

*Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patolojik Anatomi Kürsüsü Başkanı
Prof. Dr. Mahir PAMUKÇU*

**N- [4-(5-NİTRO-2-FÜRİL) -2-TİYAZOLİL] FORMAMİD
(FANFT) ve BUNUN İZOTOPLU ŞEKLİ (FANFT-C¹⁴) İLE
SIÇANLARDA SİDİK KESESİ KANSERİNİN MEYDANA
GETİRİLMESİ İLE ONKOJENİK MEKANİZMASI KONUSUN-
DA ARAŞTIRMALAR I- KİMYASAL KARSİNOJENEZİS
ÇALIŞMALARI VE FANFT'ın ELDE EDİLMESİ.***

Erdoğan ERTÜRK**

The induction and the oncogenic mechanism of Urinary bladder cancer in rats with N-[4-(5-Nitro-2-furyl)-2-thiazoly] formamide (FANFT) and its isotop labelled form (FANFT-C¹⁴). PART. I: Studies including the chemical carcinogenesis with nitrofuran derivatives and the development of FANFT as a model carcinogen for urinary bladder cancer researchers.

Summary: During the synthesis of new drugs from antibacterial Nitrofuran derivatives, some doubts were shading the valuable results, since some newly prepared compounds had shown tumorigenic activity in rats. To investigate what portion of molecule has that undesired action and what are the precautions to take to prepare a safe drug, and what is necessarily to be done to change the direction and potency of carcinogenicity toward tissues, a series of studies were carried out.

Several structures were synthesized from Nitrofuran-Thiazole ring combination and were tested in laboratory animals for their biological activity. With these results obtained in such experiments over several years, the presence of carcinogenic activity, importance of the additional moieties, and the ways to change the tropism toward tissues were somewhat understood and were utilized in the synthesis of FANFT as a very potent urinary bladder carcinogen that is currently used in many laboratories working against cancer in all over the World.

* Bu araştırmalar Amerikan Halk Sağlığı Servisinin Milli Kanser Araştırma enstitüsü'nden sağlanan CA-10017 ve CA-11946 numaralı fonlardan elde edilen maddi olanaklar ile yapılmıştır (Supported in part by grants CA-10017 and 11946 from the National Cancer Institute, USPHS).

** Ankara Üniv. Vet Fak. Patolojik Anatomi Kürsüsü Doçenti

Özet: Kuvvetli bakterisit, fungusit, antiprotozoan özelliklere sahip olan Nitrofüran türevlerinden yeni yeni ilâçlar geliştirilmesi sırasında, bunların uzun süreler alınmaları halinde dahi zararlı olmayacaklarını göstermek amacı ile yapılan çalışmalarda bazı şüpheler doğmuştu. Yeni bazı türevlerin tümör meydana getirmesi üzerine, bu etkinin molekülün hani kısmına bağlı olabileceğini ve nasıl giderilebileceğini yada azaltılıp çoğaltılabileceğini değişik dokulara karşı olduğunu ve ne gibi sapmalar yaptırılabilceğini anlamak için bir seri araştırmalar yapılmıştır. Bu sonuçlara dayanılarak kanserojen etkinin molekülde hangi kısımda bulunduğu ve çeşitli ilaveler yapmakla bazı sapmaların yaptırılabilme olanağı ortaya çıkarıldı ve bugün dünyamızın değişik ülkelerindeki kanser araştırma merkezlerinde seçkin bir kanser yapıcısı olarak kullanılmakta olan FANFT, özel bir sidik kesesi kanserojeni olarak elde edildi.

Giriş ve Literatür Bilgileri

Nitrofüran sınıfından olan birçok ilâcın kısa sürede dünyanın hemen her ülkesinde büyük başarı kazanması çeşitli laboratuvarları (Eaton, Abbott, Calbiochem, Norwich Farmacal, Cyanamide, Yoshitami, U. Ravizza ...) yeni yeni sentezler yapmağa sevketti. Elde ettikleri bu yeni ve daha da etkili ilâçların kazandıkları başarılar ise daha ileri araştırmaların yapılmasına önder oldular. İşte bu sıralarda 1962 yılında, Sherman ve Dickson (46) Fürasin adı ile meşhur olan ilk ilacın yapısındaki 5-Nitro fûran'ın iki numaralı karbon atomuna bağlı bulunan aldchit-semikarbazon kısmının, beşli bir heterosiklik halka olan tiyazol veya türevleriyle değiştirilebileceğini ve bu yoldan da kuvvetli antibiyotik ilâçların elde edilebileceğini bildirdiler. Bu yoldan elde edilen ilâç adaylarının uzun zaman kullanılmaları sırasında yan etkiler göstermeyeceğini ispat için yapılması gerekli olan hayvan deneylerinde bazı şüphelerin doğduğu bildirildi (45,47). Hiç istenmeyecek olan bu etkinin ortadan kaldırılması için kimyasal yapıda değişikliklere baş vuruldu. İlk antibiyotik karakteri kazandıran NİTRO etkin grubu ile (44) karsinojenlik arasında bir ilişki olup olmadığını anlamağa yardımcı olacak bazı kimyasal maddelerin sentezlenmesi düşünöldü. Bu amaçla Formik asit 2-4-(5-nitro-2-füril)-2-tiyazolil hidrazit (FNT) ve 5-Nitro-2-füraldehit-semikarbazon (NFS) moleküllerinin nitrosuz şekilleri yapıldı (Cetvel. 1,2). Dency hayvanlarından alınan sonuçlar istatistik ve patolojik olarak karşılaştırıldılar. Buradan, nitrosuz analogların antibiyotik karakter göstermedikleri gibi tümör de meydana getirmedikleri anlaşıldığından (22,37,38) antibiyotiklik ile kanserojenliğin sıkı sıkıya ilgili oldukları göröldü. Bundan sonra nitro gurubu ve antibiyotiklik saklanmak suretiyle tiyazol çekirdeğine çeşitli aktivite gösteren yan gruplar eklemekle kanserojen etkinin değişimi üzerinde çalışıldı. Molekülün iç yapısında meydana getirilecek elektronik farklılaşmanın dolayısıyla elektrobiyolojik karakterinde de değişimler yapacağı beklendiğinden çok

