

Dişi köpeklerde transmissible venereal tümör

Deniz Nak

Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Bursa, TÜRKİYE

Özet: Transmissible Venereal Tümör (TVT) dişi köpeklerde genellikle dış genital organları etkileyen, doğal olarak meydana gelen, çiftleşme ile bulaşan bir tümördür. TVT daha çok genç, başıboş gezen ve seksüel olarak aktif köpeklerde görülür. Bu raporda, köpeklerde TVT'nin etiyojisi, patolojisi, klinik bulguları, tanısı ve sağaltımı derlendi.

Anahtar Kelimeler: Köpek, Transmissible venereal tümör.

Transmissible venereal tumor in bitch

Abstract: Transmissible Venereal Tumor (TVT) is a naturally occurring, coitally transmitted neoplasm of the dog that usually affects the external genitalia of bitches. TVT is seen most often in young, roaming, sexually active dogs. In this report, etiology, pathology, clinical signs, diagnosis and treatment of TVT in bitches were reviewed.

Keywords: Bitch, Transmissible venereal tumour.

GİRİŞ

Transmissible Venereal Tümör (TVT), dişi köpeklerde genellikle dış genital organları etkileyen çiftleşme ile bulaşabilen bir tümör'dür. Bu tümör için bugüne kadar; bulaşıcı lenfoma, infeksiyöz sarkoma, bulaşıcı venereal tümör, venereal granulom, canine candyoma ve Sticker's sarkom gibi değişik terimler kullanılmıştır (1, 2). TVT, hayvandan hayvana bulaştırıldığı gösterilen ilk tümör'dür. TVT'nin deneysel olarak nakli ilk kez 1876 yılında gerçekleştirilmiştir. Çiftleşme ile nakil ise ilk kez 1898 yılında Smith ve Washbourn tarafından gösterilmiştir (1, 3). TVT, dünyanın bir çok bölgesinde tespit edilmektedir. Her türlü coğrafi koşullarda görülebilmesine rağmen daha çok ılıman iklimlerde ve kalabalık şehirlerde daha sık rastlanmaktadır. Ancak çeşitli coğrafi bölgelere ve yıllara göre görülme sıklığı farklı olabilmektedir (1, 2, 4). TVT, daha çok genç, başıboş gezen ve seksüel yönden aktif köpeklerde görülmektedir. TVT'li köpeklerin ortalama yaşı 4 – 5'tir. Genellikle 18 – 20 kg'dan daha ağır köpeklerde görülmektedir. Hastalığa karşı kalıtsal ırk predispozisyonu saptanmamıştır. Hastalığa hem dişi hem de erkek köpeklerde rastlanılmaktadır. Bulaşma müköz membranlar yolu ile olur ve mukozal yüzeyin bütünlüğünde bozulma varsa bulaşma daha kolay gerçekleşir. Her iki cins köpek de çiftleşme aktivitelerinden dolayı genital hasara her zaman meyillidir. Bunun yanı sıra, köpekler koklama, yalama

gibi sosyal davranışlarıyla da tümörü başka bölgelere de bulaştırabilirler. TVT, çakal, kurt, tilki gibi yakın akraba köpek familyasından hayvanlara da bulaştırılabilmektedir (1, 2, 4, 5).

ETİYOLOJİ

TVT, olasılıkla etkeni virus veya tümör hücresi olan bir tümör'dür. Hastalığın bulaşıcı olmasından dolayı viral bir etken olabileceği düşünülmüş, fakat sebep olan viral ajanın varlığı belirlenememiştir. TVT içinde virus benzeri partiküller gözlenmesine rağmen, bu tümörler serbest hücre filtratları ile bulaştırılamamışlardır. Bunun yanı sıra, TVT'li hücreler üzerinde izoantijenlerin tespit edilememiş olması da hastalığın sebebinin virus olamayacağını göstermektedir. TVT'nin canlı hücrelerle bulaştırılabilen doğal olarak meydana gelen bir allograft (bir tür içinde hücrelerle taşınabilen) örneği olduğu da düşünülmektedir. Bulaşma, TVT'li bir hayvandan alınan canlı tümör hücrelerinin sağlıklı bir köpeğin hasarlı genital mukozası içine verilmesi ile oluşturulabilmektedir (1, 3, 4, 6).

