

Köpeklerdeki malign meme tümörlerinin operasyona ek olarak uygulanan Baypamun® ile tedavisi

Nilgün GÜLTİKEN Rifat VURAL

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı

Özet: Sunulan çalışmada, malign meme tümörü bulunan köpeklerde unilateral mastektomi operasyonu ile birlikte gerçekleştirilen immunoterapinin, yeni tümör oluşumu üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Birinci gruptaki 10 hayvana preoperatif 2 gün Baypamun® uygulanıp komple unilateral mastektomi ile kitle uzaklaştırıldı. Postoperatif dönemde ise enjeksiyonlar 1., 3., 5., 8. günlerde, takiben 1., 2., 3., 4., 5., 6. aylarda tekrarlandı. Kontrol grubundaki 10 köpekte ise sadece operasyon uygulanıp tedavi uygulanmadı. Baypamun® uygulanan 10 olgudan 3'ünde yeni tümör oluşumları ve uzaklaştırılmayan zincirde bulunan tümörlerde büyüme gözlemlendi. İlk klinik muayenede belirlenen lenf düğümü 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. Yapılan çalışmada malign tümörlerde sadece unilateral mastektomi operasyonu ile tedavinin yeni tümör oluşumlarının önlenmesinde ve lenf düğümündeki büyümelerin gerilemesinde etkili bir yöntem olmadığı, yeni tümörlerin oluşumunun engellenmesinde immun sistemi uyarıcı bir ilaç olan Baypamun®'un etkili olduğu gözlemlenmiştir.

Anahtar kelimeler : Immunoterapi, köpek, meme tümörü

The use of Baypamun® together with operation for the treatment of malignant mammary tumours in bitches

Summary: The objective of the present study was to research the effects of immunotherapeutic treatment applied together with the operation on the formation of new masses in dogs with malignant mammary tumours. In the 1st group, Baypamun® solution has been applied for two days before the operation, then complete unilateral mastectomy has been performed, the injections were repeated at the 1st, 3rd, 5th, 8th days and 1st, 2nd, 3rd, 4th, 5th, 6th months of postoperative period. In the control group, only complete unilateral mastectomy has been carried out. 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 complete unilateral mastectomy the new tumour formations have been observed in 6 cases of 10 dogs and the lung metastasis were determined in 2 cases. In the study, it has been concluded that only unilateral mastectomy is not a sufficient treatment for the prevention of new tumour formations and for the regression of lymph node involvement. On the other hand Baypamun® applied with the operation was found to be effective for the treatment of malignant mammary tumours in the bitch.

Key words : Canine, immunotherapy, mammary tumours

Giriş

Köpeklerde gözlenen tümör olguları giderek artmaktadır. Bunun en önemli nedeni hayvanların daha uzun süre yaşamaları ve ilerleyen yaşın da tümör oluşumu için bir risk faktörü olmasıdır. Meme tümörleri doğrudan meme bezinde başlayan veya metastaz yoluyla primer tümör odağından meme dokusuna yayılan 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 (2). Tümörlerin oluşum ve gelişiminde yaşın 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 (14). İki yaşın altındaki köpeklerde ise oldukça enderdir (13).

Meme tümörleri en çok av köpeklerinde en az da melez ırklarda oluşmaktadır (4). İrklara ilişkin insidans coğrafi bölgeye göre de değişmektedir (12).

Köpeklerde meme tümörlerinin % 41 - 53'ü malign karakterdedir. Yapılan çalışmalarda, köpeklerde en çok

görülen meme tümörü tiplerinin mikst tümörler (%67), adenom ve adenokarsinomlar (%32) olduğu bulunmuştur (7, 10).

Meme tümörü olgularında başvuru başlıca tedavi seçenekleri operasyon, radyoterapi, kemoterapi, immunoterapi olarak sıralanabilir (8). Nelson ve Couto (8), iki veya daha fazla tedavi şekli bir arada uygulandığında tedavide başarı oranının artacağını vurgulamışlardır.