değişik kimyasal yapılar düşünülüp sentezlendiler. 5-Nitro-füran kısmının metil kökü ile değiştirilmesi sonu FMTH elde edildiğinde bunun da heriki etkiyi kaybettiği görüldü (38). Bu arada, bazı nitrolu yapıların kanser yapmadıkları da görüldüğü için (20,37), nitrofüran kısmının yalnız başına ne kuvvetli antibiyotiklik ne de karsinojenlik sağlayamayacağı görüldü (22,27,28,37,38). Bunun üzerine FNT molekülünün iç yapı ünitelerine göre incelenmesine yönelindi. ilk olarak fûran 5 li heterosiklik halkasının, altılı ve daha rahat bir yapı olan benzenle değiştirilmesi öngörüldü. Bu amaçla APT, ANPT, HNPT gibi nitrolu maddeler yapıp sıçanda denendikte kanserojen oldukları, nitrosuz analoglarının ise heriki karakterden yoksun oldukları görüldü (27,28,38). Bu sonuç bir kez daha esas aktivitenin 5-nitrofüran kısmında saklı olduğunu (*Cetvel*; 1,2,3) fenil-füril değişiminin pek önemli olmamasına karşılık, eklenen yan kısımların molekülü değişik organ veya dokuya yönelttiğini gösterdi. Nitro grubunun doğrudan doğruya tiyazole bağlanması (ANT), ya da tiyazol yerine başka bir beşli heterosiklik halkaya (imidazole) eklenmesi de bu sonucu değiştirmede (*Cetvel*. 4) ve elde olunan maddeler ya etkisiz, ya da pek zayıf kanserojenler olarak sınıflandırıldılar (28,38). Nitrofüran kısmının bu şekilde incelenmesini tamamladıktan sonra tiyazol, hidrazin ve formik asit parçaları teker teker ele alındılar. Formik asit molekülde en dışta yerleştiğinden ve FNT den bu kısmın çıkarılmasından sonra elde edilen analog madde (NFTH) ile asit yerine iki tane metil grubu koymakla elde edilen madde (DMNT), ya da asitin aseton ile değiştirilmesiyle yapılabilen şif bazı tipindeki madde (ANTH) aynı şartlarda test edilmişler ve hepsinin de kanserojen olduğu görülmüştür (*Cetvel*. 2). Ancak bu yeni maddelerin değişmeler yapıldıktan sonra etki yaptıkları organ ve dokuların da değişmekte olduğu anlaşılmıştır (28,29,33,38). Hidrazin grubunda yapılan yapısal değişiklikler N sayısını arttırmakla triazin (*Cetvel*. 4), veya eksiltmekle amino bileşikleri (*Cetvel*. 5) elde etmek şeklinde olmuş ve denemelerde triazinlerin kanserojen bulunmaları (26) yanısıra elde edilen amino türevlerinden FANFT, NFTA ve NFTAFA gibi maddelerin toksisitelerinde şiddetli bir düşme görülmüş bulunduğu (28,33,38) ayrıca ilginç tümörler meydana getirdikleri anlaşılmıştır. (25,27,28,29,37). Bunlar arasından formilamin türevi olan FANFT en ilginç organotropizmayı gösterdiğinden ele alınarak geliştirilmiş ve özel bir kanserojen ajan olarak kabul edilmiştir (36,39,40). Yan grupların önemini ortaya çıkmasından sonra, tiyazol yerine daha değişik kapalı sistemlerin konması denenmiş ve bu amaçla tiyadiazol (NFDA, ANFTA), oksidiazol (HNFO, ANFO) (*Cetvel*. 5), oksadiazol (NFOMA) oksadiazin (ANFHO), primidin (DNFP), triazin (DNFT, NFTA, HMM),

kinazolin (NFQID) (*Cetvel. 6*), hidantoin (NFH), oksazolidinon (MNOH) ve imidazolidinon (MNFI, HNFI) gibi halka moleküller (*Cetvel. 7*) veya bunların türevleri araştırmalarımıza konu edildiler. Bu araştırmalarda da ilginç kanser yapıcı ajanlar bulunmuştur (32,33,35). Burada hidantoin ve benzerlerinin tümör meydana getirmedini belirtmek faydalı olacaktır (27).

Materyal ve Metod

Emzirmeden üçüncü hafta sonunda kesilmiş ve 70 gr ortalama ağırlıkta 150 adet dişi Sprague-Dawley (Sprague-Dawley Rat Co. Madison, Wis. USA) ırkı sıçanın kulakları delinip birden 100 c kadar numaralandı. Bu deney hayvanları dördü bir arada tel kafesler içerisinde barındırıldılar. Kafeslerinin alt ve yanları saçla kapalı, önleri açık ve yemlikler ile sulukları taşımaktadır. Yem ve suları hergün sabah akşam iki defa kontrol edildi ve eksikleri tamamlandı. Bu şekilde hayvanların yiyebilecekleri kadar yeme ve içebilecekleri kadar suya erişebilmeleri sağlanmış oldu. İlk grubu teşkil eden 50 sıçana normal ticari yem (Wayne Lab. Blox.) ve su verilip kontrol, geri kalan 100 sıçana da aynı yeme ağırlıkça % 0.188 oranında katılmış FANFT (*Cetvel. 8*) deneme maddesi olarak verildi ve böylece test grubu olarak değerlendirildiler. Yem içine katılan FANFT'ın iyice karıştırılması ve homojenite elde edilmesi için mekanik bir karıştırıcı kullanıldı ve yemleri ile test maddesinin zamanla bozulmaması için test yemi 5şer kg lık partiler halinde hazırlanıp buz dolabında 4 derecede bulunduruldu (9.4 g FANFT ilkin 50 g dekstroзда toz halde karıştırıldı sonra bu karışım 4,940 gm yem-Wayne Lab-Blox, Allied Mills Inc. Chicago, Illinois. katılarak 15 dakika süreyle elektrikli alette karıştırıldı). İlkin her hafta sonunda, ikinci ayın tamamlanmasından itibaren ise her ay sonunda bütün deney sıçanları tartularak ne derecede büyüdükleri ve yemden faydalanma yeteneklerinde iki grup arasında bir fark olup olmadığının anlaşılmasına çalışıldı. Yem içerisinde % 0.188 oranında bulunan FANFT'tan her sıçanın yediği miktarlar, yem kaplarının dolu ve boşaltılmalarından sonra tartılan fark miktarlardan elde edildi. Hayvanlarda hastalık görülmediğinden sağıtıcı veya koruyucu antibiyotik veya diğer kimyasal madde uygulamasına baş vurulmadı.

