

BLEOMİSİN'İN NEDEN OLDUĞU PULMONER FİBROZİS VE KORTİKOSTEROİDLERİN BU FİBROZİSE ETKİLERİ (EKSPERİMENTAL ÇALIŞMA) (X)

Fusun YILDIZ*, M.Necla ÖZDEMİR*, Ülkü ÖNER**,
Mehmet EKİCİ*, Muzaffer METİNTAŞ*

Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı*

Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı**

ÖZET

Haftada 2 gün Bleomycin (BLM), 48 adet fareye intraperitoneal uygulanarak pulmoner fibrozis için bir model geliştirildi ve Prednizolonun (P) bu fibrozisi ne derecede önleyebileceği histopatolojik olarak incelendi, 2 hafta süreyle izlenen deneklerin akciğerlerinde ışık mikroskobu ile önemli bir histopatolojik farklılık gözlenmezken, 5 hafta süreyle izlenen grupların histopatolojik değerlendirmelerinin istatistiksel karşılaştırmasıyla Prednizolonun Bleomycinin oluşturduğu pulmoner fibrozisi önemli derecede ($p<0.01$) azalttığı tespit edildi. Yine çalışma öncesi ve sonrasında deneklerin vücut ağırlıkları incelendiğinde, Bleomycin alan deneklerde çalışma sonunda istatistiksel olarak önemli ($p<0.05$) ağırlık kaybı saptandı. Geliştirilen bu hayvan modeliyle Bleomycine bağlı pulmoner fibrozisi kortikosteroidlerin önemli derecede önleyebileceği sonucuna varıldı.

Anahtar sözcükler: Bleomycin, Kortikosteroidler, Pulmoner Fibrozis

SUMMARY

A model for pulmonary fibrosis in the 48 male mice has been developed by using intraperitoneal administration of Bleomycin (BLM) twice weekly for 5 weeks and the ability of prednisolone (P) to prevent the manifestations of this fibrosis were tested. Although there were no histopathologically important difference by light microscopy in the lungs of mice which were followed up for 2 weeks, it was seen that Prednisolone has statistically important ($p<0.01$) preventive effect on the lungs of the 5 weeks followed up mice. We have also calculated the body weight before and after study. Mice receiving Bleomycin failed to gain weight and it was statistically important ($p<0.05$). This animal model indicates that, corticosteroids can significantly inhibit Bleomycin induced pulmonary fibrosis.

Key words: Bleomycin, Corticosteroids, Pulmonary Fibrosis

Bleomycin (BLM), Streptomyces Verticillus'dan Umezawa ve arkadaşları (1) tarafından izole edilmiş antitümoral bir antibiyotiktir. Esas olarak lenfomaların, squamöz hücreli kanserlerin ve testiküler tümörlerin tedavisinde kullanılır (2,3,4). Tedavide yüksek derecede etkin sonuç elde edil-

mesine rağmen, deri ve akciğer toksisitesi, birçok hasta tarafından tolere edilebilen dozu sınırlar. Diğer antitümörol ajanlardan farklı olarak minimal hematopoetik toksisite ile immunsupresif etki oluşur (3). Pulmoner toksisite gelişimi total doza ve kullanılan süreye bağlıdır (4). Bu pulmo-

(X).XX. Türkiye Solunum Araştırmaları Demeği Kongresinde tebliğ edilmiştir.

ner toksisite başlangıçta kendini pnomonitis şeklinde gösterir, daha sonra ilerleyerek interstisyel fibrozise kadar gider(4).

BLM'in oluşturduğu pulmoner hasar interstisyel pnomonitis ve pulmoner fibrozis için bir modeldir. Subcutan, intraperitoneal, intratrakeal ve intravenöz yolla verilen ilaç birçok hayvan türünde pulmoner fibrozis meydana getirir(5,6,7).

BLM'e bağlı akciğer toksisitesi interstisyel alanda kollagen depolanması şeklinde görülmektedir. Bu durum kollagen sentezindeki artışa ve az da olsa yıkım azalmasına bağlanmaktadır.

