

ORAL PAPILOMATOZİSLİ KUZULARDA SİKLOSPORİN'İN ETKİSİ

Fahrettin Alkan¹@ Celal İzci¹ Mustafa Ortatlı² Yılmaz Koç¹ Musa Karaman²

The Effect of Cyclosporine in Lambs with Oral Papillomatosis

Özet: Bu çalışma, kuzulardaki oral papillomatozis için yeni bir yaklaşım olarak siklosporin kullanımının belirlenmesi amacıyla yapıldı. Çalışmada 17 adet oral papillomlu kuzu kullanıldı. Siklosporin oral yolla, 5 mg/kg dozunda 5 gün süreyle verildi. Papillomlardan alınan biyopsi örnekleri histopatolojik yönden değerlendirildi. Makroskopik ve mikroskopik olarak tedavinin 11. gününden itibaren papillomatöz lezyonlarda belirgin bir gerileme ve iyileşme saptandı. Siklosporinin, kuzulardaki oral papillomatozisin tedavisinde başarıyla kullanılabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Kuzu, oral papillomatozis, siklosporin

Summary: In this study, cyclosporine is considered a new aspect for treatment of oral papillomatosis in lambs. Seventeen lambs with oral papillomatosis were used as material. Lambs were given a daily oral cyclosporine dose at 5 mg/kg of body weight for 5 days. Histopathological evaluations were carried out on biopsy samples taken from oral papillomatosis. Gross and histopathological examinations revealed that prominent regression of tumor was seen at 11th day of treatment. It is concluded that cyclosporine might be useful for treatment of oral papillomatosis in lambs.

Key Words: Lamb, oral papillomatosis, cyclosporine

Giriş

Çok katlı yassı epitel hücrelerinin iyi huylu tümörü olan papillomların daha çok genç hayvanlarda geliştiği ve etiolojisinde hayvan türüne özgü Papova veya Papilloma virusların rol oynadığı bildirilmektedir (Moulton, 1978; Hayward ve ark., 1993; Doymaz, 2000; Ghim ve ark., 2000; Uzal ve ark., 2000). Bir yara ya da sıyrık aracılığıyla deri ya da muköz membranların bazal hücre katmanlarına yerleşen Papova virüsler, önce epiteliyal hiperplaziye ve daha sonra da papillomlara neden olurlar (Doymaz, 2000). Papillomlar yerleştikleri dokulara göre; deri, ağız, rumen, penis ve meme papillomları olarak isimlendirilirler (Akın ve Yücel, 1976; Moulton, 1978; Norval ve ark., 1985; Deveci ve ark., 1987; Scott ve Anderson, 1992; Uzal ve ark., 2000).

Oral papillomalara köpeklere yaygın, kedi, at, sığır, keçi ve koyunlarda ise nadir olarak rastlanıldığı bildirilmektedir (Akın ve Yücel, 1976; Moulton, 1978; Arıkan ve ark., 1993; Hayward ve ark., 1993; Oakes ve ark., 1993; Ghim ve ark., 2000). En fazla yanak, dudak, dil ve diş etinden köken aldıkları görülür. Kırmızı renkte, saplı mantar ya da karnabahar görünümüne sahiptirler (Arıkan ve ark., 1993; Oakes ve ark., 1993; Alkan ve ark., 1995). Papillomlar genellikle hayvan sahibi, bakıcısı ya da veteriner hekim tarafından muayene sırasında, ağız boşluğuna veya dışarıya doğru taşmış tek ya da multiple kabartılı şişkinlikler olarak dikkati çeker. Oral papillomlu

hayvanlarda, yem ve süt almada isteksizlik, çiğneme güçlüğü, dişlerde düzensizlik, ağız kokusu, salya artışı görülür. Bunlar travmatize olduklarında yaygın kanamalara ve yüzelelerinde yer yer ülseratif ve enfekte nekrotik odaklara rastlanır. Papillomun sayısı ya da büyüklüğü arttıkça zaman zaman hayvanların dudakları, ağız kapatamayabilir. Bu tür olgularda süt ve yem alma ile çiğneme hareketleri güçlükle yapılır. Hayvanlarda sekonder enfeksiyonlar ve kaşeksi gelişir, zaman zaman da ölümler ortaya çıkar (Moulton, 1978; Akın ve Yücel, 1976; Arıkan ve ark., 1993; Oakes ve ark., 1993).

