

**DIŞİ KÖPEKLERDE BULAŞICI VENERAL TÜMÖRLERİN
(TANSMİSSİBLE VENERAL TÜMÖR, TVT) ÜÇLÜ KOMBİNASYON
KEMOTERAPİ İLE TEDAVİSİ**

Cengiz Sergen KONUK* Kutlay GÜRBULAK** Mehmet Ragıp KILIÇARSLAN*
Aydın GÜREL*** Adem ŞENÜNVER*

**Treatment of Transmissible Venereal Tumors in the Bitch Using the
Combination of Triple Chemotherapeutic Agents**

Summary: The aim of this study was to evaluate the treatment using the triple chemotherapeutic agent on the clinical case of TVT in dogs.

23 female dogs in different ages were examined.

The combination of vincristine, cyclophosphamide, methotrexate were given intravenously and orally for the treatment of TVT.

It was observed that TVT lesions in all cases were disappeared after the chemotherapeutic treatment. Average disappearing time of the tumors in most cases (82.6%) was about 5 weeks (4-6).

Metastatic tumors were detected only one case. In this case the extra genital tumors and vaginal tumors disappeared at the same time.

It was concluded that combination chemotherapeutic treatment is an effective and successful method for the treatment of TVT events in the bitch.

Key words: Transmissible venereal tumors, treatment, chemotherapy, and bitch.

* İ.Ü. Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji A.B.D., 34851, Avcılar, İstanbul.

** Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Kars

*** İ.Ü. Veteriner Fakültesi, Patoloji A.B.D., 34851, Avcılar, İstanbul.

Özet: Bu çalışmada TVT oluşmuş dişi köpeklerde üçlü kemoterapotik ajan kombinasyonunun kullanılması ile TVT vakalarının tedavisi amaçlandı.

Çalışmada TVT şekillenmiş değişik yaşlardan 23 adet dişi köpek materyal olarak kullanıldı.

TVT şekillenen köpeklerde tedavi amacıyla vincristine, cyclophosphamide, methotrexate' dan oluşan üçlü kemoterapi kombinasyonu IV ve oral yolla dönüşümlü olarak verildi.

Bu tedavi sonucunda olguların tümünde TVT odaklarının tamamen yok oldukları tespit edildi. Vakaların büyük kısmında (%82.6) tümör lezyonlarının tamamen yok olma süresi ortalama 5 hafta (4-6 hafta) olarak saptandı.

Tüm olgular içinde bir vakada metastazik TVT odakları tespit edildi. Bu vakadaki ekstrasjenital tümör odakları ile vaginal bölgede yer alan tümör odaklarındaki iyileşme süreçlerinin birbirine paralel olarak seyrettiği görüldü.

Dişi köpeklerde TVT vakalarının tedavisinde kombinasyon kemoterapötik sağaltımın etkili ve başarılı bir tedavi yöntemi olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Sözcükler: Transmissible venereal tümör, tedavi, kemoterapi, dişi köpek.

Giriş

Köpeklerde bulaşıcı venereal tümörler (Transmissible Venereal Tümör, TVT) Güney Amerika, Güneydoğu Avrupa, Orta Amerika, Japonya, Uzakdoğu ülkeleri dahil dünyanın pek çok ülkesinde özellikle hayvanların başıboş dolaşabildiği ve sıcak iklime sahip ortamlarda olduğu gibi ülkemizde de çok yaygındır. (1,5,9,10,15,16,19,20).

Klinik olarak TVT'ler dış genital organlarda 0,5 mm - 10 cm çaplı karnıbahar görünümünde, kızarıklık, taze görünümlü, dokunulduğunda kolayca kanayan yapılarıyla izlenirler. Kanama östrus, urethritis veya cystitis ve erkekte prostatitis ile karıştırılabilir. Dişi köpeklerde çoğu kez vulvadan dışarıya çıkıntı yapmış tarzda gözlenirler. Genital organların muayenesinde tümörün makroskopik olarak görülmesiyle tanı konabilir. Kesin tanı için sitolojik ya da histopatolojik yoklamalar gereklidir. Histolojik olarak TVT'ler, köpek lymphoması, histiocytoma ve mast cell tümör'den ayırt edilmelidir (4,6,7,9,12,19,20).