Birçok hastalığın tedavisinde kullanılan kortikosteroidler immunolojik ve inflamatuvar olayları baskılar. İnflamatuvar olayın nonsellüler bir komponenti olan fibroblast aktivitesi ve kollagen sentezini inhibe ederek fibrotik doku oluşumunu suprese eder.

Bu çalışmamızda bir grup fareye BLM vererek pulmoner fibrozis oluşumunu ve kortikosteroidlerin bu fibrozisi ne derece inhibe edebileceğini histopatolojik olarak göstermeye çalıştık. Ayrıca sitotoksik bir ilaç olan BLM'in vücut ağırlığı üzerindeki etkisini de araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Hayvan Laboratuvarında, ağırlıkları 18-27 gr. arasında değişen 48 adet erkek farede yapıldı. Çalışmaya başlamadan 1 hafta önce tüm fareler çalışmanın yapılacağı ortama alınarak gruplara ayrıldı;

-2 hafta süreyle BLM alan 8 adet fare \Rightarrow A₁ grubu.

-2 hafta süreyle BLM+P alan 8 adet fare \Rightarrow A₂ grubu

-2 hafta süreyle serum fizyolojik(SF) alan 8 adet

fare \Rightarrow A₃ grubu

-5 hafta süreyle BLM alan 8 adet fare \Rightarrow B₁ grubu.

-5 hafta süreyle BLM+P alan 8 adet fare \Rightarrow B₂ grubu.

-5 hafta süreyle SF alan 8 adet fare \Rightarrow B₃ grubu olarak ayrı 6 adet kafese konuldu. Aynı gıda ile beslenen farelerin çalışmanın ilk günü ve çalışma bitiminde ağırlıkları ölçüldü.

Bleocin (Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş.) 0.5mg dozda uygulandı. Her flakonda 15mg BLM'ine eşdeğer bleomisin hidroklorür bulunmaktaydı. Her flakon kullanılmadan önce 5cc serum fizyolojik ile sulandırıldı ve 0.5mg'a karşılık değer olan 0.15cc doz peritoneal yolla haftada 2 gün enjekte edildi.

Prednizolon(Linz-pharmaceuticals) 1cc'lik ampulde 25mg P içermekte idi. Enjeksiyonun uygulanacağı gün 100cc'lik SF içine 1 ampul konuldu. Steroid dozu 1mg/kg olarak planlandı. Fareler ortalama 25gr kabul edilerek, her fareye 0.1cc'si 0.025mg P içeren doz intraperitoneal yolla gün aşırı enjekte edildi.

Kontrol grubundaki farelere, BLM dozuna eşdeğer olacak şekilde 0.15cc'lik SF haftada iki gün olmak üzere intraperitoneal yolla uygulandı.

A₁,A₂,A₃ grubundaki fareler 2. haftanın sonunda B₁,B₂,B₃ grubundaki fareler ise 5. haftanın sonunda eter anestezisi altında suprasternal bölgeden,karın bölgesine doğru orta hattın diske edildi.Trakea yoluyla %10'luk fosfat tamponlu formalin bronşial ağaca verildi ve akciğerler çıkarıldı.

Histopatolojik değerlendirme Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında yapıldı. Çıkarılan akciğerler makroskopik ve mikroskopik olarak incelendi.

Gruplara ait deneklerin herbirinin akciğerinden 4'er kesit alındı. Parafin bloklar 4-6 mikron kalınlığında kesilerek Hematoksilen+Eozin, Gomori'nin tek kademeli trikrom boyası ve Foot'un

Muaddel Bielchowsky retikulum boyası ile boyandı. Hazırlanan preparatlarda, 40'lik büyütme ile her bir akciğer kesitinde 7 alan olmak üzere her deneğe ait, akciğerlerden toplam 28 alan tarandı.

Saptanan histopatolojik parametreler:

- 1-7 alanda gözleendiğinde minimal derecede,
- 7-14 alanda gözleendiğinde orta derecede,
- 14-21 alanda gözleendiğinde şiddetli,
- 21-28 alanda gözleendiğinde çok şiddetli olarak değerlendirildi.

Sonuçlar Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Bölümünde t-testi ile değerlendirildi.

