

## **CYCLOPHOS PHAMİD (Endoxan, Cytosan) İN FARMAKOLOJİK VE TOKSİKOLOJİK YÖNLERİ HAKKINDA BİR ARAŞTIRMA**

Dr. İsmail Kara (x)  
Dr. Hasan Gacar (xx)  
Dr. Fatma Göçer (xxx)

### **ÖZET**

*Endoxan'ın farmakolojik ve toksikolojik tesirlerinin araştırmak amacı ile 30 tavşan kullanılmıştır. Bunlardan 10 tanesi kontrol grubu olarak ayrıldı. 20 si ise 10 aralık iki grup halinde ve birinci gruba 20 mg/kg, ikinci gruba 40 mg/kg Endoxan İ.P. olarak verildiler.*

*İlk grup deney hayvanlarının organlarındaki hücre seviyesindeki toksik bulgular hafif derecede idi. İkinci grup deney hayvanlarından soyutlanan bulgular ise birinci guruba göre daha ileri safhada idi. Bu grupta incelenen preparatlarda karaciğer parankim hücrelerinde % 15-20 oranında tek hücre seviyesinde nekroz, portal mesafelerde polinükleer iltihabi hücre infiltrasyonu tesbit edildi. Kalpte ve böbrekte dejeneratif değişiklikler yanında ödem ve yaygın hemoraji tesbit edildi. Kemik iliği elemanlarında azalma, dalakta staz ve dev hücreleri, testis ve ovariumda da dejeneratif değişiklikler tesbit edildi. Bulgular yerli ve yabancı yayınlarla mukayese edilerek benzerlik ve farklılıkları ortaya konulup nedenlerinin saptanmasına çalışıldı.*

### **GİRİŞ**

Çağımızda insan sağlığını tehdit eden ve ölüme kadar götüren hastalıkların en önemlisi şüphesizki kanser ve benzeri neoplastik hastalıklardır. Antibiyotiklerin kemoterapötiklerin enfeksiyon hastalıklarının, spesifik ve çok etkili bu ilaçlarla kat'i olarak tedavi edilebilecekleri saptanmıştır. Enfeksiyon hastalıklarının tedavilerinde elde edilen bu güzel sonuçlar kanser ve diğer neoplastik hastalıkların da

(x) A.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Tedavi Kürsüsü Dr. Asistanı.

(xx) A.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Tedavi Kürsüsü Prof. ve Kürsü Başkanı

(xxx) Tıp Fak. Farmakoloji ve Tedavi Kürsüsü Dr. Asistan

özel, etkili bir kemoterapötik ilaçla tedavi edilebileceklerini fikrini ve ümidini doğurmuş ve günümüzde bu konuda çok sayıda yoğun araştırmalar yapılagelmıştır. Neoplastik hastalıkların tedavisinde elde edilen sonuçlar enfeksiyon hastalıklarında elde edilen başarı kadar sağlanamamıştır. Bununla beraber geleceğe yönelik araştırmalarda bu korkunç hastalıkların da kemoterapötiklerle tedavi edilebilme olanağına kavuşulabileceği kanaati ilim çevrelerince gittikçe kuvvetlenmektedir. 1918-1919 yıllarında S.M. Krumbhaar, Lynch ve arkadaşları, Marshall, Winteritz gibi araştırmacılar, Birinci Cihan Harbinde yakıcı harb-gazı olarak kullanılan Hardal Gazı'nın (Sulfur Mustard) insan organizması ile laboratuvar hayvanları üzerindeki etkilerini açıklığa kavuşturmasından sonra, neoplastik hastalıklar üzerinde yoğun çalışmalar başlamıştır.

Yirminci yüzyılın ilk yarısında, alkile edici sitotoksik ilaçlar içinde ilk bulunan grup olan Nitrojen Mustardların kimyasal özellikleri ve çeşitli türevlerinin gerek topikal tatbikleri gerekse buharlarının inhale edilmesi ile veya enteral yol ile sistemik kullanılmaları gibi biyolojik etkileri Gilman tarafından gösterilmiştir (1).

G.E. Lindskog ve çalışma arkadaşları, 1942 yılında ağır bir hastaya Nitrojen Mustard kullanarak cesaret verici bir iyileşme saptadılar.

T. Dougherty tarafından ümit kesilmiş ağır neoplastik hastalıklarda Nitrojen Mustard gurubu ilaçların kısa süreli iyileşme meydana getirebildiği klinik ve laboratuvar verileriyle ortaya kondu.