Oral tümörlerin sağaltımında; şirurjikal eksizyon, diatermi, lazer, hipertermi, radyoterapi, kriyoterapi, kemoterapi ve immunoterapi yöntemlerinden biri veya birkaçı birlikte kullanılır (Akın ve Yücel, 1976; Scott, 1992; Arıkan ve ark., 1993; Hayward ve ark., 1993; Oakes ve ark., 1993; Ghim ve ark., 2000). Oakes ve ark. (1993), oral tümörlerin sağaltımında; şirurjikal eksizyon, kriyoterapi veya radyoterapinin oldukça iyi sonuç verdiğini bildirmektedirler. Genç hayvanlarda özellikle küçük hacimli oral tümörlerin hiçbir tedavi uygulamaksızın hayvanın immunolojik direncinin artırılması ya da artmasıyla kendiliğinden regrese olabileceği, büyük hacimli olanlarda ise zaman kaybetmeden koterle uzaklaştırılmasının gerekli olduğu kaydedilmiştir (Akın ve Yücel, 1976; Arıkan ve ark., 1993; Oakes ve ark., 1993; Doymaz, 2000; Ghim ve ark., 2000).

Siklosporin, *Tolypocladium inflatum* mantarından izole edilen bir polipeptitdir (White, 1986; Furue ve ark., 1988). Organ transplantasyonunda greft atılım reaksiyonunu engelleyici immunosupresör bir ilaç olarak geliştirilmiştir (Furue ve ark., 1988; Seibel ve ark., 1989). Siklosporin yardımcı T lenfositlerin ve T hücre büyüme faktörü olarak bilinen interleukin 2'nin aktivasyonunu ve proliferasyonunu selektif bir şekilde inhibe eder. Keratinosit ve fibroblastlar ile hemapoetik ve nonhemapoetik doku tümörlerinde hücre proliferasyonunu inhibe etme özelliğine sahiptir (White, 1986; Furue ve ark., 1988; Seibel ve ark., 1989; İzci ve ark., 2001). Bu belirtilen etkilerinin oluşabilmesi için, siklofilin adı verilen intrastoplazmik bağlayıcı bir reseptöre ihtiyaç vardır. Bu reseptörün yardımcı T lenfositlerde ve çeşitli dokuların tümör hücrelerinde yoğun şekilde bulunduğu bildirilmektedir (White, 1986; Furue ve ark., 1988).

Siklosporin, son yıllarda beşeri hekimlikte ve veteriner sahada otoimmün kökenli ve kronik seyirli atipik dermatitis (Seibel ve ark., 1989), epidermal hipertrofi, hemapoietik ve nonhemapoietik doku tümörleri (Furue ve ark., 1988), ensefalitis, uveitis (White, 1986), keratokonjunktivitis sikka (İzci ve ark., 2001), otoimmün kökenli artrit (White, 1986;), anal furunkulus (Griffiths ve ark., 1999), perianal fistül (Mathews ve ark., 1997) ve epidermal hiperproliferasyonla karakterize psoriasis (Furue ve ark., 1988) gibi hastalık ya da sendromların sağaltımında kullanılmaktadır. Yüksek dozlarda ve uzun süreli siklosporin kullanımında ise; nefrotoksikozis, hepatotoksikozis gastro-intestinal irritasyon (White, 1986; Seibel ve ark., 1989), lenfoma, yaygın deri papillomları, aşırı kil ve tüy oluşumları ile sekonder enfeksiyonların gelişebileceği bildirilmiştir (White, 1986; Seibel ve ark., 1989; Mathews ve ark., 1997).

Bu çalışma Türkiye'de kuzularda ilk defa karşılaşılan oral papillomatozisin, siklosporin ile tedavisinin yanı sıra klinik ve histopatolojik olarak değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır.