Bazı hayvanlarda tümör 2-6 ay içinde kendiliğinden regrese olabilmektedir. Fakat yeterli bağışıklık yanıtı olmayan hayvanlarda tümör yayılmayı sürdürmekte ve metastazlar

yapabilmektedir. Yalama ve koklama yoluyla oral ve nazal boşluklara ve vücudun diğer bölgelerine ototransplante olabilen tümör hücreleri, lenf yumruları, deri, göz, karaciğer başta olmak üzere hemen hemen bütün yumuşak dokulara metastaz yapabilmektedir. (2,8,11,17,21,22,23).

Radyoterapi ve kemoterapi ile sağaltımdan olumlu sonuçlar alınmaktadır. Kemoterapi amacıyla vincristine, cyclophosphamide, adriamycin, methotrexate, prednisolon gibi kemoterapotik ajanlar tek olarak veya kombinasyon tarzında kullanılmaktadır. Cerrahi yolla tümörlü dokunun extirpasyonu'da bir tedavi metodudur. Ancak cerrahi müdahale yapılan hayvanlarda urethral stricture, adhesions ve 4-5 ay sonra nüksler şekillenebilmektedir (1,8,9,11,12,15,16,18).

Hastalığı atlatmış hayvanlardan alınan kan ya da serumun TVT taşıyan bir diğer köpeğe verilmesiyle pasif immunité yoluyla tümör regresyonunun sağlanabildiği de bildirilmektedir (21).

Bu çalışmada 1996-1999 yılları arasında kliniğimizde teşhis edilen TVT olguları içinde 23 dişi köpekte uygulanmış olan üçlü kombinasyon kemoterapi ile tedavisi ve elde edilen sonuçlar tartışılmıştır.

Materyal ve Metot

1996-1999 tarihleri arasında İ.Ü. Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Kliniğ'in'de teşhis edilen transmissible venereal tümör olguları içerisinde kemoterapotik tedavi uygulanan değişik yaşlardan 23 dişi köpek çalışma materyali olarak değerlendirildi.

Tümörlerin tanısı anamnez ve klinik bulguların değerlendirilmesi ve alınan biyopsi materyalinin mikroskopik incelemeleri sonucunda konuldu.

Biyopsi amacıyla alınan doku örnekleri %10 'luk Nötral Formalin solüsyonunda tespit edildikten sonra parafinle bloklanıp, kesitler alındı ve Hematoksilen-Eosin ile boyanarak ışık mikroskobunda incelendi (13).

Sağaltım amacıyla vincristine, cyclophosphamide, methotrexate'dan oluşan üçlü kemoterapi kombinasyonu kullanıldı. Tedaviye vincristin ile başlandı ve haftada bir uygulandı. İki enjeksiyon arasında kalan günlerde cyclophosphamide ve methotrexate, dönüşümlü olarak günlük verildi. Tedaviye tümörlü dokular tamamen kayboluncaya kadar devam edildi. İlaç dozları ve vücuda verilme yolları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Kullanılan ilaçlar, uygulama yolları ve dozları

Table 1. Drugs used, routes, doses

İlaç	Verilme yolu	Dozaj
1. Vincristine	İ.V.	0.02 mg/kg
2. Methotrexate	oral	0,15 mg/kg
3. Cyclophosphamide	oral	1 mg/kg

Bulgular

Genellikle kanlı vaginal akıntı şikayetiyle kliniğimize gelen hayvanların büyük kısmında aynı zamanda vulva dudakları arasında ya da vulvadan çıkıntı yapmış tarzda tümör odakları gözlemlendi (Şekil 1). Hastalar muayene masasına alınarak daha ayrıntılı muayeneye tabi tutulduklarında tümörlü dokunun soluk kırmızı renkte, kanamaya eğilimli, karnıbahar manzarasında olduğu ve kolayca kopabildikleri gözlemlendi.