Meme tümörlerinin tedavisinde birçok seçenek olmasına rağmen, operasyon hala birinci seçenektir (11). Mastektomi teknikleri; lumpektomi, parsiyel mastektomi, basit mastektomi, regional mastektomi, komple unilateral mastektomi, simultane komple bilateral mastektomi olarak sıralanabilir. Lumpektomi (nodülektomi) çevre meme dokusunu içermeksizin sadece tümörün; parsiyel mampektomi, tümör ve çevresindeki meme dokusunun birlikte alınmasıdır. Basit mastektomi tekniğiyle tümörü de içerecek şekilde tüm meme bezi çıkarılır. Regional mastektomide ise (modifiye radikal mastektomi) tümörün bulunduğu meme bezine bağlı

olarak birden fazla meme bezi alınmaktadır. Komple unilateral mastektomi ile (radikal mastektomi) ipsilateral meme bezleri, çevre dokular ve gerektiğinde regional lenf düğümleri uzaklaştırılmaktadır. Simultane komple bilateral mastektomi ise (bilateral radikal mastektomi), çevre dokuları da içerecek biçimde her iki meme zincirinin de tamamen uzaklaştırılmasını içermektedir (3).

İnsanlarda olduğu gibi, hayvanlarda da tümör gelişimi immun reaksiyonlarla yavaşlamaktadır. Bu nedenle, immunoterapi, operasyon veya diğer tedavi seçeneklerinden biriyle beraber uygulandığında etkili olabilir. Meme tümörü bulunan köpeklerde en önemli immun reaksiyon, sirkülasyonda çok miktarda immun kompleks bulunmasıdır. İmmun kompleksler, immun sistemi baskılayıcı etki yaratarak tümörlerin gelişimini desteklerler. Bu komplekslerin uzaklaştırılması sonucu tümöre karşı antikor oluşumu artmaktadır (9).

Bu çalışmada, malign meme tümürlü köpeklerde, unilateral mastektomi operasyonu ile birlikte gerçekleştirilen immunoterapinin, yeni tümör oluşumu üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Çalışmanın hayvan materyalini, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Kliniği'ne, meme tümörü şüphesiyle getirilen değişik ırk ve yaşta dişi köpekler oluşturdu. Hayvanlar gruplara ayrılmadan önce genel muayeneleri yapıp detaylı anamnez bilgileri alındı. Hayvanın yaşı, cinsiyeti, vücut ağırlığı, primer tümör sayısı, kitlelerin lokalize olduğu bezler ve çapları, aksillar ve inguinal lenf düğümlerinde büyüme olup olmadığı, tümörün büyüme hızı, çevre dokulara fiksasyon ile meme bezlerinde yangı, ödem ve pruritis olup olmadığı kaydedildi. Tümörün büyüklüğü en uzak iki nokta arasındaki mesafe cetvelle ölçülerek belirlendi.

Çalışmaya alınan hayvanlar tesadüfi olarak iki gruba ayrıldı.

Grup I: Birinci grubu oluşturan 10 hayvanda immun sistemi uyarıcı bir ilaç olan parapox virus ovis'in D-1701 suşu (Baypamun® solusyon, Bayer, Almanya) kullanıldı. Preoperatif 2 gün Baypamun® uygulanıp komple unilateral mastektomi operasyonu ile kitle veya kitleler uzaklaştırıldı. Postoperatif 1., 3., 5., 8. günü takiben 1., 2., 3., 4., 5., 6. aylarda enjeksiyonlar tekrarlandı. Baypamun® solusyon her enjeksiyonda 0,5 ml subkutan uygulandı.

Grup II: İkinci grubu oluşturan 10 hayvanda ise hiçbir tedavi şekli uygulanmayıp sadece komple unilateral mastektomi operasyonu yapıldı. Bu grup kontrol grubu olarak değerlendirildi.