Materyal ve Metot

S.Ü. Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı Kliniğine ağız boşluğundaki üremeler nedeniyle süt ve yemini alamıyor şikayeti ile getirilen, 3 farklı sürüye ait, yaşları 1-3 ay arasında değişen, farklı cinsiyetteki 17 adet akkaraman ırkı kuzu, çalışma materyalini oluşturdu. Klinik muayene ile oral tümör tanısı konulduktan sonra, tümörün tipini ve muhtemel etiyolojisini belirlemek için kan ve biyopsi örnekleri alındı. Tedavinin 5. günü ölen bir kuzunun sistemik nekropsisi yapıldı. Bu kuzunun akciğer dokusu ve diş etindeki tümöral üremelerden de biyopsi örnekleri alındı. Biyopsi örnekleri %10'luk tamponlu formalinde tespit edildikten sonra, rutin laboratuvar metotları ile hazırlanan parafin

bloklarından 5 mikron kalınlığında kesitler alınarak Hematoksilin-Eozin (H.E.) ile boyandı ve ışık mikroskopunda değerlendirildi.

Kuzulardan iki tanesi hospitalize edilerek, takibe alındı. Hasta sahiplerine, laboratuvar incelemeleri sonuçlanana kadar kuzuların sürüden ayrı bir yerde barındırılması ve biberonla beslenmesi tavsiye edildi.

Sağaltım amacıyla 5 mg/kg dozunda Siklosporin (Sandimum Neoral, 100 mg/ml, Sandoz) oral yolla 5 gün verildi. Kuzular; 30 gün süreyle sağaltım sonrası gelişebilecek komplikasyonlar, tümörlerin regresyon süreleri ve sonuçları yönünden takip edildi. Tümörlerin belirgin olarak regrese olmaya başladığı günlerde yeniden biyopsi ve kan örnekleri alındı.

Bulgular

Kuzuların ağız açılarak yapılan klinik muayenede; papillomların çoğunlukla alt çenede dudakların iç yüzü ve diş etlerinden köken alan, farklı büyüklük ve hacimde, koyu kırmızı renkte, saplı, karnabahar görünümünde olduğu dikkati çekti (Şekil 1). Mandibular incisiv süt dişlerinde düzensizlik görüldü ve ağız kokusu (halitiosis) hissedildi. Palpasyonda incisiv dişlerin sallandığı ve biopsi işlemi sırasında yaygın kanamaların olduğu gözlemlendi. Tümör kitlesinin büyük olduğu durumlarda, dudakların ağız kapatamadığı ve tümörün üst kısımlarında ülserlerin şekillendiği görüldü. Yapılan klinik muayenelerde; 2 olguda 9. gün, 8 olguda 11. gün ve 6 olguda 14. gün sonunda papillom yüzeylerinin elastik yapıda koyu kırmızı-kahve renginde kabuklu bir görünüm aldığı ve büyüklüklerinde belirgin bir azalmanın olduğu dikkati çekti (Şekil 2). Papillomların, büyüklükleriyle orantılı olarak 18 ile 23 gün arasında değişen sürelerde, yerlerinde kırmızı lekeler bırakarak tamamen regrese oldukları belirlendi (Şekil 3). Klinikte takibi yapılan kuzulardan bir tanesi tedavinin 5. günü öldü. Yapılan nekropside akciğerin kranial loblarında koyu kırmızı-gri renkte konsolide sahalar görüldü. Bu bölgelerin kesit yüzlerinde, bronşlarda irinli ve mukoid karakterli yapışkan bir eksudat gözlemlendi.

Kuzuların biyopsi örneklerinin mikroskopik incelemelerinde; çok katlı yassı epitel tabakasında stratum spinosum hücrelerinde aşırı bir artış sonucu belirgin bir kalınlaşmayla birlikte bağ dokuya doğru parmak şeklinde uzantılar belirlendi. Üreyen epitelin üst kısımlarında ise ince bir tabaka şeklinde parakeratöz dikkati çekti. Bağ dokuda, özellikle de damarlar çevresinde, yer yer yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu gözlemlendi. (Şekil 4) Kuzulardan, regresyonun başladığı günlerde alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemelerinde; çok katlı yassı epiteldeki papiller uzantıların oldukça küçüldüğü, epitelin üst katının ise nekroze ve deskuame olarak, epitel tabakası kalınlığının normale yaklaştığı gözlemlendi. Ayrıca subepitelyal bağ dokudaki mononükleer hücre infiltrasyonunun kay-



