



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**KÖPEKLERDE KİSTİK ENDOMETRİYAL
HİPERPLAZİ- PYOMETRA KOMPLEKS
OLGULARINDA UTERUS VE BÖBREK PERFÜZYONU
İLE LABORATUVAR BULGULARI ARASINDA
AYIRICI TANI, PROGNOZ VE POST OPERATİF
SAĞALTIM İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Merve Menekşe YILDIRIM

**DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Şükrü KÜPLÜLÜ**

**ANKARA
2021**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KÖPEKLERDE KİSTİK ENDOMETRİYAL
HİPERPLAZİ- PYOMETRA KOMPLEKS
OLGULARINDA UTERUS VE BÖBREK PERFÜZYONU
İLE LABORATUVAR BULGULARI ARASINDA
AYIRICI TANI, PROGNOZ VE POST OPERATİF
SAĞALTIM İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Merve Menekşe YILDIRIM

**DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Şükrü KÜPLÜLÜ**

ANKARA

2021

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Köpeklerde Kistik Endometriyal Hiperplazi- Pyometra Kompleks Olgularında Uterus ve Böbrek Perfüzyonu İle Laboratuvar Bulguları Arasında Ayırıcı Tanı, Prognoz ve Post Operatif Sağaltım İlişkisinin Araştırılması” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Merve Menekşe YILDIRIM

Tarih:

İmza:

KABUL VE ONAY



İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	vii
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
Şekiller	xi
Çizelgeler	xii

1. GİRİŞ	1
1.1. Köpeklerde Kistik Endometriyal Hiperplazi- Pyometra Kompleks	1
1.1.1. Tanım ve Sınıflandırma	1
1.1.1.2. Predispozisyon Faktörleri	3
1.1.1.2.1. Yaş	3
1.1.1.2.2. Irk	4
1.1.1.2.3. Ekzojen Steroid Hormon Uygulamaları	5
1.1.1.2.4. Endometriyal İritasyon	6
1.1.1.2.5. Doğum Sayısı	7
1.1.2. Etiyopatogenez	7
1.1.3. Tanı	11
1.1.3.1. Rutin Tanı Yöntemleri	12
1.1.3.1.1. Anamnez ve Klinik Bulgular	12
1.1.3.1.2. Hematolojik Değişimler	13
1.1.3.1.3. Kan-Biyokimyasal Parametreler	15
1.1.3.1.4. Vajinal Muayene ve Vajinal Sitoloji	17
1.1.3.1.5. Ultrasonografik Muayene	18
1.1.3.1.6. Doppler Ultrasonografi	20
1.1.3.1.7. Radyografi	22
1.1.3.1.8. Transservikal Endometriyal Biyopsi	22
1.1.3.2. Moleküler Tanı Yöntemleri	23
1.1.3.2.1. Prostaglandin Metaboliti	23
1.1.3.2.2. Tümör Nekrozis Alfa, IL-6, IL-10	24
1.1.3.2.3. Akut Faz Proteinleri	25
1.1.3.2.4. Adenozin Deaminaz	26
1.1.3.2.5. Delta Nötrofil İndeks	26
1.1.3.2.6. Keratinosit Türevi Kemokinler	27
1.1.3.2.7. Timidin Kinaz 1	27
1.1.3.2.8. Triptofan, Kinürenin, Kinürenin Asit ve İndolamin	28
1.1.4. Ayırıcı Tanı	29
1.1.4.1. Hidrometra, Mukometra ve Hematometra	29
1.1.4.2. Adenomiyozis	30
1.1.4.3. Gebelik	30
1.1.4.4. Endometriyal Polipler	30
1.1.4.5. Pseudoplasentasyon	31
1.1.5. Tedavi	31

1.1.5.1. Cerrahi Tedavi	32
1.1.5.1.1. Anestezi	32
1.1.5.1.2. Operasyon Tekniği	34
1.1.5.1.3. Postoperatif Bakım ve Yönetim	36
1.1.5.1.4. Cerrahi Tedavi Komplikasyonları	37
1.1.5.2. Medikal Tedavi	39
1.1.5.2.1. Genel Tedavi	39
1.1.5.2.2. Spesifik Tedavi	40
1.1.5.2.2.1. Prostaglandinler	40
1.1.5.2.2.2. Antiprogesterin	43
1.1.5.2.2.3. Dopamin Agonistleri	46
1.1.5.2.2.4. Asiklin	47
1.1.5.3. Prognoz ve Erken Teşhis	49
1.1.5.4. Mortalite Açısından Açık Serviks ve Kapalı Serviks Sınıflandırılması	49
1.1.6. Korunma	49
2. GEREÇ VE YÖNTEM	52
2.1. Gereç	52
2.1.1. Hayvan Meteryali	52
2.1.2. Klinik Muayene Aletleri	52
2.1.2.1. Ultrasonografi ve Doppler Cihazı	52
2.1.2.2. Vajinoskop ve Vajinal Sitoloji	52
2.1.2.3. Mikroskop	53
2.1.2.4. Kan Tüpleri	53
2.2. Yöntem	53
2.2.1. Hayvanların Gruplara Ayrılması	53
2.2.2. Köpeklerin Kayıtlarının Alınması	53
2.2.3. Anamnez Bilgisi	54
2.2.4. Klinik Muayene	55
2.2.5. Vajinoskopik Muayene	55
2.2.6. Vajinal Smear	55
2.2.7. Ultrasonografik Muayene	56
2.2.8. Doppler Ultrasonografi Muayenesi	56
2.2.8.1. Renal Doppler Muayenesi	57
2.2.8.2. Uterus Doppler Muayenesi	57
2.2.8.3. Kan Örneklerinin Alınması ve Analizi	57
2.3. İstatistiksel Analiz	58
3. BULGULAR	59
3.1. Tanımlayıcı Veriler	59
3.2. Klinik Muayene Bulguları	60
3.2.1. Vajinoskopik Muayene Bulguları	62
3.2.2. Vajinal Smear Bulguları	63
3.2.3. Ultrasonografi Bulguları	63
3.2.4. Doppler Bulguları	63
3.2.4.1. Uterus Ait Doppler Bulguları	63
3.2.4.2. Böbreğ'e Ait Doppler Bulguları	65
3.3. Tam Kan ve Serum Biyokimya Parametreleri	65

4. TARTIŞMA	70
4.1. Yaş ve Irk	70
4.2. Klinik Muayene Bulguları	71
4.3. Vajinoskopik Muayene Bulguları	71
4.4. Vajinal Smear Bulguları	72
4.5. Ultrasonografi Bulguları	73
4.6. Uterus Doppler Bulguları	75
4.7. Renal Doppler Bulguları	76
4.8. Tam Kan ve Serum Biyokimya Bulgular	78
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	82
ÖZET	85
SUMMARY	87
KAYNAKLAR	89
EKLER	100
Etik Kurul Kararı	100

ÖNSÖZ

Köpek (*Canis lupus familiaris*); köpekgiller (*Canidae*) familyasına mensup, görünüş ve büyüklükleri farklı 400'den fazla ırkı olan, etçil, memeli bir hayvandır. On bir bin yıl önce evcilleştirilmeye başlayan köpeklerin insan hayatındaki yeri ve önemi her geçen gün artmaktadır. Köpekler kolay eğitilebilir olmaları yanı sıra, insanlarla uyum içerisinde yaşayabilen hayvanlardır. Bekçi, avcı, denek, körlere rehberlik, gösteri hayvanı, arama kurtarma gibi farklı alanlarda kullanımları sebebi ile yetiştiricilikte köpeklerdeki fertilitate, yavru büyüklüğü, hastalıklar ve korunma gün geçtikçe önem kazanmaktadır. Köpeklerin yüzyıllardan beri insan hayatına olan katkılarından dolayı insanların en yakın dostları olmuşlardır. Son yıllarda dünya üzerindeki köpek popülasyonu sürekli bir artış eğilimindedir.

Köpeklerin insan hayatının bu kadar içinde var olması veteriner hekimliğin pet klinisyenliği alanında köpek hastalıklarının tanı, erken teşhis, tedavi ve korunmasının önemini arttırmaktadır. Jinekolojik köpek rahatsızlıklarının en tehlikelilerinden biri olan olan kistik endometriyal hiperplazi-pyometra kompleks hem fertilitate açısından çok önemli bir sorun olup, hem de eğer tanı ve tedavisi gecikirse dişi köpeklerin hayatını tehdit eden yaygın bir multisistemik diöstrus dönemi hastalığıdır. Sunulan çalışmada köpeklerde görülen kistik endometriyal hiperplazi-pyometra kompleks vakalarında klinik bulgular, laboratuvar bulguları, doppler ultrasonografi ile uterusun vaskülarizasyon karakteristiği ile böbrek perfüzyonunun değerlendirilerek laboratuvar parametreleri ile ilişkisinin hastalığın tanı ve prognozuna ilişkin kullanılabilirliği amaçlanmaktadır.

Bu çalışma süresince yardım ve deneyimlerinden yararlandığım doktora tez danışmanım Prof. Dr. Şükrü KÜPLÜLÜ'ye, önerileri ve değerlendirmeleri ile desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Rıfat VURAL'a, komite üyeleri Prof. Dr. Ayhan BAŞTAN'a, Doç. Dr. Mert PEKCAN'a, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı öğretim üye ve elemanlarına şükranlarımı sunarım. Ayrıca, çalışma bulgularının istatistik değerlendirmesinde emeği geçen

Araç. Gör. Dr. Ufuk KAYA'ya; doktora eğitimim boyunca akademik ve mesleki yardımlarını benden esirgemeyen Doç. Dr. Esra OLAKOğLU'na ve Doç. Dr. Murat Onur YAZLIK'a, tez materyalini toplamamda ve yardımları için Araç. Gör. Arzu ESEN'e, Öğr. Gör. Ezgi DİKMEOğLU'na ve doktora eğitimim süresince maddi ve manevi her konuda bana destek olan aileme teşekkürü borç bilirim.



SİMGELER VE KISALTMALAR

α	Alfa
β	Beta
cm	Santimetre
mm	Milimetre
g	Gram
mg	Miligram
CEH	Kistik Endometriyal Hiperplazi
%	Yüzde
CEH-P	Kistik Endometriyal Hiperplazi-Pyometra
ER α	Östrojen Reseptör Alfa
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
PR	Progesteron Reseptörü
kg	Kilogram
L	Litre
SR-B1	Scavenger Reseptör Sınıf B tip 1
SR	Scavenger Reseptör
SIRS	Sistemik Yangısal Yanıt Sendromu
ET	Endotoksin
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
IL-1	İnterlökin 1
IL-6	İnterlökin 6
PGF _{2α}	Prostaglandin F-2 Alfa
SLPI	Sekretuar Lökosit Peptidaz İnhibitörü
PMN	Polimorf Nükleer Lökosit
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
BUN	Kan Üre Nitrojen
ALP	Alkalen Fosfataz
TP	Total Protein
ALB	Albümin
CRE	Kreatinin
USG	Ultrasonografi
RI	Rezistif İndeks
PI	Pulsatilite İndeksi
PG	Prostaglandin
E.coli	Escherichia Coli
TK1	Timidin Kinaz 1
ATP	Adenozin Trifosfat
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
PEH	Pseudo Plasental Endometriyal Hiperplazi
IV	İntravenöz
IM	İntramuskuler
+	Artı
/	Bölü

SC	Subkutan
ng	Nanogram
GF	Glomerüler Filtrasyon
Scr	Serum Kreatinin
PSV	Pik Sistolik Hız
EDV	End Diastolik Hız



ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Köpeklerde Pyometranın etiyopatogenezi	10
Şekil 1.2. Pyometralı köpeklerde hematolojik değişimler	15
Şekil 1.3. Açık serviks pyometranın ultrasonografik görünümü	20
Şekil 1.4. Kapalı serviks pyometranın ultrasonografik görünümü	20



ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Farklı yaşlarda yapılan jinekolojik ultrasonografik muayene sayısı ve kistik endometriyal hiperplazi- pyometra kompleks oranı	4
Çizelge 1.2. Toplam 147 adet kistik endometriyal hiperplazi- pyometra kompleks vakası içerisindeki ırk dağılımı	5
Çizelge 1.3. Köpeklerde kistik endometriyal hiperplazi- pyometra komplekste en sık izole edilen bakteriler	8
Çizelge 1.4. Pyometrada sıklıkla görülen klinik belirtiler	12
Çizelge 1.5. Pyometra hastalarında bazı biyokimyasal parametlerin ortalama değerleri	17
Çizelge 1.6. Pyometra hastalarında kullanılabilecek premedikasyon ajanları	33
Çizelge 1.7. PGF ₂ 'nin yan etkileri	42
Çizelge 1.8. Breikopf ve arkadaşlarının 1997 yılında geliştirdiği protokol	44
Çizelge 1.9. Blendinger ve arkadaşlarının geliştirdiği protokol	45
Çizelge 3.1. Çalışmada kullanılan köpeklerin ırkları	59
Çizelge 3.2. Çalışma grubu hastalarının klinik bulguları	60
Çizelge 3.3. Kontrol grubu hastalarının klinik bulguları	61
Çizelge 3.4. Çalışma grubundaki açık serviks pyometra hastaların vajinal akıntı karakteristiği	62
Çizelge 3.5. Çalışma ve Kontrol Grubunun PSV, EDV ve RI değerlerinin istatistiksel analizi	64
Çizelge 3.6. Çalışma ve kontrol grubunun açık serviks ve kapalı serviks pyometraya göre PSV, EDV ve RI değerleri	64
Çizelge 3.7. Çalışma ve Kontrol Grubunun PI ve RI değerlerinin istatistiksel analizi	65
Çizelge 3.8. Bazı tam kan değerlerinin istatistiksel analizi	67
Çizelge 3.9. Bazı tam kan parametrelerinin açık ve kapalı serviks pyometraya göre değerlendirilmesi	68
Çizelge 3.10. Çalışma ve Kontrol gruplarında üre ve kreatinin değerlerinin istatistiksel analizi	69
Çizelge 3.11. Çalışma ve Kontrol gruplarındaki albümin değerlerinin istatistiksel analizi	69

1. GİRİŞ

Olguyu ilk kez Dow 1957’de kistik endometrial hiperplazi (CEH)-pyometra kompleks ismi ile, uterusu irin birikimiyle karakterize, bakteriyel ve sistemik etkileri olan patolojik bir durum olarak tanımlamıştır (Fransson ve ark., 2004; Hagman, 2002; Hagman, 2004). Günümüzde de pyometranın etiyopatogenezisinde hala açıklanamayan noktalar bulunmaktadır. Birçok köpekte pyometranın doğrudan etkisi ile yahut pyometranın diğer organlara verdiği zarara bağlı olarak ölümler şekillenmektedir. Dolayısıyla pyometra olgularında olgunun tanımlanması ve sistemik etkileri bir arada ele alınmalıdır (Hagman, 2004).

1.1. Köpeklerde Kistik Endometriyal Hiperplazi- Pyometra Kompleks

1.1.1. Tanım ve Sınıflandırma

Pyometra kelimesi etimolojik olarak incelendiğinde “pyo” irin ve “metra” uterus kelimelerinden köken almaktadır. Pyometra kısırlaştırılmamış dişi köpeklerde görülen, uterusun inflamatuvar eksudatla dolu olduğu, akut veya kronik seyreden, klinik ve patolojik belirtiler gösteren bir diöstrus dönemi hastalığıdır (Dow, 1957; Hardy ve ark.,1974).

Dişi köpeklerin reproduktif sistemi içinde tanımlanan ve literatürde kistik endometriyal hiperplazi - pyometra kompleksi (CEH-P) olarak bilinen bu sendrom, uterusun en ciddi ve en sık teşhis edilen patolojik durumudur. Yaşlı köpeklerde görülen uteropatiler arasında birinci sırada yer almaktadır (Hagman, 2004; Hagman, 2012; Hagman, 2018) .

Östrus siklusu sırasında progesteron ve östrojen etkisi altında uterus bezleri kistik dilatasyona uğrar (Barrau ve ark., 1975). Kistik endometriyal hiperplazi, uterusun bu hormonlara verdiği anormal bir tepkidir (Hardy ve ark., 1974). Kistik

endometriyal hiperplazi' nin, östrus döngüsünün luteal fazı sırasında, endometriyal bezler ve uterus lümeni içinde sıvı birikimi ile kronik veya tekrarlayan progesteron stimülasyonuna uterusun bir yanıtı olduğu varsayılmaktadır (Feldman ve ark., 2004).

Mevcut literatür bilgi, pyometra'nın endometriyal bezlerin kistik endometriyal hiperplazisi ile bir arada bulunabileceğini belirtmektedir, ancak bu durumla her zaman karşılaşmamaktadır. Her iki durum da ayrı patolojilerdir ve bağımsız olarak teşhis edilebilirler (De Bosschere ve ark., 2001; Hagman, 2004; Katkiewicz ve ark., 2006) .

Kistik endometrial hiperplazi ve pyometrada görülen akıntı ve karakteri, uterustaki histopatolojik değişimleri yansıtmaktadır. Bu histopatolojik değişimler 4 grupta sınıflandırmıştır:

Tip 1 –Komplike Olmayan Kistik Endometriyal Hiperplazi

Endometriyum parke taşı görünümündedir. Endometriyum 4-10 mm çapında, yarı saydam olarak gözlenen dağılmış kistler ile kaplıdır (Johnston, 2001) .

Tip 2- Plazma Hücre İnfiltrasyonu İle Seyreden Kistik Endometriyal Hiperplazi

Tip I'e benzer bir şekilde endometriyumun duvarında kalınlaşma ve düzensiz kistik yapılar vardır. Histolojik olarak incelendiğinde, doku yıkımlanması yoktur. Ancak, plazma hücrelerinin endometriumuna infiltrasyonu söz konusudur. Tip II uterus enfeksiyonları, sadece östrusu izleyen 40-70. günler arasında müköz vaginal akıntı ile birlikte görülür. Bu dönemde vaginal akıntı dışında klinik belirtiler de mevcuttur (Johnston, 2001).

Tip 3- Akut Endometritis İle Seyreden Kistik Endometriyal Hiperplazi

Endometriyumda büyük ölçüde ülserasyon ve kanama alanları mevcuttur. Kırmızı- kahverenginden sarı-yeşile değişen bir intrauterin akıntı gözlenir. Akut yangısal reaksiyon, ödem ve nötrofillerin endometriyuma yüzeysel veya derin infiltrasyonu söz konusudur. Myometriyal yangı ise olguların yaklaşık %40'ında mevcuttur (Dow, 1959).

Tip 4- Kronik Endometritis İle Seyreden Kistik Endometriyal Hiperplazi

Pyometra hastaları serviksin açık veya kapalı olmasına göre açık serviks pyometra ve kapalı serviks pyometra olarak sınıflandırılmaktadır. Serviksin açık olduğu durumlarda intrauterin sıvının drenajından dolayı uterus kornularının çapı dardır fakat duvarları kalındır. Endometriyumda plazma hücrelerinin ve lenfositlerin infiltrasyonu söz konusudur, miyometriyum ise hipertrofik ve fibrotiktir. Serviksin kapalı olduğu durumlarda ise uterus kornuları şişkindir, endometriyum ve miyometriyumda ise belirgin bir atrofi mevcuttur (Dow, 1959).

1.1.1.2. Predispozisyon Faktörleri

Köpeklerde multifaktöriyel bir etiolojiye sahip olduğu gibi doğrudan ve dolaylı olarak predispozisyon faktörlerinin bu patolojik durumun oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir.

1.1.1.2.1. Yaş

İlerleyen yaş ve kistik endometriyal hiperplazi- pyometra kompleks arasındaki ilişki ortaya konulmuştur (Egenvall ve ark., 2001; Fukuda, 2001; Niskanen ve ark., 1998). Ancak 4 aylık ve 16 yaşındaki köpeklerde de bildirilmiş kistik endometriyal hiperplazi- pyometra kompleks vakaları vardır (Feldman, 2004; Stone ve ark., 1988).

Dişi köpeklerde ilerleyen yaş bir risk faktörüdür. Yaşın ilerlemesine bağlı olarak östrus siklusunun uterusu etkileyen tekrarlanan hormonal uyarımlarıyla kistik endometriyal hiperplazi-pyometra kompleks patolojileriyle karşılaşmaktadır. Farklı yaşlarda gözlemlenen ceh- pyometra insidensi çizelge 1.1.'de sunulmuştur (Bigliardi ve ark., 2004; Dow, 1959; Wilborn ve ark., 2012).

Çizelge 1.1. Farklı yaşlarda yapılan jinekolojik ultrasonografik muayene sayısı ve kistik endometriyal hiperplazi- pyometra kompleks oranı (Moxon ve ark., 2016).

YAŞ	MUAYENE SAYISI	CEH- PYOMETRA	CEH- PYOMETRA ORANI (%)
1,0-1,99	54	0	0,00
2,0-2,99	44	3	6,82
3,0-3,99	83	8	9,64
4,0-4,99	74	12	16,22
5,0-5,99	69	21	30,43
6,0-6,99	20	12	60,00
7,0-7,99	4	4	100,00
TOTAL	348	60	-

1.1.1.2.2. Irk

Kistik endometriyal hiperplazi- pyometra kompleksin gelişiminde bazı ırkların genetik olarak predizpozisyon oluşturduğu bilinmektedir (Egenvall ve ark., 2001). Terrier, Miniature Schnauzer, Maltese Terrier, Yorkshire Terrier, Poodle, Golden Retriever ırklarında kistik endometriyal hiperplazi- pyometra kompleks görülme insidensi daha yüksektir (Çizelge 1.2) (Egenvall ve ark., 2001; Lee ve ark., 2020).

Çizelge 1.2. Toplam 147 adet kistik endometriyal hiperplazi- pyometra kompleks vakası içerisindeki ırk dağılımı (Lee ve ark., 2020).

IRKLAR	KÖPEK SAYISI
Maltese Terrier	33
Yorkshire Terrier	19
Shih Tzu	10
Miniature Schnauzer	15
Poodle	14
Pekinez	9
Jindo	6
Melez	18
Diğer Irklar	23
Total	147

1.1.1.2.3. Ekzojen Steroid Hormon Uygulamaları

Kistik Endometriyal Hiperplazi- Pyometra kompleks vakalarında, hormonal fonksiyon bozukluğu veya üremenin denetlenmesi amacıyla kullanılan hormon uygulamaları predispozisyon sağlar. Kistik endometriyal hiperplazi- pyometra kompleks ile ilgili yapılan erken dönemdeki çalışmalarda ekzojen östrojen kullanımının kistik endometriyal hiperplazi- pyometra kompleksi indüklediği fakat eksojen progesteron kullanımının herhangi bir etkisi olmadığı öne sürülüyordu (Dow, 1959) Buna karşılık artan progesteron seviyeleri ile uterusun lokal bağışıklığının düştüğü ve serviksin açılmasıyla içeri giren bakterilere bağlı pyometra şekillenebileceği ortaya konulmuştur (Hagman, 2006).

Yapılan birçok çalışma aşırı miktarda progesteron veya progesterona aşırı duyarlılığının kistik endometriyal hiperplazi- pyometra komplekse yol açabileceğini ileri sürülmektedir (Ververidis ve ark., 2004). Pyometra diöstrüs döneminde ortaya çıkar; çünkü bu aşamada progesteron seviyesinin yüksek olması endometrial proliferasyonu ve glandüler aktiviteyi artırırken uterustaki myometrial kasılmaları

ve lökosit inhibisyonunu baskılamaktadır (Feldman ve ark., 2004). Östrojen, köpek pyometrasında bir regülatör olabilir, çünkü proöstrus ve östrus sırasında yüksek östrojen seviyeleri östrojen döngüsünün sonraki aşamalarında progesterona karşı uterus duyarlılığını arttırmaktadır (Buhi ve ark., 1992). Bu nedenle , kontrasepsiyon için kullanılan ekzojen östrojen veya progesteronun pyometra oluşumunda etkin rol oynamaktadır (Smith ve ark., 2006).

Pyometra olgularından alınan uterus örneklerindeki steroid reseptör ekspresyonları, siklusun diöstrus dönemindeki normal uterus ile karşılaştırıldığında, pyometra olgularında tüm uterus katmanlarında östrojen reseptör alfa'nın gen ifade düzeylerinin düşük olduğu buna karşı progesteron reseptör gen ifade düzeyinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Uterus kompartmanlardaki ERa ve PR ekspresyonlarındaki değişikliklerin pyometra patogeneğinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Prapaiwan ve ark., 2017).

1.1.1.2.4. Endometriyal İrritasyon

Steroid hormonlar etkisi altında endometriyal irritasyon durumlarında uterusun uyarımına bağlı olarak kistik endometriyal hiperplazi geliştiği görülmektedir. Hormonlardan bağımsız olan faktörlerin ortak özelliği, ortaya yangısal bir yanıt çıkarmasıdır. Yangı, büyüme faktörü üretimi ile yakından ilişkilidir ve pek çok büyüme faktörünün önemli bir büyüme uyarıcı kapasiteye sahip olduğu bilinmektedir, bu mekanizmanın da pyometranın oluşumunda rol aldığı bildirilmiştir (Cotran ve ark., 1999) . Endometriyal irritasyonun durumlarının kistik endometriyal hiperplazi- pyometra komplekse neden olduğunu kanıtlamak için yapılan bir çalışmada 14 tane, 2-4 yaş aralığında anöstrus dönemindeki dişi köpek overektomi operasyonu geçirmiştir. Operasyon esnasında dişi köpeklerin hepsinin sol kornusunun lümenine ipek iplik bırakılmıştır. Mevcut bir ovaryum bulunmadığı için siklusu taklit etmek amacıyla operasyondan 4 hafta sonra köpeklere intramusküler yolla günde 2 kere 12 gün boyunca östrodiol benzoat uygulanmıştır. Ayrıca oral yolla 36-38 gün boyunca günde bir kere olmak üzere megestrol asetat uygulanmıştır.

Operasyondan 9 hafta sonra hayvanlara ötanazi yapılmış ve uterusları incelemeye alınmıştır. Sağ kornuda herhangi bir patolojiye rastlanmamasına rağmen sol kornuda kistik endometriyal hiperplazi gelişmiştir fakat sol kornuda herhangi bir bakteriyel üreme ile karşılaşılmamıştır. Yapılan bu araştırma ile kistik endometriyal hiperplazi oluşumunda endometriyal irritasyon önemli bir rolü olduğu ortaya konulmuştur (Chen ve ark., 2006).

1.1.1.2.5. Doğum Sayısı

Gebelik, kistik endometriyal hiperplazi-pyometra komplekse yakalanmada koruyuculuk sağlamaktadır. Hiç gebe kalmamış köpeklerde hastalığın görülme insidensi daha yüksektir (Hagman, 2018).

1.1.2. Etiyopatogenez

Kistik endometriyal hiperplazi-pyometra kompleks olgularında uterusundan izole edilen mikroorganizmalar, sağlıklı dişi köpeklerin vajinasının normal mikroflorasından bildirilenlere benzerdir (Watts ve ark., 1995). Kistik endometriyal hiperplazi- pyometra kompleks olgularında en sık olarak sırasıyla *Escherichia coli* (E. coli), *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Pseudomonas spp.* ve *Proteus spp.* izole edilmiştir (çizelge 1.3.) (Feldman ve ark., 2004; Fransson ve ark., 1997) .

Çizelge 1.3. Köpeklerde kistik endometriyal hiperplazi- pyometra komplekste en sık izole edilen bakteriler (Rautela ve ark., 2019).

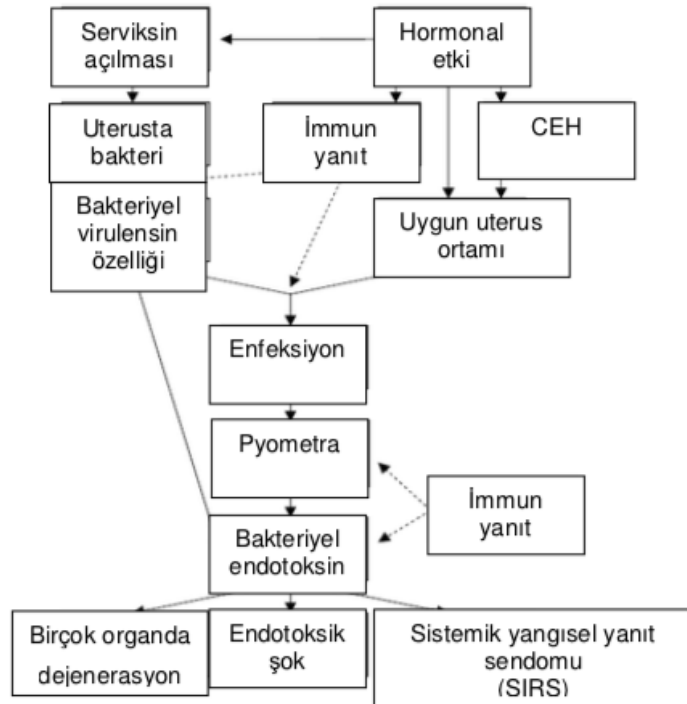
BAKTERİ	GÖRÜLME YÜZDESİ (%)
<i>E.coli</i>	16,67- 74,10
<i>Staphylococcus spp.</i>	1,00- 72,22
<i>Streptococcus spp.</i>	1,00- 13,60
<i>Pseudomonas spp.</i>	1,60- 11,11
<i>Salmonella spp.</i>	2,00- 3,40
<i>Klebsiella spp.</i>	3,00-8,50
<i>Enterococcus spp.</i>	3,30-5,00
<i>E.coli + Streptococcus spp.</i>	3,40-5,00
<i>Proteus spp.</i>	0,80-2,00
<i>E.coli+ Pseudomonas aeruginosa</i>	5,00
<i>E.coli+ Klebsiella spp.</i>	3,40
<i>E.coli + Staphylococcus spp.</i>	1,70
<i>Citrobacter diversus</i>	3,00
<i>Morgenella morgani</i>	1,00
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	1,00
<i>Enterobacter</i>	5,70
<i>Actinomycetaceae spp.</i>	2,40
Tanımlanamayan Gram Negatif	0,80
Tanımlanamayan Gram Pozitif	0,80
Büyüme Yok	18,18

Kistik endometriyal hiperplazi, glandüler hiperplazi ile başlar ve bezlerin kistik transformasyonu şeklinde ilerler, sıklıkla mukometra oluşumu ile ilişkilidir. Patojenik organizmaların ortama gelmesi ile genellikle akut veya kronik pyometra ve infertilite de ortaya çıkar. Kistik endometriyal hiperplazi, endometrial bezlerin proliferasyonu ve aşırı eksudasyonu ile karakterize, subklinik bir hastalık olup, içi sıvı dolu kistlerin oluşmasına ve uterus lümeninde glandüler sıvının birikmesine neden olur. Kistik endometriyal hiperplazinin infertilite dışında belirli bir bulgusu yoktur. Kistik endometriyal hiperplazi genellikle, uterus bakteriyel

kolonizasyonundan sonra pyometranın ilerleyen başlangıç aşaması olarak kabul edilir. Her ne kadar kistik endometriyal hiperplazi genellikle pyometra'dan önce gelişse de, pyometra kistik endometriyal hiperplazi olmadan da ortaya çıkabilir (Fieni ve ark., 2014). Pyometra, uterus östrojen ile hazırlandıktan sonra progesteron endometriyal büyümeyi ve glandüler sekresyon aktivitesini stimüle ettiği için diöstrus sırasında oluşur. Patogenez, uterusun duyarlılığını artıran östrojen tarafından uterusun uyarılmasıyla başlar. Yüksek östrojen seviyesi, endometriumun aşırı kalınlaşmasına neden olur ve serviksin açık kaldığı süreyi uzatır. Bu dönemi, diöstrus döneminde uzamış progesteron baskınlığı aralığı takip eder. Progesteron, artan uterin glandüler sekresyonlar ve azalmış miyometriyal kasılmalar ve serviksin kapanması ile endometriyal proliferasyona neden olur (Fieni ve ark., 2014). Bu değişiklikler uterus lümenine bakteri invazyonu yaparak pyometraya yol açar (Kempisty ve ark., 2013; Verstegen ve ark., 2008). Bu etkiler, tekrarlayan östrus sikluslarından sonra kümülatif hale gelir ve orta yaştan yaşlılara kadar olan dişi köpeklerde görülme sıklığının artmasını açıklar (Pretzer, 2008). Ayrıca progesteron, bakterilerin yapışmasına izin veren endometrial reseptörlerin gelişimini indükler. Yüzey epitel hücrelerindeki lipid damlacıklarının birikiminin arkasındaki mekanizmanın, bakteri bağlama kapasitesini arttırabileceğini ve pyometra gelişimini teşvik edebileceği düşündürmektedir. Epitel hücrelerindeki lipid birikimi, süpürücü reseptörler (SR) olarak adlandırılan özelleşmiş lipid reseptörleri vasıtasıyla gerçekleştirilir. Scavenger reseptör sınıf B tipi 1 (SR-B1), çeşitli hücre tiplerinde lipid birikimi için önemli bir reseptör olmasına karşın, aynı zamanda bakteriler için güçlü bir bağlanma ajanıdır ve bu nedenle bakteriyel yapışmayı ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun klinik bulgularını geliştirir (Gabriel ve ark., 2016) .