PATOLOJİ

TVT, genellikle dış genital organlarda yer alır. Dişi köpekte tümör genellikle vajinanın posterior kısmında,

sıklıkla da vestibulum ve vajinanın birleşme yerinde bulunur. Tümör, cervix, uterus ve oviductları içeren iç genital bölgeye de direkt olarak yayılabilir. TVT, genital organlar dışında deri, yüz, burun boşluğu, ağız boşluğu, rektum ve perineumda da bulunabilir (1-4, 7-9). Metastaz yapma oranı %5 kadardır. Metastaz genellikle bölgesel lenf yumrularında meydana gelir. Aynı zamanda deri ve subkutan dokular, karaciğer, dalak, böbrekler, beyin, akciğerler, iskelet kasları, intracranial aralık, omurilik ve göz metastazları da bildirilmiştir(1-4, 10-12).

TVT, genellikle karnıbahar görünümündedir. Aynı zamanda saplı, nodüler, papiller ve multilober yapılar şeklinde de görülebilir. Büyüklüğü, 5 mm' den 15 cm' ye kadar değişebilir. Tümör, bazen sert kıvamlıdır, fakat çoğunlukla kolay ufalanabilir ve gevrek kıvamlıdır. Yüzlek kısmı genellikle ülserleşmiş ve yangılıdır. Dişi köpeklerde de bazen tümörler uretra deliğini sarar ve vulvadan dışarı sarkarlar (1-4, 13). (Resim.1)

TVT, yuvarlak hücreli, reticuloendothelial orijinli ve 59 ± 5 kromozumlu bir tümör'dür. Normal köpekler ise 78 kromozomludur ve bunun 2' si acrocentriktir. 59 kromozumlu TVT hücrelerinin ise 42 - 43 tanesi acrocentric ve 16 - 17 tanesi ise metacentriktir. TVT hücrelerindeki bu kromozom hataları sabittir ve deneysel bulaştırmalarla da değişmemiştir (1, 2, 4, 14).

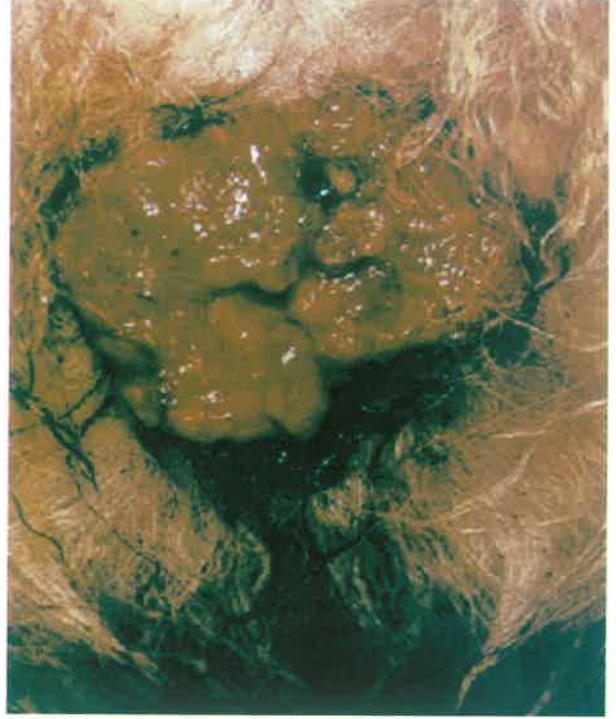
TVT, köpeklerde antijeniktir. Transplantasyon bağımsızlığı ile tümör regresyonu meydana gelebilir. TVT' ye karşı bir humoral immun cevap belirlenmiştir. Ig G sınıfından spesifik antitümör antikorları hastalığın herhangi bir safhasında köpek serumunda tespit edilebilir (1, 15).

Deneysel olarak tümör nakledilen TVT' li köpeklerde lenfositlerin rolü araştırılmıştır. Regrese olan tümörlerde T - lenfositlerin sayısı daha yüksek iken, ilerlemiş tümörlerde ise B lenfositlerin sayısı daha yüksek olarak belirlenmiştir. Bunun yanı sıra, lenfositler, makrofajlar ve plazma hücrelerinin büyük miktarları, regrese olan tümörlerde histolojik olarak saptanmıştır. Sonuç olarak, tümör regresyonunda T - lenfositlerin önemli bir role sahip olduğu sonucuna varılmıştır (1, 16, 17).