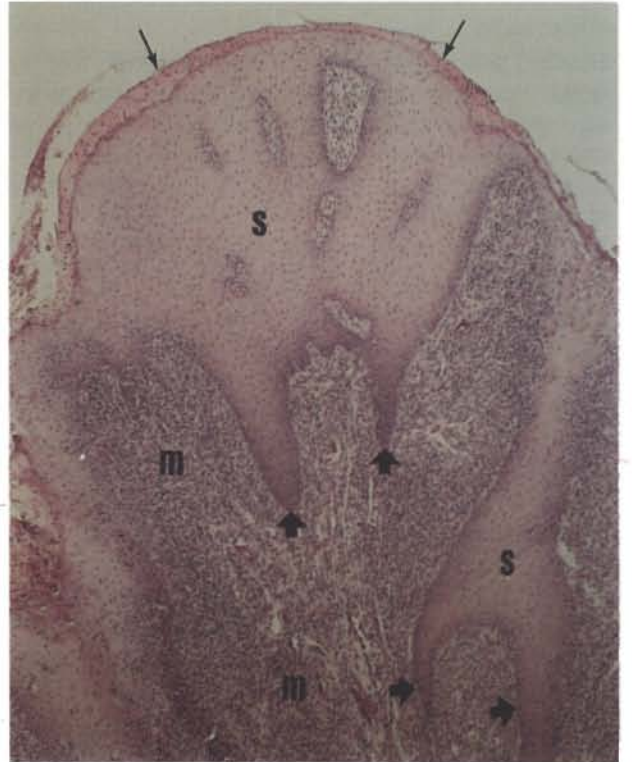
Şekil 1. Oral papillomatozisli bir kuzunun tedaviden önceki klinik görünümü.



Şekil 2. Aynı kuzunun tedavinin 11. günündeki klinik görünümü.



Şekil 3. Aynı kuzunun 23. günündeki klinik görünümü.



Şekil 4. Tedaviden önceki oral papillomatozisin mikroskopik görünümü. Stratum spinozum hücrelerinde aşırı bir artış (s), bağ dokuya doğru papiller uzantılar (kalın oklar), üstte ince bir parakeratöz tabakası (ince oklar), bağ dokuda yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu (m). H.E.x60



Şekil 5. Tedavinin 11. günündeki mikroskopik görünüm. Normal seviyesine kadar incelmış spinosum katmanı (s), üst tarafta parakeratotik ve deskuame olan epitel tabakası (ince oklar), bazal katmanda belirgin bir düzleşme (kalın oklar) ve bağ dokudaki mononükleer hücre infiltrasyonunun ortadan kalkması. H.E.x60.

bolduğu dikkati çekti (Şekil 5). Ölen kuzunun akciğer dokusunun mikroskopik incelemesinde; alveol, bronşiyol ve bronş epitelinde şiddetli dejenerasyon ve deskuamasyon ile lümenlerinde yoğun nötrofil granülosit birikimiyle karakterize kataral bronkopnömoni tablosu saptandı.

Tartışma ve Sonuç

Ruminantlarda oral papillomlara, nadir olarak rastlanılmaktadır (Akın ve Yücel, 1976; Moulton, 1978). Akın ve Yücel (1976), melez bir ineğin mandibular incisiv dişleri önünde, saplı görünümde ve histopatolojik olarak papillom karakterinde olduğu kaydedilen bir epulis vakası bildirmişlerdir. Yapılabilen literatür taramalarında, kuzularda oral papillomlara ilişkin bir kayıda rastlanılmamıştır. Bu nedenle söz konusu olguların yayınlanmasının uygun olacağı kanaatine varılmıştır.

Bazı araştırmacılar (Scott ve Anderson, 1992; Hayward ve ark., 1993; Doymaz, 2000; Ghim ve ark., 2000; Uzal ve ark., 2000), papillomatosisi; hayvanlara direkt veya indirekt temas yoluyla bulaşabilen viral bir enfeksiyon olarak tanımlamaktadırlar. Çalışmada, aynı sürüde birden fazla kuzuda oral papillomun gelişmiş olması, etiyojisinde konakçıya özgü papova virüsünün rol oynayabileceği görüşünü (Scott ve Anderson, 1992; Doymaz, 2000; Ghim ve ark., 2000; Uzal ve ark., 2000) aklı getirmektedir.

