

138242

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MALİGN MEME TÜMÖRLÜ KÖPEKLERDE
OPERATİF GİRİŞİME EK OLARAK UYGULANAN
İMMUNOTERAPİ VE HOMEOPATİNİN ETKİSİ**

Veteriner Hekim
Nilgün GÜLTİKEN

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
GÜKİMMANTASYON MERKEZİ

DOĞUM ve JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Rifat VURAL

Tez No:

2003 - ANKARA

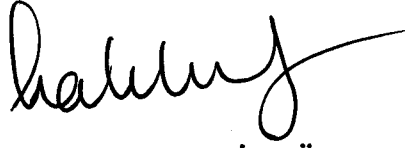
Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Doğum ve Jinekoloji Doktora Programı

çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma, aşğıdaki jüri tarafından

Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

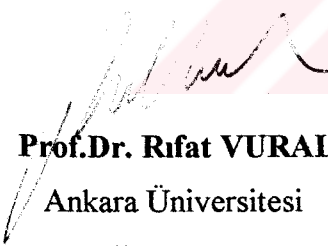
Tez Savunma Tarihi : 21.07.2003



Prof.Dr. Hakkı İZGÜR

Ankara Üniversitesi

Jüri Başkanı



Prof.Dr. Rifat VURAL

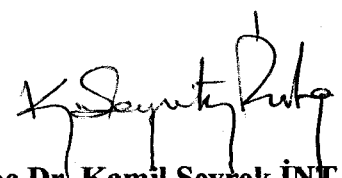
Ankara Üniversitesi

Raportör



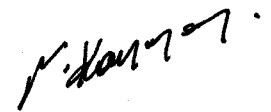
Prof.Dr. Ayhan ÖZKUL

Ankara Üniversitesi



Doç.Dr. Kamil Seyrek İNTAŞ

Uludağ Üniversitesi



Doç.Dr. Mustafa KAFMAZ

Ankara Üniversitesi

ÖNSÖZ

Veteriner Hekimlikte gerek enfeksiyonlara karşı geliştirilen aşılar, gerekse beslenme koşullarının iyileşmesi nedeniyle hayvanların yaşama süreleri uzamakta, bu da ilerleyen yaş ile beraber artan kanser vakalarını gündeme getirmektedir. Bu tip vakalarda veteriner hekimlerin karşı karşıya oldukları en büyük problem tedavi şekline karar vermektir. Kitlenin bulunduğu yer ve büyüme hızı, hastalığın klinik derecesi, hastanın tedaviyi etkileyebilecek başka bir hastalığının bulunması, hasta sahibinin tedaviye yaklaşımı hekimin göz önünde bulundurması gereken ve tedavi şeklini belirleyen kriterlerdir.

Tümör tedavisinin tarihçesi oldukça eski dönemlere dayanmaktadır. Operasyon, 3500 yıl öncesine ait Mısır belgelerinde bahsedilen ilk tedavi şeklidir. Mısırlılar, tümör kitlesini alırlarsa canlının kurtulacağını düşünüyorlardı. Kitlenin bir yengeç gibi sert kabuklu olduğuna ve kısıkaçlarıyla derin dokulara yayılıp tutunduğuna inanmaktaydılar. Kanser teriminin orijini de Latince yengeç anlamına gelen " cancer " kelimesinden gelmektedir. Günümüzde operasyonun, birçok olguda kesin tedavi sağlamadığı anlaşılmıştır; ancak hem tedavi hem de tanı açısından vazgeçilmez bir unsur olduğu da kabul edilmektedir. Sadece cerrahi yaklaşımla tüm tümör hücrelerini ortadan kaldırmak mümkün değildir. Bu nedenle, operasyona ek olarak uygulanan bir başka tedavi seçeneğini içeren kombine yaklaşım, kitleyle beraber rezidüel tümör hücrelerini de hedeflediği için tedavide başarı şansını arttırmaktadır.

Günümüzde operasyona ek olarak en sık başvurulanan tedavi seçenekleri kemoterapi veya radyoterapidir. Bazı kemoterapötik ilaçlar 2000 sene önce denenmiş olmasına rağmen, modern kemoterapi Birinci Dünya Savaşı sırasında, nitrojenin kemik iliği üzerindeki toksik etkisi anlaşıncaya gelişmeye başlamıştır. Hem beşeri hem de veteriner onkolojide kemoterapötik ilaçların olumlu ve olumsuz etkileri, kullanımlarına ilişkin ciddi bir ikilem oluşturmaktadır.

Doktora eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine ve Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma, tez çalışmam sırasında histopatolojik değerlendirmeleri yapan Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına ve radyografik muayeneleri gerçekleştiren Radyoloji Bilim Dalına, doktora eğitimim boyunca manevi desteklerini esirgemeyen eşime ve aileme teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

Önsöz	iii
İçindekiler	v
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller	viii
Çizelgeler	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. Tümör Biyolojisi	1
1.1.1. Kanserin Moleküler Yapısı	1
1.1.2. Tümör Büyümesi ve Hücre Populasyonu	2
1.1.3. Hücre Siklusu	4
1.1.4. Tümör Büyümesinin Kinetiği	5
1.1.5. Tümörün Beslenmesi	6
1.2. Meme Tümörlerinin Tanımı ve İnsidansı	7
1.3. Meme Tümörlerinde Etiyopatogenez	7
1.3.1. Yaş Faktörü	7
1.3.2. Irk Faktörü	8
1.3.3. Vücut Ağırlığının Rolü	8
1.3.4. Meme Tümörlerinin Lokalizasyonu	9
1.3.5. Meme Tümörlerinde Hormonların Etkisi	9
1.4. Meme Tümörlerinin Histopatolojik Tanımlanması	12
1.5. Meme Tümörlerinin Sınıflandırılması	13
1.5.1. Sınıflandırmanın Amacı	13
1.5.2. Sınıflandırmanın Genel Kuralları	14
1.5.3. Meme Tümörlerinin Tanımlanması	14
1.6. Meme Tümörlerinde Tanı	16
1.6.1. Klinik Görünüm	16
1.6.2. Biyopsi	16
1.6.3. Tümör Belirleyicileri	20
1.7. Meme Tümörlerine Klinik Yaklaşım ve Tedavi Seçenekleri	21
1.7.1. Tedavinin Amacı	21
1.7.2. Kanser Olgusunda Tedavi Seçenekleri	22
2. GEREÇ VE YÖNTEM	34
2.1. Araştırmada Kullanılan Hayvan Materyalinin Seçimi	34
2.2. Köpeklerde Meme Bezlerinin Klinik-Anatomik Tanımlanması	35
2.3. Hayvan Materyalinin Gruplara Ayrılması	36
2.4. Karsinoembriyonik Test Tekniği	38
2.5. Operasyon Tekniği	39
2.5.1. Hastanın Hazırlanması	39
2.5.2. Mastektomi Tekniği	39
2.6. Sonuçların Değerlendirilmesi	40

3. BULGULAR	44
3.1. Çapı En Büyük Tümörün Lokalizasyonu	44
3.2. Çapı En Büyük Tümörün Sınıflandırılması	45
3.2.1. Grup I'deki Köpeklerde Çapı En Büyük Tümörlerin Sınıflandırılması	45
3.2.2. Grup II'deki Köpeklerde Çapı En Büyük Tümörlerin Sınıflandırılması	46
3.2.3. Grup III'deki Köpeklerde Çapı en büyük tümörlerin Sınıflandırılması	48
3.3. Tedavi Süresince Gruplarda İzlenen Klinik Özellikler	50
3. TARTIŞMA	55
4. SONUÇ	62
ÖZET	63
SUMMARY	65
KAYNAKLAR	67



SİMGELER ve KISALTMALAR

aca	Adenokarsinom
CEA	Karsinoembriyonik antijen
DT	İki katına ulaşma zamanı
EGF	Epidermal büyüme faktörü
EIA	Enzim immunoassay
ER	Östrojen reseptörü
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
IGF	İnsülin ve insülin benzeri büyüme faktörleri
MA	Megestrol asetat
mmt	Malign mikst tümör
PR	Progesteron reseptörü
T N M	Tümör büyüklüğü, lenf nodülü ve metastaz
TGF	Transforming büyüme faktörü

ŞEKİLLER

- Şekil 1.1.** Diagram bir tümörün gelişiminin farklı dönemlerindeki büyüme oranını özetlemektedir. Tümörün en hızlı büyüdüğü logaritmik dönem büyümenin erken dönemleridir. Tümör, radyografi veya palpasyonla belirlenebilir hale geldiğinde ise büyüme oranı sabit bir hâl alır ve bu noktada büyüme fraksiyonu düşüktür (DT, tümör doubling time. GF, büyüme fraksiyonu) (Dobson ve Gorman, 1993).
- Şekil 1.2.** Selüler kitle büyüdüğüçe oluşan heterojenitenin şematik sunumu (Dobson ve Gorman, 1993).
- Şekil 1.3.** Hücre siklusu (Dobson ve Gorman, 1993).
- Şekil 1.4.** Tümörün iki katına ulaşma zamanı, büyüme fraksiyonu ve hücre siklusu süresi arasında ilişki (Nelson and Couto, 1992).
- Şekil 2.1.** Köpeklerde meme bezlerinin klinik anatomik tanımlanması
1. Kranial torakal bezler, 2. Kaudal torakal bezler, 3. Kranial abdominal bezler, 4. Kaudal abdominal bezler, 5. İnguinal bezler
- Şekil 2.2.** Komple unilateral mastektomi tekniği
- Şekil 3.1.** Çapı 3 cm'den küçük deriye invazyonu olan tümör
- Şekil 3.2.** Çapı 5 cm'den büyük çevre dokulara invazyonu olan tümör
- Şekil 3.3.** Çapı 3-5 cm arasında ve çevre dokulara invazyonu olan tümör

ÇİZELGELER

- Çizelge 1.1. Köpeklerde meme tümörü görülme sıklığının ırklara göre dağılımı (Withrow, 1975).
- Çizelge 1.2. Köpek meme tümörlerinde histopatolojik sınıflandırma (Ferguson, 1985).
- Çizelge 1.3. Köpekte sınıflandırmaya göre meme tümörlerinin derecelendirilmesi (Owen, 1980).
- Çizelge 1.4. Benign ve malignant meme tümörlerinin klinik özellikleri (Brearley, 1989).
- Çizelge 1.5. Modern tıp ve homeopatinin etki mekanizması (Day, 1998).
- Çizelge 2.1. Grup-I Uygulama şeması
- Çizelge 2.2. Grup-II Uygulama şeması
- Çizelge 2.3. Grup-III Uygulama şeması
- Çizelge 2.4. Köpeklerde, TNM sınıflandırma sistemine göre meme dokusu kitlelerinin muayene ve değerlendirme formu (Zaninovic ve Simcic, 1991).
- Çizelge 3.1. Çalışmada takip edilen malign meme tümörlü köpeklerin ırk, yaş ve tümör tipi dağılımı.
- Çizelge 3.2. Çapı en büyük tümörün lokalizasyonu.
- Çizelge 3.3. Grup I'deki köpeklerde çapı en büyük tümörlerin sınıflandırılması.
- Çizelge 3.4. Grup II'deki köpeklerde çapı en büyük tümörlerin sınıflandırılması.
- Çizelge 3.5. Grup III'deki köpeklerde çapı en büyük tümörlerin sınıflandırılması.
- Çizelge 3.6. Çalışma gruplarını oluşturan hayvanların genel TNM özellikleri.
- Çizelge 3.7. Grup I'de tedavi süresince izlenen klinik bulgular.
- Çizelge 3.8. Grup II'de tedavi süresince izlenen klinik bulgular.
- Çizelge 3.9. Grup III'de tedavi süresince izlenen klinik bulgular.

1. GİRİŞ

Kanser, yaşamsal öneme sahip birkaç hastalıktan biridir. Yaşama süresini kısaltır ve yaşam kalitesini de düşürür. Yazılı ve görsel medya, sık sık kanserin önlenmesi ve yeni tedavi yöntemlerini kapsayan yayınlar içermektedirler. Buna bağlı olarak hayvan sahipleri de kanser hakkında geçmişe göre daha bilinçli duruma gelmişlerdir.

Kanserin çağımızın epidemik bir hastalığı olduğu düşünülmeyle birlikte; aslında oldukça eski bir hastalık olduğu ve Mısır ile Peru'da, 5000 sene öncesine ait olduğu tespit edilen soylu insanlar ve onların kedi ve köpeklerinin mumyalanmış bedenlerinde yapılan patolojik incelemelerde tümöral oluşumlara rastlandığı bildirilmiştir (Heinerman,1998).

Kedi ve köpeklerdeki kanser olguları her yıl giderek artmaktadır. Bunun en önemli nedeni hayvanların artık daha uzun süre yaşamaları ve ilerleyen yaşın da kanser için önemli bir risk faktörü olmasıdır. Sonuç olarak da veteriner hekimler kanser olguları ile daha sık karşılaşmaktadırlar.

1.1. Tümör Biyolojisi

Tümör, içerdiği hücrelerin kontrolsüz olarak çoğaldığı ve hücrel farklılaşma süreci bozulmuş kitlesel bir yapıdır (Dobson ve Gorman, 1993).

1.1.1. Kanser Moleküler Yapısı

Bir hücrenin neoplastik değişimine neden olan olaylar tam olarak anlaşılmış değildir; fakat temel değişiklik, normalde hücrelerin büyüme farklılaşmasını kontrol eden genetik mekanizmaların bozulmasıyla ilgilidir. Kanser seluler DNA'daki değişikliklerin bir sonucu olarak ortaya çıkar (Dobson ve Gorman, 1993).

Kanserin genetik bozukluklara ilişkin oluştuğuna dair birçok bulgu vardır. Bir ailede sık görülen kanser oluşumu en azından bazı tip kanserlerin genetik bazlı (herediter) olabileceğini göstermektedir. Kronik myeloid leukaemia'da olduğu gibi,

özel kromozomal hatalar bazı tip kanserlerle ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte retroviruslara ilişkin çalışmalar, retrovirusların viral nükleik asiti hücre DNA'sına sokarak hücrelerin neoplastik transformasyonuna neden olduğunu göstermiştir. Bazı retrovirusların onkojenler içerdiği bulunmuştur. Hücre DNA'sına viral nükleik asitin girmesi onkogenezis için doğrudan uyarı olabilir. Feline ve avian retroviruslar onkojenler içermezler; bununla birlikte DNA'ya viral genlerin girmesi hücresel onkojenlerin aktivasyonuna neden olabilir (Dobson ve Gorman, 1993).

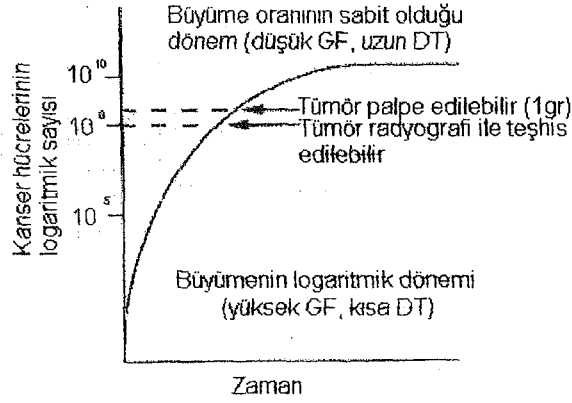
Onkojenik potansiyele sahip hücresel genlerin bir kısmı, memeli hücrelerinin normal elemanları değildir. Bu genler hareket tiplerine bağlı olarak "tümör baskılayıcı genler" veya "proto onkojenler" olarak isimlendirilirler. Bazı tip kromozomal translokasyonlar protoonkojenler içerirler ve protein sentezindeki değişiklikler hücrede neoplastik transformasyona neden olurlar. Onkojenik virüsler, radyasyon, ultraviyole ışınları ve kimyasal karsinojenler gibi dış etmenler de bu hücresel genlerle etkileşerek neoplastik transformasyona neden olabilirler (Dobson ve Gorman, 1993).

1.1.2. Tümör Büyümesi ve Hücre Populasyonu

Hücresel değişimin oluşumu ve neoplastik sürecin başlamasından sonra kanserin belirlenebilir hale gelmesi yıllar sürebilir. Bir tümör ortalama 1 cm çapına veya 0.5-1 gr ağırlığına erişmeden palpasyonla ya da radyografi ile belirlenemez. Bir cm çapındaki bir tümör de ortalama 10^8 - 10^9 hücre içerir. Tümör gelişiminin erken dönemlerinde bir çok tümör hızlı büyür; fakat kültürdeki bakteriler veya hücrelerde olduğu gibi büyüme oranı giderek yavaşlar ve tümör daha da büyüdükçe sabit bir orana ulaşır (Şekil 1.1.). Bir çok tümör klinik muayenede fark edilebilir duruma geldiğinde bu sabit hızda büyüme oranına ulaşmıştır (Dobson ve Gorman, 1993).

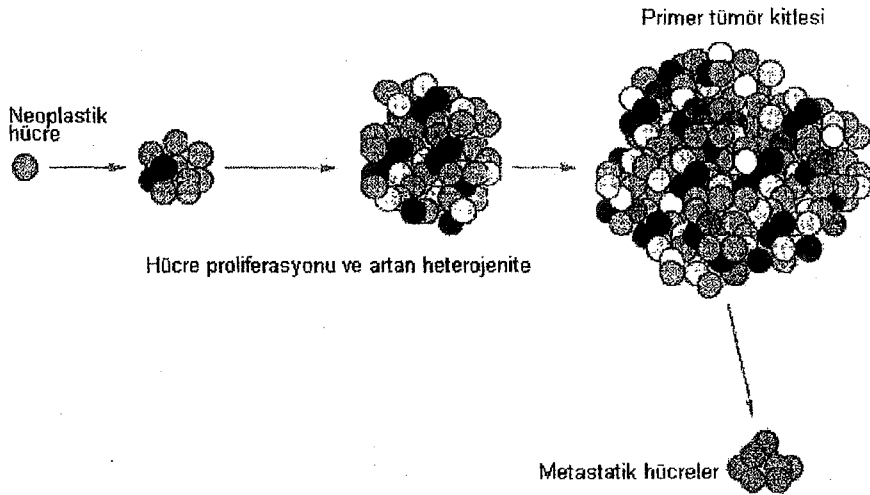
Büyüme süreci boyunca kanser hücreleri, ya normal hücre bölünmesi sırasında oluşan küçük mutasyonlarla ya da anormal hücre bölünmesi nedeniyle oluşan kromozomal değişikliklerle sürekli olarak özelliklerini değiştirirler. Böylece, tümör kitlesindeki hücreler, her ne kadar orijinal öncü hücrenin bazı özelliklerine sahip olsalar da, farklılaşma derecesi, metastatik davranış, biyokimyasal aktivite ve ilaç

metabolizması gibi özelliklerinin farklı olabileceği bildirilmiştir (Dobson ve Gorman, 1993).



Şekil 1.1. Diagram bir tümörün gelişiminin farklı dönemlerindeki büyüme oranını özetlemektedir. Tümörün en hızlı büyüdüğü logaritmik dönem büyümenin erken dönemleridir. Tümör, radyografi veya palpasyonla belirlenebilir hale geldiğinde ise büyüme oranı sabit bir hâl alır ve bu noktada büyüme fraksiyonu düşüktür (DT, tümör doubling time. GF, büyüme fraksiyonu) (Dobson ve Gorman, 1993).

Tümörlerin bu heterojenik yapısının in vivo çalışmalarla ispatlanabileceği, hücrelerin morfolojik olarak benzer yapıda olsalar bile, biyokimyasal ve immunolojik özelliklerinin farklı olduğu, bunun da bu hücrelerin sitotoksik ilaçlara karşı duyarlılıklarını farklılaştırdığı belirtilmiştir (Şekil 1.2) (Dobson ve Gorman, 1993).

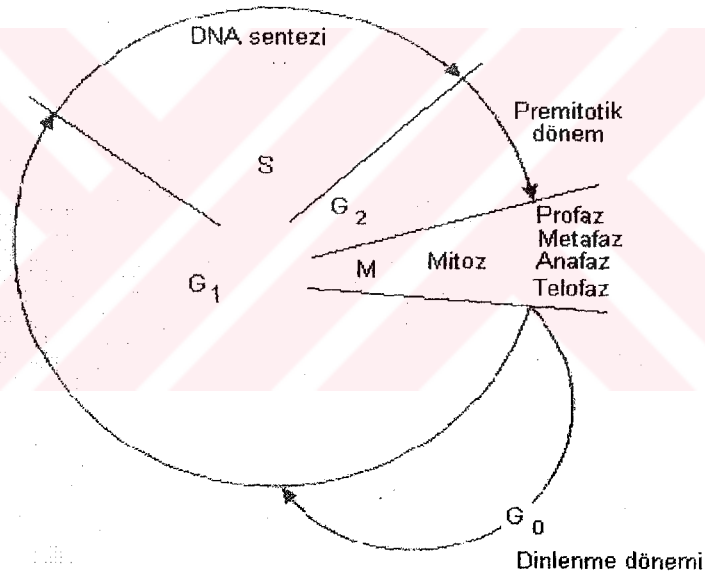


Şekil 1.2. Selüler kitle büyüdükçe oluşan heterojenitenin şematik sunumu (Dobson ve Gorman, 1993).