Tablo I: A₁,A₂,A₃ gruplarında ışık mikroskobu ile izlenen histopatolojik değişkenlerin herbir bir denek için mikroskop alan sayısı (Her bir denek için 28 mikroskop alanı tarandı)

Grup	A ₁								A ₂								A ₃							
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Denek no																								
Histopatolojik değişiklikler																								
Alveollerde epitel düzleşmesi ve incelmeye	4	5	9	9	8	10	8	11	7	3	12	9	6	6	7	8								
Alveollerde küçülme	3	6	8	7	11	10	9	11	6	2	11	13	8	8	5	7								
Intraalveoler makrofaj	8	10	12	13	15	17	13	17	8	9	16	14	13	11	10	12								
Intraalveoler kanama	9	8	10	11	14	9	16	13	6	5	13	11	8	9	10	9		2		1		3		

Bu histopatolojik değişikliklerin A₁ ve A₂ grupları arasında t-testi ile yapılan istatistiksel karşılaştırma sonuçları şöyledir:

BULGULAR

Çalışma 48 adet fare ile yapıldı. 15 gün süreyle izlenen A₁,A₂,A₃ grubundaki deneklerin akciğerlerinin mikroskopik muayenesinde, A₁, ve A₂ grubundaki akciğerler hafif konjesyone idi. Işık mikroskobunda tespit edilen histopatolojik değişiklikler ise:

- Alveollerde epitel düzleşmesi ve incelmeye,
- Alveollerde küçülme,
- Intraalveoler makrofaj gözlenmesi,
- Intraalveoler kanama şeklinde idi.

Her denek akciğeri için 28 mikroskop alanı tarandı. Bu alanlarda izlenen histopatolojik değişikliklerin her bir denek için sayısı Tablo I'de gösterilmiştir

- Alveollerde epitel düzleşmesi ve incelmeye istatistiksel olarak önemsiz (p>0.05),
- Alveollerde küçülme istatistiksel olarak önemsiz (p>0.05),

- Intraalveoler makrofaj gözlenmesi istatistiksel olarak önemsiz ($p>0.05$),

- Intraalveoler kanama istatistiksel olarak önemsizdir ($p>0.05$).

A₃ grubundaki akciğerlerin histopatolojik incelenmesinde çok az sayıda mikroskop alanında intraalveoler kanama tespit edildiğinde istatistiksel değerlendirmeye alınmadı.

5 hafta süreyle izlenen B₁,B₂,B₃ grubundaki deneklerin akciğerlerinin makroskopik muayenesinde, B₁ grubundaki 5 deneğin akciğerlerinde granüler görünüm izlendi. B₂ ve B₃ grubundakilerde ise bir patoloji yoktu. Işık mikroskopunda tespit edilen histopatolojik değişiklikler:

- Alveollerde epitel düzleşmesi ve incelme,

- Alveollerde küçülme,

- Intraalveoler kanama,

- Küboidal epitel metaplazisi,

-Perivasküler ödem, lenfosit, plazmosit infiltrasyonu,

- Interstisyel ve septal fibrozis şeklinde idi.

Her denek akciğeri için yine 28 mikroskop alanı tarandı. Bu alanlarda izlenen histopatolojik değişikliklerin her bir denek için sayısı Tablo II'de gösterilmiştir.

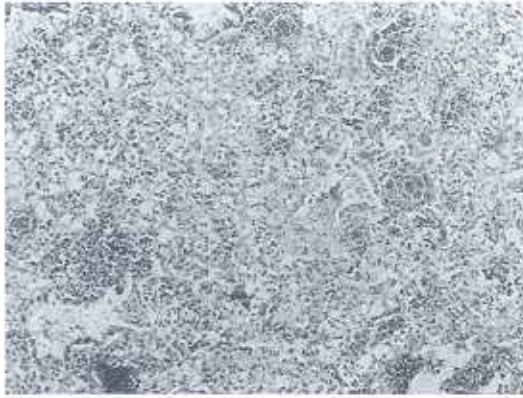
Tablo II: B₁,B₂,B₃ gruplarında ışık mikroskopu ile izlenen histopatolojik değişkenlerin her bir denek için mikroskop alanı sayısı (Her bir denek için 28 mikroskop alanı taranmıştır)