Daha sonraki araştırmacılar Nitrojen Mustard bileşiklerinin genel farmakolojileri ile terapötik etki mekanizmalarını, tedavideki tatbik yerleri hakkında kıymetli tebliğler yayınlamışlardır (2,3,4).

Arnold ve Bourseaux, Almanya'da Asta-Werke laboratuvarlarında bir Nitrojen Mustard türevi olan Mechlorethamin (azotlu hardal) bileşiği,  $NH_2$ 'nin şimik bünyesinde gerekli değişiklikler yaparak bu grup ilaçlar içinde neoplastik hastalıklar üzerinde selektif ve güçlü bir etki gösteren Endoksani sentez etmeyi başardılar (5). Calabressi ve Weclh Karnoksky-Arnold ve Bourseaux'un bulduğu bu yeni ilacın lenfomalar gibi, malign hastalıkların üzerindeki selektif etkilerini yayınladılar.

Endoxan hakkında eksperimental, laboratuvar ve hastalar üzerindeki klinik çalışmalar bundan sonra bir hayli yoğunluk kazandı. Biz de son senelerde yoğunluk kazanan neoplastik hastalıklar üzerinde güçlü etki gösteren Endoxan'ı eksperimental olarak tavşanlar üzerinde etkilerini göstermeyi uygun bulduk.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmamızda kullanılan 30 adet tavşan orjin bakımından, Ankara Hifzi Sıhha Enstitüsü olup, Kendi Enstitümüzde ürettiğimiz tavşanlar üzerindedir.

Ağırlıkları 1.5-2 kg arasında olup, 12 aylık sıhhatli normal beslenme şartlarında geliştirilmiş her iki seksten tavşanlardı.

Kullandığımız 30 adet tavşanın 10'u kontrol gurubu olarak ayrılıp, kemoterapötik maddenin eritildiği tampon-su İ.P. olarak verildi. İkinci 10 tavşanda ise 25 gün süre ile Endoxan'ın tedavi dozunun 5 katı olan miktar 5 ml serum fizyolojik içerisinde eritilerek İ.P. olarak verildi. Üçüncü grup 10 tavşana ise 25 gün müddetle 40 mg/kg Endoxan aynı yoldan verildi.

Yirmibeşinci günün sonunda deneye giren bütün tavşanlar 50 mg/kg Sodyum Pentobarbital (Nembutal) ile öldürüldü. Otopsileri hemen yapıldı. İç organlardan kalp, karaciğer, dalak, böbrek, mide, testis, ovarium, kemik iliği ve beyin parçaları alınarak patolojik preparatları usulüne göre hazırlandı.

## BULGULAR

**I- Deney Hayvanlarının Morfolojik Bulguları:** Endoxan verdiğimiz birinci grup deney hayvanlarında ilk dört gün içerisinde davranışlarında dikkati çeken bir değişikliğe rastlanmadı. Enjeksiyonun 8. nci gününden itibaren hayvanlarda bir arada toplanmalar, hallerinde durgunluk, ufak bir seste sıçramalar ve gerginlik tesbit edildi. Bu bulgular ikinci grup deney hayvanlarında da oluştu. Yalnız ikinci grupta görülen bulgular daha hafifti.

Endoxan verilen birinci grup deney hayvanlarının günlük yiyeceklerini yemede bir isteksizlik ve bu durum giderek dahada ağırlaştı. yemlerini yemedikleri ve sularını içmedikleri gözlemlendi. Deney hayvanları üç gün aralıklarla tartıldıklarında; ilk üç gün içerisinde 30-35 gm. lık bir azalma, 15 nci günün sonunda bu azalma 100-200 gm arasındaydı. Bu bulgular ikinci grup deney hayvanlarında aynen tesbit edildi. Yalnız burada deney hayvanlarındaki isteksizlik ve kilo kaybı daha fazla oldu. 15 nci günün sonunda zayıflama 200-700 gm arasında iken, 25 nci günde kilo kaybının 800 gm'a kadar çıktığı tesbit edildi.

