, Fd. Cosmet. Toxicol., 7: 333-338.
63. **Yoshida, O., Ertürk, E., Bryan, G. T., and Lower, G. M. jr.**, 1973: *The effect of gonadectomy and hormone administration on the urinary bladder carcinogenicity of N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl] formamide in male and female Swiss mice.*, (Investigative Urology Nov. 1973. sayısında basılmak üzere kabul edilmiştir).
64. **Wilis, R. A.** 1935: *Carcinoma of the intestine in rats.*, J. Path. Bact., 40: 187-188.

Yazı "Dergi Yazı Kuruluna" 16.4.1973 günü gelmiştir.



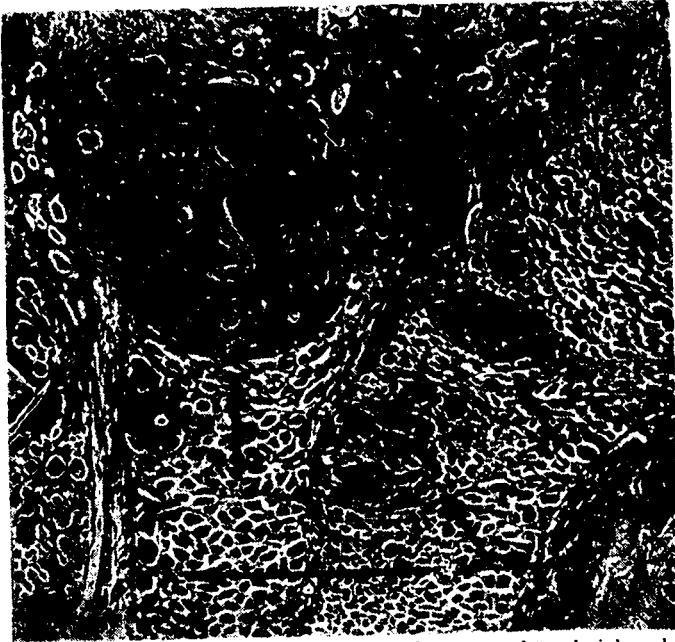
Resim. 1 DNFP ile şekillenen meme tümörlerinin múltiple odaklardan gelişmesi (Multiple development of mammary neoplasms induced by DNFP in rats).



Resim. 2 DNFP ile sıçanda meydana getirilen mide tümörlerinin genel görünüşü. Sağda önmidede A) Yassılaştırmış, B) Saplı papillomlar, C) kas tabakalarını kai etmiş yassı hücreli karsinom. D) Glandüler epitel katında hiperplazi. (General view of stomach neoplasms: On the ragiht A) Squamous sessile, B) Papillary tumors, C) Invasive carcinoma of forestomach. On the left: Adenom-like hyperplasia of glandular mucosa.), Hematoxylin and Eosin, X 12.



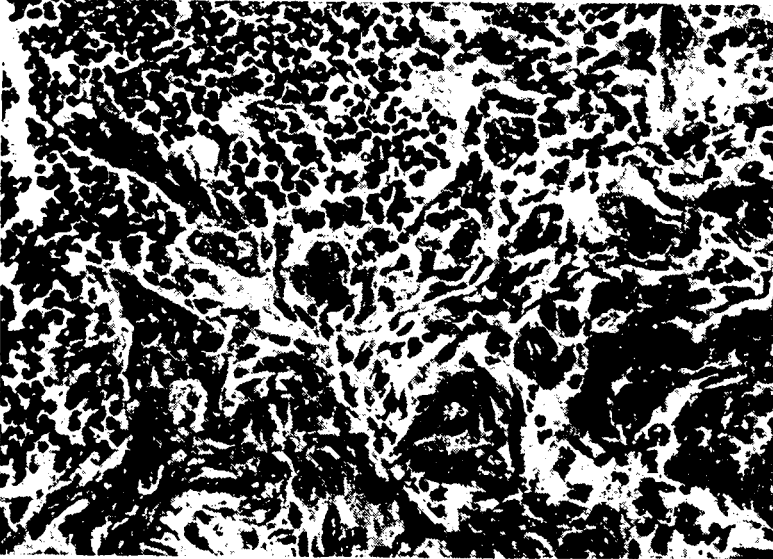
Resim. 3 Ön mide ikinci devre yassı epitel hücre karisyonu. Neoplastik hücreler birinci kas tabakasını aşmış, iki kas tabakası arasında yayılıp üremekte. (A Stage 2. epidermoid carcinoma of rat forestomach. The neoplastic cells reached the second muscular layer). Hem. and eosin, X 100.