Grup	B ₁								B ₂								B ₃							
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Denek no																								
Histopatolojik değişiklikler																								
Alveollerde epitel düzleşmesi ve incelme	8	5	6	11	7	6	9	9	12	3	9	6	6	8	5	7								
Alveollerde küçülme	6	2	5	9	4	7	7	8	7	3	6	5	5	7	2	8								
Intraalveoler makrofaj	5	1	4	7	3	5	6	4	7	0	5	3	4	5	1	2								
Intraalveoler kanama	4	3	5	8	5	7	9	7	6	1	5	4	3	7	2	3			3	1	1			
Küboidal epitel metaplazisi	2	3	5	7	4	8	6	5	6	1	4	5	5	7	3	4								
Perivasküler ödem, lenfosit, plazmosit infiltrasyonu	14	21	20	25	20	26	21	24	16	9	14	11	15	13	11	10								
Interstisyel ve septal fibrozis	13	16	17	22	15	23	21	25	10	5	13	13	11	12	9	11								

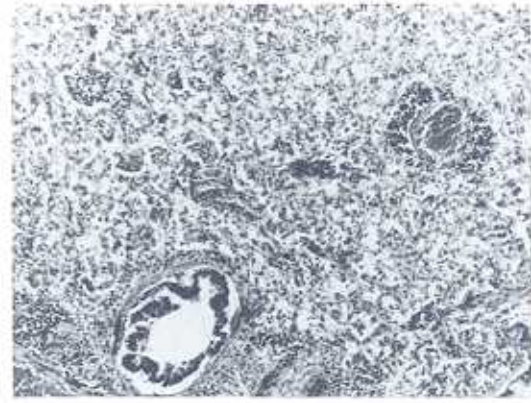
B₁ ve B₂ gruplarındaki deneklerin akciğerlerindeki histopatolojik bulgular t-testi ile istatistiksel olarak değerlendirildiğinde alveollerde epitel düzleşmesi ve inceleme alveollerde küçülme, intraalveoler makrofaj gözlenmesi, intraalveoler kanama, küboidal epitel mataplazisi yönünden farklılık önemsiz ($p>0.05$) bulunmuştur.

Fibrozisten bir önceki basamak olan perivasküler ödem, lenfosit ve plazmosit infiltrasyonu B₁ grubunda 14-26 alanda izlenirken, B₂ grubunda 9-16 alanda görülmüştür. B₁ ve B₂ grupları t-testi ile karşılaştırıldığında farklılık çok önemli ($p<0.001$) bulunmuştur. Yani bu histopatolojik görünüm Bleomycin+ Prednizolon alan grupta, sadece BLM alan gruba göre çok daha az gözlenmiştir.

İnterstisyel ve septal fibrozis yönünden de B₁ ve B₂ grupları arasında istatistiksel farklılık önemli ($p<0.01$) bulunmuştur. Yani steroid verilen denek akciğerlerinde fibrozis gözlenen alanlar önemli derecede azalmıştır (Şekil 1-2).



Şekil 1: B₁ grubu denek akciğerlerinde yaygın alveoler hasar ve fibrozis, Trich32.chrome



Şekil 2: B₂ grubu denek akciğerlerinden B₁'e göre nisbeten korunmuş alveoler yapı, Trichromex32.

B₃ grubundaki fare akciğerlerinin histopatolojik incelemesinde çok az sayıda mikroskop alanında intraalveoler kanama görüldüğünde bu grup istatistiksel değerlendirmeye alınmamıştır.

15 gün süreyle izlenen A₁,A₂,A₃ grubundaki farelerin çalışma öncesi ve çalışma bitimindeki ağırlık değişimleri Tablo III'de görüldüğü gibidir.

