



KARBOPLATİNE BAĞLI ORGAN TOKSİSİTELFRİNDE PENTOKSİFİLİN, C VİTAMİNİ VE E VİTAMİNİNİN ETKİSİ*

THE EFFECT OF PENTOXIFYLLINE, VİTAMİN C AND VİTAMİN E ON THE ORGAN TOXICITY OF CARBOPLATIN

Hanefi ÖZBEK¹ Mustafa KÖSEM² Ender ERDOĞAN³ irfan BAYRAM² Ahmet DURMUŞ⁴ İmdat DİLEK⁴,

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Van

¹ Farmakoloji Anabilim Dalı

² Patoloji Anabilim Dalı

³ Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı

⁴ İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Anahtar Sözcükler: karboplatin, pentoksifilin, C vitamini, E vitamini, organ toksisitesi

Key Words: carboplatin, pentoxifylline, vitamin C, vitamin E, organ toxicity

ÖZET

Bu çalışmada antineoplastik bir ajan olan karboplatinin sıçanlarda çeşitli organ ve dokular üzerindeki toksisitesi üzerine pentoksifilin (PTX), C ve E vitamininin koruyucu etkileri karşılaştırmalı olarak araştırıldı. Otuz adet sıçan, beş çalışma grubuna (n=6) ayrıldı: Grup I; 0.2 mL serum fizyolojik, grup II; 25 mg/kg karboplatin, Grup III; 25 mg/kg karboplatin + 150 mg/kg pentoksifilin, Grup IV; 25 mg/kg karboplatin + 50 mg/kg C vitamini ve Grup V; 25 mg/kg karboplatin + 50 mg/kg E vitamini intraperitoneal (ip) yolla beş gün süreyle alacak şekilde düzenlendi. Çalışmanın sonunda sıçan serumlarında ALT, ALP, direkt ve indirekt bilirubin seviyelerine bakıldı. Dokular standart histopatolojik yöntemlerle incelendi. Çalışma sonunda histopatolojik yönden karboplatin grubuna ait herhangi bir patolojik bulguya rastlanmazken, serum ALP ve ALT değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yükseldiği gözlemlendi. PTX, C ve E vitamini gruplarında ise yine histopatolojik yönden herhangi bir patolojik bulgu gözlenmezken, serum ALP, ALT ve indirekt bilirubin değerlerinin kontrol grubundan anlamlı derecede düşük olduğu saptandı. Karboplatinle birlikte C vitamini, E vitamini veya PTX verilmesinin karaciğer hasarına karşı koruyucu etkili olabileceği sonucuna varıldı.

SUMMARY

In this study, the protective effects of pentoxifylline (PTX), vitamin C and vitamin E on carboplatin toxicity were comparatively investigated in different organs and tissues in rats. Thirty adult rats were divided into 5 groups (n=6), each comprising six animals and the groups were treated daily for five days, by i.p. injections of 0, 2 mL saline (Group I), 25 mg/kg carboplatin (Group II), 25 mg/kg carboplatin + 150mg/kg pentoxifylline (Group III), 25 mg/kg carboplatin + 50 mg/kg vitamin C (Group IV) and 25 mg/kg carboplatin + 50 mg/kg vitamin E (Group V). At the end of the treatment, blood samples were collected by direct cardiac puncture and serum was used for the assay of marker enzymes, alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), direct and indirect bilirubin. Tissue samples were taken and processed by Standard histological techniques. At the end of the study, while there were no pathological alterations in the carboplatin

Yazışma adresi, Hanefi ÖZBEK, Yüzüncü Yıl Üniversitesi,

Tıp Fakültesi, Van

Makalenin geliş tarihi: 10.09.2003; Kabul tarihi: 06.11.2003

group, ALT and ALP activities were significantly increased compared to the control group. There were also no pathological signs in the pentoxifylline, vitamin C and vitamin E groups and ALT, ALP and indirect bilirubin levels were not different from control, but significantly lower than carboplatin groups. These results indicate that the combination of carboplatin with the vitamin C, vitamin E or pentoxifylline may protect against hepatotoxicity.

GİRİŞ

Antineoplastik bir ajan olan karboplatin, bir platin analogu dur. Sisplatin kadar güçlü antineoplastik etkinliğe sahip olması nedeniyle sisplatinin bir alternatifi olarak da kullanılmaktadır (1).