Resim. 4 üçüncü devrede ön mide karsinomu. Yayılan tümör hücreleri kas duvarını kat etmiş ve seroza altına ulaşmıştır. (A Stage 3 Forestomach carcinoma that shows the neoplastic cells infiltrated into the outermost serosal tissues.) Hem and eosin, X 100.



Resim. 5 Dördüncü devre önmide karsinomu. Tümör mide duvarını ve serozayı aşmış omentuma implante olmuştur. (A Stage 4 carcinoma that crossed all the layers and implanted into omental tissue), Hem. Eosin, X 90.

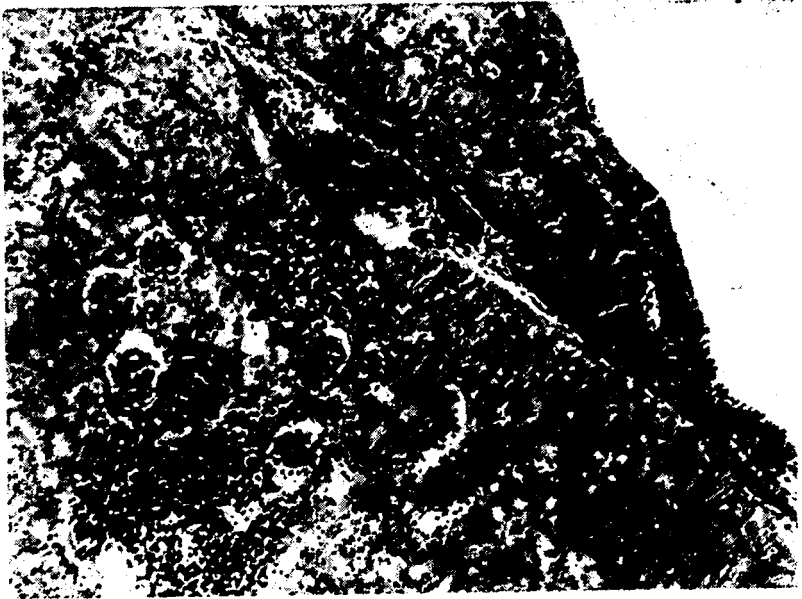


Resim. 6 Önmide yassı epitel karsinomunun regional lenf düğümüne metastazı. (Lymphoid metastasis of forestomach carcinoma into the regional lymph node of stomach). Hem. and Eosin, X 350