Yedirme denemelerinde kullanılan FANFT, Abbott Laboratuvarları tarafından çalışmalarımız için özel olarak sentezlenmiş (44) ve hediye olarak verilmiş bulunmaktadır.

1-15, 20,25,30,35. haftalar tamamlandıktan 4 deneme 2 kontrol sıçanı öldürülüp histolojik incelemeler yapılmış ve sonuçlar karşı-

laştırılmış, geri kalan 24 sıçan ise 45. hafta sonunda öldürülüp incele-
lenmiştir.

Sonuçlar

İlk iki haftalık FANFT beslemesi sonunda öldürülen sıçanlarda hiçbir histolojik değişimin görülmemesine karşılık, üçüncü haftanın tamamlanmasından sonra hiperplaziler şekillendiği ve durmayıp kanser şekillenmesine kadar devam ettiği anlaşılmıştır. Beşinci hafta sonunda alınan kanserojen miktarı rat başına 0.3 g kadar olmuş ve sidik kesesindeki neoplastik değişimler dikkati çekecek derecede ilerlemiştir. Sidik muayenelerinde üçüncü haftadan sonra yerlerinden dökülmüş fazla sayıda transizyonal epitel görülmüştür. Buna paralel olarak histolojik kesitlerde zaman zaman mitoz rastlanması ve miktarının süre geçtikçe artması, hele metaplazik değişimler sonu yassı epitelere rastlanılmağa başlanması çok köklü değişimlerin şekillendiğine işaret sayılmıştır. Kesede şekillenen üreme sahaları, içine Bouin fikzatifini doldurularak şişirilen organın ışığa tutulması (transillüminasyon) sonu gözle mat lekeler halinde saptanabilmiştir.

Beşinci haftadan itibaren görülmeğe başlanan bu irreverzibl neoplastik değişimler 15. haftadan sonra gözle dahi kolaylıkla seçilebilen kese tümörleri haline dönüşmüşlerdir. Onbeşinci haftada sıçan başına yedirilen FANFT miktarı 3 gm a kadar çıkmıştır. Buna karşılık saptanan tümörler multiple kütleler halinde dışı doğru büyümüşler ve mercimek iriliğinde papillar urlar halini almışlardır. Bu büyüklük bir sıçan sidik kesesi için küçümsenmemelidir. Histopatolojik yoklamalarında tipik transizyonal epitel veya bunun metaplazik varyasyonlarından yapıldığı anlaşılan bu tümörlerin propria, submucosa hatta kas tabakalarına kadar yayılabilen (Stage I ve II) karsinomlar (34) olduğu görülmüştür.

Yedirmenin 25. haftasının sonunda her sıçan ortalama olarak 5 gm kadar kanserojen almış, buna karşılık sidik keselerinde multiple odaklar halinde ve büyüklükleri 2 cm çapında kütlere kadar varabilen ve kesenin dışındaki seroza katına kadar yayılma gösterebilen infiltratif kanserler şekillenmiştir. Histolojik bakıda metaplazik olaylara, atipik mitoz olaylarına, nekroz ve ülser şekillenmesine hatta damarlarda kanseröz emboli veya trombozlara dahi rastlanabilmiştir. Çoğunlukla iki veya üçüncü devre (Stage 2,3) infiltrasyon yanısıra 4. derece histolojik malignansiye sahip olan tümörlerde skirrhouz, adenokarsinom hatta farklılaşmamış karsinomların da bulunduğu dikkati çekmiştir.

Tümör kütlelerinin mukoza dışına (kese lumenine) doğru büyümesi sonu burayı doldurabilecek kadar (*Resim: 1*), bunun aksine derine doğru ilerleyerek büyüdükte seroza katına kadar infiltre olan (*Resim.2*) hatta peritoneal yağ dokuları veya etraf organlara metastazlar yapabilen bu tümörlerin çeşitli metaplazik varyasyonları (*Resim. 3*) gösteren anaplastik kanserler oldukları öncül çalışmalarda detayıyla verildiği için burada tekrar edilmemiştir (34,36,39,40).

Tartışma

Sidik kesesi kanserinin deney hayvanlarında yüksek oranda meydana getirilmesi için yoğun çalışmalar yapılmış ve çeşitli etkenler kullanılmış bulunmasına rağmen henüz büyük bir başarı sağlanmış değildir (1,2,4,6,9,13,19,21,22). Sıçanlarda 2-Asetilaminofluoren (4, 6,16,22), 3,2-dimetil-4-aminobifenil (19) veya 3-mitoksi-4-aminobifenil (19) gibi kimyasal maddelerle meydana getirilen kese tümör oranları pek yüksek olmamıştır. Birçok araştırmacı tarafından bildirilen rakamları (6,9,16,17,22) ele alırsak örneğin 2-AAF'in ağızdan verildiği çeşitli ırk ve cinsten 670 sıçanda toplam 19 iyi (% 2.8) ve 22 adet de kötü huylu (% 3.3), ayrıca 7 tane (% 1) histolojikman tam belirlenmemiş olan, 48 adet (% 7.1) tümör meydana gelmiş olduğu görülür. Bunun gibi 3,2'-dimetil-4-aminobifenil'in verildiği 84 sıçandan 9 unda iyi huylu (% 1), 5 inde malignant (% 0.6) toplam 14 tümör meydana gelmiştir (30). 2-Metoksi-3-aminodibenzofüran verilen 72 sıçanda 13 tane papillom (% 18) ve 11 tane de karsinom (% 15) olayı bildirilmiştir (13). Bu maddelere ek olarak 2-Naftilamin (2), benzidin (2,15) veya aminobifenil'in (19) sıçanlara ağızdan verilmesiyle tek bir kese tümörünün dahi meydana gelemediği anlaşılmıştır. Bunlar arasında en sık kullanılan bir kanserojen olarak bilinen 2-AAF tarafından tümör meydana getirilmesi için ortalama 693 günlük bir zamana ihtiyaç olmuştur.

2- Naftilamin (3), benzidin (3) ve 4- aminobifenil maddelerinin yapıldığı endüstri dallarında çalışan işçiler arasında sidik kesesi kanserinin sık rastlanmasından bu maddeler sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca 2-AAF ve bu maddelerin köpeklere verilmesi sonu tümörler de meydana getirilebilmiştir (5,7,15,20).