Anamnez ve klinik bulguların değerlendirilmesinin ardından kesin tanı mikroskopik incelemeler ile konuldu. Bu incelemeler sonucunda; tümöral dokuların çok sayıda iri yuvarlak veya polygonal şekilli hafif eozinofilik stoplazmalı hücrelerden oluştuğu ve yoğun olarak bulunan bu hücre kümeleri arasında ince ve damardan zengin bir stromal dokunun geliştiği gözlemlendi. Tümör parankimini oluşturan bu hücrelerin büyükçe olan yuvarlak, oval ve hiperkromatik çekirdeklere sahip olduğu belirlendi ve bu çekirdeklerin içerisinde de oldukça belirgin olan çekirdekçikleri vardı. Tümörün parankim hücrelerinde mitotik figürlerin çok sayıda olduğu da belirlendi (Şekil 7).

Ele alınan olgular içinde yalnızca 3.5 yaşlı melez bir dişi köpekte vücudun dorsal deri bölgesinde iki yerde ve inguinal bölgede metastazik TVT odakları tespit edildi (Şekil 5,6).

Vakaların hepsinde kemoterapötik sağaltım amacıyla vincristine, cyclophosphamide, methotrexate kombinasyon şeklinde, dönüşümlü olarak kullanıldı.

Kemoterapotik sağaltım sırasında tümör lezyonlarında iki hafta sonra kanamanın durduğu ve daha koyu kırmızı renkteki tümör odaklarının daha açık renkli bir hal almasıyla beraber boyut ve biçim olarak da gerilediği görüldü. 3 hafta sonra ise tümör odaklarında yaklaşık % 50 oranında küçülme kaydedildi. Ortalama 5 haftalık (4-6 hafta) uygulama sonucunda vakaların büyük kısmında (%82.6) tümör lezyonlarının tamamen ortadan kalktığı gözlemlendi (Şekil 2,3,4,6).

Geriye kalan dört olguda sağaltım süresi ortalama 8 hafta (7-10 hafta) sürdü. Bu dört hastadan ikisinin vaginal dokuda yaygın tümör invazyonu bulunan ve vucut kondüsyonu zayıf olan, diğer ikisinin ise kemoterapiye bağlı yan etkilerin ortaya çıktığı ve tedaviye bir süre ara verilen hastalardan oluştuğu görüldü.

Bir vakada metastazik TVT odakları tespit edildi. Bu vakada inguinal bölge ile sırt derisinin iki bölgesinde yer alan ekstragenital tümör odakları ve vaginal bölgede yer alan tümör odaklarındaki iyileşme süreçlerinin birbirine paralel olarak seyrettiği görüldü (Şekil 6).

Olgular içinde 5 hastada kemoterapotik tedavi esnasında durgunluk, iştahsızlık, kusma, diare gibi komplikasyonlar ortaya çıktı ve bu hastalarda belirtiler normale dönünceye kadar kemoterapiye ara verildi. Bunlar içinde iki vakada semptomatik ve destekleyici sağaltıma gerek duyuldu ve bu iki vakada tedaviye ikişer hafta ara verildi.

Tartışma ve Sonuç

Köpeklerde TVT olguları, köpek tümör olgularının önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Konuk ve ark. (10) ve Özer (15), tarafından yapılan çalışmalarda TVT görülme sıklığı açısından köpeklerdeki tümör olguları içinde ilk sırayı almıştır. Sıcak iklim koşulları ve seksüel olgunluğa erişmiş köpeklerin kontrolsüz olarak çiftleştiiği pek çok ülkede olduğu gibi, hastalık ülkemizde de yaygın olarak seyretmektedir.

TVT vakalarında operatif sağaltım, genel anesteziye ihtiyaç duyulması ve operasyon sonrası nüks ve adhesyonların şekillenebildiği göz önüne alındığında daha çok yaygın olmayan, küçük tümör kitlesinin bulunduğu olgularda tercih edilmektedir. Yaygın ve metastazik tümör olgularında ise radyoterapi veya kemoterapi daha endike sağaltım yöntemleri olarak kabul edilmektedir (8,9,10,19,22).