Endoxan verilen birinci grup deney hayvanlarında ilacın verilmeye başlandığı günden itibaren 6-8 nci günlerde yaygın bir tüy dökülmesi görüldü. 7-10'uncu günler arasında arka ayaklarda kuvvetsizlik, ayaklarını sürüyerek yürüme, 10-14 nci günlerde ise arka ayaklarda tam felçler meydana geldi. Bu olgular deneye tabi tutulan hayvanın 6 sında (% 60)'da görüldü. İkinci grup deney hayvanlarında ise aynı bulgular tesbit edildi. Sadece felçli hayvan sayısı birinci gruptan fazla idi (% 80).

Deneye tabi tutulan bütün hayvanların (Endoxan verilen); yapılan otopsilerin de, periton boşluğunda, mide barsak, böbrek, karaciğer ve diğer organlarında az miktarda hemoraji mevcuttu. Bu hemorajik durum ikinci grup deney hayvanlarında daha fazlaydı. Bunu yanında fazla bir patolojik bulguya rastlanmadı.

Kontrol gurubu olarak kullanılan Endoxan verilen bir ve ikinci grup deney hayvanlarında görülen olguların hiç birisine rastlanmadı.

**II- Mikroskopik Bulgular:** Endoxan verilen birinci grup tavşanların karaciğeri tetkik edildiğinde; üçünün parankim hücrelerinde bulanık şişme ve portal mesafelerde, lobüller arasında bağ dokusu artımına rastlandı. Diğer taraftan 3 nolu tavşanda parankim hücrelerinde tek hücre seviyesinde nekroz, 4-6 nolu tavşanlarda ise staz tesbit edildi.

İkinci grup tavşanlarının karaciğer tetkikinde aynı olgulara rastlanmakla beraber 6 hayvanda vakuoler dejenerasyon, vena centralis çevresinde daha fazla olmak üzere piknotik nüveler ve hücre artıklarına rastlandı. Cupffer hücrelerinde ve damar endotellerinde proliferasyon mevcuttu. Bu grupta 7 hayvanın karaciğerlerinde mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu tesbit edildi. Ayrıca portal mesafelerde ve lobüller arasında 8 hayvanda bağ dokusu artımı ve 4 hayvanda ise staz tesbit edildi.

Birinci grup ve ikinci grup deney hayvanlarının Karaciğerindeki patolojik olguların % oranları Tablo: I de gösterilmiştir.

Birinci ve ikinci grup tavşanların kalp kesitlerinin mikroskopik tetkikinde ise; miyokard adalesi arasındaki intertisiyumda hafif derecede ödem, hemoraji ve kalp adalelerinde dejeneratif değişiklikler yanında sitriasyonun yer yer kaybolmuş şekli, segmentasyon ve fragmentasyon bulguları mevcuttu. İkinci grupta görülen bu değişiklikler Tablo: II de gösterilmiştir.

Birinci ve ikinci grup deney hayvanlarının böbrek kesitlerinde ise; tüp epitellerinde hafif dejeneratif değişiklikler, hafif hemoraji, ödem, iltihabi hücre infiltrasyonu tesbit edildi. İki grupta görülen bu patolojik bulgular Tablo: III de gösterilmiştir.

Endoxan verilen birinci grup deney hayvanlarının dalaklarının tetkikinde, birkaç hayvanda stazla birlikte dev hücreleri tesbit edildi. İkinci grupta ise ileri derecede bir staz ve dev hücresi görüldü.

Kemik iliğinde yapılan incelemelerde, normal kemik iliği hücrelerinde bir azalma, ilik dokusu gevşek, megakaryositlerin sayısında bir azalmanın olduğu tesbit edildi. Bu durum ikinci grupta daha ağırdı.

Ovaryumların tetkikinde ise, stromanın yerini luteal hücreler almış olup satha yakın şerit şeklinde, bağ dokusundan ibaret stroma mevcuttu. İkinci gurubun ovariumunda ise, foliküler atrofi, sath epiteli ve altındaki bir sahanın nekrotik olduğu görüldü.

