

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PİYOMETRALI KÖPEKLERİN ADENOZİN DEAMİNAZ AKTİVİTESİ VE
BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Hikmet AKIN

DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI
(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

DANIŞMAN
Prof. Dr. Hasan Ceyhun MACUN

2020-KIRIKKALE

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	I
İçindekiler	II
Önsöz	IV
Simgeler ve Kısaltmalar	V
Şekiller	VIII
Çizelgeler	IX
ÖZET	1
SUMMARY	2
1. GİRİŞ	5
2. KÖPEKLERDE KEH-PİYOMETRA	6
2.1.Etiyoloji	6
2.1.1 Bakteriyel Etkenler	6
2.1.2.Hormonal Etki	7
2.1.3.Yaş	8
2.1.4.Irk	8
2.2.Patogenez	9
2.2.1.Piyometra Olgularında Uterusun Makroskopik Bulguları	10
2.2.2.Piyometra Olgularında Uterusun Mikroskopik Bulguları	10
2.3.Yangı Tablosu	12
2.4.Teşhis	14
2.4.1.Anamnez	14
2.4.2.Klinik Bulgular	14
2.4.3.Laboratuvar Bulguları	17
2.4.3.1.Serum Adenozin Deaminaz Aktivitesi	17
2.4.3.2.Kan Biyokimya Parametreleri	19

2.4.3.3.Hematolojik Parametreler	21
2.4.3.4.Bakteriyolojik Muayene	22
2.4.3.5.İdrar Kültürü ve Analizi	23
2.4.4.Ultrasonografi	24
2.4.5.Radyografi	27
2.4.6.Vajinal Muayene	27
2.5.Tedavi	28
2.5.1.Medikal Tedavi	28
2.5.2.Operatif Tedavi	34
2.6.Komplikasyonlar	35
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	37
3.1. Etik Kurulu Onayı	37
3.2. Çalışmaya Alınan Hayvanlar ve Yapılan Muayeneler	37
3.3. Kan Örneklerinin Alınması	38
3.4. Adenozin Deaminaz Aktivitesinin Belirlenmesi	39
3.5. Operasyon	39
3.6. İstatiksel Analiz	40
4. BULGULAR	41
4.1.Ultrasonografi Bulguları	42
4.2. Vajinoskopi ve Vajinal Sitoloji Bulguları	42
4.3. Serum Biyokimya Değerleri	43
4.4. Tam Kan Bulguları	43
4.5. Uterus İçeriğindeki Adenozin Deaminaz Aktivitesi	45
4.6. Operasyon ve Sonrası Elde Edilen Bulgular	45
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	47
KAYNAKLAR	55
ÖZGEÇMİŞ	63

ÖNSÖZ

Köpeklerde piyometra, Veteriner Hekimliği pratiğinde sıklıkla karşılaşılan ölümlü sonuçlanabilen bir hastalıktır. Klinik bulgulara ilave olarak biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi hastalığın prognozu ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde önem arz etmektedir. Piyometranın laboratuvar bulguları konusunda fazla sayıda çalışma bulunmasına rağmen, bu bulgular hastalığın teşhis edildiği dönem, hastanın genel durumu gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Sunulan tezde köpeklerde piyometra olgularında uterus içeriğinin Adenozin Deaminaz Aktivitesinin değerlendirilmesi, ileride bu alanda yapılacak olan çalışmalara katkı sağlayacaktır.

Bu çalışma süresince yol gösteren danışman hocam Prof. Dr. Hasan Ceyhun MACUN'a, Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi ve elemanlarına, istatistiğe yardımcı olan Prof. Dr. Serkan ERAT'a şükranlarımı sunarım. Ayrıca her türlü desteğini esirgemeyen aileme ve dünya güzeli eşime çok teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

%: Yüzde

ADA: Adenozin Deaminaz Aktivitesi

ADH: Antidiüretik Hormon

ALP: Alkalen Fosfataz

ALT: Alanin Aminotransferaz

AST: Asparat Aminotransferaz

Bas: Bazofil

BUN: Kan Üre Nitrojen

°C: Santigrad

Cm: Santimetre

ÇOY: Çoklu Organ Yetmezliği

dl: desilitre

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

eaeA: Enteropatojenik

EAggEC: Enteroaggregativ

EHEC: Enterohemorajik

EIEC: Enteroinvaziv

Eos: Eozinofil

ETEC: Enterotoksijenik

g: gram

GGT: Gama Glutamil Transferaz

HCT: Hemotokrit

Hg: Civa

HGB: Hemoglobin

IU: İnternasyonel Ünite

KEH: Kistik Endometrial Hiperplazi

Kg: Kilogram

Lym: Lenfosit

MCH: Ortalama Eritrosit Hemoglobini

MCHC: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu

MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi

Mg: Miligram

MHz: Megahertz

ml: mililitre

mm: Milimetre

Mon: Monosit

NaCl: Sodyum Klorür

Neu: Nötrofil

nm: nanometre

no: nitrik oksit

OHE: Ovariohisterektomi

PCT: Kandaki Trombosit Yüzdesi

PDW: Trombositlerin Kandaki Dağılım Aralığı

PG: Prostaglandin

PNL: Polimorf Çekirdekli Lökositler

PLT: Trombosit

r: Korelasyon Katsayısı

RBC: Eritrosit sayısı

RDW-CV: Alyuvarların Hacim Değişikliği

RDW-SD: Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği

SİYS: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu

SNF: Sitotoksik Nekrotizan Faktör

U/l: Ünite/litre

VT: Verotoksijenik

WBC: Lökosit sayısı

µl: Mikrolitre

µg: Mikrogram

ŞEKİLLER VE ÇİZELGELER

ŞEKİLLER

Şekil 2.1 Piyometranın patogenezi	9
Şekil 2.2 Piyometrada makroskopik bulgular	10
Şekil 2.3 Uterus hiperplazisi	11
Şekil 2.4 Epitel hücrelerde gözlenen yangı	11
Şekil 2.5 Piyometralı köpekte dehidrasyon ve kanlı irin akıntısı	15
Şekil 2.6 Piyometralı köpeklerde rastlanan klinik bulguların şematizasyonu ve görülme oranları	16
Şekil 2.7 Piyometralı ve sağlıklı köpeklerin serum Adenozin Deaminaz Aktivitesi	18
Şekil 2.8 Kapalı serviks piyometranın ultrasonografik görüntüsü	25
Şekil 2.9 Açık serviks piyometranın ultrasonografik görüntüsü	26
Şekil 2.10 Amfizemli piyometrası olan bir köpeğin radyografi görüntüsü	27
Şekil 4.1 Kapalı serviks piyometrada çıkarılan uterus	45