Tablo III: A₁,A₂,A₃ gruplarının çalışma öncesi ve çalışma bitimindeki ağırlık değişimleri

Grup	Ağırlık (gr) Denek no	Çalışma öncesi	Çalışma bitimi	Grup	Ağırlık (gr) Denek no	Çalışma öncesi	Çalışma bitimi	Grup	Ağırlık (gr) Denek no	Çalışma öncesi	Çalışma bitimi
A ₁	1	25	25	A ₂	1	25	25	A ₃	1	18	20
	2	25	25		2	25	25		2	18	18
	3	25	25		3	22	22		3	20	22
	4	27	25		4	22	22		4	20	22
	5	27	27		5	25	27		5	18	20
	6	22	22		6	22	22		6	20	22
	7	22	22		7	20	20		7	20	22
	8	22	22		8	25	25		8	20	22

Bu ağırlık değişimleri t-testi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı:ında:

- A₁ grubunda ağırlık değişik istatistiksel olarak önemsiz (p>0.05),
- A₂ grubunda ağırlık değişik istatistiksel olarak önemsiz (p>0.05),

- B₂ grubundaki ağırlık değişimi, 2-3 gram arasında ağırlık artışıdır ve istatistiksel olarak önemlidir (p<0.01) (t=-4.25 SD=7).

- B₃ grubundaki ağırlık değişimi, 2-4 gram arasında ağırlık artışı şeklinde olup, istatistiksel olarak çok önemlidir (p<0.001) (t=-15 SD=7).

Tablo IV: B1,B2,B3 gruplarının çalışma öncesi ve çalışma bitimindeki ağırlık değişimleri

Grup	Ağırlık (gr)	Çalışma öncesi	Çalışma bitimi	Grup	Ağırlık (gr)	Çalışma öncesi	Çalışma bitimi	Grup	Ağırlık (gr)	Çalışma öncesi	Çalışma bitimi
	Denek no				Denek no				Denek no		
B ₁	1	20	20	B ₂	1	22	25	B ₃	1	20	24
	2	25	22		2	22	22		2	20	24
	3	22	20		3	25	27		3	18	20
	4	22	20		4	25	27		4	18	22
	5	22	20		5	25	27		5	18	22
	6	22	20		6	22	25		6	18	22
	7	27	22		8	20	20		8	20	24
	8	27	22		8	20	20		8	20	24

- A₃ grubunda ağırlık değişimi istatistiksel olarak çok önemli (p<0.001) (t=-7.00 SD=7) bulunmuştur. Bu değişim çalışma sonunda ağırlık artışı şeklindedir.

5 hafta süreyle izlenen B1,B2,B3 grubundaki farelerin çalışma öncesi ve çalışma bitimindeki ağırlık değişimleri Tablo IV'de gösterilmiştir.

Bu ağırlık değişimleri t-testi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı:ında:

- B₁ grubundaki ağırlık değişimi, 2-5 gram arasında bir azalma olup, istatistiksel olarak önemlidir (p<0.05) (t=2.733 SD=7).

TARTIŞMA

İnsan akciğerlerinde oluşan pulmoner fibrozis irreversibl strüktürel ve fonksiyonel değişikliklere neden olur. Birçok vakada bu fibrozisin oluşum sebebi kimyasal tozlara, dumanlara, oksidan gazlara, çeşitli toksinlere, busulflan veya bleomycin gibi ilaçlara maruz kalmadır(9). Yine birçok kereler organik antijenlerin inhalasyonu ile gelişen hipersensivite pnomonisinin veya kronik infiltratif akciğer hastalıklarının son safhası olarak görülebileceği gibi lupus eritamosus gibi konnektif doku hastalıkları veya hiçbir sistemik hastalık veya bilinen ekspojura bağlı olmadan da gelişebilir.(9)

Biz de Bleomycin'in oluşturduğu pulmoner fibro-

zisi gösterebilmek için bir hayvan modeli geliştirdik ve oluşan histopatolojik değişiklikleri, dönem dönem ışık mikroskopu ile inceledik.