Karboplatinin endikasyon alanı kısıtlıdır. Genellikle önceden yapılan kemoterapiden sonra nükseden over kanserinin tedavisinde kullanılmaktadır (2). Carles ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada mesane kanseri tedavisi için gemsitabin ile karboplatin kombinasyonunun umut verici olduğunu, Chang ve arkadaşları metastatikrefrakter meme kanseri için karboplatin, ifosfamid ve etoposid kombinasyonunun etkili olduğunu, Shi ve arkadaşları ise küçük hücreli akciğer kanseri tedavisinde karboplatin ve etoposid kombinasyonunun iyi bir seçenek olduğunu bildirmektedirler (3-5).

Karboplatinin emetik etkisi, renal toksisitesi, ototoksitesi ve nörotoksitesi sisplatinde belirgin derecede daha düşüktür, fakat myelosupresif etkinliği daha fazladır. Kan hücrelerinden özellikle trombositlerin düzeyini düşürmektedir (1, 2). Karboplatinin hepatik venoklüziv hastalık, pulmoner toksisite alopesi, mukozit, halüsinasyon ve hemorajik sistit yaptığı da bildirilmektedir (3, 6, 8-12). Bazı çalışmalarda ise karboplatinin hepatik ve/veya renal toksik etkisine rastlanmadığı belirtilmektedir (4, 13, 14). Ettinger ve arkadaşları; karboplatin verilen rekürren akut lenfoblastik lösemili çocuklarda hepatik ve renal disfonksiyon bulgularının hafif ve nadiren görüldüğünü bildirmişlerdir (15), Welborn ve arkadaşları ise refrakter akut miyeloblastik lösemili 37 yetişkin hastaya karboplatin uygulaması sonucu bunlardan 12'sinde fatal düzeyde toksisite ortaya çıktığını, bu 12 hastadan dördünün intraserebral hemoraji, üçünün infeksiyon, beşinin ise karaciğer ve/veya böbrek toksisitesi nedeniyle öldüğünü bildirmişlerdir (16).

Pentoksifilin (PTX), bir metilksantin türevidir. Plazma proteinlerine bağlanmaz ve % 93-95'i idrarla atılır (17,18). PTX, hiperkoagulopatyi önler, yara iyileşmesinde rol oynar, immünomodülatör etkisi ve sepsis ve peritonite karşı koruyucu etkisi vardır (18,19). Karaciğerin farklı toksisite modellerinde PTX'in hepatoprotektif etkinliği görülmüştür (20). Bununla birlikte PTX'in karaciğere ait akut faz yanıtları üzerinde çok az bilgi bulunmaktadır.

E vitamini (alfa tokoferol) ve C vitamini (askorbik asid) bilinen önemli antioksidan ajanlardır (21). Vitamin

E'nin memeli hücrelerinde lipid peroksidasyonunu inhibe ederek oksidatif stresi önlediği (22, 23) ayrıca yüksek dozlarda oral yolla profilaktik amaçla E vitamini verilmesinin, kronik karbon tetraklorid uygulamasıyla oluşan hasardan karaciğeri koruduğu bildirilmiştir (24). Vitamin C güçlü bir redükleyici ajan ve antioksidan olup, süperoksit, peroksit ve hidroksil radikalleriyle reaksiyona girerek metaboüti olan dehidroaskorbik asid'i (DHA) oluşturmak suretiyle etkisini göstermektedir (25).

Bu çalışmada, karboplatinin çeşitli sıçan organ ve dokuları üzerindeki toksisitesine, pentoksifilin ile antioksidan vitaminlerden E ve C vitamininin etkilerinin karşılaştırmalı olarak araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

PTX; (Trental®) Hoechst Marion Roussel, karboplatin (Carboplatin®) ORNA ilaç, C vitamini (Redoxon®) Roche ve E vitamini (Evigen®) Aksu Farma'dan sağlandı.

Çalışmada Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Ünitesi'nden sağlanan Sprague-Dawley cinsi erkek ve dişi sıçanlar kullanıldı. Çalışmaya başlamadan önce Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan etik kurul onayı alındı (Etik Kurul karar tarihi: 18.09.2002, karar sayısı: 2002/0306).