SEMPTOMLAR

TVT 'li köpekler genellikle serosanguinöz veya hemorajik bir genital akıntı şikayeti ile veteriner hekime getirilirler. Genital bölgede şişkinlik ve malformasyon, genital bölgenin aşırı yalanması, anormal koku ve gözle görülür bir kitle gibi klinik bulgular gözlenir. Tümör genellikle yaygın vaskularizasyon sebebiyle solgun ile parlak kırmızı renkli görülür. Kanlı akıntı, başlangıçta proöstrus kanaması , uretritis ve cystitis ile karıştırılabilir (1-4, 18).

TANI



Resim 1. TVT'li bir köpekte klinik görünüm.

Tanı, anemnez, kitlenin yerleşim yeri ve tipik görünüşüne rağmen başlangıçta şüphelidir. TVT tipik bir sitolojik görünüme sahiptir. Sürtme veya tuşe ile hazırlanan preparatların incelenmesi önerilmektedir. Preparatlardaki hücreler genellikle belirgin göze çarpan tek bir nukleolusa sahiptir. Hücreler solgun mavi veya renksiz sitoplazmanın orta dereceli miktarları ile birlikte, küçük, açık, temiz intrasitoplazmik vokuoller ve sayısız mitotik yapılar içerir. Ayrıca preparatlarda, plazma hücreleri, lenfositler, makrofajlar ve nötrofillerden oluşan yangısal hücreler görülebilir. Hücrelerde karakteristik vokuoller yoksa ve kısmen tümör atipik bir yerleşime sahip ise, TVT, histiyositom, lenfom, mastositom ve amelanotik melanom gibi diğer yuvarlak hücre tümörleri ile karıştırılabilir Ayrıca primer ve metastazik lezyonlar benzer sitolojik görünüşte olmayabilir. Kesin tanı için alınan biyopsi materyalinin histopatolojik muayenesi gereklidir. Yukarıdaki uygulamalara rağmen hala tanıda güçlük varsa, immunohistokimyasal teknikler, kromozom analizi ve tümör nakletme çalışmaları tanı amacıyla kullanılabilir (1-4, 18-22).

SAĞALTIM

TVT, malign karakterde olmasına rağmen, sağaltım metotlarına değişen oranlarda cevap veren tek tümördür. TVT, olgularında spontan regresyon her zaman meydana gelmediğinden mutlaka tedavi düşünülmelidir (1).

Operatif sağaltım bu tümör için etkili bir tedavi olarak düşünülmemektedir. Operasyon küçük lokalize olmuş tümörlerde bazen etkili olabilmesine rağmen, metastazik olgularda operasyonu takiben tekrarlama oranı %60'a kadar ulaşabilmektedir. Primer genital lezyonlu TVT'li köpeklerde operasyonu takiben 6 ay içinde %17.4'lük, primer ve metastazik TVT'li köpeklerde ise %58.3'lük bir tekrarlama oranı bildirilmiştir. TVT'li köpeklerde operasyon esnasında tümörün tipik yerleşiminden dolayı rahat çalışabilmek için geniş şirurjikal bir alan elde etmek her zaman mümkün olmayabilir. Özel bir itina ile orificium uretra externa dikkatli bir şekilde ayırt edilmeli ve sondalanarak travmasından kaçınılmalıdır. Bunun yanı sıra, operasyon esnasında aletler ve eldivenle operasyon yarası içerisine tümör bulaştırılabilir. Post-operatif tümörün tekrar nüksetmesini açıklamada bu önemli bir faktör olabilir. Operatif uzaklaştırmaya birlikte yapılan elektriklerle koterizasyon, gümüş nitrat ile kimyasal koterizasyon ve cryotherapy gibi uygulamaların tekrarlama oranını azalttığı belirlenmiştir. Operatif uzaklaştırmadan sonra ovariohysterectomi yapılmasının ise tekrarlama oranı üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir (1-4, 23-25).