Her iki grupta operasyonla uzaklaştırılan kitleler histopatolojik tanı için Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gönderildi. Çalışmanın gözlem aşaması olan operasyonu izleyen 12 ay süresince, bütün köpeklerde lokal üremeler olup olmadığı aylık kontrollerle, akciğerlerdeki olası metastazlar ise 2. ve 8. aylarda yapılan radyografik muayene-

lerle takip edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 20 olgudan 15 olgu terrier, 5 olgu ise birer adet olmak üzere pekinese, St. Bernard, German shepherd, doberman, cocker ırkı idi. Malign meme tümörü bulunan bu köpeklerin yaşları 7 - 13 arasında olup genel yaş ortalaması 9.0 idi.

Çalışmada değerlendirilen 20 olgunun % 95'inde primer tümörün inguinal veya kaudal abdominal meme bezlerinde lokalize olduğu gözlemlendi.

Baypamun® uygulanan Grup I'de ilk klinik muayenede olguların yedisinde kitle çapının 3 - 5 cm arasında olduğu ve bu kitlelerin altısında çevre dokulara infiltrasyon olduğu gözlemlendi. Kitle çapı 5 cm'nin üzerinde bulunan 3 olgunun tümünde çevre dokulara infiltrasyon belirlendi. Lenf düğümlerinin muayenesinde ise, 5 köpekte inguinal lenf düğümlerinde büyüme ve bu olguların dördünde çevre dokulara infiltrasyon şekillen-diği tespit edildi.

İlaç tedavisi uygulanmayan Grup II'de ilk klinik muayenede olguların dördünde kitle çapının 3 cm'den küçük ve bu olguların sadece birinde deriye infiltrasyon olduğu tespit edildi. Dört olguda kitle çapı 3 - 5 cm arasında ölçüldü ve bu kitlelerin ikisinde çevre dokulara infiltrasyon belirlendi. İki olguda ise kitle çapının 5 cm'den büyük ve bu kitlelerden birinde çevre dokulara infiltrasyon olduğu gözlemlendi. Olguların ikisinde inguinal, birinde ise aksillar lenf düğümlerinde büyüme ve çevre dokulara infiltrasyon olduğu belirlendi.

Tedavi süresince gruplarda izlenen klinik özellikler

Grup I : Grup I' 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 (Tablo 1).

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

İlk muayenelerinde ilgili lenf düğümlerinde büyüme gözlenen 5 köpeğin operasyon sonrası izleme dönemlerinde bu büyümelerin ortadan kalktığı belirlendi. Bu köpeklerden birinde 8 aylık dönemde oluşan yeni tümöre ilişkin lenf düğümünde büyüme tespit edildi. Çalışma süresince, operasyon sonrası alınan akciğer radyografilerinde de metastaz bulgusuna rastlanmadı.

Grup II: Kontrol grubu olarak değerlendirilen bu grupta preoperatif dönemde yapılan ilk muayenede, 7 köpekte bir meme zincirinde kitle bulunmasına karşın 3 köpekte primer tümörün karşındaki zincirde de çapları 1 - 2 cm arasında olan kitleler tespit edildi (Tablo 2).

Bu grupta iki köpekte her iki meme zinciri de uzaklaştırılırken diğer hayvanlarda sadece primer tümörün

Tablo 1. Grup I'de tedavi süresince izlenen klinik bulgular.

Table 1. The clinical results of group I observed during the treatment.

Olgu	İlk muayene			Operasyon		Tip	Postoperatif muayene		Lenf düğümü	Akciğer metastazı
	Sağ Zincir	Sol	Lenf düğümü	Sağ Zincir	Sol		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 infiltrasyon yok

T1b : Deriye infiltrasyon var

T2 : Çapı 3-5 cm olan tümör

T2a : Çevre dokulara infiltrasyon yok

T2b : Deriye infiltrasyon var

T2c : Fasia ve kaslara infiltrasyon var

T3 : Çapı 5 cm'den büyük olan tümör

T3a : Çevre dokulara infiltrasyon yok

T3b : Deriye infiltrasyon var

T3c : Fasia ve kaslara infiltrasyon var

N1 : İpsilateral metastaz

N1a : Çevre dokulara infiltrasyon yok

N1b : Çevre dokulara infiltrasyon var

+ : Tümör var

x : Operasyon yapıldı

mmt : Malign mikst tümör

aca : Adenokarsinom

Tablo 2. Grup II'de tedavi süresince izlenen klinik bulgular.

Table 2. The clinical results of group II observed during the treatment.

Olgu	İlk muayene			Operasyon		Tip	Postoperatif muayene		Lenf düğümü	Akciğer metastazı
	Sağ Zincir	Sol	Lenf düğümü	Sağ Zincir	Sol		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 infiltrasyon yok

T1b : Deriye infiltrasyon var

T2 : Çapı 3-5 cm olan tümör

T2a : Çevre dokulara infiltrasyon yok

T2b : Deriye infiltrasyon var

T2c : Fasia ve kaslara infiltrasyon var

T3 : Çapı 5 cm'den büyük olan tümör

T3a : Çevre dokulara infiltrasyon yok

T3b : Deriye infiltrasyon var

T3c : Fasia ve kaslara infiltrasyon var

N1 : İpsilateral metastaz

N1a : Çevre dokulara infiltrasyon yok

N1b : Çevre dokulara infiltrasyon var

+ : Tümör var

x : Operasyon yapıldı

mmt : Malign mikst tümör

aca : Adenokarsinom

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 gözlemlendi.

Adı geçen grupta operasyon öncesi 3 hayvanda belirlenen lenf düğümündeki büyümelerin operasyon sonrası 8 aylık dönemde de durumlarını korudukları belirlendi. Diğer köpeklerde ise 8 aylık izleme döneminde lenf düğümlerinde büyüme gözlenmedi. Post-operatif dönemde alınan akciğer radyografilerinde ise iki köpekte metastaz odakları belirlendi.

Tartışma ve Sonuç

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.

Baypamun® uygulanan Grup II' de, operasyon sonrası 3 hayvanda diğer zincirde yeni tümör oluşumları, 2 hayvanda ise operasyon yapılmayan zincirdeki tümörlerin büyüdüğü belirlendi. Beş köpeğin lenf düğümlerindeki büyümelerin ise ortadan kalktığı tespit edildi. Berg ve Rüsse (1), 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 köpektan 3'ünde yeni tümör oluşumu gözlenmiş ve ilacın immun sistemi uyarıcı etkisi başarılı bulunmuştur. Berg ve Rüsse (1), bu çalışmada operasyon yapılmayan durumlarda sadece Baypamun® tedavisini önermelerine rağmen operasyonla beraber uygulandığında en iyi sonucun alındığını vurgulamaktadırlar.

Lallo ve ark. (6), 16 malign meme tümürlü 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 immun sistemi uyarıcı dozdan sonra kitlelerde kapsülasyonun arttığını ve büyümenin durduğunu vurgulamışlardır.

Sunulan çalışmada yeni tümör oluşumu Berg ve Rüsse (1) ile Lallo ve ark. (6)'nın bulgularına göre daha yüksek bulundu ve Baypamun® enjeksiyonlarından sonra kitlelerde sertleşme veya küçülme gözlenmedi. Bu durum her organizmanın immun sistemi farklı yoğunlukta çalışabileceğinden hayvanların Baypamun® solüsyona verdikleri cevabın farklı olabileceği ve bunun da çalışmalar arasındaki veri farkını meydana getirdiği şeklinde yorumlandı.

Sadece unilateral mastektomi uygulanan kontrol grubunda ise 6 olguda operasyon yapılmayan meme zincirinde yeni tümör oluşumları ve 1 olguda ise eski tümörde büyüme gözlemlendi. Aynı zamanda 3 hayvanda belirlenen lenf düğümlerindeki büyümelerin konumunu korudukları belirlendi. Karayannopoulou ve ark. (5) yaptıkları bir çalışmada, sadece operasyon uygulanan bir grup meme tümürlü 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' de 12 aylık süreç içerisinde akciğer radyografilerinde metastaz olguları gözlenmezken kontrol grubundaki 2 köpekte metastaz bulgularına rastlanmıştır.