ÇİZELGELER

Çizelge 2.1 Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromunun belirlenmesinde kullanılan bazı klinik kriterler	13
Çizelge 2.2 Piyometralı ve sağlıklı köpeklerin hematolojik ve serum biyokimya parametreleri	21
Çizelge 2.3 Piyometralı köpeklerin uterus içeriği, vajina ve idrar örneklerinden izole edilen bakteriler	24
Çizelge 4.1 Çalışmaya alınan hayvanların anamnez bilgileri ve ilk muayene bulguları	41
Çizelge 4.2 Vajinal sitoloji bulguları	42
Çizelge 4.3 Operasyon öncesi ve operasyonu takip eden 7.gündeki serum biyokimya parametreleri	43
Çizelge 4.4 Operasyon öncesi ve operasyonu takip eden 7.gündeki tam kan bulguları	44
Çizelge 4.5 Piyometralı köpeklerin uterus içeriğinde ADA seviyesi	45

ÖZET

Piyometralı Köpeklerin Adenozin Deaminaz Aktivitesi ve Bazı Biyokimyasal Parametrelerle Karşılaştırılması

Sunulan çalışmanın amacı; piyometralı köpeklerin uterus içeriğinin Adenozin Deaminaz Aktivitesi'ni (ADA) belirlemek ve bazı biyokimyasal parametrelerle (albumin, alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), aspartat aminotransferaz (AST), glukoz, kreatinin, total bilirubin, total protein, üre) karşılaştırmaktır. Çalışmanın materyalini, klinik ve ultrasonografik muayene ile piyometra tanısı konulan değişik yaş ve ırklardaki 7 köpek oluşturdu. Anamnez ve muayene bilgileri kayıt altına alındıktan sonra operasyon öncesi anılan biyokimyasal parametreleri ve tam kan bulgularını saptamak amacıyla antikoagulanlı ve antikoagulansız tüplere kan alındı. Antikoagulanlı tüpe alınan kandan hemogram cihazıyla tam kan bulguları belirlenirken, diğer tüpteki kandan serum çıkarılarak biyokimyasal analizler yapıldı. Uterus içeriğindeki ADA fotometrik yöntemle saptandı. Ovariohisterektomi operasyonundan 7 gün sonra tekrar kan alınarak aynı serum biyokimya ve kan parametreleri değerlendirildi. Operasyon öncesi serum albumin, ALT, ALP, AST, glukoz, kreatinin, total bilirubin, total protein, üre seviyeleri sırasıyla ortalama 3.4 g/dl, 67.1 U/I, 48.9 U/I, 51.9 U/I, 98.4 mg/dl, 0.9 mg/dl, 0.2 mg/dl, 6.4 g/dl, 29.66 mg/dl olarak belirlendi. Bu değerler operasyon sonrası sırasıyla ortalama 3.33 g/dl, 67.14 U/I, 51.14 U/I, 48.86 U/I, 98.86 mg/dl, 0.79 mg/dl, 0.29 mg/dl, 6.47 g/dl, 23.67 mg/dl olarak saptandı. Operasyon öncesi ve sonrası elde edilen bulguların istatistiksel karşılaştırılmasında lökosit, nötrofil, monosit, % nötrofil, % lenfosit, % eozinofil, % bazofil, hemoglobin, hematokrit, trombosit ve kırmızı hücre dağılım genişliği değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p < 0.05$), diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır ($p > 0.05$). Uterus içeriğinde ortalama ADA 27.16 U/I olarak belirlendi. ADA ile ALP ($r:0.815$, $p:0.026$), % bazofil ($r:0.777$, $p:0.040$) ve trombosit ($r:0.853$, $p:0.015$) arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. Çalışmanın

bulgularıyla piyometralı köpeklerin uterus akıntılarındaki ADA ilk kez belirlenmiş ve bazı parametrelerle ilişkisi ortaya konulmuştur. Piyometralı köpeklerin uterus içeriğinin ADA seviyesine bakılarak genel sağlık durumu hakkında bilgi sahibi olunamayacağı sonucuna varılmıştır. Ayrıca piyometralı köpeklerin bazı serum biyokimya ve kan parametre verilerine katkıda bulunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Adenozin Deaminaz Aktivitesi, köpek, piyometra, serum biyokimya, tam kan bulguları.



SUMMARY

Comparison of Adenosine Deaminase Activity and Some Biochemical Parameters of Bitches with Pyometra

The aim of the study was to determine Adenosine Deaminase Activity (ADA) of the uterine discharge of bitches with pyometra and compare with some biochemical parameters (albumin, alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), aspartate aminotransferase (AST), glucose, creatinine, total bilirubin, total protein). The material of the study consisted of 7 dogs of different ages and breeds diagnosed with pyometra by clinical and ultrasonographic examinations. After anamnesis and examination information were recorded, blood samples were collected into tubes with and without anticoagulation in order to determine the biochemical parameters and whole blood findings mentioned before the operation. While the whole blood findings were determined from the blood sample taken from the anticoagulated tube by hemogram device, biochemical analyses were performed by collected serum from the blood in the other tube. ADA in the uterus discharge. Content was determined by photometric method. Seven days after the ovariohysterectomy operation, blood samples were collected again, and the same serum biochemistry and blood parameters were evaluated. Before the operation, average serum albumin, ALT, ALP, AST, glucose, creatinine, total bilirubin, total protein, urea levels were determined as 3.4 g/dl, 67.1 U/I, 48.9 U/I, 51.9 U/I, 98.4 mg/dl, 0.9 mg/dl, 0.2 mg/dl, 6.4 g/dl, 29.66 mg/dl respectively. Post of average levels of these parameters were determined as 3.33 g/dl, 67.14 U/I, 51.14 U/I, 48.86 U/I, 98.86 mg/dl, 0.79 mg/dl, 0.29 mg/dl, 6.47 g/dl, 23.67 mg/dl, respectively. Difference between pre-operative and post-operative levels of leukocyte, neutrophil, monocyte, neutrophil, % lymphocyte, % eosinophil, % basophil, haemoglobin, haematocrit, platelet and red cell distribution determined statistically significant ($p < 0.05$), but in other parameters there is no any statistically significant differences ($p > 0.05$). The average ADA in the uterus discharge was determined as 27.16 U/I. Positive correlation was found between ADA and ALP ($r:0.815$, $p:0.026$), % basophil ($r:0.777$, $p:0.040$) and PLT

($r:0.853$, $p:0.015$). With the findings of the study, ADA in uterine discharge of dogs with pyometra was determined for the first time and its relationship with some parameters was revealed. It was concluded that it cannot be known about their general health status by looking at the ADA level of the uterine discharge of dogs with pyometra. In addition, some serum biochemistry and blood parameters of dogs with pyometra have been contributed.

Keywords: Adenosine Deaminase Activity, dog, pyometra, serum biochemistry, whole blood findings.