Progesteronun uterus epitelinin apikal hücre yüzeyinde glikokaliks ekspresyonunu desteklediği bilinmektedir. Bu, embriyo tanıma ve implantasyon için gereklidir (Leitner ve ark., 2003). Kistik endometriyal hiperplazide bu şeker kalıntıları epitel yapılarla birlikte uterus glandüler bölgelerinde bulunur ve bakteriler için bağlayıcı hedeflerdir (Onclin ve ark., 1999). Endometrial glandüler ve epitelyal hücrelere yapışma, bakterilerde bulunan fimbrialar aracılığıyla gerçekleşir. Gram negatif bakterilerden salınan lipopolisakkarit, lökositlerin işlev bozukluğuna neden

olur. Gram pozitif bakterilerden salınan endotoksinlerle birlikte lipopolisakarit, kontrolsüz yangısal mediyatörlerin üretimine neden olur. Bu mediyatörler, hayvanın iç organlarında geri dönüşü olmayan hasarlara, sepsis ve ölüme neden olur (Rautela ve ark., 2019). Sepsis sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) olarak tanımlanmaktadır. Akut organ işlev bozukluğu ile ilişkili şiddetli sepsis insidansı insanlarda çok fazla artma göstermektedir. Köpeklerde şiddetli enfeksiyonlara eşlik eden yangısal ve pıhtılaşma değişiklikleri, insanlarda gözlemlenenlere benzerdir bu nedenle, köpeklerde spontan sepsis, insan sepsisinde fizyolojik gözlemlenen sepsis ile aynı gözlemlenebilir. Pyometra, sıklıkla SIRS'ye ilerleyen, yani bu hasta grubunda sepsis şeklinde görülen uterusun bakteriyel enfeksiyonudur (Fransson ve ark., 2007; Hagman ve ark., 2006; Jitpean ve ark., 2012). Endotoksinin etkisine bağlı olarak doku tahribatı şekillenir bu doku tahribatından başlıca karaciğer ve böbrek etkilenmektedir. Karaciğer hücrelerinde yıkımlanma ve prerenal azotemi pyometra hastalarında sık gözlemlenir (Kumar ve ark., 2018).



Şekil 1.1. Köpeklerde pyometranın etiyopatogenezi (Hagman, 2004).

1.1.3. Tanı

Pyometranın tanısında anamnez ve klinik bulgular, ultrasonografi, vajinal muayene, vajinal smear, doppler ultrasonografi, radyografi hematolojik değişimler, kan biyokimyasal parametreler, kullanılabilirken bunun yanısıra septisemi nedeni ile oluşan biyobelirteçler kullanılabilir. Köpeklerde uterus hastalıklarının erken tanısına gidilirken bu süreçte yardımcı olacak biyobelirteçler çok ama çok önemlidir. Erken tanı, uterusun ciddi patolojik değişimlerden daha az etkilenmesini sağlar ve optimal tedavinin seçimi ve gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçer (Wedley ve ark., 2017). Genetik ve genetik test geliştirme alanındaki yeni gelişmeler, köpeklerde pyometra hastalığının çok gözüktüğü ırklarda genetik ıslah çalışmalarının yapılmasına sebebiyet vermiştir (Jitpean ve ark., 2012). Son zamanlarda, global gen ekspresyonu, kistik endometriyal hiperplazi, mukometra ve pyometralı köpeklerin uterus dokularında araştırılmıştır. Çalışmalardan biri, pyometra durumlarında aktive olan 29 spesifik gen saptamıştır. Bu genlerin çoğu, kemokinler, sitokinler, inflamatuvar hücre ekstrasvazasyonu, antibakteriyel etki ve doğal immun yanıtlarla ilişkilidir (Voorwald ve ark., 2015).

Pyometranın bir başka özelliği ise proteazların, özellikle matriks metalloproteazların ve aynı zamanda toll like reseptörlerin aktivasyonunu ve üretimini arttırmasıdır. Farklı uterus hastalıkları için spesifik olan aktive genlerin ürünleri, sonuçları tahmin etmek için veya yeni terapötik hedefler geliştirmek için zorlu vakalarda tanı testleri için moleküler belirteçler olarak kullanılabilir (Hagman ve ark., 2004). Genlerin ve bunların ilgili ürünlerinin daha fazla araştırılması için S100 ailesinin sekretuar lökosit peptidaz inhibitörü (SLPI), prostaglandin sintazları (PTGS2/COX2), maroteks metaloproteinazlar (MMP'ler), kalsiyum bağlayıcı proteinler (S100A12, S100A8) ve S100A9), en başta IL-8 / CXCL8 ve IL-6 olmak üzere interlökinler (IL), pyometrada en yüksek aktive olan genlerdir. Bu ürünlerin birçoğunu köpeklerde ölçmek mümkündür, ancak klinik uygulamada rutin analizler için henüz testler mevcut değildir (Hass ve ark., 2016).

1.1.3.1. Rutin Tanı Yöntemleri

1.1.3.1.1. Anamnez ve Klinik Bulgular

Kistik endometriyal hiperplazi-pyometra kompleks multisistemik semptom gösterir. Eğer serviks açık ise sürekli veya aralıklı olarak mukopurulent ya da hemorajik vajinal akıntı mevcuttur fakat kapalı serviks pyometra da vajinal akıntı gözlemlenmez (Borresen, 1979). Kapalı serviks pyometrada sistemik semptomlar daha şiddetlidir ve serviks kapalı olduğu için uterus daha şişkindir (Jitpean ve ark., 2014). Klasik sistemik belirtiler anoreksi, depresyon, uyuşukluk, polidipsi, poliüri, taşikardi, taşipne, ateş, dehidrasyon, kusma, palpasyonda karın ağrısı, anoreksi ve ishal, hasta dişi köpeklerin yaklaşık %15 ila %30'unda mevcuttur (Çizelge 1.3.) (Borresen,1979; Jitpean ve ark., 2014).

Çizelge 1.4. Pyometrada sıklıkla görülen klinik belirtiler (Hagman, 2018).

KLİNİK BELİRTİ	GÖRÜLME YÜZDESİ (%)
Vajinal Akıntı	57-88
Letarji/ Depresyon	63-100
İştahsızlık	42-87
Polidipsi	28-89
Poliüri	34-73
Kusma	13-38
İshal	0-27
Anormal Mukoz Membranlar	16-76
Dehidrasyon	15-94
Palpe Edilebilen Genişlemiş Uterus	23-80
Abdominal Palpasyonda Ağrı	23-80
Topallık	16
Genişlemiş Abdomen	5
Ateş	32-50
Hipotermi	3-10
Taşikardi	23-28
Taşipne	32-40
Septisemi	57-61

1.1.3.1.2. Hematolojik Değişimler

Nötrofiller, fagositoz ve bakterilerin öldürülmesinde önemli bir role sahiptir (Kitagawa ve ark., 1980). Fagositoz sırasında, nötrofillerin oksidatif metabolizmalarını aktive edilerek oksijen radikallerinin (süperoksit ve peroksit) üretimi ile sonuçlanır. Bu ürünler nötrofilin bakterisit etkisi için gereklidir ve ayrıca bu reaktif oksijen formları ikincil reaksiyonları başlattığından enflamatuvar doku yıkımında rol oynar ve bu da bakterileri ve diğer çevreleyen hücreleri yok edebilir (Babior 1984; Zinkl ve ark., 1997).

Pyometra hastası olan köpeklerde kan tablosunda en başta gözüken değişim nötrofillerdedir. Nötrofil sayısı 15,000'den 60,000'e kadar çıkabilir. Pyometralı köpeklerde band nötrofil yüzdesi de yükselmektedir (Jutkowitz, 2005).

Pyometra vakalarında yaklaşık olarak %70-87 oranında kan tablolarında sola kayma görülen en yaygın karakteristik değişimdir. Hematolojik parametreler, uterus içeriğinin drenajına göre değişmektedir. Hidrometa, hematometra, mukometra olgularında kan tablosunda değişiklik olmaz. Kapalı serviks pyometra vakalarında nötrofil sayısının, açık serviks pyometraya göre çok daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur. Kapalı serviks olgularında nötrofil sayısı mililitrede 30,000'i aşmaktadır. Ayrıca kapalı serviks vakalarında toksemiye bağlı olarak nötrofili, monositozis ve lenfositopeni de görülebilmektedir (Nelson ve ark., 1986).

Pyometralı köpeklerde polimorf nükleer lökositlerin (PMN) apoptozisi oldukça dirençli olmakla birlikte dolaşımda kalma süresi de oldukça uzundur. Bununla birlikte inflamatuvar sitokinler ile PMN ürünleri genel fiziksel kondisyonu daha da kötüleştirerek organ disfonksiyonunu şiddetlendirir. Ayrıca pyometra hastalarında trigliserid miktarında yükselme gözlemlenmektedir (Kaymaz ve ark., 1999; Sano ve ark., 2004).

Pyometranın şiddeti, lökositozise rejeneratif sola kaymaya ve sedimentasyon hızına göre belirlenebilmektedir. Şiddetli toksemi gelişen olgularda beden ısısının düşmesi ile birlikte lökopeni görülmesi hastalığın prognozunun iyi olmadığını göstermektedir (Fransson ve ark., 1997).

Yangısal hastalıklarda, özellikle kistik endometriyal hiperplazi- pyometra kompleks gibi bakteriyel enfeksiyonlarda anemi durumu çok sık ortaya çıkar. Genellikle kemik iliği tarafından düşük veya çok az eritrosit üretiminden kaynaklanan, hafif ila orta derecede normositik, normokromik, rejeneratif olmayan anemi vardır (Stockham, 2000).

Vakaların yaklaşık olarak %70'inde anemi tablosuda eşlik etmektedir. Eritropoezin uterusu ya da toksik baskılamaya karşı olarak kırmızı kan hücresi diapedezisine bağlı olabilir. Hiperproteinemi ve hiperglobulinemi, dehidrasyon ve antijenik stimülasyona bağlı olarak sekonder olarak ortaya çıkar. Hipoalbumemi de sepsis vakalarında ortaya çıkan ortak bir bulgudur. (Fransson ve ark., 2004).

Hastalık ilk başladığı zamanlarda hematokrit düzeyi normal aralıkta iken hastalığın ilerleyen süreçlerinde hematokrit azalmaya başlamaktadır. Ama bazı olgularda dehidrasyona bağlı olarak hematokritte de yüksek düzeyde artış meydana gelmektedir (Johnston ve ark., 2001).

Pyometralı köpeklerde meydana gelen hematolojik değişimler Çizelge 1.4'te sunulmuştur (Hagman, 2011).

	Referans Değerler	Pyometra Parametreleri
Alyuvar ($\times 10^6/\mu\text{l}$)	6.15-8.7	4.7-5.5
Akyuvar ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	6.02-16.02	2.5-196.8
Hematokrit (%)	43.3-59.3	27-31
Hemoglobin (g/dl)	14.1-20	8-13
Band nötrofil (%)	0-3	9-21
Segmentli nötrofil (%)	60-77	60-72
Lenfosit (%)	12-30	7-12
Monosit (%)	3-10	9-16
Eozinofil (%)	2-10	0-2
Bazofil (%)	0 (Seyrek)	0
ALT (IU/L)	10-94	15-27
AST (IU/L)	10-62	35-70
ALP (IU/L)	0-90	20-235
GGT (IU/L)	1-6	10-25
Üre (mg/dl)	20-50	35-95
Kreatinin (mg/dl)	0.5-1.4	1.2-1.9
BUN (mg/dl)	7-32	21-119

Şekil 1.2. Pyometralı köpeklerde hematolojik değişimler (Hagman, 2011).

1.1.3.1.3. Kan-Biyokimyasal Parametreler

Pyometra hastalarının yaklaşık %12-37 arasında üre ve kreatinin fizyolojik sınırın üzerine çıkmaktadır. Pyometra durumunda kan üre ve kreatinin seviyeleri arasında pozitif yönlü korelasyon vardır. Dehidrasyon ve geçici böbrek hasarından dolayı hastalarda azotemi gözükabilmektedir. Pyometralı köpeklerin 2/3'sinin (%66,6) böbrek parankiminde yıkımlanma olduğu ve bakteri toksinlerinin böbreklere kan akışını artırarak sodyum seviyesinin azalmasına yol açtığı ortaya konulmuştur (Jukowitz, 2005; Kılınç, 2008; Sevelius ve ark., 1990).

Alanin aminotransferaz karaciğer hücreleri tarafından yapılan bir enzimdir. Karaciğer yıkımlanması ile ALT kanda yükselir. Bunun nedenleri arasında akut karaciğer hastalığı, zehirlenmeye bağlı hepatitis, pankreatitis veya phenobarbital ya da kortizon benzeri ilaç uygulamaları olduğu bildirilmektedir. Pyometrada ise ALT

oldukça düşmektedir. Pyometrada ALT'nin bir miktar artışı hastanın yakın zamanda kortikosteroid tedavisine maruz kalmasından dolayı olabileceği belirtilmektedir. ALT'nin düşüşü aynı zamanda çinko ve B6 vitamin eksikliğinde ayrıca kronik karaciğer hastalıklarında (aktivasyon bozukluğu) gözlenebilmektedir (Turgut, 2000).

Aspartat aminotransferaz karaciğerde ve her tip kas hücresinde oluşan bir enzimdir. Hepatositlerde, myokartta, iskelet kaslarında, böbrek dokusunda ve plasentada bulunur. Bu dokularda nekroz geliştiğinde, serum AST düzeyinde artış görülür. Hepatositlerin içinde bulunan AST'nin %60-80'i mitokondria içinde bulunurken, diğer bölümü çözünür formda sitoplazma içinde bulunur. Köpeklerde AST'nin her iki formu da belirlenmiştir. AST'nin mitokondrial formunun salınımı için hücre membran permeabilitesinde değişime neden olan harabiyetten daha şiddetli bir bozukluğun olması gerekmektedir (Nelson ve Feldman, 1986a.). Serum AST aktivitesinin artması yumuşak doku hasarlarında indikatör olarak kullanılmaktadır. Serum AST aktivitesi ayrıca hepatoselüler yıkımlanmada indikatör olarak kullanılabilir. Bununla beraber AST doku spesifik değildir. Kırmızı kan hücreleri önemli bir miktar AST içerir ve kırmızı kan hücrelerinin hemolizi serum AST aktivitesini artırdığı belirtilmiştir. AST'nin plazmadaki yarı ömrü 18 saat civarındadır. Karaciğer veya kas hasarından yaklaşık 7-10 gün içinde artmaktadır (Boyd, 1983).

Eschericia coli (E.coli)'nin lipopolisakkarit endotoksini böbreğin distal tubullerinde duyarsızlığa sebebiyet vermektedir. Bu çoğunlukla geri dönüşümlüdür. Fakat kan üre nitrojen seviyesi eğer 60 mg/dl'den daha yüksek ise prognozun kötüye gittiği düşünülür. Hepatoselüler hasar veya hipoksi, dehidrasyon nedeni ile aspartat aminotransferaz, alanin fosfotaz ve alanin aminotransferaz düzeylerinde artma şekillenir. Ancak bazı olgularda alanin aminotranferaz seviyesi sentezindeki kapasitenin düşüklüğüne bağlı olarak azalmaktadır karaciğer hasarı ve uzun süren enfeksiyon durumu albumin sentezinin azalmasına veya böbrek yetmezliği sonucu böbreklerden albumin atılımına bağlı olarak hipoalbuminemi şekillenmektedir (Crane, 2015; Demirel, 2011).

Çok fazla pyometralı köpekte eş zamanlı olarak üriner sistem enfeksiyonu da görülmektedir. Sistiosentez, pyometra hastalarında önerilmemektedir çünkü sistiosentez esnasında uterusun patlama ihtimali vardır ve eğer böyle bir durum şekillenirse uterus içeriği sebebi ile peritonitis şekillenir (Crane, 2015) .

Sepsis tam olarak nedeni bilinmeyen sebeplerden dolayı kandaki laktat düzeyini arttırmaktadır. Laktat glukozun anaerobik metabolizması ile üretilen bir bileşiktir ve laktat üretim oranı arttığı zaman hiperlaktatemi oluşur bu durum hipoksi ve doku hipoperfüzyon durumlarında ortaya çıkar. İnflamatuvar süreçler sırasında doku oksijenizasyonunda azalma, hipermetabolizma ve glikolitik enzim sisteminde değişiklikler gibi bir çok faktör kombinasyonunun sonucu olarak laktat arttığı düşünülmektedir. Serum laktat düzeyi hastalarda prognoz, tanı ve tedavi ve yanıtın değerlendirilmesi için bir kriter olarak kullanılmaktadır (Volpato ve ark., 2012).

Çizelge 1.5. Pyometra hastalarında bazı biyokimyasal parametlerin ortalama değerleri (Snedecor ve Cochran, 1994).

PARAMETRELER	PYOMETRA HASTALARINDA ORTALAMA DEĞERLER	REFERANS ARALIKLAR
ALT	99,16±44,01	5-60
AST	54,02±23,94	5-55
ALP	212,4±69,25	10-150
TP	4,28±0,87	5,1-7,8
ALB	1,65±0,48	2,6-4,3
CRE	2,50±0,71	0,4-1,8
BUN	49,51±14,48	7-27

1.1.3.1.4. Vajinal Muayene ve Vajinal Sitoloji

Vaginoskop ile vulvar akıntının orjini belirlenerek vajinal tümörler veya üriner sistem enfeksiyonları ayırt edilebilmektedir. Vajinal muayene ve vajinal sitoloji tek başına kistik endometriyal hiperplazi-pyometra teşhisi koymak için yeterli değildir. Kranial vajinanın sitolojisi tanıda ilk adımdır ve sıklıkla dejenere olmuş nötrofilleri

ve bakterileri ortaya çıkarır. Serviksin açık olduğu olgularda, vaginal kanalda kanlı, prulent, mukoprulent veya sangioprulent karakterde akıntı görülmektedir (Fransson ve ark., 2004).

Vaginal smearde; yoğun nötrofil, yoğun bakteri invazyonu ve dejeneratif epitel hücreler bulunmaktadır. Nötrofiller diöstrus dönemindeki sayılarından oldukça fazladır. Bu durum nötrofillerin endometriumdaki, hücrel döküntüleri temizlediğini ve uterusu bakteri invazyonlarına karşı koruduğunu göstermektedir (Baştan ve ark., 2003).

Sitolojide görülen nötrofil lökositler vaginitis veya diğer uterus yangılarında da dikkati çekmektedir. Bu nedenle, vaginal sitoloji pyometra tanısında tek başına güvenle kullanılan bir yöntem olarak kabul edilmemektedir (Nelson ve ark., 1986).

1.1.3.1.5. Ultrasonografik Muayene

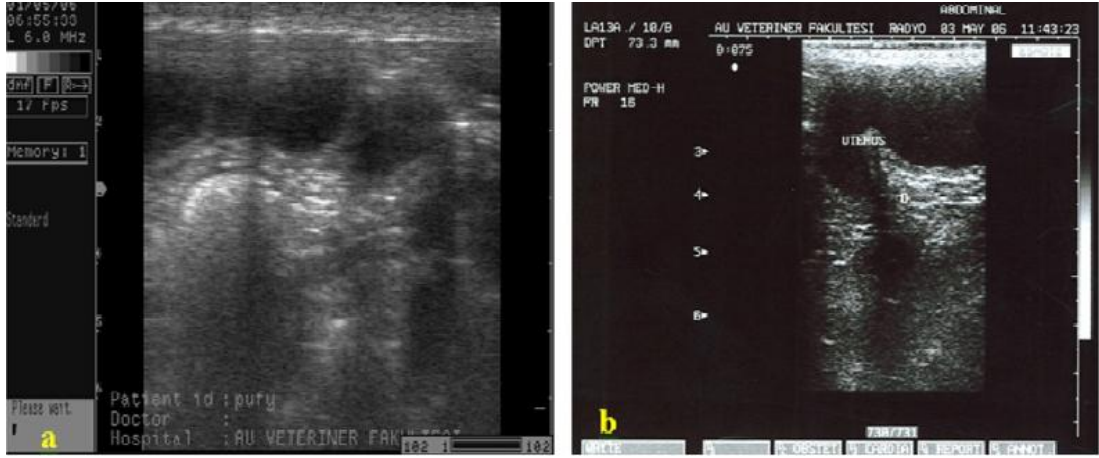
Ultrasonografi (USG), pyometranın tanısı amacıyla kullanılan güvenilir ve pratik noninvazif bir tanı yöntemidir. USG, pyometra hastalarında uteromegalisini incelemek için kullanılır ve özellikle endometriyal bütünlüğü, uterus duvar kalınlığını, uterus distansiyonunu ve kistik endometriyal bezleri değerlendirmede yardımcıdır. USG ile erken gebelik ve pyometra arasında ayırıcı tanı yapılabilmektedir. İdrar kesesinin dorso-kranialinde gerilmiş patolojik sekret ile dolu uterus lümeninin belirgin bir şekilde dilatasyonu ve proliferatif değişiklikleri dikkati çekmektedir. Lümen içerisinde biriken sekretin miktarına bağlı olarak USG’de anekojen veya hafif ekojen özellikte görüntü elde edilmektedir. Pyometra ile seyir etmeyen kistik endometriyal hiperplazi olgularında bezler boyut ve sayı olarak çok daha fazla gözükmemektedir endometriyumda 1-2 milimetrelik anekoik alanlar ortaya çıkmaktadır. Hiperplazi ve ödemin derecesine göre uterusun serozal ve muskuler tabakalarının kalınlaştığı dikkati çekmektedir (Bigliardi ve ark., 2004; Fayrer ve ark., 1981).

Kapalı serviks pyometra olgularında, uterus lümeni önemli miktarda sekresyon veya irinle dolduğu için dilate olmaktadır. Bu sekret az veya aşırı miktarda olup, ultrasonografide aneokojen ya da hafif ekojen özellikte ‘kar yağdı manzarası’ veya ‘bal peteği’ şeklinde görülmektedir. Uterus duvarı, basınç atrofisiyle komprese olarak incelmekte ve genellikle 2-3 milimetre olarak ölçülmektedir (Demirel, 2011).

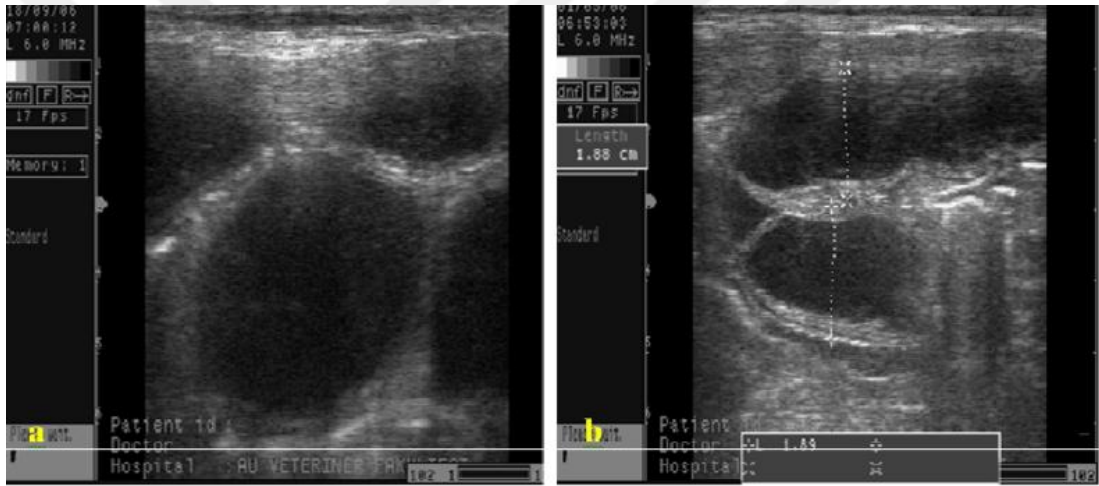
Açık serviks pyometralı köpeklerde ise, uterus içeriği boşaldığı için ultrasonografik görüntüde uterus çapının daha dar olarak gözüktüğü dikkati çekmektedir. Bazı durumlarda uterus lümeni içerisinde biriken eksudatla birlikte endometritis varsa endometriyum duvarı kalınlaştığı görülmektedir. Hatta bazı olgularda uterusun tüm katmanlarının kalınlığı 7-10 milimetreye kadar ölçülebilmektedir (Cruz, 2003; Kahn, 2004).

Kornulardaki tek veya çok sayıda, unilateral veya bilateral yalancı keseciklerin oluştuğu olgular erken gebelik ile karışabilmektedir. Kese içlerinin ultrasonografik olarak değerlendirilmesi doğru teşhisin konulması açısından çok önemlidir. Bu gibi şüpheli durumlarda yapılan ultrasonografik muayenelerde embriyonik, fetal ve plasental ekoların aranmasıyla ayırt edici net tanıya gidilmelidir (Kahn, 2004).

Ultrasonografi; pyometra, hematometra ve mukometranın ayırıcı tanısı için güvenilir bir tanı methodu değildir. Çünkü üçünde de uterus içeriğinin görüntüsü yanıltıcı olabilir, görüntü üçünde de oldukça benzerdir. Bu nedenle, bu tür sorunların ayırt edici tanısında klinik bulgulara dikkat edilmesi gerekir. Ayrıca bağırsak duvarından köken alan tümöral oluşumlar ve bağırsak içeriğindeki yabancı cisimlerde ultrasonografik muayenede pyometra olgusu ile karışabilmektedir (Kahn, 2004).



Şekil 1.3. Açık serviks pyometranın ultrasonografik görünümü (Demirel, 2011).



Şekil 1.4. Kapalı serviks pyometranın ultrasonografik görünümü (Demirel,2011).

1.1.3.1.6. Doppler Ultrasonografi

1957'de Satomura, hareket eden kırmızı kan hücrelerinden yansıyan tek bir tonun frekansında bir değişiklik olduğunu keşfetti. O zamandan beri, kan akışının doppler değerlendirmesi, birçok tanısal ultrasonografi muayenesinde rutin hale geldi. Günümüzde doppler'in kullanımı, fetus ve göbek kordonundaki kan akışının değerlendirilmesinden, kalpteki kapakçıklardaki akış paternlerinin veya kanın izlenmesine kadar uzanmaktadır. Ses çıkışı veren basit cep boyutundaki versiyonlardan, kan hızı ölçümlerini anatomi görüntüleri ile bütünleştiren çeyrek

milyon dolarlık görüntüleme sistemlerine kadar çeşitli doppler ultrasonografi cihazları mevcuttur. Doppler ultrasonografi subjektif olarak anatomiye veya akışın varlığını değerlendirmek veya fizyolojik parametreleri nicel olarak değerlendirmek için kullanılabilir. Doppler ultrasonografi, organ perfüzyonu hakkında bilgi sağlayan noninvaziv bir tekniktir. Bu teknik, çeşitli türlerde çok sayıda jinekolojik lezyonu teşhis etmek için yararlı bir araç olarak kullanılır. Kadınlarda ve ineklerdeki uterus patolojileri uterusu olan kan akışını hızlandırmaktadır, bu sebeple doppler ultrason patolojilerin tanısında da kullanılabilir (Davidson ve ark., 2009; Routh, 1996).