TVT için en etkili sağaltım kemoterapi ve radyasyondur. Bugüne kadar farklı kemoterapötik ilaçlar ve dozları kullanılmıştır. TVT için vincristin ile yapılan sağaltım çok etkilidir. Vincristinin genel dozu 0.5 – 0.7 mg/m² veya 0.025 mg/kg iv. yolla, haftalık enjeksiyonlar şeklindedir. Sağaltıma hastalığın gözlenebilir bir belirtisi kalmayınca kadar devam edilmelidir. Sağaltım süresi 2 –7 hafta (ortalama 3 hafta) dır. Tümörde belirgin küçülme 2. haftadan sonra görülmeye başlanır. Bu tedavide başarı şansı %90 - %100' dür. Sağaltım süresince kan tablosu sürekli kontrol edilmelidir. Nötropeni, eosinopeni, lenfositozis, monositozis ile birlikte sağaltım süresince total serum proteini, hemoglobin, total eritrosit sayısı ve total lökosit sayısında önemli bir azalma belirlenmiştir. ALT, AST ve ALP enzim seviyelerinde önemli bir değişiklik saptanmamıştır. Anoreksi, kusma, diyare, myelosuppression (omuriliğin baskılanması) ve alopecia gibi geçici yan etkiler gözlenebilir. Eğer vincristinde başarılı olunmaz ise, tümör tamamen küçülünceye kadar radyoterapi uygulanmalı veya Doxorubicin 30 mg/m², iv., haftalık enjeksiyonlar şeklinde 2 hafta süreyle kullanılmalıdır (1-4, 26-31). Diğer bir sağaltım şekli, vincristin, methotrexate ve cyclophosphamide'in üçlü kombinasyon şeklinde kullanımınıdır. Vincristin 0.0125 mg/kg, haftalık + methotrexate 0.3 – 0.5 mg/kg, haftalık, iv. + cyclophosphamide 1mg/kg, günlük, oral olarak, kombinasyon şeklinde kullanılabilir. Sözü edilen üç ilaç, vincristin 0.025 mg/kg, haftalık, iv., cyclophosphamide 50mg/m², oral, her haftanın çift günleri ve methotrexate 2.5 mg/m², oral, her haftanın tek günleri şeklinde de başarılı bir şekilde uygulanabilir. Sağaltım süresi 4 – 6 haftalık sikluslar şeklindedir. Sağaltımda başarı şansı %93 - %100' dür.

Anoreksi, kusma, diyare ve nötropeni gibi geçici yan etkiler belirtilmiştir (2-4, 32). Ayrıca vinblastin (0.150 mg/kg, iv., haftalık) ve clofibrate (150 – 200 mg/kg) gibi kemoterapötik ilaçlarda TVT olgularında başarı ile kullanılmışlardır (33, 34).

Radyasyon TVT sağaltımında oldukça başarılıdır. 10 –30 Gray (Gy) uygulama ile bir yılda tümör tamamen iyileşebilir. Radyasyon tedavisinin kullanıldığı 18 köpek üzerinde yapılan bir çalışma da, 7 köpek 10 Gy'lik tek doz ile iyileşmiş, 1 köpekte hastalık nüksetmiş ve ilave radyasyona ihtiyaç göstermiş, kalan 10 köpeğe ise tekrarlayan dozlar verilerek 1 yıl içinde tamamen tedavi edilmişlerdir. Bir başka çalışmada da 15 TVT'li köpeğin 15'ide kobalt radyasyonu ile tamamen iyileşmiştir. Vincristin tedavisine dirençli çıkan 4 köpek kobalt radyasyonu ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir (1, 3, 4).

TVT'li vakalarda immunoterapi uygulamalarından da sağaltım amacıyla faydalanılabilir. Bu amaçla, Staphy. Protein A, Bacillus Calmette – Guerin ve levamisol gibi immunomodülatörler kullanılmıştır. TVT'ye karşı aşılama çalışmaları da yapılmıştır. Ancak immunoterapiden alınan sonuçlar sporodiktir ve genellikle tümör nükseder. Immunoterapiden alınan klinik cevaplar kemoterapi ve radyasyondan alınan cevap oranları ile karşılaştırılmaz (1, 35).