1. GİRİŞ

Kistik endometrial hiperplazi (KEH)-piyometra kompleksi, ilk defa 1957 yılında tanımlanmıştır. Hormonal değişikliklerin ve bu değişiklikler sonucu uterusun sekonder enfeksiyonlara karşı hassas olması, piyometra oluşumunu tetiklediği şeklinde açıklanmıştır. Piyometranın uterustaki bir seri değişikliklerin sonucu olarak şekillendiği ortaya konulmuştur. Endometriumdaki yangısal oluşumların KEH ile kombinasyonu sonucu uterusta irin biriken kronik purulent endometritis oluşmaktadır (Fransson ve Ragle 2003).

Köpeklerde seksüel siklusun 4 evresi bulunmaktadır. Proöstrüs seksüel siklusun başlangıcı olarak kabul edilmektedir. Köpeklerde proöstrüs süresi ortalama 9 gün (2-27 gün) olarak bildirilmiştir. Östrüs (4-12 gün), nispeten uzun bir diöstrüs (60-90 gün) ve anöstrüs (80-240 gün) dönemlerini içermektedir (Johnston ve ark. 2001, Kempisty ve ark. 2013). Piyometra, polisistemik karakterdedir (Özyurtlu 2012) ve diöstrüs döneminde (östrüstan 5-80 gün sonra) gözlenmektedir (Baştan ve ark. 2003). Hastalıkta, ölüme neden olabilecek kadar ortaya çıkan ciddi sorunlar uterustaki bakteri ve toksinlerinin kan dolaşımına geçmesi sonucu şekillenmektedir (Kırşan 2004).

Piyometra; anamnezle birlikte ultrasonografi, radyografi, kan biyokimyası, tam kan bulguları, vajinoskopi, vajinal sitoloji gibi muayene ve değerlendirmelerle teşhis edilebilse de hastalığın ilk dönemlerinde klinik bulgular şiddetli olmadığı için teşhiste geç kalınabilmektedir (Demirel ve Küplülü 2010).

2. KÖPEKLERDE KEH-PİYOMETRA

Piyometra kompleks; kısırlaştırılmamış yetişkin köpeklerin uterusunda enfeksiyöz eksudat birikiminin olduğu, çeşitli klinik ve patolojik bulgularla seyreden postöstral bir hastalıktır. Hastalık aynı zamanda piyometritis, kataral endometritis, purulent endometritis, kronik kistik endometritis ve kronik purulent endometritis isimleriyle de anılmaktadır (Johnston ve ark. 2001, Yoon ve ark. 2017). Hastalığa 6 yaş ve üzeri köpeklerde daha çok rastlanmaktadır (Baştan ve ark. 2003). On yaşından küçük köpeklerde %19 oranında görüldüğü bildirilmiştir (Hagman 2016).

Yapılan çalışmalarda bu hastalıkların klinik bulguları ve morfolojik değişiklikleri incelenmiş, KEH ve piyometranın birbirinden bağımsız olarak oluşabildiği ve birbirlerine dönüşerek kompleks bir hastalık şekillendirebileceği bildirilmiştir (Kempisty ve ark. 2013).

2.1. Etiyoloji

2.1.1. Bakteriyel Etkenler

E. coli, *Beta hemolitik streptokoklar*, *Pasteurella multocida*, *Koagulaz-pozitif stafilokoklar*, *Klebsiella spp.* piyometra vakalarında sıklıkla izole edilen mikroorganizmalardır (De Cramer 2010). Bu mikroorganizmaların çoğu normal uterus florasında (*E. coli* %35, *Streptococcus spp.* %26.3, *Staphylococcus epidermidis* %21) izole edilmekte ve çeşitli nedenlere bağlı olarak lokal yangısal reaksiyonlar gelişmektedir (Çiftçi ve ark. 2003). Yapılan bir çalışmada 30 piyometra vakasının 15'inde *E. coli* izole edilmiştir (Babacan ve ark. 2011). *E. coli*'nin serotipleri olan 02, 04, 06, 075 ve 032 daha yaygın olarak belirlenmiştir (Fransson ve Ragle 2003).

Köpeklerde piyometrada en çok izole edilen bakteri *E. coli*'dir. *E. coli* suşlarının çoğu idrar yolları patojenleridir ve idrar yolları epiteline yapışmalarını

kolaylaştıran adezinlere sahiptirler. Bu adezinler progesteronun etkisi altındaki endometriyumda bakterilerin yerleşmesini de kolaylaştırırlar. Piyometralı köpeklerde, idrar yolları enfeksiyonuna sıklıkla rastlanmakta ve iki sistemi enfekte eden bakteri suşlarının aynı olduğu belirlenmiştir (Hagman 2018). Sistitis olgularının piyometra ile ilişkisi olduğu, idrar kesesinde izole edilen *E. coli* serotipleriyle vajinadakilerin aynı olduğu belirlenmiştir (Fransson 2003). Uterusta hormonal döneme yanıt olarak endometriyumda şekillenen uygun reseptörlerin bulunduğu evrede, üriner sistem enfeksiyonlarının piyometraya kaynak oluşturması olasıdır. Diğer taraftan piyometralı tüm köpeklerde idrar yolları enfeksiyonu olmadığı gibi bütün mikroorganizmalar da üriner kökenli değildir. Bazı piyometra olgularında bakteri izolasyonu yapılamamıştır (Hagman 2018).

2.1.2. Hormonal Etki

Piyometranın nedeni, hormonal dengesizlik sonucu uterusun savunma mekanizmasının bozulması ve bakterilerin enfeksiyon oluşturmasıdır (Kırşan 2004).

Diöstrüs döneminde yükselen progesteron, uterustaki reseptörlerine bağlanarak endometrial bezlerin aşırı gelişmesine ve sekresyon yapmasına neden olmaktadır (Kempisty ve ark. 2013). Progesteronun etkisi ile aynı zamanda uterus kaslarının kontraksiyonları durmakta ve serviks kapanmaktadır. Bu nedenle oluşan salgı uterus lümeninde toplanmakta ve hidrometra ya da mukometra gelişmektedir. Eğer bu ortam steril kalırsa (oldukça ender), zamanla rezorbe olmakta ve herhangi bir patoloji oluşmamaktadır. Ancak biriken akıntı bakterilerin çoğalması ve gelişmesi için uygun bir besi yeridir (Chen ve ark. 2001). Bu besi yerinde üreyen bakteriler ve uterusa geçen nötrofiller endometriyumda irritasyon oluşturmaktadır. İrritasyona bağlı olarak eksudasyon artmakta ve endometrial bezler genişleyerek uterus lümenine fazla miktarda irin akışı sağlamaktadır. İrin birikiminden sonra bakteriyel toksinler dolaşıma katılmakta ve toksemi tablosu oluşturmaktadır (Kırşan 2004).