Sıçanlarda sidik kesesi kanserinin çok düşük oranda görülmesi ya da bu hayvanlar arasındaki metabolizma farkına, ya da kesenin bu maddelere karşı olan dokusal duyarlılığının az olduğuna veya sıçanın hayat süresinin kısalığına bağlı olabileceği düşünülmüştür (13). Bunlara karşılık, FANFT verilen sıçanlarda çok yüksek oranda sidik kesesi

kanseri meydana getirilebilmesi (32,34,36,39,40) öne sürülen ilk iki olanağı yok etmekte ve metabolizma farkını telkin etmektedir. İlk üçüncü haftanın sonunda FANFT alan sıçanın sidik kesesinde saptanan hiperplazi ve bunun ilerleyerek 8,9. haftalardan sonra özellikle 12-15 haftadan sonra papillar kanserlere dönüşmesi, kanserojenin yemden çıkarıldıktan sonrada bu olayın geriye dönmeyişi ve karsinomların hayvanı öldürmesine ek olarak az da olsa metastaz olayına rastlanması (34), bunları hem sığır (41-43) hem de insanda rastlanan kese karsinomlarına (10-12) benzetmektedir.

FANFT ile sıçan (32,34,36,39,40), fare (31) ve köpek (30,36) sidik kesesinde kanser meydana getirilebilmesi, değişik hayvanlarda görülmelerine rağmen, histolojik yapıları itibariyle birbirlerine (39) veya insan kese tümörlerine (10) benzerlik göstermesi dikkat çekicidir. Bu karakterleriyle FANFT tümörleri sidik kesesi kanser çalışmalarında bir araştırma modelinde aranan bütün kriterleri bünyesinde toplamıştır. Buna karşılık antibiotik bir ilâç adayı olarak sentezlenmiş bulunan ve benzerleri diğer nitrofüran türevi ilaçlar gibi antiparaziter, antikanser, büyümeyi hızlandırıcı, gıda konservelerinde saklayıcı veya akla gelebilecek diğer birçok faydalı amaçlar için kullanılma alanı kazanabilecek bir maddenin ilerde bunu kullanacak insan ve hayvanlar için ne denli tehlikeler yaratabileceği de ortaya çıkmış oluyordu.

Literatür

1. **Allen, M.J., Boyland, E., Dukes, C.E., Horning, E.S., and Watson, J.G.** (1957): *Cancer of the Urinary bladder induced in mice with metabolites of Aromatic amines and tryptophan.*, Brit. J. Cancer, 11: 212-228.
2. **Ball, V., and Lombard, C.** (1926): *Cancer de la vessie. Epithelioma intermediaire ou dyskeratosique propagé a l'uterus chez une jument.*, Bull. Assoc. Franc., Etude Cancer., 15: 301-304.
3. **Begg, R.C.** (1931): *Colloid adenocarcinomata of the vault arising from the epithelium of the urachal canal: With a critical survey of the tumors of urachus.*, Brit. J. Surg., 18: 422-466.
4. **Billiard-Duchesne, J.L.** (1947): *Les amino-tumeurs de la vessie (Tumeurs dites aniliqye) Dix-Sept observations Françaises.*, J. Urol. Med. Chir., 53: 401-422.
5. **Blum, F.** (1954): *Pathology of the dog and cat: The urinary system with the clinical considerations.*, pp. 190. Evanston, Amer. Vet. Publications, Inc.

6. **Bonser, G.M.** (1943): *Epithelial tumours of the bladder in dogs induced by pure beta-naphthylamine.*, J. Path. Bact. 55: 1-6.
7. **Bonser, G.M., Clayson, D.B., and Jull, J.W.** (1951): *An experimental inquiry into the cause of industrial bladder cancer.*, Lancet, 11: 286-288.
8. **Boyland, E.** (1959): *The biochemical mechanisms of induction of bladder cancer.*, In G.E.W. Wolstenholme and M.O'Connor (Eds): CIBA Foundation Symposium on Carcinogenesis, Mechanism of action, pp. 218-232., Boston, Little Brown and Co.
9. **Boyland, E.** (1962): *Urinary metabolites as causative agents in bladder cancer.*, Acta U. Intern. C. Cancrum., 18:545-547.
10. **Boyland, E.** (1955): *Urinary enzymes in bladder cancer.*, Brit. J. Urol., 27: 11-14.
11. **Boyland, E.** (1957): *Enzyme activity in relation to cancer. Inhibition of b-glucuronidase of patients with cancer of the bladder by oral administration of 1: 4-Saccharolactone and related compounds.*, Brit.-J. Cancer 11: 578-589.
12. **Boyland, E., and Williams, D.C.** (1956): *The metabolism of tryptophan. 2: The metabolism of tryptophan in patients suffering from cancer of the bladder.*, Biochem. J., 64: 578-582.
13. **Brown, R.R., and Price, J.M.** (1956): *Quantitative studies on metabolites of tryptophan in the urine of the dog, cat, rat, and man.*, J. Biol. Chem., 219: 985-997.
14. **Brown, R.R., Price, J.M., Satter, E.J., and Wear, J.B.** (1960): *The metabolism of tryptophan in patients with bladder cancer.*, Acta U. Int. C. Cancrum., 16: 299-303.
15. **Brown, R.R., Price, J.M., and Wear, J.B.** (1955): *The metabolism of tryptophan in bladder tumor patients.*, Proc. Amer. Ass. Cancer Res., 2: 7.
16. **Bryan, G.T., Brown, R.R., and Price, J.M.** (1963): *Studies on the etiology of bovine bladder cancer.*, Ann. N.Y. Acad. Sci., 108: 924-937.
17. **Bryan, G.T., Brown, R.R., and Price, J.M.** (1964): *Mouse bladder carcinogenicity of certain tryptophan metabolites, and other aromatic nitrogen compounds suspended in cholesterol.*, Cancer Res., 24: 596-602.