Çalışma için her biri altışar sıçan içeren beş ayrı çalışma grubu oluşturuldu: Grup I (serum fizyolojik kontrol grubu); 0.2 mL serum fizyolojik (SF), grup II (karboplatin grubu); 25 mg/kg karboplatin, grup III (karboplatin + PTX grubu); 25 mg/kg karboplatin + 150 mg/kg PTX, grup IV (karboplatin + C vitamini grubu); 25 mg/kg karboplatin + 50 mg/kg C vitamini ve grup V (karboplatin + E vitamini grubu); 25 mg/kg karboplatin + 50 mg/kg E vitamini, beş gün süreyle, periton içi yolla uygulandı. Deney hayvanlarına ilaç uygulamaları (örneğin karboplatin + C vitamini uygulaması) eş zamanlı olarak ve biri hayvanın karnının sağ tarafına enjekte edilirken diğeri sol tarafına olacak şekilde yapıldı, ilaç uygulaması yapılmadan önce hayvanlar tartıldı ve ağırlıklarına göre ilaç dozları ayrı ayrı hesaplandı. Çalışmanın süresi ve karboplatin dozu Teicher BA ve arkadaşlarının (26), C vitamini ve E vitamini dozları Meier-Bratschi ve arkadaşlarının (27) ve PTX dozu Koleva ve arkadaşlarının (28) çalışmaları referans alınarak belirlendi.

Çalışma süresince hayvanların ağırlıkları günlük olarak takip edildi ve kaydedildi. Vücut ağırlığı günlük değişimi

aşağıdaki formüle göre 100 üzerinden standardize edilerek kaydedildi:

Vücut ağırlığı değişimi (%) = 100 X (Ağırlık_n - Ağırlık_{ilk}) / Ağırlık_{ilk}
Ağırlık_{ilk}: birinci gün ölçülen vücut ağırlığı.
Ağırlık_n: 2., 3. . . . 6. gün ölçülen vücut ağırlığı.

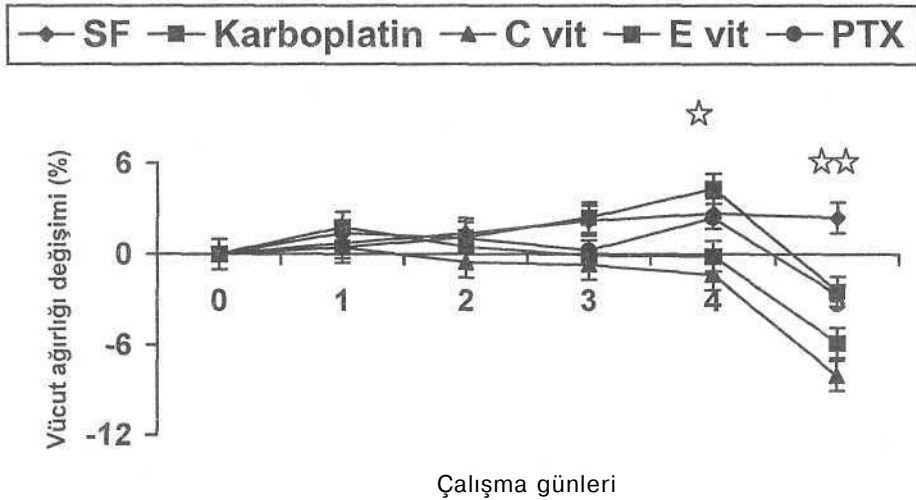
Çalışmanın altıncı gününde hayvanlardan hafif eter anestezisi altında kalp içine enjektörle girilerek kan alınır serumu ayrıldı. Daha sonra derin eter anestezisi ile hayvanlar sakrifiye edilip organları (kalp, akciğer, karaciğer, dalak, mide, ince barsak, kalın barsak, böbrek ve kemik) çıkarılarak % 10'luk tamponlu formalin içerisinde fikse edildi ve patoloji laboratuvarına gönderildi. Doku örnekleri farklı patolojiler tarafından birbirinden habersiz olarak değerlendirildi. Kan örneklerinde glukoz, üre, kan üre azotu (BUN), kreatinin, alkalen fosfat (ALP), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ile direkt ve indirekt bilirubin düzeyleri Roche Modular Autoanalyzer cihazında çalışıldı.