Önceleri, yalancı gebelik ve anormal östrüs sikluslarının piyometra riskini arttırdığı kabul gören görüşken, son dönemde yapılan çalışmalarda birbirleri arasında ilişkiye rastlanmamıştır (Baithalu ve ark. 2010).

2.1.3. Yaş

Piyometra, her yaştaki köpekte görülmesine rağmen, sıklıkla hiç doğum yapmamış yaşlı köpeklerde rastlanmaktadır. Hormonal nedenlerden dolayı hastalığın insidensi yaşla birlikte artmaktadır (Hagman 2018). Genellikle 6 yaş ve üzerinde görülen bu hastalık nadiren 1., 2. veya 3. sikluslarını gösteren köpeklerde de gözlenebilir. Bunun nedeninin östrüs baskılamak veya gebeliği sonlandırmak için uygulanan progesteron ve östrojen uygulamaları olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada kızgınlığı baskılamak için kullanılan östrojenin 1-3 yaşlı köpeklerde piyometraya neden olduğu saptanmıştır (England ve Lofstedt, 2000).

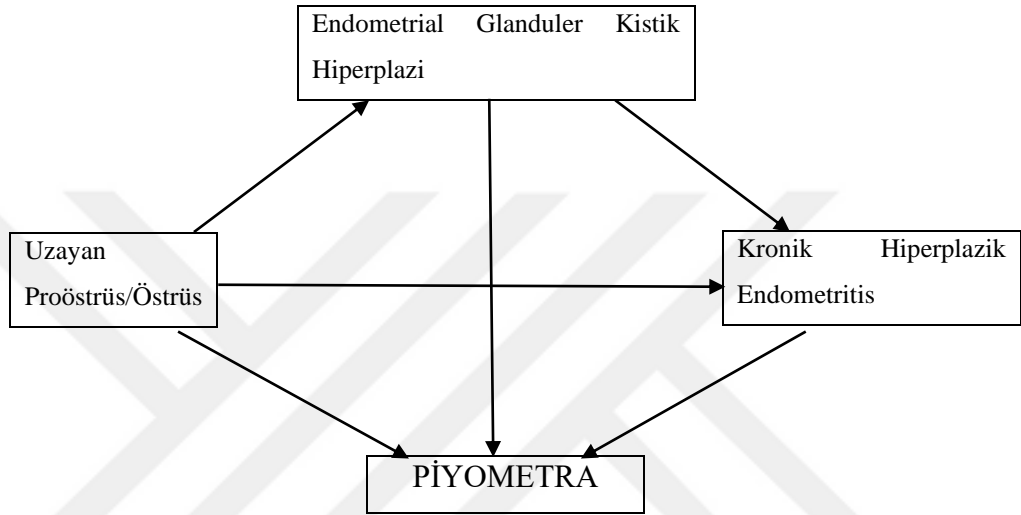
2.1.4. Irk

Rottweiler, Saint Bernard, Chow Chow, Golden Retriever, İrlanda Terrieri piyometraya predispoze ırklar olarak sıralanmakta iken (Baithalu ve ark. 2010), Drevers, Alman Çoban, İsveç av köpeklerinde ırk predispozisyonu daha düşük bulunmuştur (Egenvall ve ark. 2001).

Kontraseptif kullanımının hastalığı indükleyici etkisi bulunmakla birlikte, bazı olgularda hiçbir hormon etkisi olmadan da şekillenebilir. Irk predispozisyonu ile ilgili olarak, büyük ırk köpeklerde (Alman Shepherd, Golden Retriever, Bouvier des Flandres ve Labrador Retriever) hastalık riskinin fazla olduğu bildirilmiştir (Serin ve Ulutaş 2007).

2.2. Patogenez

Hastalığın patogenezi şimdiye kadar tam açıklanamamıştır. Ancak hormonal bozuklukların ve bakteriyel etkenlerin hastalığa neden olduğu ve patolojik sürecin uterusu meydana geldiği bilinmektedir (Şekil 2.1) (Kempisty ve ark. 2013).

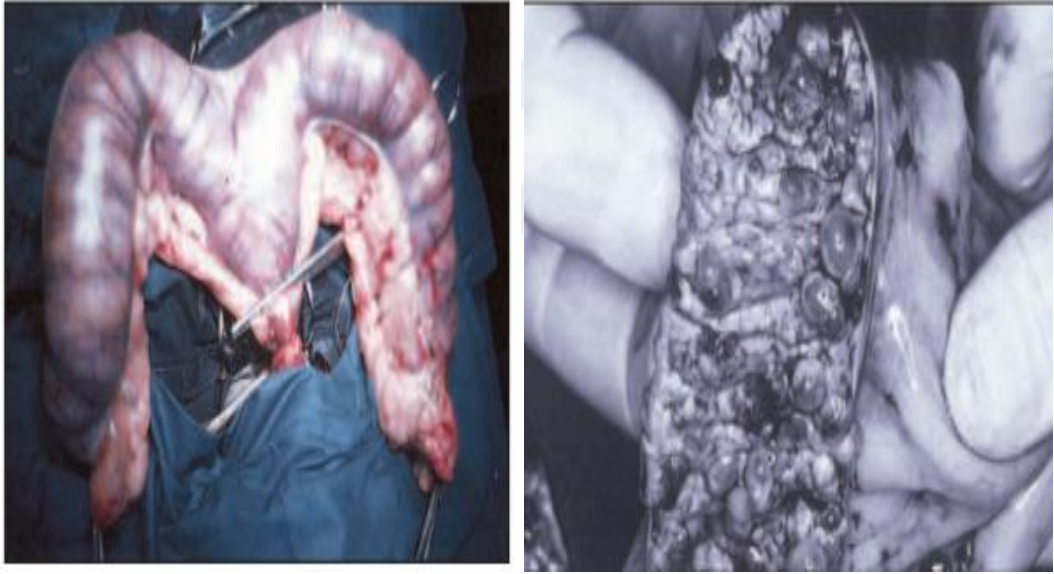


Şekil 2.1 Piyometranın patogenezi (Kırşan 2004).

Yukarıda bahsedildiği gibi birçok piyometra olgusunda baskın olarak izole edilen bakteri *E. coli*'dir (%62-90). Bunun nedeni *E. coli*'nin vajinal florada bulunması, proöstrüs ve östrüs esnasında uterusu kolaylıkla girebilmesi olarak düşünülmektedir. Progesteronun stimüle ettiği endometriumda, *E. coli*'ye ait spesifik reseptörlerin varlığı enfeksiyonun oluşmasında önemli rol oynamaktadır. Köpeklerde piyometra olgularında sıklıkla *E. coli* izole edilmesine rağmen *Stafilokok*, *Streptokok*, *Pseudomonas*, *Proteus* ve diğer birçok bakteri türüne de rastlamak mümkündür (Hagman 2016). Siklusun diöstrüs evresinde uterusu endometrial bezlerde sıvı birikmekte ve sonrasında uterusu 0.3-2.0 cm çapa kadar genişletmektedir. Biriken sıvı bakteri üremesi için uygun bir ortam oluşturmaktadır (Romagnoli 2002).