Dopplerde tercih edilen indeksler ses dalgasının ya da akımın açısından bağımsız olarak elde edilir. Dopplerde en sık kullanılan değerler : Rezistif İndeks (RI), Pulsatilité İndeksi (PI)'dır. RI, pik sistolik hızın diyastol sonu hızından farkının yine pik sistolik hıza bölünmesi ile elde edilir (pik sistolik hız –diyastol sonu hız / pik sistolik hız). PI, pik sistolik hızın diyastol sonu hızından farkının ortalama hıza bölünmesi ile bulunur (pik sistolik hız – diyastol sonu hız / ortalama hız). Doppler dalgalarını değerlendirirken kullanılan bu indekslerin yanında diyastol sonu akımın varlığı, yokluğu ya da ters yönlü olması, erken diyastolik çentiğin bulunması gibi tanımlamalar da yapılmaktadır. Genel bir yaklaşımla yüksek PI ve RI değerleri vasküler yataktaki yüksek direnci, düşük PI ve RI değerleri de vasküler yataktaki düşük direnci yansıtabilir. Doppler dalgaları analiz edilirken akılda tutulması gereken önemli bir etken de fetal kalp atım hızıdır. Fetal kalp hızındaki belirgin oynamaların Doppler dalgasının yapısında değişikliğe yol açabileceği, dolayısıyla PI, RI oranlarında anlamlı farklılık oluşturabileceği unutulmamalıdır. Doppler analizi düzenli 5-15 dalga arasından seçilen arka arkaya gelen 3 dalganın değerlendirilmesi ile yapılır (İpek ve ark., 2017).

Köpeklerde geçmişte yapılan çalışmalar ile doppler tekniği östrus, normal ve patolojik gebelik puerperal dönem sırasında uterus arterlerinin kan akışını değerlendirmek için kullanılmıştır. Doppler ultrasonografi ile uterus kan akımının karakterizasyonu kistik endometriyal hiperplazi- pyometra kompleksin erken tanısında kullanılabilmektedir (Batista ve ark., 2015; Freeman ve ark., 2013).

Son yıllarda yapılan çalışmalar ile pyometralı köpeklerin uterus kan akışı ve hızı normal sağlıklı köpeklere göre yüksek çıkmakla beraber, pyometranın eşlik etmediği kistik endometriyal hiperplazi durumlarından da daha yüksek çıkmaktadır. Pyometranın eşlik etmediği kistik endometriyal hiperplazi hastalarında normal sağlıklı köpeklere göre uterus kan akışı ve hızı yüksek bulunmuştur ve bu sebeple hemodinamik parametrelerin doppler ultrasonografi ile teşhisi kistik endometriyal hiperplazi- pyometra komplek vakalarında güvenilir bir yöntem olduğu ortaya konulmuştur (Batista ve ark., 2016).

1.1.3.1.7. Radyografi

Abdominal radyografide uteromegali ortaya çıkarılabilir, radyografide uterus genişlemiş bir biçimde idrar kesesi ve kolon arasında içi sıvı dolu, kıvrımlı veya boru şeklinde gözükür. Eğer radyografide genel bir detay kaybı ortaya çıkıyor ise, uterus rupturu görülme ihtimali çok ama çok yüksektir (Crane, 2014).

Gebe olmayan veya erken gebe uterus, yumuşak doku olduğu veya sıvı içerdiği için radyoopaktır. Benzer yumuşak doku radyografik özelliklere sahip olan diğer uterus koşulları, pyometra, mukometra ve uterus torsiyonudur. Uterusun bu patolojik durumu, röntgen ile tam olarak ayırt edilemez. Ultrasonografinin yanında pyometra teşhisinde yardımcı olabilmektedir, ancak sıklıkla sonuçsuz kalmaktadır (Crane, 2014).

1.1.3.1.8. Transservikal Endometriyal Biyopsi

Transservikal endometriyal biyopsi, bazı türlerde uterus sağlığı hakkında bilgi elde etmek için yararlı bir araçtır. Köpeklerde endometriyal biyopsilerin histopatolojik yorumlarından elde edilen bilgilerin klinik uygulaması ile ilgili çalışmalar henüz çok azdır (Chirtense ve ark., 2012). Yapılan güncel çalışmalar ile kistik endometriyal hiperplazi-pyometra kompleks durumlarında transservikal

endometriyal biyopsinin tanı koymada çok yararı olmayacağı ortaya konmuştur (Chirtensen ve ark., 2012).

1.1.3.2. Moleküler Tanı Yöntemleri

1.1.3.2.1. Prostaglandin Metaboliti

PGF₂ metabolitinin kandaki ölçümü ile hastalığın sepsis ile ilerleyip ilerlemediğinin tanısına gidilebileceği ortaya konmuştur. Prostaglandinler, arişidonik asitten türetilmekte ve hem fizyolojik hemde farmakolojik rollerin yanı sıra inflamatuvar olaylarda da mediyatörler olarak görev yapmaktadırlar. Uterus endometriyumunun prostaglandinleri ve esas olarak PGF₂'yi sentezlediği ve saldığı bilinmektedir. PGF₂'nin sistemik salınımı, daha stabil olan ana dolaşımdaki metaboliti 15-keto-13,14-dihidroprostaglandin 2 < (PG-metaboliti) ölçümü ile takip edilebilir. Köpeklerde PGF₂ konsantrasyonlarının, doğum ve doğum sonrası dönemde fizyolojik olarak yükseldiği kanıtlanmıştır. Artan plazma PG-metaboliti seviyeleri, köpekler dahil olmak üzere çeşitli türlerde uterusun patolojik enflamuar koşullarında da artmaktadır (Heap, 1975; Hughes ve ark., 1979).

Pyometralı köpeklerde, genellikle enfeksiyon E. coli gibi gram negatif bakteriler sebebi ile oluşur ve bununla beraber uterusu irin birikimi görülür. Gram negatif bakteriler, hücre duvarı bileşiklerini, endotoksinleri, şiddetli büyüme veya hücre parçalanması sırasında dolaşıma bırakırlar. Endotoksinler, birçok enflamatuvar mediyatörün salınımını başlatarak biyolojik olarak aktiftirler ve pyometralı köpeklerde gözüken bir çok sistemik semptomdan onlar sorumludur. Endotoksinler ayrıca prostaglandin salınımını uyarmada çok güçlü bileşiklerdir ve PGF₂'nin inek, keçi, domuz ve atlarda deneysel olarak indüklenen endotokseminin güvenilir ve duyarlı bir göstergesi olduğu gösterilmiştir (Okano ve ark., 1998).

Pyometrada potansiyel riskler çok daha fazladır bu riskler; uterus rupturu, peritonitis ve sepsistir ve bu durumlarda operasyon geciktirmek doğru bir tercih

değildir. Kistik endometriyal hiperplazi durumlarında ise bu potansiyel riskler en aza indirilmiştir. Köpeklerde PG-metaboliti analizinin, enfeksiyon olmayan kistik endometriyal hiperplazi ile gözüken hidrometra ve mukometra vakaları ile pyometra ayrımı yapılabilmektedir ve yapılan çalışmalar ile pyometra hastaları arasında yapılan ölçümler ile mortalite hakkında fikir sahibide olunabileceği ortaya konulmuştur (Hagman ve ark., 2006).

1.1.3.2.2. Tümör Nekrozis Alfa, IL-6, IL-10

Pyometra sıklıkla sistemik bir yangı başlatabilir ve bu da hastayı çoklu organ yetmezliğine sürükleyebilir. Pyometra hastalarında tümör nekrozis- alfa, interlökin-6, süperoksit dismutaz, katalaz ve tiyobarbitürik asit reaktif ürünleri gibi parametrelere bakılarak morbidite tahmini yapılabilir ve bu parametrelerin çoklu organ yetmezliği ile ilişkisi ortaya konulabilmektedir (Karabulut ve ark., 2016).

Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), sistemik bir yangıda makrofajlar ile monositler tarafından salınır ve endotoksemi süresince dolaşımda bulunan protein yapıda önemli bir sitokin olup artışı ateş, hiperemi, ağrı gibi yangı belirtilerine ve endotoksemiyle birlikte doku yıkımlanmasına neden olmaktadır çoklu organ yetmezliğinin bir belirtici olarak kullanılabilir. Ayrıca TNF- α 'nın salınım süresinin uzaması kardiyak çıkışta azalmaya, hipotansiyon ve şoka yol açmaktadır. Pyometralı köpeklerde gerek hastalığın tanısının gerekse prognozunun belirlenmesi için geliştirilen özel ELISA kitleri ile serum TNF- α düzeyi belirlenebilmektedir. (Demirel, 2011).

Bağışıklık sistemi hücreleri tarafından salınan interloekinlerden (IL) özellikle IL-1, IL-6 ve IL-10 seviyesindeki değişiklikler pyometra olgularında enfeksiyonun ve prognoz belirlenmesinde önem arz etmektedir. İnterleukin-1, IL-6 ve IL-10 düzeyi çoklu organ hasarının gelişmesinde rol oynamaktadır. Pyometralı köpeklerde IL-6 seviyesinin sağlıklı köpeklere göre artış gösterdiği, ancak bu artışın önemli olmadığı vurgulanmıştır. Ayrıca IL-10 seviyesi sağlıklı köpeklerde ortalama 18,9

ng/ml iken pyometralı köpeklerde 37,9 ng/ml olarak bulunmuştur (Demirel, 2011; Kjelgaard ve ark., 2007).

1.1.3.2.3. Akut Faz Proteinleri

Pyometralı köpeklerde enfeksiyon hem lokal hemde sistemik immünolojik yanıtı uyarmaktadır. Bu yanıtlar akut faz proteinleri için transkripsiyon faktörlerinin indüklenmesi için ana sinyal olarak aktif makrofaj ve nötrofiller tarafından proinflamatuvar sitokinlerin artmasına yol açmaktadır. Bu nedenle, bir organizmadaki enfeksiyon seyri sırasında akut faz proteinleri seviyeleri, bağışıklık sistemi aktivasyonunun durumunu yansıtmaktadır (Hedge ve ark., 2006).

Köpeklerde olan akut faz proteinleri; C- Reaktif Protein, Serum Amiloid A ve Haptoglobulindir. Özellikle klinik semptomların olmadığı durumlarda akut faz proteinleri kullanabileceğimiz belirteçlerdir. Nitekim, insanlarda ve hayvanlarda akut faz proteinleri konsantrasyonlarının belirlenmesi, postoperatif monitörizasyon durumlarında son derece yararlı olduğu kanıtlanmıştır (Buttenschoen ve ark., 2001; Yamamoto ve ark., 1993).

Yapılan çalışmalarda ise akut faz proteinlerinin sağlıklı köpekler ile karşılaştırıldığı zaman pyometralı köpeklerde çok daha fazla olduğu ortaya konulmuştur (Jitpean ve ark., 2014). Açık serviks pyometra ve kapalı serviks pyometra hastaları akut faz proteinleri açısından karşılaştırıldığında kapalı serviks pyometra hastalarında akut faz proteinlerinin seviyeleri daha yüksek çıkmaktadır. Ayrıca periferel dolaşımdaki kan akut faz proteinleri ile uterus arterinden alınan kan örnekleri akut faz proteinleri açısından karşılaştırıldığında kapalı serviks pyometra hastalarında daha yüksek iken açık serviks pyometra hastalarında iki ayrı yerden alınan kan numunelerindeki akut faz proteinlerinin seviyeleri aşağı yukarı aynı çıkmaktadır (Dabrowski ve ark., 2013).

1.1.3.2.4. Adenozin Deaminaz

Adenozin deaminaz köpeklerde serumdan ve salyadan bakılabilen purin katabolik yolunun bir enzimidir. Çoğunlukla lenfoid hücrelerde ve timik T-hücrelerinde bulunan adenozin deaminaz, lenfositlerin ve monositlerin normal fonksiyonunda, çoğalmasında ve olgunlaşmasında görev alır. Bu sebeple adenozin deaminaz aktivitesi hücrel bağışıklığın belirteci olarak kabul edilir (Baganha ve ark., 1990).

Salya enfeksiyon ve stres belirteçlerini değerlendirmek için veteriner tıpta köpeklerde dahil olmak üzere kullanılabilir. Noninvazifdir ve asgari strese sebebiyet verir (Parra ve ark., 2005; Vincent ve ark., 1992).

Adenozin deaminaz aktivitesi pyometralı köpeklerde sağlıklı köpeklere göre anlamlı bir şekilde çok daha fazla yüksektir. Adenozin deaminaz seviyeleri lökosit, bant nötrofil sayıları, haptoglobülin seviyeleri ile pozitif korelasyon göstermektedir. Pyometra hastalarında adenozin deaminaz seviyelerinin yüksek olması sistemik enfeksiyonun bir sonucudur. Sonuç olarak, pyometra köpeklerde hücre aracı bağışıklık sistemini uyararak serumda ve salydaki adenozin deaminaz aktivitesindeki yükselmeye neden olduğu ve serum adenozin deaminaz aktivitesinin değerlendirilmesinin bu hastalığın tanısında ve tedavisinde izlenmesinde yararlı bir parametre olabileceği kanısına varılmıştır (Gültiken ve ark., 2014; Tecles ve ark., 2018).

1.1.3.2.5. Delta Nötrofil İndeks

Olgunlaşmamış granülositler, insanlarda ve hayvanlarda şiddetli inflamatuvar durumların bir göstergesidir. Olgunlaşmamış granülositlerin varlığı sepsis ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Hematolojik analizörler tarafından otomatik olarak hesaplanan delta nötrofil indeksi, dolaşımdaki olgunlaşmamış granülositlerin bir göstergesidir. Artmış bir delta nötrofil indeksi septik şoka ve kötü prognoza işaretler.

Pyometra hastası köpeklerin %60'ında sepsis şekillenmektedir. Pyometralı köpeklerde delta nötrofil indeksinin sağlıklı köpeklere göre daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur. Fakat köpeklerde delta nötrofil indeksi ölçümünü doğrulamak ve klinik kullanımın pratikleşmesi için gelecekte prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Yapılan güncel çalışmalar sepsisli köpeklerde delta nötrofil indeksinin referans aralığını belirlemek ve sepsisli köpeklerde tanı ve prognostik önemini araştırmak adına yapılmıştır (Troia ve ark., 2017).

1.1.3.2.6. Keratinosit Türevi Kemokinler

Sepsis için klinik tanı kriterleri spesifik değildir ve bu nedenle uygun tanı ve tedavi için sepsis biyobelirteçlerine ihtiyaç vardır. Köpeklerde keratonisit benzeri kemokinler multiplex sitokin immunoassay ile ölçülebilir. Uterusun bakteriyel enfeksiyonu ile oluşan yaygın bir hastalık olan pyometra, köpeklerde vakaların yaklaşık %60'ında sepsise yol açar. Yapılan güncel bir çalışmada veriler bakteriyel enfeksiyonun keratonisit benzeri kemokin ekspresyonunu tetiklediğini ve köpeklerde sepsis ve uterus bakteriyel enfeksiyonu teşhis etmek için olası bir biyobelirteç olarak keratinosit benzeri kemokinlerin kullanılabileceğini ortaya koymuştur (Karlsson ve ark., 2016).

1.1.3.2.7. Timidin Kinaz 1

Timidin kinaz 1 (TK1), bir kurtarma yolu enzimidir ve fosfat vericisi olan ATP'den g-fosfat grubunun timidin 5'-hidroksil grubuna transferini katalize eder. DNA sentezinde yer alan sitosilik bir enzimdir (Eriksson ve ark., 2002). TK 1, hücre döngüsünün G1 ve S fazının geç evresinde yukarı doğru düzenlenir ve mitozda belirgin olarak azalır. TK1, aynı zamanda, TK1 aktivitesinin seviyelerinin belirgin olarak yükseldiği malignant tümörü olan hastalarda da alınan serumda mevcuttur. Bu nedenle, serum TK1, beşeri hekimlikte ve son zamanlarda hematolojik maligniteleri olan köpeklerde de uzun yıllardır benzersiz bir proliferasyon belirteci

olarak kullanılmaktadır. Serum TK1 aktivitesi, herpes simplex virüsü , zoster, hepatit ve otoimmün hastalık gibi bazı viral enfeksiyonlarda da yükselmektedir. TK1 aktivitesinin, insanlarda kemik iliği transplantasyonu sonrası lökositöz ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (Suehiro ve ark., 1992). Bununla birlikte, insanlarda veya hayvanlarda bakteri enfeksiyonlarında serum TK1 düzeyi hakkında sınırlı bilgi elde edilmiştir. Son günlerde yapılan güncel bir çalışma da sonuç olarak, pyometralı köpeklerde TK1 aktivitesi önemli ölçüde yükselmiştir. Bakteriyel enfeksiyonlarda serum TK1 aktivitesinin mekanizmasını, rolünü, olası tanısını veya prognostik değerini değerlendirmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (Sharif ve ark., 2013).

1.1.3.2.8. Triptofan, Kinürenin, Kinürenin Asit ve İndolamin

Beşeri hekimlikte, triptofan ve onun parçalanma ürünleri enfeksiyon durumlarında biyobelirteçler olarak kullanılmaktadır. Triptofan esansiyel bir aminoasit olup yetişkinlerde nitrojen dengesinde önemli rol oynamaktadır. Triptofanın katabolizması indolaminin kontrolü ile olur ve bu katabolizma sonucu kinürenin ortaya çıkmaktadır (Schefold ve ark., 2009). Sağlıklı hayvanlarda kan kinürenin miktarı triptofana bağlıdır fakat enfeksiyon durumlarında triptofan düzeyi düşmektedir buna bağlı olarak kinürenin düzeyinde artma olmaktadır. Kinürenin, inflamasyon sırasında kan damarlarının genişletilmesi ve bağışıklığın düzenlenmesi de dahil olmak üzere çeşitli biyolojik işlevleri vardır bu işlevleri kinürenini potansiyel bir inflamasyon biyobelirteçi olmasına imkan verir. Kinürenin asit ise, kinürenin aminotransferazlar tarafından kinüreninden üretilir. Kinürenin asit organizmada doğum sırasında hipoksiye maruz kalan sinir hücrelerinin korunması, bakterisit aktivite, neoplastik hastalıklarda prognostik belirteç olması gibi bir çok işleve sahiptir (Schrocksnadel ve ark., 2006).

Pyometra hastası olan köpeklerde sistemik enfeksiyon sebebiyle kandaki triptofan, kinürenin, kinürenin asit, indolamin düzeyleri değişiklik göstermektedir bu sebeple bu parametreler erken tanıda ve operasyon sonrası iyileşme durumunun

tespiti için kullanılabileceği yapılan güncel çalışmalar ile ortaya konulmuştur (Dabrowski ve ark., 2015).

1.1.4. Ayırıcı Tanı

1.1.4.1. Hidrometra, Mukometra ve Hematometra

Hidrometra ve mukometra uterus içerisinde steril seröz veya mukoid karakterde sıvı ile dolu olması durumudur. Tanısının yapılması her iki olgu içinde çok zordur. Hidrometra ve mukometranın tanısı ancak tesadüfen ovariohisterektomi sonucunda çıkan uterusun diseksiyonu ile ortaya çıkmaktadır. Kistik endometriyal hiperplazi olgularında mukometra ve hidrometra eşlik eder. Bu sebeple hastalığın tek klinik bulgusu köpeğin gebe kalamamasıdır. Hidrometra ve mukometra olgularında uterus içeriği sterildir. Kan tablosuna yansıyan herhangi bir enfeksiyon durumu yoktur. Eğer köpektan yavru alınmak istenmiyor ise yapılabilecek en iyi seçim ovariohisterektomidir (McIntee ve ark., 1990).

Hematometra ise uterus içeriğinin steril kan ile dolu olması durumudur. Etiyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Tanı amacıyla ultrasonografi ve radyografik muayeneler kullanılabilir. Tedavi için ise en uygun seçim ovariohisterektomidir. Mukometra, hidrometra ve hematometrada, bakteriyel enfeksiyon yoktur ve bu sebeple endotoksemi ve sepsisin gelişme olasılığı çok düşüktür. Uterus içeriğinin niteliği tedavi için çok önemlidir yani pyometra ile septisemi geliştirme riski düşük olan mukometra, hidrometra ve hematometradan ayırmak gerekir. Bu hastalıklar klinik ve laboratuvar bulguları olarak pyometradan farklıdır. Pyometralı köpeklerin genel durumu daha depresedir ve gastrointestinal bulgular dikkati çeker. Laboratuvar bulguları da; toplam akyuvar sayısı, bant nötrofillerin yüzdesi, monositler ve lenfositler pyometrada daha yüksektir. Hidrometra, mukometra ve hematometra pyometranın sebebiyet verdiği karaciğer ve böbrek hasarına neden olmaz (Fransson ve ark., 2004).

1.1.4.2. Adenomyozis

Adenomyozis, endometriyal bezlerin ve endometriyal stromanın myometriyuma doğru anormal ve aşırı büyümesinden kaynaklanan neoplastik olmayan bir lezyondur. Köpeklerde nadir görülen, sporadik bir hastalık olmasına rağmen kadınlarda çok yaygın olarak adenomyozis görülür (Kennedy ve ark., 1998).

Adenomyozis olgularının çoğunda semptomlar gözükmez ve genellikle yetişkin köpeklerde teşhis edilir. Uterusun patolojik değişimlerinde genellikle rastlantısal bir lezyon olarak bulunduğundan, endometritis, kistik endometriyal hiperplazi, pyometra da dahil olmak üzere, klinik semptom gösteren bir rahatsızlıktan ziyade histolojik bulgular ile teşhis konulabilmektedir (Prezmarin ve ark., 2008).

Köpeklerde adenomyozis tanısı her zaman cerrahi sonrasındır, çünkü beşeri hekimlikte kullanılan tanı teknikleri olan; antijen 125 (CA125) düzeylerinin ölçümü, histereosalpinografi ve manyetik rezonans görüntüleme teknikleri veteriner hekimlikte pratik olarak kullanılan yöntemler değildir (Bazot ve ark., 2001).

1.1.4.3. Gebelik

Embriyonik keseler, özellikle bir veya birkaç tane mevcut ise uterusun kistik lezyonları ile karışabilmektedir. Uterusun içinin sıvı dolu olduğu her türlü koşulda gebelikte düşünülüp o şekilde ayırıcı tanıya gidilmelidir (Schlafer ve ark., 2008).

1.1.4.4. Endometriyal Polipler

Kistik endometriyal bezlerin küçük kümeleri bazen endometriyal polipler oluşturmak için genişleyebilir, inerstisyel fibröz bağ dokusunun birikmesine sebebiyet verir ve bu bağ doku çıkıntı şeklinde birikir. Dişi köpekler genellikle

küçük ve birkaç tane endometriyal polipe sahip olabilir. Bazen uterus lümenini kaplayacak kadar büyük polipler gelişebilir (Schlafer ve ark., 2008).

1.1.4.5. Pseudoplasentasyon

İkincil bir endometriyal hiperplazi formu olarak bilinse de, klinisyenler ve patologlar tarafından geniş çapta tanınmamaktadır. Kistik endometriyal hiperplazide olduğu gibi endometriyumun oldukça hassas olduğu lüteal fazda ortaya çıkmaktadır. Klasik kistik endometriyal hiperplazi’de görülenlerden farklı olarak, bu endometriyal hiperplazi formunda endometriyum normal gebelikteki plasentasyon bölgelerinde endometriyumun histolojisine çok benzeyen bir doku proliferasyonu şekillenmektedir. Bu lezyon kistik endometriyal hiperlaziden çok farklıdır. Bu sebeple kistik endometriyal hiperplazi ile arasında olan farklardan dolayı pseudo plasentayel endometriyal hiperplazi (PEH) terimi ile de bilinir (Schlafer ve ark., 2008).

1.1.5. Tedavi

Köpeklerde genel olarak kistik endometriyal hiperplazi-pyometra kompleksin iki temel tedavi yöntemi vardır. Bunlar; medikal cerrahi ve medikal tedavi yöntemleridir.

Hasta, cerrahi veya medikal tedaviden önce uygun ve hızlı bir şekilde tabilize edilmelidir. Eğer hastada varsa şok, hipoglisemi, elektrolit ve asit-baz anormalliklerini düzeltmek için sıvı tedavisi başlatılmalıdır. Hasta, kültür ve duyarlılık sonuçları elde edilinceye kadar gram- negatif patojenlere karşı etkili olan geniş spektrumlu antibiyotiklere başlanmalıdır. Olguların yaklaşık olarak %60 ile %70’i *E.coli* ile enfekte olduğundan, antibiyotik tedavisi başlangıçta bu bakteriyi hedef almalıdır (Fieni ve ark., 2014).

Pyometra için tercih edilen antibiyotikler genelde amoksisilin-klavulanat, enrofloksasin, gentamisin, streptomisin, sülfametoksazol, tetrasiklin ve trimetoprimdir. Böbrek hasarından şüphelenilen vakalarda aminoglikozid antibiyotik kullanımına dikkat edilmesi önemlidir. Pyometra olgularından izole edilen *E. coli* suşları arasında antimikrobiyel direnci inceleyen bir çalışma, yukarıda listelenen yaygın antibiyotiklere minimum direnç %10 veya daha az bulunmuştur. Antibiyotik tedavisi cerrahi yaklaşımla tedavi edilecek olan hastalarda en az 10 gün boyunca devam etmesi önerilir. Eğer medikal tedavi tercih edilecek ise antibiyotik tedavisi 10-30 gün arasında devam etmelidir (Crane, 2014).

1.1.5.1. Cerrahi Tedavi

Kistik endometriyal hiperplazi-Pyometra kompleksin geleneksel tedavisi overiohisterektomidir. Fakat anestezi sebebi ile overiohisterektomi her zaman potansiyel bir risktir.

1.1.5.1.1. Anestezi

Kullanılacak anestezinin niteliği ve çeşidi hastanın durumuna göre değişmektedir. Sistemik enfeksiyon olan hastalarda anestezi boyunca monitörize etmek çok ama çok önemlidir. Pyometra operasyonu öncesi preoperatif gözden geçirilmesi gereken durumlar hastanın; dehidrasyon durumu, elektrolit düzeyleri, hipotansiyon, anormal kan glukoz seviyeleri, anemi, disaritmidir .

Preoperatif olarak kan tahlillerinde de; hematokrit, elektrolit düzeyleri, BUN ve kreatinin düzeyleri, akut faz proteinleri laktat düzeyleri göz önünde bulundurulmalıdır. Preoperatif olarak fiziksel muayene de çok önemlidir. Fiziksel muayenede; dehidrasyon dercesi, vaginal akıntının olup olmaması, taşikardi veya bradikardi durumu kusma veya hipotermi yönünden anesteziye alınacak olan köpek muayene edilmelidir (Devonshire, 2016).

Pyometra hastalarında premedikasyonda; operasyon öncesi 4-6 saat içinde dehidrasyon durumu düzeltilmesine dikkat edilmelidir. Kapalı serviks pyometrada ise sıvı tedavisi agresif sıvı tedavisi şeklinde yapılmalıdır. Operasyon öncesi düşük ya da yüksek kan glukoz seviyeleri ve anormal elektrolit seviyeleri var ise düzeltilmelidir. Genel durumun kötü olduğu durumlarda alfa 2 agonistleri, asepromazin ve sedatifler premedikasyon amaçlı kullanılmamalıdır. Hasta operasyon öncesi kaygı endişe durumu yaşıyor ya da agresyon var ise hastaya 0,1- 0,2 mg / kg intravenöz ya da intramuskuler olarak midozolam ya da 0,1- 0,2 mg/ kg intravenöz diazepam uygulanmalıdır. Hastada kaygı ve agresyon yok ise premedikasyon için seçilebilecek ajanlar Çizelge 3.4’de sunulmuştur;

Çizelge 1.6. Pyometra hastalarında kullanılabilecek premedikasyon ajanları (Fossum, 2007).

Hidromorfin	0,1- 0,2 mg/kg IV veya IM
Morfin	0,1-0,2 mg/kg IV veya 0,2-0,4 mg/kg IM
Buprenorfin	0,0005-0,002 mg/kg IV veya IM

Pyometra olgularında entübasyon sonrasında 3-5 dakika boyunca oksijen verilmelidir. Hastada dehidrasyon durumunda ise 0,5- 1,5 mg/ kg intravenöz olarak etomidate ya da yavaş olarak intravenöz olarak 1-4 mg/ kg propofol verilmelidir. Dehidrasyon durumu yok ise 2-6 mg/ kg propofol intravenöz olarak kullanılmalıdır (Fossum, 2007).

Anestezinin idamesi için isoflurane ve sevoflurane tercih edilir. Operasyon esnasında kısa süreli ağrı kesilmesi için 2-10 mikrogram/ kg intravenöz yolla Fentalin kullanılabilir. Operasyon esnasında eğer hipotansiyon durumu ortaya çıkarsa efedrin, norepinefrin, fenilefrin verilebilir.

Operasyon esnasında solunum sayısı, kalp atım sayısı, vücut ısısı, oksijen saturasyonu izlenmelidir. Kapnografi ve elektrokardiyografi sonuçları da operasyon esnasında dikkate alınmalıdır.

1.1.5.1.2. Operasyon Tekniği

Overiohisterektomi, kistik endometriyal hiperplazi-pyometra kompleksin tedavisinde köpeklerde de en sık tercih edilen geleneksel tedavi yöntemidir. Ovariohisterektomi reproduktif aktivitesine devam edilmesi düşünölmeyen, damızlık değeri olmayan, 6 yaş üstü köpeklerde tercih edilen bir tedavi yöntemidir. Pyometralı köpeklerde, sıvı elektrolit seviyesinde, asit baz düzeninde ve kardiyak ritimde bozukluklara ek olarak sepsisemi, bakteriyemi ve azotemi yaygındır. Bu nedenle agresif sıvı tedavisi yapılması gereklidir. Fakat bazı acil durumlarda özellikle kapalı serviks pyometra hastalarında tüm bu kriterlerin normale dönmesi beklenmeyebilir. Ayrıca, hasta uterus kaynaklı şekillenen sepsisemi, hastalığın şiddetinden sorumlu olduğundan sadece ovaryum ve uterusun cerrahi olarak uzaklaştırılması ile hasta iyileşebilir (Andersen ve ark., 2006; Arnold ve ark., 2006).