Veriler ortalama ± standart hata ortalaması şeklinde ifade edildi. Çalışma grupları *One-Sample Kolmogorov-Smirnov* testi uygulanarak dağılım yönünden araştırıldı. Bu teste göre normal dağılım gösterdiği anlaşılan çalışma grupları ($p > 0.05$) diğer parametrik test koşullarını yerine getirdikleri, birbirinden bağımsız oldukları ve grup sayısı ikiden fazla olduğu için tek yönlü varyans analizi (*One-way ANOVA*) yöntemi ile test edildi. Varyans analizi yönünden anlamlı bulunan gruplar arasında varyansların homojenliğine bakıldı. Homojen olan gruplar arasında post-hoc testlerden *Tukey HSD* testi (*Tukey's honestly significant difference test*), homojen olmayan gruplar arasında ise

Tamhane's T2 testi uygulandı. Gruplara ait çalışma başı ve çalışma sonu vücut ağırlığı değerlerinin karşılaştırılması için *Student's-t paired* testi uygulandı. Vücut ağırlığının günlük değişimini incelemek için tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi istatistik yöntemi kullanıldı. İstatistik anlamlılık için $p < 0.05$ değeri kabul edildi (29,30).

BULGULAR

Çalışma gruplarının günlük vücut ağırlığı değişimi Grafik 1'de verildi. Buna göre grupların çalışma başındaki ağırlıkları ile sonu ağırlıkları arasındaki fark 100 üzerinden standardize edildiğinde; kontrol grubunda % 2.42 oranında bir ağırlık artışı gözlenirken, karboplatin grubunda % 2.44, C vitamini grubunda % 8.03, E vitamini grubunda % 5.83 ve PTX grubunda ise % 2.65 oranında ağırlık kaybı vardı. Çalışma gruplarına ait günlük vücut ağırlığı ölçümleri istatistiksel olarak birbirleriyle karşılaştırıldı. Buna göre; çalışmanın ilk üç günü gruplar arasında bir farklılık saptanmaz iken çalışmanın dördüncü ($p < 0.05$) ve beşinci günü ($p < 0.001$) gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu tespit edildi. Çalışmanın dördüncü gününde saptanan farklılığın C vitamini ile karboplatin grubundan kaynaklandığı, çalışmanın beşinci günü saptanan farklılığın ise; SF grubu ile tüm gruplar arasında, ayrıca karboplatin ile C vitamini grubu ve C vitamini ile PTX grubu arasında olduğu tespit edildi. Çalışma gruplarının herbiri kendi içerisinde günlük vücut ağırlığı değişimi yönünden tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi istatistik yöntemi ile değerlendirildi. Buna göre; SF grubundaki % 2.42 ağırlık artışının anlamlı olmadığı ($p > 0.05$), karboplatin, C vitamini, E vitamini ($p < 0.001$) ve PTX grubundaki ($p < 0.01$) ağırlık kaybının ise anlamlı olduğu saptandı.



Grafik 1. Çalışma gruplarının günlük vücut ağırlığı değişimi (%)

☆ : $p < 0.05$
☆☆ : $p < 0.001$

Organların makroskopik gözlemi ve histopatolojik inceleme mesinde belirgin bir değişiklik saptanmadı. Materyaller üzerinde elektron mikroskopik inceleme yapılmadı.

Glukoz, üre, BUN, kreatinin ve AST düzeyleri yönünden gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Grupların ALT, ALP, direkt ve indirekt bilirubin düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ve bunlara ait veriler Tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1. Grupların ALT, ALP, direkt ve indirekt bilirubin düzeyleri (ortalama \pm standart hata ortalaması)

Gruplar	ALT Serum (U/L)	ALP Serum (U/L)	İndirekt Bilirubin mg/dL	Direkt Bilirubin mg/dt.
Kontrol (SF)	35.33 \pm 3.48	274.0 \pm 40.99	0.017 \pm 0.003	0.021 \pm 0.004
Karboplatin	" 54.00 \pm 4.27	^c 829.5 \pm 48.91	^o 0.085 \pm 0.006	0.013 \pm 0.004
C vitamini	41.33 \pm 2.26	'368.5 \pm 25.16	^o 0.060 \pm 0.012	0.035 \pm 0.007
E vitamini	^d 37.40 \pm 3.90	*346.4 \pm 67.21	"0.028 \pm 0.009	0.044 \pm 0.015
PTX	^d 38.00 \pm 3.20	^b 627.5 \pm 77.60	^d 0.043 \pm 0.011	^{oo} 0.075 \pm 0.019
<i>F değeri</i>	4.447	18.574	8.915	4.506
<i>p-değeri</i>	P=0.008	P<0.000	P<0.000	P=0.007

Post-hoc Tukey's HSD testi sonuçları:

a: $p<0.05$ kontrol grubu ile karşılaştırma, b: $p<0.01$ kontrol grubu ile karşılaştırma, c: $p<0.001$ kontrol grubu ile karşılaştırma.

d: $p<0.05$ Carboplatin grubu ile karşılaştırma, e: $p<0.01$ Carboplatin grubu ile karşılaştırma, f: $p<0.001$ Carboplatin grubu ile karşılaştırma.