1.1.3. Hücre Siklusu

Hücre gelişimi ve bölünmesi, mitoz, büyüme, DNA sentezi ve mitotik milin hazırlanmasını içeren daha ileri büyüme safhalarından oluşan bir siklik süreçtir. Bu süreç hücre siklusu olarak adlandırılır (Şekil 1.3.). Aktif olarak bölünmeyen hücreler "G₀" veya dinlenme döneminde dirler ve sitomulasyonlar sonucu tekrar bölünmeye başlayabilirler. Hücre siklusunun farklı dönemlerinde, hücreler radyasyon veya çeşitli ilaçlara karşı daha az veya daha çok hassas olabilirler (Dobson ve Gorman, 1993).

Dinlenme dönemindeki (G₀) hücrelerin de önemi vardır. Bu hücreler sitotoksik ilaçların etkilerine kısmen dirençlidirler ve böylece önemli bir hücre rezervuarı oluşturular (Dobson ve Gorman, 1993).



Şekil 1.3. Hücre siklusu(Dobson ve Gorman, 1993).

Dobson ve Gorman'a (1993) göre hücre siklusu başlıca 5 döneme ayrılır:

- G₀ : Dinlenme dönemi
- G₁ : İntermitotik dönem (DNA üretimi için gereken RNA ve enzim sentezlenir)
- S : DNA sentezi dönemi
- G₂ : Premitotik dönem
- M : Mitotik dönem (30-90 dk.)

1.1.4. Tümör Büyümesinin Kinetiği

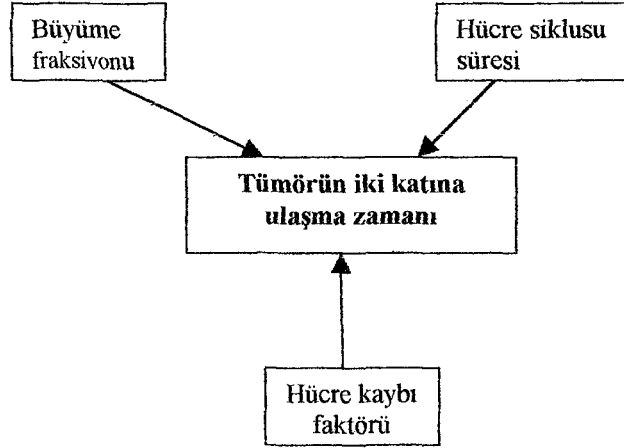
Tümör sağaltımında ve özellikle de kemoterapide tümör büyümesinin kinetiği büyük öneme sahiptir. Bir tümör kitlesindeki hücre popülasyonu dört grup halinde düşünülebilir:

- Bölünmenin çeşitli dönemlerindeki tümör hücreleri (G_1 , S, G_2 , M).
- Bölünmeyen tümör hücreleri (G_0).
- Bölünmenin çeşitli dönemlerindeki tümör hücresi olmayan hücreler (G_1 , S, G_2 , M)
- Bölünmeyen ve tümör hücresi olmayan hücreler (Nelson ve Couto, 1992).

Kemoterapötiklerin bir çoğu hücre büyümesi ve bölünmesi sürecine etkirler ve böylece bölünen hücrelerin ve büyüme oranının yüksek olduğu tümörlerin tedavisinde kullanıldıklarında en etkili biçimde çalışırlar. Bununla birlikte, tedavinin sonucu, tümördeki dinlenme döneminde bulunan hücrelerin fraksiyonunun sayısına bağlıdır. Bu hücreler kemoterapötik ilaçlara en dirençli hücrelerdir, yoğun kemoterapi uygulandığında da hayatta kalabilirler ve sonuçta tümörün yeniden büyüyebileceği bir odak noktası oluşturabilirler (Nelson ve Couto, 1992).

Tümör büyüme oranı genellikle "iki katına ulaşma zamanı" (DT) olarak isimlendirilir ve bir tümörün büyüklük olarak iki katına çıktığı zaman aralığını ifade eder. Büyümenin erken dönemlerinde tümörün iki katına çıkma süresi kısadır, fakat daha sonra tümörün büyüklüğü arttıkça ve büyüme oranı yavaşladıkça iki katına ulaşma süresi uzar. Köpeklerde, iki katına ulaşma süresi hızla büyüyen bir metastatik osteosarkomda iki gün kadar kısa olabilir. Metastatik bir canin melanoma içinse 24 gün olarak bildirilmiştir. İnsanlarda, iki katına ulaşma süresi malignant lenfoma için 29, meme kanseri için 83 gündür (Nelson ve Couto, 1992).

Bir tümör içerisindeki çoğalmakta olan hücre oranı "büyüme fraksiyonu" olarak tanımlanır. Bölünen hücrelerin bölünme sürecini tamamlaması için gereken süreye ise "hücre siklusu süresi" denmektedir (Şekil 1.4.) (Nelson ve Couto, 1992).



Şekil 1.4. Tümörün iki katına ulaşma zamanı, büyüme fraksiyonu ve hücre siklusu süresi arasında ilişki (Nelson ve Couto, 1992).

Tümör büyümesinin erken dönemlerinde tümör hücrelerinin büyük çoğunluğu aktif olarak bölünmektedir, bir başka deyişle büyüme fraksiyonu yüksektir. Bir solid tümör klinik olarak fark edilebilir hale geldiğinde sadece az oranda hücre bölünmektedir, büyüme fraksiyonu düşüktür (Şekil 1.4). Yüksek güçte ışık mikroskobu altında değerlendirilen bir tümör kitlesindeki mitoz oranı ise "mitotik indeks" (MI) olarak isimlendirilir. Mitotik indeks bir tümörün büyüme fraksiyonunun yararlı bir indikatörüdür; fakat büyüme fraksiyonundan farklıdır. Büyüme fraksiyonunda sadece hücre siklusunun mitotik evresinde olanlar değil bütün hücreler bölünmektedir. Hücre siklusunun süresi, tümörün büyüme döneminden bağımsızdır, ancak hücrelerin farklılaşma derecesine bağlıdır. Az diferansiye olmuş hücreler çok diferansiye olanlara göre hücre siklusunu daha çabuk tamamlamaktadırlar. Bununla beraber, bütün tümör hücrelerinin normal hücrelere göre daha kısa bir hücre siklusuna sahip oldukları doğru değildir (Dobson ve Gorman, 1993).

1.1.5. Tümörün Beslenmesi

Tümörün büyüme yapısını etkileyen önemli bir faktör de tümörün beslenmesidir. Bir çok tümör ihtiyacı olan kanı, angiogenesi sağlayan faktörlerin sekresyonu ile oluşan yeni damarlar yoluyla, komşu dokularda zaten varolan damarlardan sağlarlar. Tümörler vaskularize hatta hemorajik görünebilmelerine rağmen tümör vaskülarizasyonu normal dokulardan daha azdır ve fizyolojik

situmulasyonlara karşı oluşan yanıt da daha azdır. Bu nedenle oksijen bakımından fakir ve düşük pH'lı ortamlarda tümör hücresi bulunabilir. Düşük pH metabolik ürünlerin oluşumu sonucu meydana gelir ve hem pH'nın hem de oksijenin düşük olmasının hücre büyümesi üzerine negatif etkisi vardır. Üstelik, bir çok tümör hücresi daha asidik bir çevrenin oluşumuna yol açan, glikolizisin anaerobik metabolik yollarını kullanmayı tercih eder. Böylece tümör vaskularizasyonunun, tümör hücrelerinin metabolizması ve büyümesinde önemi vardır. Ayrıca ilaçların tümöre ulaşması açısından da önemlidir (Dobson ve Gorman, 1993).

1.2. Meme Tümörlerinin Tanımı ve İnsidansı

Meme tümörleri ya metastaz yoluyla primer tümör odağından meme dokusuna yayılan ya da doğrudan meme bezinde başlayan tümörlerdir.

Evcil hayvanlar içinde köpekler meme tümörü insidansı en yüksek hayvanlardır (%25-42). Bu türde deri tümörlerinden sonra en sık görülen tümör tipi meme tümörleridir (Brearley, 1989). Kedilerde ise insidans biraz farklı olup meme tümörleri, hematopoietik ve deri tümörlerinden sonra üçüncü sıradadır (Loar, 1997).

Meme tümörlerinin her iki türde ender de olsa (%3) erkek hayvanlarda da oluşabileceği unutulmamalıdır (Brearley, 1989).

1.3. Meme Tümörlerinde Etiyopatogenezi

1.3.1. Yaş Faktörü

Tümörlerin oluşum ve gelişiminde yaşı önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir. Meme tümörü insidansı ; 3 - 4 yaşlı köpeklerde %4, 4 - 8 yaşlı köpeklerde %29, 8 yaş ve üstü köpeklerde %67'dir (Zaninovic ve Simcic, 1991). İki yaşı altındaki köpeklerde ise oldukça ender olduğu bildirilmiştir (Yamagami ve ark., 1996).

Kedilerde insidansın yüksek olduğu dönem ise, 8-12 yaşlar arasıdır (Macewen, 1990).

1.3.2. Irk Faktörü

Köpeklerde meme tümörü görülme sıklığı ırklara göre farklılık göstermektedir. Çizelge 1.1'de görüldüğü gibi meme tümörleri en çok av köpeklerinde en az da melez ırklarda ortaya çıkmaktadır (Karayannopoulou ve ark., 1989). Saf kan hayvanlarda melezlere göre insidans daha yüksek olup, ırklara ilişkin insidans coğrafi bölgeye göre de değişmektedir (Withrow, 1975).

Çizelge 1.1 Köpeklerde meme tümörü görülme sıklığının ırklara göre dağılımı (Withrow, 1975).

IRK	MEME TÜMÖRÜ GÖRÜLME SIKLIĞI
Av köpekleri (Pointer, Setter)	%51
Küçük ırklar (Poodle, Terrier, Cocker)	%28
Büyük ırklar (Boxer, Colie)	%17
Melez ırklar	%9

Çeşitli çalışmalarla, meme tümörlerine az veya çok predispoze ırklar bulunduğu belirlenmişse de bu konuda çok kesin bir bilgi yoktur. Ancak, Boxer, Alman Çoban Köpeği, Airdale Terrier ve Poodle ırkı köpeklerin diğer ırklardan daha fazla meme tümörüne yakalandığı bildirilmiştir (Withrow, 1975).

Irklar arasındaki insidans farkı ve melez köpeklerde insidansın düşük olması bireysel herediter faktörlere; bazı ırklarda ise insidansın yüksek olması kan yakınlığına bağlanmaktadır (Withrow, 1975).

Kedilerde ise meme tümörü diğer ırklara göre Siyam ırkında iki kat daha fazla görülmektedir (Moulton, 1990).

1.3.3. Vücut Ağırlığının Rolü

Meme tümörlerinin oluşumu, karakteri ve büyüklüğü ile vücut ağırlığı arasında büyük ilişki vardır. Vücut ağırlığı fazla olan köpeklerde malignant tümör insidansı daha yüksektir. Yapılan bir çalışmada benign tümörlü köpeklerin 11,2-16,5 kg, neoplastik olmayan lezyonu bulunanların 15-22 kg ve malignant tümörü olan köpeklerin ise 19,5-24 kg arasında olduğu görülmüştür. Ayrıca vücut ağırlığı fazla

olan hayvanlarda, operasyon sonrası nüks ve tümöre ilişkin mortalite oranı ile adenokarsinom oranı daha yüksek bulunmuştur (Zaninovic ve Simcic, 1991).

1.3.4. Meme Tümörlerinin Lokalizasyonu

Karayannopoulou ve ark.(1989), yaptıkları bir çalışmada cranial (1., 2., 3.) ve caudal (4.,5.) meme bezlerinde görülen tümörlerin özelliklerini karşılaştırmışlar ve caudal meme bezlerinde tümörü olan köpeklerin vücut ağırlığının daha fazla ve bu tümörlerin daha büyük ve çoğunlukla malign karakterde olduğunu bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar, genç hayvanlarda daha çok cranial bezlerin etkilendiğini vurgulamışlardır.

1.3.5. Meme Tümörlerinde Hormonların Etkisi

Köpeklerde meme tümörlerinin etiyolojisi tam olarak aydınlanmamış olmakla birlikte, reproduktif hormonların önemli etkisi olduğu düşünülmektedir (Zaninovic ve Simcic, 1991; Karayannopoulou ve ark., 1989). Meme bezindeki hücrelerin malignant transformasyona duyarlılığı, tümörlerin oluşum ve büyümesinde, özellikle ovaryum kökenli hormonların etkisi olduğu şeklinde açıklanmıştır. Bu durumda ovarektominin meme tümörlerinin önlenmesinde en etkin yol olduğu bildirilmiştir (Brearley, 1989; Rutteman ve ark, 1991; Sartin ve ark.,1992). Köpeklerde ilk östrüstan önce yapılan ovarektomi meme tümörü insidansını %0.5'e, ilk östrüstan sonra yapılan operasyon tümör oluşumunu %8'e, ikinci östrüstan sonra yapılan operasyon ise %26'ya indirmektedir. Yaş ilerledikçe ovarektominin tümör formasyonunu önleyici etkisi azalmakta ve 2,5 yaş operasyonun etkisi açısından kritik yaş olarak gözükmektedir. Operasyonun koruyucu etkisine rağmen 2,5 yaşından önce de bazı gizli preneoplastik faktörler bulunmaktadır ve tümör gelişmeye başlarsa yıllar sonra fark edilebilir. Bu da tümör oluşumunda birden fazla faktörün rol oynadığını ve uzun bir dönemi kapsadığını düşündürmektedir (Moulton, 1990).

Kedilerde ovarektominin koruyucu etkisi köpeklerle göre daha güçlüdür, ancak optimal yaş belli değildir. Ovarektomi sonrası meme tümörü olasılığı %0,6'ya düşmektedir (Moulton, 1990).

Tümör riskini azaltmak için ovarektominin erken yaşta, ilk östrüstan önce veya hemen sonra yapılması gerektiği belirtilmiştir. Erkek hayvanlarda ise kastrasyonun böyle bir etkisinin bulunmadığı ve pubertaya erişmemiş hayvanlarda, operasyonun idrar tutamama gibi problemlere yol açabileceği de vurgulanmıştır (Brearley, 1989; Rutteman ve ark., 1991; Sartin ve ark., 1992).

- Meme Tümörlerinin Oluşumunda Steroid Hormonlar ve Büyüme Faktörlerinin Etkisi : Kedi ve köpeklerde hem endojen hem de ekzojen hormonların meme tümörü oluşumuna etkisi olduğu düşünülmekte ve bu görüş hormon uygulamalarının sonuçlarına ve ovariektominin koruyucu etkisine dayandırılmaktadır (Misdorp, 1991).

Östrojen, progesteron ve muhtemelen androjen reseptörü, insan ve kedi meme dokusunda düşük, köpekte ise orta seviyede bulunmaktadır. Her üç türde de, aktif epitelial proliferasyonlu benign lezyonlar farklı seviyelerde steroid hormon reseptörleri içerebilirler (Rutteman ve ark., 1991).

Östrojen ve progesteron reseptör düzeyi ile tümör prognozu arasında da büyük ilişki bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada, 9 tubuler adenokarsinomun altısında, 5 papillar adenokarsinomun dördünde ER veya PR ya da her ikisi birden tespit edilmiş ve köpeklerin yaşama süresinin, sadece ER veya ER + PR içeren tümörü olanlarda en uzun, sadece PR içeren tümörü olanlarda orta, ne ER ne de PR içeren olgularda ise en kısa olduğu gözlenmiştir (Sartin ve ark., 1992).

Yapılan diğer bir çalışmada ise, karsinomların % 40'ının, tüm tümörlerin % 50'sinin ER ve PR içerdiği, % 35'ininse ne ER ne de PR içerdiği bulunmuştur. Benign ve malign tümörler arasında belirgin bir fark bulunmamıştır. Ayrıca hormon reseptörü üretebilen tümörlerin daha az agresif olduğu gözlenmiştir (Sartin ve ark., 1992).

- **Hücre Proliferasyonunda Progestinlerin Etkisi :** Progestinlerin tümörijenik hatta karsinojenik potansiyelinin doza bağlı olduğu ve sentetik bir progestagen olan lynestrenolün östrusu baskılamaya yetecek kadar düşük dozlarının hayvanları karsinomlar da dahil tümörlere karşı koruduğu bildirilmiştir. Düşük dozda progestagenlerin koruyucu etkisi muhtemelen ovarium fonksiyonlarının baskılanması nedeniyle ortaya çıktığı, orta ya da yüksek dozların insidansı oldukça arttırdığı ve karsinojenik etkinin doza bağlı olduğu belirtilmiştir. Yapılan bir çalışmada, progestagenlerin (çoğunlukla medroksiprogesteron asetat, daha az olmak üzere proligeston) östrusu önlemek amacıyla düşük dozlarının, benign meme tümörü riskini çok az oranda artırdığı, karsinojenik etkinin ise oluşmadığı görülmüştür (Garderen ve ark., 1997).

Köpeklerde progestagenlerin , alveolar ve duktal hücrelerde mitotik aktiviteyi arttırdığı, fibroblast ve lenfositlerde kromatik değişime neden olduğu, insülin ile birlikte hücre proliferasyonunu stimüle ettiği, hipofizial ve selüler büyüme hormonu sentezini uyarak hücre proliferasyonunu arttırdığı ve östrojen reseptörleriyle çapraz reaksiyon oluşturarak etkidiği bildirilmiştir (Burg,1991).

Kedilerde ise, progesteron reseptörlerine bağlanarak veya lokal büyüme faktörlerinin sentezini uyarak etkidiği, köpeklerdeki etkinin aksine hipofizial büyüme hormonu sekresyonuna neden olmadığı vurgulanmıştır (Hayden ve ark.,1989).

Hayden ve ark.(1989), yaptıkları bir çalışmada, megestrol asetatla tedavi edilen kedilerde, en çok fibroepitelial hiperplazi oluştuğunu gözlemişlerdir. Fibroepitelial hiperplazi, daha çok genç kedilerde oluşmasına rağmen, bu çalışmada megestrol asetat (MA) ile tedavi edilen yaşlı kedilerde de görülmüş ve beş hafta süreyle verilen MA'nın kedide lobuler hiperplazi oluşturmaya yetebileceği belirtilmiştir.

- **Büyüme Faktörleri :** Multiselüler organizmaların serumunda, direkt yada özel bir yolla hücre bölünmesi ve diferensiyasyonu stimüle eden, çok sayıda polipeptid büyüme faktörü bulunmaktadır (Alison ve Sarraf, 1997). Meme tümörlerinin proliferasyonunda, steroid hormonlara ek olarak polipeptid büyüme faktörlerinin de önemli regülatörler olabileceği düşünülmektedir (Burg, 1991).

İnsülin ve insülin benzeri büyüme faktörlerinin (IGF) şimdiye kadar en güçlü mitogenler olduğu bulunmuştur. Epidermal büyüme faktörü (EGF), transforming büyüme faktörü (TGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi diğer büyüme faktörlerinin proliferasyonda çok az etkisi olduğu görülmüştür. Öte yandan, transforming büyüme faktörü - β_1 ve β_2 , retinoik asit, deksametazon ve somatostatinin, insülin ile indüklenen hücre proliferasyonunu inhibe ettikleri belirlenmiştir (Burg, 1991).

- **Östrojenin Meme Tümörü Proliferasyonuna Etkisi** : Hormonlara bağlı olarak proliferere olan ve hormon tedavisi ile regrese olan tümörler için başlıca stimulator hormonun östrojen olduğu düşünülmekte ve bu tümörler sıklıkla progesteron reseptörleri ile birlikte östrojen reseptörleri içermektedir (Burg, 1991).

Östradiol yalnız başına zayıf bir mitogen olmakla birlikte, düşük dozlarda insülin veya insülin benzeri büyüme faktörleri ile birlikte verildiğinde proliferasyonu stimüle ettiği ve bu mekanizmanın, polipeptid büyüme faktörlerinin östrojeni, östrojenin de büyümeyi indüklemesi şeklinde olduğu belirtilmiştir. İnsanlarda fibroblastların bu faktörleri ürettiği ispatlandığı için, genellikle meme kanserinde bulunan büyük miktardaki stroma hücrelerinin de bir kaynak olabileceği düşünülmektedir (Burg, 1991).

1.4. Meme Tümörlerinin Histopatolojik Tanımlanması

Meme tümörlerine ilişkin bir çok histolojik sınıflandırma yapılmıştır. Hampe ve Misdorp (1974) tarafından yapılan ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından da kabul edilen, meme bezindeki tümörlerin histolojik sınıflandırılması çizelge 1.2'de görülmektedir.

Köpeklerde meme tümörlerinin %41-53'ü malign karakterdedir (MacEwen, 1990). Yapılan çalışmalarda, köpeklerde en çok görülen tümör tiplerinin mikst tümörler (%67), adenom ve adenokarsinomlar (%32) olduğu bulunmuştur (MacEwen, 1990; Sartin ve ark, 1992). Adeno grubundaki tümörlerin büyük

çoğunluğu malign karakterde olmasına rağmen (2 / 1 oranında), mikst tümörler büyük oranda benign karakterdedir (6,5 / 1 oranında) (Ferguson, 1985).