TVT'lerin kemoterapötik tedavisi amacıyla vincristine, cyclophosphamide, methotrexate, adriamycin gibi ajanlar tek başlarına ya da kombinasyon tarzında kullanılmaktadır. Bu ilaçların

özellikle tekli kullanımları sırasında değişik komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Köpeklerde cyclophosphamide kullanımına ilişkin olarak steril hemorrhagic cystitis, vincristine uygulamasına bağlı olarak ajitasyon, adriamycin uygulamasına bağlı lokal nekroz, methotrexate uygulamasına bağlı olarak kusma gibi yan etkilerinin ortaya çıktığı bildirilmektedir (4,14,15,22).

Kombinasyon kemoterapi protokolleri içindeki ilaçlar hücre siklusunun farklı fazlarında etkili olacak şekilde düzenlenmektedir. Vincristine, cyclophosphamid, methotrexate hücre bölünme siklusunun değişik fazlarında etkilerini gösterdikleri için bu 3 ilacın kombinasyonu multiple kemoterapi protokollerinde yaygın olarak kullanılmasına sebep olmaktadır. Sağaltım süresinin tekli ilaç kullanımına oranla daha kısa olması da kombinasyon kemoterapinin bir avantajı olarak bildirilmektedir (3,4,14).

Kombinasyon kemoterapi protokolü uygulanan bu çalışmada olgularda ölüm olmamıştır. Yalnızca beş vakada kemoterapiye bağlı yan etkiler ortaya çıkmış ve görülen komplikasyonlar ilaç uygulamasının kesilmesi ve semptomatik sağaltım uygulanması sonucunda normale dönmüştür.

Yapılan çalışmalarda (1,6,16,23) TVT vakalarında metastazik tümör gelişiminin saptandığı bildirilmektedir. Bu çalışmada tedavi edilen olgular içinde yalnızca 3.5 yaşlı, melez bir dişi köpekte vücudun dorsal deri bölgesinde iki yerde ve inguinal bölgede metastazik TVT odakları tespit edildi. Tedavi sonucunda genital bölgeki ve diğer metastazik tümör odakları tamamen regrese olmuştur.

Kemoterapide çoklu ilaç kullanımı (kombinasyon kemoterapi) tek ilaca bağlı olarak ortaya çıkabilecek komplikasyon olasılığını oldukça azaltmaktadır. Bununla birlikte kemoterapi uygulayacak hekimin ilaç dozajı yanı sıra toksisiteleri ve uygulama şekillerini, diğer bir deyişle klinik veteriner onkolojiyi iyi bilmesi gereklidir. Daha önce yapılan çalışmalarda da belirtildiği gibi, bilinçsiz olarak uygulanacak bir kemoterapi sonucunda hayvanın yaşamını tehlikeye sokabilecek komplikasyonların ortaya çıkabileceği göz önünde tutulmalıdır (15,22,23).

Sonuç olarak ülkemizde sık olarak rastlanılmakta olan T.V.T. vakalarında ve özellikle yaygın ve metastazik olgularda, kombinasyon kemoterapötik sağaltımın etkili ve başarılı bir tedavi yöntemi olduğu anlaşılmaktadır.

