

Bir Köpekte İmmun İlişkili Hemolitik Anemi ve Trombositopenin Vincristine ile Tedavisi

Sezgin ŞENTÜRK* Mutlu TEMİZEL**

Geliş Tarihi: 08.06.2001

Özet: Bu olgu aşı uygulamasını takiben şekillendiği düşünülen immün ilişkili hemolitik anemi (IHA) ve trombositopeninin (ITP) vincristine ile sağaltımını irdelemek amacıyla değerlendirildi. Olguyu Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları kliniğine kusma ve karın altında morarma şikayeti ile getirilen 5 yaşlı, dişi Terrier ırkı köpek oluşturdu. Yapılan klinik muayenede mukozalarda solgunluk, ekstremitelerde ve abdomende peteşi ve ekimoz, laboratuvar muayenelerinde de mikrositik bir anemi, yüksek MCHC değeri ve trombositopeni belirlenmiş olup kan frotisinin mikroskopik muayenesinde sferosit saptandı. Lam aglütinasyon testinde ise aglütinasyon pozitifliği.

Klinik ve laboratuvar bulguları doğrultusunda immün-hemolitik anemi ve trombositopeni tanısı konulan hastada, tedavinin birinci günü prednisolon (2mg/kg i.v.), ranitidin (2,5mg/kg i.v.) ve sucralfate (200 mg P.O.) uygulandı. Tedavinin 3. gününde klinik bulgular ve laboratuvar bulguları kötüye gittiği için hastaya kan nakli yapıldı ve vincristine (0.025 mg/kg, i.v., haftada bir kez 3 doz) tedavisine başlandı.

Bu tedaviyi takiben 3. ve 9. günde klinik ve laboratuvar bulgularında önemli bir düzelme belirlenmiş, 21. günde de olgunun tamamen normale döndüğü gözlenmiştir.

Sonuç olarak aşı uygulamasını takiben şekillendiği düşünülen immün hemolitik anemi ve trombositopenilerde prednisolona yanıt alınamayan durumlarda vincristine ile tedavide başarılı sonuçlar alınabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: İmmun ilişkili hemolitik anemi, Trombositopeni, Köpek, Vincristine

Treatment of Immune-mediated Hemolytic Anemia and Thrombocytopenia with Vincristine in a Dog

Summary: This case was evaluated to discuss the effects of vincristine in the treatment of immune-mediated hemolytic anemia (IHA) and immune thrombocytopenia (ITP) which might be caused by vaccination.

A 5 years old, female terrier was presented to the Clinics of Internal Medicine, University of Uludağ with the history of vomiting and scattered discoloured areas on the abdomen. Pale mucous membranes, petechia and echymosis on the abdomen were observed clinically. Macrocytic anemia, high MCHC value, thrombocytopenia and spherocytes were determined on the laboratory examination. Also lam agglutination test was positive.

Immune - mediated hemolytic anemia and immune thrombocytopenia was diagnosed based on the clinical and laboratory examination and prednisolone (2mg/kg, i.v.), ranitidine (2,5mg/kg, i.v.) and sucralfate (200mg, P.O.) were administered on the first day.

Because of deterioration, blood transfusion and vincristine therapy (0.025 mg/kg, i.v., once weekly for 3 weeks) were administered for 3 days after initial treatment. On the 3rd and 9th days following the therapy, clinical signs and laboratory results were improved significantly. On the 21st day the dog was completely recovered.

As a result, it was concluded that vaccination-induced IHA and ITP can be effectively treated with vincristine in the prednisolone resistant cases.

Key Words: Immune - mediated hemolytic anemia, Thrombocytopenia, Dog, Vincristine

* Dr. U.Ü. Vet Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

** Vet. Hekim Doktora Öğr. U.Ü. Vet Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

Giriş

İmmun ilişkili hemolitik anemi köpeklerin en yaygın hemolitik hastalık nedenlerinden birini oluşturur^{11,14}. Hemoliz, intravasküler veya makrofajlar tarafından ekstravasküler olarak meydana gelir^{4,11,28,29}.

Etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte enfeksiyöz etkenlerin, ilaçlar ve genetik predispozisyon veya otoimmün mekanizmaların sorumlu oldukları düşünülmektedir¹¹. İmmun ilişkili anemi ve trombositopeni genelde orta yaş köpeklerde özellikle Alman ve İngiliz çoban köpeği, Cocker spaniel, Poodle ırkı köpeklerde görülmektedir^{11,14}.