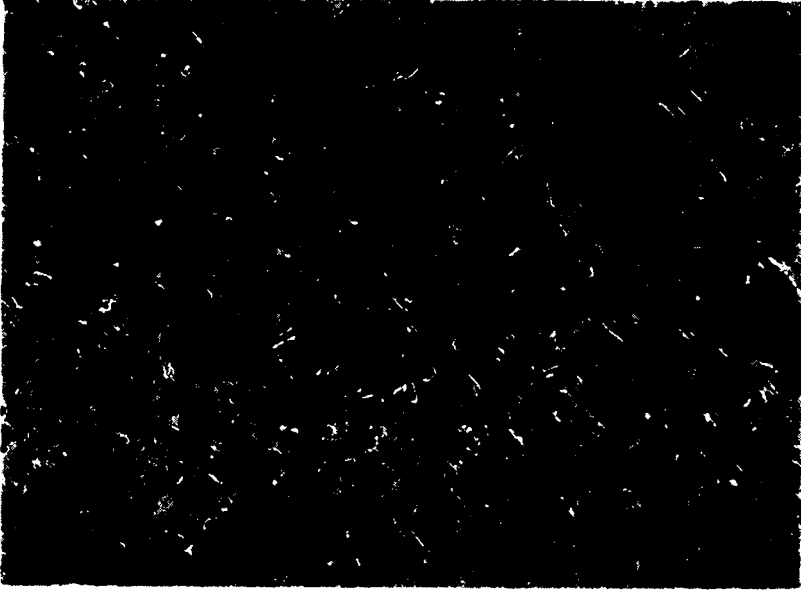




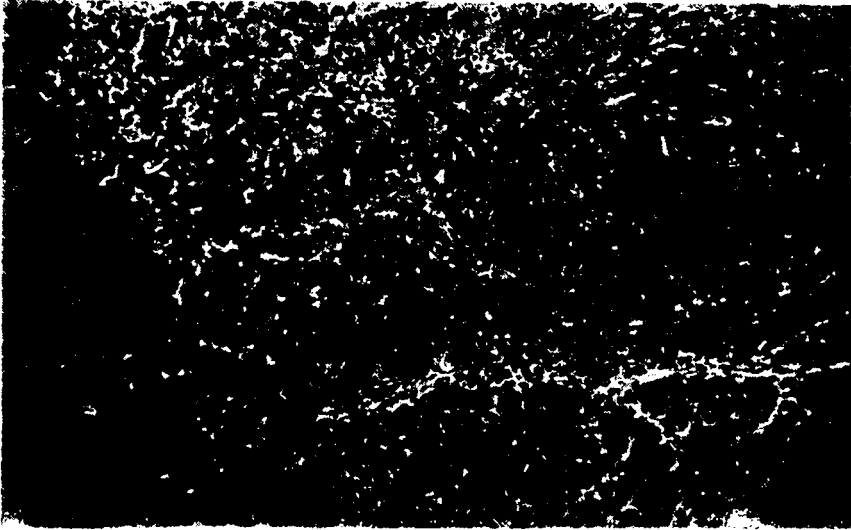
Resim. 7 Önmide karsinomunun dalağa metastazı. (Another metastatic forestomach carcinoma that grew in the spleen), Hem and Eosin, X 180.



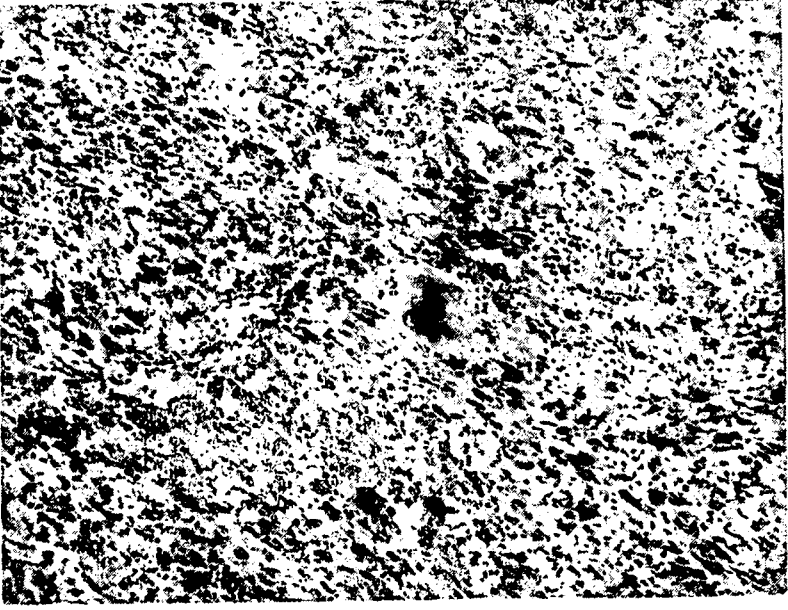
Resim. 8 Önmide karsinomunun böbrek kapsülüne sıçraması ve devamlı üremesi. (A distant metastasis of carcinoma to renal capsule), Hem. and Eosin, X 200



Resim. 9 Önmide anaplastik karsinom sahasında sınıdyal ve individual hücreler, mitozlar ve pleiomorfizm. (The absence of keratinisation, cincidial cells, pleiomorphism and mitoses in a forestomac carcinoma) Hem. Eosin, X 400.



