



OLGU SUNUMU

F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg.
2011; 25 (3): 135-139
http://www.fusabil.org

Cihan GÜNAY¹
Aydın SAĞLIYAN¹
Mustafa ÖZKARACA²

¹Fırat Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Cerrahi Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

²Veteriner Kontrol ve
Araştırma Enstitüsü
Elazığ, TÜRKİYE

Bir Köpekte Oral Papillomatozis ve Cyclophosphamide ile Sağıltımı

Bu olguda 7 aylık pointer ırkı erkek bir köpekte karşılaşılan yaygın ve kronik oral papillomatozis'in kemoterapi ile sağıltımı ve elde edilen klinik sonuçların sunulması amaçlanmıştır. Olgu, 3-6 mg/kg dozunda ve birer hafta arayla 4 kez IV cyclophosphamide uygulanarak başarıyla sağıltılmış, yaygın ve kronik oral papillomatozis sağıltımında cyclophosphamide kullanılarak yapılan kemoterapinin etkin bir sağıltım seçeneğı olacağı kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Oral papillomatozis, köpek, kemoterapi.

Oral Papillomatozis in a Dog and Treatment with Cyclophosphamide

Chemotherapy treatment of very common oral papillomatozis in a 7-month male dog(pointer) and clinical outcomes of the treatment were presented in this case. The case was successfully treated by the administration of intravenous cyclophosphamide IV (3-6 mg / kg) 4 times every two weeks. As a result it was understood that chemotherapy could be used as an effective method in case of wide and acute oral papillomatozis.

Key words: Oral papillomatozis, dog, chemotherapy.

Giriş

Oral papilloma immunolojik olarak gelişimini tamamlamamış genç köpeklerin ağız mukozası epitelyumunda COPV (canin oral papilloma virus) tarafından oluşturulan benign karakterli bir tümördür. Genellikle dudak ve bukkal mukozaya yerleşirler (1-5). Bazen dil, damak, farenks ve epiglottise kadar yayılarak solunumu güçleştirebilir ve yiyecek alımını kısıtlayabilirler (6-8). Virus enfekte köpeklerin sağıllarla teması ile geçmektedir. Virusun inkubasyon süresi 4-8 hafta kadardır. Papillomatozis virusu çevre koşullarına karşı çok dirençlidir ve dezenfektanlar ile elimine edilmesi oldukça zordur. Köpek dışındaki hayvanlar bu virusa karşı duyarlı değildir. Papillomatozis geçirmiş köpekler doğal bir bağışıklık kazanırlar (1-3, 9).

Oral papillomatozis sağıltımında birçok sağıltım seçeneğı mevcuttur. Bunlardan bir tanesi de immunmediator olan levamizol'dür. Levamizol antelmentik olarak kullanılan bir ilaçtır. Levamizol'ün immun sistemi baskılanmış hastalarda gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonlarını tamir ettiği gösterilmiştir (1). Oral papillomatozis sağıltımında aşılama geleneksel sağıltım yöntemini oluşturur (8, 10). Yaygın papillomatozis için kullanılan bir diğer sağıltım yöntemi de kemoterapidir (11-14). Kemoterapi ilaçları tümörlü hücreleri öldürürken vücudun normal hücrelerini de etkilemektedir. Bu durum çoğunlukla geçici olan yan etkilere neden olabilir. Kemoterapi amacıyla vincristine, cyclophosphamide, adriamycin, methotrexate gibi kemoterapotik ajanlar kullanılmaktadır. Cyclophosphamide esas olarak karaciğerde mikrozom oksidaz sisteminin etkisi ile transforme olarak alkilleyici aktif metabolitlere dönüşür. Bu metabolitler hızla proliferen dokular, özellikle habis hücreler ile etkileşime girerler. Etki mekanizmasının tümör hücresi DNA sarmalları arasında çapraz bağlar oluşturmak şeklinde olduğu sanılmaktadır. (11, 15-18).