Serum ALP değerleri dikkate alındığında (Tablo 1) karboplatin ve PTX gruplarına ait ALP değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu, C vitamini ve E vitamini gruplarının ise kontrol grubundan farksız olduğu tespit edildi. PTX grubuna ait ALP düzeyi (627.5 \pm 77.60) karboplatin grubundan (829.5 \pm 48.91) daha düşük düzeyde olmasına karşılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Serum ALT değerlerinin; PTX, C ve E vitamini gruplarında karboplatin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük, kontrol grubuna göre ise farksız olduğu tespit edildi. Serum indirekt bilirubin değerlerinin karboplatin ve C vitamini gruplarında SF kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu, E vitamini ve PTX grubunda kontroi grubuna göre anlamlı bir farklılık göstermediği, karboplatin grubundan ise anlamlı derecede düşük olduğu saptandı. Serum direkt bilirubin değerleri ise PTX grubunda SF kontrol ve karboplatin grubuna göre anlamlı derecede yüksek iken C vitamini E vitamini ve karboplatin grubu değerlerinin SF kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık göstermediği saptandı.

TARTIŞMA

SF kontrol grubu dışındaki diğer gruplarda vücut ağırlığı kaybı çalışmanın dördüncü ve beşinci günlerinde anlamlı düzeyde olmuş, bu kaybın özellikle C vitamini+karboplatin alan grupta daha ön plana çıktığı saptanmıştır. Bu durum, çalışma gruplarında saptanan vücut ağırlığı kayıplarının karboplatin toksisitesine bağlı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. PTX grubundaki vücut ağırlığı kaybı (% 2.44) ile karboplatin grubundaki vücut ağırlığı kaybı (%

2.65) birbirine çok yakın ve istatistiksel olarak birbirinden farksız, yine E vitamini grubundaki vücut ağırlığı kaybı (% 5.83) karboplatin grubu ile istatistiksel olarak farksız kabul edilmiştir. C vitamini grubundaki vücut ağırlığı kaybı ise (% 8.03) karboplatin grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar PTX'in ve bir ölçüde E vitamininin karboplatine bağlı sıçan vücut ağırlığı kaybını karboplatin grubu düzeyinde tuttuğu, C vitamininin ise karboplatine bağlı ağırlık kaybını şiddetlendirdiği şeklinde yorumlanmıştır. Karboplatinin sıçanlarda yaptığı saptanan vücut ağırlığı kaybının mekanizması hakkında açıklayıcı bir literatür bulunamamıştır. Ancak karboplatinin mukozit yapabildiği göz önüne alındığında, sıçanların mukozite bağlı yem alımının (beslenmesinin) bozulabileceği akla gelebilir (9, 10). Ayrıca, alınan besinlerin karaciğerdeki metabolizma işlemleri karboplatine bağlı karaciğer toksisitesine bağlı olarak bozulabilir. Bu iki durum göz önünde tutularak vücut ağırlığı kaybı açıklanabilir.

Çalışma grupları histopatolojik olarak değerlendirildiğinde ışık mikroskopu düzeyinde herhangi bir patolojik bulguya rastlanmamış, çalışma sonuçları bu haliyle Chang, Wledemann ve Bacha'nın çalışmaları ile uyumlu bulunmuştur (4, 13, 14). Histopatolojik bulguların karaciğer hasarını desteklememesine karşılık serum ALP, ALT ve indirekt bilirubin değerlerinin karboplatin grubunda SF kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunması; karboplatinin, histopatolojik olarak ultrastrüktüre! düzeyde sınırlı ve enzimatik düzeyde izlenebilen bir karaciğer hasarına neden olabileceği şeklinde yorumlanmış, çalışma sonuçları, bu yönüyle Welborn ve arkadaşlarının çalışma sılla paralellik göstermiştir (16).