SONUÇ

Doğal şartlarda TVT'nin spontan regresyonu olabilir. Bir çalışma da, deneysel olarak nakledilen TVT'li köpeklerin %16'sında spontan regresyon kaydedilmiştir. Tam regresyon meydana gelmişse, hastalığın tekrar nüksetme ihtimali yoktur. Köpekler tümör hücrelerine karşı bağışıklık kazanmışlardır. Ancak Veteriner Hekim bu tümörün spontan regresyonuna güvenemeyeceği için mutlaka tedaviye başvurulmalıdır (1, 3).

TVT şüpheli bir köpek sistemik bir muayeneden geçirilmelidir. Dış genital organlar dışında tümörün başka bölgelere de bulaşıp bulaşmadığı, metastaz yapmadığı dikkatli bir şekilde kontrol edilmelidir. Yapılan klinik muayeneden sonra kesin teşhis konduğu zaman kemoterapi ve radyoterapi sağaltım yöntemlerinden birisi tercih edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Rogers KS: Transmissible Venereal Tumor, Small Animal 19(9): 1036-1042, (1997).
2. Withrow SJ, Susaneck SJ: Tumors of the canine female reproductive track "DA Morrow (Ed): Current Therapy in Theriogenology" 521-527, W.B.Saunders Company, Philadelphia, (1986).
3. Feldman EC, Nelson RW: Canine and Feline Endocrinology and Reproduction 475-477, W.B.Saunders Company, Philadelphia, (1987).