BLM'in intraperitoneal yolla uygulanımından 3 gün sonra makrofaj, sayısında belirgin bir artış meydana gelir(10). Bu makrofajlar normale göre daha büyüktür ve daha çok plevra yakınındaki alveollerde gözlenir(11). Pulmoner hasarın ilk başlama yeri arter ve ven duvarındaki endotel incelemesidir.kapiller endotelindeki lezyonlar daha sonra oluşur.Vasküler endoteldeki bu diffüz hasar akciğere ilacın ulaşım yoluna bağlıdır, bu yüzden oksijen toksisitesi ile oluşandan farklıdır(12). Endotel hücrelerindeki bu primer hasar diffüz interstisyel ödeme eşlik eder ve Adamson ve Bowden (8)adlı araştırmacılar bunun ilacın direk toksik etkisine bağlı olduğunu düşünmüşlerdir. Yine aynı araştırmacılar, BLM verilen fare akciğerlerinde alveollerde epitel düzleşmesi ve incilmesi tespit etmişlerdir. Bizde çalışmamızda bu histolojik bulguyu 15 gün süreyle izlediğimiz A₁ ve A₂ grubundaki fare akciğerlerinde tespit ettik ve her iki grup arasında histopatolojik verilerin istatistiksel değerlendirme sonunda önemli olmadığını saptadık (p>0.05). Bu dönemde kapiller hücreler şişmiş ve bazı bölgelerde devamlılığını kaybetmiştir. Adamson ve Bowden (8) yine çalışmalarında birinci ve ikinci haftalar arasında alveollerde küçülme ve intraalveoler makrofaj gözlemişlerdir. Biz de çalışmamızda bu histopatolojik görünümü, kontrol grupları A₃ ve B₃ dışındaki gruplarda gözlemledik. Üçüncü ve dördüncü haftalarda izlenen küboidal epitel metaplazisini, perivasküler ödem,lenfosit ve plazmosit infiltrasyonu izler. Adamson ve Bowden (8) adlı araştırmacılar sonra, Aso ve Yoneda adlı araştırmacılar da bu bulguyu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak B₁ ve B₂ gruplarında

bu histopatolojik bulgu gözlendi.Israrlı bir şekilde devamlılığını sürdüren lenfosit ve plazmosit infiltrasyonu progresyon gösteren pulmoner lezyonların immunolojik temelini gösterebilir. BLM toksisitesinin immunolojik yönü tam olarak bilinmemekle birlikte ilacın karışık peptid kompozisyonu nedeniyle, yabancı bir antijen gibi davranabileceği düşünülmüştür. Plazma hücreleri ve lenfositlerin depolanması humoral mekanizmayı akla getirmişse de elektron mikroskopik çalışmalarda bazal membranlarda antijen ve antikor agregatlarından oluşan depolanmalar ve böbrek lezyonları tespit edilememiştir(4).

Akciğerlerin ilaca cevabı ile oluşan fibröz reaksiyon interstisyumda ve alveollerde ortaya çıkar.Alveoler fibrozis direk olarak tip I epitel hasarı sonucu dışarı kaçan fibrinöz eksudanın fibroblastik organizasyonuna bağlıdır. Peribronşial, perivasküler ve alveoler septada oluşan interstisyel fibrozise,değişik derecelerde ödem ve sıklıkla da lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu eşlik eder. Adamson ve Bowden (8) bu bulguların sıklıkla 4. haftada izlenmeye başladığını ve süre geçtikçe daha yaygın ve ciddi hal aldığını göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda 5 hafta süreyle BLM verdiğimiz deneklerin akciğerlerinin ışık mikroskopu ile yapılan histopatolojik incelemesinde interstisyel ve septal fibrozisin 1 denek dışında(orta derecede fibrozis gözlendi =7-14 mikroskop alanı) şiddetli (14-21 mikroskop alanında fibrozis gözlenmesi) ve çok şiddetli (21-28 mikroskop alanında fibrozis gözlenmesi) olduğunu saptadık ve bu 5 haftada gözlenen fibrozisin literatür ile de uyumlu olduğunu gördük.

Daha önce Phan ve Thrall (14) adlı araştırmacılar BLM'in pulmoner fibrozis oluşumundan sorumlu tutulan mekanizmalarını araştırmak için araziidonek asit metabolizması ve kollagen sentez meka-

nizması üzerine yaptıkları çalışmalarla indometazin ve metil predizolon gibi arasıdonik asid metabolizması inhibitörlerinin akciğerlerde kollagen depolanmasını ve dolayısıyla fibrozisi azalttığını tespit etmişlerdir(13,14). Biz de 5 hafta süreyle haftada 2 gün BLM ve gūnaşını prednizolon verilen denek akciğerlerinin histopatolojik incelemesinde septal ve interstisyel fibrozisin minimal (1-7 mikroskop alanında fibrozis gözlenmesi) ve orta derecede (7-14 mikroskop alanından fibrozis gözlenmesi) olduğunu tespit ettik. Bu sonuçlar bize literatürle uyumlu olarak BLM'in oluşturduğu pulmoner fibrozisi, prednizolonun büyük ölçüde inhibe ettiğini ve bunun istatistiksel olarak önemli ($p<0.01$) olduğunu gösterdi.