Üre, BUN, kreatinin gibi daha çok böbrek fonksiyonları hakkında bilgi veren testlerle ilgili olarak gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmaması, ayrıca böbreklerin histopatolojik incelemesinde herhangi bir hasarın saptanmaması, karboplatinin sıçan böbrekleri üzerinde anlamlı bir toksik etkiye sebep olmadığı şeklinde yorumlanmıştır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bu sonuçlar, karboplatine bağlı bir karaciğer veya böbrek toksisitesi saptamadıklarını veya minör düzeyde ve reversibl bir toksisite saptadıklarını belirten Chang ve Bacha'nın sonuçları ile kısmen örtüşmektedir (4,13).

PTX, C vitamini ve E vitamini gruplarına ait serum ALT, ALP, direkt ve indirekt bilirubin değerleri göz önüne alındığında PTX, C vitamini ve E vitamininin karboplatine bağlı karaciğer toksisitesine karşı karaciğeri koruyucu

etkiye sahip oldukları, C vitamini ve E vitamininin karaciğer üzerindeki koruyucu etkilerinin antioksidan özelliklerinden ileri gelebileceği, PTX'in koruyucu etkisinin ise karaciğer kan akımını, dolayısı ile karaciğer dokusunun oksijenlenmesini artırmasına bağlı olabileceği söylenebilir (21-23, 31). PTX'in direkt olarak karaciğer üzerinde hangi mekanizma ile etkili olduğunu açıklayabilmek için ileri düzeyde çalışmalara gereksinim vardır.

Yukarıda tartışılan bulgular göz önüne alındığında; karboplatinin, sıçan karaciğer dokusunda ultrastrüktürel düzeye sınırlı fakat enzim düzeyinde varlığını gösteren bir karaciğer hasarı yaptığı, buna karşılık PTX, C vitamini ve E vitamininin karboplatine bağlı karaciğer hasarına karşı etkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Salmon SE, Sartorelli AC. Cancer Chemotherapy. Katzung BG, ed. Basic&Clinical Pharmacology. 8th edition. The McGraw-Hill Companies: 2001: 923
2. Kayaalp SO: Rasyonel tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 9'uncu baskı. Ankara: Hacettepe TAŞ, 2000: 397.
3. Carles J, Nogue M, Domenech M et al. Carboplatin-gemcitabine treatment of patients with transitional cell carcinoma of the bladder and impaired renal function. *Oncology* 2000; Jun;59(1): 24-27.
4. Chang AY, Hui L, Asbury R et al. Ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) in metastatic and refractory breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; 44 Suppl:S26-28.
5. Shi TZ, Yan JL. Therapeutic effect of carboplatin and etoposide combinative therapy on 123 lung cancer cases. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 1994; Sep;16 (5): 384-386.
6. Houand HK, Dix SP, Geller RB et al. Minimal toxicity and mortality in high-risk breast cancer patients receiving high-dose cyclophosphamide, thiotepa, and carboplatin plus autologous marrow/stem-cell transplantation and comprehensive supportive care. *J Clin Oncol* 1996; Apr;14 (4): 1156-1164.
7. Ghali R, Williams SF, Valentino LA et al. Tandem peripheral blood progenitor cell transplants as initial therapy for metastatic breast cancer. *Biol Blood Marrow Transplant* 1995; Nov;1 (1): 40-46.
8. Jones RB, Shpall EJ, Ross M et al. High-dose carboplatin, cyclophosphamide, and BCNU with autologous bone marrow support: excessive hepatic toxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990; 26 (2): 155-156.
9. Demirel T, İlhan O, Mandel NM et al. A phase I dose escalation study of high-dose thiotepa, meiphalan and carboplatin (TMCb) followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) in patients with solid tumors and hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2000; Apr;25 (7): 697-703.
10. Welborn JL, Kopecky KJ, Meyers FJ et al. Carboplatin infusion in relapsed and refractory acute myeloid leukemia—a Southwest Oncology Group trial. *Leukemia* 1995; Jul; 9 (7): 1126-1129.
11. Chu G, Martin R, Shen YM et al. Massive cisplatin overdose by accidental substitution for carboplatin. Toxicity and management. *Cancer* 1993; Dec 15; 72 (12): 3707-3714.
12. Ettinger LJ, Krailo MD, Gaynon P et al. A phase I study of carboplatin in children with acute leukemia in bone marrow relapse. A report from the Children's Cancer Group. *Cancer* 1993; Aug 1; 72 (3): 917-922.
13. Wiedemann GJ, d'Oleire F, Knop E et al. Ifosfamide and carboplatin combined with 41.8 degrees C whole-body hyperthermia in patients with refractory sarcoma and malignant teratoma. *Cancer Res* 1994; Oct 15; 54 (20): 5346-5350.
14. Bacha DM, Caparros-Sison B, Ailen JA et al. Phase I study of carboplatin (CBDCA) in children with cancer. *Cancer Treat Rep* 1986; Jul; 70 (7): 865-869.
15. Ettinger LJ, Ivy P, Gaynon PS et al. A phase II study of carboplatin as a treatment for children with acute leukemia recurring in bone marrow: a report of the Children's Cancer Group. *Cancer* 1986; Jul 15; 80 (2): 311-316.
16. Welborn JL, Kopecky KJ, Meyers FJ et al. Carboplatin infusion in relapsed and refractory acute myeloid leukemia—a Southwest Oncology Group trial. *Leukemia* 1995; Jul; 9 (7): 1126-1129.
17. Koçdor MA. Pentoxifyllin intestinal obstruksiyonda bakteriyel translokasyona etkisi, *Uzmanlık Tezi*, İzmir, 1995.
18. Samlaska CP, Winfield AE. Pentoxifylline. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30 (4): 603-621.