18. **Buzard, J.A., Conklin, J.D., O'Keefe, E., and Paul, M.F.** (1961): *Studies on absorption, distribution, and elimination of Nitrofurantoin in the rat.*, J. Pharm. Exp. Ther., 131: 38-43.
19. **Case, R.A.M., and Hosker, M.E.** (1954): *Tumor of the urinary bladder as an occupational disease in the rubber industry in England and Wales.*, Brit. J. Prevent. Soc. Med., 8: 39-50.
20. **Case, R.A.M., Hosker, M.E., Mc Donald, D.B., and Pearson, J.T.** (1954): *Tumors of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British Chemical Industry., Part 1: The role of aniline, benzidine, a-naphthylamine.*, J. Indust. Med., 11: 75-104.
21. **Case, R.A.M., and Pearson, J.T.** (1954): *Tumors of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British Chemical Industry., Part. II: Further consideration on the role of aniline and of the manufacture of auramine and magenta (fuchsine) as possible causative agents.*, Brit. J. Indust. Med., 11: 213-216.
22. **Chapman, W.H.** (1969): *Infection with Trichosomoides crassicauda as a factor in the induction of bladder tumors in rats fed 2-Acetylaminofluorene.*, Invest. Urol., 7: 154-159.
23. **Conklin, J.D., and Buzard, J.A.** (1965): *Absorption and distribution of Oxafuradene in the dog.*, J. Pharm. Sci., 54: 1766-1770.
24. **Conklin, J.D., and Hollifield, R.D.** (1967): *Studies on the movement of nitrofurantoin across the dog urinary bladder.*, Inves. Urol., 5: 244-249.
25. **Cohen, S.M., Ertürk, E., Price, J.M., and Bryan, G.T.** (1970): *Comparative carcinogenicity in the rat of hydrazinotiazoles with nitrofuryl-, nitrophenyl-, or Aminophenyl substituents in the 4- position.*, Cancer Res., 30: 897-901.
26. **Cohen, S.M., Ertürk, E., and Bryan, G.T.** (1970): *Carcinogenicity of 5-Nitrofuryl-pyrimidine, and triazine compounds.*, Proc. Amer. Ass. Cancer Res., 11: 17 (65).
27. **Cohen, S.M., Ertürk, E., Von Esch, A.M., Crovetti, A. J., and Bryan G.T.** (1973): *Carcinogenicity of 5-Nitrofurans, 5-Nitroimidazoles, 4-Nitrobenzenes and related compounds.*, J.Natl. Cancer Inst., 51: 403-417.
28. **Cohen, S.M., Ertürk, E., Von Esch, A.M., Crovetti, A.J., and Bryan, G.T.** (1974): *The carcinogenicity of 5-Nitrofurans and related compounds with aminoheterocyclic substituents.*, J. Natl. Cancer Inst. (Baskıda).

29. **Cohen, S.M., Price, J.M., Ansfield, F.J., and Bryan, and Bryan, G.T.** (1969): *Carcinogenicity of 2-(Formylhydrazino) -4-(5-nitro-2-furyl) thiazole (FNT), and structurally related compounds.*, Proc. Amer. Ass. Cancer Res., 10: 15.
30. **Ertürk, E., Attasi, S.A., Yoshida, O., Cohen, S.M., Price, J.M., and Bryan, G.T.** (1970): *Induction of urinary and gallbladder carcinomas in dogs by oral administration of N-(4-(5-Nitro-2-furyl) -2-thiazolyl) formamide.*, J. Natl. Cancer Inst., 45: 535-542.
31. **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: 1309-1911.
32. **Ertürk, E., Cohen, S.M., and Bryan, G.T.** (1970): *Induction, histogenesis and transplantability of renal tumors induced by formic acid, 2- [4-(5-nitro-2-furyl) -2- thiazolyl] hydrazide in rats.*, Cancer Res., 30: 2098-2106.
33. **Ertürk, E., Cohen, S.M., and Bryan, G.T.** (1970): *Comparative carcinogenicity of Amino-, and Acetylamino-5-Nitrofurane compounds in the rat.*, Fed. Proc., 29: 817 (3227).
34. **Ertürk, E., Cohen, S.M., Price, J.M., and Bryan, G.T.** (1969): *Pathogenesis, histology, and Transplantability of urinary bladder carcinomas induced by oral administration of N-[4-(5-nitro-2-furyl) -2- thiazolyl] formamide to albino rats.*, Cancer Res., 29: 2219-2228.
35. **Ertürk, E., Cohen, S.M. Price, J.M., Von Esch, A.M., Sroveti, A.J., and Bryan G.T.** (1969): *The production of hemangio-endothelial sarcoma in rats by feeding 5- Acetamido -3- (5-nitro-2-furyl) -6H-1,2,4-oxadiazine.*, Cancer Res. 29: 2212-2218.
36. **Ertürk, E., Cohen, S.M., Yoshida, O., Price, J.M., and Bryan, G.T.** (1970): *Urinary bladder carcinogenicity of N-[4-(5 nitro-2-furyl) -2-thiazolyl] formamide (FANFT) in the rat, mouse, and dog.*, Abstr. X. Internl. Cancer Congr. Houston, Texas.
37. **Ertürk, E., Moris, J.E., Cohen, S.M., Parice, 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.
38. **Ertürk, E., Morris, J.E., Cohen, S.M., Von Esch, A.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 on the rat.*, J.Nat. Cancer Inst., 47: 437-445.
39. **Ertürk, E. Price, J.M., and Bryan, G.T.** (1969): *Pathogenesis and transplantability of urinary tract carcinomas induced by N-[4-(5-nitro -2-furyl)-2-thiazolyl] formamide (FANFT).*, Proc. Amer. Ass. Cancer Res., 10: 23.
 40. **Ertürk, E., Price, J.M., Morris, J.E., Cohen, S.M., Leith, R.S., Von Esch, A.M., and Croveti, A.J.** (1967): *The production of carcinoma of the urinary bladder in the rats by feeding N-[4-(5-nitro -2-furyl)-2-thiazolyl] formamide.*, Cancer Res., 27: 1998-2002.
 41. **Pamukçu, A.M.** (1955): *Investigation on the pathology of Enzoitic bovine hematuria in Turkey.*, Zblt. Vet. Med., 2: 409-429.
 42. **Pamukçu, A.M.** (1957): *Tumors of the urinary bladder in cattle and water buffalo affected with Enzoitic bovine hematuria.*, Zblt. Vet. Med., 4: 185-197.
 43. **Pamukçu, A.M.** (1962): *Tumors of the urinary bladder in cattle, with special reference to etiology and histogenesis.*, Acta U. Intern. C. Cancrum, 18: 625-638.
 44. **Paul, M.F., and Paul, H.E.** (1964): *Nitrofurans, Chemotherapeutic properties.*, In R. J. Schnitzer and F. Hawking (Eds): *Experimental chemotherapy* 2: 307-370.
 45. **Price, J.M., Morris, J.E., and Lalich, J.J.** (1966): *Evaluation of the carcinogenic activity of 5- Nitrofurans derivatives in the rat.*, Fed. Proc., 25: 419.
 46. **Sherman, W.R., and Dickson, D.E.** (1962): *4-(5-nitro-2-furyl) Thiazoles.*, J. Org. Chem. 27: 1351-1355.
 47. **Stein, R.J., Yost, O., Petrolunas, F., and Von Esch, A.M.** (1966): *Carcinogenic activity of nitrofurans: A Histologic evaluation.*, Fed. Proc., 25: 291.