Oral papillomatosisin daha çok genç hayvanlarda ve özellikle de köpek yavrularında görüldüğü bil-

dirilmektedir (Arıkan ve ark., 1993; Doymaz, 2000; Ghim ve ark., 2000). Araştırmada oral papillom tanısı konan kuzuların 1-3 ay arasında bir yaş dağılımı göstermesi ve aynı sürüdeki yaşlı hayvanların etkilenmemiş olması, genç hayvanların oral papillomatosis'e daha duyarlı olduğunu düşündürmektedir.

Organizmanın immun sistemi ile tümör gelişimi arasında yakın bir ilişki vardır. İmmun sistemin aşırı uyarılması (Arıkan ve ark., 1993) ya da baskılanması (Seibel ve ark., 1989) tümör oluşumuna neden olabileceği gibi, gelişmiş bir tümörün regrese olmasını da sağlayabilmektedir (Alkan ve ark., 1995; Doymaz, 2000). Köpeklerin ağız boşluğu ve çevresindeki papillomların sağaltım amacıyla, Alkan ve ark. (1995), immunomodülatör bir ilaç olan levamizolu 5 mg/kg dozunda, oral yolla kullanmışlar ve klinik olarak iyi sonuçlar aldıklarını bildirmişlerdir. Buna karşın Arıkan ve ark. (1993) ise, levamizolun köpeklerin oral papillomlarında regresyon oluşturmadığı gibi, papillomların daha da çoğalmasına neden olduğunu rapor etmişlerdir. Seibel ve ark. (1989), immunosupressif bir ilaç olan siklosporinin; köpeklere 18 hafta süreyle 30 mg/kg dozunda oral yolla uygulanmasıyla yaygın deri papillomlarının geliştiğini gözlemlemişlerdir. Araştırmada ise cyclosporinin 5 mg/kg dozunda 5 gün süreyle oral olarak uygulanmasıyla oral papillomların ortalama 11. günden itibaren regrese olmaya başladığı ve 18 ile 23 gün arasında tamamen regrese olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar oral papillomların sağaltım seçeneklerinin

birbirlerine karşı hem avantaj hem de dezavantajlarının olduğunu göstermektedir. Bu durum immunomodülatör ve immunosupresör ilaçların doz ve uygulama süreleri ile çalışmalarda kullanılan hayvanların tür ve yaşlarındaki farklılıklardan kaynaklanmış olabilir.

Çalışmada papillomlardaki belirgin regresyonun klinik olarak fark edildiği günlerde alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemelerinde; çok katlı yassı epitel hücrelerinin bağ dokuya doğru parmak şeklindeki uzantılarının oldukça azaldığı ve kalınlaşan epitel tabakasının da belirgin derecede incelmeye başladığı gözlemlendi. Epitel tabakasındaki bu incelmede ayrıca, epitelin üst katının keratinize ve nekroze olarak dökülmesinin de bir dereceye kadar yardımcı olabileceği düşünüldü. White (1986) ve Furue ve ark. (1988), siklosporin'in, yardımcı T lenfositlerin ve tümör hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiğini bildirmişler ve ilacın bu etkisini muhtemelen hücrelerin DNA sentezini bozarak oluşturduğunu ileri sürmüşlerdir. Sunulan çalışmada da siklosporinin benzer bir mekanizma ile, tümör hücrelerinin proliferasyonunu engellemiş olabileceği düşünülmüştür.

Araştırmada, tedavinin 5. günü ölen kuzunun yapılan nekropsisinde yaygın bir bronkopneumoni tablosuyla karşılaşılması, siklosporinin immunosupressif etkisine bağlı olarak sekonder enfeksiyonların gelişebileceğini bildiren literatür bilgilere (White, 1986; Seibel ve ark., 1989) uygunluk göstermektedir. Diğer 16 adet kuzuda herhangi bir klinik komplikasyonla karşılaşılması.