2.2.1. Piyometra Olgularında Uterusun Makraskobik Bulguları

Kornu uterilerde simetrik veya asimetrik dilatasyon oluşmakta ve buna bağlı olarak kornular boğumlu bir hal almaktadır (Şekil 2.2). Uterus açıldığında içerisinde kırmızı-pembe renkte, seröz karakterde ve kokusuz eksudat görülebilir. Uterus mukozası yer yer kalınlaşmaktadır. Endometrial mukoza üzerinde kistik oluşumlar görülebilirken bazı noktalarda nekrotik yapıda, orta sert kıvamlı kitle tespit edilebilmektedir (Hagman 2016). Çoğu olguda, mukoza koyu renkli gözlenmektedir (hiperemi ve kanama). Mukozanın üzeri, miktarı olgulara göre değişen ve rengi genellikle açık kırmızı-kahverengi arasında olan sulu veya peltensi kıvamda bir eksudatla kaplanmaktadır (Nak ve ark. 2001).

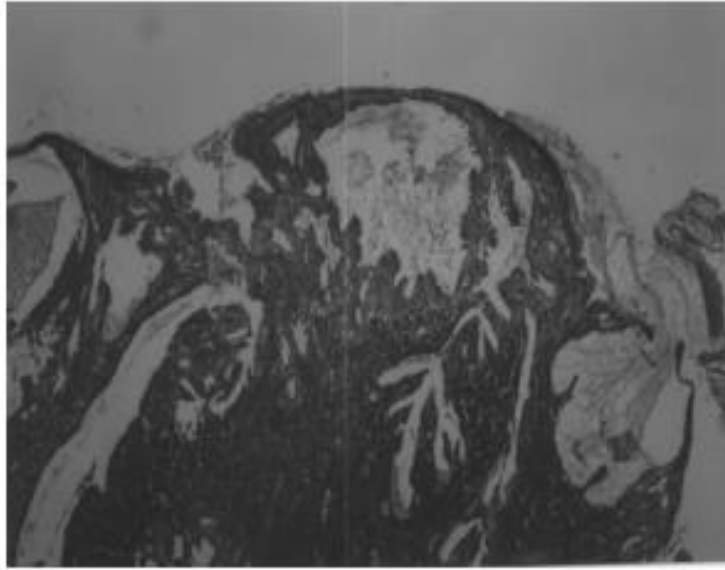


Şekil 2.2 Piyometrada makroskobik bulgular (Fransson ve Ragle 2003).

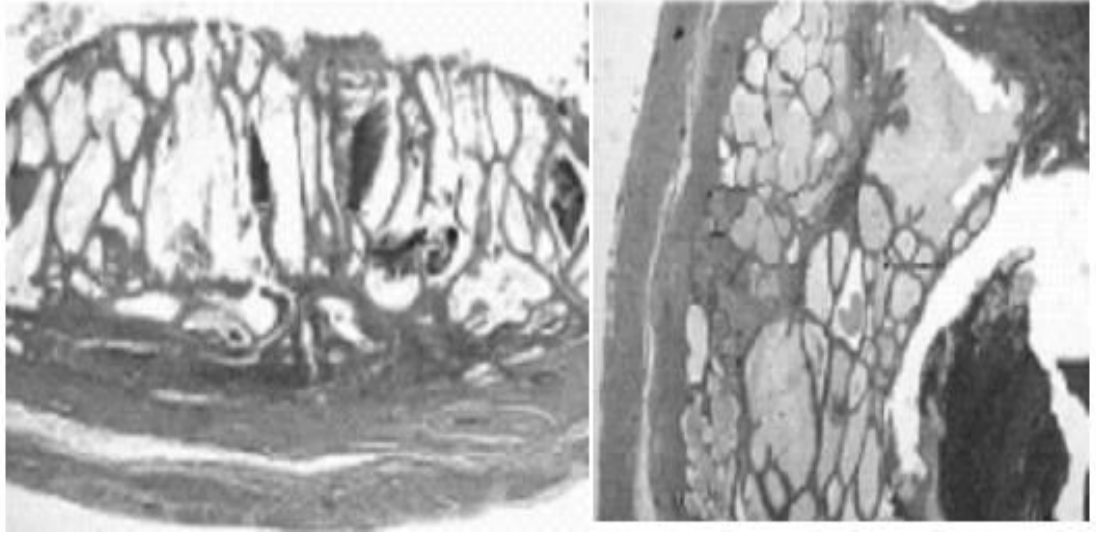
2.2.2. Piyometra Olgularında Uterusun Mikroskobik Bulguları

Uterus bez epitellerinde hiperplazi şekillenmektedir. Bu epitellerin bir kısmının sitoplazmaları açık renkli ve vakuollü görünümündedir (Nak ve ark. 2001). Uterus dokusunda mononükleer hücre infiltrasyonu, fibrozis ve kanama görülebilir. Ayrıca endometrial bezlerde sayıca azalmaya rastlanmaktadır (Gültiken ve ark. 2013). Uterus lumeninde içerisinde yoğun biçimde nötrofil lökosit ve dejenere epitel

bulunan irin, tespit edilmektedir. Bazı bezlerin lümeninde yoğun bakteri varlığı izlenmekte ve uterus bezlerinde dejeneratif, nekrotik ve kistik değişimler saptanmaktadır (Hagman 2016). Propria, mukoza, submukoza, bazen kas tabakası ve serozaya kadar yayılabilen, olgunun şiddetine göre farklı derecelerde yangısal hücre infiltrasyonlarına rastlanmakta (Nak ve ark. 2001) ve yer yer nekrotik odaklar bulunmaktadır (Hagman 2016). Bu bulgulara ek olarak, uterusun bütün katlarındaki damarlarda değişen derecelerde hiperemiye, intersiyel dokuda ödeme ve perivasküler kanamalara sıklıkla rastlanmaktadır. Lamina epitelyaliste bölgesel dökülmeler gözlenirken, olguların şiddetine göre az ya da çok miktarda yangısal eksudat uterus lumeninde belirlenmektedir. Eksudat içeriğinde, genellikle dejenere olmuş nötrofillerin, epitel döküntülerinin, mononükleer hücrelerin ve eritrositlerin bulunduğu saptanmıştır (Şekil 2.3) (Şekil 2.4) (Nak ve ark 2001).