19. Shukla VK, Ojha AK, Pandey M et al. Pentoxifylline in perforated peritonitis: results of a randomised, placebo controlled trial. Eur J Surg 2001; 167 (8): 622-624.
20. Sneed RA, Buchweitz JP, Jean PA, Ganey PE. Pentoxifylline attenuates bacterial lipopolysaccharide-induced enhancement of allyl alcohol hepatotoxicity. Toxicol Sci. 2000; Jul; 56 (1): 203-210.
21. Helen A, Krishnakumar K, Vijayammal PL, Augusti KT. Antioxidant effect of onion oil (*Allium cepa*. Linn) on the damages induced by nicotine in rats as compared to alpha-tocopherol. Toxicol Lett. 2000; 116:61-68.
22. Slater TF. Free radical mechanisms in tissue injury. Biochem J. 1984; 222: 1-15.
23. Yao T, Esposti SD, Huang L, Arnon R, Spangenberger A, and Zern MA. Inhibition of carbon tetrachloride-induced liver injury by liposomes containing vitamin E. Am J Physiol. 1994; 267 (gastrointest. liver physiol. 30): g476-g484.
24. Parola M, Leonarduzzi G, Biasi F, Albano E, Biocca ME, Poli G, and Dianzani M. Vitamin E dietary supplementation protects against carbon tetrachloride-induced chronic liver damage and cirrhosis. Hepatology. 1992; 16:1014-1021.
25. Sinclair AJ, Barnett AH, Lunec J. Free radicals and antioxidant systems in health and disease. Br J Hosp Med. 1990; 43:334-344.
26. Teicher BA, Holden SA, Herman TS, Epelbaum R, Pardee AB, Dezube B. Efficacy of pentoxifylline as a modulator of alkylating agent activity in vitro and in vivo. Anticancer Res 1991; Jul-Aug;11 (4): 1555-1560.
27. Meier-Bratschi A, Lutz WK, Schlatter C. Methylation of liver DNA of rat and mouse by N-nitrosodimethylamine formed in vivo from dimethylamine and nitrite. Food Chem Toxicol 1983; Jun; 21 (3): 285-289.
28. Koleva M, Donchev N, Borov B, Dzharova V. Experimental research on the toxicity of pharmapentoxifylline (II). Eksp Med Morfol 1990; 29 (4): 57-61.
29. Hayran M, Özdemir O. Bilgisayar İstatistik ve Tıp. Ankara: Medikomat, 1995.
30. Özdamar K. SPSS ile Bivariatistik. 4'üncü baskı. Eskişehir: Kaan Kitabevi, 2001.
31. Kayaalp SO: Rasyonel tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 10'uncu baskı. Ankara: Hacettepe TAŞ, 2002: 471.

**XXIX. Ulusal Hematoloji Kongresi'nde (25-28 Ekim 2002-Kemer - Antalya) poster olarak sunulmuştur.
Presented at the XXIXth National Haematology Congress (25-28 October 2002, Kemer - Antalya).*