Sonuç olarak, sağlam doku ve hücreler üzerine nonsitotoksik etkili siklosporinin, 5 mg/kg oral dozunda, kuzulardaki oral papillomların regresyonunda etkili olduğu söylenebilir. Sekonder enfeksiyonların önlenmesi bakımından siklosporin ile birlikte geniş spektrumlu bir antibiyotiğin kullanılmasının da uygun olacağı düşünülmüştür. Ayrıca siklosporinin doz ve kullanım süreleri ile diğer hayvan türlerindeki oral papillomlarda nasıl bir etki oluşturacağını belirlenmesi ve farmakokinetik etki mekanizmasının tam olarak anlaşılabilmesi için, kontrollü ve laboratuvar destekli çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

Akın, F., Yücel, R. (1976). Bir inekte epulis olayı. Fırat Üniv. Vet. Fak. Derg. 3, 2-3, 49-52.
Alkan, Z., Sağlam, M., Kutsal, O., Baran, V., Kaya, A., Bilgili, H. (1995). Evcil karnivorların ağız boşluğu ve çevresindeki papillomatozis olgularının levamisol uygulamaları ile sağaltımı üzerine klinik gözlemler. Bülentif, Veteriner Bülten, 5, 5-6.

Ankan, N., Özer, K., Belge, A. (1993). Köpeklerde oral papilloma. Y.Y.Ü. Vet. Fak. Derg. 4, 1-2, 229-236.

Deveci, H., Bulut, S., Çifçi, K. (1987). Bir düvede papillomatozis vakası. Elazığ Bölgesi Veteriner Hekimler Odası Dergisi, 2, 2-3, 5-8.

Doymaz, M.Z. (2000). Medikal Viroloji. Sayfa No: 1-606. Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti., İstanbul.

Furue, M., Gaspari, A.A., Katz, S. I. (1988). The effect of cyclosporine A on epidermal cells. II. Cyclosporine A inhibits proliferation of normal and transformed keratinocytes. J. Invest Dermatol, 90, 796-800.

Ghim, S., Newsome, J., Bell, J., Sundberg, J.P., Schegel, R., Jenson, A.B. (2000). Spontaneously regressing oral papillomas induce systemic antibodies that neutralize canine oral papillomavirus. Experimental and Molecular Pathology, 68, 147-151.

Griffiths, L.G., Sullivan, M., Borland, W.W. (1999). Cyclosporine as the sole treatment for anal frunculosis: Preliminary results. Journal of Small Animal Practice, 40, 569-572.

Hayward, M.L.R., Baird, P.J., Meischke, H.R.C. (1993). Filiform viral squamous papillomas on sheep. Veterinary Record, 132, 86-88.

İzci, C., Çelik, İ., Alkan, F. (2001). Köpeklerde gözyaşı sekresyonunun eksikliğinde %2'lik siklosporinin lokal kullanımının klinik ve immunosupresif etkisinin değerlendirilmesi. TÜBİTAK, Proje No: VHAG-1463.

Mathews, K.A., Sukhiani, H.R. (1997). Randomized controlled trial of cyclosporine for treatment of perianal fistulas in dogs. J. Am.Vet.Med.Assoc., 211, 1249-1253.

Moulton, J.E. (1978). Tumors in Domestic Animals. Page No:1-465. University of California Press. California.

Norval, M., Michie, R.J., Apps, V.M. (1985). Rumen papillomas in rumen. Veterinary Microbiology, 10, 219-229.

Oakes, M.G., Hedlund, C.S., Lewis, D.D., Hasgood, G. (1993). Canine oral neoplasia. The Compendium Continuing Education, 15, 1, 15-29.

Scott, D.W., Anderson, W.I. (1992). Bovine cutaneous neoplasms: Literature review and retrospective analysis of 62 cases (1978 to 1990). The Compendium Continuing Education, 14, 10, 1405-1416.

Seibel, W., Sundberg, J.P., Lesko, L.J., Sauk, J.J., McCleary, L.B., Hassell, T.M. (1989). Cutaneous papillomatous hyperplasia in cyclosporine-A treated beagles. J.Invest Dermatol, 93, 224-230.

Uzal, A.F., Latorraca, A., Ghoddusi, M., Horn, M., Adamson, M., Kelly, R.W., Schenkel, R. (2000). An Apparent outbreak of cutaneous papillomatosis in merino sheep in patagonia, Argentina. Veterinary Research Communications, 24, 197-202.

White, J.V. (1986). Cyclosporine: Prototype of a T-cell selective immunosuppressant. JAVMA, 189, 5, 566-570.