Şekil 2.3 Uterus hiperplazisi (Nak ve ark. 2001).



Şekil 2.4 Epitel hücrelerinde gözlenen yangı (Bigliardi ve ark. 2004)

Hastalığa yakalanan köpeklerin uterusunun histopatolojik muayenelerine dayanılarak olgular temelde 4 gruba ayrılmıştır. Bu gruplar; komplike olmayan KEH (Endometrium üzerinde 4-10 mm çapında düzensiz kistik alanlarla birlikte kalınlaşmalar), plazma hücre infiltrasyonu bulunan KEH (Plazma hücrelerinin diffuz infiltrasyonu), akut endometritisli KEH (Endometriumda ülserasyon ve hemoraji alanlarını içeren lezyonlar ve olguların %40'ından fazlasında miyometrial yangı), kronik endometritis/piyometra (Serviks açıksa kornu uteri çapı büyük değildir ve uterus duvarı kalınlaşmaktadır, serviks kapalı ise kornu uteriler purulent içerikle dolu ve genişlemiştir) olarak sınıflandırılmıştır (Johnston ve ark. 2001, Romagnoli 2002).

2.3. Yangı Tablosu

Köpeklerde piyometra, Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SİYS) adı verilen patolojik bir duruma yol açabilir. Son dönemde yapılan çalışmalarda piyometralı köpeklerin %50'den fazlasında bu sendromun gözleendiği tespit edilmiştir. Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromunun belirlenmesi hastalığın şiddetinin saptanması, tedavi seçeneğine karar verilmesi ve prognozun ortaya konması açısından önem arz etmektedir (Hagman 2016). Piyometrada oluşan SİYS, Çoklu Organ Yetmezliği (ÇOY) riski oluşturmaktadır. Bu yetmezlikte mortalite oranı oldukça yüksektir. Diğer taraftan hastalık ilerleyene kadar SİYS belirlenmemektedir. Bu nedenle; şok

ve ÇOY gelişme riski yüksek olan vakaların saptanmasında ve en uygun tedavinin belirlenmesinde SİYS önem arz etmektedir. İnsan hekimliğinde SİYS'in belirlenmesi için bazı klinik kriterler kullanılmaktadır. Bu kriterlere benzer şekilde son dönemde köpeklerde de bazı veriler elde edilmiş ve Çizelge 2.1 de özetlenmiştir (Hagman 2018).

Çizelge 2.1 Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromunun belirlenmesinde kullanılan bazı klinik kriterler (Hagman 2018).

	Purvis ve Kirby (1994)	Hardie (1995)	Hauptman ve ark. (1997)
Beden Isısı	<37.8;>39.7	<38.0;>40.0	<38.1;>39.2
Kalp atım sayısı (atım/dk)	>160	>120	>120
Solunum sayısı (solunum/dk)	>20	>20	>20
WBC (x 10³/µl)	<4.0>12	<5.0>18	<6.0>16

Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu, lokal yangıya dolaşımdaki yangı mediatörlerinin sistemik salınımına neden olacak şiddette vücudun verdiği cevaptır. Birçok şiddetli yaralanma veya enfeksiyon potansiyel olarak SİYS oluşumuna neden olabilir (pankreatitis, uzun süreli güneşe maruz kalma, yanıklar, multiple travma ya da pansistemik neoplazi). Piyometra, SİYS ile sonuçlandırıldığı düşünülen bir hastalıktır ve bakteriyel bir enfeksiyon sonucu oluşan septisemi ile ilişkilidir. Buna rağmen köpeklerde SİYS oluşumunun sıklığı tam olarak belirlenememiştir. Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromundan etkilenmiş vakaların erken teşhisi bu sendromun oluşturduğu ölümcül komplikasyonların önlenmesi için son derece kritik bir noktadır. Ciddi şekilde SİYS gelişmiş vakalarda, ÇOY şekillenmesinin kolay olduğu ve son yıllarda yoğun bakım yöntemleri gelişmiş olmasına rağmen mortalite oranının çok yüksek olduğu belirlenmiştir. Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromundan ciddi olarak etkilenmiş vakalarda, normal şartlar altında dikkate alınmayacak kadar basit olaylarla ÇOY tetiklenebilir ve yangıya cevabın tekrar aktivasyonu gelişebilir (Fransson ve Ragle 2003).

2.4. Teşhis

2.4.1. Anamnez

Hastalığa genellikle östrüsü takip eden 1-2 aylık süreçte rastlanmaktadır (Kırşan 2004). Östrüsün sona ermesinden sonra görüldüğü için anamnez alınırken bu bilginin teşhiste önemli bir yardımcı vardır (Baithalu ve ark. 2010). Hasta sahibi tarafından vajinal akıntı, iştahsızlık ve çok su içme bilgisi de verilebilir (Doğanelli ve Akkayan 1968).

2.4.2. Klinik Bulgular

Klinik bulgular; hastalığın şiddetine, enfeksiyonun süresine, serviks uterusun açık veya kapalı olmasına, seksüel siklus dönemine ve genital sistem dışındaki organlarda yaptığı etkilere bağlı olarak değişmektedir. Hastanın bu süreçteki direnci de klinik tabloyu etkilemektedir (Özyurtlu 2012). Birçok klinik belirti, piyometralı köpeklerde immün sisteminin yetersizliğinin derecesine bağlıdır. İmmün sistem, periferik kandaki nötrofil ve monositlerin dolaşımında aktif olarak azalması ve lenfosit aktivitesinin inhibisyonu sonucu etkilenir. Lenfosit aktivitesinin baskılanması endotoksinler tarafından desteklenmektedir (Egenvall ve ark. 2001).

Piyometra; serviks durumuna göre açık ve kapalı piyometra diye ikiye ayrılır (Arnold ve ark. 1988, Baştan ve ark. 2003, Canoğlu ve ark. 2004, Nak ve ark. 2005, Baithalu ve ark. 2010). Açık serviks piyometrada vulvada sanguinözden mukopurulente kadar değişen karakterde bir akıntı gözlenir (Yoon ve ark. 2017, Hagman 2018). Akıntı östrüs bitiminden ortalama 4-8 hafta sonra dikkati çeker. Bu akıntının en erken kızgınlık bitiminden hemen sonra, en geç kızgınlıktan 12-14 hafta sonra gözlemlendiği belirtilmektedir (Hagman 2018). Akıntı karakteri Kırşan (2004) tarafından grimsi sarı, yeşilimsi beyaz ya da çikolata benzeri renkte ve kötü kokulu olarak tanımlanmaktadır. Akıntı kuyruk kıllarına bulaşmış şekilde görülebilir (Şekil 2.5) (Kırşan 2004). Özellikle *E. coli* ve *Proteus spp.* ile oluşan çok şiddetli enfeksiyonlarda, akıntının kalın, yapışkan, opak kırmızı-esmer renkte ve kötü kokulu