Bu olguda bir köpekte yaygın olarak saptanan oral papillomatozis sağıltımında, kemoterapotik ajanlardan biri olan cyclophosphamide'in etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Olgu Sunumu

Bu olgunun materyalini 7 aylık pointer ırkı erkek bir köpek oluşturdu. Kliniğimize getirilen bu köpekte yaygın bir oral papillomatozis tablosu gözlemlendi. Papillomlar dudak çevresi, diş eti, dil, yanak mukozası ve farinkse kadar yayılmış durumdaydı ve kötü bir ağız kokusu ile karakterizeydi (Şekil 1). Oral papillomatozis nedeniyle uzun süre yiyecek alımı kısıtlanmış olduğundan olgu kaşektik durumdaydı. Sağıltıma başlamadan önce histopatolojik muayene için oral papillomlardan birkaç tanesi operasyon kurallarına uygun

Geliş Tarihi : 05.09.2011
Kabul Tarihi : 22.11.2011

Yazışma Adresi Correspondence

Cihan GÜNAY
Fırat Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Cerrahi Anabilim Dalı,
Elazığ - TÜRKİYE

cgunay@firat.edu.tr

bir şekilde ekstirpe edildi (Şekil 2). Tümör kitlesi %10' luk tamponlu formaldehit solüsyonunda tespit edilerek rutin işlemlerden geçirildikten sonra parafin bloğa alındı. Parafin bloktan mikroskopik muayene için 5 mikrometre kalınlığında alınan kesitler Hematoksilen-Eosin ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi (H.E X 20) (19).

Histopatolojik muayenede; literatür verilere paralel olarak stratum corneum'da hiperkeratoz ve epidermal hiperplazi (20) görüldü. Ayrıca çoğu keratinositlerde hidropik dejenerasyon ile birlikte çekirdeklerin perifer yerleşimli olduğu saptandı (Şekil 3).

Olguda yaygın oral papillomatozis şekillendiğinden, cerrahi girişim yerine kemoterapi ile sağaltım yolu tercih edildi. Kemoterapi amacıyla Cyclophosphamide (Endoxan, Baxter Oncology GmbH, Almanya) 3-6 mg/kg dozunda ve birer hafta arayla 4 kez İV olarak uygulandı (1, 15). Olgunun yaygın oral papillomatozis nedeniyle ağız yoluyla beslenmesi zor olduğundan ve aynı zamanda kemoterapinin yol açtığı yan etkileri azaltmak amacıyla, her uygulamadan sonra 4-5 gün süreyle günlük İV 500 ml % 5 lik serum dekstroz (Dekstrosol 500 ml, Vilsan, Ankara) ve 2ml İV C vitamini (İnjacom-C, Doğu İlaç-Sanofi Doğu, İstanbul) takviyesi yapıldı.

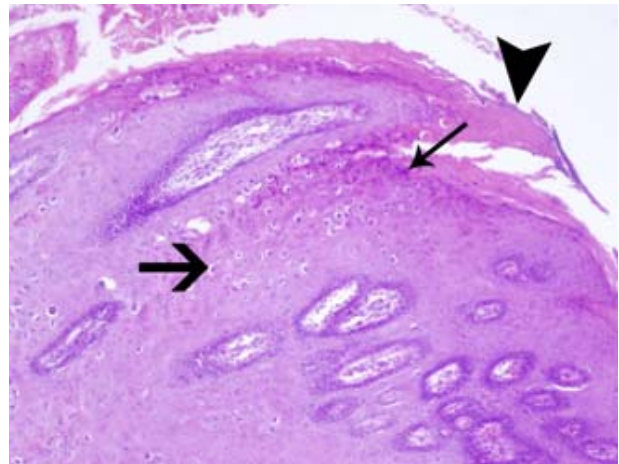
İlk kemoterapotik uygulamasından bir hafta sonra yapılan klinik kontrollerde, papillomların büyüme ve çoğalmalarının durduğu görüldü (Şekil 4). İkinci uygulamadan sonra papillomlarda küçülme ve dökülmelerin başladığı ve daha açık bir renk aldığı saptandı (Şekil 5). Üçüncü uygulamadan sonra tümör odaklarının yaklaşık % 70-80 oranında kaybolduğu (Şekil 6), dördüncü uygulamadan bir hafta sonra olgudaki papillom lezyonlarının iyice azaldığı (Şekil 7) ve son uygulamadan 10 gün sonrada tamamen ortadan kalktığı gözlemlendi (Şekil 8).



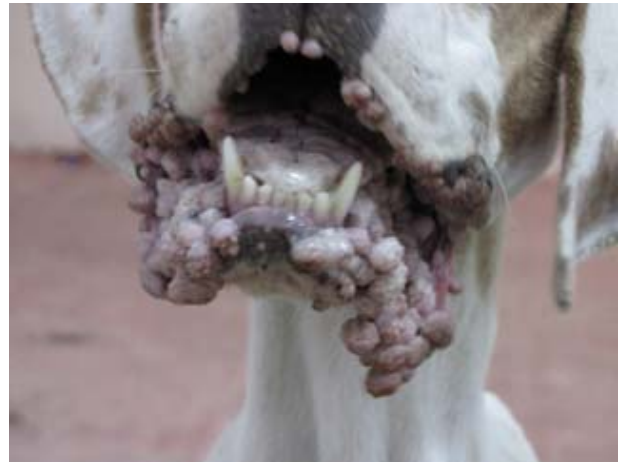
Şekil 1. Kemoterapiden önceki klinik görünüm.