Eritrosit ve trombositlere karşı immün ilişkili hastalıklarda primer veya sekonder bir yol izlenir^{11,14,28,29}. Sekonder immün ilişkili aneminin veya trombositopeninin nedenleri paraziter, bakteriyel, fungal, viral veya riketsiyal olabileceği gibi neoplazilerin veya ilaçların da bu olayı oluşturabileceği bildirilmektedir¹⁴. Hemolitik anemiler eritrositlerin yaşam sürelerinin belirgin olarak azalması ile karakterizedir. İnvasküler hemoliz akut ve per akut dönemde daha sık meydana gelirken, ekstravasküler hemoliz kronik formda daha belirgindir¹¹. Eritrositlerin yıkılma-ması antikör veya komplement ilişkili tip II immün reaksiyonu sonucu oluşur^{11,14}. Komplement sistem ve fagositik hücreler eritrositlerin yıkılmasına katkıda bulunur. Antikörler komplement sistemin ilk komplementi ile birlikte veya fagositik hücrelerin yüzeyindeki Fc reseptörleri ile reaksiyona girmek için Fc bölgesinden ayrılıp Fab bölgesi ile birlikte eritrositlerin yüzeylerinde yapışırlar. Bu pozisyonda antikör eliminasyon için belirleyici rol oynar^{11,30}. Daha sonra duyarlı hale gelen eritrositler ya fagositik ataklarla yada komplement ilişkili liysis ile yıkılırlar^{11,14,30}. Ayrıca makrofajlar eritrosit membranlarının ve sitoplazmanın bir kısmını fagosite etmeleri sonucu sferositler meydana gelir^{14,30}.

İmmun ilişkili trombositopeninin mekanizması immün ilişkili anemiye benzerlik gösterir. Trombositlere bağlanan antikörler sonucu trombositlerde yıkılma meydana gelir veya makrofajlar tarafından karaciğer ve dalakta fagosite edilirler. Buna bağlı olarak trombositopeni olduğu ifade edilmektedir^{14,28}.

Klinik bulguları genellikle mukozalarda solgunluk, hepatomegali, splenomegali, peteşi,

lenfadenopati, taşikardi, letharji, depresyon, sarılık ve halsizlik oluşturmaktadır^{11,14,15,23,30}. Hemo-liz meydana geldiğinde anemi çok hızlı şekillenmekte, hemolizin şiddetine paralel olarak ateş ve sarılık meydana gelebilmektedir. İnvasküler hemoliz ile ilişkili olan hemoglobinüri yaygın değildir^{11,14,17}.

En yaygın hematolojik bulgular ortadan şiddetliye kadar değişen anemi, belirgin bir retikulositozis, sferositozis, hiperbilirubinemi ve pozitif aglütinasyon oluşturur^{4,11,28-30}.

İmmun-hemolitik anemilerde sferositlerin gözlenmesi ve immün ilişkili aglütinasyonun pozitif olması tanı için yeterli olmaktadır. Pozitif Coomb's testi tanıyı destekleyen bir yaklaşımdır. Fakat sferositlerin bulunması, aglütinasyonun pozitif olması tanı için Coomb's testinin gerekliliğini ortadan kaldırır^{11,14,27,29,30}. Eğer retikulosit yanıt varsa kemik iliği muayenesini yapmanın zorunlu olmadığı bildirilmektedir¹¹.

İmmun hemolitik anemi ve trombositopeninin tedavisinde amaç; eritrofagositosisin ve trombofagositosisin supresyonunun yanında destekleyici tedavi ve çok şiddetli durumlarda kan transfüzyonu olmalıdır^{11,19,21,30}. Tedavide immu-nosuprasif ilaçlardan kortikosteroidler uygulanmakta, bu amaçla en çok prednisone (1–2mg/kg) kullanılmaktadır. Kortikosteroidler ile birlikte azothioiprinei (2mg/kg) daha etkili olduğu bildirilmektedir^{1,6,11,24,27,28}. Cyclophosphamide, cyclosporine, danazol, chlorambucil, methotrexate ve vincristine gibi ilaçlar immunosuprasif amaçla kullanılabilirliği belirtilmektedir^{1,4,7,11,12,16,21,22,25}. İmmun ilişkili hemolitik anemi ve trombositopeni vakalarında splenektominin de yararlı olabileceği vurgulanmaktadır^{9,11,20,28}.

