

## KÖPEKLERDE ORAL PAPİLLOMA

Nuri Arıkan<sup>1</sup>

Kürşat Özer<sup>2</sup>

Ali Belge<sup>3</sup>

### Oral Papilloma in the Dog

**Summary:** *In this study, the treatment ways used on 18 canine oral papilloma cases which were brought to the Faculty of Veterinary Medicine of the University of Istanbul between January 1, 1988-May 5, 1993 and their results are mentioned.*

**Özet:** *Bu çalışmada 1.1.1988 -1.5.1993 tarihleri arasında İ.Ü. Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı kliniğine getirilen 18 köpek oral papilloma olgusunda uygulanan tedaviler ve bunların sonuçları konu edilmektedir.*

### Giriş

Oral papilloma immunolojik olarak gelişimini tamamlamamış genç köpeklerin ağız mukozası epitelyumunda Papova virusların oluşturduğu benign karakterli ve çoğunlukla multiple olarak görülen bir tümördür. Yaşlı köpeklerde deride oluşan papillomalar viral etiyojolojiye sahip değildir ve çoğunlukla soliterdir. Köpek oral papillomatosis'inin viral etiyojijisi ilk kez 1898 yılında Penberthy tarafından bildirilmiştir. (1,2,7,10,12).

Papillomalar karnubahar görünümünde, Üzerlerinde küçük yarıklar bulunan, saplı ya da sapsız olabilen küçük çaplı tümörlerdir. Travmaya uğradıklarında ya da koparıldıklarında kanarlar ve çok yaygın olduklarında hayvanın çiğneme fonksiyonunu bozar ve hatta bazen epiglottis'e kadar yayılarak solunumu güçleştirebilirler. Özellikle pigmentsiz bölgelerdeki papillomalar başta ultraviyole ışınları olmak üzere çeşitli etkilerle malignant transformasyona uğrayarak Squamous Cell Carcinoma'ya dönüşebilirler (2,6,7,8,9,10,12).

Oral papilloma'yı oluşturan Papova virusların adı PApilloma, POlyoma ve VAcuolating ajan kelimelerinin ilk iki harfinden türetilmiştir. Papova viruslar çift sarmallı DNA içeren, asit ve etere dirençli, 56-65° C'da 30 dakika ısıtmaya dayanıklı viruslardır. Gliserinli tuzlu suda 40°C'da aylarca muhafaza edilebilirler. Papova viruslar türe özgüdürler. Farklı türlerin Papova viruslarıyla çapraz reaksiyon oluşturmazlar. Doku kültüründe üretilenmektedirler (1,2,3,4,5).

---

1: Doç.Dr., İstanbul Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul - TÜRKİYE

2: Dr.Araş.Gör., İstanbul Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı , İstanbul - TÜRKİYE

3: Yrd.Doç.Dr., Yüzcüncü Yıl Üniversitesi , Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı , van -TÜRKİYE.

Papilloma virusunun bulaşmasından sonra ilk olarak ağız mukozasında mat pürüzsüz kabartılar görülür. Bunlar kısa sürede büyürler ve 3 hafta sonra saplı, üzerinde yarıklar bulunan, karnabahar benzeri bir görünüm alırlar regrese olan papillomalar (siğiller) morarır ve buruşurlar. İyileşmelerinden sonra sikatriks (iz dokusu) bırakmazlar (2,9,10,12).

Tümörün klinik görünümü ve hayvanın genç olmasıyla papilloma tanısı kolayca konabilir. Klinik tanıyı doğrulamak için histopatolojik muayene yapılabilir (6,8,9).

Oral papillomalar teşhis edildiklerinden 1-2 ay sonra hayvanın immünolojik olarak direncinin artmasıyla genellikle kendiliklerinden regrese olurlar. Bu nedenle çoğu kez sağaltım gerekli olmamaktadır. Tümörün iyileşmeye yanaşmaması ve komplike olması immünolojik yetersizlik durumunu akla getirmelidir. Ancak yaygın papillomatosis nedeniyle hayvanın yiyeceğini alamadığı enfekte olan papillomaların ağrı doğurduğu ve epiglottis'e kadar yayılmış olan tümörlerin solunumu güçleştirdiği durumlarda sağaltıma gereksinim duyulmaktadır (2,3,6,7,9,10,12).