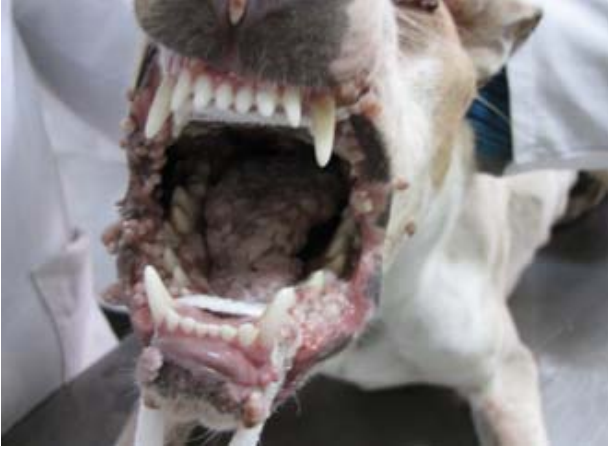
Şekil 2. Histopatolojik muayeneler için alınan numuneler.



Şekil 3. Hiperkeratoz (okbaşı), keratohyalin granüller (ince ok) ve perifer yerleşimli çekirdeğe sahip hidropik dejenerasyona uğramış keratinositler (kalın ok) (H.E X 20).



Şekil 4. Birinci uygulamadan bir hafta sonra olgunun görünümü.



Şekil 5. İkinci uygulamadan bir hafta sonra olgunun görünümü.



Şekil 6. Üçüncü uygulamadan bir hafta sonra olgunun görünümü.



Şekil 7. Dördüncü uygulamadan bir hafta sonra olgunun görünümü.



Şekil 8. Sağaltımdan 35 gün sonra olgunun görünümü.

Tartışma

Oral papillomlar immun sistemi gelişen köpeklerde 1-5 ay içerisinde doğal olarak ortadan kalkar. Ancak bu süre içinde hayvanın beslenmesi büyük bir sorun teşkil etmektedir. Bu süreyi kısaltmak ve hayvanın biran önce eski sağlığına kavuşması için çok sayıda sağaltım tekniği denenmiştir. Hastalığın sağaltımı için; papillomların şirurjikal olarak yada elektrokoterle total ekstripe edilmesi, bağışıklığın aktif hale getirilmesi için papillomların şirurjikal olarak ezilmesi, oral interferon, oral levamizol, intravenöz bağışıklık düzenleyici, subkutan olarak otojen aşı hazırlayarak aşılama ve kemoterapi uygulamaları sayılabilir (2, 4, 5, 10, 14, 19). Bu olguda çok yaygın olarak bulunan oral papillomların sağaltımında cyclophosphamide uygulanmış ve klinik olarak başarılı bir sonuç elde edilmiştir.

Köpek oral papillomatozis olgularında auto, homo ve heterovaccine aşı uygulamalarından iyi sonuç alındığı bildirilmektedir (1, 3, 9, 17). Hatta Öktem ve ark (9) dana papillomu ile hazırlanan hetero aşuların da köpeklerde iyi sonuç verdiğini ileri sürülmüşlerdir. Fakat Yağcı ve ark. (4) yaptıkları çalışmada aşının squamos cell karsinom gibi yan etkilere yol açtığını ifade etmişlerdir. Ayrıca aşılama için elde mevcut bir aşının olmaması ve otojen aşı hazırlamanın en az 3-4 günlük bir süre alması dezavantaj olarak değerlendirilmiştir.

Çiğneme fonksiyonlarının azaldığı ve sekonder enfeksiyonların oluştuğu olgularda büyük çaplı olan oral papillomların şirurjikal olarak veya elektrokoterle total olarak ekstripe edilmesi önerilmektedir (1, 3, 9, 11). Geri kalan küçük çaplı papillomlara da birkaç gün aralıklarla 1/10 oranında amonyak ya da 1/8 asit tannikli gliserin sürülmesine ilave olarak ağız yolu ile sodyum bikarbonat, bizmut nitrat, magnezin kalsine veya bira mayası verilmesinin iyi sonuçlar verdiğini bildirilmektedir (9). Ancak şirurjikal olarak papillomların ekstripe edilmesi sırasında şiddetli kanamaların meydana gelebileceği ve nüks etme olasılığının unutulmaması gerekmektedir.