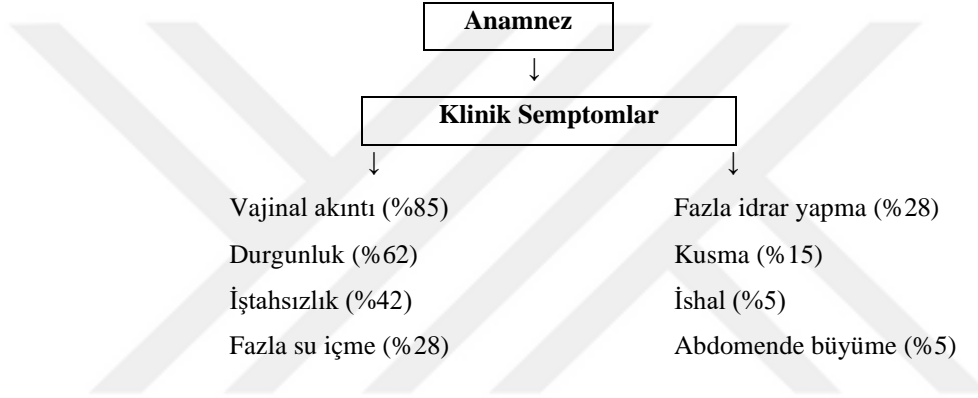
olduğu, *Streptokoklar* ve *Stafilokokların* yol açtığı enfeksiyonlarda akıntı sıklıkla daha yoğun irinli olduğu bildirilmektedir. Uterus mukozasında düzensiz kalınlaşmaların belirlendiği, bazı bölgelerini nekrotik olduğu, ülserli ve kanamalı odakların bulunduğu, bazı bölgelerde ise hiperplazi ve küçük beyaz kistler olabileceği ifade edilmektedir (Hagman 2016).



Şekil 2.5 Piyometralı köpekte dehidrasyon ve kanlı irin akıntısı (Kırşan 2004).

Kornu uteriler, genişlemeye bağlı olarak simetrik ya da asimetric görünümde dirler. Genişleme uniform olabile diği gibi gebeliğin ortasındaki uterusu benzer, ampul gibi bir yapıda da olabilir (Hagman 2016). Uterusun genişlemesini, özellikle akıntı varsa abdominal palpasyonla saptamak güçtür. Aynı zamanda palpasyon uterus duvarında ruptura neden olabilmektedir (Yoon ve ark. 2017). Serviks, hormonal etkiyle kapanmaktadır. Uterus serozası koyu renktedir, damarlarda genişleme ve konjesyon görülür. Uterusun duvarı gevrekleşt içi için yırtılarak sekonder peritonitis şekillenebilir. Peritoneal serozada ve suspensor ligamentlerde de yangı gözlenebilir (Hagman 2016).

Kapalı serviks piyometrada görülen klinik bulgular açık serviks piyometraya göre daha ağır seyirlidir. Depresyon, letarji, halsizlik, iştahsızlık, poliüri, polidipsi ve kusma gözlenir. Hasta sahipleri vulvadan gelen akıntıyı diğer belirtilerin başlamasından birkaç gün önce fark edebilir. İlerleyen dönemde kusma, anoreksi ve poliüri ile birlikte dehidrasyon, şok, koma ve ölüm gözlenir (Şekil 2.6) (Hagman 2018). Uterus yangısı veya sekonder enfeksiyonun neden olduğu bakteriyemi veya septisemiye bağlı olarak ateş saptanmaktadır (Yoon ve ark. 2017). Abdominal genişleme daha az görülen belirtiler arasında yer almaktadır (Özyurtlu 2012). Bazen piyometra tek kornuda şekillenebilir (Doğaneli ve Akkayan 1968).



Şekil 2.6 Piyometralı köpeklerde rastlanan klinik bulguların şematizasyonu ve görülme oranları (Nelson ve Feldman 1986).

Köpeklerde piyometrada en önemli belirtiler poliüri ve polidipsidir. Köpeklerin normal su içme miktarı 20-70 ml/kg/gündür. Ancak, piyometralı köpeklerde bu miktar 100 ml'nin üzerine çıkmaktadır. Normal idrar çıkışı ise günlük 20-45 ml/kg iken, piyometralı köpeklerde bu değer 50 ml'nin üzerinde saptanmıştır. Piyometrada şekillenen poliürinin nedeni böbreklerde fonksiyonel nefron sayısında azalma ve hiperfiltrasyondur. *E. coli* endotoksinleri, Antidiüretik Hormonun (Vasopressin-ADH) vasopressin 2 reseptörlerine bağlanmasını engeller. Aynı zamanda endotoksinler, ADH seviyesinde düşmeye ve böylece nefrojenik diabetes insipidusa sebep olurlar (Kempisty ve ark. 2013).

2.4.3. Laboratuvar Bulguları

2.4.3.1. Serum Adenozin Deaminaz Aktivitesi

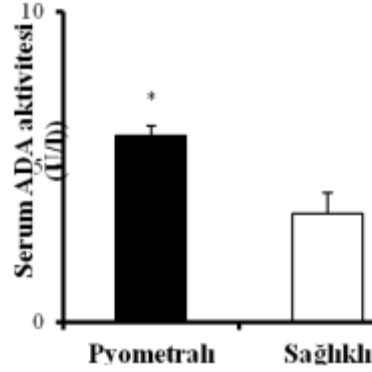
Polimorfik bir enzim olan ve vücuttaki tüm hücrelerde yer alan Adenozin Deaminaz Aktivitesinin (ADA) bazı hastalıklarda takip edilmesi önemlidir (Günlüoğlu 2004). Anılan enzim lenfositlerin ve monositlerin fonksiyonlarında, çoğalmalarında ve olgunlaşmalarında görev almaktadır (Moriwaki ve ark 1999, Gültiken ve ark. 2013).

Purin katabolik yolunun enzimi olan Adenozin Deaminaz (Adenozin Aminohidrolaz), adenozini inozine ve deoksiadenozini 2'-deoksiinozin'e geri dönüşümsüz hidrolitik katalizler (Gakis 1996). Çoğunlukla, lenfoid ve timik T hücrelerinde bulunur (Moriwaki ve ark. 1999). Bu nedenle ADA hücresel bağışıklığın belirteci olarak kabul edilmektedir (Baganha ve ark. 1990). Serum ADA'nın değiştiği durumlar ise hücre aracılı bağışıklık yanıtı ile ilgili olan pek çok hastalık olduğu bildirilmiştir (Da Silva ve ark. 2013).