Rutin glikokortikoid tedavisine cevap vermeyen bu olguda aşı uygulamasını takiben şekillendiği düşünülen immün ilişkili hemolitik anemi (IHA) ve trombositopeninin (ITP) vincristine ile sağaltımını irdelemek amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Olgumuzu U.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları kliniğine getirilen 5 yaşlı, dişi terrier ırkı köpek oluşturdu.

Köpeğin rutin klinik muayenesini takiben bazı biokimyasal ve rutin hemogram için

serumluk ve EDTA'lı tüplere kan örnekleri alındı. Rutin hemogramda total lökosit, formül lökosit, hematokrit, hemoglobin, eritrosit indeksleri (MCV, MCHC) ve trombosit değerlerine kan sayım cihazı (serono Diagnostic) ile bakıldı. Sero-biokimyasal parametrelerden ise üre, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT) değerleri Reflatron ile değerlendirildi. Eritrositlerin morfolojik yapılarını incelemek için froti çekilip May-Grünwald-Giemsa ile boyandıktan sonra mikroskopik olarak değerlendirildi²⁹. Sferosit sayıları literatürde²⁹ belirtilen şekilde derecelendirildi. Ayrıca alınan kan örneği 5 dakika buzdolabında bekletildikten sonra lam aglütinasyon testi yapıldı. Meydana gelen aglütinasyonu rouleaux formosyonundan ayırt etmek için kan örneğini 1:1 oranında izotonik sodyum klorür solusyonu ile dilüe edildi^{14,29}. Olgunun 5 MHz lineer prop kullanılarak tüm batın ultrasonu incelendi. Ayırıcı tanıda leptospirozis, babesiozis ve ehrlichiosis göz önünde bulunduruldu.

Tedaviye prednisolon (2 mg/kg, i.v., günde iki kez Prednisolone[®]), ranitidine (2.5 mg/kg i.v. Ranitab[®], Deva) ve sucralfate (200 mg p.o, günde iki kez, Antepsin[®], Bilim) ile başlandı. Tedavinin 3. gününde prednisolon yerine vincristine (0.025 mg/kg, i.v. haftada bir kez üç doz, vincristine[®], Anonim) uygulandı¹. Aynı gün kan nakli yapıldı¹⁸.

Verilecek olan toplam kan tranfüzyonu miktarı Şu formülle hesaplanabilir^{11,18}.

Gerekli olan miktar:

$$\text{Vucut Ağırlığı (kg)} \times 90x \left(\frac{\text{istenilen Hct} - \text{ölçülen Hct}}{\text{Vericinin Hct}} \right)$$

Bulgular

Anemnezde, 3 hafta önce olguya (Distemper, Parvo, Adenovirus Tip 2, Parainfluenza modifiye canlı virüs ve leptospira canicola, icterohaemorrhagiae bakterin) karma aşı uygulandığı ve 3-4 gündür halsizlik, ekstremitelerinde ve karın altında kızarıklık bölgeler, kusma ve iştahsızlık şikayetleri belirtilmiştir.

Yapılan klinik muayenede yüksek ateş (40.2°C), mukoza ve konjunktivalarda şiddetli solgunluk, hafif düzeyde hemoglobinüri, abdominal bölge ve ekstremitelerde peteşi ve ekimozlar gözlemlendi. Rutin laboratuvar muayenelerinde ise nötrofilik karakterde lökositozis, makrositik bir anemi, yüksek MCHC değeri, trombositopeni

saptandı. Bu laboratuvar bulguları yanında üre (84.3mg/dl), kreatinin (1.28mg/dl) ve ALT (28.2 IU/l) değerleri belirlendi (Tablo). Ayrıca kan frotisinin muayenesinde mikroskopik sahada (1000x) 55 adet (++++) sferosit ve lam aglütinasyon testinde otoaglütinasyon kross reaksiyonu saptandı. Hazırlanan froti Babesia canis yönünden de değerlendirildi. Fakat eritrositlerde etken görülmedi. Batın ultrasonunda hafif düzeyde hepatosplenomegali gözlemlendi.