BLM ile oluşturulan hayvan modellerinin önemli bir özelliği de verilen BLM'den sonra çok önemli bir ekstrapulmoner toksisite oluşturmamasıdır. Kelley ve Newman (15) adlı araştırmacılar ratlarla BLM'in oluşturduğu fibrozis üzerine yaptıkları çalışmada BLM'in ağırlık üzerine etkilerini incelemişler, çalışmalarında, kontrol grubu hayvanlarda ağırlık artışı saptarken, BLM olanlarda ağırlık kaybı gözlemişlerdir. Bu ağırlık azalmasını da BLM'in neden olduğu anoreksiye bağlamışlardır (15). Biz de çalışmamızda BLM alan fare grubunda çalışma bitiminde ağırlık azalması saptadık ve bunun istatistiksel olarak önemli olduğunu gözledik.

KAYNAKLAR

1. Calabresi P, Parks RE Jr.: Chemotherapy of neoplastic diseases. In: Gilman AG, Goodman LS, Gilman A., ed: The pharmacological basis of therapeutics. Second Edition, New York: Macmillan 1980; 1256-1314.
2. Yagoda M, Mukherji B, Young C et al. Bleomycin, an antitumor antibiotic: Clinical experience in 274 patients. *Ann Intern Med* 1972; 77: 861-70.
3. Bennet JM, Reich SD: Bleomycin. *Am Intern Med* 1979; 90: 945-948.
4. Blum RH, Carter SK, Agre K. A clinical review of bleomycin -A new antineoplastic agent. *Cancer* 1973; 31: 903-914.
5. Crooke ST, Bradner WT Bleomycin -A review *J Med* 1977; 7: 333.
6. Delana M, Guzzon A, Monfardini S, Bonadonna G Clinical, radiologic and histopathologic studies on pulmonary toxicity induced by treatment with bleomycin (NSC -125066). *Cancer Chemother Rep (part 1)* 1972; 56: 343.
7. Lazo JS, Catravas JD, Gillio CN. Reduction in rabbit serum and pulmonary angiotensin converting enzyme after subacute bleomycin treatment. *Biochem Pharmacol* 1981; 18: 2577-84.
8. Adamson IYR, Bowden DH The pathogenesis of bleomycin-induced pulmonary damage in mice. *Am J Pathol* 1974; 77: 185-97.
9. Murray JF Diffuse infiltrative diseases of the lung. In: Harrison's principles of internal medicine, ed Thorn GW, eight edition. New York: Mc Graw-Hill Book Co 1977; 1368-1373.
10. Hay JG, Shahzeidi S, Laurent GJ. Mechanisms of bleomycin-induced lung damage. *Arch Toxicol* 1991; in press.
11. Nettelbladt O, J Scheynius A, Bergh J, Tengblad A, Halgren R. Alveolar accumulation of hyaluronan and alveolar cellular response in bleomycin - induced alveolitis. *J. Eur Respir* 1991; 4: 407-14.
12. Nagai A, Aoshiba K, Ishiara Y, Inano H et al. Administration of $\mu 1$ -proteinase inhibitor ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in hamsters. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 651-56.
13. Thrall RS, Mc Cormick JR, Jack RM et al. Bleomycin induced pulmonary fibrosis in the rat: Inhibition by indomethacin. *Am J Pathol* 1979; 95: 117.
14. Phan SH, Thrall RS, Williams C. Bleomycin induced pulmonary fibrosis: Effects of steroid on lung collagen metabolism. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 428.
15. Kelley J, Newman RA, Evans JN. Bleomycin-induced pulmonary fibrosis in the rat. *J Lab Clin Med* 1980; 96: 954.