Testislerde ise; birinci grupta hafif dejeneratif değişiklikler görüldü; ikinci grupta ise bunlar ileri derecede idi. Keza birinci grupta mide mucosa grand epi-

Tablo: I Karaciğerde meydana gelen Lezyonların Hangi Grupta ve Kaç Hayvanda Görüldüğü (% olarak)

|  |                    | I Grup | %  | II Grup | %  | Kontrol Gurubu |
|--|--------------------|--------|----|---------|----|----------------|
| Bulanık şişme  |                    | 3      | 30 | 1       | 10 | —              |
| Vakuoler dejenerasans                                      |                    | —      | —  | 6       | 60 | —              |
| Staz   |                    | 2      | 20 | 4       | 40 | —              |
| Portal mesafelerde ve lobüller arasında bağ dokusu artması |                    | 1      | 10 | 4       | 40 | —              |
| Nekroz   | Tek hücre seviyesi | 1      | 10 | 4       | 40 | —              |
|  | Odaklar halinde    | —      | —  | 3       | 30 | —              |
| İltihabi hücre infiltrasyonu                               |                    | —      | —  | 7       | 70 | —              |

Tablo: II- Kalpte meydana gelen Lezyonların hangi grupta ve kaç hayvanda görüldüğü (% olarak)

|              |       | I Grup | %  | II Grup | %  | Kontrol Gurubu |
|--------------|-------|--------|----|---------|----|----------------|
| Ödem         | Hafif | 8      | 80 | 7       | 70 | —              |
|              | Orta  | —      | —  | 4       | 40 | —              |
| Dejenerasyon | Hafif | 6      | 60 | 5       | 50 | —              |
|              | Orta  | —      | —  | 5       | 50 | —              |
| Hemoraji     | Hafif | 3      | 30 | 6       | 60 | —              |
|              | Orta  | 1      | 10 | 4       | 40 | —              |

Tablo: III- Böbrekte Meydana Gelen Lezyonların Hangi Grupta ve Kaç Hayvanda Görüldüğü (% olarak)

|                               |       | I Grup | %  | II Grup | %  | Kontrol Gurubu |
|-------------------------------|-------|--------|----|---------|----|----------------|
| Ödem                          |       | 2      | 20 | 8       | 80 | —              |
| Hemoraji                      | Hafif | 4      | 40 | 1       | 10 | —              |
|                               | Orta  | 1      | 10 | 8       | 80 | —              |
| Tüp Epitellerinde deje. deği. |       | 2      | 20 | 8       | 80 | —              |
| İltihabi Hücre infiltrasyonu  |       | 1      | 10 | —       | —  | —              |

tellerinde hafif dejeneratif değişiklikler, ikinci gurupta daha ağırdı. Her iki gurubun cerebrum ve cerebellumunda ödem olduğu ve akciğerlerinde bronkopnömoninin olduğu saptandı.

Bu olgular kontrol gurubu olarak alınan deney hayvanlarının organlarında saptanmadı.

## TARTIŞMA

Hücrede desoksi ribo nükleik asidi (DNA) yı alkile ederek hücre bölünmesini durduran, özellikle bu etkisini neoplastik hastalıklarda süratle çoğalan hücrelerde gösteren ilaçlar içinde Endoxan'ın özel bir yeri olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından saptanmıştır. Klinikte ve araştırmalarda benzer sitotoksik ilaçlar içinde önemli üstünlüklere sahip olan endoxan'ın güçlü ve güvenilir etkileri yanında ciddi toksik etkilerinin de olduğu belirlenmiştir.

Endoxan verdiğimiz birinci ve ikinci gurup deney hayvanlarında, enjeksiyonun 8 nci gününden itibaren hayvanların bir araya toplandıkları, hallerinde durgunluk, ufak bir seste sıçramalar ve gerginlik gibi davranışları ile ilgili normal dışı bulgular tesbit ettik. Bunun yanında günlük yiyeceklerini yemede giderek artan bir isteksizlik, ilk üç gün içerisinde vücut ağırlığında bir azalma ve bu azalmanın daha sonraki günlerde dahada arttığı görüldü. Enjeksiyonun 6-8 nci günlerinde başlayan tüy dökülmesi, arka ayaklarında kuvvetsizlik ve 10-14 ncü günler içinde ise tam felçler meydana geldi. Çalışmalarımızda ve bulduğumuz olgularla ilgili davranışlar literatürde A.D. Angelo ve I. Chiovato'nun (7) yapmış olduğu çalışmalarda elde edilen neticelere uyuyordu. Keza diğer bir araştırmacı M. Lane (8)'nin yapmış olduğu çalışmada 120-140 gm ağırlığında 2-3 aylık sıçanlara, endoxan'ın yan ve toksik etkileri olarak diyare, rektal hemoraji, kilo kaybı, arka ayaklarda sertlik ve deney hayvanlarının tüylerinde dökülmenin tesbit edildiğini bildirmişlerdir. Bu bulgular bizim tavşanlarda tesbit ettiğimiz diare ve rektal hemoraji dışındaki bulgulara uymaktadır. Araştırmamızda diare ve rektal hemoraji tesbit edememiş olmamızın nedeni tavşanlara verilen dozla ilgili olsa gerektir. Bu araştırmada sözü edilen araştırmacı sıçanlara yüksek dozda (150-300 mg/kg İ.P.) endoxan vermesi ile elde edebilmiştir.