Sağaltımda çeşitli yaklaşımlar kullanılmaktadır. Eğer 8-10 papilloma varsa bunların koterize edilerek alınması sağaltımda en uygun yoldur. Papillomaların bir kısmının koparılması bunun bağışıklık yanıtı doğurmasını beklemek şeklindeki yaklaşım, tümörün daha fazla yayılma göstermesi nedeniyle kontrendikedir. Yaygın papillomatosis için autogenous vaccine kullanımı ilk kez Biberstein tarafından bildirilmiştir. Bu aşı için köpektan alınan papilloma kıyılır, 2-3 kez yapılan dondurulup-çözündürülme işleminden sonra bir kısım kıyılmış tümör dokusu 9 kısım %0.85 tuz solüsyonuyla karıştırılır. Elde edilen aşı gazlı bezden süzülükten sonra kullanılır, artan kısım tekrar kullanılmak üzere buzdolabında saklanır. Bu aşından köpeklere 1 hafta ara ile 0.5-1ml intrakutan olarak verilmelidir (2,10,12).

Papilloma aşısı ayrıca kıyılan papillomaların % 0.5 oranında formol ya da phenol ile inaktive edilmesi ile de hazırlanmaktadır. Bu aşından köpeklere 10 gün aralıklarla 2 ml subkutan yolla uygulandığında tümörün daha çabuk regresyonu sağlanmaktadır (2,8,10).

Yaygın papillomatosis için kullanılan bir diğer sağaltım yöntemi kemoterapidir. Bu amaçla Cyclophosphamide, 250 mg/m<sup>2</sup> dozun yavaş intra venöz enjeksiyon tarzında verilmesiyle kullanılmakta ve 2 uygulama tümörün yok edilmesi için yeterli olmaktadır (9,12).

Levamisole antelmantik olarak kullanılmakta olan bir ilaçtır. Levamisole'ün immün sistemi baskılanmış hastalarda gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonlarını tamir ettiği gösterilmiştir. Ancak sadece Eosinofilik Granuloma Kompleks'li kedilerde levamisole ile yapılan nonspesifik immunomodülasyonun etkinliği saptanabilmiştir (12).

Çalışmanın amacı cerrahi, immunoterapi ve kemoterapi yaklaşımlarının bir mukayesini yaparak, oral papilloma sağaltımında en etkili yöntemi belirlemektir.

## Materyal ve Metot

Çalışmanın materyalini, 1.1. 1988-1.5.1993 tarihleri arasında İ.Ü. Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı kliniğine getirilen ve yaşları 3,5-18 ay arasında değişen 18 oral papilloma'lı köpek oluşturdu.

Tümör tanısı klinik olarak konulduktan sonra, bunu doğrulamak amacıyla tümörlerden biri alınarak histopatolojik muayeneye gönderildi. Hayvanların fiziksel muayeneleri yapıldıktan sonra sağaltıma geçildi.

Sağaltım amacıyla 3 köpekte cerrahi, 5 köpekte Autogenous vaccine, 8 olguda Cyclophosphamide ve 2 olguda Levamisole kullanıldı. Nüks ve komplikasyonların varlığı açısından hastalar sağaltım sonrasında izlendi.

Cerrahi sağaltımda koterizasyon kullanıldı. Kemoterapide Cyclophosphamide (\*) 250 mg /m dozda yavaş İ.V. enjeksiyon tarzında bir hafta aralıkla toplam iki kez uygulandı. İmmunoterapi amacıyla da İ.Ü. Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda hazırlanmış formüllü Autogenous vaccine haftada bir kez 1 ml S.C. enjeksiyonla ve Levamisole (\*\*)5 mg/ kg haftada 3 gün (pazartesi-çarşamba-cuma) oral yolla kullanıldı..

## Bulgular

Oral papilloma tanısı konan köpekler, kliniğimize ağızda siğiller belirdi, yiyeceğini alamıyor, yemeğe çalıştığı zamanda ağızdaki siğiller kanıyor şikayetleriyle getirildi.