4. Alaçam E: Karnivorlarda Üreme Süreci ve Sorunları "H.Y.İmren (Ed): Kedi ve Köpek Hastalıkları", 437-512, Medisan Yayın serisi No.32, Birinci Baskı, Ankara, (1998).
5. Batamuzzi EK, Kassuku AA, Agger JF: Risk factors associated with canine transmissible venereal tumour in Tanzania. *Prev Vet Med* 13(1):13-17, (1992).
6. Amber EI, Isitor GN, Adeyanju JB: Viral like-particles associated with naturally occurring transmissible venereal tumor in two dogs. *Preliminary report* 46: 2613-2615, (1985).
7. Batamuzzi EK, Bittegeko SBP: Anal ve perianal transmissible venereal tumour in a bitch. *Vet Rec* 129: 556, (1991).
8. Perez J, Bautista MJ, Carrasco L, Gomez-Villaman Dos JC, Mozos E: Primary extragenital occurrence of transmissible venereal tumors: three case reports. *Can Prac* 19(1): 7-10, (1994).
9. Ginel PJ, Molleda JM, Novales M, Martín E, Mazgarito JM, Lopez R: Primary transmissible venereal tumour in the nasal cavity of a dog. *Vet Rec* 136(9): 222-223, (1995).
10. Kroger D, Grey RM, Boyd JW: An usual presentation of canine transmissible venereal tumor. *Canine Practice* 16(6): 17-21, (1991).
11. Kirchhof N, Nohr B: Rückenmarksmetastase eines transmissiblen venerischen tumors beim hund. *Kleintier praxis* 39(11): 797-798, (1994).
12. Miller WW, Albert RA, Boosinger TR: Ocular metastasis of a transmissible venereal tumour. *Can Prac* 15(3): 19-21, (1990).
13. Mısırlıoğlu D, Ünal EF, Nak D, Nak Y, Özmen Ö: Doğum kliniğinde sık rastlanan tümör olguları I.Genital kanal tümörleri. *U Ü Vet Fak Derg* 13(1-2-3): 49-56, (1994).
14. Fujinaga T, Yamashita M, Yoshida MC, Mizuno S, Okamoto Y, Tajima M, Otomo K: Chromosome analysis of canine transmissible sarcoma cells. *J Vet Med A* 36(7): 481-489, (1989).
15. Yang TJ, Palker TJ, Harding MW: Tumor size, leukocyte adherence inhibition and serum levels of tumor antigen in dogs with the canine transmissible venereal sarcoma. *Cancer Immunology and Immunotherapy* 33(4): 255-262, (1991).
16. Mizuno S, Fujinaga T, Haglo M: Role of lymphocytes in spontaneous regression of experimentally transplanted canine transmissible venereal sarcoma. *J Vet Med Sci* 56(1): 15-20, (1994).
17. Mizuno S, Fujinaga T, Tajima M, Otomo K, Koike T: Role of lymphocytes in dogs experimentally re-challenged with canine transmissible sarcoma. *Japanese J Vet Sci* 5(1): 86-95, (1989).
18. Jones DE, Joshua JO: Reproductive clinical problems in the dog. 30-31, Second edition, Wright, London, (1988).
19. Wellman ML: The cytologic diagnosis of neoplasia, *Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice* 20(4): 919-938, (1990).
20. Batamuzzi EK, Kessy BM: Role of exfoliative cytology in the diagnosis of canine transmissible venereal tumour. *J Small Anim Prac* 34(8): 399-401(1993).
21. Sandusky GE, Carlton WW, Wightman KA: Diagnostic immunohistochemistry of canine round cell tumors. *Vet Path* 24: 495-499, (1987).
22. Daleck CLM, Daleck CR, Pinheiro LEL, Bechara GH, Ferreira HI: A study of different diagnostic methods for transmissible venereal tumour in dogs. *Ars Vet* 32(2): 187-194, (1987).
23. Idowu AL: A retrospective evaluation of four surgical methods of treating canine transmissible venereal tumour. *J Small Anim Prac* 25: 193-198, (1984).
24. Dass LL, Sahay PN: Surgical treatment of canine transmissible venereal tumour- a retrospective study. *Indian Vet J* 66(3): 255-258, (1989).
25. Rao TM, Kumar VG, Raghavender KBP, Joshi MR, Rao RLN: Cryosurgical treatment of canine transmissible venereal tumours. *J Vet Anim Sci* 24 (2): 149-152, (1993).
26. Dinesh NM, Ranganath BN, Jayadevappa SM, Srinivas C L: Effect of vincristine sulphate on canine transmissible venereal tumours- hematological and biochemical studies. *Indian Vet J* 70: 741-744, (1993).
27. Zezza-neto L, Palegato-Ep-dos S, Peres JA: Treatment of the sticker tumour (transmissible venereal tumour) with oncovin (vincristine sulfate). *UNIMAR-Ciencias* 2: 9-12, (1994).
28. Morales C, Popdetti M, Roman T: Treatment of canine transmissible venereal tumour using vincristine sulfate. Report of 16 cases. *Ciencias Veterinarias Heredia* 12(2-3): 27-33, (1990).
29. Daleck CLM, Daleck CR, Ferreira HI, Santana AE: New studies on the treatment of canine transmissible venereal tumour (T.V.T.). *Ars Vet* 3(2): 203-209 (1987).
30. Camacho AA, Laus JL: Study on the efficiency of vincristine in the treatment of dogs infected with transmissible venereal tumour *Ars Vet* 3(1): 37-42, (1987).
31. Amber EI, Henderson RA, Adeyanju JB, Gyang EO: Single drug chemotherapy of canine transmissible venereal tumour with cyclophosphamide, methotrexate or vincristine. *J Vet Int Med* 4(3): 144-147, (1990).
32. Utpal-das Das-A.K, Debkumar Das, Das BB: Clinical report on the efficacy of chemotherapy in canine transmissible venereal sarcoma. *Indian Vet J* 68(3): 249-252, (1991).
33. Singh J, Rana JS, Sood JS, Pangawkar GR, Gupta PP: Clinicopathological studies on the effect of different anti neoplastic chemotherapy regimes on transmissible venereal tumours in dogs. *Vet Res Com.* 20(1): 71-81, (1996).
34. Bhat MN, Ahmed SI: Therapeutic effects of clofibrate in canines affected with transmissible venereal tumours. *Mysore J of Agri Sci* 23(1): 75-77, (1989).
35. Panchbai VS, Karpe AG, Kulkarni GB, Kulkarni PE: Use of autogenous vaccine transmissible venereal tumour. *Indian Vet J* 67(10): 983-984, (1990).

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç Dr. Deniz Nak
Uludağ Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı
Bursa, TÜRKİYE

e-mail: dnak@uludag.edu.tr