Literatür

- 1-**Birchard,S.J., Sherding,R.G. (1994):** Small Animal Practice. W.B. Saunders Co. Philadelphia. 915-916
- 2-**Bostock,D.E., Owen,L.N. (1975):** A colour Atlas of Neoplasia in the Cat, Dog and Horse. Wolfe Medical Publications.London. 68-70.
- 3-**Booth,N.H., McDonald,L.E. (1988):** Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 6th Edition. Iowa State University Press. 861-877
- 4-**Brown,N.O., Calvert,C., MacEwen,E.G. (1980):** Chemotherapeutic management of transmissible venereal tumors in 30 dogs. JAVMA 176, 983-986
- 5-**Ertürk,E., Tanzer,F., Bulucu,M. (1971):** Patolojik Anatomi Kürsüsünde 1964-1970 yılları arasında incelenen köpek ve kedi tümörleri. A.Ü. Vet. Fak. Derg. 18 (3-4), 383-386
- 6-**Ettinger,S.S. (1989):** Textbook of Veterinary Internal Medicine. 3rd Edition. W.B. Saunders Company. Philadelphia. 1816-1817
- 7-**Feldman,E.C., Nelson,R.W. (1987):** Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. W.B.Sounders Company. Philadelphia. 475-477.
- 8-**Herron,M.A. (1982):** Tumors of the Canine Genital System. Journal of the American Animal Hospital Association. 19, 991-992
- 9-**Kılıçoğlu,S.Ç., Özkul,İ.A. (1979):** Kliniğimize gelen venereal tümör olguları üzerinde çalışmalar. Veteriner Hekimler Derneği Dergisi. 49 (4) 36-40
- 10-**Konuk,C.S., Kılıçarslan,M.R., Horoz,H., Şenünver,A. (1995):** Fakültemiz Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Kliniği'ne getirilen köpeklerde rastladığımız vaginal neoplasi olguları. İ.Ü. Vet. Fak. Derg. 21(2) 419-425
- 11-**Konuk,C.S., Kılıçarslan,M.R., Gürel,A., Şenünver,A., (1997):** Bir dişi köpekte metastazik T.V.T. vakası ve kemoterapotik sağaltımı. İstanbul Üniv. Vet. Fak. Derg. 23 (1), 55-63
- 12-**Kydd,D.M., Burnie,A.G. (1986):** Vaginal Neoplasie in the Bitch: A Review of Forty Clinical Cases. J. Small Anim. Proct. 27, 255

13-**Luna,L.G. (1968):** Manuel of histologic stain method of the armed forces instute of pathology. Third edition. Mc Graw-Hill Book Company. New York

14-**MacEwen,E.G. (1986):** Current Cancepts in cancer Therapy: Biologic Therapy and chemotherapy. Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal), 1 (15) 5-16

15-**Özer,K., Konuk,C.S., Arıkan,N., Gürel,A., Şenünver,A. (1996):** Kedi ve Köpeklerde Transmissible Venereal Tümörlerin sağaltımı üzerinde çalışmalar. Veteriner Cerrahi Dergisi, 2 (2) 16-20

16-**Roberts,S. J. (1991):** Veterinary Obstetrics and Genital Diseases (Theriogenology). Third Edition. Edwards Brothers, Inc. Michigan. s:724-725.

17-**Rogers,K.S.; Walker,M.A.; Dillon,H.B. (1998):** Transmissible venereal tumor: A retrospective study of 29 cases. Journal of the American Animal Hospital Association. 34 (6) 463-470

18-**Sağlam,M. (1987):** Evcil karnivorlarda neoplastik (Tümöral) oluşumların krişirurji ile sağaltımı üzerinde çalışmalar. A.Ü. Vet. Fak. Derg. 34 (2) 317-338.

19-**Şenünver,A., Türkaslan,M.T., Berah,T., Yeşildere,T. (1982):** İ.Ü. Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Kliniğine 1977-1980 yılları arasında getirilen dişi köpeklerde rastlanan transmissible venereal tümör olguları üzerinde çalışmalar. İ.Ü. Veteriner Fakültesi Dergisi. 8 (2) 69-76

20-**Thacher C., Bradley R. L. (1983):** Vulvar and Vaginal Tumors in the Dog. J.A.V.M.A. 6, 690-692

21-**Theilen,G.H., Madewell,B.R. (1987):** Veterinary Cancer Medicine. Second Edition. Lea& Febiger. Philadelphia. 299-303.

22-**Withrow,S.J., MacEwen,E.G. (1989):** Clinical Veterinary Oncology. J.R.B. Lippincott Company. Philadelphia. 421-424.

23-**Withrow,S.J., Susanneck,S.J. (1986):** Tumors of canine female reproductive track. In: Current Therapy in Theriogenology. 2nd Edition: Morrow D.A., W.B. Saunders Company. Philadelphia. 521-527.