Tümörlerin tipik görüntüsü ve anamnez ile oral papilloma tanısı kolayca konuldu (Resim 1). Yapılan histopatolojik inceleme sonuçları da bu tanıyı doğruladı. Oral papilloma tanısı konan 18 köpeğin 11'i kangal , 2'si kurt, 2'si Great Dane, 1'er adedi Alman Drahthaar, melez ve pointer ırk köpeklerdi. Bunların 11'inin erkek, 7'sinin dişi olduğu gözlemlendi. Köpeklerin yaşları 3,5-18 ay arasında değişmekle birlikte ortalama tümör görülme yaşı 7,5 ay olarak saptandı.

Cerrahi sağaltıma bağlı olarak, 3 köpeğin 2'sinde tümörlerin nüks ettiği ve daha fazla yayıldığı izlendi. Bunlardan biri Autogenous vaccine ile sağaltılırken, diğeri tümörler nedeniyle ileri derecede solunum güçlüğü bulunması ve hayvan sahibinin isteği üzerine uyutuldu.

Autogenous vaccine uygulanan 5 köpeğin hepsinde enjeksiyon sırasında ve sonrasında ciddi ağrıya tanık olundu . Bu nedenle hayvanların iyi bir şekilde tesbit edilmesi gerekli oldu. Autogenous vaccine'in 3 kez uygulanması sağaltım için yeterliydi.

Levamisole uygulanan Great Dane ırkı 2 kardeş köpekte 15 günlük uygulama sonrası tümörün regrese olmadığı ve yayılmaya devam ettiği görüldü. Bunlarda kemoterapi uygulamasıyla 15 günde iyileşme şekillendi.

---

(\*): Endoxan flokan (ASTA-İE) , 500 mg flokan

(\*\*): Ketrax draje (Doğu ilaç Fabrikası), 40 mg draje

Kemoterapi amacıyla Cyclophosphamide uygulanan olguların hiçbirisinde ilaca ait toksisiteye rastlanmadı ve 2 uygulama sonunda tümörlerin tamamen yok oldukları izlendi. İlk uygulamadan sonra tümörlerin morardığı, buruştuğu, giderek küçüldüğü (Resim 2 ve 3) ve çoğu kez hayvanların şikayetlerinin önemli ölçüde ortadan kalktığı saptandı.

#### Tartışma ve sonuç

Oral papilloma 1 . 1.1988-1.5.1993 tarihleri arasında kliniğimize getirilen 121 tümörlü köpeğin 18 tanesinde teşhis edilmiş ve olgu adedi açısından Transmissible Venereal Tümör olgularından sonra 2. sırayı almıştır.

18 olgunun 11 tanesinin Kangal ırkı köpekler oluşu, bu ırkın Oral papilloma gelişimine predispoze olduğunu göstermektedir.

Olgularımızın tümünün genç yaşta oluşu (3,5-18 aylık) immunolojik gelişimin tamamlanmasıyla Oral papilloma'ya direnç oluşacağı görüşünü desteklemektedir (1,2,7,10,12).

Oral papilloma'lı köpeklerde tümörlerden birkaçının koparılmasının bir autovaccination oluşturmayacağı görüşüne katılıyoruz. Zira substandart eksizyon uygulanan 2 köpekte tümörlerin daha fazla yayıldığı gözlemlendi. Ayrıca cerrahi sağaltımın anestezi, daha fazla emek ve zaman gerektirmesi nedeniyle pratik bir yöntem olmadığı düşünülmektedir (8,10).

Levamisole'ün immunomodülatör bir etki göstererek papilloma'larda regresyon meydana getirmediği saptandı.

İmmunoterapi amacıyla kullanılan Autogenous vaccine'in papillomaların sağaltımında etkili olduğu (2,8,10,12), ancak aşının hazırlanması aşamasında zaman kaybına yol açması, uygulama esnasında ciddi ağrı reaksiyonuna neden olması dolayısıyla kemoterapiye üstünlüğünün olmadığı görüldü.