Sunulan çalışmada kontrol grubundaki 10 köpektan altısında yeni tümörlerin oluşması ve ikisinde akciğer metastazının saptanması, operasyona ek olarak Baypamun® ile uygulanan tedavinin köpeklerdeki meme tümörlerinde iyi bir alternatif oluşturduğunu ortaya koymaktadır.

Yapılan çalışmada malign tümörlerde sadece unilateral mastektomi operasyonu ile tedavinin yeni tümör oluşumlarının önlenmesinde ve lenf düğümündeki büyümelerin gerilemesinde etkili bir yöntem olmadığı, yeni tümörlerin oluşumunun engellenmesinde immun sistem uyarıcı bir ilaç olan Baypamun®'un etkili olduğu gözlenmiştir. İmmunoterapi uygulamaları, yan etkisi olmayan, kolay, etkili ve ucuz bir tedavi şekli olarak önerilebilir.

Kaynaklar

1. **Berg G, Rüsse M** (1994): *Der Einsatz von Baypamun HK in der Mammatumorbildung der Hündin*. Tierärztliche Umschau **49**, 476-480.
2. **Brearley MJ** (1989): *Mammary gland tumours in the dog*. In practice, **23**, 248-253.
3. **Harvey J** (1990): *Mammary Glands*. 454-489. In: M.J. Bojrab (Ed), *Current Techniques in Small Animal Surgery*. Lea and Febiger, 3rd ed. London.
4. **Karayannopoulou M, Kaldrimidou E, Dessiris A** (1989): *Some epidemiological aspects of canine mammary tumours treatment and prognosis*. Bull Hellenic Vet Med Soc, **40**, 111-121.
5. **Karayannopoulou M, Kaldrimidou E, Constantinidis TC, Dessiris A** (2001): *Adjuvant post-operative chemotherapy in bitches with mammary cancer*. J Vet Med A, **48**, 85-96.
6. **Lallo MA, Sanchez M, Rodrigues LC, Bondan EF** (2002): *The use of Baypamun DC in the treatment of canine malignant mammary tumours*. 27th World Small Animal Veterinary Association Congress, 3-6 October 2002 Granada, Spain. Erişim: [http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2002&PID=PR02835] Erişim tarihi: 23 Ocak 2003
7. **Macewen EG** (1990): *Spontaneous tumors in dogs and cats: models for the study of cancer biology and treatment*. Cancer Metastasis Rev, **9**, 125-136.
8. **Nelson RV, Couto CG** (1992). *Essentials of Small Animal Internal Medicine*. Mosby-Year Book Company, Missouri.

9. **Rutten VPMG, Misdorp W, Gauthier A, Estrada M, Mialot JP, Parodi AL, Rutteman GR, Weyer K** (1990): *Immunological aspects of mammary tumors in dogs and cats: a survey including own studies and pertinent literature*. Vet Immunol Immunopathol, **26**, 211-225.
10. **Sartin, EA, Barnes, S, Keapien, RP, Wolfe, LG** (1992): *Estrogen and progesterone receptor status of mammary carcinomas and correlation with clinical outcome in dogs*. Am J Vet Res, **53**, 2196-2200.
11. **Soderstrom MJ, Gilson SD** (1995): *Principles of surgical oncology*. Am Small Anim Pract, **25**, 97-110.
12. **Withrow SJ** (1975): *Surgical management of canine mammary tumors*. Am Small Anim Pract, **5**, 495-506.
13. **Yamagami T., Kobayashi T, Takahashi K, Sugiyama M** (1996): *Prognosis for canine malignant mammary tumors based on TNM and histologic classification*. J Vet Med Sci, **58**, 1079-1083.
14. **Zaninovic P, Simcic V** (1991): *Epidemiology of mammary tumours in dogs*. Z B Vet Fak Univ Ljubljana, **1**, 57-72.

Geliş Tarihi 21.07.2003 Kabul Tarihi 28.07.2003

Yazışma adresi :

Vet Hekim Nilgün GÜLTİKEN
Ankaralılar Cad. Toptancı Hal Sitesi
2/1 06240 Çayyolu Ankara
e-mail: gultiken@email.com