Operasyon, hastanın genel durumu stabil olduğu zaman yapılmalıdır eğer genel durum istenildiği gibi değil ise operasyondan dolayı oluşacak olan komplikasyonların riski çok daha fazla olur. Hastanın durumuna bağlı olarak operasyon maksimum 24 saat ertelenmeledir (Wessels ve ark., 1989) Ertelenme durumu hastalığın açık serviks pyometra mı yoksa kapalı serviks pyometra mı olduğuna bağlıdır. Açık serviks pyometra durumlarında vajinal akıntı olduğu için ertelenmesi kapalı serviks pyometra kadar tehlikeli değildir. Genelde kapalı serviks pyometra durumlarında hastalar kliniğe, klinik semptomlar daha az belirgin olduğu için geç gelirler ve ameliyat çoğu zaman reproduktif acil olarak değerlendirilir. Ameliyatın ertelenme durumlarında hastaya muhakkak dehidrasyon derecesine göre sıvı tedavisi ve geniş spekturumlu antibiyotik verilmelidir (Crane, 2014).

Operasyon seçim yeri, uterusu daha rahat manipöle edilebilmesi için linea alba olmalıdır. Operasyonun sol fossa paralumbalisten yapılması çok daha zor ve uterusu zarar verilme ihtimali daha yüksektir. Ensizyon, uterusun büyüklüğu göz önüne alınarak yapılmalıdır. Göbek deliğinin 2 cm kadar ilerisinden başlanarak, 4-6 cm uzunluğunda bir deri ensizyonu yapılır. Kas katları makasla ayrı ayrı kesilmelidir. Uterusun boyutları göz önüne alınarak, periton dikkatle uterusu zarar vermeyecek

şekilde kesilmelidir. Uterus dikkatle dışarı çıkarıldıktan sonra, muhtemel bir şok ihtimaline karşılık verilen damar içi sıvı miktar son hızda verilmelidir. Ovaryumlar mezovaryum ve servikse ligatür atılarak uterus uzaklaştırılır. Ayrıca korpusun kalan kısmının dezenfekte edilmesinden sonra, yara kenarlarının karşı karşıya getirilip dikilmesi uygundur (Semacan, 2000).

Pyometra olgularında ovariohisterektomi yapılırken, serviksin önüne konulan ligatür ile serviks arasında kalan kısım fazla ise, daha sonra burada yeniden irin toplanarak pyometra devam edebilir. Karın boşluğunda kalan ligatür uçları kanama yönünden kontrol edilir. Karın duvarı ve kas katmanları, absorbe olan dikiş materyali ile, deri ise absorbe olmayan dikiş materyali ile dikiş yapılır.

Operasyon esnasında periferik ruptür görülürse veya peritonitis varsa, abdomen içi ılık serum fizyolojik ile lavaj yapılmalıdır. Dikiş atımına geçilmeden önce idrar kültürü için sistiosentez yapılmalıdır, çünkü yüksek oranda pyometra hastası olan hastalarda idrar yolu enfeksiyonunda vardır. Operasyon sonrası dönemde de hastanın genel durumuna, iştahına, vücut ısısına ve kan tahlilleri göz önünde bulundurularak sıvı tedavisi ve antibiyotik tedavisine devam edilmelidir.

Operasyon sonrasında iyileşme oranı %92'dir. Pyometra operasyonu geçiren hastalarda gözüken en büyük komplikasyon peritonittir.

Laparoskopik cerrahi, veteriner cerrahide giderek daha önemli bir prosedürü temsil etmektedir, çünkü daha az invaziv işlemle, postoperatif ağrı azalması ve normale daha hızlı dönüşle çok sayıda müdahalenin yapılmasına izin vermektedir. Son otuz yılda, optik ve video edinim sistemlerinde teknik ilerleme, beşeri ve veteriner hekimlikte laparoskopik prosedürlerin geliştirilmesine izin vermiştir. Köpeklerde laparoskopik yöntemle ovariohisterektomi ilk olarak 1985 yılında yapılmıştır (Minami ve ark., 1997).

Laparoskopik olarak ovariohisterektomi pyometralı köpeklerde uygulanabilir olduğu bilinmektedir. Laparoskopik ovariohisterektomi zaten sağlıklı dişi köpeklerde uzun zamandır kullanılan bir yöntemdir. Eğer ekipman mevcut ise ve cerrah bu konuda deneyimli ise stresi, operasyon sonrası ağrıyı ve iyileşme süresini kısaltabilecek bir yöntemdir. Bununla birlikte bu teknik eğer tercih edilecek ise peritonitis varlığı dikkate alınmalıdır. Ovariohisterektominin yarattığı operatif travma vücutta enfeksiyon başlangıcına sebebiyet verir zaten pyometra hastalarında olan enfeksiyon yükünü artırır fakat laparoskopik yöntem enfeksiyon oluşumunu en aza indirir (Collard ve ark., 2008).

Bir diğer alternatif pyometra tedavisi yöntemi ise uterus drenajı ve lavajıdır. Köpeklerde pyometranın tedavi süresini kısaltmak ve tedavi sonrası yüksek klinik iyileşme ve gebelik oranlarını elde etmek amacıyla kullanılır. Bu işlem gerçekleştirilirken standart operasyon hattından ensizyon yapılır operasyona bir adet steril olmayan asistan da dahil olur bu asistan hastanın vajinasına olabildiğince kranial kısmına doğru bir proktoskop yerleştirir. Proktoskopun lümeninden steril bir inek suni tohumlama pipeti geçirilir ve dışarıda kalan ucu enjektöre bağlanır. Uterus içeriği operatör ve asistanının uterusu manipüle etmesiyle ve steril olmayan asistana yardımı ile enjektöre çekilir. Sonra uterus içini yıkama amaçlı solüsyon verilir ve cerrahi yara standart prosedüre göre kapatılır. Operasyon sonrası süreçte sıvı tedavisi ve antibiyotik tedavisi normal cerrahi prosedürdeki gibi olmaktadır. Uterus drenajı ve lavajı tedavi sonrasında gebelik oranlarının yüksek olması ve tedavinin kısa sürmesi yönünden medikal tedaviye göre daha avantajlı bir yöntemdir (De Cramer, 2010).

1.1.5.1.3. Postoperatif Bakım ve Yönetim

Pyometra hastaları, operasyon sonrası sepsis, şok, dehidrasyon, elektrolit ve asit baz dengesizlikleri yönünden 24-48 saat boyunca gözetim altında bulundurulmalıdır. Postoperatif ağrı yönetiminde ise fentalin ve morfin kullanılabilir. Eğer hastada hipotansiyon durumu yok ise buprenorfin, hidromorfin veya

hidromorför kullanılabilir. Postoperatif dönemde nonsteroid antienflamatuvar ajanlar kullanmaktan kaçınılmalıdır.

Postoperatif dönemde hastadan düzenli olarak kan numuneleri alınıp tam kan ve serum biyokimya yönünden parametreler kontrol edilmelidir. Kandaki enfeksiyon düzeyinin takibi antibiyotik kullanım süresinin beliteçi olarak kullanılabilir (Fossum, 2007).

Şiddetli hipoproteinemi veya anemi durumlarında plazma veya kan tranfüzyonu gerekebilir. Sıvı tedavisi, hastanın iştahı ve su tüketimi normale dönene kadar devam etmelidir. Operasyon sonrası dikişler 7-10 gün içinde uzaklaştırılmalıdır. Kültür ve duyarlılık sonuçlarına bağlı olarak antibiyotik tedavisi 10 ila 14 gün boyunca sürdürülmelidir. İdrar üretimi azalırsa düşük doz dopamin veya diüretik postoperatif süreçte verilebilir. Karın bölgesinde ağrı ve aşırı duyarlılık, yüksek vücut sıcaklığı, ağrı hastada peritonitis olabileceğinin kanıtıdır (Hagman, 2012).

1.1.5.1.4. Cerrahi Tedavi Komplikasyonları

Pyometra durumlarında reproduktif sistemin gördüğü hasarın yanısıra diğer organlardan da fonksiyonel bozukluklar şekillenmektedir. Operasyondan önce ve operasyondan esnasında uterus rupturu şekillenebilir, uterus rupturu eğer şekillenirse peritonittisten dolayı durum çok risklidir. Yahut ovidukt yoluyla uterus içeriğinin abdominal boşluğa akması sonucu da peritonitis gelişebilir operasyon esnasında çok dikkatli olmak gerekmektedir (Gogny ve ark., 2016).

Elektif ovarihisterektomi ile ilişkili komplikasyonlar da pyometra için ovariohisterektomi sonrası ortaya çıkabilir. Hastaların %5-8'i, özellikle uterus rupturu şekillendikten sonra (%57) uygun tedaviye rağmen ölmektedir. Septisemi, endotoksemi, peritonit ve servikal veya stump pyometra oluşabilir. Stump pyometra, kalan ovaryum dokusu ile ilişkili olabilir. Bu durumlarda, kalan kısım ve kalan

ovaryum dokusu çıkarılmalıdır. Diğer komplikasyonlar arasında anoreksi, karaciğer, anemi, ateş, kusma, ikterus, karaciğer hasarı, böbrek hasarı ve tromboembolik rahatsızlıkla yer alır. Çoğu komplikasyonlar operasyondan sonra 2 hafta içinde düzelir (Stone ve ark., 1988).

Ovariohisterektomi ile ilgili olan komplikasyonlar ise; reproduktif cerrahi ile ilişkili çoğu komplikasyon doğru cerrahi teknik (yani yumuşak dokunun doğru kullanımı, iyi hemostaz ve aseptik teknik) kullanılarak önlenabilir. Ovariohisterektomi büyük ve iri köpeklerde zordur ve daha fazla komplikasyonla ilişkilidir. Hemoraji öncelikle, ligatürler yanlış yerleştirildiğinde ovaryum asıcılarından, uterus damarlarından veya uterus duvarından meydana gelir. Nadiren, ligamentum suspansoryum ovari asıcısına eşlik eden damarlardan veya geniş bağın içindeki damarlardan meydana gelir. Östrus döneminde ovariohisterektomi gerçekleştirildiğinde aşırı kanama meydana gelebilir. Kanama durumu var ise ve kanamanın ovaryum arterinden kaynaklandığı düşünülüyorsa, asıcılar tekrar bağlanırken yanlışlıkla üreterde bağlanabilir. Eğer üretere atılan ligatür hemen açılmaz ise hastada hidronefroz şekillenebilir. Eğer operasyon sırasında abdomen içinde ovaryum dokusu bırakılırsa, östrus tekrardan şekillenebilir. Kalan ovaryum dokusu uzaklaştırılmadıkça bu durumun çözümü yoktur. Stump pyometra vakaları da kalan ovaryum dokusu ile alakalıdır. Ovariohisterektomi’ de kullanılan dikiş materyallerinden dolayı da komplikasyonlar şekillenebilmektedir. Eğer emilemeyen multiflament dikiş iplikleri operasyonda ligatür materyali olarak kullanılacak olursa hastada granülomlar ve fistüller şekillenebilmektedir. Bu durumlarda hastada enfeksiyon da meydana gelir. Antibiyotik kullanıldığı zaman prulent akıntı azalmaktadır fakat antibiyotik kesildiği anda enfeksiyon tekrardan başlamaktadır. Dikiş materyali uzaklaştırılmadıkça iyileşme şekillenmez. Dikiş materyalleri uzaklaştırılırken dikkatli olunmalıdır. Çünkü vena cava ya da diğer hayati organlara yapışma şekillenmiş olabilir. Pyometra genelde 6-8 yaş ve sonrası geriatrik köpeklerde olan bir hastalıktır. Operasyon sonrası çok yaygın olmasa da geriatrik köpeklerde %5 oranında ürınaria incontinensia (idrar tutamama) durumu gelişmektedir. Ayrıca korpus uteriden parça bırakılması durumunda yeniden burada irinli içerik birikmesi söz konusu olabilir. Sonuç olarak diyebiliriz ki köpek sahipleri

çoğunlukla hayvanlarını çiftleştirme düşüncesindedir. Ancak kararsızlıktan ve diğer sorunlardan kaynaklanan bir zaman geçişi olur ve hayvanın artık operasyonu kaldıramayacak kadar yaşlı olduğunu düşünürler. Fakat dişi köpekler hangi yaşta olursa olsunlar ovariohisterektomi operasyonundan fayda sağlarlar (Fossum, 2007).

1.1.5.2. Medikal Tedavi

Son 10 yıl içerisinde çeşitli tedavi yöntemleri açık serviks içinde kapalı serviks içinde önerilmektedir. En etkili ve yan etkisi en az olan tedavi yöntemi aglepriston ve/veya düşük dozdaki prostaglandinin birlikte kullanılmasıdır (Fieni ve ark., 2014).

Medikal tedavinin daha çok düşünüldüğü durumlar; Irk değeri yüksek damızlık köpekler, Vücut kondisyonu zayıf olan, anesteziyi kaldıramayacağı düşünülen köpekler, hasta sahibinin harcamayı minumumda tuttuğu durumlar, genel durumu ameliyattan sonra daha kötüye gideceği düşünülen köpeklerde medikal tedavi genellikle seçilir. Fakat peritonitten şüphelenilen ve kistik endometriyal hiperplazi görülen köpeklerde medikal tedavi kontraendikedir.

Medikal tedavinin etkinliği klinik alandaki hazırlığa bağlıdır. Hastalığın metritis mi, açık serviks pyometra mı kapalı serviks pyometra mı olduğu bilinmelidir ve tedavi öncesi ovaryum kistinin olup olmadığına dikkat edilmelidir.

1.1.5.2.1. Genel Tedavi

Spesifik olarak hangi ajanlar kullanılacak olursa olsun medikal tedavi uygulanırken bazı önlemler alınmalıdır. Bu önlemler şu şekildedir; vaginal akıntıyı, köpeğin yalamaması için Elizabeth yakalığı kullanılmalıdır, nefrotoksik ajanların etkisinden korunmak için antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Antibiyotik kullanımı septisemiden korunma sağlar. Böyle durumlarda amoksisilin klavulanik asit (25 mg/kg/gün) genellikle tercih edilir. Sıvı tedavisi (60 ml/kg + % dehidrasyon x vücut

ağırlığı/100) dehidrasyon tedavi edilmesi ve toksik şoktan korunmak için yapılmaktadır (Fieni ve ark., 2014).

1.1.5.2.2. Spesifik Tedavi

Prostaglandinler ve antiprogestinler pyometra/ metritis tedavisinde kullanılan standart ajanlardır.

1.1.5.2.2.1. Prostaglandinler

Lüteolitik ve uterotonik özelliklerinden dolayı $\text{PGF}_{2\alpha}$ 'nın tekrarlayan dozları pyometra tedavisinde kullanılmaktadır.

$\text{PGF}_{2\alpha}$ 'nın endike olabilmesi için kullanılacak olan hastanın karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal olmalıdır ve hastada uterus hipertrofisi olmamalıdır. $\text{PGF}_{2\alpha}$ açık serviks pyometrada kullanılabilen bir ajandır (Fieni ve ark., 2014).

Kapalı serviks pyometra durumlarında $\text{PGF}_{2\alpha}$ 'nın kullanılması peritonitise sebebiyet verebilir. Peritonitis ise kullanılan $\text{PGF}_{2\alpha}$ 'nın etkisi ile uterus rupturunun şekillenip uterus içerisindeki prulent içeriğin periton ile teması sonucu şekillenir (Nelson ve ark., 1982).

$\text{PGF}_{2\alpha}$ 'nın kullanım protokolü ise şu şekildedir; Tedavinin etkinliği ajanın yüksek dozda bir anda verilmesi ile değil, 8-10 gün boyunca tekrarlayan enjeksiyonlar ile artmaktadır. Farklı dozların diöstrus dönemindeki köpeklerde uterus kontraksiyonlarını nasıl etkilediğini değerlendirmek için yapılan bir araştırmada intramusküler olarak (50 mikrogram ve 50 mikrogram) uygulanmıştır. Yüksek doz uygulanan ajanın etki süresi 32-35 dakika iken düşük dozlu olan ajanın etkinliği 23-26 dakikadır (Nelson ve ark., 1982; Schille, 1986).

Yan etkiler doz ile alakalıdır (Wheaton ve ark., 1993). Bundan dolayı çoğu bilim insanı 100-250 mikrogram/ kg/ gün doğal prostaglandinin kullanılmasını önerir. (Davidson, 1992; Feldman ve ark., 2004; Nelson ve ark., 1982) veya 10 mg/kg kloprostenolun kullanılması önerilir.

Önerilen tedavi süresi günde bir kere kullanılarak 5-7 gündür (Tainturier ve ark., 1985). Tedaviden 10-14 gün sonra, tedavinin etkinliğini test edilir ve başarı sağlanmamış ise tekrardan bir tedavi prosedürü düşünülür.

Kan tahlilleri köpeklerde septiseminin teşhisi için kullanılabilir. Pyometralı köpeklerin %15'inde septisemi gözlemlenir bu sebeple sistemik antibiyotik pyometra tedavisinde önerilmektedir. Antibiyotik genel durumun toparlanmasında önemlidir. Fakat antibiyotik uterusun içerisindeki irinli içeriğin çözülmesini sağlamaz.

PGF₂'nin uygulanması sonrasında vaginal akıntı arttığı için hastalara Elizabeth yakalığı takılmalıdır ve PGF₂ uygulamaları sabah saatlerinde yapılmalıdır. Sabah saatlerde yPGF₂ kullanımının klinik gelişimi ise şu şekildedir; PGF₂ kullanılmaya başlandıktan 48 saat sonra etkileri gözükmeye başlar. Vaginal akıntı ilk olarak prulent karakterdedir ardından mukopulent olarak gözükmeye başlar ve bitmeye doğru şeffaflaşır.

Bazı vakalarda ise PGF₂ kullanılmaya başlandıktan sonra ilk 4-5 gün hemorajik akıntı gözükmektedir. PGF₂ enjeksiyonu sonrası ilk 24-48 saat sonrası ultrasonografi ile muayene edildiği zaman uterus çapındaki hızlı düşüş dikkati çekmektedir.

Uterusun boşalması sebebi ile köpeğin genel durumu düzelmeye başlar ve iştah yerine geri gelir (Tainturier ve ark., 1985).

PGF₂'nin etkisi; Feldman ve Nelson 1996 yılında yaptıkları 103 tane dişi köpeğin kullanıldığı araştırmada %93 başarı ve iyileşme elde etmişlerdir. İlk 5 günlük tedaviden sonra üçte ikisi, geri kalanlar ise ikinci bir doz takviyesinden sonra vagşbak akıntı başlanmıştır yani PGF₂ analoglarının (cloprostenol 10 mikrogram/kg) 5 gün boyunca uygulanması vakaların %75'ini çözmüştür. 10 gün sonrasında ikinci bir tedavinin uygulanması tedavinin başarı oranını %90'a çıkarmıştır.

PGF₂'nin etkinliği öncelikle uterus kontraksiyonu indükleme kabiliyetine bağlıdır. Lüteolitik etki ise tedavi edilen köpeklerin %50-80' inde görülmüştür.

PGF₂'nin yan etkileri ise şu şekildedir; PGF2alfa'nın kısa vadedeki etkileri enjeksiyon sonrasında düz kaslara yaptığı etkilerdir ve bu etkiler 1 saat içinde ortaya çıkar. Bu etkiler ise;

Çizelge 1.7. PGF₂'nin yan etkileri (Fieni, 2014).

Hipotermi	1-2 saat içinde gözlemlenir. Vücut ısı 0,75-2 derece düşüş gösterir. Prostglandinlerin tekrar alınması ile de hipotermi durumu tekrar gözükabilir.
Defekasyon	Defakasyon sayısında artma veya diyare gözükabilir.
Salivasyon	Salivasyonda artma gözükabilir ve kusma durumu prostaglandin uygulamalarından sonra sık karşılanan bir durumdur.
Diğer gözüken yan etkiler	Depresyon veya titreme, heyecanma gibi durumlarda prostaglandin uygulamalarından sonra gözükmemektedir.

Yan etkilerin yoğunluğu, prostaglandinin düz kas lifleri üzerindeki etkisini sınırlayan bazı teknikler ve tedbirler ile azaltılabilir. Bu teknikler şöyledir; 1.gün 0,10 mg/ kg, 2.gün 0,20 mg/ kg ve daha sonra 0,25 mg/ kg olarak prostaglandinlerin progresif dozlarının uygulanması (Feldman ve ark., 2004), doğal prostaglandinler yerine 10 mikrogram/ kg dozunda kloprostenol kullanılması, prostaglandin

uygulamasının köpek yemek yemeden önce yapılması ve prostaglandin uygulamasından 15 dakika önce subcutan olarak atropin (0,025 mg/ kg), prifinium (0,1 mg/ kg), metopimazine (0,5 mg/ kg) kullanılması yapılacak önlemler arasındadır.

PGF₂'nın uzun vadeli yan etkileri ise; Medikal tedaviden sonra elde edilen fertilite yaklaşık (%75- 87) arasındadır (Feldman ve ark., 2004). Fakat kistik endometriyal hiperplazinin bulunduğu durumlarda infertilite kalıcı olarak devam eder. Tekrar yavru alma ihtimali yoktur.

Tedaviden sonra tekrar nüks durumu değişkendir. Feldman ve Nelson'a (1986) göre tekrar nüks oranı %5'tir. Memen ve Mickelsen için ise tedavi sonrası 27 ay içinde tekrarlama oranı %70'dir. İki farklı araştırma arasında bu kadar fark olmasının sebebi Feldman ve Nelson tedaviden sonraki ilk östrusta köpekleri çiftleştirmiştir. Bu nedenle tedaviden sonraki ilk östrusta çiftleşme hastalığının tekrarı açısından koruyucu etkiye sahiptir (Niskannen ve ark., 1998).

1.1.5.2.2.2. Antiprogestin

Aglepriston, (RU46534) bir antiprogestindir. Aglepriston progesteron reseptörlerine bağlanarak, progesteronla yarışmalı olarak çalışan bir progesteron antagonistidir. Köpeklerde aglepriston ; gebelik sonlandırma, pyometranın medikal tedavisinde, doğumun başlatılmasında, elektif sezaryan operasyonlarının planlanmasında klinik olarak önemli ve kullanılabilir bir ajandır (Gogny ve ark., 2016).

Endometriyum üzerindeki yüksek progesteron aktivitesinin kesilmesi, aglepriston gibi bir antiprogestin enjekte edilmesi ile indüklenebilir (Blendinger ve ark., 1997).

Aglepriston bir progesteron reseptör antagonistidir. Aglepriston, progesteron ile bağlanmak için rekabete girer ve bu yol ile progesteron konsantrasyonunu azaltır. Aglepristonun, antiprogesteron etkinliği gebelik sonlandırmada ve doğum indüklenmesi durumunda ortaya konulmuştur (Fieni ve ark., 1996). Bu özellik; metritis ve pyometra tedavisinde de kullanılabileceğini düşündürmüştür (Fieni, 2006; Jurka ve ark., 2010; Trasch ve ark., 2003).

Aglepriston gibi progesteron reseptör blöörleri, kapalı serviks pyometra durumlarında kapalı serviks pyometrayı açık serviks pyometraya dönüştürmeye yarar. Aglepriston uterus içi reseptörleri için, progesterona göre üç kat bir hızla bağlanma gösterir ve neredeyse hiçbir yan etki göstermemiştir. Aglepriston, tanıdan sonraki 1. ve 2. Günlerde uygulandığında, servikal açılma için ortalama süre ilk enjeksiyondan 4 ila 48 saat arasında gerçekleşir. Servikal açılma sağlandıktan sonra büyük hacimli prulent eksudat dışarıya atılır ve eksudatın dışarı atılması ile beraber hastada iştah açılmaya ve genel durum toparlanmaya başlar.

Pyometranın medikal tedavisinde prostaglandinlerden ziyade; aglepriston daha çok tavsiye edilir. Bunun sebebi aglepristonun uterotonik etkisi yoktur. Bu sebeple kapalı serviks pyometra durumlarında da güven ile kullanılabilir (Fieni, 2006).

Aglepristonun kullanım protokolü ise şöyledir; Aglepriston, progesteronun etkilerinden uterusu korur. Aglepristonun pyometra tedavisinde kullanımı için 3 farklı protokol vardır. Bunlar;

Çizelge 1.8. Breilkopf ve arkadaşlarının 1997 yılında geliştirdiğı protokol.

1.Gün	12 saat ara ile 5-6 mg/kg SC aglepriston
2.Gün, 3.Gün, 4.Gün	3 mg/kg SC aglepriston
4.Günden Sonra	Her 4 günde 3mg/kg Toplam 16 gün boyunca devam eder.

Çizelge 1.9. Blendinger ve arkadaşlarının geliştirdiği protokol.

1.Gün	12 saat ara ile 6 mg/kg SC aglepriston
2.Gün, 3.Gün, 4.Gün	24 saat ara ile 3 mg/kg aglepriston

Fieni'nin 2006 yılında geliştirdiği:

1, 2, 8. günlerde: 10 mg/ kg subkutan aglepriston uygulaması yapılır, sonra uterus lümeni ultrasonografi ile kontrol edilir eğer hala içerik var ise 15.günde tekrardan 10 mg/ kg subkutan aglepriston enjeksiyonu yapılır.

Aglepriston tedavisi vajinal akıntının bitip, uterus lümeninin çapı normal ölçülere döndüğü zaman bitirilir. Aglepriston ile tedavilerde 15.günde veya 30.günde ilave bir tedavi gerekebilir. Aglepriston uterotonik etkilere sebebiyet vermediğinden ve sonuçların iyileştirilmesi için 3-7. günlerde çok düşük dozda prostaglandinlerin kullanılması önerilir (Kloprestenol 1 mikrogram / kg / subkutan).

Aglepriston tedavilerinde kliniksel gelişim; Klinik olarak metritisli veya açık serviks pyometralı köpekler için, aglepriston enjeksiyonları 2-7 gün boyunca vajinal akıntıda kademeli olarak bir artışa sebebiyet verir. Daha sonra ise vajinal akıntılar prulentden müköze ve müközden seroza doğru değişir ve akıntının miktarı azalır. Aglepriston uygulamasından 2-4 hafta sonra ise vulva bölgesi temizlenmiş gözükmetedir.

Kapalı serviks pyometrada ise; serviksin açılması, genel durumun düzelmesi, vajinal akıntının başlaması ve iştah artması ile süreç devam eder.

Pyometra tedavisinde aglepriston kullanılmasının etkisi ise; 18 adet kapalı serviks pyometra hastası olan köpeğin kullanıldığı bir çalışmada ilk iki aglepriston uygulamasından sonra servikal açılma süresi ortalama 12-25 saat arasında değişiklik göstermektedir. Serviks açılması durumu en kısa 4 saat içinde olmaktadır. Çalışmada kullanılan köpeklerin hepsinde 48 saat içinde serviks açılması şekillenmiştir. 48 saati

aşan olmamıştır. Bu sonuçlar ise kapalı serviks pyometra için tek çözüm yolunun ovariohisterektomi olmadığını ortaya koymaktadır.

Açık ya da kapalı pyometra olan hastalarda aglepristonun tek başına kullanılması ile elde edilen başarı oranı %60 iken, $\text{PGF}_{2\alpha}$ ile birlikte bu başarı %84'e çıkmıştır. Klostrogenol ile birlikte yapılan tedavi ile iyileşme çok daha hızlı olmaktadır.

67 tane tedavi edilen köpekte plazma progesteron oranı 3,18 ng/ ml' nin altına düşmüştür (Fieni ve ark., 2006).

Pyometranın medikal tedavisinde aglepriston kullanımının yan etkileri; Aglepriston, pyometra tedavisinde kullanıldığı zaman çok fazla yan etki oluşturan bir ajan değildir (Fieni ve ark., 2006). Bu sebeple aglepriston genel durumu çok iyi olmayan hastalarda da kullanılabilir. Tedavi sonrası ilk östrusta, pyometra gözlemlenmemiştir. Fakat tedavi sonrası 3-4 yıl içinde pyometra nüksü gerçekleşen hastalar olmuştur. Tekrarlanan nüksleri önlemek için; pyometranın medikal tedavisinde eğer aglepristone tercih ediliyorsa tedaviden sonraki ilk kızgınlıkta köpek çiftleştirilmelidir. Çünkü aglepriston tedavisinden sonra fertilité normal ölçütlerine geri dönebilir ve gebelik pyometradan koruma sağlar (Fieni ve ark., 2014).

1.1.5.2.2.3. Dopamin Agonistleri

Kabergolin, potansiyel bir dopamin agonistidir ve güvenlidir. Lüteolizisin başlaması ve etkili olması için dopamin agonistlerinin prostaglandinler ile birlikte kullanılması önerilir (Onclin ve ark., 1999).

Prostaglandinler korpus luteum üzerinde doğrudan bir etkiye sahipken, dopaminerjik agonistler prolaktin tarafından sağlanan luteotrofik desteği engelleyerek dolaylı olarak etkisini göstermektedir (Okkens ve ark., 1990).

Bu ilaçların kombinasyonu, yan etkileri çok fazla olan PGF2alfa' nın yan etkilerinin azalmasına (daha düşük dozlarda kullanılmasına) yardımcı olmaktadır. Ayrıca prostaglandinler uterus kasılmalarına sebebiyet verir ve uterus içeriğinin dışarı atılmasına katkıda bulunur. Dopamin agonistlerinin kullanım protokolü ise şu şekildedir: 7 gün boyunca; 5 mikrogram/ kg kabergolin/ Galastop/Peros,1 mikrogram/ kg kloprestenol/ Estrumate/Subkutan, Antibiyotik Tedavisi, Sıvı Tedavisi şeklindedir. Eğer tedaviye cevap alınamıyorsa 14.güne kadar tedavi sürdürülür. Antibiyotik olarak ise 12,5 mg/ kg dozda amoksisilin- klavulonat tercih edilir. Tedavi boyunca vücut ağırlığı, vücut sıcaklığı, dehidrasyon, anoreksiya, poliüri, polidipsi ve vulvar akıntı sürekli olarak gözlemlenmelidir. Bunların dışında ise ultrasonografi ile kornu uterilerin çapı düzenli olarak sık sık muayene edilmelidir. Dopamin agonistlerinin pyometranın medikal tedavisinde kullanılması sonucunda elde edilen başarı ve nüks; Açık serviks pyometra teşhisi konan 29 adet köpek ile yapılan bir çalışmada 24 köpek tedaviye cevap vermiştir. Tedaviye cevap vermeyen 5 adet köpeğe ise ovariohisterektomi operasyonu yapılmıştır. 29 adet hastanın sadece 6 tanesinde tekrardan pyometra gelişmiştir. Tedavi sonrası gebelik yalnızca 2 köpekte gözlemlenmiştir (Corrada ve ark., 2006).