"Yazı "Dergi Yazı Kuruluna" 4.10.1974 günü gelmiştir.

Cetvellerin Açıklamaları

Cetvel No.:

1. Formik asit 2- 4-(5-nitro-2-füril) -2- tiyazolil hidrazit (FNT) molekülünün strüktürel analogları. *Grup. 1:* Fürasin takımı, (-) işaretlenenler yedirilmeleri sonu sıçanda tümör meydana getirmeyenlerdir.

2 FNT analogları, *Grup. 2:* Tiyazol-hidrazin takımından kimyasal maddeler.

3. *Grup. 3:* Furan-Benzen değişmesi sonu, Nitro grubunun önemine yönelen yapılar.

4. *Grup.4:* Furan önemi, çıkarılıp yerine tiyazol-imidazol, triazin-hidrazin türevleri konarak yapılan maddeler.

5. *Grup:* FNT de tiyazol hidrazit kısmının önemini göstermek için-Formik ve asetik asit, formik asit çıkışı, halojenasyon, amino-hidroksil değişimleri ve tiyazol öneminde azotlanmış tiyadiazol konması.

6. *Grup. 6:* Antibiyotik nitrofürana değişik kapalı ring veya heterosiklik yapılar ve bunların da etkin noktalarına çeşitli aktif uçlar konarak kanserojenliğin yoklanması.

7. *Grup. 7:* Füradantin-hidantoin takımı. Bunlar nitrofürana köprüyle bağlanan yüklü heterosiklik yapıları kapsamaktadır ve kuvvetli bakterisitler.

8. FANFT molekülünün kimyasal strüktürü, biyolojik karakterleri ve tümör meydana getirebildiğimiz hayvan türleri.

List of Tables used in text

1. Structural analogs of Formic acid 2- (4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl) hydrazide (FNT). *Grup.1:* Furacin-like compounds. The (-) marked chemicals were noncarcinogenic when tested in rats.

2. FNT analogs *Grup. 2:* Hydrazino-thiazole derivatives

3. " " *Grup. 3:* Furan-benzene ring replacement to show the necessity of the presence of No2 attached to any ring.

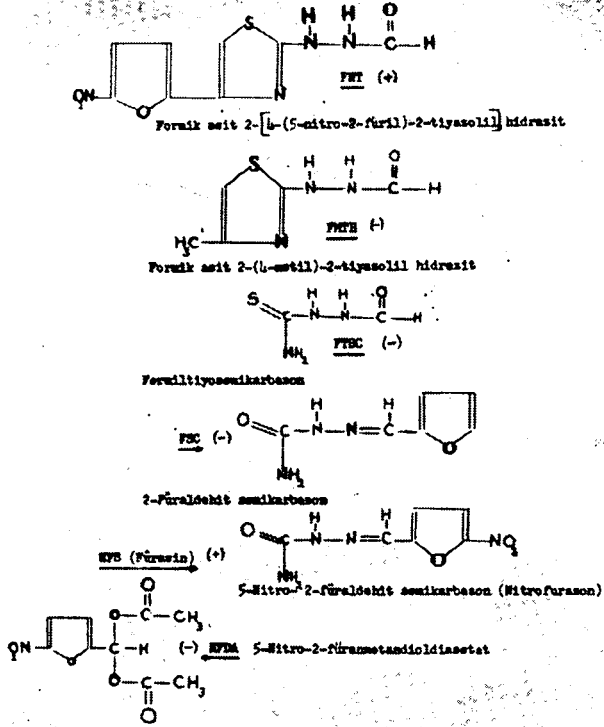
4. *Grup.4:* The importance of furan ring. The replacement of furan ring with a thiazole, imidazole, triazine or hydrazino-triazine derivatives.

5. *Grup. 5:* The importance of hydrazino-thiazole portion of FNT for its carcinogenicity. Covering this site with formic or acetic acids, removal of formyl moiety, halogenation of acetyl, and the replacement of free amine with the hydroxyl or changing the thiazole with thiodiazole heterocycle.

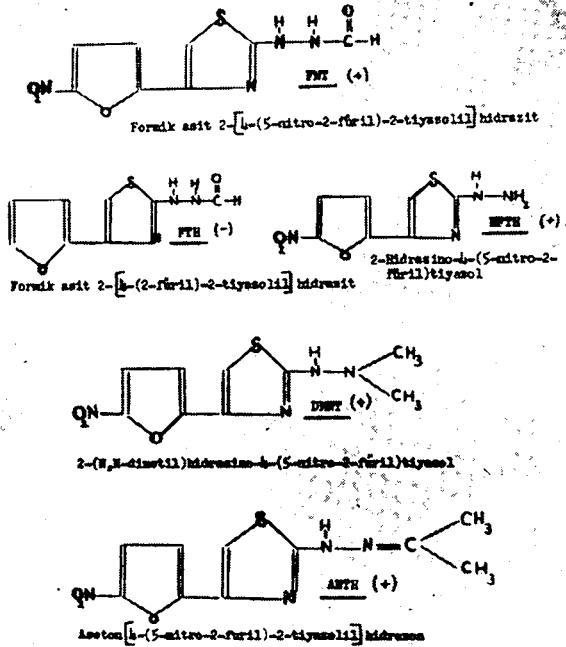
6. *Grup. 6:* Addition of varied heterocyclic compounds loaded with different active groups onto the antibiotic nitrofur nucleus or its structural analogs.

7. *Grup. 7:* Furadantine -hydantoin derivatives including strongly antibiotic structures that had bridge between the two rings.