Köpeklerde karaciğere spesifik olan ALT enzimi normal sınırlar içinde bulunması ve ikterusun olmamasıyla leptosprozisi, normositik-normokromik, nonrejaneratif anemi bulunmaması ile ehrlichiosis elemine edildi. Klinik bulguların yanında, makrositik anemi ve trombositopeni bulunması immun ilişkili anemi ve trombositopeniyi düşündürmüştür. Tanıyı kesinleştirmek için yapılan otoaglütinasyon testinin kross reaksiyon vermesi ve +++ düzeyinde sferosit bulunması şüpheyi doğrulamıştır. Tedavinin birinci günü olguya prednisolone 2 mg/kg i.v., ranitidine 2.5 mg/kg i.v. ve sucralfate 200 mg p.o uygulanmıştır. Tedavinin 3. gününde klinik görünüm ve laboratuvar bulguları daha kötüye gittiği belirlenmiş (Tablo), prednisolon tedavisi yerine damar içi yolla 0.025 mg/kg dozda haftada bir kez üç haftalık periyod boyunca vincristin uygulanmıştır. Ayrıca üçüncü gün hematokrit değerinin %18'in altına düştüğü dikkate alınarak kan nakli yapılmıştır. Bu tedaviyi takip eden 3. ve 9. günde klinik ve laboratuvar bulgularında önemli bir düzelme belirlenmiştir. Daha sonraki günlerde gerek klinik gerekse laboratuvar sonuçlarında düzelme devam etmiş ve ikinci tedaviyi takip eden 21. günde olgu normale dönmüştür (Tablo I).

Tablo I. Olguya ait tedavi öncesi ve sonrası hematolojik ve biyokimyasal parametreler.

Table I. Haematologic and biochemical findings, after and before treatment of the case.

Parametreler	Normal değerler*	1. GÜN	3. GÜN	6. GÜN	12. GÜN	21. GÜN
W.B.CX10 ³ /ul	6-17	35.1	36.7	4.4	8.2	8.8
R.B.CX10 ⁹ /ul	5.5-8.5	2.9	2.04	4.66	5.14	7.73
N %	60-80	87	85	77	73	75
L %	10-34	12	15	22	27	23
E %	2-10	1	0	1	0	2
HCT %	37-55	19.5	17.3	32.1	35.5	47.2
Hbg g/dl	12-18	6.11	6.02	10.9	11.8	16.1
MCV fl	60-77	88	85.2	68.9	69.5	70.2

MCHC g/dl	32-36	39.0	39.4	34	33.2	32.8
PLTX10%/ul	200-500	10	3	99	177	383
ÜRE mg/dl	15-40	84.3	91.3	73.2	53.7	40.2
KREATİNİN mg/dl	0.5-1.5	1.28	2.35	1.65	0.93	1.1
ALT IU/l	8-57	28.20	34.3	41.1	47.3	44.8

*Normal Referans Değerleri⁴

Tartışma

Köpeklerin en yaygın immun ilişkili hastalıkları içerisinde yer alan immun ilişkili hemolitik anemi ve trombositopeninin¹¹, genellikle orta yaşlı ve dişi köpeklerde meydana geldiği^{11,28,30}, Cocker spaniel, poodle, Alman çoban köpeği ve İngiliz çoban köpeği ırklarının predispoze ırklar olduğu bildirilmektedir^{11,14}. Olgunun 5 yaşlı, dişi ve terrier ırkı olması belirtilen predispoze durumlara uygunluk göstermiştir.

İmmun ilişkili hemolitik anemi, eritrosit membranları yüzeylerinde antikorların bulunması sonucu eritrositlerin yıkımlanması ile karakterizedir. Antikorlar endojen eritrosit membran antijenlerine bağlanabilirler veya ilaç, aşı ya da mikroorganizmalar gibi eritrosit membranlarına yerleşen eksojen antijenlere bağlı olarak şekillenebilir²⁸. Alınan anamnez bilgileri doğrultusunda klinik şikayetler şekillenmeden 21 gün önce Distemper, Parvo, Adenovirus Tip 2, Parainfluenza modifiye canlı virüs ve leptospira canicola,-icterohaemorrhagiae bakterin karma aşı uygulandığı öğrenildi. Duval ve Giger yaptıkları bir çalışmada⁸ çeşitli ticari firmaların ürettiği canin distemper, adenovirus tip 2, leptospirosis, parainfluenza, parvovirus, rabies, coronavirus, Borde-tella spp, ve Lyme Borrelia aşularının uygulandığı köpeklerde IHA rastlamışlar ve aşı ile ilişkili olarak şekillenen IHA ilk kez klinik olarak ortaya koymuşlardır. Bunun yanında modifiye canlı paramyxovirus aşısı uygulanan bir köpekte şiddetli trombositopeni meydana geldiğini gözlenmiş ve bunun aşı ile ilişkili olabileceğini belirtilmiştir²⁰.

Yapılan bir çalışmada¹⁷ 42 immün ilişkili hemolitik anemi olgusunun %40'nın bahar sonu ve yaz aylarında olduğu gözlenmiş ve önemli bir mevsimsel insidans ortaya konulmuştur. Olgunun şikayetlerinin gözlemlendiği ve kliniğimize getirildiği dönemin haziran ayı olması bu insidans sonucuna paralellik göstermektedir.

İmmun ilişkili hemolitik aneminin klinik bulgular değişken olmakla birlikte sarılık, hepatomegali, splenomegali, peteşi, lenfadenopati, taşikardi, letharji, depresyon gibi bulgular en çok görülen klinik görünümü oluşturduğu bildirilmektedir^{11,14,23,28,30}.

Köpeklerde intravasküler hemoliz ile ilişkili olan hemoglobürinin yaygın olmadığı, ancak çok şiddetli intravasküler hemo-liz meydana geldiğinde açığa çıkan hemoglobin miktarının heptaglobinin kapasitesini aştığı durumlarda gözlenebileceği bildirilmektedir^{4,11,14,17,29}. Bunun yanında şiddetli hemoliz meydana geldiğinde aneminin çok hızlı şekillendiği, buna ilişkili olarak ateş ve sarılığın meydana gelebileceği ifade edilmektedir^{11,14,17,30}. Olgunun ilk klinik muayenesinde yüksek ateş (40.2°C), mukoza ve konjunktivalarda şiddetli solgunluk, abdominal bölge ve ekstremitelerde peteşi ve ekimozlar belirlenmiş, ayrıca hafif düzeyde hemoglobürü saptanmıştır.

Köpeklerde ekstravasküler hemolizin daha yaygın olduğu ve immün reaksiyonlar sonucu eritrositlerin başta dalak ve karaciğer olmak üzere kemikliğinde makrofajlar tarafından yıkımlandığı buna bağlı olarakda hepatomegali ve splenomegalinin gelişebileceği bildirilmektedir^{4,11,14,17,29}. Olguda yapılan batın ultrasoundunda hafif derecede hepato-splenomegali belirlenmiştir. Bu tablonun belirlenmesi olgudaki IHA'nin ekstravasküler bir hemolize mağruz kaldığını ilerleyen dönemlerde ise nispi oranda intravasküler hemolizin şekillendiğini düşündürmektedir.

Belirgin bir nötrofil ile seyreden lökositozis, immün hemolitik anemi ile birlikte immün trombositopeninin birlikte bulunduğu olgularda çok sık gözlenir^{17,27,28,30}. Gerek komplement aktivasyonu ve gerekse nötrofilik kemotaksis bu oluşumdan sorumlu tutulmaktadır¹⁴. Köpeğin ilk hematolojik muayenesinde nötrofilik tarzda belirgin bir lökositozis belirlenmiştir. Bu durum ayrıca kemik iliğinin aktif olduğunu göstermesi ve rejeneratif aneminin önemli kriterlerinden olması bakımından önemlidir^{4,29}.

İmmün hemolitik anemi ve trombositopeni olgularında karaciğer enzimlerinin artabileceği, ayrıca hemoglobürü ve tubuler hasara bağlı üreminin şekillenebileceği belirtilmektedir^{14,28,30}. Olguda kedi ve köpeklerde karaciğerin spesifik enzimi olan ALT düzeyinin tedavi öncesine göre tedavi sonrası hafif artışlar göstermekle birlikte normal sınırlar içinde olduğu belirlenmiştir. Hepatositlerin sitoplasmasında bulunan ALT enzim aktivitesinin serum normal kontraksiyonunun 2-3 katı artması ancak şiddetli bir

hepatoselüler hasarı göstereceği vurgulanmaktadır²⁹. Üre ve kreatinin değerlendirdiğimizde ise tedavi öncesi her iki parametrenin yüksek olduğu, vincristinin nefrotoksik özelliğine rağmen¹ tedavi sonrasında bu değerlerin normal sınırlara ulaştığı belirlenmiştir.

İmmun hemolitik anemilerde seferositlerin bulunması ve immün ilişkili aglutinasyonun pozitif olması tanının oluşturulmasındaki en önemli kriterleri oluşturmaktadır^{11,14,26,30}. Pozitif Coombs' testi tanıyı destekleyen bir yaklaşımdır. İmmün ilişkili hemolitik anemilerde % 60-70 oranında pozitif reaksiyon verir¹⁴. Bu nedenle şüpheli olgularda seferositlerin bulunması ve aglutinasyonun pozitif olması tanı için yeterli olacağı bildirilmektedir^{11,26,30}. Bu açıklamalar doğrultusunda anamnez, klinik ve bazı hematolojik bulguların desteği ile immün ilişkili hemolitik anemi ve trombositopeniden şüphelenilen olgunun aglutinasyon testine yoğun şekilde cross veremesi ve +++ düzeyinde seferosit bulunması tanıyı kesinleştirmiştir.

İmmün hemolitik anemi ve trombositopeni tedavisinde amaç, eritrosit ve trombositlerin mononükleer fagositosizini suprese etmektir^{5,11,21,30}. Bunu sağlamak amacıyla genellikle glukokortikoidler kullanılmaktadır^{1,6,7,11,30}. Gliko-kortikoidler Farmakolojik dozda uygulandıklarında lökosit kinetiğini, fagositik hücre fonksiyonlarını, hücre ilişkili ve humoral aktiviteyi değiştirirler. Bu farmakolojik etkileri doğrultusunda glikokortikoidlerin immün ilişkili hastalıkların tedavisinde kullanım avantajlarına sahip oldukları ifade edilmektedir^{1,6,7,24}. Tedaviye başladıktan 2-3 gün sonra özellikle hematokrit değerinde bir artışın olması gerektiği, artış sağlanmadığında daha agresif immunosupresif ilaçlar ile tedavinin değiştirilmesinin uygun olacağı belirtilmekte³⁰ ve glikokortikoidlere dirençli immün ilişkili anemi-trombositopeni olgularının olduğu bildirilmektedir^{3,6,12,16,18}. Ele alınan olguda başlangıç tedavisi olarak 2mg/kg dozunda günde iki kez prednisolone uyguladık. Tedavi sonrası 3. günde hematokrit değer başta olmak üzere, hemoglobin konsantrasyonu, eritrosit ve trombosit sayısının dahada azaldığını (Tablo I) ve klinik olarak köpeğin kötüye gittiğini belirlendi. Hematokrit değerinin kritik değere ulaşması sonucu literatüre^{11,18} uygun olarak kan transfüzyonu yapmaya karar verildi. Hematokrit değerinin yaşamı tehdit eden değere ulaştığında her hangi

bir anemik hastaya uygulandığı gibi immün ilişkili anemi hastalarında da kan transfüzyonunun yapılabileceği bildirilmektedir^{18,30}. Aynı gün hastaya damar içi yolla 0.025 mg/kg dozda haftada bir kez üç haftalık periyod boyunca vincristine^{1,22,24} uygulanmasına karar verildi. İlk vincristine uygulamasını takiben 3. günde total lökosit, nötrofil sayısında belirgin bir azalma, hematokrit değeri, hemoglobin konsantrasyonu, eritrosit ve trombosit sayısında belirgin bir artış görülmüş (Tablo I), ayrıca hayvanın genel durumunun daha iyi olduğu belirlenmiştir. Vincristine uygulanması sonucu meydana gelen belirgin bir düzelme, vincristine'nin glikokortikoidlere göre daha agresif bir şekilde humorol ve hücre ilişkili immunitiyi inhibe etmesine bağlanabilir^{1,7,10}. Vincristine'nin ayrıca megakaryosit-trombosit salınımını stimüle ettiği ve sirkülasyondaki trombositlerin yaşam süresini uzattığı, sonuç olarak trombosit sayısını arttırdığı ifade edilmektedir^{5,27}. Vincristine trombosit mikro tübüllerinin en önemli komponenti olan tübuline bağlanması sonucu trombosit yüzeyi hem antikor hemde vincristine ile kaplanmış olur. Doku makrofajları antikorla kaplı trombositleri yıkılamaya çalışırken vincristine sitotoksik dozlarda etki göstererek bu makrofajları yıkımlar^{2,7,10}. Benzer bir mekanizma eritrositler içinde geçerli olabilir. Yapılan bir çalışmada 5 idiyopatik trombositopenili köpeğe vincristine uygulanmış, bunların 4'ü tek doz uygulamayı takiben düzelmiş, diğerine ise ilave doz uygulaması gerekmiştir¹². İlk vincristine uygulaması sonrası meydana gelen belirgin bir düzelmede kan transfüzyonunda etkisi olabilir. Ancak kan transfüzyonu eritrosit ve trombosit sayısını geçici olarak artırmasına rağmen, özellikle immün trombositopenik hastalarda verici trombositlerinin yaşama süresi belirgin olarak az olduğu için transfüzyonu takiben belirli bir zaman sonra şiddetli bir trombositopeninin gelişebileceği ifade edilmektedir^{18,28}.

Vincristine nörotoksik bir ilaç olduğundan uzun süre ve yüksek dozda kullanıma bağlı periferel nöropati oluşturabilir. Ayrıca konstipasyon, paralitik ileus ve karaciğer hasarına yol açabileceği bildirilmektedir^{1,7,13}. Olguda bu yönlere bir bulguya rastlanmamıştır. Köpeklerde karaciğer için spesifik bir enzim olan ALT düzeyinde tedavi sonrası hafif artışlar belirlenmiş ama bu değerlerin normal sınırlar içerisinde kaldığı görülmüştür.

Sonuç olarak, aşı ile ilişkili olarak şekillendiği düşünülen immun hemolitik anemi -trombositopeni olgumuzda, tedaviye klasik olarak glukokortikoid (prednisolon) ile başlanılmış ancak istenilen sonuç alınamayınca haftada bir kez toplam 3 doz vincristine uygulamasına geçilmiştir. Bu tedavi sonrası olgumuz iyileşmiş ve hala sağlıklı bir şekilde hayatını sürdürdüğü öğrenilmiştir.

İmmun ilişkili anemi ve trombositopeni olgularında aşı uygulamalarına bağlı olarak şekillenebileceği göz ardı edilmemeli, anamnezde yakın zamanda aşı uygulanıp uygulanmadığı araştırılmalıdır. Ayrıca glikokortikoidlere cevap vermeyen veya bu ilaçların kontraendike olduğu immun hemolitik anemi ve trombositopeni olgularında vincristine'nin başarılı bir şekilde kullanılabilceği kanısına varılmıştır.