1.1.5.2.2.4. Asiklin

Progesteron salgısı, hipotalamik peptid gonodotropin salınım hormonunun (GnRH) salınması ile sağlanır (Concannon, 2009). GnRH'ın peptid analogları, insanda da hayvanlarda da üreme ve endokrin sistemin kontrolü için çeşitli klinik uygulama alanlarında kullanılır (Britten ve ark., 2012).

GnRH antagonistleri, GnRH reseptörlerine bağlanır ve bu yolla endojen GnRH' ın reseptörlere bağlanmasına engel olur. Bu yol ile hipofizer-gonodal aksisi baskı altına alır (Gobello, 2007).

Asiklin; 3.kuşak bir GnRH antagonistidir. Potansiyel ve güvenlidir. Asiklin köpeklerde etkisini çok hızlı bir şekilde gösterir. 3. Kuşak GnRH antagonistleri

beşeri hekimlikte kadınlarda kötü huylu olmayan endometriyozis ve uterus fibroidlerinde kullanılmaktadır (Batista ve ark., 2015). Erkek köpeklerde subkutan asiklin uygulamaları sonucu 9 gün içinde hızlı bir GnRH seviyesinde düşme gözükmiştir. Testesteron seviyelerinde düşüş gözükür. Köpeklerde asiklin' in herhangi bir hematolojik, biyokimyasal, lokal veya sistemik bir yan etkisi gözlemlenmemiştir (Valiente ve ark., 2007).

Köpeklerde gebeliğin ortasında asiklin uygulaması yapıldığı zaman 6 gün içerisinde serum progesteron düzeyi bazal seviyeye inmiştir (1 ng/ml'den daha azdır) ve bu da köpeklerde gebelik sonlandırmada kullanılabilecek bir ajan olduğunu göstermektedir (Valiente ve ark., 2009).

Köpeklerde pyometranın medikal tedavisinde asiklin kullanılmasının protokolü şu şekilde olmaktadır; 7 gün boyunca 330 mikrogram/ kg asiklin ve buna ek olarak 12,5 mg/ kg amoksisilin- klavulanat/ günde 2 kere kullanılır. Pyometranın medikal tedavisinde asiklin kullanılmasının etkisi ise şu şekildedir; Yapılan çalışmada 0. ve 7. günlerde kan numuneleri toplanmıştır ve elektrokimyasal immunoassay yöntemi ile progesteron seviyelerine bakılmıştır. 3, 7 ve 14.günlerde ise köpekler vücut ısısı, dehidrasyon durumu ve vajinal akıntı yönünden düzenli bir şekilde muayene edilmiştir. Çalışmada toplam 4 adet köpek kullanılmıştır. Bunlardan birtanesi kapalı serviks pyometra geri kalan 3 tanesi açık serviks pyometradır. Kapalı serviks pyometra olan hastada acyline uygulaması yapıldıktan 36 saat sonrasında servikal dilatasyon şekillenmiştir. Servikal dilatasyon ardından vulvar akıntı gözlemlenmiştir. Açık serviks pyometra olan diğer 3 köpekten birisi dışında diğer kalan ikisinde de vajinal akıntı yolu ile uterus içeriği dışarı atılmaya başlanmıştır ve ultrasonografi ile yapılan muayenelerde uterus kornularının çaplarının küçüldüğü gözlemlenmiştir. Tedaviye cevap vermeyen tek köpeğe ise ovariohisterektomi yapılmıştır (Batista ve ark., 2015).

1.1.5.3. Prognoz ve Erken Teşhis

Hastalığın erken teşhisi ve uygun tedavi, uygun bir sonuç elde etmek ve hayatta kalma şansını arttırmak için çok önemlidir. Ötenazi vakaları dahil edildiğinde pyometradaki toplam mortalitenin yaklaşık %10 olduğu bildirilmiştir. Cerrahi olarak tedavi edilen hastalarda, %1 kadar düşük bir ölüm oranı kaydedilmiştir. Hastalık genelde orta yaş ve daha üzeri köpeklerde görülmesine rağmen prognozun bu kadar olumlu olması şaşırtıcıdır (Jitpean ve ark., 2014).

1.1.5.4. Mortalite Açısından Açık Serviks ve Kapalı Serviks Sınıflandırılması

Kapalı serviks pyometrada, açık serviks pyometraya kıyasla daha sık görülen sepsis, lökositoz, nötrofili, monositoz bulgusu ve orta ila şiddetli depresif genel duruma sahip olmanın gösterdiği gibi, kapalı serviks pyometralı köpekler, açık serviks pyometralı köpeklere kıyasla hastalıktan daha ciddi şekilde etkilenir. Ayrıca, kapalı serviks pyometrası olan köpeklerde toplam beyaz küre sayısı (WBC), segmentli nötrofiller ve monosit sayıları anlamlı olarak daha yüksektir. Dolayısıyla kapalı serviks pyometra hastalarında mortalite oranı açık serviks pyometraya göre daha yüksektir (Jitpean ve ark., 2017).

1.1.6. Korunma

Yedi yaş yukarısı köpeklerde siklus düzensizlikleri ve üreme organları ile ilgili sorunlar daha sık gözlemlenmektedir. Bu nedenle orta yaş ve yukarısı sağlıklı köpeklerde yavru eğer yavru alınması düşünülmüyorsa, kısırlaştırma hasta sahiplerine tavsiye edilmelidir. 7 yaş ve üstü köpeklerde kısırlaştırma olmadığı durumlarda kistik endometriyal hiperplazi- pyometra kompleks kaçınılmazdır. Köpeklerde östrusun baskılanması veya istenmeyen gebeliklerde implantasyonun önüne geçmek amaçlı kullanılan östrojen ve progesteron kullanılması kistik

endometriyal hiperplazi- pyometra komplekse zemin hazırlar bu sebeple damızlık değeri olmayan ve yavru alınması istenmeyen köpeklerde erken yaşta ovariohisterektomi operasyonun yapılması meme tümörü ve pyometradan koruma sağlar (Johnston ve ark., 2001).

Pyometra oluşumunda mikotoksinlerinde payı olduğu bilinmektedir. Östrojen benzeri aktiviteye sahip olan nonsteroidal mikotoksin olan zearelonon yanlış şekilde depolanan tarım ürünlerinde ve gıda maddelerinde fusariumdan sentezlenmektedir. Zearelonon ovaryum kistlerine ve kistik endometriyal hiperplazinin oluşmasına etki etmektedir bu sebeple köpeklerde beslenme ve kaliteli mama kullanımı fertilité açısından çok önemlidir (Golinski ve ark., 2004).

Hormonal eylemleri bloke etmek veya bakteriyel virölans faktörlerine karşı aşılama, gelecekteki cerrahi olmayan koruyucu alternatifler olabilir ve moleküler belirteçler önemli hormonal faktörlerin ve daha duyarlı bireylerin tanımlanmasında yararlı olabilirler (Krekeler ve ark., 2012).

Pyometra ile ilişkili bakterilerin belirli virölans özelliklerine yönelik bir aşının geliştirilmesi gelecekte koruyucu bir önlem olabilir (Hagman, 2012).

Gelecekte uterus hastalıklarının erken teşhisi için moleküler biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Erken tanı ve erken tedavi iyileşme, tekrardan gebe kalma olasılığını artırır ayrıca komplikasyon gelişme riskini minimuma indirir. Uygun biyobelirteçler duyarlı ve spesifik olmalıdır. Genlerin aktivasyonu ve aktivasyon sonucu ortaya çıkan ürünler ölçülebilir ve bunlar ile ilgili testler geliştirilir ise ıslah çalışmaları bu sonuçlara göre yapılabilir (Hagman, 2017).

Hipotez: Köpeklerde kistik endometriyal hiperplazi-pyometra kompleks henüz etiopatogenezi bilinmeyen, kısırlaştırılmamış dişi köpeklerde görülen, septisemi ile seyreden, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını etkileyen, multisistemik, hastanın hayatını tehdit eden, diöstrus döneminde görülen jinekolojik bir rahatsızlıktır.

Yapılan bu çalışma ile;

Pyometralı dişi köpeklerde pyometranın böbrek fonksiyonlarını bozduğu ve bu nedenle artan kan üre konsantrasyonunun renal doppler ölçümlerini olumsuz etkilediği varsayılmıştır. Böbrek fonksiyon bozukluğu sebebi ile üre, kreatinin, albumin gibi parametreleri etkilenmektedir. Doppler ultrasonografi tekniği kullanılarak direnç indeksi (RI) ve pulsatilite indeksi (PI) gibi hesaplamaları kullanarak vasküler direnç hakkında bilgi sağlanabilir. RI ve PI ölçülerek doppler muayenesinin yapılması böbrek fonksiyon bozukluğunun olduğu durumlarda rehberlik etmesi amacıyla faydalı bir tekniktir. Renal doppler sonuçlarının laboratuvar bulguları ile arasında hastalığın prognoz ve postoperatif sağaltımı açısından bir ilişki olup olmadığı ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bu yüzden pyometralı köpeklerde operasyon öncesi ve operasyon sonrası üre, kreatinin ve albümin değerleri ile böbrek perfüzyonu ölçümleri arasındaki ilişkinin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

Pyometra dişi köpeklerde septisemi ile seyreden bir rahatsızlıktır. Septisemi vücuttaki dolaşım ve damarlaşmayı etkiler. Pyometra primer olarak uterusu etkiler ve uterusdaki damarlaşmayı değiştirir. Dişi köpeklerde uterus perfüzyonu ile ilgili çok fazla bir çalışma yapılmamıştır. Yapılan çalışma ile uterusun vaskülarizasyon karakteristiğini belirlemek ve referans değer aralığı oluşturmak amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

2.1.1. Hayvan Materyali

Bu çalışmada hayvan materyalini Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı kliniğine sahipleri tarafından getirilen, değişik ırk ve yaştan, 10-40 kilogram canlı ağırlıktaki dişi köpekler oluşturmuştur (n=42).

2.1.2. Klinik Muayene Aletleri

2.1.2.1. Ultrasonografi ve Doppler Cihazı

Çalışmada ultrasonografik muayeneler için 2-16 mHz'lik multifrekanslı, 3T prob teknolojisine sahip, linear, mikrokonveks ve sektörel problemleri, B ve M modları, görüntü hafızası, kaydedicisi ve yazıcısı olan real time renkli doppler ultrasonografi cihazı olan (Mindray DC-N3) kullanıldı.

2.1.2.2. Vajinoskop ve Vajinal Sitoloji

Kistik endometriyal hiperplazi-pyometra kompleks şüpheli köpeklerin vajinal muayenesi için köpeğin ırk ve boyutuna uygun olarak tubuler metal spekulum, vajinal sitoloji için steril pamuklu swap, lam ve lamel kullanılmıştır.

2.1.2.3. Mikroskop

Vajinal sitoloji görüntülerinin değerlendirilmesi amacıyla biokuler, 100,40,10,4'lük objektife sahip olan ışık mikroskobu (Olympus CX 21)'dan faydalanılmıştır.

2.1.2.4. Kan Tüpleri

Kan numuneleri tam kan için Etilendiamin tetraasetik asit'lı (E.D.T.A), serum biyokimya için E.D.T.A'sız kan tüplerine (Hematube) alınmıştır.

2.2. Yöntem

2.2.1. Hayvanların Gruplara Ayrılması

Çalışma ve kontrol grubunda toplam 42 hayvan bulunmaktadır. Çalışma grubu olan Grup 1'i kistik endometriyal hiperplazi- pyometra kompleks tanısı konulmuş hayvanlar (n:28) ,Kontrol grubu olan Grup 2'yi ise rutin ovariohisterektomi operasyonunun endike olduğu dişi köpekler oluşturmaktadır (n:14) .

2.2.2. Köpeklerin Kayıtlarının Alınması

Çalışmaya dahil edilecek olan tüm köpeklerin sahiplerinin ismi, adresi, her türlü iletişim bilgisi, köpeklerin isimleri, ırkları, kiloları öğrenilip hastane bilgi kayıt sistemine ve tez için oluşturulacak olan kayıt defterine kayıt edilmiştir.

2.2.3. Anamnez Bilgisi

Çalışmada kullanılacak olan köpeklerden detaylı anamnez bilgisi alınmıştır.

Anamnezde;

- Yaş
- Aşılarının tam olup olmadığı
- Geçmişinde herhangi bir hastalık olup olmadığı
- İştah durumu
- Kusma, ishal varlığı
- Son proöstrus zamanı
- Vajinal akıntı varlığı , var ise vajinal akıntının karakteri
- Reprodüktif Geçmiş
- Östrus baskılama veya uyarımı için her hangi bir hormon uygulamasının yapıp yapılmadığı
- Poliüri, polidipsi varlığı

Sorulmuştur ve cevaplar kayıt altına alınmıştır (Pretzer, 2008).

2.2.4. Klinik Muayene

Hem çalışma grubu hem de kontrol grubu için detaylı klinik muayene yapılmıştır. Yapılan klinik muayenede;

- Vücut ısısı
- Dehidrasyon derecesi
- Solunum sayısı
- Kalp atımı
- Mukoz membranın durumu
- Kapiller dolum zamanına bakılacak ve kayıt altına alınmıştır (Crane ,2014).

2.2.5. Vajinoskopik Muayene

Feldman'ın (1986) yöntemine göre vajinoskopik muayenede, vajinoskop ile akıntının orjini belirlenmiştir. Vajinal akıntının karakteri (hemorajik, seröz, prulent, mukoprulent) kaydedilmiştir.

2.2.6. Vajinal Smear

Hem çalışma hem de kontrol grubundan vajinal smear örnekleri alınırken vulvaya spekulum takılıp vajina açılmıştır, serum fizyolojik ile nemlendirilmiş bir swap vajinanın anterior kısmından dorsal duvara cranio-caudal yönde sürtmek

suretiyle smear örnekleri alınmıştır (Concannon ve ark., 2009). Alınan vajinal smear örnekleri papanicolaue boyama yöntemi ile boyanmış ve mikroskop ile incelenmiştir.

2.2.7. Ultrasonografik Muayene

Çalışmaya alınacak olan köpeklerin tanısı Bigliardi ve arkadaşlarının (2004) tanımladığı yöntemle göre konulmuştur. Buna göre muayene masasına dorso-ventral şekilde yatırılıp abdomen bölgesindeki tüyler traş edilmiştir. Görüntü kalitesinin artırılması için içeriğinde carbomer, trietanolamin, su, monopropilenglikol olan ultrasonografi jeli kullanılmıştır. Muayene esnasında 5-7,5 mHz'lik mikrokonveks prob kullanılmıştır. İdrar kesesinin dorso-kraniyelinde uterus belirlenir.

Uterusta;

- Her iki kornu uterinin çapı

- Endometriyum kalınlığı

- Lümen içeriği ve karakterine bakılarak pyometra tanısı konulan dişi köpekler kayıt altına alınmıştır.

2.2.8. Doppler Ultrasonografi Muayenesi

Renkli doppler cihazı ile hem çalışma hem de kontrol grubunun operasyon öncesi böbrek ve uterus doppler muayenesi yapılmıştır. Operasyon sonrası 7. Günde her iki gruba da tekrar renal doppler muayenesi yapılmıştır.

2.2.8.1. Renal Doppler Muayenesi

Tüm köpeklerde doppler muayenesinde *Arteria Renalis*, *Arteria Interlobaris*, *Arcuate Arterlerin* ölçümlerinin yapılabilmesi için 9,10,11 ve 12. inrerkostal aralıklar traş edilip temizlenmiştir ve ultrason jeli kullanıldıktan sonra hasta sırayla sağ ve sol lateral şekilde muayene masasına yatırılmıştır. Öncelikle mikrokonveks 5 mHz'lik prob ile ultrasonografik muayene yapılmıştır. B mode ultrason ile L1-L4 bel omurları hizasında ovaryumun tam önündeki böbrek bulunduktan sonra doppler muayenesine geçilmiştir (Bigliardi ve ark., 2011) . Doppler muayenesinde vasküler prob kullanılmıştır. Doppler muayenesinde pulsatilite indeksi (PI) ve direnç indeksi (RI) değerleri ölçülmüş ve kaydedilmiştir.

2.2.8.2. Uterus Doppler Muayenesi

Tüm köpeklerde doppler muayenesinde her iki kornu uterideki *arteria uterina* ve *vena uterinanın* değerlendirilmesi için öncelikle 7,5 mHz'lik mikrokonveks prob ile idrar kesesinin dorsokranieline uterus belirlenmiştir sonrasında renkli doppler modu açılıp vasküler proba geçilecektir. Pik sistolik akım hızı (PSV), end diastolik volüm (EDV) ve direnç indeksi (RI) değerlerine ölçülmüş ve kaydedilmiştir (Batista ve ark., 2016).

2.2.8.3. Kan Örneklerinin Alınması ve Analizi

Hem çalışma hem de kontrol grubundaki köpeklerden operasyon öncesi tam kan ve serum biyokimya (üre, kreatinin, albümin) için steril bir şekilde kan numunesi alınmıştır ayrıca operasyon sonrası 7.günde çalışmaya dahil edilen tüm köpeklerden üre, kreatinin, albümin için tekrardan kan alınmıştır. Alınan kanlar analiz için Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Merkez Tanı laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

2.3. İstatistiksel Analiz

Elde edilen tüm değişkenler önemlilik testlerine geçilmeden önce parametrik test varsayımlarından normallik yönünden Kolmogorov Smirnov testi, varyansların homojenliği yönünden ise Levene testi ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler “Aritmetik Ortalama $\pm$ Std.hata” şeklinde gösterildi. Uterus, böbrek ve kan parametrelerin grup, zaman (Pre-op ve post-op) ve bunların etkileşimlerinin etkisi karma modeller kullanılarak analiz edildi. Modele, çalışmaya alınan hayvanlar rastgele etkiler; grup, zaman ve bunları etkileşimleri sabit etkiler olarak dahil edildi. Etkileşim teriminin anlamlı bulunduğu durumlar için Bonferroni düzeltmeli basit etki analizi uygulandı. Tüm istatistiksel analizler minimum %5 hata payı ile incelendi. Tüm analizler Stata 12/MP4 (Lisans No: 50120500264) istatistik paket programı aracılığı ile gerçekleştirildi.

3. BULGULAR

3.1. Tanımlayıcı Veriler

Pyometranın kan değerleri ve böbrek-uterus doppler ultrasonografi bulguları üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmada; Anamnez, klinik, laboratuvar ve ultrasonografik muayene bulguları sonucunda pyometra tanısı konulmuş (n: 28) ve rutin olarak ovariohisterektomi için kliniğe getirilen (n:14) köpeğe ait anamnez ve klinik bulgular, operasyon öncesi ve operasyon sonrası doppler ultrasonografi değerleri, hematolojik ve biyokimyasal parametreleri metin, çizelgeler ve şekiller ile bulguların klinik akışına uygun olarak sunuldu.

Çalışmaya dahil edilen pyometralı köpeklerin yaş ortalaması 9.1 iken kontrol grubunu oluşturan hayvanların yaş ortalaması 3 olarak belirlendi ayrıca çalışma grubunu oluşturan hayvanların ırkları Çizelge 3.1’de sunuldu.

Çizelge 3.1. Çalışmada kullanılan köpeklerin ırkları.

	IRK
Çalışma Grubu (n:28)	Golden Retriever (n:8) Pekingese (n:2) Terrier (n:7) Rottweiler (n:2) Cocker Spaniel (n:3) Dogo Argentino (n:1) Chow Chow (n:1) Sibirya Kurdu (n:1) Melez (n:3)
Kontrol Grubu (n:14)	Pekingese (n:1) Chow Chow (n:1) Dogo Argentino (n:1) Terrier (n:1) Alman Kurdu (n:1) Labrador Retriever (n:2) Melez (n:3) English Pointer (n:1) Golden Retriever (n:1) Cavalier King Charles Spaniel (n:1) Cocker Spaniel (n:1)

3.2. Klinik Muayene Bulguları

Çalışmada nitel ve nicel ölçümleri gerçekleştirilen klinik muayene verileri Çizelge 3.2 ve Çizelge 3.3'te sunuldu. Çalışma grubunda kontrol grubuna kıyasla vücut ısısı ve dehidrasyon derecesi parametrelerinin daha yüksek, kalp atım sayısının ise daha düşük olduğu gözlemlendi.

Çizelge 3.2. Çalışma grubu hastalarının klinik bulguları.

Çalışma Grubu	Vücut Isısı	Dehidrasyon Derecesi	Solunum Sayısı	Kalp Atım Sayısı	Mukoz Membranların Durumu
1	38,7	Dehidrasyon Yok	37	67	Normal
2	39,9	%8	29	91	Anemik
3	39,4	%8	35	56	Anemik
4	39,1	Dehidrasyon Yok	45	58	Normal
5	40,1	%5	41	121	Kuru Mukoz Membranlar
6	39,9	%5	55	111	Kuru Mukoz Membranlar
7	37,5	%8	28	56	Anemik
8	38,4	Dehidrasyon Yok	22	62	Anemik
9	35,9	Dehidrasyon Yok	19	68	Kuru Mukoz Membranlar
10	39,9	Dehidrasyon Yok	27	45	Normal
11	39,4	<%5	22	105	Normal
12	39,6	%10	29	67	Anemik
13	39,2	Dehidrasyon Yok	45	120	Anemik
14	39,5	Dehidrasyon Yok	37	78	Kuru Mukoz Membranlar
15	38,2	Dehidrasyon Yok	39	92	Kuru Mukoz Membranlar
16	38,9	<%5	41	125	Normal
17	40,0	%8	19	89	Anemik
18	39,9	%6	21	69	Normal
19	39,8	Dehidrasyon Yok	25	71	Anemik
20	41,1	Dehidrasyon Yok	28	113	Normal
21	37,2	Dehidrasyon Yok	37	127	Normal
22	39,6	%6	32	51	Normal

Çizelge 3.2. Çalışma grubu hastalarının klinik bulguları (devam).

Çalışma Grubu	Vücut Isısı	Dehidrasyon Derecesi	Solunum Sayısı	Kalp Atım Sayısı	Mukoz Membranların Durumu
23	40,4	<%5	27	66	Kuru Mukoz Membranlar
24	37,8	Dehidrasyon Yok	22	135	Kuru Mukoz Membranlar
25	38,8	Dehidrasyon Yok	14	152	Anemik
26	40,2	%8	32	98	Anemik
27	39,8	%5	29	110	Kuru Mukoz Membranlar
28	35,2	Dehidrasyon Yok	31	121	Normal

Çizelge 3.3. Kontrol grubu hastalarının klinik bulguları.

Kontrol Grubu	Vücut Isısı	Dehidrasyon Derecesi	Solunum Sayısı(dk'da)	Kalp Atım Sayısı	Mukoz Membranların Durumu
1	37,8	Dehidrasyon Yok	16	112	Normal
2	37,4	Dehidrasyon Yok	21	109	Normal
3	39,1	Dehidrasyon Yok	34	81	Normal
4	39,0	Dehidrasyon Yok	32	137	Normal
5	38,9	Dehidrasyon Yok	18	141	Normal
6	37,6	Dehidrasyon Yok	14	76	Anemik
7	37,9	Dehidrasyon Yok	22	69	Normal
8	37,2	Dehidrasyon Yok	27	132	Normal
9	36,9	Dehidrasyon Yok	19	143	Normal
10	37,9	Dehidrasyon Yok	25	87	Normal
11	37,2	Dehidrasyon Yok	18	91	Normal
12	39,1	Dehidrasyon Yok	26	103	Normal
13	36,9	Dehidrasyon Yok	21	99	Normal
14	39,4	Dehidrasyon Yok	19	115	Normal

3.2.1. Vaginoskopik Muayene Bulguları

Kontrol grubunu oluşturan köpeklerin vaginoskopik muayenesinde herhangi bir patoloji düşündürecek akıntı tespit edilmedi. Bu grubu oluşturan köpeklerde vaginal muayenede anöstrus bulguları olarak vulvada ve vajinada herhangi bir değişiklik gözlemlenmedi.

Pyometralı köpeklerin 11 tanesinde herhangi bir servikal kökenli akıntı gözlenmez iken (kapalı serviks) 17 tanesinde Çizelge 3.3'te sunulan karakterde vaginal akıntı gözlemlendi.

Çizelge 3.4. Çalışma grubundaki açık serviks pyometra hastaların vaginal akıntı karakteristiği.

Olgu Numarası	Hemorajik	Seröz	Purulent	Mukopurulent
1	-	-	+	-
2	+	-	-	-
3	+	-	-	-
4	-	+	-	-
5	-	-	+	-
6	-	+	-	-
7	-	-	+	-
8	-	-	+	-
9	-	-	-	+
10	-	-	+	-
11	-	+	-	-
12	-	-	-	+
13	-	-	+	-
14	+	-	-	-
15	-	+	-	-
16	-	-	+	-
17	-	-	+	-

3.2.2. Vajinal Smear Bulguları

Pyometralı köpeklerin tamamında vajinal smear örneklerinde diöstrus dönemi ile karakterize nötrofil lökosit, küçük ve büyük intermediyer hücreler ve eser miktarda parabazal hücreler gözlemlendi. Kontrol grubundaki köpeklerin ise tamamı anöstrus dönemindeydi. Vajinal smearlerinde nonkornifiye epitel hücreler ve eser miktarda polimorf nükleer lökosit gözlemlendi.

3.2.3. Ultrasonografi Bulguları

Çalışma gruplarını oluşturan hayvanların kornu çapı, endometriyum kalınlığı ölçülmüştür. Pyometralı köpeklerde kontrol grubuna kıyasla kornu çapı açısından istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır. Pyometralı köpeklerde ortalama kornu çapı 3,2x3,0 iken kontrol grubundaki hastaların kornu çapı ortalama 0,7 x 0,9'dur. Pyometralı köpekler kendi aralarında kıyaslandığında ise açık serviks köpeklerin kornu çapları kapalı serviksli köpeklere kıyasla daha küçüktü ($p < 0,05$).

3.2.4. Doppler Bulguları

3.2.4.1. Uterus Ait Doppler Bulguları

Pyometralı ve kontrol grubunu oluşturan hayvanlarda PSV, EDV ve RI değerleri ölçüldü. PSV değerinin kontrol grubundaki hayvanlara oranla daha düşük düzeyde olduğu; EDV değerinin her iki grupta benzer düzeyde bulunduğu, RI değeri ise kontrol grubundaki hayvanlarda istatistiksel olarak daha yüksek seviyede belirlendi. Açık serviks ve kapalı serviks pyometraya sahip köpeklerle kontrol grubu kıyaslandığında açık ve kapalı serviksli köpeklerde PSV değerinin benzer olduğu gözlemlendi. EDV değeri ise gruplar arasında benzerdi. RI değerinin açık serviks pyometraya sahip köpeklerde gerek kapalı serviks pyometralı köpekler gerekse kontrol grubuna kıyasla daha düşük seviyedeydi (Çizelge 3.6 ve Çizelge 3.7).

Çizelge 3.5. Çalışma ve Kontrol Grubunun PSV, EDV ve RI değerlerinin istatistiksel analizi.

Parametre	Grup	N	Arit. Ort.	Std. Sapma	Std. Hata	Medyan	Minimum	Maksimum	P
PSV	Hasta	28	38,75	14,61	2,76	35,2	20,78	83,6	<0,001
	Kontrol	14	57,21	14,65	3,92	51,15	30,6	81,2	
EDV	Hasta	28	18,5	4,43	0,84	17,87	11,4	38,51	0,215
	Kontrol	14	16,95	1,63	0,44	16,59	14,9	19,8	
RI	Hasta	28	0,54	0,12	0,02	0,54	0,34	0,78	0,003
	Kontrol	14	0,68	0,15	0,04	0,71	0,41	0,88	

Çizelge 3.6. Çalışma ve kontrol grubunun açık serviks ve kapalı serviks pyometraya göre PSV, EDV ve RI değerleri.

Parametre	Grup	N	Arit. Ort.	Std. Sapma	Std. Hata	Medyan	Minimum	Maksimum	P	Harf
PSV	Açık serviks	17	38,69	14,39	3,49	35,20	22,80	83,60	0,002	b
	Kapalı serviks	11	38,84	15,66	4,72	35,20	20,78	79,85		b
	Kontrol	14	57,21	14,65	3,92	51,15	30,60	81,20		a
EDV	Açık serviks	17	19,42	5,27	1,28	18,40	14,26	38,51	0,129	
	Kapalı serviks	11	17,09	2,22	0,67	17,85	11,40	19,67		
	Kontrol	14	16,95	1,63	0,44	16,59	14,90	19,80		
RI	Açık serviks	17	0,49	0,09	0,02	0,50	0,34	0,71	<0,001	b
	Kapalı serviks	11	0,62	0,12	0,04	0,62	0,34	0,78		a
	Kontrol	14	0,68	0,15	0,04	0,71	0,41	0,88		a

a, b, Aynı satırda farklı harfler taşıyan aynı grubun ortalama değerleri arasındaki farklılık önemlidir (P<0,05).

Std sapma: Standart Sapma, Std Hata: Standart Hata

3.2.4.2. Böbreğe Ait Doppler Bulguları

Köpeklerde operasyon öncesinde ve postoperatif 7. günde gerçekleştirilen PI ve RI değerlerini ölçmek amacıyla gerçekleştirilen doppler ultrasonografi yapıldı. Kontrol grubunu oluşturan köpeklerde PI değerinin sayısal olarak düşük olmasına rağmen pyometralı köpeklere kıyasla gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı. RI değerinin pyometralı köpeklerde kontrol grubuna kıyasla preoperatif dönemde daha yüksek olduğu ve postoperatif süreçte anlamlı bir düşüş gösterdiği belirlendi. Kontrol grubunda ise preoperatif ve postoperatif süreçte RI değeri gruplar arasında benzerdi ($p>0,05$; Çizelge 3.8).

Çizelge 3.7. Çalışma ve Kontrol Grubunun PI ve RI değerlerinin istatistiksel analizi.

Parametre	Grup	Zaman		Marjinal Ortalamalar	P		
		Pre-Op	Post-Op		Grup	Zaman	G*Z
PI	Hasta	1,02 ± 0,12	0,71 ± 0,06	0,87 ± 0,07 ^A	0,013	0,036	0,189
	Kontrol	0,55 ± 0,10	0,49 ± 0,06	0,52 ± 0,05 ^B			
Marjinal Ortalamalar		0,86 ± 0,09 ^a	0,63 ± 0,04 ^b				
RI	Hasta	0,57 ± 0,04 ^A	0,46 ± 0,03 ^b	0,51 ± 0,03	0,064	0,305	0,049
	Kontrol	0,39 ± 0,07 ^B	0,42 ± 0,07	0,40 ± 0,05			
Marjinal Ortalamalar		0,51 ± 0,04	0,44 ± 0,03				

a, b, Aynı satırda farklı harfler taşıyan aynı grubun ortalama değerleri arasındaki farklılık önemlidir ($P<0,05$).