I nci gurup tavşanların karaciğerinde, parankim hücrelerinde bulanık şişme 3 hayvanda, staz portal mesafelerde lobüller arasında bağ dokusu artımı, bir hayvanda, 3 nolu bir hayvanda karaciğer parankim hücrelerinde tek hücre seviyesinde nekroz, 4-6 nolu iki hayvan da ise staz tesbit ettiğimiz bulguları.

II nci gurup tavşanlarda; birinci gurup tavşanlarda bulduğumuz bulgular yanında, 6 deney hayvanında vakuoler dejenerasyon, hücrelerin % 40-50 sinde tek hücre seviyesinde nekroz, vena centralisler çevresinde daha fazla olmak üzere her sahada piknotik nüveler, cupffer hücrelerinde ve damar endotelinde bir proliferasyon,

ayrıca 7. hayvanın karaciğerinde her alanda serpintiler halinde mononükleer hücre infiltrasyonu tesbit edilmiştir.

Cyclophosphamide ile H. Gerhartz, D. Algenstaeds ve arkadaşları (9) nın sıçanlar üzerinde 200 mg/kg İ.P. 6-10 haftalık dozlarla yapmış olduğu çalışmalarda; hayvanların karaciğerinde nekroza kadar giden dejeneratif değişiklikler bulmuşlar ve bu etkinin Endoxan'ın karaciğer hücrelerinde aktif şekle geçmesine bağlamışlardır.

Diğer bir araştırmacı gurubu J.W. Jones, G.L. Brody ve arkadaşları (10) da tavşanlar üzerinde 25 mg/kg günlük dozda Endoxan, 1, 4, 6, 8, 10 ve 12 müddetle İ.P. olarak vermişlerdir. Sonuçta Karaciğerde dejeneratif değişiklikler, nekroz ve mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu tesbit etmişlerdir. Ayrıca karaciğer hücrelerinde piknotik nüveler bulmuşlardır. Araştırmacıların deney hayvanların'ın karaciğerinde bulmuş olduğu bulgular bizim çalışmamızdaki bulgulara uymaktadır. Keza J. Flesischer ve arkadaşları (11)'nin tavşanlar üzerinde yapmış olduğu çalışmaların sonucu bizim bulduğumuz sonuçlara yakın bir uyum sağlamaktadır.

I nci grup tavşanların 8 tanesinde miyokard adalesi arasındaki intertisiyumda hafif derecede ödem, 3 hayvanda hafif hemoraji ve 6 hayvanda da kalp adalelerin de hafif derecede dejeneratif değişiklikler tesbit edildi.

II nci grup deney hayvanlarında ise I nci grupta bulduğumuz bulgular yanında 5 tanesinde kalp adalesinde sitriasyonun yer yer kaybolmuş olduğu tesbit edildi.

Endoxan ile Wieczorec, M. ve arkadaşları (12), nında tavşanlar üzerinde yaptığı çalışmalarda; kalpte tesbit ettiği hemoraji ve dejeneratif değişiklikler, bizim tavşanlarda bulduğumuz toksik etkilerin bir kısmını teyit etmektedir. Keza A.J. Pallotta ve arkadaşları (13), da sıçan ve köpeklerde 20 mg/kg dozda cyto-xan'ı İ.V. olarak bir hafta müddetle verdiklerinde; kalpte yukarıda tesbit edilen bulguların yanında yaygın hemoraji tesbit ettiklerini bildirmişlerdir.

Deneye tabi tutulan I nci grup tavşanların böbreklerinin tetkikinde; hafif dejeneratif değişiklikler, 4 hayvanda hafif hemoraji, 2 hayvanda ödem ve bir hayvanda da iltihabi hücre infiltrasyonu tesbit ettik. II nci grup tavşanlarda ise bu bulgular yanında 8 hayvanda proksimal ve distal tüp epitellerinde hafif dejeneratif değişiklikler, keza 8 hayvanda da intertisiyumda yaygın hemoraji alanları ve ödem tesbit edilmiştir. Bu bulguların nedeninde, cyclophosphamide'in büyük bir kısmının böbrekler yoluyla itrah olduğunu söyleyebiliriz. Zira G.B. Reams (14) nın köpekler üzerinde yaptığı araştırmada böbreklerde hemoraji tesbit etmiştir. Bu bizim venlerimizi desteklemektedir.