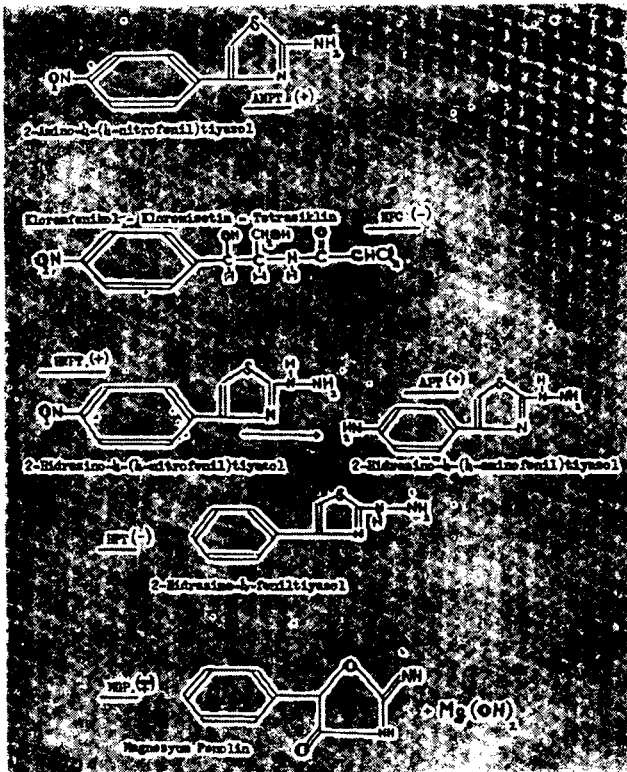
8. Chemical structure of FANFT with its bio-pathological characters and the animals inducing tumors with carcinogen.



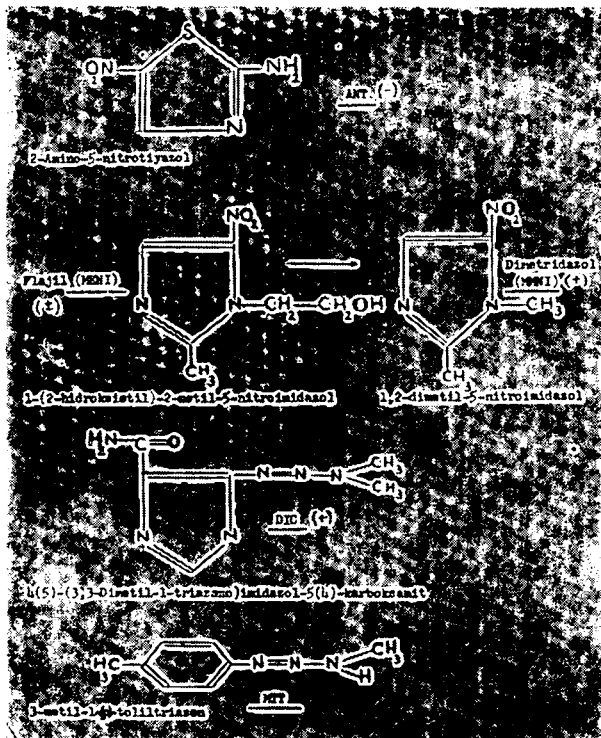
Cetvel. 1: Grup. 1, FÜRASİN takımı



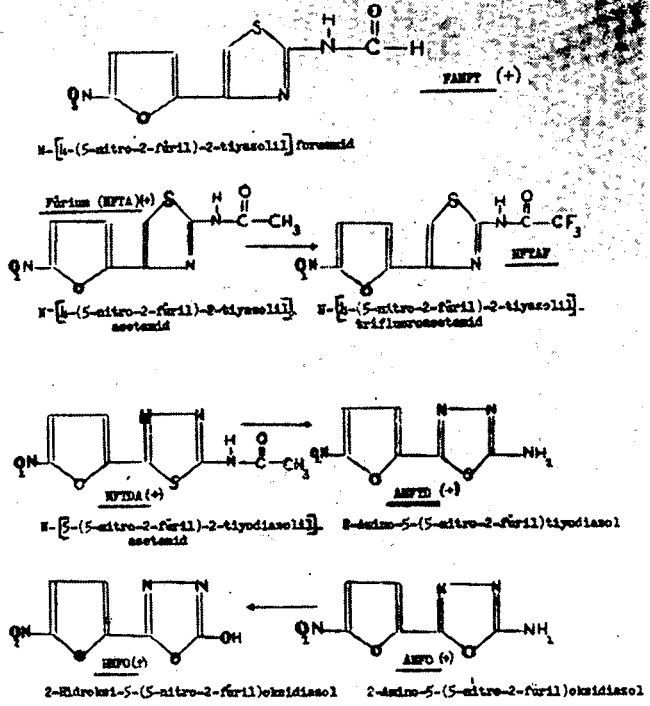
Cetvel. 2: Grup, 2, Tiyazol-Hidrazit'ler



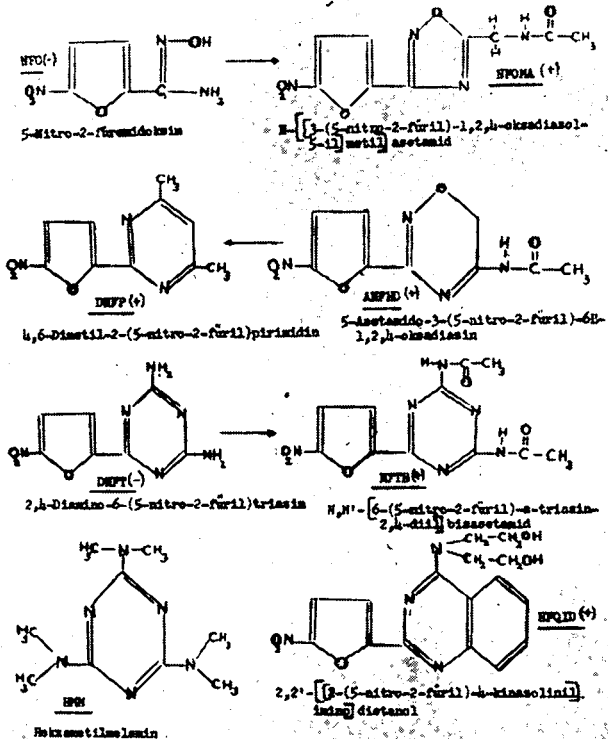
Cetvel. 3: Grup. 3. Nitrolu-nitrosuz fenil türevleri