Cyclophosphamide ile yapılan kemoterapi yaygın papillomatosis'te kullanılan en etkili yöntem olarak ortaya çıkmaktadır. Bazı yazarlarca bu tarz bir uygulama immunoterapi gibi değerlendirilmektedir (11). Buna göre Cyclophosphamide supresör T lenfositleri yok etmekte ve bağışıklık reaksiyonunun gelişmesine olanak sağlamaktadır. Cyclophosphamide uygulanan olgularda bu ilacın kullanımıyla görülebilen miyelotoksisite , gastrointestinal toksisite ve steril hemorajik sistit gibi toksisitelerin hiçbirisine rastlanmadı.

Sonuç olarak yaygın olmayan komplike olmamış Oral papilloma'da herhangi bir sağaltıma gereksinim olmadığını, yaygın ve hayvanın beslenmesini ve solunumu etkileyen papillomatosis'te ise Cyclophosphamide ile tedavinin en uygun sağaltım yöntemi olduğu belirlendi.

## Kaynaklar

1. Bevier, D.E. ; Goldschmidt, M.H. (1981): *Skin Tumors in the Dog. Part I, Epithelial Tumors and Tumorlike Lesions. Continuing Education Article . No:1, Vol: 3, 389-398.*
2. Buxton , A.; Fraser, G. (1977): *Animal Microbiology. Vol.2: Rickettsias and Viruses.* Blackwell Scientific Publications Oxford, London, Edinburgh, Melbourne . 717 -723.
3. Fenner, F.; Bachman, P.A.; Gibbs, E.P.J.; Murphy, F.A.; Studdert, M.J.; White, D.O. (1987): *Veterinary Virology.* Academic Press Inc. San Diego , New York, Berkeley , Boston, London, Sydney, Tokyo, Toronto, 321-328.
4. Gürtürk, S. (1977): *Viroloji. Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları No: 11 , A.Ü. Basımevi -Ankara 260-264.*
5. Jewetz, E.; Melnick, J.L. ; Alderberg, E.A. (1987): *Review of Medical Microbiology. Seventeenth Edition.* Appleton and Lange. Norwalk, Connecticut , California. 364.
6. Madewell, B.R. (1984): *Skin Tumors in Dog and Cats. Clinical Oncology-Refresher Course for Veterinarians.* University of Sydney . 218
7. Moulton, J.E. (1978): *Tumors in Domestic Animals.* University of California Press. Berkeley, Los Angeles, London. 38-42.
8. Öktem, B.; Finci, A. (1972): *Köpeklerde Ağız Mukozası Papillomatosis'inin Auto -Homo ve Hetero- Vaccine'lerle Tedavisi Üzerinde Denemeler.* A.Ü. Veteriner Fakültesi Dergisi- Ankara 18 (3-4): 335-344.
9. Richardson, R.C. (1986): *Tumors of the Skin and Subcutis.* Proceedings of the 10 th Kal Kan Symposium. 116-117.
10. Theilen , G. H .; Madewell, B .R. (1987) : *Veterinary Cancer Medicine . Second Edition. Lea-Febiger. Philadelphia.* 267-279.
11. Trainin, Z.; Essex , M. (1982): *Immun Response to Tumor Cells in Domestic Animals.* J.A.V.M.A. 181 (10) : 1125 -1133.
12. Withrow, S. ; MacEwen , E.G. (1989): *Clinical Veterinary Oncology.* J.B. Lippicott Company. Philadelphia, Grand Rapids, New York, St. Louis, San Francisco, London, Sydney Tokyo. 99, 141-143, 185.



Resim 1: 7 aylık , erkek , melez ırk bir köpekte oral papilloma.  
Fig. 1. 7 months aged, male, cross-breed dog with oral papilloma.



Resim 2: 1 yaşı , erkek , kangal ırkı bir köpekte oral papillomatosis.  
Fig.2. 12 months aged, male Anatolian dog with oral papillomatosis.



Resim 3: Cyclophosphamide ile kemoterapi uygulamasının 8. gününde papillomaların morarmış ve buruşmuş görünümü.  
Fig.3. The presence of dark gray and shriveled papillomas after 8 day cyclophosphamide chemotherapy.