Deney hayvanlarının diğer organlarında tesbit ettiğimiz bulgulardan; kemik iliğinde husule gelen depresyon, dalaktaki staz ve dev hücreleri, ürogenital sistem-

deki dejeneratif değişiklikler ve mide mukazasının gland epitellerinde hafif de-  
recede de dejeneratif değişiklikler tesbit edilen olgulardandı.

J. Fleischer ve arkadaşları (11)'nın yapmış olduğu çalışmalarda; deney hay-  
vanlarının % 73 ünde kemik iliği depresyonu, dalaklarda staz ve dev hücreleri gör-  
müşlerdir. Başka bir araştırmacı K. Kondo'nun fareler üzerinde yapmış olduğu  
Çalışmada kemik iliği depresyonu, Hoogstratem ve arkadaşları ile F.D. Ambrasso  
ve arkadaşları (15)'nin yaptığı çalışmalarda midede dejeneratif değişiklikler tes-  
bit etmişlerdir. Bu da gösteriyorki araştırmacıların bulguları bizim bulguları doğ-  
rulamaktadır.

## SONUÇ

1- Yaptığımız deneyler neticesinde görüldük ki, Endoxan ın tedavi dozunun 5  
katı 20 mg/kg. dozda verildiğinde, bilhassa kalp, karaciğer, böbrek, dalak, kemik  
iliği, testis ve ovaryumda hafif toksik etkiler meydana getirdiği saptanmıştır.

2- Endoxan tedavi dozunun 10 katı 40 mg/kg. dozda verildiğinde meydana ge-  
tirdiği toksik etkiler; hücrelerde ağır dejeneratif değişiklikler ve nekrozda saptan-  
mıştır.

3- Klinikte kullanılan pekçok ilâçlar tedavi edici dozların daha üstünde kul-  
lanıldığında endoxan'da görülen toksik etkilere benzer etkiler her zaman görüle-  
bilmektedir. Endoxan ise ilâcın kullanılmasına ait emniyet katsayısının ve tedavi  
indeksinin darlığı nedeni ile dikkatli olarak kullanılması gerekli bir ilâtır.

4- Sitotoksik ilâçlar içinden özellikle lenfoma grubu hastalıkların tedavisinde  
Çok önemli bir yeri olan bu ilâcın terapötik dozlarda kullanıldığı zaman dahi bazı  
vakalarda hücre yenilenmesi mutad olan organlarla, hayati önemdeki bazı organ-  
larda ciddi toksik tesirler meydana getirebileceği daima hatırdta tutmamız gerek-  
mektedir.

## S U M M A R Y

AN EXPERIMENTAL STUDY ABAOUT PHARMACOLOGICAL AND  
TXICOLOGICAL EFFECTS OF CXCLOPHOSPHAİD.

This experimental study was done on pharmacological and toxi-  
gological effect on endoxan. We used 30 rabbits. After appropriate injections, kil-  
ling the animals and necropsy was done, and pathological finding were recorded.

In the first group animals, cell mediated findings were mild. In the second gro-  
up animals, cell mediated findings were more severe than before We found cell  
mediated necrosis in the hepatic. Paranchimatos cells, in the portal area, poly-  
nuclear leucocitic infiltration were seen. However, we recorded edema and de-



generative changes in the kidney, and the hearts. Decreases of elements of bone marrow, stasis and grant cells in the spleen, degenerative changes in the testiculs and ovariums were our findings were discused with the other literatures.