Çizelge 1.2 Köpek meme tümörlerinde histopatolojik sınıflandırma (Zaninoviv ve Simcic, 1991).

Benign tümörler	-	basit	1. Adenom
			2. Papillom
	-	kompleks	3. Fibroadenom
			4. Mikst
Malignant tümörler-		basit	5. Adenokarsinom
			6. Solid
			7. Anaplastik
	-	kompleks	8. Adenokarsinom
			9. Solid
			10. Anaplastik
	-	sarkom	11. Osteosarkom

Kedilerdeki meme tümörlerinin de büyük çoğunluğu malign karakterdedir ve çevre lenf yumruları ile kolaylıkla akciğere metastaz yaparlar. En çok görülen tümör tipi adenokarsinom olup köpeklerde sık görülen mikst tümörler kedilerde seyrek (Ito ve ark., 1996).

1.5. Meme Tümörlerinin Sınıflandırılması

1.5.1. Sınıflandırmanın Amacı

Tümörlerin, büyüklükleri, bölgesel lenf yumrularına ve organlara yaptıkları metastazlar göz önüne alınarak yapılan sınıflandırılmaları hekime tedavi planında yardımcı olmak, prognoza ilişkin bilgi vermek, tedavi sonuçlarının değerlendirilmesine yardımcı olmak, hekimler arasında bilgi alışverişini kolaylaştırmak ve kanser araştırmalarına katkıda bulunmak amacıyla geliştirilmiş bir sistemdir (Dobson ve Gorman, 1993).

1.5.2. Sınıflandırmanın Genel Kuralları

Bir hayvanda birden fazla olan ve farklı bölgelerde gelişen tümörlerin ayrı ayrı değerlendirilmesi gerektiği, köpeklerdeki meme tümörlerinde iyi farklılaşmış bir tubuler adenokarsinomda, mastektomiden sonra prognoz iyi iken, anaplastik karsinomda kötü olduğu, bu nedenle, malignant olguların histopatolojik veya sitolojik muayene ile kanıtlanmasının zorunlu olduğu vurgulanmıştır (Dobson ve Gorman, 1993).

Kesin tedavi şekli belirlenmeden önce, bütün olgular T (tümör büyüklüğü), N (lenf nodülü) ve M (metastaz) kategorilerine göre sınıflandırılır ve kaydedilir. Bu tanım daha sonra histopatolojik ve şirurjikal bilgiler eklendiğinde de genellikle aynı kalır (Dobson ve Gorman, 1993).

1.5.3. Meme Tümörlerinin Tanımlanması

Tümörün hangi aşamada olduğu, büyüklüğüne (cm olarak çapı), çevre dokulara yayılımına ve metastazlara bağlı olarak belirlenir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen (1980) TNM klasifikasyonu bütün tümörler için geçerlidir (Owen, 1980).

"T" primer tümörlerin büyüklüğünü, "N" regional lenf yumrularına metastazları ve "M" organlara metastazları ifade eder. Klinik ve radyolojik muayene ile cerrahi girişimlerden sonra tümör aşağıdaki şekilde sınıflandırılır (Owen, 1980).

- T0 : Primer tümör belirtisi yok.
- T1 : Çapı 3 cm. den az olan primer tümör.
- T1a : Çevre dokulara invazyon yok.
- T1b : Deriye invazyon
- T1c : Fascia veya kaslara infiltrasyon
- T2 : Çapı 3-5 cm. olan primer tümör.
- T2a : Çevre dokulara invazyon yok.
- T2b : Deriye invazyon
- T2c : Fascia veya kaslara infiltrasyon
- T3 : Çapı 5 cm. den fazla olan primer tümör.

T3a : Çevre dokulara invazyon yok.

T3b : Deriye invazyon

T3c : Fascia veya kaslara infiltrasyon

T4 : Herhangi bir büyüklükteki yangısal tümör (travma veya enfeksiyona bağlı olmayan lokal yangısal deri lezyonu ile birlikte görülen tümöral oluşum).

TX : Primer tümörün genişliğini tam olarak ölçmek mümkün değil.

Regional lenf yumrularına metastaz olup olmadığı klinik ve / veya histopatolojik muayene ile belirlenir (Owen,1980).

N0 : Metastaza ilişkin bulgu yok.

N1 : İpsilateral metastaz.

N1a : Çevre dokulara invazyon yok.

N1b : Çevre dokulara invazyon var.

N2 : Bilateral metastaz.

N2a : Çevre dokulara invazyon yok.

N2b : Çevre dokulara invazyon var.

Organlara metastazların varlığı klinik, radyolojik, histopatolojik ve şirurjikal muayeneler ve mümkünse lenfangiografi ile değerlendirilerek belirlenir (Owen,1980).

M0 : Metastaz yok.

M1 : Metastaz var.

Çizelge 1.3. Köpekte sınıflandırmaya göre meme tümörlerinin derecelendirilmesi (Owen,1980).

Derece	T	N	M
I	T1 a,b,c	N0 (-), N1a(-), N2a(-)	M0
II	T0 T1 a,b,c T2 a,b,c	N1 (+) N0 (+), N1a (+)	M0
III	T3 a,b,c Tüm T'ler	Tüm N'ler Tüm N1b	M0
IV	Tüm T'ler	Tüm N'ler	M1

Primer tümörün büyüklüğü (T), regional lenf yumruları (N) ve organlara metastaz (M) olup olmadığı dikkate alınarak tümörün hangi aşamada olduğu belirlenir (Çizelge 1.3.) (Owen,1980).

1.6. Meme Tümörlerinde Tanı

1.6.1. Klinik Görünüm

Tanıda inspeksiyon, sitolojik ve histopatolojik muayene göz önüne alınır. Tümörlerin fiziksel özellikleri histopatolojilerine ilişkin (benign-malignant) ipuçları vermektedir. Çizelge 1.4'de benign ve malignant meme tümörlerinin klinik özellikleri özetlenmektedir (Brearley, 1989).

Çizelge 1.4. Benign ve malignant meme tümörlerinin klinik özellikleri (Brearley, 1989).

<u>Benign</u>	<u>Malignant</u>
1. Ülserasyon yok	Ülserasyon
2. Deri altında rahat hareket ediyor	Çevre dokulara fiksasyon
3. Yavaş büyüme	Hızlı büyüme
4. Sınırları belirlenebiliyor (Kapsule olmuş)	Sınırları belirsiz (Kapsule olmamış)
5. Yangı yok	Yangı, Ödem, Pruritis
6. Metastaz yok	Metastaz kabiliyeti fazla
7. Hastaya etkisi az	Yaşamsal öneme sahip

1.6.2. Biyopsi

Bir tanı yöntemi olarak biyopsi, hekimin tedavi şekli ve prognoz hakkında karar vermesine yardımcı olacak sitolojik ve histopatolojik bulguların elde edilmesi amacıyla doku örneklerinin alınmasıdır (Stone, 1995).

Güvenilir ve doğru bir tanı için hekimin deneyimli olmasının yanısıra yeterli büyüklükte tümör örneği ve iyi bir anamneze ihtiyacının olduğu, histopatolojik veya sitolojik muayenenin tanıya yardımcı bir yöntem olduğu ve klinik bulgularla birlikte değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir. Patolog, dokunun sadece çok küçük bir

kısmını muayene ettiği ve bu kadar küçük bir parçaya dayanarak doğru tanı koyabilmesi için tümöre ilişkin tüm detayları elde etmesi gerektiği, hayvanın yaşı, cinsiyeti, ırkı, tümörün lokalizasyonu ve büyüme hızı ile diğer benzer lezyonların varlığı ve metastaz bulgularını da içeren bir raporun düzenlenmesi gerektiği vurgulanmıştır (Morris ve Dobson, 1992).

- **Biyopsi Teknikleri** : Biyopsi amacıyla çok çeşitli teknikler bulunmasına karşın, son yıllarda iğnelerin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Bu tekniklerin bir çoğu insan hekimliğinde yıllardır başarıyla kullanılmasına rağmen veteriner sitolojik tanı ve iğne biyopsisine ilişkin araştırmalar yenidir (Else, 1989).

1. **Aspirasyon biyopsi (iğne aspirasyonu)** : Bu tekniğin amacı, organ veya dokudan belli bir hücre popülasyonu elde etmektir. Bu amaçla hipodermik tip ince çaplı iğneler kullanılır, bunlar aynı zamanda ilaçların intramuskular veya subkutan enjeksiyonu için kullanılan iğnelerdir. Bu teknik tümörlü veya yangılı dokulardan eksudat ve hücre aspirasyonu amacıyla geliştirilmiştir (Else, 1989).

Hipodermik iğneler 20 - 25 gauge çapında ve lezyon veya organa bağlı olarak 12.5 mm.-5 cm. uzunluktadır. Sıvı visküz karakterde ise 19 gauge'lik veya daha kalın çaplı iğneler gerekebilir (Else, 1989).

Başarılı bir aspirasyon biyopsisi için, iğne batırılmadan önce lezyon baş ve işaret parmakları arasında sabitleştirilir. Tümör dokusu çok az innerve edildiği için lokal anestezi gerekmez. Daha sonra iğne dokuya batırılır ve iğnenin ucu doku içerisinde çeşitli yönlere doğru hareket ettirilirken negatif basınç yaratmak için piston geri çekilir. İğne farklı açılarda batırılırken aynı anda pistonun geri çekilmesi farklı bölgelerden hücre ve doku parçalarının toplanmasını sağlar. Hemoraji oluşmadığı ve bölgede sıvı bulunmadığı takdirde enjektörün içinde çok az örnek toplanır. İğne lezyondan çıkarılmadan önce negatif basıncı ortadan kaldırmak için piston çıkarılır. Bu oldukça önemlidir, çünkü negatif basınç varken iğne çıkarıldığında hücreler iğneden enjektöre geçip çepere veya pistonu yapışırlar; bu da hücreleri gözleme olanağını ortadan kaldırır (MacWilliams, 1989; Morris ve Dobson, 1992).

İğne aspirasyonu ile elde edilen örnekler çoğunlukla sürme preparat şeklinde hazırlanırlar. Ancak burada da dikkat edilmesi gereken noktalar vardır. Lam üzerinde oluşan film tabakası çok uzun olmamalıdır. Bu durumda diagnoz için önemli olan hücre kümeleri boyamanın zayıf olduğu uç kısımlarda kalıp görülmeyebilir. Preparatın uzunluğu numunenin miktarına, sıvının viskozitesine, örneğin lam üzerinde yayılırken ulaştığı hıza ve lamelin açısına bağlı olarak değişir. Yoğun karakterdeki örneklerin dar bir açıyla ve yavaşça yayılması gerekir. Sıvı haldeki örnekler ise tersine geniş bir açı ve hızla yayılmalıdır. Fazla miktarda sıvı içeren numuneler ise EDTA lı tüplere konup 800 devirde 5 dk. santrifüj edilir. Kan içeren numunelerde eritrositler hücrelerin mikroskopik muayenesini güçleştirdiği için santrifüj işleminden sonra üst kısımdaki sıvı alınıp smear hazırlanır. Bu üst tabaka çok miktarda nükleuslu hücre içerir (Withrow ve Macewen, 1989).

Alınan örnek içinde makroskopik partiküller varsa veya materyal yarı katı ise numune ezilerek preparat hazırlanır. Aspirasyonla elde edilen doku parçasının bir kısmı lamın uç kısmına konur. Üzerine başka bir lam konarak hafifçe bastırılır. Daha sonra iki lam birbirinden ayrılır. Bu yöntem "squash preparation" denmektedir (Withrow ve Macewen, 1989).

Hazırlanan preparat Papanicolaou veya Wright boyama yöntemiyle boyanır. Papanicolaou yöntemi daha avantajlıdır; çünkü keratin parlak turuncu renk alır ve çekirdek Wright boyama yöntemine göre daha ayrıntılı görünür. Malignitenin belirlenmesi için esas alınan da çekirdeğin özellikleridir (Withrow ve Macewen, 1989).

Aspirasyon biyopsisi hızlı, ucuz, kolay tolere edilen ve anestezi gerektirmeyen bir yöntemdir ve iğne biyopsisinin tersine aşırı hemoraji, peritonit, sinir dokusunda dejenerasyona neden olmaz (Stone, 1995).

İğne aspirasyonu sonucu elde edilen materyalle hazırlanan preparatlarla yapılan sitolojik muayene sonucu konulan pozitif malignansi tanısı sonrasında tedavi planı yapılabilir; fakat negatif sonuçlar her zaman tümör olmadığı anlamına gelmez. Bu gibi şüpheli durumlarda ya aspirasyon tekrar edilmeli ya da ensizyonel veya eksizyonel biyopsi yapılmalıdır (Stone, 1995).

İki sitolojistin 75 köpekte meme tümörleri üzerine yaptıkları çalışmalarda, iğne aspirasyonunun diagnostik doğruluğu %66 ile %79 olarak bildirilmiştir (Stone, 1995).

2. İğne biyopsi : Histopatolojik tanı amacıyla örnek alınır. Alınan örnekten histolojik preparat hazırlanır. Özellikle pleomorfik morfolojik özellikleri olan benign lezyonlar veya tümörler için yararlıdır. İğne aspirasyonu ile karşılaştırıldığında, vasküler veya septik lezyonlarda komplikasyonu daha fazla olan bir yöntemdir. Kullanılan iğneler kalın olup 15 - 16 gauge çapındadırlar (Stone, 1995).

3. Ensizyonel biyopsi : Anestezi gerektiren bir yöntemdir. Sonuçlar daha doğru olmasına karşın komplikasyonları vardır. İğne aspirasyonu ve iğne biyopsi yöntemleriyle yeterli numune alınamazsa ensizyonel biyopsi yapılır. Ayrıca ülserli ve nekrotik lezyonlar için tercih edilir; çünkü bu yöntemle daha çok doku elde edilebilir (Stone, 1995).

4. Eksizyonel biyopsi : Eksizyonel biyopsi yapmadan önce, eğer deri meme beziyle ilişkili değilse, kitle mast hücresi tümörünü elimine etmek için aspire edilip sitolojik muayenesi yapılmalıdır. Eksizyonel biyopside tümörün çevresinden 2-3 cm.lik normal doku kısmı da tümörle birlikte alınmalıdır (Stone, 1995).

Eksize edilen dokular histopatolojik muayeneye gönderilir; ancak impresyon smearları da hekime hızlı ve pratik biçimde bilgi verir. Impresyon smear hazırlamak için, alınan dokudan jiletle düz, ince bir kısım kesilir. Kesilen yüzey bir kağıt havluya konup kan ve doku sıvısı emdirilir. Parça hafifçe lam üzerine bastırılarak hücrelerin lamın yüzeyine geçmesi sağlanır. Eğer doku çok sert ise hücre elde etmek amacıyla bistüri ile kazıntı alınır. Deriden kazıntı alınırken uygulanan tekniğe benzer biçimde skalpelin düz kenarıyla materyal kazınır. Skalpelin üzerindeki selüler materyal lam üzerine sürme preparat gibi yayılarak smear hazırlanır (Withrow ve Macewen, 1989).

- **Sitolojik Muayene** : Vücut doku veya sıvılarında bulunan hücrelerin mikroskopik muayenesidir. Sitolojik muayene için alınan örnekler genellikle, patolojik muayene

için alınan örneklerden daha küçüktürler ve bu yüzden numunenin tanı için yeterli olmaması da olasıdır (Morris ve Dobson, 1992).

Sitolojik muayene hücre ve hücre popülasyonuna dayanarak değerli bilgiler verir; ancak doku yapısına ilişkin bilgi vermez. Bazen mast hücresi tümöründe olduğu gibi hücreler kolaylıkla tanındığı için kesin tanı konabilir; fakat birçok durumda tecrübeli olmak gerekir. Hücreler yangısel veya yangısel olmayan hücreler olarak sınıflandırılabilir. Eğer yangısel değilseler neoplastik veya neoplastik olmayan hücreler olarak ayrılırlar. Neoplastik hücreler daha sonra epitelial, yuvarlak veya mezenşimal (spindle) olarak ayrılırlar ve hücrelerin morfolojisine ve çeşitliliğine dayanarak malignite belirlenebilir. Kısaca sitolojik muayene, tümör tanısında ucuz, çabuk ve yapımı kolay olan önemli bir yöntemdir (Morris ve Dobson, 1992).

Histopatolojik muayenede ise sadece hücreler, nukleus - sitoplazma oranı değil, aynı zamanda dokunun yapısı, malignite derecesi ve böylece tümörün derecesi de belirlenebilir. Patolojik muayene ile kesin tanı koyulabilmesinin yanında tümör operasyonlarında eksizyonun nasıl yapılacağına ilişkin ön bilgi de edinilebilir (Morris ve Dobson, 1992)

1.6.3. Tümör Belirleyicileri

Tümör belirleyicileri, tümörün varlığını gösteren biyokimyasal maddelerdir. Bunlar yüzey antijenleri, sitoplazmik proteinler, enzimler ve hormonları içerirler. Plazma veya diğer vücut sıvılarında belirlenebilirler. Bununla beraber, tümör tanısı koymak için birincil seçenek değildirler. Daha çok, tanıyı güçlendirmek ve hastanın tedaviye verdiği yanıtı değerlendirmek amacıyla kullanılırlar. Karsinoembriyonik antijen, normalde embriyonik barsak, pankreas ve karaciğer dokusunda üretilen ve bazı tümörlerin varlığında da belirlenebilen bir glikoproteindir. Kolorektal tümörlerin %60 - 90'ında, pankreatik tümörlerin %50-80'inde, mide ve meme bezi tümörlerinin %25-50'sinde belirlenmektedir. Ayrıca siroz, hepatitis ve ülseratif kolitis gibi hastalıklarda da fizyolojik seviyenin üstünde olabilir (Cotran ve ark., 1989).

1.7. Meme Tümörlerine Klinik Yaklaşım ve Tedavi Seçenekleri

Meme tümörlerine klinik yaklaşımda, uygun tedavi şeklini belirlemeden önce hekimin birçok faktörü göz önüne alması gerekmektedir. Hekim meme tümörünün hemen alınıp alınmaması konusunda bir ikilemle karşı karşıya kalabilir. Genelde, sadece malignant olma olasılığı yüksek tümörlerin cerrahi müdahale ile uzaklaştırılması gerektiği düşünülse de, birçok benign tümörün malignant transformasyona uğrayabileceği ve histopatolojik tanının önemi göz önünde bulundurulduğunda "erken cerrahi müdahale" tüm durumlarda önerilmektedir (Nelson ve Couto, 1992).

1.7.1. Tedavinin Amacı

Tümörün tipi ve derecesi belirlendikten sonra prognoz da göz önüne alınarak tedavinin şekli ve amacı belirlenmeli ve hasta sahibine açıkça anlatılmalıdır (Nelson ve Couto, 1992).

Veteriner onkolojide tam bir tedaviye ulaşmak mümkün değildir. Bu nedenle, daha çok, hayvanın tedavi sonrası geçireceği hastalıksız veya semptomsuz dönemi uzatmak ve bu dönemde hayvanın yaşam kalitesini arttırmak amaçlanmalıdır. Bu süre maksimum iki senedir. Veteriner hekim, tümör tipi ve derecesine ilişkin bilgi verse de hasta sahibi daha çok yaşama süresi ve iyileşme süresini merak eder. Bu noktada hekim, tedavinin amacını, hayvanın yaşam kalitesi ve süresine ilişkin beklentileri anlatmalıdır. Hekim, tedavinin herhangi bir aşamasında karamsar bir yorum yaparsa veya ancak birkaç aylık bir süreden bahsederse, bu hasta sahibini olumsuz etkiler ve hayvanın öleceğini düşünerek tedaviye son verebilir (Nelson ve Couto, 1992).

Veteriner hekim, hastalığa ilişkin gereken bilgiyi vermekle yükümlüdür ve aynı zamanda dürüst, umut verici ve yapıcı olmalıdır (Nelson ve Couto, 1992).

1.7.2. Kanser Olgusunda Tedavi Seçenekleri

Kanser olgularında başvuru alan başlıca tedavi seçenekleri operasyon, radyoterapi, kemoterapi, immunoterapi, hipertermi, krioterapi, fototerapi olarak sıralanabilir (Nelson ve Couto, 1992).

Nelson ve Couto (1992), tedavi şeklinin tümör tipine göre belirlenmesi gerektiğini, iki veya daha fazla tedavi şekli bir arada uygulandığında tedavide başarı oranının artacağını, birincil amacın hayvanın yaşam kalitesini artırıp yaşama süresini uzatmak olduğunu vurgulamışlardır.

- Meme Tümörlerinde Operasyon : Meme tümörlerinin tedavisinde birçok seçenek olmasına rağmen, operasyon hala lokal ve regional tümörlere karşı birinci seçenektir. Operasyon için hazırlanırken ilk adım operasyonun amacını belirlemektir. Bu hem operatöre hem de operasyon öncesi hayvan sahibinin beklentilerini belirlemesine yardımcı olur. Onkolojik bir operasyon, koruyucu, tanı, paliatif, tedavi, diğer tedavilere bağlı komplikasyonların tedavisi veya onkolojik acil durum amaçlı olabilir (Soderstrom ve Gilson, 1995).

Günümüzde, tedavi oranını arttırdığı ve yan etkileri azalttığı için multidisipliner tedavi şekli daha çok tercih edilmektedir. Yaygın metastazlar yapmış olan tümörler, sadece operasyonla başarılı bir şekilde tedavi edilemezler. Operasyonda başarısızlık, bölgede tümör hücresi kalması ve metastazlar nedeniyle oluşur (Soderstrom ve Gilson, 1995).

- Operasyonun Planlanması : Operasyonun nasıl yapılacağını planlanması için mümkünse preoperatif tanı konmalı ve tam bir derecelendirme yapılmalıdır. Doğru bilgiler, operatörün preoperatif dönemde uygun rezeksiyon alanını belirlemesine, tedavi planı ile gerekli alet ve hazırlığı yapmasına yardımcı olur ve tedavide başarısızlığı da minimuma indirir (Soderstrom ve Gilson, 1995).

- Mastektomi Teknikleri : Meme dokusunun uzaklaştırılması olarak tanımlanan mastektomi, kedi ve köpeklerin meme tümörlerinde tedavinin birincil yöntemidir. Operasyonla uzaklaştırılacak doku miktarı her zaman tartışma konusu olmuştur.

Malignant tümörlerde, çok geniş bir doku çıkarılsa bile tedavi oranı düşüktür. Hastalığın prognozunu, operasyonda alınan doku miktarından çok tümörün tipi belirlemektedir. Uygun biçimde yapılan operasyon hastalığın ilerleyişini değiştirebilir. Hayvanın daha uzun ve rahat yaşamasını ve bir ölçüde tedavi olmasını sağlayabilir (Harvey, 1990).

Alınacak meme dokusunun miktarı bir çok faktöre bağlıdır. Bunlar; tümörün büyüklüğü, lokalizasyonu, hastanın fizyolojik durumu ve yaşıdır. Ayrıca meme bezlerinin kendilerine özgü anatomik durumları da operasyon tekniğini etkilemektedir. Torasik meme bezleri, altında yer alan pektoral kaslara direkt olarak yapışmışlardır ve bez ile kas arasında çok az yağ ve bağ dokusu bulunmaktadır. Abdominal bezler, ince bir bağ doku ve yağ tabakası ile fasciaya gevşek biçimde bağlanmışlardır. İnguinal bezler, m. cutaneus trunci'nin genişlemesiyle vücuda asılmışlardır (Harvey, 1990).

Mastektomi teknikleri; lumpektomi, parsiyel mastektomi, basit mastektomi, regional mastektomi, komple unilateral mastektomi, simultane komple bilateral mastektomi olarak sıralanabilir (Harvey, 1990).

Lumpektomi (nodülektomi) çevre meme dokusunu içermeksizin sadece tümörün alınmasıdır. Genellikle, küçük, kapsüle olmamış, invazif olmayan ve böylece minimum şirurjikal diseksiyon gerektiren tümörlere uygulandığı bildirilmiştir (Harvey, 1990).

Parsiyel mastektomi, tümör ve çevresindeki meme dokusunun birlikte alınmasıdır. Çapı iki santimetreye kadar olan ve sadece bir bezin belli bir kısmını kaplayan tümörlere uygulanmaktadır (Harvey, 1990).

Basit mastektomi, tümörü de içerecek şekilde tüm meme bezinin alınmasıdır. Regional mastektomide ise (modifiye radikal mastektomi) tümörün bulunduğu meme bezine bağlı olarak birden fazla meme bezinin alınmaktadır. Bu tekniğin mantığı, tümörün bir bezden diğerine meme bezinin lenf drenajı ile geçebileceği görüşüne dayanmaktadır (Harvey, 1990).

Komple unilateral mastektomide (radikal mastektomi) ipsilateral meme bezleri, çevre dokular ve regional lenf nodülleri alınmaktadır. Simultane komple bilateral mastektomi ise (bilateral radikal mastektomi), çevre dokular ve regional lenf yumrularını da içerecek biçimde her iki meme zincirinin de tamamen uzaklaştırılmasını içermektedir (Harvey, 1990).

Şimdiye kadar edinilen bilgiler, operasyon bölgesi genişliğinin, köpeklerdeki meme tümörlerinde yaşama süresi ve nüks oranına çok fazla etki etmediğini göstermektedir. Bir başka deyişle, caudal abdominal meme bezinde çapı iki santimetre olan bir tümörün tedavisinde, komple unilateral mastektominin (radikal mastektomi) basit mastektomiye göre daha yararlı olduğuna dair delil bulunmamaktadır. Bununla beraber, onkolojik cerrahinin temel prensibi, invazif bir tümörün, derin ve geniş bir ensizyon yapılarak çevresindeki normal doku ile beraber bir bütün halinde çıkarılmasını gerektirmektedir. Kedilerde meme tümörlerinin bütün tipleri için komple unilateral mastektomi tek seçenektir. Bu yaklaşım, kedilerde meme tümörlerinin çoğunluğu malignant tabiatla olduğu için birçok veteriner onkolojist tarafından da onaylanmaktadır. (Harvey, 1990).

- **Postoperatif Bakım ve Komplikasyonlar** : Mastektomide karşılaşılabilecek postoperatif komplikasyonlar; yaranın iyileşmemesi ve tek veya her iki bacakta oluşan ödemdir. Aspirasyonla drenaj geçici iyileşme sağlar ve enfeksiyon riski vardır. Yara aşırı derecede açık değilse, en iyisi açık yara tedavisi yapmaktır. Aşırı açık olduğunda ise temizlenip kapatılır (Brearley, 1989).

Inguinal meme bezi tümörleriyle beraber lenf yumrusu ve damarlarının da alınması, geçici olarak lenf drenajını bozacağı için arka bacaklarda ödem oluşabilir. Oluşan ödem egzersiz, ılık kompresler ve diüretikler yardımıyla giderek rezolusyonla sonuçlanır. Meme bezleri ve sublumbar nodüller arasındaki lenf damarlarında veya tümör metastazından sublumbar nodüllere doğru olan lenf damarlarındaki tümör embolisine bağlı olarak şekillenen ödemler daha kötüdür. Bu durumda prognoz iyi değildir. Bazı lenfatik yollar oluşabilmesine ve ödemde azalma görülmesine rağmen, tam olarak normal doku sıvısı homeostazisine dönüş olasılığı zayıftır. Tümör

invazyonu nedeniyle lenf damarları veya nodüllerinin blokajı bazen "retrograde" metastaza neden olabilir (Brearley, 1989).

- **İmmunoterapi** : İnsanlarda olduğu gibi, hayvanlarda da tümör gelişimi immün reaksiyonlarla yavaşlamaktadır. Bu nedenle, immunoterapi, operasyon veya kemoterapi gibi diğer tedavi seçeneklerinden biri ile beraber uygulandığında etkili olabilir. Tümör olgularında immunoterapinin başarısı, tümöre karşı immünolojik aktivitenin oluşmasına bağlıdır. Tümör hücreleri üzerinde tümöre ilişkin antijenler bulunmaktadır, bu antijenler bağışıklık hücrelerini aktive edip tümörün reddedilmesini sağlarlar. Feline lymphosarcoma, feline fibrosarcoma gibi viruslara bağlı olarak oluşan tümörlerin, büyük olasılıkla hücre membranında yer alan virus komponentleri oldukları düşünülen antijenler taşıdıkları ispatlanmıştır. Virüslere bağlı olarak oluşmayan tümörlerin antijenik yapısı ise henüz yeterince aydınlanmamıştır (Rutten ve ark., 1990).

- **Köpeklerde Tümöre Bağlı İmmün Reaksiyon** : Meme tümörü bulunan köpeklerde en önemli immün reaksiyon, sirkulasyonda çok miktarda immün kompleks bulunmasıdır. Aynı şekilde, insanlardaki meme kanserinde de immün komplekslerin varlığı bildirilmiştir. Köpeklerde oluşan bu immün kompleksler içinde IgG veya IgM ile birlikte IgA tespit edilmiştir (Rutten ve ark., 1990).

İmmün kompleksler, immünosupresif etki yaratarak tümörlerin gelişimini desteklerler. Mastektomi operasyonundan sonra, immün kompleks konsantrasyonunun uzun süre yüksek seviyede kalması metastaz olabileceğini göstermektedir. Ancak yapılan çalışmalar sonucu immün komplekslerin sirkulasyondan kalkmasının tümör regresyonu için yeterli olmadığı görülmüştür. Bu da aynı zamanda selüler immün cevap oluştuğunu göstermektedir. Köpeklerdeki meme tümörlerine ilişkin bir çalışmada, iki tip lenfoid selüler infiltrat tespit edilmiştir. Özellikle iyi diferansiye olmamış invazif karsinomların içinde ve etrafında bulunan yaygın lenfoid invazyon çoğunlukla plazma hücrelerini içermektedir. Meme tümörlerine yakın bölgede lenfoid selüler reaksiyonlar oluşmuş köpeklerde, yaşama süresinin, bu tip reaksiyonların oluşmadığı köpeklere göre daha uzun olduğu gözlenmiştir (Rutten ve ark., 1990).

Sonuç olarak, immun kompleksler vücudun tümöre karşı immun yanıt oluşturmaya olumsuz etki yapmaktadırlar. Bu komplekslerin uzaklaştırılması sonucu tümöre karşı antikor oluşumu artmaktadır. Oluşan antikorlar T-hücreleri ile beraber bir antitümör aktivite başlatıyor olabilirler (Rutten ve ark., 1990).

- **İmmunoterapi Seçenekleri** : Tümörü bulunan hastalarda denenmiş immunoterapi seçenekleri şunlardır:

- Preoperatif tümör içi BCG ve *Corynebacterium parvum* aşısı enjeksiyonu
- Operasyonu takiben operasyon bölgesine *C. parvum* aşısı uygulamaları
- Meme içi BCG aşısı enjeksiyonu
- Postoperatif intravenöz BCG veya *C. parvum* aşısı enjeksiyonu
- Levamizol tedavisi
- Mitomycin ve Vibrio cholerae neuraminidase ile işlenmiş tümör hücreleri enjeksiyonu
- Kanser hastasından alınan serumun *Staphylococcus aureus* (protein A) tarafından absorpsiyonu

Bu uygulamalardan ilk beşinin, meme tümörü bulunan kedi ve köpeklerde nüks oranı ve yaşama süresi bakımından belirgin bir fark yaratmadığı bildirilmiştir (Rutten ve ark., 1990).

Mitomycin ve neuraminidase ile işlenmiş tümör hücrelerinin subkutan enjeksiyonlarının regresyon üzerindeki etkisinin ise doza bağlı olduğu, 10^8 hücre ile yapılan tedavinin tümörün büyümesine, 10^6 hücrenin enjeksiyonunun ise regresyona neden olduğu, ancak bazı hayvanlarda regresyonu hızlı bir nüks oluşumunun izlediği tespit edilmiştir. Bu uygulama ile yaşama süresinin uzadığı gözlenmiştir (Rutten ve ark., 1990).

Genelde, hastadan alınan serumun *Staphylococcus aureus* tarafından absorpsiyonu ile elde edilen serumun ekstrakorporeal perfüzyonunun, köpeklerdeki meme tümörlerinde redüksiyon meydana getirdiği; ancak % 100 tedavi sağlamadığı bildirilmiştir. Tümör redüksiyonunun, immun komplekslerin immunosupresif etkisinin ortadan kalkmasıyla oluştuğu düşünülmektedir (Rutten ve ark., 1990).

Berg ve Rüsse (1994), meme tümörü bulunan 19 köpek üzerinde yaptıkları bir çalışmada, pre ve post operatif dönemde, inaktif parapoxvirus ovis D 1701 suşunun (Baypamun), subkutan uygulamalarından başarılı sonuçlar aldıklarını bildirmişlerdir. Bu köpeklerden sadece üçünde nüks gözlenmiş ve tedavi sonrasında köpeklerin revitalizasyonlarının belirgin derecede arttığı vurgulanmıştır.

- **Homeopati** : Homeopati, onsekizinci yüzyılın sonlarında ilk kez ayrıntılı olarak Dr. Samuel Hahnemann tarafından tanıtılmış "benzer şeyler benzerleriyle tedavi edilebilir = similia similibus curantur" savına dayanan tamamlayıcı bir sağlık metodudur. Bu kavram, yüksek dozları kullanıldığında aynı hastalık semptomlarını oluşturan ilaçların, seyreltilmiş dozlarıyla hastalığın tedavisi anlamına gelmektedir. Hastalığın tedavisinde kullanılacak homeopatik madde; sağlıklı insanlara uygulandığında, ortadan kaldırılacak olan hastalıkla aynı klinik tabloyu, ki bu durum "ilaç tablosu" olarak tanımlanmaktadır, ortaya çıkarmak zorundadır. O halde homeopatik tedavinin başarılı olabilmesi için seçilecek homeopatik maddenin hastadaki belirtilere tamamen uygun olmasının gerektiği özellikle vurgulanmaktadır. Bir başka deyişle, hayvanın aldığı su miktarına ve sıklığına, bulunan bir öksürüğün, ödemin veya bir felç durumunun nedenine göre seçilecek homeopatik madde farklı olabilmektedir. Dolayısıyla homeopatiklerin oluşturdukları semptomları iyi tanımak da oldukça önemlidir. Hatta belirli semptomlar, Belladonna veya Aconitum pnömonisi gibi, homeopatik maddelerin kendi isimleri ile de ifade edilebilmektedir. Her homeopatik maddenin etki spektrumu ve sınırı farklıdır. Bunun için, birlikte verildiğinde sinerjik etki gösteren homeopatiklerle, iyileşme sürecini başlatan ve iyileşmeyi tamamlayan, belirli organlara etki gösterebilen veya birbirlerine antagonist olan homeopatikler de tanımlanmıştır (Hatipoğlu, 1996).

Hayvanlarda homeopatik tedavi ise 1785 yılında Baron von Boenninghausen tarafından başlatılmıştır. Von Boenninghausen'in birçok türden hayvanı tedavi ettiği ve veteriner homeopatinin prensiplerini ortaya koyduğu bilinmektedir; ancak onun çalışmalarına ilişkin doküman sınırlıdır (Day, 1998).

- **Homeopatik Yaklaşım** : Day (1998), homeopatik tedavide yaklaşımın klasik tıptaki tedavi anlayışından çok farklı olduğunu, bu farklılık nedeniyle modern tıbbın

homeopatiye kuşkuyla yaklaştığını; ancak genel prensipler kavrandığında buna gerek kalmayacağını belirtmiştir.

Day'e (1998) göre, sağlıklı bir organizma bir bütün olarak denge içindedir ve hastalık durumu bu dengenin bozulmasıyla ortaya çıkmaktadır. Hastalık semptomu olarak tanımlanan bulgular, vücudun iç dengesini tekrar sağlayabilmek için gösterdiği reaksiyonlardır. Doğru homeopatik ilacın seçilebilmesi için, hastanın fiziksel durumunun ve semptomların detaylı incelenmesi gerekmektedir. Homeopatik yaklaşıma göre, organizmanın var olan hastalıkla savaştığını gösteren semptomlara yönelik semptomatik tedavilerden kaçınılmalıdır.

- Homeopatik İlaçların Hazırlanışı : Homeopatik madde olarak hayvansal, bitkisel, kimyasal, mineral veya sentetik kaynaklı ana maddeler kullanılabildiği gibi, hastalık etkenlerini bulunduran ürünlerin kendilerinden de (Örneğin: Hastanın kendi kanı, irin, hastalıklı doku veya mikrop kültürleri) yararlanılabilmektedir.

Homeopatinin esaslarından bir diğeri ana maddenin mikro dozlarının kullanılması zorunluluğudur. Homeopatiklerin etkinliği onların sulandırılma dereceleri ile ifade edilmektedir. Seyreltici veya taşıyıcı madde olarak su, sulandırılmış alkol veya süt şekeri kullanılmaktadır. İlk olarak orijinal materyalden elde edilen etken maddenin sulandırılmış alkolle özütü çıkarıldıktan sonra su veya alkolde eritilerek, erimeyen bir madde ise süt şekerinde iyice ezilerek farklı derişimlerde hazırlanır. Sürekli olarak 1:10 oranında yapılan sulandırmaları, desimal (onluk) sistem sulandırmalarıdır. Bu sistemde 1 kısım ana maddeden alınıp 9 kısım sulandırma sıvısına eklenirse D1 kuvveti elde edilmiş olur. D1'den 1 kısım alınıp 9 kısım sulandırma sıvısına ilave edilirse D2 derişimi hazırlanmış olur ve sulandırmalar bu şekilde sürdürülür. Homeopatiklerin bu derişimleri onların etki güçleri (potensleri) D1, D2, D3, ... olarak adlandırılmaktadır. Onluk sulandırmalar yanında, homeopatik maddelerin sentizemal (yüzlük) sistemde yüzlük sulandırmaları da yapılmaktadır. Sentizemal sistem sulandırmalarında 9 kısım yerine 99 kısım alınan sulandırma sıvısına, 1 kısım ana maddeden eklenir. Bu şekilde sürekli 1:100 oranında sulandırmaları da C1, C2, C3, ... olarak adlandırılmaktadır. Bunlardan başka 1:10 000 ile 1:50 oranında sulandırmalarla elde edilen XM ve LM

potenslerinden de söz edilmektedir. Araştırmacılara göre değişmekle birlikte D0-D3, D0-D6, D1-D12, D2-D4, C1-C6 ile LM1-LM2 düşük potensler, D4-D21, D12-D21, D6-D12, D7-D30 veya D12-D23, C6-C12 ile LM3-LM5 orta potensler, D15-D30, D30-D200 sulandırma veya D24, C13 ve LM6 ve bunların daha yukarı sınıflandırmaları yüksek potensler olarak kabul edilmektedir. Buradaki düşük, orta ve yüksek potens ifadeleri kavram kargaşasına yol açmamak için aslında olduğu gibi alınmıştır. Düşük potenslerle ilacın yüksek derişimleri, yüksek potenslerle ise ilacın düşük derişimleri ifade edilmektedir (Hatipoğlu,1996).

Homeopatiklerin genellikle, 1 ml sulandırma sıvısında veya 1 gram taşıyıcı maddede; D3 sulandırmaalarında 1 mcg, D4 sulandırmaalarında 0,1 mg ve D6 sulandırmaalarında 1 mg etken madde bulundurdukları, D23 sulandırmasında ise, sulandırma dikkatli yapıldığı takdirde, orijinal maddeden hiçbir molekül kalmadığı bildirilmektedir (Hatipoğlu,1996).

- **Homeopatik İlaçların Uygulanma Şekli :** Tedaviye başlanmadan önce hekim hastalığın esas nedenlerini ve semptomları çok iyi anlayıp doğru ilacı seçmelidir. En önemli faktör, mümkün olduğunca detaylı bir anemnez alınmasıdır. Hekim hem objektif bulguları (laboratuvar sonuçları, radyografik değerlendirme) hem de subjektif bulguları (hastanın psikolojik durumu, çevresel etmenler) dikkate almalıdır. Ayrıca, dengesiz beslenme, stres faktörleri, yanlış egzersiz programları gibi tedaviyi engelleyen faktörler mutlaka ortadan kaldırılmalıdır (Day, 1998).

Homeopatinin kurucusu Hahnemann'ın ortaya koymuş olduğu kurallardan biri mümkün olduğunca küçük dozların kullanılmasıdır. Bir çalışmada göz kapağının allerjik ödeminin 5-10 damla Apis D30 dozu ile çok kısa bir sürede kaybolduğu görülürken, Apis D3 dozu ile aynı başarı, aynı kısa sürede elde edilemediği gibi, ödemin yinelendiği de gözlenmiştir. Küçük dozların seçilmesinin gerekliliği, organizmanın reaksiyon yeteneğinin bu dozlarla daha iyi etkilenmesindendir. Uygulanacak bu doz, bir taraftan organizmada etkisini gösterecek kadar kuvvetli, diğer taraftan da oluşturacağı hastalık benzeri etki, mümkün olduğu kadar hafif olmalıdır. Bunun için önerilen doz D3-D15 orta potensleridir. Çünkü bu dozlarla

hastalık semptomlarındaki değişiklikler daha iyi gözlenebilmektedir (Hatipoğlu, 1996).

Sistemik semptomlarla birlikte görülen akut hastalıklarda veya yayılma göstermeyen bölgesel patolojik olgularda D1-D3 potensler, işlevsel bozukluklarla beraber ortaya çıkan subakut olgularda veya özellikle ilaçların depo etkisi oluşturması arzu edilen iyileşme süreçlerinde D4-D12 hatta D15 orta potenslerin kullanılması önerilmektedir. Aynı şekilde, ruhsal semptomlarla beraber bulunan süregen hastalıklarda, yayılma gösteren olgular ile allerjik durumlarda ve uterus kaslarının ağrılı veya zayıf kasılmalarında D15-D30 hatta D200 gibi yüksek potenslerin kullanılması gerektiği bildirilmektedir. Ekonomik önemi olan evcil hayvanlarda homeopatiklerin D3-D6 sulandırılmalarının kullanılması gerektiğine, orta ve yüksek potenslerin büyük rol oynamadığına dikkat çekilmektedir. Homeopatiklerin sıvı (ampul veya damla) veya katı halde (pomad,tablet,kapsül) preparatları bulunup subkutan veya intramuskular, lokal veya oral yolla uygulanabilmektedir (Hatipoğlu, 1996).

- Homeopatik İlaçların Etki Mekanizması : Organizmanın homeopatik ilaçlara karşı oluşturduğu yanıtın ve dolayısıyla ilaçların etkisinin mekanizması henüz tam olarak aydınlanmış değildir. Defalarca sulandırılarak hazırlanan homeopatik ilaçların etkinliği birçok bilim adamı ve hekim tarafından şüpheyle karşılanmaktadır. İçerisinde etken maddeden eser kalmayacak şekilde sulandırılan bir sıvının nasıl etkili olduğu tartışılmaktadır. Modern tıp ve homeopatinin etki mekanizmaları çizelge 1.5.de sunulmuştur (Day, 1998).

Einstein'ın relativite teorisine dayanan molekül veya atom fiziği, maddelerin; sıvı veya gaz moleküllerinin bir araya gelmesiyle oluşan, yoğunluğu fazla enerji kütleleri olduğunu savunmaktadır. Bu teori gözönüne alındığında, homeopatik ilaç solüsyonunun içinde bulunan enerjetik etki vücut sıvılarına geçmektedir (Day, 1998).

Homeopatik maddelerle sağaltımdaki amaç, homeopatik maddelerin etkisiyle uyarı oluşturularak organizmanın sağlığını tekrar kuracak reaksiyonların aktive edilmesi ve böylece iyileşme sürecinin başlatılmasıdır (Hatipoğlu, 1996). Klasik tıp ise aksine semptomları ortadan kaldırmaya yönelik tedavi uygular (Day, 1998).

Çizelge 1.5. Modern tıp ve homeopatinin etki mekanizması (Day, 1998).

Homeopatik tedavi	Klasik tıp tedavisi
Hastalık $\Rightarrow$ organizma $\Downarrow$ dengesizlik $\Downarrow$ organizma reaksiyonu $\Rightarrow$ semptomlar $\Downarrow$ İyice gözlenir ve aynı semptoma yol açacak etken maddeden hazırlanan homeopatik ilaç verilir. $\Downarrow$ Organizmanın hastalığa karşı savaşı stimüle olur. $\Downarrow$ Böylece hastalığın eliminasyonu hızlanır ve homeostazis sağlanır.	Hastalık $\Rightarrow$ organizma $\Downarrow$ dengesizlik $\Downarrow$ organizma reaksiyonu $\Rightarrow$ semptomlar $\Downarrow$ Gözlenir ve elimine edecek semptomatik ilaçlar seçilir. (Antienflamatuar, antihistaminik, antiemetikler...) $\Downarrow$ Semptomlar ortadan kalkar; ancak dengesizlik daha da artarak devam eder ve bir süre sonra hastalık nüks eder.

Sonuç olarak homeopati halen tartışmaya açık bir konudur. Homeopatiyi kabul etmeyen araştırmacılar, etki mekanizmasının açıklanması ve kanıtlanması gerektiğini savunurken, homeopatlar tarafından da homeopatinin bir olgu olarak ortaya çıktığı, tedavi şeklinin informatif olduğu ve tedavi sonrası ortaya çıkan iyileşmenin en iyi kanıt olduğu ileri sürülmektedir. Her ne kadar bazı dezavantajlarına değinilmiş olsa da ilaçlarının ekonomik olması, uygulamasının kolay olması, kısa sürede cevap alınabilmesi ve uygun homeopatiklerin en uygun dozlarının seçilerek, en önemlisi vücudun kendi savunma mekanizmaları aktive edilerek organizmanın kendi kendisini iyileştirmesiyle zararsız ve yan etkisiz bir tedavi şekli olması bu tedavi yöntemine olan ilgiyi gittikçe artırmaktadır (Hatipoğlu, 1996).

- **Homeopatiklerin Yan Etkileri ve Toksisiteleri** : Homeopatik maddelerin yan etkileri ve toksisiteleri üzerine farklı görüşler bulunmaktadır. Homeopatiklerin çok küçük dozları kullanıldığından, çok seyrek olarak ciddi sonuçlara yol açabileceği, diğer besin maddeleri ve ilaçlar ile arzulananmayan reaksiyonlar ortaya çıkarmadığı, semptomları baskılamadığı, aşırı dozların tehlike oluşturmadığı, özellikle durumlarda bile (gebelik, laktasyon) iyi tolere edilebildiği bildirilmektedir. Bununla birlikte,

homeopatik maddelerin organizmayı zararlı uyaranlara karşı daha duyarlı yapabileceğinden sinirlilik, uykusuzluk, diyare, hipokalemi, hipernatremi ve allerjik dermatit gibi geriye dönüşümlü ve tolere edilen yan etkileri olan homeopatiklerle birlikte, hepatotoksik ve karsinojen etkili dönüşümsüz sonuçlara yol açan homeopatik maddelerden de bahsedilmektedir. Bunun yanı sıra, ilaçların farklı hayvan türlerinde farklı etkiler gösterebileceği düşünülerek, insanlarda denenmiş homeopatiklerin hayvanlara uygulanması da sakıncalı bulunmaktadır. Ayrıca her bir hayvanda ilacın farmakokinetiğinin, bir başka deyişle Emilimi, dağılımı ve atılımının farklı olabileceğinden de söz edilmektedir.

1930 ve 1940'lı yıllarda başlatılan bazı homeopatik girişimler başarısızlıkla sonuçlanmış ve bu dönemde sürdürülmüş çalışmalar çok sert eleştirilere uğramıştır. Homeopati 1980'li yıllarda tekrar güncelliğini kazanmış, özellikle Fransız ve Alman araştırmacıların araştırma konusu olmuştur. Bugün de bu konu üzerine araştırmalar oldukça fazla olup, daha çok immün yanıtı aktive eden homeopatiklerin etkinliği ve kullanılabilirliği ile bitki, arı veya yılan zehirleri gibi doğal kaynakların değerlendirilebilirliği üzerinde yoğunlaşmıştır (Hatipoğlu, 1996).

- **Homeopati ve Kanseri Tedavisi** : Homeopati konusunda uzmanlaşmış veteriner hekimlerin, kedi ve köpeklerde görülen kanser olgularında önerdiği homeopatikler aşağıda sıralanmıştır :

- Arsenicum
- Cadmium sülfid
- Calcarea carbonica
- Carbo animalis
- Graphites
- Hydrastis
- Conium maculatum
- Phosphorus
- Sulphur
- Thuja
- Tumor nosod

Homeopatik bir ilaç olan *Tarrantula cubensis* ekstraktının, meme tümörü bulunan köpeklerde, operasyondan önce birer hafta ara ile üç kez, köpeğin büyüklüğüne göre 3-6 ml dozdaki enjeksiyonlarının belirgin demarkasyon oluşturarak tümör büyümesini durdurduğu, hatta bazı olgularda tümörün küçüldüğü, nüks olgusunun yıllarca görülmediği ve yaşam kalitesinin de önemli oranda arttığı vurgulanmaktadır. *Tarrantula cubensis*'in etkileri, tümör büyümesinin durması, genel durumun düzelmesi, lenf nodüllerindeki şişkinliklerin azalması, tümör merkezinin sertleşmesi, kapsülün kalınlaşması ve tümörü çevreleyen dokuda demarkasyon şeklinde sıralanabilir (Koch ve Stein, 1980).

Sunulan çalışma ile malign meme tümörlü köpeklerde, unilateral mastektomi operasyonu ile birlikte gerçekleştirilen immunoterapötik ve homeopatik tedavilerin, ikincil primer tümör oluşumu üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.



2. GEREÇ ve YÖNTEM

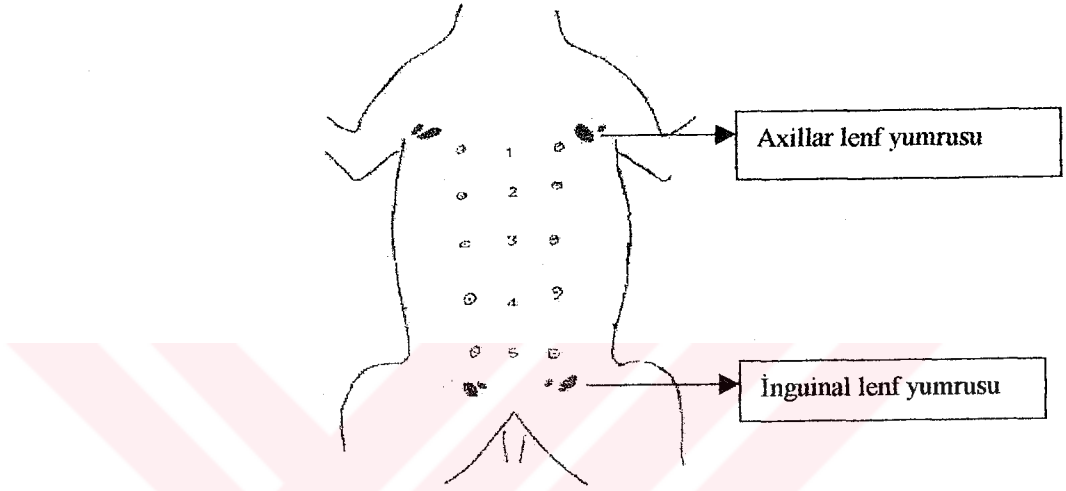
2.1. Araştırmada Kullanılan Hayvan Materyalinin Seçimi

Çalışmanın hayvan materyalini, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Kliniği'ne, meme bezlerinde kitle şikayeti ile gelen değişik ırk ve yaşta dişi köpekler oluşturdu. Çalışma süresince, hayvanların daha önceki beslenme koşulları, ovariohisterektomi operasyonu geçirip geçirmediği, herhangi bir hormonal enjeksiyon yapıp yapılmadığı ve benzeri faktörler dikkate alınmadı. Çalışmayı oluşturan gruplara, operasyonu takiben kitlelerin histopatolojik muayeneleri sonrasında malignite tanısı konulan hayvanlar dahil edildi.

Hayvanlar gruplandırılmadan önce genel muayeneleri yapıp detaylı anamnez bilgileri alındı. Hayvanın yaşı, cinsiyeti, vücut ağırlığı, çapı en büyük tümör sayısı, kitlelerin lokalize olduğu bezler ve çapları, aksillar ve inguinal lenf yumrularında büyüme olup olmadığı, tümörün büyüme hızı, çevre dokularında fiksasyon ile meme bezlerinde yangı, ödem ve pruritis olup olmadığı kaydedildi. Tümörün büyüklüğü en uzak iki nokta arasındaki mesafe tıbbi cetvelle ölçülerek belirlendi (Owen,1980). Radyografi yöntemiyle akciğer metastazı değerlendirildi. Bu bilgiler doğrultusunda, Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen TNM (Tümör-Lenf nodülü-Metastaz) sınıflandırmasına göre (Çizelge 2.1) kitlenin klinik tanımlaması yapıldı (Owen,1980). Aynı zamanda, tedavi öncesinde tümör belirleyicisi olarak, enzim immunoassay (EIA) test yöntemiyle kandaki CEA (karsinoembriyonik antijen) değerlerine bakıldı (Berg ve Rüsse, 1994).

2.2.Köpeklerde Meme Bezlerinin Klinik-Anatomik Tanımlanması

Çalışma süresince kitlelerin bulunduğu meme bezleri şekil 2.1'de görüldüğü gibi kranial torakal, kaudal torakal, kranial abdominal, kaudal abdominal ve inguinal bezler olarak tanımlandı.



Şekil 2.1. Köpeklerde meme bezlerinin klinik anatomik tanımlanması

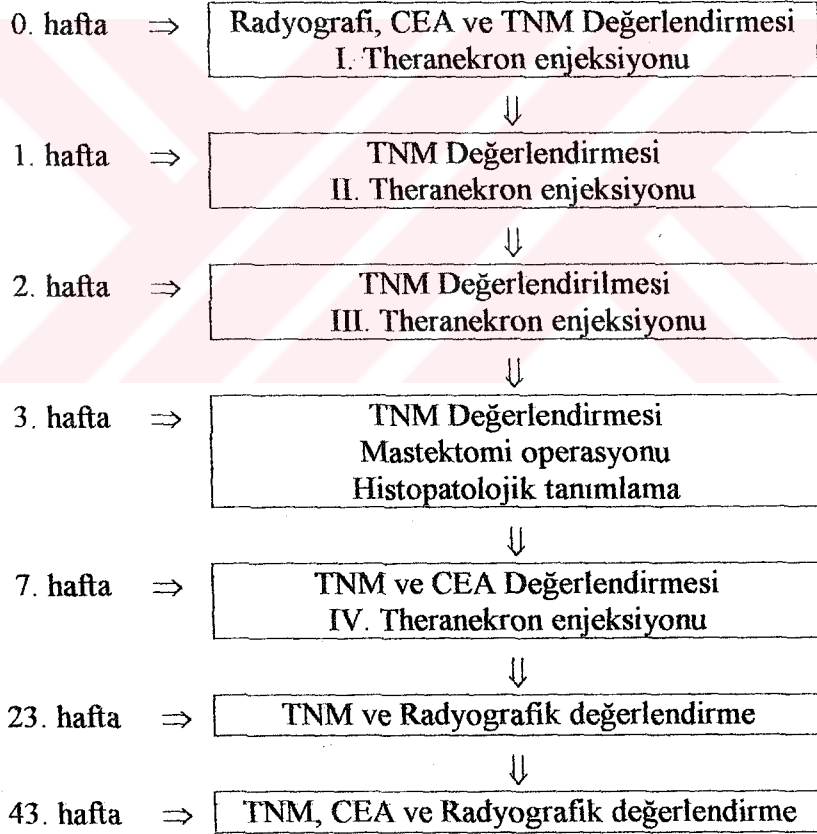
1. Kranial torakal bezler, 2. Kaudal torakal bezler, 3. Kranial abdominal bezler,
4. Kaudal abdominal bezler, 5. İnguinal bezler

2.3. Hayvan Materyalinin Gruplara Ayrılması

Çalışmaya alınan hayvanlar tesadüfi olarak üç gruba ayrıldı.

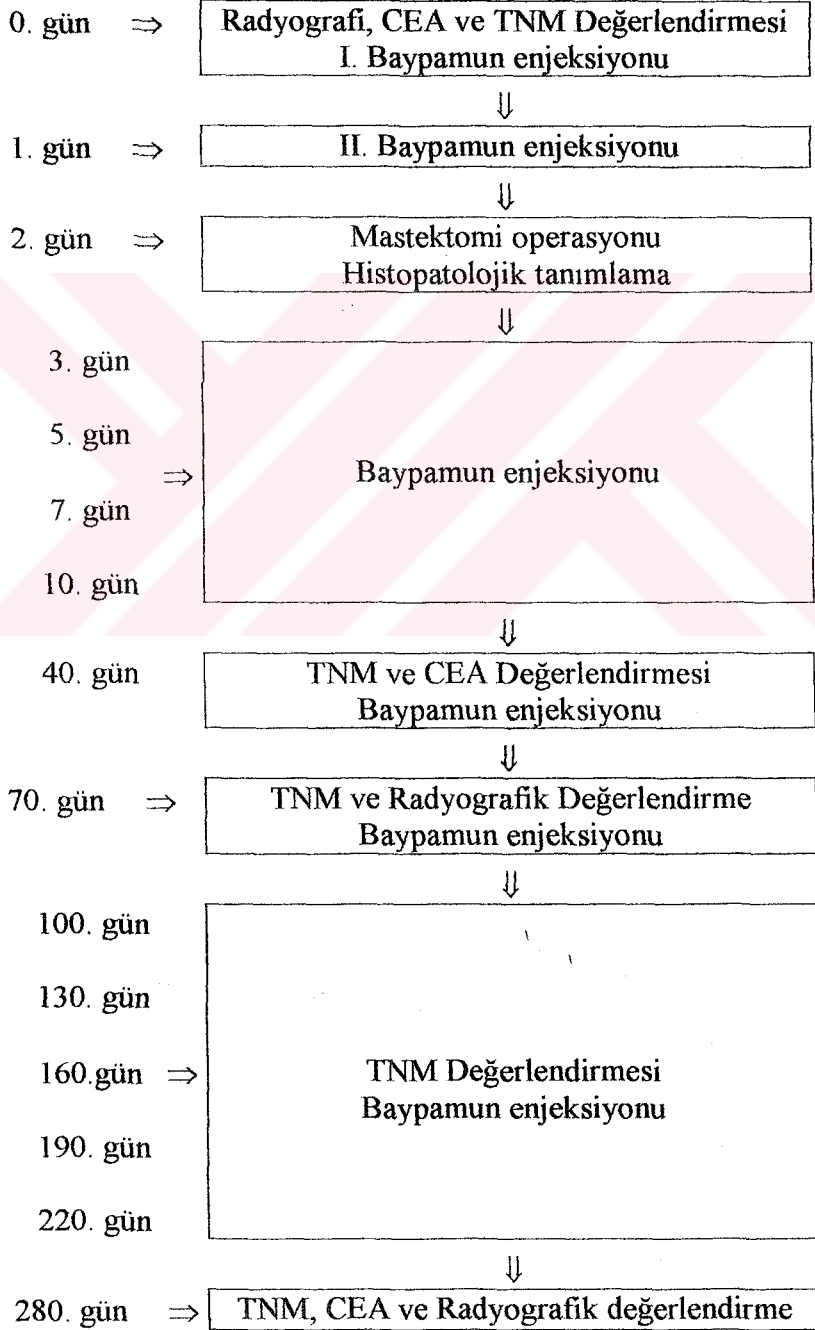
Grup I : Birinci grubu oluşturan 10 hayvana homeopatik bir ilaç olan Tarantula cubensis'in alkoldeki ekstraktı (Therane kron, 1.0 mg, 1/100, Richter-Pharma, Avusturya) uygulandı. Bu hayvanlara preoperatif dönemde birer hafta ara ile 3 kez, hayvanın ağırlığına göre giderek artan dozlarda (2-7 ml) Therane kron yapıldı (Başlangıç dozu : 2ml / 10kg). Üçüncü enjeksiyonu izleyen 7.- 10. günler arasında kitle komple unilateral mastektomi ile uzaklaştırılıp, enjeksiyonlar operasyon sonrası 1. ve 5. aylarda tekrarlandı (Çizelge 2.1.)

Çizelge 2.1. Grup-I Uygulama şeması



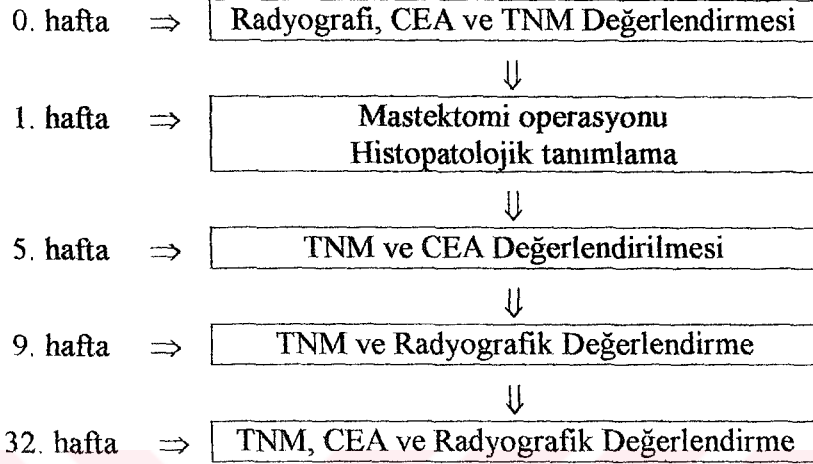
Grup II : İkinci grubu oluşturan 10 hayvanda immunostimulant bir ilaç olan parapox virus ovis'in D-1701 suşu (Baypamun solüsyon, Bayer, Almanya) kullanıldı. TNM ve CEA değerlendirmesi yapıldıktan sonra preoperatif iki gün Baypamun uygulanıp komple unilateral mastektomi ile kitle veya kitleler uzaklaştırıldı. Post operatif 1., 3., 5., 8. gün, takiben 1., 2., 3., 4., 5. ve 6. aylarda enjeksiyonlar tekrarlandı. Baypamun solüsyon her enjeksiyonda 0,5 ml subkutan yolla uygulandı (Çizelge 2.2.).

Çizelge 2.2. Grup-II Uygulama şeması



Grup III : Üçüncü grubu oluşturan 10 hayvanda ise hiçbir tedavi şekli uygulanmayıp sadece unilateral mastaktomi operasyonu yapıldı. Bu grup kontrol grubu olarak değerlendirildi (Çizelge 2.3.).

Çizelge 2.3. Grup-III Uygulama şeması



Her üç grupta operasyonla uzaklaştırılan kitleler histopatolojik tanı için Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gönderildi. Çalışmayı oluşturan köpeklerin akciğer radyografileri ise Ankara Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda çekildi.

Çalışmanın gözlem aşaması olan, operasyonu izleyen 8 ay süresince, üç grubu oluşturan bütün köpeklerde, CEA (karsinoembriyonik antijen) değerleri 1. ve 8. aylarda tekrar gözden geçirildi. TNM (Tümör-Lenf nodülü- Metastaz) kriterleri doğrultusunda lokal üremeler olup olmadığı aylık kontrollerle, akciğerlerdeki olası metastazlar ise operasyonu izleyen 2. ve 8. aylarda yapılan radyografik muayenelerle takip edildi.

2.4. Karsinoembriyonik Test Tekniği

Operasyon öncesi ve operasyon sonrası 1. ve 8. aylarda alınan kan örnekleri özel bir laboratuara gönderilerek enzim immunoassay (EIA) yöntemiyle CEA değerlerine bakıldı. Karsinoembriyonik antijen fizyolojik değerleri 0.2 - 0.5 ng / ml olarak bildirildi (Berg ve Rüsse, 1994).

2.5. Operasyon Tekniği

2.5.1. Hastanın Hazırlanması

Bütün köpekler Xylazin HCl (Rompun, Bayer, 0.1 ml / kg) ve Ketamin (Ketalar, Parke-Davis, 0.2 ml / kg) anestezisi ile operasyona alındı. Anestezi duyarlılığı olduğu bilinen köpeklerde ise Xylazin ile premedikasyondan sonra jetocain ile epidural anestezi uygulandı. Daha sonra operasyon bölgesi tıraş ve dezenfekte edildi.

2.5.2. Mastektomi Tekniği

Çalışmada meme bezlerindeki kitleler komple unilateral mastektomi (radikal mastektomi) tekniği ile uzaklaştırıldı (Harvey,1990). Bu mastektomi tekniğiyle ipsilateral meme bezleri çevre dokusuyla birlikte uzaklaştırıldı (Şekil 2.2.).



Şekil 2.2. Komple unilateral mastektomi tekniği

- **Operasyon Sırasında İzlenen Kurallar :** Doğru kullanıldığında travmayı azalttığı ve makasla karşılaştırıldığında vasküler yapıyı koruduğu düşünülerek deri ensizyonu bistüri ile yapıldı. Makas daha çok yapışmaların ayrılmasında kullanıldı.

Tümör ve yalancı kapsül enfektif bir odak gibi düşünülüp tümör hücresi yayılımını önlemek amacıyla gazlı bezle sarılarak manuple edildi. Meme bezlerinin ve tümörün ekstirpasyonundan önce çevre damarlar önce izole edilip daha sonra "2/0" katgutle ligatüre edildi. Kitlenin çevre dokulara yapıştığı olgularda kitle ve adhezyonlar bir bütün olarak çıkartıldı. Diseksiyon normal doku boyunca intrakompartmantal olarak yapıldı. Diğer bir tanımlama ile, yalancı kapsül, reaktif zon ve normal dokudan bir kısım beraberce çıkarıldı. Ayrıca, kaudal abdominal ve inguinal meme bezlerinin ekstirpasyonu sırasında, inguinal kanaldan çıkan *a. ve v. epigastrica superficiale* dikkatlice izole edilip "0" numara krome katgutle bağlandı. Inguinal kanal boyunca, arter, vena ve vaginal ligamentle beraber seyreden yağ çıkıntısı kesildi ve inguinal kanal ağzı fitik olasılığını ortadan kaldırmak amacıyla dikildi. Kitle çıkarıldığında, kitle kenarları ve operasyon bölgesi tamamlanmamış rezeksiyon açısından muayene edildi. Kitle eksizyonundan sonra eldivenler, aletler ve serviyetler değiştirildi.

Operasyondan sonra bölgenin kapatılması için subkutan doku "0" numara krome katgut ile sürekli dikiş tekniği ile dikildi. Daha sonra deri kenarları "0" numara ipek iplik kullanarak "U dikişi" ile karşı karşıya getirildi. Bölgenin kapatılması sonucu özellikle inguinal kısımda oluşan boş alanda dren uygulaması yapılmadı. Dikişler ensizyon hattının uzun olması göz önüne alınarak postoperatif 10-14. günler arasında alındı.

2.6. Sonuçların Değerlendirilmesi

Birinci ve ikinci grupta uygulanan ilaçların etkisi, her bir hayvanda ayrı ayrı tümör büyümesinin durması, kitlenin sertleşmesi ve regresyon açısından incelendi ve kaydedildi. Her üç grupta da pre ve postoperatif serum karsinoembriyonik antiijen ve akciğerlerin radyografi bulguları not edildi. Bu bulgular kontrol grubunun bulguları ile karşılaştırıldı.

Kilo ve iştah artışı ile revitalizasyon gibi hayvanların yaşam kalitesini arttıran faktörler dikkatle izlendi.

Postoperatif 8 aylık dönemde, lokal lenf yumrularında büyüme veya gerileme, akciğerlerde metastaz ve diğer zincirdeki meme bezleri ise ikincil primer tümör oluşumu açısından kontrol edildi. Çalışmada, bölgesel lenf yumrularına ve diğer dokulara metastaz olguları sadece klinik muayene yapılarak değerlendirildi.



Çizelge 2.4. Köpeklerde, TNM sınıflandırma sistemine göre meme dokusu kitlelerinin muayene ve değerlendirme formu (Zaninovic ve Simcic,1991).

KÖPEKTE MEME TÜMÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Protokol numarası :
 Hasta sahibinin adı-soyadı :
 Adresi :
 Tarih :
 Köpeğin yaşı :
 Cinsiyeti :
 Vücut ağırlığı :
 Primer tümör sayısı :

Primer tümörün lokalize : Sağ zincir Sol zincir
 Olduğu meme bezleri : 1 2 3 4 5 1 2 3 4 5

En büyük tümörün çapı: _ _ _ / _ _ _

Tümör sayısı : Tek
 Birden çok

T, N ve M derecelerini belirlemek için yapılması gereken minimum muayeneler şunlardır :

T için klinik ve şirurjikal muayeneler,
 N için klinik ve şirurjikal muayeneler,
 M için klinik, şirurjikal muayene + thorax radyografisi

Uygun kategoriye daire içine alın.

T : Primer tümör

T1 : Çapı 3 cm den küçük olan tümör.

T1a : Çevre dokulara invazyon yok.

T1b : Deriye invazyon

T1c : Kaslara invazyon

T2 : Çapı 3-5 cm olan tümör.

T2a : Çevre dokulara invazyon yok.

T2b : Deriye invazyon

T2c : Kaslara infiltrasyon

T3 : Çapı 5 cm den fazla olan tümör.

T3a : Çevre dokulara invazyon yok.

T3b : Deriye invazyon

T3c : Kaslara invazyon

T4 : Her boyda yangısel tümör

N : Regional lenf yumruları

		<u>Lenf yumrusu</u>		<u>Muayeneler</u>	
		<u>Inguinal</u>	<u>Aksillar</u>	<u>Klinik</u>	<u>histolojik (+,-)</u>
N0 :	Lenf yumrularına Metastaz yok	☐	☐	☐	☐
N1 :	İpsilateral büyüme				
	N1a : invazyon (+)	☐	☐	☐	☐
	N1b : invazyon (-)	☐	☐	☐	☐
N2 :	Bilateral büyüme				
	N2a : invazyon (+)	☐	☐	☐	☐
	N2b : invazyon (-)	☐	☐	☐	☐

M : Organlara metastaz

		<u>Klinik</u>	<u>Histolojik</u>	<u>Radyografi</u>
M0 :	Metastaz yok	☐	☐	☐
M1 :	Metastaz var	☐	☐	☐

<u>Değerlendirme</u>	<u>T</u>	<u>N</u>	<u>M</u>
I	T1 a,b,c	N0 (-), N1a(-), N2a(-)	M0
II	T0 T1 a,b,c T2 a,b,c	N1 (+) N0 (+), N1a (+)	M0
III	T3 a,b,c Tüm T'ler	Tüm N'ler Tüm N1b	M0
IV	Tüm T'ler	Tüm N'ler	M1

Sonuç

T N M değerlendirmesi T N M

Derece :

Yorum (Düşünceler) :

3. BULGULAR

Çalışmaya alınan 30 olgudan 21 olgu Terrier ırkı olup bu olguların onüçünün malign mikst tümör, sekizinin ise adenokarsinom olduğu belirlendi. Çalışmada takip edilen malign meme tümörlü 30 dişi köpeğin yaşları 6 - 13 arasında olup genel yaş ortalaması 8.7 idi. Bu köpeklerin ırk dağılımı 21 terrier, 2 pekinese, 2 St. Bernard, 1 setter, 1 danua, 1 kurt köpeği, 1 doberman ve 1 cocker olarak belirlendi (Çizelge 3.1.).

Çizelge 3.1. Çalışmada takip edilen malign meme tümörlü köpeklerin ırk, yaş ve tümör tipi dağılımı.

İrk	Grup I				Grup II				Grup III			
	n	Yaş	Tümör tipi		n	Yaş	Tümör tipi		n	Yaş	Tümör tipi	
			mmt	Aca			mmt	aca			mmt	aca
Terrier	6	9.6	4	2	7	9.2	5	2	8	8.8	4	4
Pekinese	1	8	1	-	1	9	1	-	-	-	-	-
St. Bernard	1	6	-	1	1	9	1	-	-	-	-	-
Setter	1	6	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Danua	1	10	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kurt	-	-	-	-	1	6	-	1	-	-	-	-
Doberman	-	-	-	-	-	-	-	-	1	9	1	-
Cocker	-	-	-	-	-	-	-	-	1	6	-	1

mmt : malign mikst tümör

aca : adenokarsinom

3.1. Çapı En Büyük Tümörün Lokalizasyonu

Çalışmayı oluşturan her üç gruptaki olgularda, çapı en büyük tümörlerin lokalizasyonu Çizelge 3.2.'de görülmektedir.

Çalışmada değerlendirilen 30 olgunun % 86.6'sında çapı en büyük tümörün inguinal veya kaudal abdominal meme bezlerinde lokalize olduğu gözlemlendi.

Çizelge 3.2. Primer tümörün lokalizasyonu.

Grup	n	Lokalizasyonun yeri				
		Kranial torakal	Kaudal torakal	Kranial abdominal	Kaudal abdominal	İnguinal
1	10	-	1	2	2	5
2	10	-	-	-	6	4
3	10	-	-	1	3	6
Toplam	30	-	1	3	11	15

3.2. Çapı En Büyük Tümörün Sınıflandırılması

3.2.1. Grup I'deki Köpeklerde Çapı En Büyük Tümörlerin Sınıflandırılması

Homeopatik ilaç uygulanan Grup-I'de bir hayvanda 3 cm'den küçük kitleye rastlanırken (Şekil 2.1.); 5 hayvanda kitle çapının 5 cm'nin üstünde olup bunlardan dördünde kitlenin çevre dokularla infiltrate olduğu, 4 hayvanda ise kitle çapı 3-5 cm arasında olup bunların üçünde çevre dokularla invazyon olduğu tespit edildi (Çizelge 3.3).

Çizelge 3.3. Grup I'deki köpeklerde çapı en büyük tümörlerin sınıflandırılması.

Olgu	Tümör Tanımı	Tümör Çapı	Lenf Nodülünde Büyüme
1	T3a N1b M0	> 5 cm Çevre dokulara invazyon yok	İpsilateral bezde büyüme, çevre dokulara invazyon var
2	T2a N0 M0	3-5 cm Çevre dokulara invazyon yok	-
3	T1b N0 M0	< 3 cm Deriye invazyon var	-
4	T3c N1a M0	> 5 cm Fascia ve kaslara invazyon var	İpsilateral bezde büyüme, çevre dokulara infiltrasyon yok
5	T3b N0 M0	> 5 cm Deriye invazyon var	-
6	T3c N0 M0	> 5 cm Fascia ve kaslara invazyon var	-
7	T2b N0 M0	3-5 cm Deriye infiltrasyon var	-
8	T3b N0 M0	> 5 cm Deriye invazyon var	-
9	T2c N1b M0	3-5 cm Fascia ve kaslara invazyon var	İpsilateral bezde büyüme, çevre dokulara invazyon var
10	T2c N1b M0	3-5 cm Fascia ve kaslara invazyon var	İpsilateral bezde büyüme, çevre dokulara invazyon var

Birinci gruptaki olguların altısında aksillar veya inguinal lenf nodüllerinde palpasyonla hissedilebilen bir büyüme belirlenmedi. Üç olguda inguinal bölgedeki lenf nodüllerinde büyüme olduğu ancak nodüllerin çevre dokularla bağlantılı olmadığı tespit edildi. Bir olguda ise aksillar lenf nodüllerinde büyüme ve çevre dokulara yapışmalar olduğu belirlendi (Olgu 1, 4, 9, 10).



Şekil 3.1. Çapı 3 cm'den küçük deriye invazyonu olan tümör

3.2.2. Grup II'deki Köpeklerde Çapı En Büyük tümörlerin Sınıflandırılması

İmmunomodülatör ilaç uygulanan Grup II'de olguların yedisinde kitle çapının 3-5 cm arasında olduğu ve bunlardan 6 olguda çevre dokulara invazyon olduğu gözlemlendi. Kitle çapı 5 cm'nin üzerinde bulunan 3 olgunun tümünde çevre dokulara invazyon belirlendi (Çizelge 3.4., Şekil 3.2.).

Çalışma grubunda lenf nodüllerinin muayenesinde, 5 köpekte inguinal lenf nodüllerinde büyüme ve bu olguların dördünde ise çevre dokulara invazyon şekillendiği tespit edildi (Çizelge 3.4.).

Çizelge 3.4. Grup II'deki köpeklerde çapı en büyük tümörlerin sınıflandırılması.

Olgu	Tümör Tanımı	Tümör Çapı	Lenf Nodülünde Büyüme
1	T2bN1bM0	3-5 cm Deriye invazyon var	İpsilateral bezde büyüme, çevre dokulara invazyon var
2	T2bN0M0	3-5 cm Deriye invazyon var	-
3	T3cN1bM0	> 5 cm Fascia ve kaslara invazyon var	İpsilateral bezde büyüme, çevre dokulara invazyon var
4	T2bN0M0	3-5 cm Deriye invazyon var	-
5	T3cN1bM0	> 5 cm Fascia ve kaslara invazyon var	İpsilateral bezde büyüme, çevre dokulara invazyon var
6	T2aN0M0	3-5 cm Deriye invazyon yok	-
7	T2bN0M0	3-5 cm Deriye invazyon var	-
8	T2bN1aM0	3-5 cm Deriye invazyon var	İpsilateral bezde büyüme, çevre dokulara invazyon yok
9	T2bN0M0	3-5 cm Deriye invazyon var	-
10	T3cN1bM0	> 5 cm Fascia ve kaslara invazyon var	İpsilateral bezde büyüme, çevre dokulara invazyon var



Şekil 3.2. Çapı 5 cm'den büyük çevre dokulara invazyonu olan tümör

3.2.3. Grup III'deki Köpeklerde Çapı En Büyük Tümörlerin Sınıflandırılması

İlaç tedavisi uygulanmayan Grup III'de olguların dördünde kitle çapının 3 cm'den küçük ve bu olgulardan sadece birinde deriye invazyon olduğu tespit edildi. Dört olguda kitle çapı 3-5 cm arasında ölçüldü ve bu olguların ikisinde çevre dokulara invazyon belirlendi (Şekil 3.3.). İki olguda ise kitle çapının 5 cm'den büyük ve bu olgulardan birinde çevre dokulara invazyon olduğu gözlemlendi. Olguların ikisinde inguinal, birinde ise aksillar lenf nodüllerinde büyüme ve bu olgularda tümörde çevre dokularda invazyon olduğu tespit edildi (Çizelge 3.5.).



Şekil 3.3. Çapı 3-5 cm arasında ve çevre dokulara invazyonu olan tümör

Çizelge 3.5. Grup III'deki köpeklerde çapı en büyük tümörlerin sınıflandırılması.

Olgu	Tümör Tanımı	Tümör Çapı	Lenf Nodülünde Büyüme
1	T1bN0M0	< 3 cm Deriye invazyon var	-
2	T1aN0M0	< 3 cm Deriye invazyon yok	-
3	T3cN1bM0	> 5 cm Fascia ve kaslara invazyon var	İpsilateral bezde büyüme, çevre dokulara invazyon var
4	T2cN1bM0	3-5 cm Fascia ve kaslara invazyon var	İpsilateral bezde büyüme, çevre dokulara invazyon var
5	T2aN0M0	3-5 cm İnvazyon yok	-
6	T2cN0M0	3-5 cm Fascia ve kaslara invazyon var	-
7	T3aN1bM0	> 5 cm İnvazyon yok	İpsilateral bezde büyüme, çevre dokulara invazyon var
8	T2aN0M0	3-5 cm İnvazyon yok	-
9	T1aN0M0	< 3 cm İnvazyon yok	-
10	T1aN0M0	< 3 cm İnvazyon yok	-

Çalışmaya alınan 30 olgudan onunda en büyük tümörün çapı 5 cm'nin üzerinde, onbeşi 3 - 5 cm arasında, beşi ise 3 cm'nin altında belirlendi. En büyük tümörün çapı 5 cm'nin üzerinde bulunan 10 olgunun sekizinde çevre dokuya invazyon ve ipsilateral lenf nodülünde büyüme olduğu gözlemlendi (Çizelge 3.6.).

En büyük tümör çapı 3 - 5 cm arasında bulunan 15 olgudan onbirinde çevre dokulara invazyon ve 5 olguda ise ipsilateral lenf nodülünde büyüme tespit edildi (Çizelge 3.6.).

Üç cm'nin altındaki tümörlerin sadece ikisinde çevre dokulara invazyon belirlenirken lenf nodüllerinde büyüme belirlenmedi (Çizelge 3.6.).

Çizelge 3.6. Çalışma gruplarını oluşturan hayvanların genel TNM özellikleri.

En büyük tümör çapı	Olgu sayısı (n)	Çapı en büyük tümörün çevre dokulara invazyonu (n)	İpsilateral lenf nodüllerinde büyüme	Lenf nodülünün çevre dokulara invazyonu
> 5 cm	10	8 / 10	8	5 / 8
3 - 5 cm	15	11 / 15	5	4 / 5
< 3 cm	5	2 / 5	-	-
Toplam	30	21	13	9

3.3. Tedavi Süresince Gruplarda İzlenen Klinik Özellikler

Tedavi süresince çalışma gruplarında izlenen klinik özellikler grup bazında değerlendirildi.

Grup I

Birinci gruptaki köpeklerde preoperatif dönemde yapılan ilk muayenede 10 köpekten beşinde bir meme zincirinde kitle veya kitleler gözlenirken; diğer 5 hayvanda çapı en büyük tümörün bulunduğu meme kompleksinin karşısındaki zincirde de çapları 1 - 3 cm arasında değişen çok sayıda kitle belirlendi (Çizelge 3.7.).

Operasyon öncesi dönemde gerçekleştirilen birinci ilaç uygulamasından sonra kitlelerde palpasyon veya inspeksiyonla belirlenebilen bir değişiklik olmadı. İkinci enjeksiyonu izleyen 7. gün yapılan muayenede tüm olgularda hafif bir sertleşme belirlendi. Theranekron'un beklenen etkisi, üçüncü enjeksiyonu izleyen hafta içerisinde gözlemlendi. Belirtilen süreç içerisinde Theranekron uygulanan tüm olgularda yapılan klinik muayenede tümörün sertleştiği palpasyonla belirlendi.

Her iki meme zincirinde kitleler bulunan beş köpekten üçünde birer ay arayla yapılan iki ayrı operasyonla her iki zincir uzaklaştırıldı. Diğer iki köpekte ise operasyon gerçekleştirilmeyen meme zincirindeki kitlelerin 8 aylık izleme dönemi içerisinde sertleşip küçüldükleri gözlemlendi.

Adı geçen grupta; gerek en büyük tümörün bulunduğu meme zincirinin uzaklaştırıldığı hayvanlarda, gerekse her iki meme zincirinin uzaklaştırıldığı 3

hayvanda 8 aylık izleme dönemi içerisinde primer ikincil tümör oluşumuna rastlanmadı.

Çizelge 3.7. Grup I'de tedavi süresince izlenen klinik bulgular.

Olgu	İlk muayene			Operasyon		Tip	Postoperatif muayene		Lenf nodülü	Akciğer metastazı
	Sağ Zincir	Sol Zincir	Lenf Nodülü	Sağ Zincir	Sol Zincir		Yeni tümör	Eski tümör		
1	T3a	+	N1b	x	x	mmt	-	-	Küçüldü Sertleşti	-
2	+	T2a	-	x	x	aca	-	-	-	-
3	T1b	+	-	x	-	mmt	-	Küçüldü Sertleşti	-	-
4	T3c	-	N1a	x	-	mmt	-	-	-	-
5	T3b	-	-	x	-	mmt	Postoperatif 20. gün MSS semptomları nedeniyle uyutuldu.			
6	T3c	-	-	x	-	aca	-	-	-	-
7	T2b	-	-	x	-	mmt	-	-	-	-
8	+	T3b	-	-	x	aca	-	Küçüldü Sertleşti	-	-
9	-	T2c	N1b	-	x	mmt	-	-	-	-
10	+	T2c	N1b	x	x	mmt	-	-	-	-

T1 : Çapı 3 cm'den küçük olan tümör.

T1a : Çevre dokulara invazyon yok.

T1b : Deriye invazyon var.

T2 : Çapı 3-5 cm olan tümör.

T2a : Çevre dokulara invazyon yok.

T2b : Deriye invazyon var.

T2c : Fasias ve kaslara invazyon var.

T3 : Çapı 5 cm'den büyük olan tümör.

T3a : Çevre dokulara invazyon yok.

T3b : Deriye invazyon var.

T3c : Fasias ve kaslara invazyon var.

N1 : İpsilateral metastaz

N1a : Çevre dokulara invazyon yok.

N1b : Çevre dokulara invazyon var.

+: Tümör var.

x : operasyon yapıldı.

mmt : Malign mikst tümör.

aca : Adenokarsinom.

İlk klinik muayenede aksillar veya inguinal lenf nodüllerinde büyüme tespit edilen 4 köpekte büyümelerin sertleşerek küçüldüğü gözlemlendi ve operasyon sonrası izleme döneminde lenf nodüllerinde büyümeye rastlanılmadı.

Operasyon öncesi ve sonrası yapılan karsinoembriyonik antijen testleri sonucunda test değerleri fizyolojik sınırlar içerisinde bulundu. Aynı zamanda bu köpeklerde çalışma süresince alınan akciğer radyografilerinde metastaz bulgusuna rastlanmadı.

Grup I'de çapı en büyük tümörün 5 cm'nin üzerinde, sağ kaudal abdominal bezde gözlemlendiği Terrier ırkı bir köpekte, operasyon sonrası birinci ayda yapılan

Therane kron enjeksiyonunu izleyen 3. günde nörolojik semptomlar izlendi ve hayvan sahibinin isteği üzerine köpeğe ötenazi yapıldı. Hayvan sahibinin izin vermemesi nedeniyle nekropsi gerçekleştirilemedi.

Grup II

Grup II'deki köpeklerde uygulama öncesi yapılan muayenede 10 köpekten yedisinde bir meme zincirinde kitle belirlenirken, üç olguda ise diğer meme zincirinde de 1 cm çapında kitleler belirlendi.

Adı geçen grupta sadece bir hayvanda çift taraflı total mastektomi gerçekleştirilirken diğer hayvanlarda unilateral total mastektomi operasyonu uygulandı (Çizelge 3.8.).

Operasyon sonrası dönemde, iki hayvanda uzaklaştırılmayan meme zincirlerindeki tümörlerin büyüme eğiliminde olduğu ve üç hayvanda ise 1 - 3 cm çaplı yeni tümör gelişimleri belirlendi.

Çizelge 3.8. Grup II'de tedavi süresince izlenen klinik bulgular.

Olgu	İlk muayene			Operasyon		Tip	Postoperatif muayene		Lenf nodülü	Akciğer metastazı
	Sağ Zincir	Sol Zincir	Lenf Bezi	Sağ Zincir	Sol Zincir		Yeni tümör	Eski tümör		
1	-	T2b	N1b	-	x	aca	Sağ +	-	Sağ +	-
2	T2b	-	-	x	-	mmt	-	-	-	-
3	-	T3c	N1b	-	x	mmt	Sağ +	-	-	-
4	+	T2b	-	-	x	mmt	-	Büyüdü	-	-
5	T3c	-	N1b	x	-	aca	Sol +	-	-	-
6	T2a	-	-	x	-	mmt	-	-	-	-
7	T2b	+	-	x	-	mmt	-	Büyüdü	-	-
8	+	T2b	N1a	x	x	aca	-	-	-	-
9	-	T2b	-	-	x	mmt	-	-	-	-
10	T3c	-	N1b	x	-	mmt	-	-	-	-

T1 : Çapı 3 cm'den küçük olan tümör.

T1a : Çevre dokulara invazyon yok.

T1b : Deriye invazyon var.

T2 : Çapı 3-5 cm olan tümör.

T2a : Çevre dokulara invazyon yok.

T2b : Deriye invazyon var.

T2c : Fasia ve kaslara invazyon var.

T3 : Çapı 5 cm'den büyük olan tümör.

T3a : Çevre dokulara invazyon yok.

T3b : Deriye invazyon var.

T3c : Fasia ve kaslara invazyon var.

N1 : İpsilateral metastaz.

N1a : Çevre dokulara invazyon yok.

N1b : Çevre dokulara invazyon var.

+: Tümör var.

x : operasyon yapıldı.

mmt : Malign mikst tümör.

aca : Adenokarsinom.

İlk muayenelerinde ilgili lenf nodüllerinde büyüme gözlenen 5 köpeğin operasyon sonrası izleme dönemlerinde bu büyümelerin ortadan kalktığı belirlendi. Bu köpeklerden birinde 8 aylık dönemde oluşan primer ikincil tümöre ilişkin lenf nodülünde büyüme tespit edildi.

Operasyon öncesi ve sonrası yapılan karsinoembriyonik antijen testleri sonucunda test değerleri fizyolojik değerler içerisinde bulundu. Çalışma süresince alınan akciğer radyografilerinde de metastaz bulgusuna rastlanmadı.

Grup III

Kontrol grubu olarak değerlendirilen bu grupta preoperatif dönemde yapılan ilk muayenede, 7 köpekte bir meme zincirinde kitle bulunmasına karşın 3 köpekte çapı en büyük tümörün karşıtındaki zincirde de çapları 1 - 2 cm arasında olan kitleler tespit edildi (Çizelge 3.9).

Bu grupta iki köpekte her iki meme zinciri de uzaklaştırılırken diğer hayvanlarda sadece çapı en büyük tümörün bulunduğu meme zinciri komple unilateral mastektomi tekniğiyle uzaklaştırıldı.

Operasyon sonrası dönemde bir köpekte uzaklaştırılmayan meme zincirindeki kitlelerin çaplarının 3 cm'ye ulaştığı belirlendi. Diğer hayvanların altısında ise yeni tümör oluşumları gözlemedi.

Adı geçen grupta operasyon öncesi 3 hayvanda belirlenen lenf nodülündeki büyümelerin operasyon sonrası 8 aylık dönemde de durumlarını korudukları belirlendi. Diğer köpeklerde ise 8 aylık izleme döneminde lenf nodüllerinde büyüme gözlenmedi.

Grubu oluşturan köpeklerde, operasyon öncesi ve sonrası dönemde yapılan karsinoembriyonik antijen testleri sonucunda test değerleri fizyolojik sınırlar içerisinde bulundu. Çalışma süresince alınan akciğer radyografilerinde ise iki köpekte metastaz odakları belirlendi.

Çizelge 3.9. Grup III'de tedavi süresince izlenen klinik bulgular.

Olgu	İlk muayene			Operasyon		Tip	Postoperatif muayene		Lenf nodülü	Akciğer metastazı
	Sağ Zincir	Sol Zincir	Lenf Nodülü	Sağ Zincir	Sol Zincir		Yeni tümör	Eski tümör		
1	T1b	-	-	x	-	mmt	+	-	-	-
2	T1a	-	-	x	-	aca	+	-	-	-
3	T3c	-	N1b	x	-	mmt	+	-	Sağ +	+
4	+	T2c	N1b	-	x	mmt	+	Büyüdü	Sol +	+
5	T2a	+	-	x	x	aca	-	-	-	-
6	T2c	+	-	x	x	aca	-	-	-	-
7	-	T3a	N1b	-	x	aca	-	-	Sol +	-
8	-	T2a	-	-	x	aca	+	-	-	-
9	T1a	-	-	x	-	mmt	-	-	-	-
10	-	T1a	-	-	x	mmt	+	-	-	-

T1 : Çapı 3 cm'den küçük olan tümör.

T1a : Çevre dokulara invazyon yok.

T1b : Deriye invazyon var.

T2 : Çapı 3-5 cm olan tümör.

T2a : Çevre dokulara invazyon yok.

T2b : Deriye invazyon var.

T2c : Fasia ve kaslara invazyon var.

T3 : Çapı 5 cm'den büyük olan tümör.

T3a : Çevre dokulara invazyon yok.

T3b : Deriye invazyon var.

T3c : Fasia ve kaslara invazyon var.

N1 : İpsilateral metastaz.

N1a : Çevre dokulara invazyon yok.

N1b : Çevre dokulara invazyon var.

+ : Tümör var.

x : operasyon yapıldı.

mmt : Malign mikst tümör.

aca : Adenokarsinom.

4. TARTIŞMA

Köpeklerde görülen kötü huylu meme tümörleri bir çok yönüyle insanlardaki meme kanseriyle benzerlik göstermektedir. Hem köpeklerde hem de insanlarda olgu, orta ve ileri yaşlardaki hastalarda ve benzer tümör tipleriyle seyretmektedir. Bu nedenle köpeklerdeki meme tümörleri üzerinde yapılan çalışmalar insanlardaki meme tümörleri açısından da yönlendirici olmaktadır. İnsan hekimliğinde olduğu gibi köpeklerdeki meme tümörlerinde de erken tanı ve tedavi büyük öneme sahiptir.

Veteriner Hekimlikte gerek enfeksiyonlara karşı geliştirilen aşılar, gerekse beslenme koşullarının iyileşmesi nedeniyle hayvanların yaşama süreleri uzamakta, bu da ilerleyen yaş ile beraber meme tümörü insidansının artmasına yol açmaktadır. Bu artışla birlikte son yıllarda veteriner hekimler meme tümörlerinin tanı ve klinik yaklaşımı üzerine yönelmişlerdir.

Zaninovic ve Simcic (1991), tümörlerin oluşumunda yaşın önemli bir role sahip olduğunu belirtmişler, 8 yaş ve üstündeki köpeklerde meme tümörü insidansını %67 olarak bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar, meme tümörlerinin yaşlı köpeklerde (8 yaş ve üstü) genç köpeklere göre çok daha büyük olduğunu ve tümörün gelişim hızının 4-8 yaşlar arasında daha fazla olduğunu vurgulamaktadırlar. Sekiz yaş ve üstündeki köpeklerde malign tümörlerin daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (Zaninovic ve Simcic, 1991; Alenza ve ark., 2000; Vural ve Aydın, 2001; Baştan ve Zonturlu, 2002). Zaninovic ve Simcic (1991), yaşlı köpeklerde tümörle ilgisi olmayan lezyonların insidansının düşük olmasını, reproduktif aktivitenin azalmasına ve meme bezinin fizyolojik olarak dinlenme döneminde olmasına bağlamaktadırlar. Yapılan çalışmada yararlanılan 30 olguda yaş aralığının 6-13 arasında değişmekle beraber yaş ortalamasının 8.7 olduğu gözlemlendi. Eldé edilen yaş ortalaması Zaninovic ve Simcic (1991), Alenza ve ark. (2000), Vural ve Aydın (2001), Baştan ve Zonturlu (2002) ile paralellik gösterdi.

Karayannopoulou ve ark. (1989), meme tümörlü 106 köpek üzerinde yaptıkları çalışmada, meme tümörlerini %51 oranında av köpeklerinde, daha az oranda ise (%28) poodle, terrier ve cocker gibi ırklarda gözlediklerini açıklamışlardır. Baştan ve

Zonturlu (2002), 30 köpek üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada, meme tümörlerinin %50 oranda terrier ırkında görüldüğünü, diğer ırkları ise poodle, pincher, kurt, cocker gibi ırkların oluşturduğunu gözlemişlerdir. Vural ve Aydın (2001), 1973 - 1998 yılları arasını kapsayan ve 236 adet meme tümörü üzerinde gerçekleştirilen survey çalışmada, %23.08 poodle, %19.23 kaniş ve %14.43 oranında terrier ırkı köpeklerde rastlandığını açıklamışlardır. Gerçekleştirilen tez çalışmasında, malign seyirli tümör yapısına sahip 30 köpeğin 21'inin (%70) terrier ırkı köpekler olduğu belirlendi. Bu bulgular Karayannopoulou ve ark.'nın (1989) bulgularıyla tezat oluştururken, Baştan ve Zonturlu'nun (2002) bulgularıyla paralellik göstermiştir. Safkan hayvanlarda insidansın daha yüksek olmasının genetik predispozisyona bağlı olduğu ve melez köpeklerde farklı ırklarla çiftleşme nedeniyle insidansın azaldığı belirtilmektedir. Irklara ilişkin insidans farkının coğrafi bölgeye göre değiştiği de vurgulanmaktadır (Withrow, 1975).

Karayannopoulou ve ark. (1989), yaptıkları çalışmada meme tümörü insidansının yüksek olduğu av köpeklerinde adenokarsinom ve malign mikst tümör dağılımında belirgin bir fark gözlememişlerdir. Vural ve Aydın (2001) poodle, kaniş ve terrier ırkı köpeklerde, karsinom ve malign mikst tümör olgularına rastlanma oranının diğer tümör tiplerine göre yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Sunulan çalışmada 30 olgunun 19'unda malign mikst tümör, 11'inde ise adenokarsinom belirlenmiştir. Terrier ırkı köpeklerde bu dağılım 13'e (malign mikst tümör), 8 (adenokarsinom) olarak gözlenmiştir.

Karayannopoulou ve ark.(1989), caudal meme bezlerinde (4., 5.) malignant tümör oluşumunun daha fazla olduğunu belirtmişler ve bunun nedenini de bu bezlerin sekresyon sürelerinin daha uzun ve ağırlıklarının da daha fazla olmasına bağlamışlardır. Vural ve Aydın (2001) yaptıkları bir araştırmada, meme tümörlerinin %11.6'sına torasik, %31.4'üne abdominal ve %40.7'sine inguinal meme bezinde rastlamışlardır. Baştan ve Zonturlu (2002), gerçekleştirdikleri çalışmada meme tümörlerinin %6.7'sinin torakal, %33.3'ünün abdominal ve %60'ının inguinal meme bezlerinde olduğunu gözlemişlerdir. Çalışmada da 30 olgudan yirmialtısında çapı en büyük tümörün caudal abdominal ve inguinal bezlerde görülmesi araştırmacıları destekler niteliktedir.

Köpeklerde endojen (metöstrus süresince) ve ekzojen (östrusu önlemek için) progestinlerin geriye dönüşümlü büyüme hormonu sekresyonuna neden olduğu bildirilmektedir (Garderen ve ark., 1997). Garderen ve ark. (1997) yaptıkları bir çalışmada, normal meme dokusundaki selüler büyüme hormonu sentezinin, luteal dönemde veya sentetik progestinlere maruz kalındığında daha yoğun olduğunu gözlemişlerdir. Büyüme hormonu aynı zamanda hiperplastik meme epiteli bulunan bölgelerde de bulunmuş ve lokal olarak üretilen büyüme hormonunun proliferasyonu artırdığı düşünülmüştür. Garderen ve ark.(1997), yaptıkları çalışmadaki 44 tümörün kırkbirinde büyüme hormonu tespit etmiş ve progestin nedeniyle artan büyüme hormonunun, transformasyonunu tamamlamış epitel hücrelerinin proliferasyonunu stimüle ederek tümörigenezisi uyurabileceği sonucuna varmışlardır. Progestinlerin bu şekildeki etkisi de ovariektominin koruyucu etkisini ortaya koymaktadır.

Köpeklerde meme tümörlerinin etiyojisi tam olarak aydınlanmamış olmakla birlikte reproduktif hormonların önemli etkisi olduğu düşünülmektedir (Zaninovic ve Simcic, 1991). Bender ve ark. (1984), 35015 tümör üzerinde yaptıkları bir çalışmada, meme bezlerinin reproduktif sistemin diğer organlarına göre beş kat daha fazla etkilendiğini açıklamışlardır. Meme bezindeki hücrelerin malignant transformasyona duyarlılığı, tümörlerin oluşum ve büyümesinde özellikle ovaryum kökenli hormonların etkisi olduğu şeklinde açıklanmıştır. Bu nedenle ovariektominin meme tümörlerinin önlenmesinde en etkin yol olduğu bildirilmiştir (Brearley, 1989; Rutteman ve ark., 1991; Sartin ve ark., 1992). Yaş ilerledikçe ovariektominin tümör oluşumunu önleyici etkisinin azaldığı ve 2,5 yaşından sonra yapılan operasyonun önleyici etkisinin bulunmadığı vurgulanmıştır (Moulton, 1990). Sunulan tez çalışmasındaki meme tümörlü köpeklerin yirmibeşinin ovariohisterektomi operasyonu geçirmemiş, beşinin ise 2,5 yaşından sonra opere edilmiş olduğu tespit edildi.

Çapı bir cm'den küçük odakların henüz klinik muayeneyle belirlenebilir formda olmadıkları bildirilmektedir. Bu aşamada tümörün avasküler olduğu, bu nedenle yeterince oksijen ve besin sağlayamadığı bilinmektedir. Gereken enerjiyi çevre dokulardan difüzyon yoluyla sağlayan ve bu sınırlı enerji nedeniyle de büyüme hızı yavaş olan bu lezyonlar yıllarca aynı büyüklükte kalabilmektedirler. Bu durumda

lezyon birkaç mm. çapındadır (10^6 hücre, 1 mg ağırlık). Tümör angiogenezis faktörleri tarafından stimüle edilen lezyonda vaskülarizasyon başlamakta, büyüme hızı artmaktadır. Vaskülarizasyonu gelişen kitle birkaç ay içerisinde klinikte belirlenebilir duruma gelmektedir (10^9 hücre, 1gr ağırlık, 1 cm çap). Tümörün klinikte belirlenebilir duruma gelene kadar ömrünün üçte ikisini geçirmiş olduğu tespit edilmiştir. Çevre dokulara invazyon ve büyüme hızının tümör tipine göre değiştiği bildirilmiştir (Ruddon, 1995). Yapılan çalışmada en büyük tümör çapının 5 cm'nin üzerinde olduğu olgularda, kitlenin çevre dokulara invazyonunun ve ipsilateral lenf nodüllerindeki büyümenin yüksek oranda olduğu gözlenirken, 3-5 cm çapındaki kitlelerde tümörün lokalizasyon alanında çevre dokulara invazyon oranı yüksek olmasına karşın ipsilateral lenf nodüllerindeki büyümenin, çapı 5 cm.den büyük olan tümörler kadar belirgin bir artış göstermediği belirlenmiştir.

Theranekron uygulanan Grup-I'de, operasyon öncesi 3. enjeksiyonu izleyen hafta içerisinde tümörün sertleştiği, lenf nodüllerindeki şişkinliklerin azaldığı ve nodüllerin sertleştiği tespit edildi. Operasyon sonrasında gerek operasyon hattında gerekse müdahale edilmeyen diğer meme zincirinde yeni tümör oluşumuna rastlanılmadı. Aynı zamanda uzaklaştırılmayan meme zincirinde bulunan eski tümörler (1-3 çaplı) küçüldü ve sertleşti. Anılan grupta ilk klinik muayenede aksillar ve inguinal lenf nodüllerinde büyüme tespit edilen 4 köpekte büyümelerin sertleşerek küçüldüğü ve 8 aylık izleme dönemi süresince yeni lenf nodülü büyümelerine rastlanmadığı belirlendi.

Tümör dokusu, çevresindeki normal hücrelerde deformasyona neden olan kimyasal maddeler üretmekte ve hücreler büyüme hormonu salgılamaktadırlar. Bu durum tümörün büyümesine neden olmaktadır. İyon kanallarının kapanması tümör büyümesini yavaşlatmakta veya durdurmaktadır. Bunu da *Tarrantula cubensis* zehirinin içindeki protein yapısındaki peptidlerin yaptığı düşünülmektedir (Suchyna, 2002).

Koch ve Stein (1980), meme tümörü bulunan köpeklerde, operasyondan önce birer hafta ara ile üç kez, köpeğin büyüklüğüne göre 3-6 ml dozdaki Theranekron enjeksiyonlarının belirgin demarkasyon oluşturarak tümör büyümesini

durdurduğunu, hatta bazı olgularda tümörün küçüldüğünü, yeni tümör oluşumunun yıllarca görülmediğini ve yaşam kalitesinin de önemli oranda arttığını vurgulamaktadırlar. Tarrantula cubensis'in etkileri, tümör büyümesinin durması, genel durumun düzelmesi, lenf nodüllerindeki şişkinliklerin azalması, kapsülün kalınlaşması ve tümörü çevreleyen dokuda demarkasyon şeklinde sıralanmıştır. Yapılan çalışmada Theranekron grubundaki köpeklerde elde edilen bulgular Koch ve Stein'in (1980) çalışmasındaki bulgularla paralellik göstermektedir.

Lenf yumrularının vücudun biyolojik bariyerleri olduğu ve normal veya kontamine lenf nodüllerinin tedavi amacıyla uzaklaştırılmasının bazı dezavantajları olduğu bildirilmektedir (Gilson, 1995). Lenf nodülünün alınmasının tedaviye katkıda bulunabileceği gibi aksine operasyon sırasında ensizyonun lenf nodüllerine kadar genişletilmesinin operatif morbiditeyi arttırabileceği vurgulanmaktadır. Ayrıca, biyolojik savunma mekanizmaları olan lenf nodüllerinin alınmasının ileri dönemlerde rezidüel tümör hücrelerinin yayılımını kolaylaştırabileceği bildirilmiştir. (Gilson, 1995). Lenf nodüllerinin uzaklaştırılmadığı olgularda, Theranekron ve Baypamun'un etkinliğinin karşılaştırıldığı tez çalışmasında; her iki uygulama grubunda lenf nodüllerindeki büyümenin durduğu ve gerilediği gözlenirse de; Theranekron uygulanan hayvanlarda ikincil primer tümör odaklarına rastlanmaması, anılan uygulamanın Baypamun grubuna göre lenf nodülü üzerindeki etkinliğinin daha yüksek olduğunu vurgulamaktadır.

Baypamun uygulanan Grup-II'de, operasyon sonrası 3 hayvanda diğer zincirde ikincil primer tümör oluşumları, 2 hayvanda ise operasyon yapılmayan zincirdeki tümörlerin büyüdüğü belirlendi. Ancak bu grupta Theranekron grubunda gözlemlendiği gibi operasyon sonrası 5 köpeğin lenf nodüllerindeki büyümelerin ortadan kalktığı tespit edildi. Berg ve Rüsse (1994), bir grup köpekte sadece Baypamun, bir grupta ise operasyonla beraber Baypamun uyguladıkları çalışmada başarılı sonuçlar aldıklarını belirtmişlerdir. Her iki gruptaki köpeklere operasyon öncesi iki gün, operasyon sonrası 1., 3., 5., 8. günlerde ve takiben 1., 2., 4. ve 6. aylarda Baypamun uygulanan çalışmada, operasyonla beraber Baypamun tedavisi gören 19 köpekten 3'ünde nüks gözlenmiş ve paraimmunizasyon başarılı bulunmuştur. Berg ve Rüsse (1994), bu çalışmada operasyon yapılmayan durumlarda sadece Baypamun tedavisini

önermelerine rağmen operasyonla beraber uygulandığında en iyi sonucun alındığını vurgulamaktadırlar.

Lallo ve ark. (2002), 16 malign meme tümörlü köpekte preoperatif bir hafta süreyle, postoperatif 7., 14., 21., 28., 43. ve 58. günlerde Baypamun uygulayıp sonuçları sadece operasyon yaptıkları köpeklerle karşılaştırmışlar ve bu çalışmada Baypamun uygulanan köpeklerden sadece birinde yeni tümör oluştuğunu belirtmişlerdir. Diğer köpeklerde ilk immunomodülatör dozdan sonra kitlelerde kapsülasyonun arttığını ve büyümenin durduğunu vurgulamışlardır.

Sunulan çalışmada ikincil primer tümör oluşumu Berg ve Rüsse (1994) ile Lallo ve ark.'nın (2002) bulgularına göre daha yüksek bulundu ve Baypamun enjeksiyonlarından sonra kitlelerde sertleşme veya küçülme gözlenmedi. Bu durum her organizmanın immun sistemi farklı yoğunlukta çalışabileceğinden hayvanların immunomodülatörlere verdikleri cevabın farklı olabileceği ve bununda çalışmalar arasındaki veri farkını meydana getirdiği şeklinde yorumlandı.

Sadece unilateral mastektomi uygulanan kontrol grubunda ise 6 olguda operasyon yapılmayan meme zincirinde primer ikincil tümör oluşumları ve 1 olguda ise eski tümörde büyüme gözlemlendi. Aynı zamanda 3 hayvanda belirlenen lenf nodüllerindeki büyümelerin konumunu korudukları gözlemlendi. Karayannopoulou ve ark. (2001), yaptıkları bir çalışmada, sadece opere ettikleri bir grup meme tümörlü köpekte, iki yıllık süre içerisinde hayatta kalma oranını %28.6 olarak belirlemişler ve %71.4'lük ölüm oranının nedeni olarak yeni tümör oluşumları veya organ metastazlarını göstermişlerdir. Yapılan çalışmada Grup-I ve II'de 8 aylık süreç içerisinde akciğer radyografilerinde metastaz olgularına rastlanmazken kontrol grubundaki 2 köpekte metastaz bulgularına rastlanmıştır.

Berg ve Russe (1994), bir grup köpekte sadece Baypamun, bir grupta ise operasyonla beraber Baypamun uyguladıkları çalışmada, tüm köpeklerin tedavi öncesi ve sonrası CEA seviyelerini ölçmüş ve her iki grupta da başlangıçtaki CEA seviyelerinin yüksek olmasına karşın (3,9 ng/ml $\pm$ 2,5 ng/ml) teşhisi izleyen 6. ayda CEA seviyesinin düşük olduğunu (0,8 ng/ml $\pm$ 0,7 ng/ml) belirlemişlerdir. Sadece operasyon yapılan grupta ise köpeklerin CEA seviyelerinde postoperatif dönemde

düşüş gözlememişlerdir. Yapılan çalışmada ise Berg ve Russe (1994)'nin bulgularının aksine her üç grupta da operasyon öncesi ve sonrası CEA seviyeleri fizyolojik sınırlar (0.2 - 0.5 ng/ml) içerisindeydi.

Sunulan tez çalışmasında, Theranekron uygulanarak yapılan homeopatik tedavinin, Baypamun enjeksiyonlarının yapıldığı immunoterapiye göre daha başarılı olduğu belirlendi. Kontrol grubundaki 10 köpekten altısında yeni tümörlerin oluşması ve ikisinde akciğer metastazının saptanması ise, Baypamun'la uygulanan tedavinin Theranekron'a iyi bir alternatif oluşturduğunu ortaya koymaktadır.



5. SONUÇ

Çalışmada; operasyona ek olarak uygulanan Theranekron veya Baypamun uygulamalarının primer ikincil tümör oluşumları üzerine etkinliği araştırılmıştır.

Yapılan çalışmada malign tümörlerde sadece unilateral mastektomi operasyonu ile tedavinin yeni tümör oluşumlarının önlenmesinde ve lenf nodülündeki büyümelerin gerilemesinde etkili bir yöntem olmadığı, yeni tümörlerin oluşumunun engellenmesinde immunomodülatör bir ilaç olan Baypamun'un belli bir oranda fakat homeopatik bir ilaç olan Theranekron'un ise belirgin bir etkinlikte olduğu gözlenmiştir.

İmmunoterapi veya homeopati uygulamaları, yan etkisi olmayan, kolay, etkili ve ucuz birer tedavi şekli olarak önerilebilir; bunula beraber Theranekron'un Baypamun'a oranla daha etkili olduğunu vurgulamakta yarar vardır. Ayrıca Theranekron uygulanan hayvanlarda kitlede meydana gelen fiziksel değişiklikler, hasta sahibinin tedaviye istekle devam etmesini sağlamak ve bu durum başarı şansını yükseltmektedir.

ÖZET

Malign Meme Tümörlü Köpeklerde Operatif Girişime Ek Olarak Uygulanan İmmunoterapi ve Homeopatinin Etkisi.

Sunulan çalışmada, malign meme tümörü bulunan köpeklerde unilateral mastektomi ile birlikte gerçekleştirilen immunoterapötik ve homeopatik tedavilerin, ikincil primer tümör oluşumu üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Uygulamaya başlamadan önce, çalışma gruplarını oluşturacak köpeklerin anamnez bilgileri alındı, genel muayeneleri yapıldı ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen TNM (Tümör - Lenf yumrusu - Organ metastazı) sınıflandırmasına göre kitlenin klinik tanımlaması gerçekleştirildi ve radyografi ile akciğer metastazı değerlendirildi. Aynı zamanda uygulama öncesinde, köpeklerde tümör belirleyicisi olarak CEA değerlerine (Karsinoembriyonik antijen) bakıldı. Hayvanlar tesadüfi olarak onarlı üç gruba ayrıldı.

Birinci gruptaki hayvanlara preopertaif dönemde birer hafta ara ile üç kez Theranekron enjeksiyonu yapıp, daha sonra kitle komple unilateral mastektomi ile uzaklaştırıldı ve enjeksiyonlar operasyon sonrası 1. ve 5. aylarda tekrarlandı.

İkinci gruptaki 10 hayvana preoperatif iki gün Baypamun uygulanıp komple unilateral mastektomi ile kitle uzaklaştırıldı, postoperatif 1., 3., 5., 8. gün, takiben 1., 2., 3., 4., 5., 6. aylarda enjeksiyonlar tekrarlandı.

Kontrol grubundaki köpeklerde ise sadece operasyon yapıp tedavi uygulanmadı.

Her üç grubu oluşturan hayvanların operasyon sonrası serum CEA değerleri postoperatif 1. ve 6. aylarda tekrar değerlendirildi, TNM sınıflandırma kriterleri doğrultusunda lokal üremeler olup olmadığı aylık kontrollerle, lenf yumruları ve diğer organlardaki olası metastazlar ise 3 ayda bir yapılan radyografik muayenelerle değerlendirildi.

Çalışmaya alınan 30 olgudan 21 olgu Terrier ırkı olup bu olguların onüçünün malign mikst tümör, sekizinin ise adenokarsinom olduğu belirlendi. Çalışmada takip edilen malign meme tümörlü 30 dişi köpeğin yaşları 6 - 13 arasında olup genel yaş ortalaması 8.7 idi. Otuz olgunun 19'unun malign mikst tümör, 11'ininse adenokarsinom olduğu tespit edildi.

Çalışmayı oluşturan 30 olgudan onunda en büyük tümör çapı 5 cm'nin üzerinde, onbeşinde 3 - 5 cm arasında, beşin de ise 3 cm'nin altında belirlendi. tümör çapı 5 cm'nin üzerinde bulunan 10 olgunun sekizinde çevre dokuya invazyon ve ipsilateral lenf nodülünde büyüme olduğu gözlemlendi. Ayrıca 3 cm'den küçük tümörlerde lenf nodülünde büyümeye rastlanmadı.

Therane kron uygulanan Grup-I'de 8 aylık süreçte ikincil primer tümör oluşumuna rastlanmadı. Bu grupta uzaklaştırılmayan zincirde bulunan ve çapları 1 - 3 cm arasında değişen kitleler sertleşip küçüldüler. Ayrıca ilk klinik muayenede tespit edilen lenf nodülü büyümelerinin gerilediği gözlemlendi.

Baypamun uygulanan Grup-II'de 10 olgudan 3'ünde yeni tümör oluşumları ve uzaklaştırılmayan zincirde bulunan tümörlerde büyüme gözlemlendi. İlk klinik muayenede belirlenen lenf nodülü büyümeleri geriledi.

Sadece komple unilateral mastektomi yapılarak tedavi edilen kontrol grubundaki köpeklerde, 10 olgudan altısında yeni tümörler oluştu ve bu 6 hayvandan ikisinde akciğerlerde de odaklar belirlendi.

Anahtar Sözcükler: Homeopati, immunoterapi, köpek, mastektomi, meme tümörü.

SUMMARY

The effect of homeopathy and immunotherapy applied together with the operation on malign mammary tumours of the dog.

The objective of the present study was to research the effects of immunotherapeutic and homeopathic treatment applied together with the operation on the formation of new masses in dogs with malign mammary tumours.

The histories of the bitches used in the study were taken, general examination has been done, the clinical identification of the mass has been carried out according to the TNM (Tumour, Nodule, Metastasis) classification which was advised by World Health Organization and the lung metastasis was examined with radiography. Carcinoembryonic antigen (CEA) has been evaluated as a tumour marker in the pretreatment period. Then the animals were separated into three groups randomly.

In the 1st group, Theranekron injections have been done preoperatively for three times at one week intervals. Then the masses were extirpated with complete unilateral mastectomy technique and the injections were repeated at the first and fifth month of postoperative period.

In the 2nd group, Baypamun solution has been applied for two days before the operation, then complete unilateral mastectomy has been carried out, the injections were repeated at the 1st, 3rd, 5th, 8th days, following the 1st, 2nd, 3rd, 4th, 5th, 6th months of postoperative period.

In the control group, only complete unilateral mastectomy has been carried out.

The carcinoembryonic antigen values of the bitches of each group have been evaluated at the 1st and 6th months after the operation. The mammary glands have been examined monthly for new masses. The lungs and regional lymph nodes have been checked every three months for metastasis.

Twenty-one of 30 dogs used in the study were Terrier and 13 cases of this breed were malign mikst tumour and 8 were adenocarsinom. The 30 bitches were between 6 and 13 years of age, but average was 8.7 years. Nineteen cases of 30 bitches were malign mikst tumour and 11 were adenocarsinom.

The diameters of the primary tumours of 10 cases were more than 5 cm, 15 were between 3 - 5 cm and 5 were less than 3 cm. In the eight of ten cases in which the diameters of the primary tumours were more than 5 cm, it has been observed that the masses were infiltrated to the surrounding tissue and the ipsilateral lymph nodes were contaminated. For the cases with the tumour less than 3 cm, the lymph node involvement was not determined.

In the Theranekron group, new tumour formation has not been observed for 8 months of postoperative period. In this group, the masses of 1 - 3 cm diameter which were on the other chain of mammary glands that has not been extirpated, have become smaller and firmer. Besides, the lymph node involvements observed on the first examination were regressed.

In the Baypamun group, the new tumour formations have been determined on 3 cases of 10 animals. The masses on the other chain of mammary glands that has not been extirpated have become bigger. The lymph node involvements observed on the first examination were regressed.

In the control group in which the dogs were treated only with comple unilateral mastectomie the new tumour formations have been observed in 6 cases of 10 dogs and the lung metastasis were determined in 2 cases.

Key Words: Canine, homeopathy, immunotherapy, mammary tumour, mastectomie.

KAYNAKLAR

- ALENZA, P.M.D., PENA, L., DEL CASTILLO, N., NIETO, A.I. (2000) : Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumours. *Journal of Small Animal Practice*. 41, 287-291.
- ALISON, M., SARRAF, C. (1997) : *Understanding Cancer: From Basic Science to Clinical Practice*. Cambridge University Press; Cambridge.
- BAŞTAN, A., ZONTURLU, A.K. (2002) : Köpek meme tümörlerinde yaş, ırk, tümör tipi ve yerleşim yeri arasındaki ilişkinin araştırılması. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg.*, 49, 203-206.
- BENDER, A.P., DORN, C.R., SCHNEIDER, R. (1984) : An epidemiological study of canine multiple neoplasia involving the female and male reproductive systems. *Veterinary Medical*, 1, (5): 715-731.
- BERG, G., RÜSSE, M. (1994) : Der Einsatz von Baypamun HK in der Mammatumorbildung der Hündin. *Tierarzt. Umschau* 49, 476-480.
- BREARLEY, M.J. (1989) : Mammary gland tumours in the dog. *In practice*, November 1989, 248-253.
- BURG, B.V.D. (1991) : Sex steroids and growth factors in mammary cancer. *Acta Endocrinologica*, 125: 38-41.
- COTRAN, R.S., KUMAR, V., ROBBINS, S.L. (1989) : *Robbins Pathologic Basis of Disease*. W.B. Saunders, Philadelphia.
- DAY, C. (1998). Veterinary Homeopathy: Principles and Practice 485-513. In : *Complementary and Alternative Veterinary Medicine*, Ed : A.M. Schoen, S.G. Wynn. 1st Ed., St.Louis, Missouri.
- DOBSON, J.M., GORMAN, N.T. (1993) : *Cancer Chemotherapy in Small Animal Practice*. Oxford, Blackwell Scientific publication.
- ELSE, R. (1989). Biopsy-special techniques and tissues. *In practice*, 27-34.
- FERGUSON, R. (1985) : Canine mammary gland tumors. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, Vol. 15, No:3, 501-510.
- GARDEREN, E., WIT, M., VOORHOUT, W.F., RUTTEMAN, G.R., MOL, J.A., NEDERBRAGT, H., MISDORP, W. (1997) : Expression of growth hormone in canine mammary tissue and mammary tumors. *American Journal of Pathology*. Vol. 150 No: 3, 1037-1047.
- GILSON, S.D. (1995). Clinical management of the regional lymph node. *The Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice*. 25: 149-168.
- HAMPE, J.F., MISDORP, W. (1974) : Tumours and dysplasias of the mammary gland. *Bulletin of World Health Organization*, 50 : 111-113.
- HARVEY, J. (1990). Mammary glands. 454-459. In : *Current Techniques in Small Animal Surgery*, Ed : M.J. Bojrab. Third Edition, London, Lea and Febiger. p : 454-489.
- HAYDEN, D.W., BARNES, D.M., JOHNSON, K.H. (1989) : Morphologic changes in the mammary gland of megestrol acetate-treated and untreated cats: A retrospective study. *Veterinary Pathology*, 26: 104-113.

- HATİPOĞLU, Ş. (1996) : Homeopati, bazı homeopatik maddeler ve veteriner hekimlikte kullanım alanları. *Türk Veteriner Hekimliği Dergisi*, 8 (4):47-53.
- HEINERMAN, J. (1998). Cancer 67-82. In : *Natural Pet Cures*, Ed : Roulette, J. 1st Ed., U.S.A., Prentice Hall.
- ITO, T., MOCHIZUKI, M., MATSUGANA, S., NISHIMURA, R., SASAKI, N. (1996) : Prognosis of malignant mammary tumor in 53 cats. *Journal of Veterinary Medical Science*, 58 (8):723-726.
- KARAYANNOPOULOU, M., KALDRIMIDOU, E., CONSTANTINIDIS, T.C., DESSIRIS, A. (2001) : Adjuvant post-operative chemotherapy in bitches with mammary cancer. *J. Vet. Med.A*, 48, 85-96.
- KARAYANNOPOULOU, M., KALDRIMIDOU, E., DESSIRIS, A. (1989) : Some epidemiological aspects of canine mammary tumours treatment and prognosis. *Bulletin of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 40, 111-121.
- KOCH, H., STEIN, M. (1980). Konservative Behandlung von Neoplasmen der Milchdrüse des Hundes mit Theranekron. *Praxisbericht*.no.61.
- LALLO, M.A., SANCHEZ, M., RODRIGUES, L.C., BONDAN, E.F. (2002) : The Use of Baypamun DC in the Treatment of Canine Malignant Mammary Tumours. 27th World Small Animal Veterinary Association Congress-Granada, Spain 3-6.October.2002.
Erişim:[<http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2002&PID=PR02835>]
Erişim tarihi : 23.Ocak.2003
- LOAR, A.S. (1997). Diseases of the mammary glands 675-685. In : *Handbook of Small Animal Practice*, Ed : R.V. Morgan. 2nd Ed., New York, Churchill Livingstone.
- MACEWEN, E.G. (1990) : Spontaneous tumors in dogs and cats: Models for the study of cancer biology and treatment. *Cancer and Metastasis Reviews*. 9: 125-136.
- MACWILLIAMS, P.S. (1989) : Cytologic Techniques in Cancer Diagnosis 41-52. In : S.J. Withrow, E.G. MacEwen (Ed.) : *Clinical Veterinary Oncology*. J.B. Lippincott Company. Philadelphia.
- MISDORP, W. (1991) : Progestagens and mammary tumours in dogs and cats. *Acta Endocrinologica*, 125: 27-31.
- MORRIS, J.S., DOBSON, J.M. (1992) : Solid neoplasms. *In practice*, January 1992,18-24.
- MOULTON, J.E. (1990) : *Tumors in Domestic Animals*. 3rd Ed., Berkeley, University of California Press, Berkeley. P: 518-552.
- NELSON, R.V., COUTO, C.G. (1992). *Essentials of Small Animal Internal Medicine*. Mosby-Year Book, Missouri. p: 833-855.
- OWEN, L.N. (1980) : Mammary glands. World Health Organization TNM Classification of Tumors in Domestic Animals, 1st ed., Geneva.
- RUDDON, W.R. (1995) : *Cancer Biology*. 3th edition, Oxford, 402-428.
- RUTTEMAN, G.R., BLANKESTEIN, M.A., MINKE, J., MISDORP, W. (1991) : Steroid receptors in mammary tumours of the cat. *Acta Endocrinologica*, 125: 32-37.
- RUTTEN, V.P.M.G., MISDORP, W., GAUTHIER, A., ESTRADA, M., MIALOT, J.P., PARODI, A.L., RUTTEMAN, G.R., WEYER, K. (1990). Immunological aspects of mammary tumors in dogs and cats: A survey including own studies and pertinent literature. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 26 : 211-225.

- SARTIN, E.A., BARNES, S., KEAPIEN, R.P., WOLFE, L.G. (1992) : Estrogen and progesterone receptor status of mammary carcinomas and correlation with clinical outcome in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, Vol. 53, No: 11, 2196-2200.
- SODERSTROM, M.J., GILSON, S.D. (1995). Principles of surgical oncology. *The Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice*. 25: 97-110.
- STONE, E.A. (1995) : Biopsy: Principles, technical considerations, and pitfalls. *The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*. 25: 33-47.
- SUCHYNA, T. (2002). Tarantula Venom could save lives.
Erişim : [<http://www.howstuffworks.com/news-item4.htm>]
Erişim Tarihi : 30.Mayıs.2002
- VURAL, S., AYDIN,Y. (2001). Ankara'da 1973-1998 yılları arasında incelenen köpek meme tümörleri. *Türk J. Vet. Anim. Sci.*, 25: 233-239.
- WITHROW, S.J. (1975). Surgical management of canine mammary tumors. *The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, Vol. 5, No:3, 495-506.
- WITHROW, S.J., MACEWEN, E.G. (1989). *Clinical Veterinary Oncology*. Philadelphia, J.B. Lippincott Company. p: 74 -79.
- YAMAGAMI, T., KOBAYASHI, T., TAKAHASHI, K., SUGIYAMA, M. (1996) : Prognosis for canine malignant mammary tumors based on TNM and histologic classification. *Journal of Veterinary Medical Science*, 58(11): 1079-1083.
- ZANINOVIC, P., SIMCIC, V. (1991). Epidemiology of mammary tumours in dogs. *Z.B. Vet. Fak. Univ., Ljubljana*, 1: 57-72.