A, B, Aynı satırda farklı harfler taşıyan aynı grubun ortalama değerleri arasındaki farklılık önemlidir ($p<0,05$).

3.3. Tam Kan ve Serum Biyokimya Parametreleri

Eritrosit, hemoglobin ve hematokrit düzeyleri pyometra ve kontrol gruplarında preoperatif ve postoperatif süreçte benzerdi.

Pyometralı köpeklerde beklendiği üzere preoperatif süreçte Beyaz kan hücresi (WBC) konsantrasyonunun kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı. Bu değer postoperatif süreçte anlamlı bir düşüş yaşadığı belirlendi.

Lenfosit ,monosit ,nötrofil konsantrasyonlarının kontrol grubunda preoperatif süreçte istatistiksel olarak daha düşük düzeyde olduğu gözlemlendi. Lenfosit, monosit, nötrofil konsantrasyonlarının kontrol grubundaki köpeklerde zaman içerisinde seyrini koruduğu saptandı. Pyometralı köpeklerde ise lenfosit, monosit, nötrofil düzeylerinin zaman içerisinde anlamlı bir düşüş yaşadığı belirlendi (Çizelge 3.9).

Pyometralı köpekler kendi aralarında (açık ve kapalı) ve kontrol grubuyla kıyaslandığında WBC konsantrasyonunun preoperatif süreçte açık ve kapalı serviks pyometralı köpeklerde benzer olduğu gözlemlendi. Lenfosit düzeyinin kapalı serviksli köpeklerde açık serviksli ve kontrol grubundaki köpeklere kıyasla preoperatif süreçte daha yüksek olduğu saptandı. Monosit konsantrasyonunun kontrol grubuna göre kapalı serviksli köpeklerde preoperatif süreçte daha yüksek olduğu ancak bu değer açık serviksli köpeklerle benzer olduğu saptandı (Çizelge 3.10).

Çizelge 3.8. Bazı tam kan değerlerinin istatistiksel analizi.

Parametre	Grup	Zaman		Marjinal Ortalamalar	Grup	P Zaman	G*Z
WBC	Hasta	42,08 ± 5,53 ^{a, A}	14,53 ± 1,17 ^b	28,81 ± 3,46	0,002	<0,001	0,001
	Kontrol	12,66 ± 0,51 ^B	9,45 ± 1,37	11,06 ± 0,78			
Marjinal Ortalamalar		32,27 ± 4,26	12,75 ± 0,97				
LYM	Hasta	3,96 ± 0,72 ^{a, A}	2,06 ± 0,20 ^b	3,04 ± 0,40	0,013	0,095	0,048
	Kontrol	1,44 ± 0,06 ^B	1,59 ± 0,12	1,52 ± 0,07			
Marjinal Ortalamalar		3,12 ± 0,51	1,89 ± 0,14				
MONO	Hasta	1,93 ± 0,32 ^{a, A}	0,81 ± 0,07 ^b	1,39 ± 0,19	0,145	0,028	0,014
	Kontrol	0,97 ± 0,09 ^B	1,04 ± 0,09	1,01 ± 0,06			
Marjinal Ortalamalar		1,61 ± 0,23	0,89 ± 0,06				
NEUT	Hasta	34,09 ± 5,23 ^{a, A}	10,12 ± 0,73 ^b	22,55 ± 3,17	0,001	0,003	0,009
	Kontrol	6,15 ± 0,83 ^B	4,36 ± 0,33	5,26 ± 0,47			
Marjinal Ortalamalar		24,78 ± 4,04	8,10 ± 0,65				
RBC	Hasta	5,81 ± 0,13	5,97 ± 0,26	5,89 ± 0,14	0,855	0,153	0,39
	Kontrol	5,62 ± 0,28	6,26 ± 0,50	5,94 ± 0,29			
Marjinal Ortalamalar		5,75 ± 0,13	6,07 ± 0,24				
HGB	Hasta	14,00 ± 0,39	13,90 ± 0,54	13,95 ± 0,33	0,194	0,492	0,585
	Kontrol	15,23 ± 0,60	14,41 ± 1,28	14,82 ± 0,70			
Marjinal Ortalamalar		14,41 ± 0,34	14,08 ± 0,56				
HCT	Hasta	35,22 ± 1,00	34,26 ± 1,97	34,76 ± 1,07 ^B	<0,001	0,609	0,983
	Kontrol	47,21 ± 1,71	46,32 ± 2,53	46,77 ± 1,50 ^A			
Marjinal Ortalamalar		39,22 ± 1,23	38,48 ± 1,79				

a, b, Aynı satırda farklı harfler taşıyan aynı grubun ortalama değerleri arasındaki farklılık önemlidir (P<0,05).

A, B, Aynı satırda farklı harfler taşıyan aynı grubun ortalama değerleri arasındaki farklılık önemlidir (p<0,05).

Çizelge 3.9. Bazı tam kan parametrelerinin açık ve kapalı serviks pyometraya göre değerlendirilmesi

	Grup	Zaman		Marjinal Ortalamalar	Grup	P Zaman	G*Z
WBC	Açık serviks	36,95 ± 8,40 ^{a,A}	12,76 ± 0,94 ^b	25,61 ± 4,92	0,009	<0,001	<0,001
	Kapalı serviks	49,99 ± 5,05 ^{a,A}	16,94 ± 2,32 ^b	33,46 ± 4,51			
	Kontrol	12,66 ± 0,51 ^B	9,45 ± 1,37	11,06 ± 0,78			
Marjinal Ortalamalar		32,27 ± 4,26	12,75 ± 0,97				
LYM	Açık serviks	3,06 ± 0,75 ^B	1,98 ± 0,19	2,56 ± 0,42	0,017	0,006	0,013
	Kapalı serviks	5,34 ± 1,37 ^{a,A}	2,15 ± 0,39 ^b	3,75 ± 0,78			
	Kontrol	1,44 ± 0,06 ^B	1,59 ± 0,12	1,52 ± 0,07			
Marjinal Ortalamalar		3,12 ± 0,51	1,89 ± 0,14				
MONO	Açık serviks	1,57 ± 0,35 ^{AB}	0,81 ± 0,09	1,22 ± 0,20	0,167	0,001	0,006
	Kapalı serviks	2,48 ± 0,60 ^{a,A}	0,80 ± 0,11 ^b	1,64 ± 0,35			
	Kontrol	0,97 ± 0,09 ^B	1,04 ± 0,09	1,01 ± 0,06			
Marjinal Ortalamalar		1,61 ± 0,23	0,89 ± 0,06				
NEUT	Açık serviks	30,16 ± 7,07	9,83 ± 0,79	20,63 ± 4,14 ^A	0,033	0,01	0,08
	Kapalı serviks	40,17 ± 7,64	10,51 ± 1,39	25,34 ± 4,98 ^A			
	Kontrol	6,15 ± 0,83	4,36 ± 0,33	5,26 ± 0,47 ^B			
Marjinal Ortalamalar		24,78 ± 4,04 ^a	8,10 ± 0,65 ^b				
RBC	Açık serviks	5,86 ± 0,18	5,71 ± 0,33	5,79 ± 0,18	0,735	0,174	0,359
	Kapalı serviks	5,73 ± 0,18	6,33 ± 0,40	6,03 ± 0,23			
	Kontrol	5,62 ± 0,28	6,26 ± 0,50	5,94 ± 0,29			
Marjinal Ortalamalar		5,75 ± 0,13	6,07 ± 0,24				
HGB	Açık serviks	13,99 ± 0,56	14,08 ± 0,88	14,03 ± 0,50	0,416	0,573	0,824
	Kapalı serviks	14,01 ± 0,52	13,65 ± 0,46	13,83 ± 0,34			
	Kontrol	15,23 ± 0,60	14,41 ± 1,28	14,82 ± 0,70			
Marjinal Ortalamalar		14,41 ± 0,34	14,08 ± 0,56				
HCT	Açık serviks	36,52 ± 1,41	35,28 ± 3,01	35,94 ± 1,57 ^B	<0,001	0,63	0,979
	Kapalı serviks	33,22 ± 1,11	32,86 ± 2,30	33,04 ± 1,25 ^B			
	Kontrol	47,21 ± 1,71	46,32 ± 2,53	46,77 ± 1,50 ^A			
Marjinal Ortalamalar		39,22 ± 1,23	38,48 ± 1,79				

a, b, Aynı satırda farklı harfler taşıyan aynı grubun ortalama değerleri arasındaki farklılık önemlidir (P<0,05).

A, B, Aynısattırda farklı harfler taşıyan aynı grubun ortalama değerleri arasındaki farklılık önemlidir (p<0,05).

Pyometralı köpeklerde kan serum üre konsantrasyonunun preoperatif süreçte kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlendi. Bu grupta üre konsantrasyonunun postoperatif süreçte anlamlı bir düşüş yaşadığı belirlendi. Her ne kadar postoperatif serum üre konsantrasyonu pyometralı köpeklerde sayısal olarak yüksek belirlense de kontrol grubuyla arasında istatistiksel bir farklılık saptanmadı. Kreatinin konsantrasyonu ise pyometralı köpeklerde daha yüksek olmasına rağmen preoperatif ve postoperatif süreçte kontrol grubuna kıyasla benzerdi. (çizelge 3.10) Preoperatif ve postoperatif süreç dikkate alınmaksızın değerlendirme yapıldığında albumin konsantrasyonunun daha düşük olduğu gözlemlendi. Çalışmaya dahil edilen gruplar önemsenmediğinde ise preoperatif örnekleme zamanına kıyasla postoperatif süreçte albumin konsantrasyonunun daha yüksek olduğu gözlemlendi (Çizelge 3.11).

Çizelge 3.10. Çalışma ve Kontrol gruplarında üre ve kreatinin değerlerinin istatistiksel analizi.

Parametre	Grup	Zaman		Marjinal Ortalamalar	P		
		Pre-Op	Post-Op		Grup	Zaman	G*Z
Üre	Hasta	89,36 ± 21,42 ^{a, A}	36,11 ± 4,29 ^b	63,72 ± 11,78	0,035	0,021	0,021
	Kontrol	14,11 ± 1,54 ^B	14,10 ± 1,61	14,11 ± 1,09			
	Marjinal Ortalamalar	64,28 ± 15,24	28,40 ± 3,29				
Kreatinin	Hasta	2,17 ± 0,53	1,09 ± 0,14	1,65 ± 0,29	0,075	0,136	0,166
	Kontrol	0,76 ± 0,08	0,74 ± 0,06	0,75 ± 0,05			
	Marjinal Ortalamalar	1,70 ± 0,36	0,97 ± 0,10				

Çizelge 3.11. Çalışma ve Kontrol gruplarındaki albumin değerlerinin istatistiksel analizi.

Parametre	Grup	Zaman		Marjinal Ortalamalar	P		
		Pre-Op	Post-Op		Grup	Zaman	G*Z
Albumin	Hasta	2,26 ± 0,12	2,92 ± 0,12	2,57 ± 0,10 ^B	0,001	<0,001	0,474
	Kontrol	2,89 ± 0,17	3,35 ± 0,16	3,12 ± 0,12 ^A			
	Marjinal Ortalamalar	2,47 ± 0,11 ^b	3,07 ± 0,10 ^a				

a, b, Aynı satırda farklı harfler taşıyan farklı grubun ortalama değerleri arasındaki farklılık önemlidir (P<0,05).
A, B, Aynı satırda farklı harfler taşıyan aynı grubun ortalama değerleri arasındaki farklılık önemlidir (p<0,05).

4. TARTIŞMA

Köpeklerde kistik endometriyal hiperplazi pyometra kompleks hala etiyopatogenezi henüz ortaya konmamış bir hastalıktır. Pyometralı köpeklerde uterus perfüzyonu için referans aralık oluşturacak kadar çok çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Batista ve ark., 2016). Pyometra hastalarında renal doppler üzerine bir takım araştırmalar gerçekleştirilmiştir ancak yapılan çalışmalar hastalığın erken tanısını saptamaya yöneliktir (Koenhems ve ark., 2016). Renal doppler sonuçlarının laboratuvar bulguları ile arasında hastalığın prognoz ve postoperatif sağaltımı açısından bir ilişki olup olmadığı ile ilgili literatürde herhangi bir veri bulunmamaktadır. Mevcut çalışmada pyometralı köpeklerle sağlıklı köpeklerde preoperatif süreçte uterus ve renal doppler bulguları ile postoperatif renal doppler bulgularının değerlendirilmesi ve pyometralı köpeklerde uterus kan akım karakteristiği hakkında referans aralık oluşturulması amaçlandı.

4.1. Yaş ve Irk

Birçok çalışma, doğum yapmamış dişi köpeklerde ve 4 yaşından büyük dişi köpeklerde pyometra insidansının arttığını göstermektedir (Smith, 2006). Çalışma grubunu oluşturan köpeklerin yaşları da bu çalışmaları desteklemektedir. İlerleyen yaş ve tekrarlayan östrus siklusları sebebiyle uterusun steroid hormonlara maruziyeti artmaktadır ve bu pyometranın geriatrik dönem hastalığı olmasını açıklar.

Golden Retriever, Minyatür Schnauzer, Irish Teriyer, Saint Bernard, Airedale Terrier, Cavalier King Charles Spaniel, Rough Collie, Rottweiler ve Bernese Dağ Köpekleri dahil olmak üzere bazı ırklarda pyometra insidensi çok daha yüksek gözlenir (Dow, 1957). Çalışma grubunu oluşturan 28 köpeğin 8 tanesi golden retriever olup 7 tanesi ise teriyerdir. Çalışma grubuna dahil olan hayvan materyali literatür bilgiyi desteklemektedir.

4.2. Klinik Muayene Bulguları

Köpeklerde pyometranın klinik belirtileri öncelikle serviksin açık olup olmamasına bağlıdır. Açık serviks pyometralı köpeklerde en sık görülen klinik bulgu kötü kokulu, purulent, seröz, hemorajik veya mukoprulent vajinal akıntıdır (Renton ve ark., 1993; Feldman, 2004). Açık serviks pyometralı dişi köpekler, genellikle kapalı serviksli pyometralı köpeklere göre sistemik olarak daha az klinik belirti gösterir ve hastalığın seyrinin erken dönemlerinde, etkilenen dişi köpekler vajinal akıntı dışında hiçbir klinik belirti göstermeyebilir (Hardy ve ark., 1974). Ek klinik bulgular ise uyuşukluk, depresyon, anoreksi, poliüri, polidipsi, kusma ve diyaredir (Wheaton ve ark., 1989).

Buna karşılık, kapalı serviks pyometralı dişi köpekler, klinik olarak depresyon, uyuşukluk, poliüri, polidipsi, kusma, ishal ve karında şişkinliğin belirgin klinik belirtileriyle birlikte genellikle genel durumları kötüdür. Etkilenen köpekler genellikle dehidredir ve septisemik ya da toksemik şok şekillenir. Pyometralı köpeklerde ateş olabilir, ancak toksemisi olanlar da hipotermi de gözlenebilir (Pretzer, 2008). Çalışma grubundaki köpeklerde vücut ısısı kontrol grubuna göre daha yüksek çıkmıştır ve çalışma grubundaki hastalarda dehidrasyon gözlemlenmiştir. Mevcut veriler literatür bilgiyi desteklemektedir. Buna karşın çalışma grubundaki hastaların hiçbirinde kusma ve diyare gözlemlenmemiştir. Bu bulgular literatür bilgiyi desteklememektedir.

4.3. Vajinoskopik Muayene Bulguları

Kistik endometriyal hiperplazi-pyometra kompleks klinik olarak açık serviks pyometra ve kapalı serviks pyometra olarak vajinal akıntının varlığına göre ikiye ayrılır. Vaginoskop ile vulvadan gelen akıntının kaynağı belirlenerek vaginal tümörler veya üriner sistem enfeksiyonları ayırt edilmektedir. Serviksin açık olduğu olgularda, vaginal kanalda kanlı, purulent, mukoprulent veya sangüinopurulent

karakterde akıntı görülmektedir (Demirel, 2011). Mevcut çalışmanın verileri de bu bulguları desteklemektedir.

4.4. Vajinal Smear Bulguları

Kistik endometriyal hiperplazi-pyometra kompleks bir diöstrus dönemi hastalığıdır. Östrus sırasında progesterona tekrar tekrar ve kronik maruziyet, endometriyal büyümeyi ve glandüler sekresyonları artırır, takip eden dönem olan diöstrusta bakterilerin büyümesi ve tutunması için uygun bir ortam oluşur (Emanuelli ve ark., 2012).

Yapılan bir çalışmada dişi köpeklerde endometriyal yüzeydeki epiteliyal köpük hücrelerinin diöstrus döneminde ortaya çıktığı ve pyometra vakalarında bu epiteliyal köpük hücrelerinde artış gözlenmiştir. Bu nedenle, yüzey epitel hücrelerindeki lipid damlacıklarının birikiminin arkasındaki mekanizmanın, bakteri bağlama kapasitesini arttırabileceğini ve pyometra gelişimini teşvik edebileceği düşünülmüştür. Epitel hücrelerindeki lipid birikimi, süpürücü reseptörler (SR) olarak adlandırılan özelleştirilmiş lipid reseptörleri vasıtasıyla gerçekleştirilir. Scavenger reseptör sınıf B tipi 1 (SR-B1), çeşitli hücre tiplerinde lipid birikimi için önemli bir reseptör olmasına karşın, aynı zamanda bakteriler için güçlü bir bağlanma ajanıdır ve bu nedenle bakteriyel yapışmayı ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun klinik bulgularını geliştirir (Gabriel ve ark., 2016).

Diöstrus döneminde vajinal sitolojide nonkornifiye epitel hücreler ve çok sayıda polimorf nükleer hücreler ve köpük hücresi gözükür. Çalışma grubundaki mevcut verilerde bu bulguları desteklemektedir. Dişi köpeklerde uygun ovariohisterektomi dönemi anöstrus dönemidir. Anöstrus döneminde vajinal sitolojide nonkornifiye epitel hücreler ve eser miktarda polimorf nükleer lökositler gözlenir, kontrol grubundaki mevcut veriler bu bulguları desteklemektedir.

4.5. Ultrasonografi Bulguları

Doğal veya sentetik olsun, aşırı veya uzun süreli östrojen veya progesteron stimülasyonu, dişi köpeklerde endometriyal değişikliklere neden olur (De Cock ve ark., 1997; Hardy ve ark., 1974). Östrojen ve progesteronun yanı sıra İnsülin benzeri büyüme faktörü 1'in endometriyumun kalınlaşmasında etkisi vardır.

Uterusta mitojenik etki yaratan en önemli büyüme faktörlerinden biri insülin benzeri büyüme faktörü-1 dir. İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 proinsülinel yapıyla homolojiye sahip tek zincirli bir polipeptiddir. Çok sayıda hücre tipinin çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenler ve insülin benzeri metabolik etkiler gösterebilir. İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 etkilerini tip 1 insülin benzeri büyüme faktörü reseptörü ile etkileşime girerek ve hedef hücre yüzeylerindeki tip 2 IGF reseptörü / manoz 6-fosfat reseptörüne düşük seviyede etki ederek hücresel düzeyde çalışır (Cohick ve ark., 1993). İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinler, IGF-I'yi yüksek afiniteye bağlar ve çoğunlukla, hedef organlardaki etki için IGF-I'in reseptörüne biyoyararlanımı inhibe eder. Reseptör molekülünü aktive ederek, IGF-I, hücre döngüsünde bir ilerleme faktörü gibi davranır. Karaciğer dolaşımdaki IGF-I'in ana kaynağıdır, ancak lokal üretimin büyüme ve farklılaşmanın düzenlenmesinde de önemli olduğu düşünülmektedir (Cohick ve ark., 1993). Büyüme hormonu (GH), IGF-I'in dolaşımdaki konsantrasyonlarının başlıca düzenleyicisidir (Macdonald ve ark., 1998).

IGF-I'in endometriumdaki mitotik ve ayırıcı olaylara katıldığı bilinmektedir, IGF-I'in CEH'li köpeklerde görülen aşırı endometrial proliferasyonda önemli rol oynayabileceği düşünüldüğü için östrus siklusunun aynı döneminde olan sağlıklı ve kistik endometriyal hiperplazili iki köpeğin uterusu immunohistokimyasal olarak karşılaştırılmış ve sonuç olarak kistik endometriyal hiperplazili olan köpeklerin endometriyumundaki aşırı epitel çoğalmasının sebebini açıklamakta IGF-1'in etkisi ortaya konulmuştur (De Cock ve ark., 2002).

Ultrasonografi (USG), pyometranın tanısı amacıyla kullanılan güvenilir ve pratik noninvazif bir tanı yöntemidir. USG, pyometra hastalarında uteromegalisini incelemek için kullanılır ve özellikle endometriyal bütünlüğü, uterus duvar kalınlığını, uterus distansiyonunu ve kistik endometriyal bezleri değerlendirmede yardımcıdır. USG ile erken gebelik ve pyometra arasında ayırıcı tanı yapılabilir. İdrar kesesinin dorso-kranialinde gerilmiş patolojik sekret ile dolu uterus lümeninin belirgin bir şekilde dilatasyonu ve proliferatif değişiklikleri dikkati çekmektedir. Lümen içerisinde biriken sekretin miktarına bağlı olarak USG’de anekojen veya hafif ekojen özellikte görüntü elde edilmektedir. Pyometra ile seyir etmeyen kistik endometriyal hiperplazi olgularında bezler boyut ve sayı olarak çok daha fazla gözükmemektedir endometriyumda 1-2 milimetrelik anekoik alanlar ortaya çıkmaktadır. Hiperplazi ve ödemin derecesine göre uterusun serozal ve muskuler tabakalarının kalınlaştığı dikkati çekmektedir (Bigliardi ve ark., 2004).

Kapalı serviks pyometra olgularında, uterus lümeni önemli miktarda sekresyon veya irinle dolduğu için dilate olmaktadır. Bu sekret az veya aşırı miktarda olup, ultrasonografide anekojen ya da hafif ekojen özellikte ‘kar yağdı manzarası’ veya ‘bal peteği’ şeklinde görülmektedir. Uterus duvarı, basınç atrofisiyle komprese olarak incelmekte ve genellikle 2-3 milimetre olarak ölçülmektedir (Demirel, 2011)

Açık serviks pyometralı köpeklerde ise, uterus içeriği boşaldığı için ultrasonografik görüntüde uterus çapının daha dar olarak gözüktüğü dikkati çekmektedir. Bazı durumlarda uterus lümeni içerisinde biriken eksudatla birlikte endometritis varsa endometriyum duvarı kalınlaştığı görülmektedir. Hatta bazı olgularda uterusun tüm katmanlarının kalınlığı 7-10 milimetreye kadar ölçülebilmektedir (Cruz, 2003; Kahn, 2004).

Kornulardaki tek veya çok sayıda, unilateral veya bilateral yalancı keseciklerin olduğu olgular erken gebelik ile karışabilmektedir. Kase içlerinin ultrasonografik olarak değerlendirilmesi doğru teşhisin konulması açısından çok önemlidir. Bu gibi şüpheli durumlarda yapılan ultrasonografik muayenelerde embriyonik, fetal ve plasental ekoların aranmasıyla ayırt edici net tanıya gidilmelidir (Kahn, 2004).

Ultrasonografi; pyometra, hematometra ve mukometranın ayırıcı tanısı için güvenilir bir tanı methodu değildir. Çünkü üçünde de uterus içeriğinin görüntüsü yanıltıcı olabilir, görüntü üçünde de oldukça benzerdir. Bu nedenle, bu tür sorunların ayırt edici tanısında klinik bulgulara dikkat edilmesi gerekir. Ayrıca bağırsak duvarından köken alan tümöral oluşumlar ve bağırsak içeriğindeki yabancı cisimlerde ultrasonografik muayenede pyometra olgusu ile karışabilmektedir (Kahn, 2004). Yapılan çalışmada alınan sonuçlarda literatür bilgiyi desteklemektedir pyometralı köpeklerde endometriyum kalınlığı ve her iki kornu uterusinin çapı kontrol grubu hastalarına göre daha fazladır. Burdan pyometranın endometriyumu kalınlaştırdığı ve uterus içindeki içeriğin miktarına göre uterus çapını arttırdığı sonucu ortaya çıkmıştır.

4.6. Uterus Doppler Bulguları

Doppler ilkesi ilk olarak Johann Christian Doppler tarafından varsayıldı ve 1842'de Royal Bohemian Society of Learning'e bir makale olarak sunuldu (White, 1982). 1845'te bilimsel olarak doğrulandıktan sonra, Doppler ultrasonun geliştirilmesi için temel oluşturdu. Bir ultrason ışını vasküler akışta kırmızı kan hücresi gibi hareketli bir nesneyle karşılaştığında, geri dönen ekonun frekansı değişir. Nesne dönüştürücüye doğru ilerlediğinde frekansta bir artış meydana gelir ve pozitif doppler kayması olarak bilinir, uzaklaşan bir nesne ise azaltılmış frekans ve negatif doppler kayması ile sonuçlanır. Geri dönen yankıdaki bu değişikliklerin ölçülmesi, karşılaşılan akışın yönünün ve hızının belirlenmesini sağlar.

İlk tıbbi Doppler cihazı 1955'te Japonya'da yapıldı (Nimura, 1983) ve sonraki on yılda, kan akış hızını ölçmek için makineler oluşturuldu. Başlangıçta frekanstaki değişiklikler sese çevrildi ve bu sesli sinyal akışın öznel olarak değerlendirilmesine izin verdi. Şimdi, bunlar aynı zamanda, taban çizgisinin üzerinde pozitif Doppler kaymaları ve aşağıda negatif Doppler kaymaları ile zamana karşı frekans değişikliklerini temsil eden sürekli bir spektral iz veya grafik olarak tasvir

edilmektedir. İzin yüksekliği, doğru ölçümlerin yapılmasını sağlayan akışın hızı ile doğrudan ilişkilidir

Doppler ultrasonografi organ perfüzyonu hakkında bilgi sağlayan noninvaziv bir tekniktir. Bu teknik, çeşitli türlerde çok sayıda jinekolojik lezyonun teşhisinde kullanılmaktadır. Ultrasonografi kedi ve köpeklerde pyometra teşhisinde altın standarttır (Davidson ve ark., 2009). Farklı türlerde yapılan çalışmalar ile uterus patolojilerinde doppler ultrasonografi ile teşhis edilebilecek bir kan akım farkı genellikle ortaya çıkmıştır. Köpeklerde doppler ultrasonografi ile farklı uterus koşulları ile pyometra arasında ayırıcı tanıya gidilebileceği ispatlanmıştır (Batista ve ark., 2016). Mevcut çalışma da bu veriyi desteklemektedir. Pyometralı köpeklerde ve sağlıklı köpeklerde uterus kan akım hızı ve karakteristiği farklıdır. PSV değeri sağlıklı köpeklere göre pyometralı köpeklerde daha düşük olarak tespit edilmiştir. Daha önce yapılan bir çalışmada açık serviks ve kapalı serviks pyometralı hastalar karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark ortaya konulmamıştır (Batista ve ark., 2016), fakat çalışmamızda açık serviks ve kapalı serviks pyometra hastalarında RI değerinin açık serviks pyometrada daha düşük olduğu belirlendi.

4.7. Renal Doppler Bulguları

Doppler ultrasonografi hem anatomik hem de kan akımı dinamikleriyle ilgili bilgiler sağlayarak, renal hemodinamiklerin değerlendirilmesinde kullanılan güvenilir bir teknik olmuştur. Direnç indeksi (RI) ve pulsatilite indeksi (PI), bir arter içindeki kan akışına olan direncin ifadesi hakkında bilgi sağlar (Novellas ve ark., 2007).

Beşeri hekimlikte renal doppler renovasküler hipertansiyon, renal vasküler patolojiler, renal ven trombozu, akut veya kronik böbrek yetmezliği ve medikal renal patoloji durumlarında endikedir. Aynı zamanda böbrek naklinde de çok önemli bir yeri vardır. İnsalarda aort kapak yetersizliği ve kalp yetmezliği gibi santral diastolik basınç kaybı durumlarında RI değerinde yükselme söz konusudur. Proksimalde

yüksek dereceli stenoz ve distalde ani basınç düşüşü gibi durumlarda ise RI değerinde düşme gözlemlenir (Sevinç, 1992) . Renal PI ,RI'nın insanlarda olduğu gibi köpeklerde de farklı patolojik durumlarda değişkenliğe uğradığı bildirilmiştir (Petersen ve ark., 1997).

Renal Doppler dalga formları köpeklerde renal arterde veya interlobar veya arkuat arterlerde elde edilebilir. Bununla birlikte, dirençteki en şiddetli değişiklikler distal arter dallarında (arkuat veya interlobar) meydana gelir (Platt, 1992). RI ve PI, üriner obstrüksiyon, diüretik kullanımı, akut ve kronik nedenlerle vasküler dirençteki değişiklikleri değerlendirmek için kullanılmıştır. Akut veya kronik böbrek yetmezliği, konjenital displazi, sedasyon veya anestezi de bu değerleri değiştirebilir (Rivers ve ark., 1997).

Kistik endometriyal hiperplazi- pyometra kompleks çok yaygındır ve doğrulanmış vakaların %60'ında sepsis gelişimi ile sonuçlanır (Langenberg, 2005). Sepsis, köpeklerin %12'sinde akut böbrek yetmezliğine yol açar ve bunların %14'ünden daha azı hayatta kalır (Keir ve ark., 2015). Pyometra; böbrekleri glomerüler veya tübüler düzeyde etkileyerek, glomerüllerde çöken dolaşımdaki bağışıklık komplekslerinin oluşumunu indükleyen bakteriyel ajan tarafından, bağışıklık sisteminin daha şiddetli uyarılmasına bağlı olarak akut veya subakut bir lezyon üretebilir (Maddens ve ark., 2010).

Sepsisli hastalarda akut böbrek yetmezliği etiopatogenezi karmaşık ve belirsizdir. Renal kan perfüzyonundaki değişiklikler, endotelyal disfonksiyon, renal parankimde inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu, glomerüler tromboz, nekrotik hücreler tarafından ortaya çıkan tübüler obstrüksiyon ile ilişkilidir (Gasser ve ark., 2020).

Sağlıklı köpeklerde yapılan ölçümlerde ortalama renal PI değeri $1,15 \pm 0,15$ iken RI değeri ise $0,62 \pm 0,04$ olarak belirlenmiştir (Novellas, 2007). Yapılan çalışmada kontrol grubunun renal doppler değerleri benzer çıkarken pyometralı köpeklerde RI ve PI değeri daha yüksek çıkmıştır. Bunun pyometralı köpeklerde

ortaya çıkan akut böbrek hasarı sebebiyle olduğu kanatine varıldı. Ayrıca renal PI ve RI değerinin postoperatif süreçte düşme eğiliminde olması da operasyon sonrası sepsiseminin ortadan kalktığı kanaatini oluşturdu.

4.8. Tam Kan ve Serum Biyokimya Bulgular

Rejeneratif bir sola kayma ile karakterize edilen lökositozlu hastalar ve bu tarz hematolojik anormallikler genellikle enfeksiyon ve sepsisemiden kaynaklanır. Ayrıca, lenfopeni ve monositoz da aynı anda mevcut olabilir (Emanuelli ve ark., 2012). Kistik endometriyal hiperplazi-pyometra'nın en temel özelliği periferik lökositozdur. WBC sayısındaki artış, açık servikte kapalı serviks pyometra'ya göre daha azdır. Yapılan mevcut çalışmadaki verilerde bu bilgiyi desteklemektedir. Pyometralı köpeklerin polimorfonükleer hücrelerinde toksik değişiklik görülebilir ve toksik değişikliğin derecesi hastalığın şiddeti ile paraleldir (Amber ve ark., 1985). Hafif normositik, normokromik anemi, CEH-pyometra'lı köpeklerin yüzde 25'inde (n = 101) ile yüzde 25,7'sinde (n = 73) bildirilmiştir. Yapılan çalışmada da pyometralı hastalar kontrol grubuna göre anemiktir.

Escherichia Coli gibi gram negatif bakterilerin pyometraya sebep olması hastalığın endotoksemi ile seyretmesine ve tedavi edilmediği takdirde ölüm ile sonuçlanmasına neden olmaktadır. Böbrek fonksiyon bozukluğu Escherichia Coli'nin lipopolisakkarit isimli toksini sebebiyledir. Kistik endometriyal hiperplazi pyometra kompleks vakalarında böbrek fonksiyon bozukluğu çok yaygın olarak görülür. Böbrek fonksiyon bozukluğu sebebi ile üre, kreatinin, albumin gibi parametreleri etkilenmektedir (Crane, 2015). Üre, amino asit katabolizmasından türetilen amonyaktan ornitin döngüsü yoluyla karaciğerde sentezlenir. Üre üretiminde kullanılan amino asitler, eksojen (yani diyet) ve endojen proteinlerin katabolizmasından kaynaklanır. Ürenin renal atılımı glomerüler filtrasyon (GF) ile gerçekleşir ve BUN konsantrasyonları GF ile ters orantılıdır. Üre, dehidrasyon ve hacim azalması sırasında daha yavaş tübüler akış hızlarında daha büyük ölçüde meydana gelen tübüllerde pasif yeniden emilime tabidir. Bu nedenle üre klirensi

GF'nin güvenilir bir tahmini değildir ve hacim azalması karşısında GF'de bir azalma olmaksızın üre klirensinde azalma meydana gelebilir. Üre üretimi ve atılımı sabit bir hızda ilerlemez. Yüksek proteinli bir yemekten sonra üre üretimi ve atılımı artar ve beslenmenin üre üretimi üzerindeki etkisinden kaçınmak için BUN konsantrasyonlarını ölçmeden önce 8 ila 12 saatlik açlık önerilir. Gastrointestinal kanama BUN konsantrasyonlarını artırabilir, çünkü kan endojen bir protein yükünü temsil eder. Artmış katabolizma (örn., açlık, enfeksiyon, ateş) ile karakterize edilen klinik durumlar da BUN konsantrasyonlarını hafifçe artırabilir. Bazı ilaçlar doku katabolizmasını artırarak (örneğin glukokortikoidler, azatioprin) veya protein sentezini azaltarak (örneğin tetrasiklinler) BUN konsantrasyonlarını artırabilir, ancak bu etkiler genellikle minimaldir. Tersine, BUN konsantrasyonları düşük proteinli diyetler, anabolik steroidler, şiddetli karaciğer yetmezliği veya portosistemik şant ile azaltılabilir. Bu böbrek dışı değişkenler, GF'nin bir göstergesi olarak BUN'un yararlılığını sınırlar. Normal BUN konsantrasyonları köpekte 8 ila 25 mg/dL ve kedide 15 ila 35 mg/dL'dir. Reaktif test şeritleri (Azostix, Bayer, Elkhart, Ind), köpeklerden ve kedilerden alınan tam kan numunelerindeki BUN seviyelerini nispeten yüksek hassasiyet ve özgüllük ile tahmin etmek için kullanılabilir. Kreatinin, kastaki fosfokreatinin enzimatik olmayan bir yıkım ürünüdür; Vücuttaki günlük kreatinin üretimi, büyük ölçüde bireyin kas kütlesi tarafından belirlenir. Genç hayvanlar daha düşük serum konsantrasyonlarına sahipken, erkekler ve kash bireylerde daha yüksek konsantrasyonlara sahiptir. Serum kreatinin (Scr) konsantrasyonu diyetten önemli ölçüde etkilenmez. Kreatinin metabolize edilmez ve böbrekler tarafından neredeyse tamamen glomerüler filtrasyon yoluyla atılır. Kararlı durumda atılım hızı nispeten sabittir ve Scr, GF ile ters orantılı olarak değişir. Böylece kreatinin klirensinin belirlenmesi, GF'nin bir tahminini sağlar. Kreatinin, tamamen kreatinin için spesifik olmayan ve topluca kreatinin olmayan kromajenler olarak bilinen başka bir madde grubunu ölçen alkalın pikrat reaksiyonu ile ölçülür. Bu maddeler, normal serum konsantrasyonlarında ölçülen kreatininin %50'sini oluşturabildikleri, ancak normalde idrarda görülmez fakat plazmada bulunurlar. Böbrek hastalığının ilerlemesi ve GF'nin azalması nedeniyle Scr arttıkça, kreatinin olmayan kromajenlerin miktarı değişmez ve ölçülen toplam Scr'ye giderek daha az katkıda bulunur. Köpek ve kedideki normal Scr, sırasıyla 0,3 ila 1,3 mg/dL ve 0,8 ila

1,8 mg/dL'dir. Nispeten geniş referans aralıkları ve tahlil belirsizliği, SCr konsantrasyon ölçümlerinde tahliller arası önemli farklılıklara neden olabilir. Sonuç olarak, hastanın açlık SCr konsantrasyonunun, bir laboratuvar referans aralığından ziyade aynı hastadan alınan önceki sonuçlarla karşılaştırılması, klinisyenin ilerleyici böbrek hastalığını belirleme ve bir prognoz belirleme becerisini geliştirebilir. BUN veya SCr'nin GF ile ilişkisi dikdörtgen bir hiperboldür. GF hafif veya orta derecede azaldığında eğrinin eğimi küçülür, ancak GF azaldığında büyür . Bu nedenle, böbrek hastalığının erken seyrinde GF'deki büyük değişiklikler, klinik olarak takdir edilmesi zor olabilecek BUN veya SCr'de küçük artışlara neden olurken, ilerlemiş böbrek hastalığında GF'deki küçük değişiklikler BUN veya SCr'de büyük değişikliklere neden olur. Böbrek dışı değişkenler göz önüne alındığında, BUN veya SCr'de normalin üzerinde bir artış, nefronların en az %75'inin çalışmadığını gösterir. Bu durumun ne nedeni ne de tersine çevrilebilirliği BUN veya SCr'nin büyüklüğünden tahmin edilemez. BUN veya SCr'nin büyüklüğü azoteminin prerenal, primer renal veya postrenal kaynaklı olup olmadığını tahmin etmek için kullanılamaz ve akut ve kronik, geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz veya ilerleyici ve ilerleyici olmayan süreçler arasında ayırım yapmak için kullanılamaz. Sepsisli hastalarda prerenal azotemi çok sık gözlemlenir ve bu durum BUN ve Scr'nin artmasına sebebiyet verir. Pyometrada sepsis ile ilerleyen bir rahatsızlıktır ve pyometra hastalarında BUN ve Scr değerleri yüksek seyrederek (Nelson, 2017; Hagman, 2017). Mevcut çalışma verilerinde preoperatif süreçteki çalışma ve kontrol grubunun üre değerleri karşılaştırıldığında çalışma grubunun değerleri daha yüksek çıkmıştır bu da çalışma grubundaki bazı hastalarda böbrek yetmezliği olduğu kanısına varılmasına sebep olmuştur. Kreatinin değeri ise pyometralı köpeklerde daha yüksek olmasına rağmen preoperatif ve postoperatif süreçte kontrol grubuna kıyasla benzerdi. Çalışma üre değerindeki değişiklikler ile literatür bilgiyi desteklerden kreatinin değerlerindeki değişimler ile literatür bilgiyi desteklememektedir.

Karaciğer, vücutta albümin üretiminin neredeyse tek kaynağıdır, bu nedenle hipoalbüminemi, karaciğerin bu proteini sentezleyememesinin bir belirtisi olabilir. Köpeklerde albüminin plazma yarı ömrü uzundur (8-10 gün) ve hipoalbüminemi

oluşmadan 6nce işleyen hepatositlerin yaklaşık %80'inin kaybı olmalıdır, bu nedenle hipoalbüminemi bulgusu genellikle ciddi kronik karaciğer yetmezliğini gösterir.

Albümin, enflamasyon veya enfeksiyonda serum konsantrasyonları azaldığı için negatif bir akut faz proteini olarak kabul edilir. Enfeksiyon veya inflamasyona yanıt olarak hipoalbüminemi, karaciğer tarafından azalmış üretime veya ekstravazal albümin birikimine yol açabilen artmış vasküler geçirgenliğe bağılı olabilir . Sepsiste albümin konsantrasyonları azalır ve sağkalım için negatif prognostik bir biyobelirteç olarak değerli olabilir . Sepsis ile seyreden pyometrada da hipoalbuminemi sıkça gözlemlenir. Mevcut çalışmada kontrol grubu ve çalışma grubu arasında anlamlı bir fark oluşmamıştır bu sebeple literatür bilgiyi desteklememektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Köpeklerde kistik endometriyal hiperplazi- pyometra kompleks olgularında uterus ve böbrek perfüzyonunu ile laboratuvar bulguları arasında ayırıcı tanı, prognoz ve post operatif sağaltım ilişkisinin araştırıldığı çalışma sonucunda ulaşılan ve bu bağlamda öneriler aşağıda özetlenmiştir.

Elde edilen sonuçlar;

1. Pyometra olgularında etiyopatogeneze ilişkin sonuç

Pyometranın genellikle 6 yaş üstü köpeklerde görüldüğü ve baskın olan ırkın Golden Retriever olduğu saptandı. Hiç doğum yapmamış köpeklerde daha fazla gözlenirken, proöstrus kanamasından 4-8 hafta sonra görülmesi bir diöstrus dönemi hastalığı olduğunu gösterdi.

2. Pyometra olgularında klinik bulgulara ilişkin sonuç

Pyometra hastalarında sağlıklı köpeklere göre vücut ısısı, solunum sayısı, kalp atım sayısı daha yüksek olarak saptandı. Bunun sebebinin pyometranın sepsis ile ilerleyen bir hastalık olduğu ve vital parametreleri etkilediği düşünüldü. Pyometra hastalarında sağlıklı köpeklere göre dehidrasyon durumunun ve sıvı kaybının daha fazla olduğu ortaya konuldu.

3. Uterusa ait doppler bulgularına ilişkin sonuç

Uterusa yapılan doppler muayenesi sonucunda PSV ve RI değerlerinin pyometra hastalarında daha düşük olduğu ortaya konuldu. Bu değerlerin sağlıklı köpeklerden daha düşük olması sepsis sebebi ile uterusun kan akımındaki bozulmadan dolayı olduğu düşünüldü. Uterusa yapılan doppler muayenesinde PSV ve RI değerlerinin ayırıcı tanı için önemli olduğu düşünüldü. Açık serviks ve kapalı

serviks pyometra hastaları kendi içinde karşılaştırıldığında EDV ve PSV değerlerinde anlamlı bir fark yokken RI değerinin açık serviks pyometrada kapalı servikse göre daha düşük olduğu ortaya konuldu.

4. Böbreğe ait doppler bulgularına ilişkin sonuç

Yapılan böbrek doppleri sonucunda RI değerinin pyometra hastalarında yükseldiği ve postoperatif süreçte ise düşüş yaşadığını göstermiştir. Pyometra hastalarında septisemi sebebi ile gözlenen böbrek yetmezliği ve artan üre, kreatinin değerleri ile RI değeri arasında bir pozitif korelasyon söz konusudur. RI değerinin yüksek olduğu hastalarda prognoz kötüdür.

5. Hematolojik parametrelerde ulaşılan sonuç

Operasyonu takip eden 7. günde incelenen hematolojik parametrelerin hepsinin referans aralığa dönmediği görüldü. Köpeklerde pyometra olgularında hematolojik parametreler referans değer aralığında bulunmasa dahi klinik muayene bulgularının ve genel durumun normale döndüğü saptandı. Akut seyirli pyometra olgularında bakteri toksinlerine bağlı olarak nötrofil lökositlerde sola kayma şekillendiği sonucuna varıldı. Hematolojik parametrelerin pyometranın tanısına ışık tutacağı, enfeksiyonun varlığı, şiddetinin derecesinin tespitinde rol oynadığı için yardımcı tanı yöntemi olarak kullanılabileceği ve tedavi tedavi prosedürü için önemli olduğu sonucuna varıldı.

6. Serum biyokimya parametrelerinde ulaşılan sonuç

Operasyonu takip eden 7. Günde üre, kreatinin ve albümin değerlerinin hepsinin referans aralığa dönmediği görüldü. Üre değerinin yüksek olduğu hastaların prognozu kötü olarak belirlendi. Açık servik ve kapalı serviks pyometra hastaları karşılaştırıldığında kapalı serviks pyometra hastalarında böbrek yetmezliğinin daha

fazla gözleendiği ortaya çıktı. Üre, kreatinin ve albüminin hastalığın şiddeti ve derecesinin tespitinde çok önemli bir rolü olduğu sonucuna varıldı.

Öneriler;

1. Sunulan çalışmada elde edilen sonuçların hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin tanı, prognoz ve iyileşme sürecinde rol oynadığı, hastalığın takibi ve toksinlerin verdiği hasarın şiddetinin belirlenmesine ışık tuttuğu ve bu şekli ile pyometra olgularında klinisyenler fayda sağlayacağı,

2. Doppler ultrasonografinin veteriner jinekoloji alanında tanı, prognoz ve postoperatif sürecin değerlendirilmesinde önemli bir yere sahip olması gerektiği,

3. Pyometra hastalığından korunmak için erken yaşta köpeklerin kısırlaştırılması önerilmektedir.

Sonuç olarak; sunulan bu çalışmada elde edilen verilerin köpeklerde pyometra olgularının etiyopatogenez, tanı, prognoz, klinik tablo ve tedavi sürecinin belirlenmesine yardımcı olduğu ve bundan sonra yapılacak araştırmalar için alt yapı teşkil edeceği düşünülmektedir.

ÖZET

Köpeklerde kistik endometriyal hiperplazi- pyometra kompleks olgularında uterus ve böbrek perfüzyonu ile laboratuvar bulguları arasında ayırıcı tanı, prognoz ve post operatif sağaltım ilişkisinin araştırılması

Sunulan doktora tez çalışmasında köpeklerde görülen kistik endometriyal hiperplazi-pyometra kompleks vakalarında uterusun vaskülarizasyon karakteristiğini belirlemek ve referans değer aralığı oluşturmak, ayrıca pyometra vakalarında en başta etkilenen organ olan böbreğin perfüzyonunun ne denli değiştiğinin belirlenmesi ve bu bilgiler doğrultusunda elde edilen sonuçların hastalığın prognozu, ayırıcı tanı ve postoperatif sağaltım amaçla kullanılabilir olup olmadığı araştırılmıştır.

Tez için toplam 42 adet dişi köpek kullanılmıştır. Anamnez, klinik muayene, vajinal muayene, ultrasonografik muayene ve laboratuvar bulguları sonucunda köpekler iki ayrı gruba ayrılmıştır. Kistik endometriyal hiperplazi- pyometra kompleksi olan köpekler çalışma grubunu (n:28) oluştururken, rutin ovariohistektomi operasyonunun endike olduğu sağlıklı dişi köpekler ise kontrol grubunu (n:14) oluşturmuştur. Çalışmaya dahil edilen bütün köpeklerden operasyon öncesi tam kan, üre, kreatinin, albümin değerleri için kan alınmıştır. Doppler ultrasonografi ile her iki grubunda böbrek ve uterus muayenesi yapılmıştır. Renal doppler muayenesi her iki grup içinde *Arteria Renalis*, *Arteria Interlobaris*, *Arcuate Arterlerin* pulsatilite indeksi (PI) , direnç indeksi (RI) değerleri ölçülmüştür. Uterus için ise *Arteria Uterina* ve *Vena Uterina* damarlarının pik sistolik akım hızı (PSV), end diastolik volüm (EDV), direnç indeksi (RI) ölçülüp ve kaydedilmiştir. Operasyon sonrası 7.günde çalışmaya dahil edilen bütün köpeklerden tekrar kan alınıp üre, kreatinin, albümin değerleri tekrardan ölçülmüştür. Çalışmaya dahil edilen köpeklerde uterusu ait bulgular değerlendirildiğinde PSV değerinin kontrol grubundaki hayvanlara oranla daha düşük düzeyde olduğu; EDV değerinin her iki grupta benzer düzeyde bulunduğu, RI değeri ise kontrol grubundaki hayvanlarda istatistiksel olarak daha yüksek seviyede belirlendi. Açık serviks ve kapalı serviks pyometraya sahip köpeklerle kontrol grubu kıyaslandığında açık ve kapalı serviksli köpeklerde PSV değerinin benzer olduğu gözlemlendi. EDV değeri ise gruplar arasında benzerdi. RI değerinin açık serviks pyometraya sahip köpeklerde gerek kapalı serviks pyometralı köpekler gerekse kontrol grubuna kıyasla daha düşük seviyedeydi. Böbreğe ait doppler bulgularında ise Kontrol grubunu oluşturan köpeklerde PI değerinin sayısal olarak düşük olmasına rağmen pyometralı köpeklere kıyasla gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı. RI değerinin pyometralı köpeklerde kontrol grubuna kıyasla preoperatif dönemde daha yüksek olduğu ve postoperatif süreçte anlamlı bir düşüş gösterdiği belirlendi. Kontrol grubunda ise preoperatif ve postoperatif süreçte RI değeri gruplar arasında benzerdi. Tam kan ve serum biyokimya parametreleri değerlendirildiğinde ise Eritrosit, hemoglobin ve hematokrit düzeyleri pyometra ve kontrol gruplarında preoperatif ve postoperatif süreçte benzerdi. Pyometralı köpeklerde beklediği üzere preoperatif süreçte Beyaz kan hücresi (WBC) konsantrasyonunun kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı. Bu değer postoperatif süreçte anlamlı bir düşüş yaşadığı belirlendi. Lenfosit ,monosit ,nötrofil konsantrasyonlarının kontrol grubunda preoperatif süreçte istatistiksel olarak daha düşük düzeyde olduğu gözlemlendi. Lenfosit, monosit, nötrofil konsantrasyonlarının kontrol grubundaki köpeklerde zaman içerisinde seyrini koruduğu saptandı. Pyometralı köpeklerde ise lenfosit, monosit, nötrofil düzeylerinin zaman içerisinde anlamlı bir düşüş yaşadığı belirlendi.

Pyometralı köpekler kendi aralarında (açık ve kapalı) ve kontrol grubuyla kıyaslandığında WBC konsantrasyonunun preoperatif süreçte açık ve kapalı serviks

pyometralı köpeklerde benzer olduğu gözlemlendi. Lenfosit düzeyinin kapalı serviksli köpeklerde açık serviksli ve kontrol grubundaki köpeklere kıyasla preoperatif süreçte daha yüksek olduğu saptandı. Monosit konsantrasyonunun kontrol grubuna göre kapalı serviksli köpeklerde preoperatif süreçte daha yüksek olduğu ancak bu değer açık serviksli köpeklerle benzer olduğu saptandı. Pyometralı köpeklerde kan serum üre konsantrasyonunun preoperatif süreçte kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlendi. Bu grupta üre konsantrasyonunun postoperatif süreçte anlamlı bir düşüş yaşadığı belirlendi. Her ne kadar postoperatif serum üre konsantrasyonu pyometralı köpeklerde sayısal olarak yüksek belirlense de kontrol grubuyla arasında istatistiksel bir farklılık saptanmadı. Kreatinin konsantrasyonu ise pyometralı köpeklerde daha yüksek olmasına rağmen preoperatif ve postoperatif süreçte kontrol grubuna kıyasla benzerdi. Preoperatif ve postoperatif süreç dikkate alınmaksızın değerlendirme yapıldığında albumin konsantrasyonunun daha düşük olduğu gözlemlendi. Çalışmaya dahil edilen gruplar önemsenmediğinde ise preoperatif örneklem zamanına kıyasla postoperatif süreçte albumin konsantrasyonunun daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Sonuç olarak; Uterusa yapılan doppler muayenesi sonucunda PSV ve RI değerlerinin pyometra hastalarında daha düşük olduğu ortaya konuldu. Bu değerlerin sağlıklı köpeklerden daha düşük olması sepsis sebebi ile uterusun kan akımındaki bozulmadan dolayı olduğu düşünüldü. Uterusa yapılan doppler muayenesinde PSV ve RI değerlerinin ayırıcı tanı için önemli olduğu kanaatine varıldı. Açık serviks ve kapalı serviks pyometra hastaları kendi içinde karşılaştırıldığında EDV ve PSV değerlerinde anlamlı bir fark yokken RI değerinin açık serviks pyometrada kapalı servikse göre daha düşük olduğu ortaya konuldu. Yapılan böbrek doppleri sonucunda RI değerinin pyometra hastalarında yükseldiği ve postoperatif süreçte ise düşüş yaşadığını göstermiştir. Pyometra hastalarında septisemi sebebi ile gözlenen böbrek yetmezliği ve artan üre, kreatinin değerleri ile RI değeri arasında bir pozitif korelasyon söz konusudur. RI değerinin yüksek olduğu hastalarda prognoz kötüdür. Operasyonu takip eden 7. günde incelenen hematolojik parametrelerin hepsinin referans aralığına dönmediği görüldü. Köpeklerde pyometra olgularında hematolojik parametreler referans değer aralığında bulunmasa dahi klinik muayene bulgularının ve genel durumun normale döndüğü saptandı. Akut seyirli pyometra olgularında bakteri toksinlerine bağlı olarak nötrofil lökositlerde sola kayma şekillendiği sonucuna varıldı. Hematolojik parametrelerin pyometranın tanısına ışık tutacağı, enfeksiyonun varlığı, şiddetinin derecesinin tespitinde rol oynadığı için yardımcı tanı yöntemi olarak kullanılabileceği ve tedavi tedavisi prosedürü için önemli olduğu sonucuna varıldı. Operasyonu takip eden 7. Günde üre, kreatinin ve albümin değerlerinin hepsinin referans aralığına dönmediği görüldü. Üre değerinin yüksek olduğu hastaların prognozu kötü olarak belirlendi. Açık serviks ve kapalı serviks pyometra hastaları karşılaştırıldığında kapalı serviks pyometra hastalarında böbrek yetmezliğinin daha fazla gözlemlendiği ortaya çıktı. Üre, kreatinin ve albüminin hastalığın şiddeti ve derecesinin tespitinde çok önemli bir rolü olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Sözcükler: Köpek, Pyometra, Ceh, Doppler Ultrasonografi.

SUMMARY

Investigation of the relationship between uterine-renal perfusion and laboratory findings, differential diagnosis, prognosis and post-operative treatment in the cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in dogs

In the presented doctoral thesis study, to determine the vascularization characteristic of the uterus in cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex cases in dogs and to establish a reference value range, as well as to determine how much the perfusion of the kidney, which is the most affected organ, changes in pyometra cases, and to determine the results obtained in line with the prognosis, differential diagnosis and diagnosis of the disease. It was investigated whether it can be used for postoperative treatment purposes.

A total of 42 female dogs were used for the thesis. Dogs were divided into two groups as a result of anamnesis, clinical examination, vaginal examination, ultrasonographic examination and laboratory findings. Dogs with cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex formed group 1 (n:28), while healthy female dogs for whom routine ovariohysterectomy was indicated constituted group 2 (n:14). Before the operation, blood was taken from all dogs included in the study for whole blood, urea, creatinine and albumin values. Kidney and uterus examinations were performed in both groups with Doppler ultrasonography. Pulsatility index (PI) and resistance index (RI) values of Arteria Renalis, Arteria Interlobaris, Arcuate Arteries were measured in renal doppler examination. For the uterus, peak systolic flow velocity (PSV), end diastolic volume (EDV), resistance index (RI) of Arteria Uterina and Vena Uterina vessels were measured and recorded. On the 7th day after the operation, blood was taken from all dogs included in the study and urea, creatinine and albumin values were measured again. When the uterine findings were evaluated in the dogs included in the study, it was found that the PSV value was lower than the animals in the control group; EDV value was found to be similar in both groups, and RI value was statistically higher in animals in the control group. When dogs with open cervix and closed cervix pyometra were compared with the control group, it was observed that PSV values were similar in dogs with open and closed cervix. EDV value was similar between groups. The RI value was lower in dogs with open cervix pyometra compared to dogs with closed cervix pyometra and control groups. In the kidney Doppler findings, although the PI value was numerically low in the dogs in the control group, there was no statistical difference between the groups compared to the dogs with pyometra. It was determined that the RI value in dogs with pyometra was higher in the preoperative period compared to the control group and showed a significant decrease in the postoperative period. In the control group, preoperative and postoperative RI values were similar between the groups. ($p > 0.05$). When whole blood and serum biochemistry parameters were evaluated, Erythrocyte, hemoglobin and hematocrit levels were similar in the pyometra and control groups in the preoperative and postoperative period. As expected in dogs with pyometra, the white blood cell (WBC) concentration was found to be statistically significantly higher in the preoperative period compared to the control group. It was determined that this value decreased significantly in the postoperative period. It was observed that the concentrations of lymphocytes, monocytes and neutrophils were statistically lower in the control group in the preoperative period. It was determined that the concentrations of lymphocytes, monocytes and neutrophils maintained their course over time in dogs in the control group. In dogs with pyometra, on the other hand, it was determined that lymphocyte, monocyte and neutrophil levels decreased significantly over time. When dogs with pyometra were compared among themselves (open and closed) and the control group, it was observed that the WBC concentration was similar

in dogs with open and closed cervix pyometra in the preoperative period. It was determined that the lymphocyte level was higher in dogs with closed cervix in the preoperative period compared to dogs with open cervix and control group. It was determined that the monocyte concentration was higher in dogs with closed cervix compared to the control group in the preoperative period, but this value was similar to dogs with open cervix. It was observed that the blood serum urea concentration in dogs with pyometra was higher in the preoperative period compared to the control group. It was determined that the urea concentration in this group decreased significantly in the postoperative period. Although the postoperative serum urea concentration was numerically higher in dogs with pyometra, no statistical difference was found between the control group. Although the creatinine concentration was higher in pyometra dogs, it was similar in the preoperative and postoperative period compared to the control group. It was observed that the albumin concentration was lower when evaluated without considering the preoperative and postoperative period. When the groups included in the study were ignored, it was observed that the albumin concentration was higher in the postoperative period compared to the preoperative sampling time.

As a result; As a result of the Doppler examination of the uterus, it was revealed that the PSV and RI values were lower in pyometra patients. These values were lower than those of healthy dogs. It was thought that the blood flow to the uterus was impaired due to sepsis. In the Doppler examination of the uterus, it was concluded that PSV and RI values are important for the differential diagnosis. When open cervix and closed cervix pyometra patients were compared within themselves, there was no significant difference in EDV and PSV values, but it was revealed that the RI value was lower in open cervix pyometra than in closed cervix. There is a positive correlation between renal failure due to septicemia and increased urea, creatinine values and RI value in pyometra patients. Patients with a high RI have a poor prognosis. It was observed that not all of the hematological parameters examined on the 7th day following the operation returned to the reference range. Even though hematological parameters were not within the reference value range in pyometra cases in dogs, it was found that clinical examination findings and general condition returned to normal. It was concluded that neutrophil leukocytes shifted to the left due to bacterial toxins in cases of acute pyometra. It was concluded that hematological parameters will shed light on the diagnosis of pyometra, it can be used as an auxiliary diagnosis method because it plays a role in determining the presence of infection and its severity, and it is important for the treatment treatment procedure. It was seen that urea, creatinine and albumin values did not all return to the reference range on the 7th day following the operation. The prognosis of patients with high urea value was determined as poor. When patients with open cervix and closed cervix pyometra were compared, it was revealed that renal failure was more common in patients with closed cervix pyometra. It was concluded that urea, creatinine and albumin have a very important role in determining the severity and degree of the disease.

Keywords: Dog, Pyometra, Ceh, Doppler Ultrasound.

KAYNAKLAR

- ANDERSEN V, FARSTAD W (2006). Treatment of pyometra in the bitch: A survey among Norwegian small animal practitioners. *European Journal of Companion Animal Practice*, **16(2)**: 195-198.
- ARNOLD S, HUBLER M, REICHLER I (2006). Canine pyometra: new approaches to an old disease. In *World Congress WSAVA/FECAVA/CSAVA* pp. 691-692
- BAGANHA MF, PEGO A, LIMA MA, GASPAREV, CORDEIRO AR (1990). Serum and pleural adenosine deaminase: correlation with lymphocytic populations. *Chest*, **97(3)**: 605-610.
- BARRAU MD, ABEL JR , VERHAGE HG, TIETZ JR (1975). Development of the endometrium during the estrous cycle in the bitch. *American Journal of Anatomy*, **142(1)**: 47-65.
- BATISTA PR, BLANCO PG, GOBELLO C (2015). Treatment of Canine Pyometra With the Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist Acyline: A Case Series. *Topics In Companion Animal Medicine*, **30(1)**: 25-27.
- BATISTA PR, GOBELLO C, RUBE A, CORRADA YA, TORTORA M, BLANCO PG (2016). Uterine blood flow evaluation in bitches suffering from cystic endometrial hyperplasia (CEH) and CEH-pyometra complex. *Theriogenology*, **85(7)**: 1258-1261.
- BAZOT M, CORTEZ A, DARAI E, ROUGER J, CHOPIER J, ANTOINE JM, UZAN S (2001). Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology. *Human Reproduction*, **16(11)**: 2427-2433.
- BIGLIARDI E, PARMIGIANI E, CAVIRANI S, LUPPI A, BONATI L, CORRADI A (2004). Ultrasonography and cystic hyperplasia-pyometra complex in the bitch. *Reproduction In Domestic Animals*, **39(3)**: 136-140.
- BLENDINGER K, BOSTEDT H, HOFFMANN B (1997). Hormonal state and effects of the use of an antiprogesterin in bitches with pyometra. *Journal of reproduction and fertility. Supplement*, **51**: 317-325.
- BORRESEN B (1979). Pyometra in the dog. II.--A pathophysiological investigation. II. Anamnestic, clinical and reproductive aspects. *Nordisk veterinærmedicin*, **31(6)**: 251-257
- BRITTEN JL, MALIK M, LEVY G, MENDOZA M, CATHERINO WH (2012). Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist leuprolide acetate and GnRH antagonist cetrorelix acetate directly inhibit leiomyoma extracellular matrix production. *Fertility And Sterility*, **98(5)**: 1299-1307.

- BUHI WC, ASHWORTH CJ, BAZER FW, ALVAREZ IM (1992). In vitro synthesis of oviductal secretory proteins by estrogen-treated ovariectomized gilts. *Journal of Experimental Zoology*, **262(4)**: 426-435.
- BUTTENSCHOEN K, BUTTENSCHOEN DC, BERGER D, VASILESCU C, SCHAFHEUTLE S, GOELTENBOTH B, BEGER HG (2001). Endotoxemia and acute-phase proteins in major abdominal surgery. *The American Journal Of Surgery*, **181(1)**: 36-43
- CHEN YMM, LEE CS, WRIGHT PJ (2006). The roles of progestagen and uterine irritant in the maintenance of cystic endometrial hyperplasia in the canine uterus. *Theriogenology*, **66(6)**: 1537-1544.
- CHRISTENSEN BW, SCHLAFFER DH, AGNEW DW, WANG C, KOZLOWSKI C, ASA CS (2012). Diagnostic value of transcervical endometrial biopsies in domestic dogs compared with full-thickness uterine sections. *Reproduction in Domestic Animals*, **47(s6)**: 342-346.
- COHICK WS, CLEMMONS DR (1993). The insulin-like growth factors. *Annual review of physiology*, **55(1)**: 131-153.
- COLLARD F, VIGUIER, E. (2008). A pyometra managed by laparoscopic ovariectomy in a dog. *Revue Méd Vét*, **159(12)**: 624-627.
- CONCANNON PW (2009). Endocrinologic control of normal canine ovarian function. *Reproduction In Domestic Animals*, **44(s2)**: 3-15.
- CORRADA Y, ARIAS D, RODRIGUEZ R, TORTORA M, GOBELLO C (2006). Combination dopamine agonist and prostaglandin agonist treatment of cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in the bitch. *Theriogenology*, **66(6)**: 1557-1559.
- COTRAN RS, KUMAR V, COLLINS T, ROBBINS SL. (1999) Tissue repair: cellular growth, fibrosis, and wound healing. In: Cotran VK, Kumar V, Collins T, Robbins SL, editors. *Pathologic basis of disease*. Philadelphia: Saunders. 89-112.
- CRANE MB (2014). Pyometra. *Small animal critical care medicine*, chapter 126: 667-671.
- DĄBROWSKI R, HAGMAN R, TVARIJONAVICIUTE A, PASTOR J, KOCKI T, TURSKI WA (2015). Serum tryptophan and its metabolites in female dogs undergoing ovariectomy as treatment of pyometra or as elective spay surgery. *Theriogenology*, **83(8)**: 1279-1286.
- DĄBROWSKI R, KOSTRO K, SZCZUBIAŁ M (2013). Concentrations of C-reactive protein, serum amyloid A, and haptoglobin in uterine arterial and peripheral blood in bitches with pyometra. *Theriogenology*, **80(5)**: 494-497.

- DAVIDSON AP, BAKER TW (2009). Reproductive ultrasound of the bitch and queen. *Topics In Companion Animal Medicine*, **24(2)**: 55-63
- DAVIDSON AP, FELDMAN EC, NELSON RW (1992). Treatment of pyometra in cats, using prostaglandin F2 alpha: 21 cases (1982-1990). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **200(6)**: 825-828.
- DE BOSSCHERE H, DUCATELLE R, VERMEIRSCH H, VAN DEN BROECK W, CORYN M. (2001). Cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in the bitch: should the two entities be disconnected?. *Theriogenology*, **55(7)**: 1509-1519.
- DE COCK H, DUCATELLE R, TILMANT K, DE SCHEPPER J. (2002). Possible role for insulin-like growth factor-I in the pathogenesis of cystic endometrial hyperplasia pyometra complex in the bitch. *Theriogenology*, **57(9)**: 2271-2287.
- DE COCK H, VERMEIRSCH H, DUCATELLE R, DE SCHEPPER J (1997). Immunohistochemical analysis of estrogen receptors in cystic-endometritis-pyometra complex in the bitch. *Theriogenology*, **48(6)**: 1035-1047.
- DE CRAMER KGM (2010). Surgical uterine drainage and lavage as treatment for canine pyometra. *Journal of the South African Veterinary Association*, **81(3)**: 172-177.
- DEMIREL A (2011). Pyometralı köpeklerde tanı yöntemleri. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **8(3)**: 201-209
- DEVONSHIRE A (2016). Extended patient care report for anaesthetic management of a patient undergoing ovariohysterectomy for pyometra. *The Veterinary Nurse*, **7(1)**: 48-52.
- DOW C (1959). The cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in the bitch. *Journal Of Comparative Pathology*, **69**: 237-50.
- DOW C. (1957). The Cystic hyperplasia-pyometra complex in the bitch. *Veterinary Record*, **69**: 1409-1414
- EGENVALL A, HAGMAN R, BONNETT BN, HEDHAMMAR A, OLSON P, LAGERSTEDT AS (2001). Breed risk of pyometra in insured dogs in Sweden. *Journal of veterinary internal medicine*, **15(6)**: 530-538.
- EMANUELLI MP, MARTINS DB, WOLKMER P, ANTONIAZZI AQ, EMANUELLI T, DE VARGAS AC, DOS ANJOS LOPES ST (2012). Complete blood count, total plasma protein, neutrophil oxidative metabolism, and lipid peroxidation in female dogs with pyometra associated with *Escherichia coli*. *Comparative Clinical Pathology*, **21(3)**: 309-313.
- ERIKSSON S, MUNCH-PETERSEN B, JOHANSSON K, ECKLUND H (2002). Structure and function of cellular deoxyribonucleoside kinases. *Cellular And Molecular Life Sciences CMLS*, **59(8)**: 1327-1346.

- FAYRER HOSKEN RA, MAHAFFEY M, MILLER-LIEBL D, CAUDLE AB (1991). Early diagnosis of canine pyometra using ultrasonography. *Veterinary Radiology*, **32(6)**: 287-289.
- FELDMAN EC, NELSON RW (2004). Cystic endometrial hyperplasia/pyometra complex. Canine and feline endocrinology and reproduction. *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 3rd ed. WB Saunders Company, USA, 847-860.
- FIENI F (2006). Clinical evaluation of the use of aglepristone, with or without cloprostenol, to treat cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in bitches. *Theriogenology*, **66(6)**: 1550-1556.
- FIENI F, TOPIE E, GOGNY A (2014). Medical treatment for pyometra in dogs. *Reproduction in Domestic Animals*, **49(s2)**: 28-32.
- FOSSUM TW (2007). Small Animal Surgery, Ed: Dewey, C.W., Horn, C.V., St. Louis, Missouri. 818-824
- FRANSSON B, LAGERSTEDT AS, HELLMEN E, JONSSON P (1997). Bacteriological findings, blood chemistry profile and plasma endotoxin levels in bitches with pyometra or other uterine diseases. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, **44(1-10)**: 417-426.
- FRANSSON BA, KARLSTAM E, BERGSTROM A, LAGERSTEDT AS, PARK JS, EVANS MA, RAGLE CA (2004). C-reactive protein in the differentiation of pyometra from cystic endometrial hyperplasia/mucometra in dogs. *Journal Of The American Animal Hospital Association*, **40(5)**: 391-399.
- FRANSSON BA, LAGERSTEDT AS, BERGSTROM A, HAGMAN R, PARK JS, CHEW, BP, RAGLE CA (2007). C-reactive protein, tumor necrosis factor α , and interleukin-6 in dogs with pyometra and SIRS. *Journal of veterinary emergency and critical care*, **17(4)**: 373-381.
- FREEMAN SL, RUSSO M, ENGLAND GCW (2013). Uterine artery blood flow characteristics assessed during oestrus and the early luteal phase of pregnant and non-pregnant bitches. *The Veterinary Journal*, **197(2)**: 205-210.
- FUKUDA S (2001). Incidence of pyometra in colony-raised beagle dogs. *Experimental animals*, **50(4)**: 325-329.
- GABRIEL C, BECHER-DEICHSEL A, HLAVATY J, MAIR G, WALTER I (2016). The physiological expression of scavenger receptor SR-B1 in canine endometrial and placental epithelial cells and its potential involvement in pathogenesis of pyometra. *Theriogenology*, **85(9)**: 1599-1609.
- GASSER B, USCATEGUI RAR, MARONEZI MC, PAVAN L, SIMOES APR, MARTINATO F, FELICIANO MAR(2020). Clinical and ultrasound variables for

- early diagnosis of septic acute kidney injury in bitches with pyometra. *Scientific Reports*, **10(1)**: 1-12.
- GOBELLO C (2007). New GnRH analogs in canine reproduction. *Animal Reproduction Science*, **100(1-2)**: 1-13.
- GOGNY A, FIENI F (2016). Aglepristone: A review on its clinical use in animals. *Theriogenology*, **85(4)**: 555-566.
- GOLINSKI PK, NOWAK T (2004). Dietary origin of mycotoxins with estrogenic potential and possible health implications to female dogs. *Polish Journal Of Veterinary Sciences*, **7(4)**: 337-341.
- GULTIKEN N, YARIM GF, YARIM M (2014). Kistik Endometriyal Hiperplazi-Pyometra Kompleks Tanısı Konulan Köpeklerde Serum Adenozin Deaminaz Aktivitesinin Belirlenmesi. *Kocatepe Veteriner Dergisi*, **6(2)**: 23-28.
- HAAS M, KAUP FJ, NEUMANN S (2016). Canine pyometra: a model for the analysis of serum CXCL8 in inflammation. *Journal of Veterinary Medical Science*, **78(3)**: 375-381.
- HAGMAN R (2004). *New aspects of canine pyometra* (Vol. 182, No. 182).
- HAGMAN R (2012). Clinical and molecular characteristics of pyometra in female dogs. *Reproduction in domestic animals*, **47(s6)**: 323-325.
- HAGMAN R (2017). Canine pyometra: What is new?. *Reproduction in Domestic Animals*, **52(S2)**: 288-292.
- HAGMAN R (2018). Pyometra in small animals. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, **48(4)**: 639-661.
- HAGMAN R, KINDAHL H, FRANSSON BA, BERGSTROM A, HOLST BS, LAGERSTEDT AS (2006). Differentiation between pyometra and cystic endometrial hyperplasia/mucometra in bitches by prostaglandin F2 α metabolite analysis. *Theriogenology*, **66(2)**: 198-206.
- HAGMAN R, KUHN I (2002). Escherichia coli strains isolated from the uterus and urinary bladder of bitches suffering from pyometra: comparison by restriction enzyme digestion and pulsed-field gel electrophoresis. *Veterinary microbiology*, **84(1-2)**: 143-153.
- HARDY RM, OSBORNE CA (1974). Canine pyometra: pathophysiology, diagnosis and treatment of uterine and extra-uterine lesions. *Journal of the American animal hospital association*.

- HEAP RB (1975). Prostaglandins in pyometrial fluid from the cow, bitch and ferret. *British journal of pharmacology*, **55(4)**: 515.
- HEDGE SR, BARRIENTES F, DESMOND RA, SCHWEBKE JR (2006). Local and systemic cytokine levels in relation to changes in vaginal flora. *Journal of Infectious Diseases*, **193(4)**:556-562.
- HUGHES JP, STABENFELDT GH, KINDAHL H, KENNEDY PC, EDQVIST LE, NEELY DP, SCHALM OW (1979). Pyometra in the mare. *Journal of reproduction and fertility. Supplement*, **(27)**: 321-329.
- IPEK A, KURT A (2017). Obstetrik Doppler Ultrasonografi. *Türk Radyoloji Seminerleri*, **5(2)**: 313-320.
- JITPEAN S, AMBROSEN A, EMANUELSON U, HAGMAN R (2016). Closed cervix is associated with more severe illness in dogs with pyometra. *BMC veterinary research*, **13(1)**: 1-7.
- JITPEAN S, HAGMAN R, STROM HOLST B, HOGLUND OV, PETTERSSON A, EGENVALL A (2012). Breed variations in the incidence of pyometra and mammary tumours in Swedish dogs. *Reproduction in domestic animals*, **47**: 347-350.
- JITPEAN S, STROM-HOLST B, EMANUELSON U, HOGLUND OV, PETTERSSON A, ALNERYD-BULL C, HAGMAN R (2014). Outcome of pyometra in female dogs and predictors of peritonitis and prolonged postoperative hospitalization in surgically treated cases. *BMC Veterinary Research*, **10(1)**: 6.
- JOHNSTON SD, KUSTRITZ MR, OLSON PNS (2001). Disorders of the canine uterus and uterine tubes (oviducts). Ray K., Denise L. eds. *Canine and Feline Theriogenology*. First edition. WB Saunders Company. 206-225.
- JURKA P, MAX A, HAWRYNSKA K, SNOCHOWSKI M (2010). Age-related pregnancy results and further examination of bitches after aglepristone treatment of pyometra. *Reproduction in domestic animals*, **45(3)**: 525-529.
- KAHN W, VOLKMAN D, KENNEY RM (2004). Pyometra, endometritis, cystic glandular hyperplasia. In: *Veterinary Reproductive Ultrasonography*. Schlütersche verlagsgesellschaft mbH&Co. KG, Hans-Böckler-Allee 7, 30173, Hannover. p: 249-252.
- KARABULUT T, GÜLTEKİN Gİ, ATILA A (2016). Effects of pyometra on some oxidative stress parameters, inflammatory mediators and neutrophil segmentation in bitches. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **22**: 837-846.
- KARLSSON I, HAGMAN R, JOHANNISSON A, WANG L, SODERSTEN F, WERNERSSON S (2016). Multiplex cytokine analyses in dogs with pyometra suggest involvement of KC-like chemokine in canine bacterial sepsis. *Veterinary Immunology And Immunopathology*, **170**: 41-46.

- KATKIEWICZ M, BORYCZKO Z (2006). Structural ovarian changes in bitches with uterus diseases. *Medycyna Weterynaryjna*, **62(3)**: 311-315.
- KEIR I, KELLUM JA (2015). Acute kidney injury in severe sepsis: pathophysiology, diagnosis, and treatment recommendations. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, **25(2)**: 200-209.
- KEMPISTY B, BUKOWSKA D, WOZNA M, PIOTROWSKA H, JACKOWSKA M, ZURAW A, NOWICKI M. (2013). Endometritis and pyometra in bitches: a review. *Veterinarni medicina*, **58(6)**.
- KENNEDY PC, CULLEN JM, EDWARDS JF, GOLDSCHMIDT MH, LARSEN S, MUNSON L, NIELSEN S (1998). Histological classification of tumors of the genital system of domestic animals. *Armed Forces Institute of Pathology*, **25**: 128-137
- KITAGAWA S, TAKAKU F, SAKAMOTO S (1980). A comparison of the superoxide-releasing response in human polymorphonuclear leukocytes and monocytes. *The Journal of Immunology*, **125(1)**: 359-364.
- KJELGAARD-HANSEN M, LUNTANG-JENSEN M, WILLESEN J, JENSEN AL (2007). Measurement of serum interleukin-10 in the dog. *The Veterinary Journal*, **173(2)**: 361-365.
- KOENHEMSI L, TOYDEMIR S, UCMAK M, GONUL R, OR ME (2016). Evaluation of early renal disease in bitches with pyometra based on renal doppler measurements. *Veterinárni Medicina*, **61(6)**:344-347.
- KREKELER N, LODGE KM, ANDERSON GA, BROWNING GF, CHARLES JA, WRIGHT PJ (2012). Effect of simulated stages of the canine oestrous cycle on *Escherichia coli* binding to canine endometrium. *Reproduction in Domestic Animals*, **47(s6)**: 331-334.
- KUMAR A, SAXENA A (2018). Canine pyometra: Current perspectives on causes and management–A review. *THE INDIAN JOURNAL OF VETERINARY SCIENCES AND BIOTECHNOLOGY*, **14(01)**: 52-56.
- LANGENBERG C, BELLOMO R, MAY C, WAN L, EGI M, MORGERA S (2005). Renal blood flow in sepsis. *Critical care*, **9(4)**: 1-12.
- LEE JA, KIM IH, KANG TK, HWANG DY, KANG HG (2020). Determination of Possible Prognostic Indicators in Dogs with Pyometra. *Journal of Veterinary Clinics*, **37(4)**: 191-197.
- LEITNER M, AURICH JE, GALABOVA G, AURICH C, WALTER I (2003). Lectin binding patterns in normal canine endometrium and in bitches with pyometra and cystic endometrial hyperplasia. *Histology and histopathology*.

- MACDONALD RG, MCCUSKER RH, BLACKWOOD DJ, VANDERHOOF JA, PARK J HY (1998). Production of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding proteins by rat intestinal stromal cells in vitro. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, **54(2)**: 158-166.
- MADDENS B, DAMINET S, SMETS P, MEYER E (2010). Escherichia coli pyometra induces transient glomerular and tubular dysfunction in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, **24(6)**: 1263-1270.
- MCENTEE K (1990). Reproductive Pathology of Domestic Mammals Academic Press. Inc., San Diego, CA.
- MINAMI S, OKAMOTO Y, EGUCHI H, KATO K (1997). Successful laparoscopy assisted ovariectomy in two dogs with pyometra. *Journal Of Veterinary Medical Science*, **59(9)**: 845-847.
- MOXON R, WHITESIDE H, ENGLAND GC (2016). Prevalence of ultrasound-determined cystic endometrial hyperplasia and the relationship with age in dogs. *Theriogenology*, **86(4)**: 976-980.
- NELSON RW, COUTO CG (2017). *Small Animal Internal Medicine-E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- NELSON RW, FELDMAN EC, STABENFELT GH (1982). Treatment of canine pyometra and endometritis with PGF.
- NIMURA, Y. (1983). History of pulse and echo Doppler ultrasound in Japan. In *Cardiac Doppler diagnosis* (pp. 9-18). Springer, Dordrecht.
- NISKANEN M, THRUSFIELD MV (1998). Associations between age, parity, hormonal therapy and breed, and pyometra in Finnish dogs. *Veterinary Record*, **143(18)**: 493-498.
- NOVELLAS R, ESPADA Y, DE GOPEGUI RR (2007). Doppler ultrasonographic estimation of renal and ocular resistive and pulsatility indices in normal dogs and cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, **48(1)**: 69-73.
- OKANO S, TAGAWA M, TAKASE K (1998). Relationship of the blood endotoxin concentration and prognosis in dogs with pyometra. *Journal of veterinary medical science*, **60(11)**: 1265-1267.
- OKKENS AC, BEVERS MM, DIELEMAN SJ, WILLEMSE AH (1990). Evidence for prolactin as the main luteotrophic factor in the cyclic dog. *Veterinary Quarterly*, **12(4)**: 193-201.
- ONCLIN K, VERSTEGEN JP (1999). Comparisons of different combinations of analogues of PGF2 alpha and dopamine agonists for the termination of pregnancy in dogs. *The Veterinary Record*, **144(15)**: 416-419.

- PARRA MD, TECLES F, SUBIELA SM, CERÓN JJ (2005). C-reactive protein measurement in canine saliva. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, **17(2)**: 139-144.
- PEREZ-MARIN CC, MOLINA L, DOMINGUEZ JM, MILLAN Y, DE LAS MULAS JM (2008). Incidental finding of uterine adenomyosis in a bitch with reproductive disorders: a case report. *Vet Med*, **53**: 636-40.
- PETERSEN LJ, PETERSEN JR, TALLERUPHUUS U, LADEFOGED SD, MEHLSSEN J, JENSEN HA (1997). The pulsatility index and the resistive index in renal arteries. Associations with long-term progression in chronic renal failure. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*, **12(7)**: 1376-1380.
- PLATT JF (1992). Duplex Doppler evaluation of native kidney dysfunction: obstructive and nonobstructive disease. *AJR. American journal of roentgenology*, **158(5)**: 1035-1042.
- PRAPAIWAN N, MANEE-IN S, OLANRATMANEE E, SRISUWATANASAGUL S (2017). Expression of oxytocin, progesterone, and estrogen receptors in the reproductive tract of bitches with pyometra. *Theriogenology*, **89**: 131-139.
- PRETZER SD (2008). Clinical presentation of canine pyometra and mucometra: a review. *Theriogenology*, **70(3)**: 359-363.
- RAUTELA R, KATIYAR R (2019). Review on canine pyometra, oxidative stress and current trends in diagnostics. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, **8(2)**: 45.
- RENTON JP, BOYD JS, HARVEY MJ (1993). Observations on the treatment and diagnosis of open pyometra in the bitch (*Canis familiaris*). *Journal of reproduction and fertility. Supplement*, **47**: 465-469.
- RIVERS BJ, WALTER PA, POLZIN DJ, KING VL (1997). Duplex doppler estimation of intrarenal pourcelot resistive index in dogs and cats with renal disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **11(4)**: 250-260.
- ROUTH HF (1996). Doppler ultrasound. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, **15(6)**: 31-40.
- SCHEFOLD JC, ZEDEN JP, FOTOPOULOU C, VON HAEHLING S, PSCHOWSKI R, HASPER D, REINKE P (2009). Increased indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) activity and elevated serum levels of tryptophan catabolites in patients with chronic kidney disease: a possible link between chronic inflammation and uraemic symptoms. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **24(6)**: 1901-1908.
- SCHILLE VM (1986). Management of reproductive disorders in the bitch and queen. In: Kirk RW (ed), *Current Veterinary Therapy, Small Animal Practice*, 9th ed, W.B. Saunders, Philadelphia, 1225-1229.

- SCHLAFFER DH, GIFFORD AT (2008). Cystic endometrial hyperplasia, pseudo-placentational endometrial hyperplasia, and other cystic conditions of the canine and feline uterus. *Theriogenology*, **70(3)**: 349-358.
- SCHROCKSNADL K, WIRLEITNER B, WINKLER C, FUCHS D (2006). Monitoring tryptophan metabolism in chronic immune activation. *Clinica chimica acta*, **364(1-2)**: 82-90.
- SEMELCAN A (2000). Köpek ve kedide ovariohysterectomy. Evcil hayvanlarda dişi genital organların operasyonları. Damla Ofset, Konya, p: 17-21.
- SHARIF H, HAGMAN R, WANG L, ERIKSSON S (2013). Elevation of serum thymidine kinase 1 in a bacterial infection: Canine pyometra. *Theriogenology*, **79(1)**: 17-23.
- SMITH FO (2006). Canine pyometra. *Theriogenology*, **66(3)**: 610-612.
- STONE EA, LITTMAN MP, ROBERTSON JL, BOVEE KC (1988). Renal dysfunction in dogs with pyometra. *Journal Of The American Veterinary Medical Association*, **193(4)**:457-464.
- STONE EA, LITTMAN MP, ROBERTSON JL, BOVEE KC (1988). Renal dysfunction in dogs with pyometra. *Journal of the american veterinary medical association*, **193(4)**: 457-464.
- SUEHIRO M, FUKUCHI M, KOHSAKI M, TAKEMOTO Y, KANAMARU A, KAKISHITA E (1992). Serum thymidine kinase, a possible marker for monitoring the effect of bone marrow transplant treatment in early recovery phase. *Annals Of Nuclear Medicine*, **6(2)**: 79-82.
- TAINTURIER D, TREBOZ C, (1985). Traitement de la m_etrise chronique de la chienne par le cloprost_enol, un analogue de la PgF2a. *PMCAC*, **20**: 239-244.
- TECLES F, ESCRIBANO D, CONTRERAS-AGUILAR MD, PERES-RUBIO C, SZCZUBIAL M, CERON JJ, TVARIJONAVICIUTE A (2018). Evaluation of adenosine deaminase in saliva and serum, and salivary α -amylase, in canine pyometra at diagnosis and after ovariohysterectomy. *The Veterinary Journal*, **236**: 102-110
- TRASCH K, WEHREND A, BOSTEDT H (2003). Follow-up examinations of bitches after conservative treatment of pyometra with the antigestagen aglepristone. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, **50(7)**: 375-379.
- TROIA R, AGNOLI C, CALIPA S, SEGALINA S, MURGIA E, GRUARIN M, GIUNTI M (2017). Evaluation of the delta neutrophil index from an automated blood cell analyser in septic dogs. *The Veterinary Journal*, **230**: 13-19.
- VALIENTE C, CORRADA Y, DE LA SOTA PE, BLANCO PG, ARIAS D, GOBELLO C (2009). Comparison of two doses of the GnRH antagonist, acyline, for pregnancy termination in bitches. *Reproduction In Domestic Animals*, **44(s2)**: 156-159.

- VALIENTE C, CORRADA Y, DE LA SOTA PE, GEREZ PG, GOBELLO C (2007). Effect of the GnRH antagonist, acyline, on canine testicular characteristics. *Theriogenology*, **68(5)**: 687-692.
- VERSTEGEN J, DHALIWAL G, VERSTEGEN-ONCLIN K (2008). Mucometra, cystic endometrial hyperplasia, and pyometra in the bitch: advances in treatment and assessment of future reproductive success. *Theriogenology*, **70(3)**: 364-374.
- VERVERIDIS HN, BOSCO CM, STEFANAKIS A, SARATSIS P, STAMOU AI, KRAMBOVITIS E (2004). Serum estradiol-17 β , progesterone and respective uterine cytosol receptor concentrations in bitches with spontaneous pyometra. *Theriogenology*, **62(3-4)**: 614-623.
- VINCENT IC, MICHELL AR (1992). Comparison of cortisol concentrations in saliva and plasma of dogs. *Research In Veterinary Science*, **53(3)**: 342-345.
- VOORWALD FA, MARCHI FA, VILLACIS RAR, ALVES CEF, TONIOLO GH, AMORIM RL, ROGATTO SR (2015). Molecular expression profile reveals potential biomarkers and therapeutic targets in canine endometrial lesions. *PloS one*, **10(7)**: e0133894.
- WATTS JR, WRIGHT PJ (1995). Investigating uterine disease in the bitch: uterine cannulation for cytology, microbiology and hysteroscopy. *Journal of Small Animal Practice*, **36(5)**: 201-206.
- WEDLEY AL, DAWSON S, MADDOX TW, COYNE KP, PINCHBECK GL, CLEGG P, WILLIAMS NJ (2017). Carriage of antimicrobial resistant *Escherichia coli* in dogs: Prevalence, associated risk factors and molecular characteristics. *Veterinary Microbiology*, **199**: 23-30.
- WESSELS BC, WELLS MT (1989). Antiendotoxin immunotherapy for canine pyometra endotoxemia. *The Journal of the American Animal Hospital Association*, **25**: 455-1989
- WHEATON LG, JOHNSON AL, PARKER AJ, KNELLER SK (1989). Results and complications of surgical treatment of pyometra: a review of 80 cases. *The Journal of the American Animal Hospital Association (USA)*.
- WHITE H, VENKATESH B (2006). Applications of transcranial Doppler in the ICU: a review. *Intensive care medicine*, **32(7)**: 981-994.
- WILBORN RR, MAXWELL HS (2012). Clinical approaches to infertility in the bitch. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, **42(3)**: 457-468.
- YAMAMOTO S, SHIDA T, MIYAJI S, SANTSUKA H, FUJISE H, MUKAWA K, NAIKI, M (1993). Changes in serum C-reactive protein levels in dogs with various disorders and surgical traumas. *Veterinary Research Communications*, **17(2)**: 85-93.

EKLER

Etik Kurul Kararı

ANKARA ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARAR ÖRNEĞİ

TOPLANTI TARİHİ : 03/04/2019
TOPLANTI NO : 2019-8
DOSYA NO : 2019-52
KARAR NO : 2019-8-82

Yürütücülüğünü Üniversitemiz Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Şükrü KÜPLÜLÜ'nün yaptığı; araştırmacı olarak Vet. Hek. Merve Menekşe YILDIRIM'ın katıldığı "Köpeklerde Kistik Endometriyal Hiperplazi-Pyometra Kompleks Olgularında Uterus ve Böbrek Perfüzyonu ile Laboratuvar Bulguları Arasında Ayırıcı Tanı, Prognoz ve Post Operatif Sağaltım İlişkisinin Araştırılması" başlıklı çalışma Üniversite Senatosunun 12/2/2016 tarih ve 430/3642 sayılı kararı ile kabul edilen ve Hayvan Deneyleri Merkezi Etik Kurulu'nun 19/2/2016 tarih ve 42 sayılı kararı ile onaylanan "Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi" ne göre aşağıda belirtilen kapsamda yapılmasına oy birliği ile karar verilmiştir.

Hayvan Türü : Köpek
Hayvan Sayısı : 42
Geçerlilik Süresi : 18/04/2019-18/04/2021

ASLININ AYNIDIR
03/04/2019

Prof.Dr.M/Taner KARAOGLU
A.Ü. HADYEK Başkanı