### K A Y N A K L A R

1. Gilman, A., The initial clinical trial of nitrogen mustard. A.M.J. Surg., 1963, 105, 574-578.
2. Hall, T. C., The present status of chemotherapy for genitourinary malignancies chemotherapy of cancer. 1960, 140-147.
3. Wheeler, G.P., Statudies related to the mechenisms, of action of cytotoxic alkylating agents. Cancer Res., 1962, 22. 651-688.
4. Warwick, G.P., The mechanism of action of alkylating agents. Cancer Res., 1963, 23, 1415-1333.
- 5- Arnold, H. and F. Bourseaux syntheses and Abbay cytostaticch Wirksamer Eyselischer N- Phosphamide-Esters des bis (B Chlorethyl) amines Angew-Chem., 1958, 70, 539-544.
6. Calabressi, P. and A.D. Welch. Chemotherapy of neoplastic diseases. A. Rew. Med., 1962, 13, 147-202.
7. D'Angelo, A., and Chiovato, L., Experimental Studies on the grafting of the hete rologous bone narrow, Institute for speical surgical pathology and clinical propaedeutic at the University of Messina/Italy. Arch. Ath, Soc. Med. Chir. Messina 6. 1962. 1.
8. Lane, M. Prelinary Report on animal experimental with cytoxan, General Medicine section of the national cancer instsitude Bethesda United. states of America Cancer Chemotherapy. 3. 1959, June 1.
9. Gerhertz, H., Algenstaedts. D., et al. Foundations of the chemotherapy with endoxan First medical Unit of Berlin University. Intermit. 1. 1960. 278-292.
10. Jones, J.W., Brody, G.L., Oneal. R., and R.F. Haines. Prolangations of skin homografts in rabbits by means of cyclophospmadie. Surgical and pathological Unite of Michigan University. Ann Arbor/USA. J. of surg. Res. 3. 1963, 189-198.
11. Fleischer., J., and Riedel. H. Histological organic changes in the rabbit after administarition of endoxan. Medical unit and pathological Institute of the medical academy Dresden. Folia Hematologica, 82. 1963, 23-39.
12. Wieczorec, W., et al. effect of therapeutic doses of endoxan on the diges- tive tract, Pol. Precegal Chir. 2: 1180, 7-Mug. 7. C.

13. Pallota, A.J., et al. Toxicity of cylophosphamid in rats and dog. Proc. Amer. Ass. Res. 3. 1960, 140: No. 197.

14. Reams. G.B.; Animal Reseach Laboratoires of the keesler Air Force Base Missisipi / USA. Nature, 197, 1963: 713-717.

15. Hoogsraten, Leslie R. Schroeder. Emile J. Freirelch et al. Cytoxan in Leukeimia, preliminary report published in cancer chemot.-Rep. 1960: 8, 116-119.

2. Hall, T. C. The present status of chemotherapy for genitourinary malignancies chemotherapy of cancer, 1960, 140:147.

3. Winick, G.P. Statistics related to the mechanisms of action of cytotoxic alkylating agents. Cancer Res., 1962, 22, 651-688.

4. Winick, G.P. The mechanism of action of alkylating agents. Cancer Res., 1963, 23, 1412-1431.

5. Arnold, H. and J. Baumgarten. Wirkstoffe und Abwehr zytostatisch. Wirkstoffe und zytostatisch. N-Heterocyclische-Ikterus des Hirs (8-Chloroethyl) amines. Angew-Chem., 1957, 69, 230-244.

6. Calabresi, P. and A.D. Welch. Chemotherapy of neoplastic diseases. A. Rev. Med., 1962, 13, 147-202.

7. Baumgarten, H. and Chiovato, E. Experimental studies on the pathogenesis of the acute myeloid leukemia. Pathogenesis of neoplastic diseases, and clinical presentation at the University of Messina (Italy). Arch. Ital. Med. Oncol. Clin. Oncol., 1962, 1, 1-10.

8. Baumgarten, H. Preliminary report on animal experiments with cytoxan. Central and Eastern European section of the national cancer institute. Bratislava, Czechoslovakia, 1962, June 1.

9. Gerberich, H., Alexander, D., et al. Foundation of the chemotherapy with endoxan. First medical clinic of Berlin University. Internist, 1960, 278-292.

10. Jones, W.W., Brink, G.J., Goral, R., and R.F. Jones. Pathogenesis of skin homoplasia in rabbits by means of cyclophosphamide. Surgical and pathologic study. Univ. of Michigan University. Ann Arbor, USA. J. of Surg. Res., 1963, 1:80-98.

11. Fischer, L. and Eitel, H. Histological and pathological changes in the rabbit after administration of endoxan. Medical and pathological aspects of the medical chemotherapy. Fortschr. Pathologie, 21, 1963, 22-32.

12. Winkler, W. et al. Effect of therapeutic doses of endoxan on histological changes. J. of Pathol. Clin. 2, 1960, 7-14.