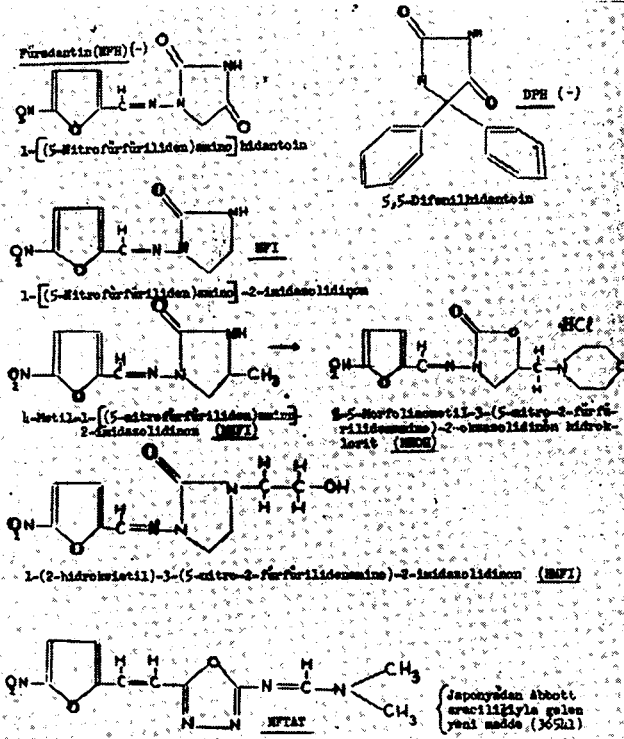
Cetvel. 4: Grup. 4 Tiyazol-İmidazol-Triazin grubu



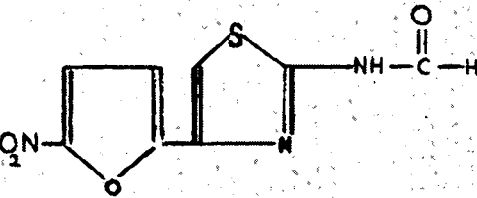
Cetvel. 5: Grup. 5, Tiyazol-Hidrazitlerde değişmeler



Cetvel. 6: Grup. 6, Heterosiklik yapılar.



Çetvel 7: Grup, 7, Füradantinler

<p>ANTİBİYOTİK İLAÇ ADAYI GIDA VE KONSERVELERE SAKLAYICI ANTİPARAZİTER ANTİTÜMÜR</p>	<p>SİDİK KESESİNDE KARSİNOJEN OLDUĞU HAYVANLAR (KONTROLÜ YAPILAN)</p>
<p></p> <p>N-[4-(5-NITRO-2-FÜRİL)-2-TİYAZOLİL] FORMAMİD (FANFT)</p>	<p>ÇEŞİTLİ İRK ERKEK VE DİŞİ S I Ç A N'LAR ÇEŞİTLİ İRK ERKEK VE DİŞİ PARE'LER DİŞİ KARIŞIK İRK KÖPEKLER</p>

Çetvel. 8: FANFT'in kimyasal yapısı, Biyolojik karakterleri

Resimlerin Açıklaması

1. Sprague-Dawley ırkından bir dişi sıçanda N- 4-(5-nitro-2-füril) -2-tiyazolil formamid ile meydana getirilen deneysel sidik kesesi kanseri. Tümör kütesinin dışa, yani kese lumenine doğru gelişimiyle bu boşluğu doldurmasına karşılık, çok az bir infiltrasyon yaptığına (alt kısımda) dikkat ediniz. Hematoksilen cozin, x 10,

2. Resim 1. de açıklanan şekilde meydana getirilen sıçan sidik kesesi kanseri. Bu olayda kanserli bölge orta kısımdan ülserleşmiş, ayrıca üreyen neoplastik hücreler lumene değil kese duvarı içine doğru yönelip derin bir infiltrasyona ve duvarı tamamen katedip seroza tabakasına ulaşmıştır (Devre 3). Hematoksilen cozin, x 10.

3. FANFT verilmele sıçanda meydana getirilen sidik kesesi kanserinin genel görünümü. Transizyonal epitelin bir karakteristiği olarak meydana gelmiş çeşitli varyasyonların ayrılabilmesine dikkat ediniz. Yalancı çok tabakalı, yassı keratinizasyonsuz ve keratinizasyonlu, bezsel epitel sahalarıyla transizyonal epitelin irice yuvarlak ve küçük yuvarlak şekillerinden ibaret bölgeler farklı bir görünüme sahip olmuşlardır. Hematoksilen-cozin x35.

Legends for Microphotographs

1. Experimental urinary bladder cancer induced in a female Sprague-Dawley rat fed FANFT. Note the outgrowth of tumor mass into the bladder lumen and the limited invasive character.

2. Another case of urinary bladder cancer induced with FANFT. The cancer was ulcerated and invasive, and evaluated as Stage 3, grade 4 carcinoma.

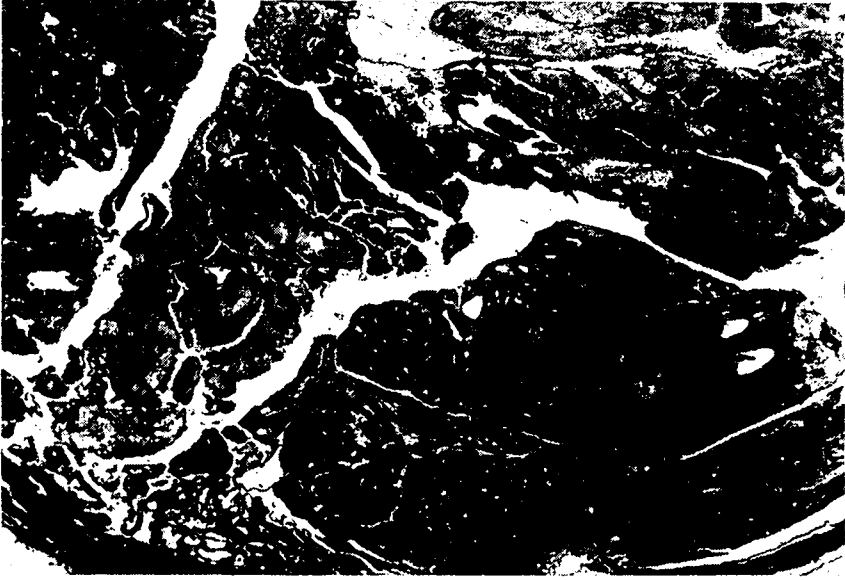
3. General view of another bladder cancer induced with the same chemical carcinogen. Note the variations of tumor areas due to the metaplastic formations that included the occurrence of pseudostratified, squamoid, squamous and keratinizing, scirrhous, glandular, small or rather large but round and atypical cancer cells.



Resim. 1:



Resim. 2:



Resim. 3: