



RESEARCH ARTICLE

Vinkristin sülfat ile tedavi edilen transmissible venereal tümörlü köpeklerin serum vasküler endotelial büyüme faktörü seviyeleri

Esra Kocabaş^{1*}, Özkan Duru², Hasan Ceyhun Macun¹

¹Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye
²Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

Geliş: 12.02.2021, Kabul: 20.05.2021
*esrakocabas95@gmail.com

Serum vascular endothelial growth factor levels in bitches with canine transmissible venereal tumors treated with vincristine sulphate

Eurasian J Vet Sci, 2021, 37, 2, 130-136
DOI: 10.15312/EurasianJVetSci.2021.335

Öz

Amaç: Sunulan çalışmada tümör anjiyogenezisinde önemli bir faktör olan vasküler endotelial büyüme faktörü'nün (VEGF) transmissible venereal tümör'lü (TVT) köpeklerde serum konsantrasyonlarını belirlemek ve vinkristin sülfat ile tedavide bu faktörün seyrini değerlendirmek amaçlanmıştır. Diğer taraftan VEGF seviyesi ile vinkristin sülfat uygulama sayısı arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma materyalini; ovariohisterektomi (OHE) yapılmamış, TVT tanısı konulmuş kangal ve kangal melezi 12 dişi köpek (çalışma grubu), OHE yapılmamış kangal ve kangal melezi sağlıklı 12 dişi köpek (kontrol grubu) oluşturdu. Çalışma grubuna alınan 12 köpekten her tedavi öncesi ve tedavi bittikten 1 hafta sonra kan alındı. Kontrol grubunda yer alan köpeklerden bir kez kan alındı.

Bulgular: Çalışma grubunda yer alan vakaların tamamı 3-8 (4,33±1,43) vinkristin sülfat uygulamasıyla tedavi edildi. Hastaların 3'ü 3 uygulamayla, 6'sı 4 uygulamayla, 1'i 5 uygulamayla, 1'i 6 uygulamayla ve 1'i 8 uygulamayla iyileşti. Tedavi öncesi serum VEGF seviyesi ile vinkristin sülfat uygulama sayısı arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif korelasyon belirlendi (r=0,051). Çalışma grubundaki köpeklerin tedavi öncesi serum VEGF değeri ile kontrol grubundaki köpeklerin serum VEGF değerleri karşılaştırıldığında, istatistiksel bir fark tespit edilmedi (p=0,160).

Öneri: Sonuç olarak TVT'li köpeklerin serum VEGF değerinin sağlıklı köpeklere göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel bir fark olmadığı belirlendi. Tedavi öncesi serum VEGF değeri ile uygulama sayısı arasında korelasyon bulunmadı.

Anahtar kelimeler: Anjiyogenezis, köpek, tvt, vegf, vinkristin sülfat

Abstract

Aim: The present study aimed to determine the serum concentrations of vascular endothelial growth factor (VEGF), which is an important factor in tumor angiogenesis, in dogs with transmissible venereal tumor (TVT) and to evaluate the levels of this factor in treatment with vincristine sulphate. On the other hand, the relationship between VEGF level and the number of vincristine sulphate applications was investigated.

Materials and Methods: Study material is consisted of twelve Kangal Shepherds and its crossbreds without ovariohysterectomy (OHE) diagnosed with TVT (study group) and 12 healthy Kangal Shepherds and its crossbreds without OHE (control group). Blood was drawn from 12 dogs included in the study group before each treatment and one week after the end of the treatment. Blood was drawn once from the dogs in the control group.

Results: All cases in the study group were treated with 3-8 (4,33±1,43) vincristine sulphate administrations. Three of the patients recovered with 3, 6 of the dogs with 4, 1 with 5, 1 with 6 administrations and 1 with 8 weeks of administrations. In the correlation analysis that performed between the pre-treatment serum VEGF level and the number of vincristine sulphate administration, a statistically significant positive correlation was found (r = 0,051). When serum VEGF values of dogs in the study group were compared with the pre-treatment serum VEGF values of dogs in the control group, no statistical difference was found (p = 0,160).

Conclusion: As a result, although serum VEGF values of dogs with TVT were higher than healthy dogs, it was determined that there was no statistical difference. No correlation was found between pre-treatment serum VEGF value and number of applications.

Keywords: Angiogenesis, canine, tvt, vegf, vincristine sulphate



Giriş

Köpeklerin transmissible venereal tümörü (TVT); bulaşıcı venereal sarkamo, bulaşıcı lenfoma, venereal granuloma, enfeksiyöz sarkoma, Sticker's sarkom (Buragohin ve Goswami 2019), köpek kondilomu, bulaşıcı lenfoma gibi değişik isimlerle de anılmaktadır. Transmissible venereal tümörler, köpeklerin yaşam kalitesini bozan (Uçar 2016), sıklıkla dış genital organlarını etkileyen ve genellikle çiftleşmeyle bulaşan (Das ve Das 2000, Nak ve ark 2004, Park ve ark 2006, Nak ve Kaşıkçı 2013), benign retikuloendotelial tümörlerdir (Martins ve ark 2005, Buragohin ve Goswami 2019).

İrk, yaş ve cinsiyet gözetmeksizin tüm köpekler hastalığa duyarlıdır. Tümör, en sık 2-8 yaşlı köpeklerde belirlenmiştir (Das ve Das 2000, Uçmak ve ark 2019). Yalama, koklama, çizilme veya ısırma sırasında fiziksel temasla soyulan TVT hücreleri genital sisteminin yanı sıra, burun ve ağız mukozasına, rektum veya deriye aktarıldığı düşünülmektedir (Albanese ve ark 2002, Amaral ve ark 2007, Rezaei ve ark 2016, Zayos ve ark 2019, Silva-Hidalgo ve ark 2020). Metastaz; vakaların %5'inden daha azında bildirilmiştir (Das ve Das 2000), ancak bu oranın aksine Dass ve Sahay (1989) metastazı %7 olarak bildirmişlerdir. Metastaz erkek köpeklerde %16, dişi köpeklere %2 olarak bildirilmiştir (Martins ve ark 2005).

Tümörün tanısı; anamnez, kitlenin tipik görüntüsü ve lokalizasyonuna göre yapılabilir. Transmissible venereal tümör hücreleri sıklıkla, stoplazmalarında vakuoller bulunan büyük nükleus içeren ve oval veya yuvarlak histiyosit benzeri hücrelerdir (Alaçam 2015). Bu hücrelerin genellikle tek bir çekirdeği ve soluk mavi veya renksiz bir stoplazmaları bulunmaktadır. Ayrıca küçük, hafif açık intrastoplazmik vakuoller ve çok sayıda mitotik figürler içerirler (Uçar 2016).

Transmissible venereal tümörün tedavisinde en etkili ve pratik yöntem kemoterapidir (Nak ve ark 2004, Martins ve ark 2005, Nak ve Kaşıkçı 2013). Bu tedavi ile sadece primer tümör değil, metastazları da tamamen iyileşebilmektedir (Nak ve Kaşıkçı 2013). Tedavide siklofosfamid, metotreksat, vinblastin ve doksorubisin gibi antimitotik ajanlar da tercih edilmesine rağmen (Das ve Das 2000, Nak ve ark 2004), vinkristin sülfat kemoterapide en sık kullanılan ilaçtır (Nak ve ark 2004, Martins ve ark 2005, Ganguly ve ark 2013). Vinkristin sülfat 0,5-0,7 mg/m² veya 0,025 mg/kg dozda, serum fizyolojik ile dilüe edilip, intravenöz (IV) olarak yavaş infüzyon şeklinde ve haftalık olarak uygulanmalıdır (Nak ve Kaşıkçı 2013).

Tümör kitlesinin 1 mm çaptan daha fazla büyümesi için damarlaşmaya ihtiyaç vardır. Çevre dokudan kapiller ağ kurulmasında tümör hücreleri tarafından salgılanan proanjyogenik faktörler sorumludur (Taşkıran ve ark 2017). Tümör kitlesi 1-2 mm³'lük boyuta ulaştığında besin ve oksijen desteği için anjiyogenez uyarılır. Yeni damar oluşumu gerçekleş-

mediğinde ise tümör dokusu çevresindeki dokudan difüzyon ile beslenir ve en fazla 0,5-1 mm³'lük boyutlara ulaşabilir. Tümör dokusunun daha fazla büyüebilmesi için anjiyogenez şarttır (Konukoğlu ve Turhan 2005, Çelik ve Mete 2017).

Anjiyogenez faktörleri içerisinde en önemli olanı vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) dür. İlk bulunduğu vasküler endotelial permeabilite faktörü (VEPF) olarak adlandırılan bu faktör, günümüzde VEGF-A olarak anılmaktadır. VEGF; kan basıncının düzenlenmesi, gebelik, postnatal damarlaşma, yara iyileşmesi, ovulasyon, kanser, romatoid artrit, retinada yeni damarlaşma, kalp-damar hastalıkları ve sedef hastalığı da dahil olmak üzere çok sayıda patofizyolojik durumlarda önem arz etmektedir (Hicklin ve Ellis 2005, Konukoğlu ve Turhan 2005).

VEGF, tümürlü hastaların serum ve plazmasında ölçülebilmektedir. Bu faktör, aktif bir şekilde tümör dokusundan salgılanır ve çözünür şekli (VEGF₁₆₅) değerlendirilir. VEGF trombositlerde depolanır ve kanın pıhtılaşması sırasında serbest bırakılır, bu da serumda VEGF konsantrasyonunun artmasına neden olur. VEGF özellikle tümör neovaskülarizasyonuna aracılık eden, tümör büyümesini ve metastazı başlatan endotel hücrelerine etki eder (Wergin ve Hotz 2004). VEGF anjiyogenezde; nitrik oksit salınımını uyararak damar permeabilitesini, bazal membran ve matriks yıkımını artırır. Anjiyopietinler sayesinde de endotel hücrelerin farklılaşmasında ve maturasyonunda rol oynar (Demirer ve ark 2014).

VEGF etkisini gösterebilmesi için endotel hücreleri ve lenf damarları üzerinde bulunan özgün transmembran tirozinkinaz reseptörlerine bağlanması gereklidir. Bağlanma sonucu aktifleşen VEGF reseptörleri hücre içerisinde sinyal iletişi sağlayan bir dizi proteini fosforilize eder. Bu olay da ikincil habercilerin oluşmasına katkıda bulunarak endotel hücrelerin çoğalmasını ve göçünü sağlar (Demirer ve ark 2014, Gram ve ark 2015). Sunulan çalışmanın amacı, tümör anjiyogenezinde önemli bir faktör olan VEGF'nin TVT'li köpeklerde serum konsantrasyonları belirlenerek, vinkristin sülfat ile tedavide bu faktörün seyrini değerlendirmektir. Diğer taraftan VEGF seviyesi ile vinkristin sülfat uygulama sayısı arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hayvan materyali

Kliniğimize gelen OHE yapılmamış, TVT tanısı konulmuş kangal ve kangal melezi 12 dişi köpek çalışma grubunu oluştururken, OHE yapılmamış kangal ve kangal melezi sağlıklı 12 dişi köpek kontrol grubunu oluşturdu.

Çalışmaya alınan köpeklerin genel muayene bulguları (vücut sıcaklığı, solunum sayısı, kalp atım sayısı, hemogram bulgu-



ları, kitlenin lokalizasyonu ve büyüklüğü, kanama eğilimi) ve genel bilgileri (yaş, ırk, eşkal, vücut ağırlığı) (Tablo 1) kaydedildi. Hayvanların 12'sinde genital organ tutulumu gözlenirken 1 tanesinin palpebrasında da TVT saptandı. Genital organlarda tümöral kitle odağı birden fazla ve çapı 5 cm'den büyük olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Vinkristin sülfat tedavisi

Sitolojik muayenede (Giemsa Boyama) hiperkromatik görünümde, büyük çekirdekli, intra sitoplazmik vakuoller görülen köpekler TVT tanısı kondu (Özyurtlu ve ark 2008). Vinkristin sülfat tedavisine başlamadan hemen önce sağ veya sol *vena cephalica antebrachii*den kan alındı. EDTA'lı tüpe alınan kanla tam kan muayenesi yapıldı. Tam kan muayeneleri hemogram cihazında (AbacusJunior Vet5, Diatron, Macaristan) yapıldı. Antikoagülsüz serum tüpüne alınan kan ise 3000 rpm devirde 10 dakika santrifüje (M 4808 P, Elektro-mag, Türkiye) edilerek serumu çıkarıldı ve analizler yapılana kadar 1,5 ml kapaklı eppendorf tüplerinde saklandı. Haftalık vinkristin sülfat tedavilerinden hemen önce kan alma işlemi tekrarlandı. Son vinkristin sülfat tedavisinden 1 hafta sonra da kan alınarak tam kan bulguları kayıt altına alındı ve bu kanların da serumları çıkarılarak saklandı. Vinkristin sülfat (2 mg/ 2 ml I.V, Koçak Farma®), 0,025 mg/kg dozda, 250 ml izotonik sodyum klorür çözeltisi (Medifleks®, Koçak Farma) ile dilue edilip, intravenöz (IV) olarak yavaş infüzyon şeklinde (yaklaşık 30 dakika) haftalık olarak uygulandı. Vinkristin sülfat ile karıştırılan izotonik solüsyonunun infüzyonu sırasında ışığa maruz kalmaması sağlandı.

Tedavi başarısı

Sağaltıma hastalığın gözle görülebilir klinik bir belirtisi kalmayınca kadar devam edildi. Klinik muayene yapılan sürme preparat boyamasında TVT hücrelerinin gözlenmemesiyle doğrulandı. Her vinkristin sülfat tedavisinden önce yapılan genel muayene ve tam kan analizine göre uygulamaya devam edildi veya ara verildi. Tam kan analizinde özellikle lökosit sayısının mililitrede 4000'in altına düştüğü vakalarda tedavi 3-4 gün ertelendi ve başlangıç dozundan %25 azaltıldı (Martins ve ark, 2005). Tümörü gerileyerek kaybolan ve sitolojisinde TVT hücrelerine rastlanmayan vakalar iyileşti kabul edilerek tedavisine son verildi.

Laboratuvar analizleri

Çalışma kapsamında TVT'li köpeklerden toplanan kan serumlarından VEGF seviyesinin belirlenmesi amacıyla ticari olarak satılan tür spesifik Enzyme-Linked Immunoassay (ELISA) test kiti (Bioassay Technology Laboratory, Şanghay, Çin) ve ELISA okuyucusu (ThermoScientificMultiskan GO, Finlandiya) kullanıldı.

İstatistiksel analiz

Ön analizlerde parametrik test varsayımlarının (normalite ve varyans homojenite testi) karşılanıp karşılanmadığına bakıldı. Veriler normal dağılmadığından tedavi öncesi ve tedavi sonrası gruplarının karşılaştırılmasında Wilcoxon testi yapıldı.

Tablo 1. Çalışmaya alınan köpeklerin genel bilgileri

Köpek	İrk	Yaş/Aylık	Ağırlık/Kg	İlaç Başlangıç Dozu/ml	Tedavi Süresi/Kür
K1	Kangal	18	36,6	0,91	4
K2	Kangal	20	35	0,87	4
K3	Kangal	20	30	0,75	4
K4	Kangal Melezi	18	25	0,62	4
K5	Kangal	21	33,5	0,83	3
K6	Kangal Melezi	23	28	0,7	4
K7	Kangal Melezi	22	30	0,75	3
K8	Kangal	24	33	0,82	5
K9	Kangal	24	37	0,92	3
K10	Kangal Melezi	22	32	0,8	4
K11	Kangal Melezi	19	35,8	0,89	6
K12	Kangal Melezi	23	44,1	1	8



Tablo 2. Çalışma (tedavi öncesi) ve kontrol grubundaki hayvanların kan parametreleri

Parametreler	Çalışma Grubu n:12	Kontrol Grubu n:12	Referans Aralığı
WBC (x 10 ⁹ /L)	10,51	8,59	6-17
RBC (x 10 ¹² /L)	6,65	7,08	5,5-8,5
HGB (g/dl)	11,72	14,01	12-18
HCT (%)	43,27	46,14	37-55
PLT (x 10 ⁹ /L)	280,45	343,41	200-500

WBC: Lökosit, RBC: Eritrosit, HGB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, PLT: Trombosit

di. Hasta hayvanlar ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırma Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Tedavi öncesi ve uygulama sayısı arasındaki ilişki ise Spearman Rank korelasyon testi ile yapıldı. Tüm analizlerde SPSS V.15 (Chicago, II, USA) kullanıldı. İstatistiksel olarak p<0,05 önemli kabul edildi.

Bulgular

Çalışma grubuna dahil edilen 12 dişi kangal ve kangal melezi köpeklerin yaşları 24-48 ay (35,9 ay) aralığında tespit edildi. Bu gruptaki hayvanların vücut ağırlıkları 20,1-44,4 kg (30,14 kg) olarak belirlendi. Kontrol grubuna dahil edilen 12 dişi kangal ve kangal melezi köpeklerin yaşları ise 18-24 ay (21,16 ay) aralığında saptandı. Çalışma ve kontrol grubundaki hayvanların vücut sıcaklığı 38-39,2°C, kalp atımı 70-110/dk ve solunum sayısı 10-40/dk aralığında belirlendi. Tam kan bulguları ise Tablo 2 de özetlendi. Çalışma grubundaki hayvanların ortalama HGB (Hemoglobin) seviyesi referans değerinden düşük bulunurken, diğer tüm değerler normal sınırlar içindeydi.

Çalışma grubunda yer alan vakaların tamamı 3-8 (4,33±1,43) vinkristin sülfat uygulamasıyla tedavi edildi. Hastaların 3'ü 3 uygulamayla, 6'sı 4 uygulamayla, 1'i 5 uygulamayla, 1'i 6 uygulamayla ve 1'i 8 uygulamayla iyileşti. Haftalık vinkristin sülfat uygulamaları sırasında yapılan muayenede 2. vinkristin sülfat uygulandıktan sonra vakalarda gerileme olduğu gözlemlendi. Sonraki uygulamalarda küçülmenin daha yavaş olduğu gözlemlendi. Çalışmaya dahil edilen hayvanlardan ekstragenital organ metastazı görülen köpeğin (%8,33 metastaz oranı) palpebrasındaki tümör odağı 3 uygulamada tedavi olurken, genital bölgede bulunan kitle ise 8 uygulamanın sonunda tedavi edilebildi. Kitlelerin kanama eğilimi ilk vinkristin sülfat uygulamasından sonra kayboldu veya azaldı. Tedavi sırasında tüm köpeklerde hafif seviyede tüy dökülmesi vardı. Beş kür uygulamasıyla tedavi olan 1 köpekte ise son 3 uygulama döneminde iştahsızlık gözlemlendi. Bu köpekte tedavi başlangıcından sonuna kadar vücut ağırlığında yaklaşık %5'lik kayıp belirlendi. Tedavinin sonlandırılmasından sonra bu bulgular kayboldu.

Tablo 3. Tedaviye alınan TVT'li köpeklerin serum VEGF seviyeleri (ng/l)

Tedavi	n	Mean ±SE	Median±IQR	Meanrank	P
Tedavi öncesi	12	88,10±37,71	24,82±108,68	32,50	
T1	12	116,0±52,85	28,94±182,06	32,21	
T2	12	193,74±121,98	16,88±213,53	24,63	0,488
T3	9	199,47±110,45	28,64±336,0	33,11	
T4	3	250,01±234,90	16,29±0	27,83	
T5	2	405,11±388,82	405,11±0	37,75	
T6	1	*	*	63,00	
T7	1	*	*	58,00	
T.sonrası	12	174,82±94,76	25,41±227,35	35,83	

*: Örnek sayısı yeterli olmadığı için değerlendirme yapılmadı



Tablo 4. Çalışmaya alınan TVT'li köpekler ile sağlıklı köpeklerin serum VEGF değerleri (ng/l)

Gruplar	n	Mean±SE	Median±IQR	MeanRank	P
Çalışma (tedavi öncesi)	12	88,10±37,71	24,82±108,68	14,58	0,160
Kontrol	12	37,22±13,31	18,64±34,56	10,42	

Çalışma grubundaki köpeklerin vinkristin sülfat uygulamalarındaki serum ortalama VEGF değerleri Tablo 3'de verildi ve istatistiksel bir fark belirlenmedi ($p=0,488$). Tedavi öncesi serum VEGF seviyesi ile vinkristin sülfat uygulama sayısı arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif korelasyon belirlendi ($r=0,051$). Çalışma grubundaki köpeklerin tedavi öncesi serum VEGF değeri ile kontrol grubundaki köpeklerin serum VEGF değerleri karşılaştırıldığında, istatistiksel bir fark tespit edilmedi (Tablo 4) ($p=0,160$).

Tartışma

Transmissible venereal tümör, en sık 2-8 yaşlı köpeklerde belirlenirken (Das ve Das 2000, Uçmak ve ark. 2019), prepubertal dönemdeki 11 aylık bir dişi de saptanmıştır. Muayene sonucunda annesinin vajinasında da TVT olduğu belirlenmiş ve birlikte oldukları dönemde annenin sosyal/annelik davranışlarına bağlı olarak tümörün nakledildiği kanısına varılmıştır (Marcos ve ark. 2006). Benzer şekilde sunulan çalışmada köpeklerin yaş ortalaması 2-4 yaş aralığındaydı. Prepubertal dönemde hastaya rastlanmadı.

Sunulan çalışmada, 11 dişi köpekte vajinada, 1 köpekte ise hem vajinada hem de palpebrada TVT tanısı kondu. Metastaz oranı %8,33 olarak belirlendi ve Das ve Das (2000), Dass ve Sahay (1989) ve Martins ve ark (2005)'in çalışma bulgularından yüksek olduğu gözlemlendi. Metastazı hastanın yaşı, cinsiyeti gibi birçok faktör etkilediği için farklılıklar olabileceği düşünüldü.

Transmissible venereal tümörün teşhisi; klinik, sitoloji ve histopatoloji ile yapılabilir (Uçar 2016, Uçmak ve ark 2019). Kitlenin görülemediği durumlarda ultrasonografiye başvurulabilir (Fathi ve ark 2018). Sunulan çalışmada da klinik olarak TVT olduğu düşünülen tüm kitlelerin sitolojilerinde tipik TVT hücreleri belirlendi.

Fathi ve ark (2018) 104 TVT'li köpekte yaptıkları çalışmada vinkristin ile tedavi süresini 4-8 hafta olarak bildirirken, Boscós ve Ververidis (2004) 2-6 hafta olarak bildirmişlerdir. Tamamen iyileşme genellikle 2-8 hafta arasında gerçekleşmektedir (Nak ve Kaşıkçı 2013). Tedavi başarısı olarak çeşitli oranlar (%90-100) bildirilmiştir (Martins ve ark 2005, Nak ve Kaşıkçı 2013). Morales ve ark (1990) vinkristin kullandıkları 16 TVT'li köpeğin 2'sinin tedavi tamamlanmadan belir-

leyemedikleri nedenle öldüğünü kaydetmişlerdir. Sunulan çalışmada da tamamen iyileşme 3-8 uygulamada gerçekleşti ve çalışmaya alınan hayvanların tamamında başarı sağlanırken hayvanların hiçbirinde ölüm gözlenmedi. Uygulama sayısı ve başarısı tümörün boyutuna ve büyüklüğüne, etkilenen bölgeye, hayvanın immün sistemine bağlı olarak değiştiği bildirilmiştir (Amaral ve ark 2020).

Parmar ve ark (2017) başlangıçta çok büyük olan tümör dokusunun, ikinci dozdan sonra kademeli olarak küçüldüğünü, dördüncü uygulamada tümör dokusunun tamamen ortadan kaybolduğunu bildirmişlerdir. Boscós ve ark (1998) ikinci vinkristin sülfat uygulamasından önce tüm lezyonlarda anlamlı gerileme fark edildiğini, dördüncü uygulama ile tüm ekstrasjenital lezyonlar ortadan kalkarken, genital bölgedeki kitlelerin büyüklüğünün önemli ölçüde azaldığını bildirmişlerdir. Sunulan çalışmada benzer şekilde, haftalık klinik muayeneler sırasında ikinci uygulamayı takiben gerileme gözlemlendi.

Kemoterapinin, total lökosit sayılarında azalmalara (geçici lökopeni) neden olabileceği ve bazı vakalarda (%2'den az) antibiyotik tedavisine gerek duyulabileceği veya vinkristin sülfat tedavisinin ertelenebileceği belirtilmiştir. Bu yüzden vinkristin sülfat ile tedaviye başlamadan önce hayvanın genel sağlık durumunun değerlendirilmesi ve haftalık total lökosit sayısının takip edilmesini önemsenmiştir. Ayrıca vinkristin sülfat ile tedavi edilen köpeklerde tedaviyitakip eden 1-2 günlük süreçte, köpeklerin %20'sinden daha azında total veya lokal alopesi gibi geçici yan etkiler gözlenebilmektedir (Boscós ve Ververidis 2004, Nak ve ark 2004). Sunulan çalışmada; 1 köpekte iştahsızlığa bağlı %5 oranında kilo kaybı gözlenirken, 2 köpekte total lökosit sayısı mililitrede 4000'nin altına düştü ve bu köpeklerin tedavileri 3-4 gün ertelendi ve vinkristine dozu başlangıç dozundan %25 azaltıldı (Martins ve ark 2005). Tedavi edilen bütün köpeklerde hafif seviyede tüy dökülmesi gözlemlendi. Gözlenen tüm bu belirtilerin, yukarıda anılan yan etkilerle uyumlu olduğu değerlendirildi.

Yapılan literatür taramasında TVT tespit edilen köpeklerde serum VEGF seviyesi ile ilgili yapılmış çalışma bulunamamıştır. Sadece Féo ve ark (2018) in vivo ve in vitro TVT hücrelerinde VEGF incelemişler ve yüksek seviyede VEGF tespit etmişlerdir. Çalışmalarındaki 17 TVT'li köpeğin hem doku örneklerinde hem de hücre kültürlerinde yüksek oranda



VEGF genini belirlemişlerdir. Sunulan çalışmada TVT'li köpeklerin serum VEGF değerleri sağlıklı köpeklerden yüksek olmasına rağmen, istatistiksel olarak bir farka rastlanılmamıştır ($p=0,160$). Tedavi sürecinde de herhangi bir farklılık oluşmadığı ($p=0,488$) saptanmıştır. Dolayısıyla doku kültürü ve hücre kültüründe elde edilen VEGF farkları, sunulan çalışmada belirlenememiştir.

Öneriler

Sonuç olarak; TVT'li köpeklerin serum VEGF değerinin sağlıklı köpeklere göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel bir fark olmadığı belirlendi. Transmissible venereal tümörün vinkristin sülfat ile tedavisi sırasında, serum VEGF değerlerinin istatistiksel olarak fark oluşturacak seviyede değişmediği belirlendi. Tedavi öncesi serum VEGF değeri ile uygulama sayısı arasında korelasyon bulunmadı. Diğer taraftan sunulan bu çalışmanın, ileride yapılacak çalışmalara katkı sağlayacağı kanısına varıldı.

Teşekkür

Bu çalışma Esra Kocabaş'ın yüksek lisans tezinden üretilmiş olup danışman Prof. Dr. Hasan Ceyhan Macun, eş danışmanı Dr. Öğr. Üyesi Özkan Duru'dur.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2019/104 numaralı proje kapsamında desteklenmiştir.

Kaynaklar

- Alaçam E, 2015. Vagina ve vulva tümörleri, In: Karnivorlarda Üreme Organlarının Tümörleri, Ed; Yazar A, Sekizinci Baskı, Medisan Yayınevi, Ankara, Türkiye, pp; 354-356.
- Albanese F, Poli A, Millanta F, Abramo F, 2002. Primary cutaneous extragenital canine transmissible venereal tumour with Leishmania neoplastic cells: a further suggestion of histiocytic origin. *Vet Dermatol*, 13, 243-246.
- Amaral AS, Sandra BS, Isabella F, Fonseca LS, et al., 2007. Cytomorphological characterization of transmissible canine venereal tumour. *Rev Port Cienc Vet*, 10, 253-260.
- Amaral AVC, Mucha F, Oliveria IB, Carvalho CF, et al., 2020. Primary ocular transmissible venereal tumor in a prepubescent female dog. *Acta Sci Vet*, 48 (Suppl 1), 476.
- Boscós CM, Ververidis HN 2004. Clinical findings, diagnosis and treatment. *Scientific proceedings WVA-FECAVAHMS World Congress Rhodes*, 2, 758-761.

- Boscós CM, Ververidis HN, Tondis DK, Stamou AI, et al., 1998. Ocular involvement of transmissible venereal tumor in a dog. *Vet Ophthalmol*, 1, 167-170.
- Buragohain M, Goswami S 2019. Cytological and histopathological findings of nasal transmissible venereal tumour in a dog. *Int J Curr Microbiol App Sci*, 8(6), 1864-1867.
- Çelik LS, Mete ÜÖ, 2017. Overlerde anjiyogenezi etkileyen faktörler. *Arch Med Res*, 26(3), 330-341.
- Das U, Das AK, 2000. Review of canine transmissible venereal sarcoma. *Vet Res Comm*, 24, 545-556.
- Dass LL, Sahay PN, 1989. Surgical treatment of canine transmissible venereal tumour a retrospective study. *Indian Vet J*, 66, 255-258.
- Demirer E, Ayten Ö, Taş D, 2014. Angiogenesis and anti-angiogenesis treatments. *J Clin Anal Med*, 5(1), 75-79.
- Fathi M, Ashry M, Ali KM, Hassan A, et al., 2018. Clinico-pathological evaluation and treatment outcomes of canine transmissible venereal tumor using three different protocols. *Pak Vet J*, 38(2), 204-208.
- Féo HB, Florez LM, Yamatogi RS, Duzanki AP, et al., 2018. Does the tumour micro environment after tumorigenesis and clinical response in transmissible venereal tumour in dogs?. *Vet Comp Oncol*, 16, 370-378.
- Ferrara N, 2001. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*, 280, C1358-1366.
- Ganguly B, Das U, Das AK, 2013. Canine transmissible venereal tumour: a review. *Vet and Comp Oncol*, 14(1), 417-417.
- Gram A, Hoffman B, Bass A, Kowalewski MP, 2015. Expression and localization of vascular endothelial growth factor A (VEGFA) and its two receptors (VEGFR1/FLT1 and VEGFR2/FLK1/KDR) in the canine corpus luteum and utero-placental compartments during pregnancy and at normal and induced parturition. *Gen Comp Endocr Volume* 223, 1, 54-65.
- Hicklin DJ, Ellis LM, 2005. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol*, 23, 1011-1027.
- Konukoğlu D, Turhan MS, 2005. Anjiyogenezin temel moleküler mekanizmaları ve tümör anjiyogenezi. *Cerrahpaşa J Med*, 36, 42-48.
- Marcos R, Santos M, Marrinhas C, Rocha E, 2006. Cutaneous transmissible venereal tumor without genital involvement in a prepubertal female dog. *Vet Clin Pathol*, 35, 106-109.
- Martins MIM, Souza FF, Gobello C, 2005. The canine transmissible venereal tumor: etiology, pathology, diagnosis and treatment. *IVIS, Ithaca NY*. A1233-0405.
- Morales C, Popdetti M, Roman T, 1990. Treatment of canine transmissible venereal tumour using vincristine sulphate report of 16 cases. *Cienc Vet*, 12(2-3), 27-33.
- Nak D, Kaşıkçı G, 2013. İnfertilite, In: Köpek ve kedilerde doğum ve jinekoloji, Ed; Yazar KAYMAZ, FİNDİK, RİŞVANLI, KÖKER, Birinci Baskı, Medipres, Malatya, pp; 223-273.
- Nak D, Nak Y, İntaş KS, Tek HB, et al., 2004. Transmissible venereal tumor with mammary gland metastase in a bich.



- Vet Bil Derg, 20(1), 99-102.
- Özyurtlu N, Bademkiran S, Ünver Ö, Yıldız F, et al., 2008. Dişi bir köpekte transmissible venereal tümörün abdominal ve subkutan inguinal bölgeye metastazı. Dicle Üniv Vet Fak Derg, 1(2), 48-51.
- Park MS, Kim Y, Kang MS, Oh SY, et al., 2006. Disseminated transmissible venereal tumor in a dog. J Vet Diagn Invest, 18,130-133.
- Parmar KH, Joseph JP, Morabiya KK, Thakre BJ, et al., 2017. Successful chemotherapy of canine transmissible venereal tumor in a bitch. IJVSBT, Volume 13, Issue 1, 85-87.
- Rezaei M, Azizi S, Shahheidari pour S, Rostami S, 2016. Primary oral and nasal transmissible venereal tumor in a mixed breed dog. Asian Pac J Trop Biomed, 6(5), 443-445.
- Serin G, Kural F, Serin İ, 2008. Serum sialic acid fractions in kangal breed bitches with transmissible venereal tumours. Ankara Üniv Vet Fak Derg, 55, 95-98.
- Silva-Hidalgo G, Cota-Guajardo SC, Davila-Paredes MS, Carcoma-Arechiga NM, et al., 2020. Cerebral metastasis of transmissible venereal tumor after effective chemotherapy in a dog. Turk J Vet Anim Sci, 44.
- Taşkıran E, Akar H, Erbaş O, 2017. Tümöral anjiyogenezi engelleyen doğal sağlık ürünleri. FNG& Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi, 2(1), 1-6.
- Uçar M, 2016. Transmissible venereal tumor a review. Kocatepe Vet J 9(3), 230-235.
- Uçmak ZG, Kırşan İ, Uçmak M, Bamaç Ö, et al., 2019. Clinical approaches for genital and extragenital metastasis of transmissible venereal tumor in a bitch with ovarian remnant syndrome. Ankara Univ Vet Fak Derg, 66,417-421.
- Wergin MC, Hotz BK, 2004. Plasma vascular endothelial growth factor (vegf) measured in seventy dogs with spontaneously occurring tumours. In vivo, 18, 15-20.
- Zayos YR, Malina MAF, Guerra RT, Padilla CR, 2019. Evaluation of a canine transmissible venereal tumour cell line with tumour immunity capacity but without tumorigenic property. J Vet Res, 63,(2)25-233.

Yazar Katkıları

- Fikir/Kavram: Hasan Ceyhun Macun, Esra Kocabaş
 Tasarım: Hasan Ceyhun Macun, Esra Kocabaş
 Denetleme/Danışmanlık: Hasan Ceyhun Macun
 Veri Toplama ve/veya İşleme: Hasan Ceyhun Macun, Esra Kocabaş
 Analiz ve/veya Yorum: Hasan Ceyhun Macun, Esra Kocabaş, Özkan Duru
 Kaynak Taraması: Hasan Ceyhun Macun, Esra Kocabaş
 Makalenin Yazımı: Hasan Ceyhun Macun, Esra Kocabaş, Özkan Duru
 Eleştirel İnceleme: Hasan Ceyhun Macun, Esra Kocabaş, Özkan Duru

Etik Onay

Bu çalışma; Kırıkkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel

Etik Kurulu'nun 2019/06 toplantısında 31 numaralı karar no onayı ve izniyle yürütüldü.

CITE THIS ARTICLE: Kocabaş E, Macun HC, Duru Ö, 2021. Vinkristin sülfat ile tedavi edilen transmissible venereal tümörlü köpeklerin serum vasküler endotelial büyüme faktörü seviyeleri. Eurasian J Vet Sci, 37, 2, 130-136