Oral papillomların köpeklerde görülme yaşı, ırk ve cinsiyet ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Bununla beraber genellikle gelişimini tamamlamamış (0-2 yaş) köpeklerde görüldüğü ve papillomların özellikle 4-6 aylıklarda daha sık şekillendiği ifade edilmiştir. Belirgin bir cinsiyet

yatkınlığı olmamasına rağmen golden retriever, boxer, terier, pointer, kangal ve cocker spaniel ırkları ile yüksek pigmentasyona sahip köpek ırklarında daha sık olarak olduğu bildirilmektedir (6, 7, 9, 18). Bu olguda 7 aylık pointer ırkı erkek bir köpekte yaygın olarak karşılaşılan oral papillomatozis rapor edilmektedir. Bu durum da araştırmacıların ifade ettiği yaş, cins ve ırk özellikleri ile paralellik göstermektedir.

Yaygın ve metastazik oral papillom olgularında radyoterapi veya kemoterapi daha endike sağaltım yöntemleri olarak kabul edilmektedir (1, 11, 15, 18). Bu amaçla Vincristine, cyclophosphamide, methotrexate tekli ya da kombine olarak uygulanmaktadır. Hücre bölünme siklusunun değişik fazlarında etkilerini gösterdikleri için, bu 3 ilacın kombinasyonu multiple kemoterapi olarak kullanılmaktadır. (10, 13-16, 21). Arıkan ve ark (1) kemoterapi uyguladıkları bir grup oral papillomatozisli olguda tek ilaç kombinasyonunun yeterli olacağını ve 3 uygulama ile tamamen sağaltılabileceğini ifade etmişlerdir.

Birçok araştırmacı (10, 14-16, 21) kemoterapi sırasında bulantı, kusma, kan tablosunda değişiklikler, kıl dökülmesi ve beslenme bozuklukları gibi bir takım istenmeyen yan etkiler doğurabileceğini ifade etmişlerdir. Todoro ve ark (21) kemoterapi'nin yan etkilerini ortadan kaldırmak için kemoterapi ile birlikte antioksidan kullanılması gerektiğini ifade etmişlerdir. Konuk ve ark (15) kemoterapi amacıyla kullanılan vincristine, cyclophosphamide, methotrexate, adriamycine gibi ajanların tekli kullanımları sırasında değişik komplikasyonların ortaya çıkabileceğini, özellikle cyclophosphamide kullanımına ilişkin olarak sistitis, vincristine uygulamasına bağlı olarak ajitasyon,

adriamycine uygulamasına bağlı olarak nekroz, methotrexate uygulamasına bağlı olarak ta kusma gibi yan etkilerin ortaya çıkabileceğini belirtmişlerdir. Arıkan ve ark (1) ise, cyclophosphamide ile yapılan kemoterapinin yaygın papillomatozisde en etkili yöntem olduğunu, bu tarz bir uygulamanın immunoterapi gibi değerlendirilebileceğini belirtmişlerdir. Cyclophosphamide supresor T lenfositleri yok etmekte ve bağışıklık reaksiyonunun gelişmesine olanak sağlamaktadır. Cyclophosphamide uyguladıkları hayvanlarda myelotoksisite, gastrointestinal toksisite ve steril hemorajik sistitis gibi yan etkilerin hiçbirine rastlamadıklarını da bildirmişlerdir. Yapılan ilk klinik muayenede, şekillenen oral papillomatozis nedeniyle uzun süre yeteri kadar beslenemediği için, hasta direncinin düşük olduğu gözlenmiştir. Bu olguda cyclophosphamide uygulandıktan sonra sağaltım süresince yapılan klinik kontrollerde, durgunluk ve iştahsızlık dışında her hangi bir yan etki ile karşılaşmamıştır. Karşılaşılan bu yan etkiler, her kemoterapiyi takip eden 4-5 gün süreyle günlük İV yolla 500 ml % 5 lik serum dekstroz ve 2ml C vitaminini kapsayan semptomatik sağaltım ile giderilmiştir.

Bir köpekte karşılaştığımız yaygın ve kronik oral papillomatozis olgusunda, 3-6 mg/kg dozunda ve birer hafta arayla 4 kez İV yolla cyclophosphamide uygulaması ve bir aylık izleme süresi ile elde ettiğimiz başarılı sağaltım sürecine ait klinik bulgularımız nedeniyle, köpeklerdeki yaygın ve kronik oral papillomatozis olgularında, cyclophosphamide uygulayarak yapılan kemoterapinin, etkin bir sağaltım seçeneği olduğu kanısına varılmıştır.