Kaynaklar

1. BARRAGRY, T.B.: Cancer Chemotherapy, 5. Edit., Veterinary Drug Therapy, Lea&Febiger Com. Philadelphia, 931-932 (1994).
2. BERCHTOLD P., McMILLAN R: Therapy of Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Adult. Blood 74 (7): 2309-2317, (1989).
3. BLOOM J.C., MEUNIER L.D., THIEM P.A., SELLERS T.S: Use of Danazol Treatment of Corticosteroid -Resistant Immune-mediated Thrombocytopenia in a Dog. JAVMA, 1194 (1): 76-8, (1989).
4. BUSH, B., M.: Interpretation of Laboratory Results for Small Animal Clinicians. 1st Edition, Blackwell Scientific Publications, Landon, 31, 125, 196, 216, 313, 478, 480 (1991).
5. BUSSEL J.B: Auto-Immune Thrombocytopenic Purpura. Hematol Oncol Clin North Am 4 (1): 179-191, (1990).
6. CHON L.A: Glucocorticosteroids as Immunosuppressive Agents. Semin Vet Med Surg (Small Anim) Aug; 12 (3): 150-6 (1985).
7. DIPALMA, J.R.: Antineoplastic Agents. Basic Pharmacology in Medicine 3rd edit., Ed. DIPALMA, J. R., DIGREGORIO, G.J., McGraw – Hill Publishing Comp. Singapore, 562, 563, 569, 572, (1990).
8. DUVAL D., GIGER U.: Vaccine-Associated Immune-Mediated Hemolytic Anemia in the dog. J Vet Intern Sep-Oct; 10(5): 290-5, (1996).
9. FELDMAN B.F., HANDAGAMA P., LUBERINK A.A.: Splenectomy as Adjunctive Therapy for Immune -Mediated Thrombocytopenia and Hemolytic Anemia in the dog. JAVMA, 15; 187(6): 617-9 (1985).
10. GOLDEN D.L., LANGSTON V.C.: Use Vincristine and Vinblastine in Dogs and Cats. JAVMA 193 (9): 1114-1117, (1988).
11. GOPEGUI R.R., FELDMAN B.F.: Erythrocyte Disease, Practical Small Animal Internal Medicine, 9. Edit., Ed., LEIB, M.S., MONROE W.E., W.B. SAUNDERS Com. Philadelphia., 939-941 (1997)
12. GREENE C.E., SCOGGIN J., THOMAS J.E., BARSANTI J.A.: Vincristine in the Treatment of Thrombocytopenia in Five Dogs. J Am Vet Med Assoc Jan 15; 180 (2): 140-3, (1982).
13. HAMILTON T.A., COOK J.R., BRAUND K.G., ET A.L: Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy in a Dog. JAVMA 198(4): 685-638, 1991.
14. HANECKMAN, A.L., KNAPP, D.W., REAGAN W.J.: Diagnosis of Canine Immune – Mediated Hematologic Disease. Compend. Contin. Educ. Pract. Vet., 18, 2, (1996).
15. JACKSON M.L., KURTH S.A: Immune-Mediated Hemolytic Anemia and Thrombocytopenia in the Dog: A Retrospective study of 55 Cases Diagnosed from 1969 through 1983 at the Western College of Veterinary Medicine. Can Vet J 26 (8): 255-250, (1985).
16. KELLERMAN D.L., BRUYETTE D.S.: Intravenous Human Immunoglobulin for the Treatment of Immune-Mediated Hemolytic Anemia in 13 dogs. J Vet. Intern Nov- Dec; 11 (6): 327-32, (1997).
17. KLAG A.R., GIGER U., SHOFER F.S.: Idiopathic Immune-Mediated Anemia in Dogs: 42 Cases. J Am Med Assoc Mar 1; 202 (5): 783-8, (1993).
18. KNOTTENBELT, C., MACKIN, A.: Blood Transfusions in the Dog And Cat Part: 2 Indications And Safe Administration. In Practice, 4, 191-199, (1998).
19. MANOHARAN A.: Targeted –Immunsuppression with Vincristine Infusion in the Treatment of Immune Thrombocytopenia. Aust nzt Med Aug; 21 (4): 405-7, (1991) .
20. McANULTY J.F., RUDD R.G.: Thrombocytopenia Associated with Vaccination of a Dog Modified –Live Paramyxovirus Vaccine. JAVMA Jun 1; 186 (11): 1217-9, (1985).
21. MILLER E.: Immunosuppressive Therapy in the Treatment of Immune-Mediated Disease. J Vet Intern Med 6 (4): 206-214, (1992).
22. MILLER E.: The Use of Cytotoxic Agents in the Treatment of Immune-Mediated Disease of Dogs and Cats. Semine Vet Med Surg (Smallb Anim) Aug; 12 (3): 157-60, (1997).
23. NOBLE S.J., ARMSTRONG P.J.: Bee Sting Envenomation in Immun-Mediated Hemolytic

- Anemia in Two dogs. JAVMA, Apr 1; 214 (7): 1026-7, 1021, (1999).
24. PLUMB C.D.: Veterinary Drug Handbook, 3. Edit., Worldwide Print Distribution., 747-749 (1999).
25. REIMER M.E., TROY G.C., WARNICK L.D.: Immune Mediated Hemolytic Anemia: 70 Cases (1988-1996). J Am Anim Hosp Assoc Sep -Oct; 35 (5): 384-91, (1999).
26. SCOTT-MONCCRIEFF, J.C., REAGAN, W.J., SNYDER, P.W., GLICKMAN, L.T.: Intravenous Administration of Human Immunoglobulin in Dogs with Immune Mediated Hemolytic Anemia. J Am Vet Med Assoc Jun 1; 210 (11): 1623-7, (1997).
27. THOMASON K.J., FELDMAN B.F.: Immune Mediated Thrombocytopenia: Diagnosis and Treatment. Compend. Contin. Educ. Prac. Vet. 7 (7): 569-576, (1985).
28. THOMPSON, J.P.: Immunologic Disease, Textbook of Veterinary Internal Medicine, 3. Editon, Editor. ETTINGER S.J., W.B. SAUNDERS Com. Philadelphia, 2301-2303 (1989).
29. TURGUT, K.; Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis., 2. Baskı, Bahçıvanlar Basımevi San. Aş. 17-78, 206-211, 615, 617, 618, Konya, (2000).
30. WEISER M.G.: Diseases of Blood Cells, Lymph Nodes And Spleen; Textbook of Veterinary Internal Medicine, 4.Ed., ETTINGER S.J., FELDMAN E.C., W.B SAUNDERS Com. Philadelphia., 1879-1882 (1995).