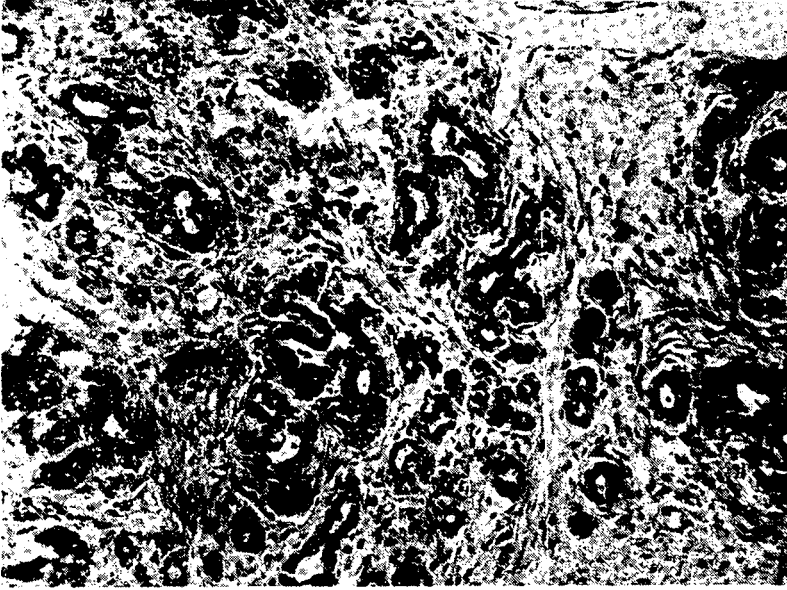
Resim. 10 Pankreas stromal damarından gelişen hemangioendothelial sarcoma'nın genel görünüşü. (General view of hemangioendothelial sarcoma induced by feeding DNFP in rat pancreas stroma). Hem. and Eosin, X 175



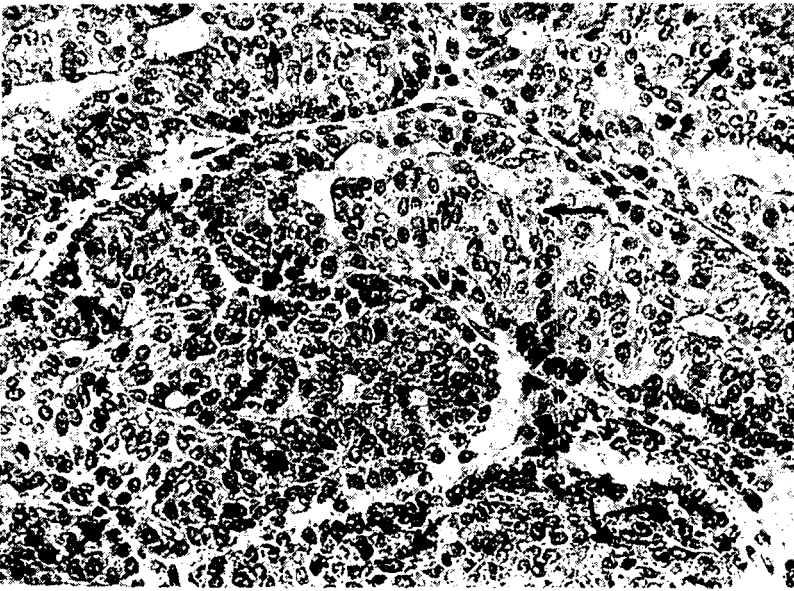
Resim. 11 İncebarsak duvarından gelişen leiomyosarkom sahasında anaplazi örnekleri olan tümör dev hücreleri, pleiomorfizm ve mitozlar. (Leiomyosarcoma with marked anaplasia) Hem. and Eosin, X 200.



Resim. 12 DNFP nin meydana getirdiği meme tümörünün en erken devresinde mitotik figürlerin çokluğu. (The earliest stage of a mammary adenocarcinoma induced by DNFP in rat that showed a high mitotic activity), Hem. and Eosin, X 250.



Resim. 13 Skirrotik meme adenokarsinomu. (A general view fo a breast cancer) Hem and Eosin. X 150.



Resim. 14 Medüller meme adenokarsinomunda bol miktardaki mitozlar. (Medullary mammary adenocarcinoma with marked mitotic activity), Hem-Eosin, X 350