Kaynaklar

1. Arıkan N, Özer K, Belge A. Köpeklerde oral papilloma, YYÜ Vet Fak Derg 1993; 40(1-2): 229-236.
2. Biricik HS, Cabalar M, Gülbahar MY. Oral papillomatozis in a dog and its therapy with taurolidine. ACTA VET BRNO 2008; 77: 373-375.
3. Bredal WP, Thoresen SI, Rimstad E, et al. Diagnosis and clinical course of canine oral papillomavirus infection. J Small Anim Pract 1996; 37: 138-1452.
4. Yağcı BB, Ural K, Öcal N, Haydardedeoğlu AE. Azitromycin therapy of papillomatozis in dogs: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. Veterinary Dermatology 2008; 19 (4): 194-198.
5. İcen H, Sekin S, Şimşek A, Koçhan A, Tunik S. The efficacy of tarantula cubensis extract (Theranekron) in treatment of canine oral papillomatozis. Asian Journal of Animal and Veterinary Advances 2011; 6(7): 744-749.
6. Ertürk T, Bulucu M. Patoloji anatomi kursüsünde 1964-70 yılları arasında incelenen köpek ve kedi tümörleri. Ankara Üniv Vet Fak Derg 1971; 18: 383-386.
7. Vural SA, Keleş H, Özsoy ŞY, Özkul İA. Köpek ve kedilerde 1977-2005 yılları arasında saptanan orofaringeal bölge tümörleri: retrospektive çalışma. Ankara Üniv Vet Fak Derg 2007; 54: 197-203.
8. Moulton JE. Tumors in domestic animals, Berkeley, Los Angeles, London: University of California Press 1978: 38-42.
9. Öktem B, Finci A. Köpeklerde ağız mukozası papillomatozisinin auto-homo ve heterovaccine'lerle tedavisi üzerine denemeler. Ankara Üniv Vet Fak Derg 1971 18(3-4): 335-344.
10. Medwell BR. Skin Tumor in dogs and cats, clinical oncology-refresher course for veterinarians. University of Sydney. 1984: 218.
11. Lucroy MD, Hill FI, Moore PF, Madewell BR. Cutaneous papillomatozis in a dog with malignant lymphoma following long-term chemotherapy. J Vet Diagn Invest 1998; 10: 369-371.
12. Sundberge JP, Smitha K, Herrona J. et al. Involvement of canine oral papillomavirus in generalized oral and cutaneous verrucosis in a chinese shar pei dog, Vet Pathol 1994; 31: 183-187.
13. Tokita H, Konishi SI. Studies on canine oral papillomatozis II. Oncogenicity of canine oral papilloma virus to various

- tissues of dog with special reference to eye tumor. Jap J Vet Sci 1975; 37: 109-120.
14. Brown NO, Calvert C, MacEwen EG. Chemotherapeutic management of transmissible veneral tumors in dogs. JAVMA 1980; 176: 983-986.
 15. Konuk CS, Gürbulak K, Kılıçarslan MR, Gürel A, Senünver A. Dişı köpeklerde bulaşıcı veneral tümörlerin (transmissible veneral tümör, tvt) üçlü kombinasyon kemoterapi ile tedavisi. İstanbul Üniv Vet Fak Derg 2001; 27(1): 139-149.
 16. Technical Info on Chemotherapy. <http://www.dogcancer.net/tech.html>. 22.07.2011
 17. Kuntsi-Vaattovaara H, Verstraete FJ, Newsome JT, Yuan H. Resolution of persistent oral papillomatosis in a dog after treatment with a recombinant canine oral papillomavirus vaccine. Vet Comp Oncol 2003; 1: 57-63.
 18. Theilen GH, Madewel BR. Veterinary cancer medicine. 2nd Edition, Philadelphia: Lea-Febiger, 1987
 19. Luna LG. Manuel of Histologic staining methods of the armed forces institute of pathology. 3rd Edition, New York, USA: Mc Grow Hill Book Company, 1968.
 20. Ji-Young Yhee, Byung-Joon Kwon, Jong-Hyuk Kim, et al. Characterization of canine oral papillomavirus by histopathological and genetic analysis in Korea, J Vet Sci 2010; 11(1): 21-25.
 21. Todorova I, Dinev D. Comparison of the intensity of oxidative stres during chemotherapy alone and chemotherapy combined with antioxidant therapy in spontaneous mammary tumours in dogs. Revue Med Vet 2010; 161(1): 43-48.