Serum ADA kolorimetrik metotla ölçülmektedir. Substrat olarak adenozinin kullanıldığı Bertholet reaksiyonuna dayanan bir yöntemdir (Giusti ve Galanti 1984). Bu metot, ADA'nın adenozini inozine deamine etmesi ve oluşan amonyağın alkali ortamda sodium hipoklorid ve fenol ile mavi renkli indofenol kompleksini oluşturması esasına dayanmaktadır. Alınan serum örnekleri cam tüplerde olup üzerine fosfat tamponu ve adenozin çözeltisi eklenerek parafilm ile tüplerin ağzı kapatılarak 60 dakika süreyle 37 °C' de bekletilmektedir. Bu süre sonunda, tüplere fenol nitroprussid çözeltisi ve alkali hipoklorit ilave edilerek 37 °C'de 30 dakika inkübasyona bırakılmaktadır. Reaksiyon sonucunda oluşan renkli kompleks 628 nm'de distile suya karşı kolorimetrik olarak ölçülmekte ve ADA hesaplanmaktadır (numunenin absorbansı / standardın absorbansı) x 50 (Gültiken ve ark. 2013).

Sağlıklı köpeklerin serum ADA, lenfosit ve monosit sayıları KEH-piyometralı köpeklerinkilerle karşılaştırılmış ve KEH-piyometralı köpeklerin

(5.99 ± 0.31 U/l) serum ADA seviyeleri sağlıklı köpeklere (3.50 ± 0.64 U/l) göre yüksek bulunmuştur (Şekil 2.7). KEH-piyometralı köpeklerin kan lenfosit sayıları sağlıklı köpeklerden düşük belirlenirken, kan monosit sayıları sağlıklı köpeklere göre daha yüksek saptanmıştır (Gültiken ve ark. 2013).



Şekil 2.7 Piyometralı ve sağlıklı köpeklerin serum Adenozin Deaminaz Aktivitesi (Gültiken ve ark. 2013).

Piyometralı köpeklerin serum ADA ile kan lenfosit sayısı arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir ($r:0.762$, $p \leq 0.001$). Serum ADA ile monosit sayıları arasında ise önemli bir korelasyon olmadığı tespit edilmiştir ($r:0.171$, $p \geq 0.05$) (Gültiken ve ark. 2013).

Bir çalışmada klinik ve laboratuvar muayeneleri sonucunda sağlıklı olduğu tespit edilen evcil hayvanlarda serum ADA'nın normal değerlerinin her iki cinsiyette saptanması amaçlanmıştır. Çalışmada 5 tür kullanılmıştır. Sığır, koyun, keçi, köpek ve kedilerin serum ADA'ları sırayla 6.34 ± 0.31 IU/l, 7.57 ± 0.30 IU/l, 7.52 ± 0.36 IU/l, 2.56 ± 0.13 IU/l, 23.36 ± 1.59 IU/l olarak belirlenmiş ve cinsiyetle ilişkili bir farka rastlanmamıştır (Altuğ ve ark. 2009).

2.4.3.2. Kan biyokimya parametreleri

Alanin aminotransferaz (ALT) karaciğer hücreleri tarafından üretilen bir enzimdir. Karaciğerde meydana gelen yıkımlanmalarda kandaki seviyesi yükselmektedir. Akut karaciğer hastalığı, zehirlenmeye bağlı hepatitis, pankreatitis ya da kortizon benzeri ilaç uygulamaları ile karaciğerde yıkımlanma olduğu bildirilmiştir. Aspartat aminotransferaz (AST) karaciğerde ve her tip kas hücresinde üretilen bir enzimdir. Hepatositlerde, miyokartta, iskelet kaslarında, böbrek dokusunda ve plasentada bulunmaktadır. Bu dokularda nekroz geliştiğinde, serum AST düzeyinde artış görülmektedir. Hepatositlerin içinde bulunan AST'nin %60-80'i mitokondri içinde bulunurken, diğer bölümü çözümlü formda sitoplazma içinde bulunur. Köpeklerde AST'nin her iki formu da belirlenmiştir. Aspartat aminotransferazın mitokondrial formunun salınımı için hücre membran permeabilitesinde değişime neden olan bozukluktan daha şiddetli bir bozukluğun olması gerekmektedir (Hagman 2018). Bakterilerin (özellikle *E. coli*) salgıladığı endotoksinlerden karaciğer ve böbrek fonksiyonları etkilenmektedir. Endotoksinler direk olarak hepatotoksiktirler. Endotoksinlerin karaciğer üzerine etkisi ile hepatic enzim değişiklikleri olmaktadır. Bu etkiler nekroz ve glukoneogenezisin inhibisyonu ile sonuçlanabilmektedir. Alanin aminotransferaz ve AST enzim seviyelerindeki değişikliklerin endotoksin seviyesine bağlı olduğu, AST aktivitesinin artıp (Demirel ve Küplülü 2010) ALT aktivitesinin düştüğü bildirilmiştir (Demirel ve Küplülü 2010, Hagman 2018). Alanin aminotransferazın düşüşü çinko ve B6 vitamin eksikliğinde, kronik karaciğer hastalıklarında da gözlenebilmektedir (Hagman 2018).

Üre ve kreatininin serumdaki düzeyi böbrek fonksiyon testleri olarak kullanılmaktadır. Serum düzeyindeki artışları glomeruler filtrasyon hızının düştüğünün bir kanıtıdır. Üre, karaciğerde proteinlerden yapılan bir üründür ve vücuttan atılımı böbrekler aracılığıyla olmaktadır. Üre azotu ornitin siklusunda, amonyak metabolizmasının son ürünü olarak kana geçmektedir. Karaciğere gelen amonyak miktarını üç faktör belirlemektedir. Bunlar; gıdasal proteinlerle aminoasitlerin miktarı ve kalitesi, anabolik metabolizmada kullanılmayan gıdasal aminoasitlerle proteinlerin miktarı ve bunların amonyağa parçalanması, son olarak

yaşlanmış vücut dokularının katabolizma oranıdır. Bu nedenle kan üre azotu değişimi böbrek dışı faktörlerden de etkilenebilir ve böbrek bozukluklarında kreatininle birlikte değerlendirilmelidir. Serum üre seviyesinin düşük olması karaciğerin etkilendiğine işaret ederken, serum üre seviyesinin yüksek olması ise böbrekte bir fonksiyon bozukluğu olduğunun habercisidir. Serum üre seviyesinin karaciğer veya böbreklerde oluşan fonksiyon bozukluklarından ve dehidrasyondan etkilendiği bildirilmiştir. Piyometrada oluşan prerenal azotemi böbrekte fonksiyonel bir değişiklik olmadan böbrek kan akışındaki azalmaya bağlı olarak şekillenir. Serum üre seviyesindeki düşüşler ise karaciğer yetmezliği, düşük proteinli diyetlerle beslenme veya anabolik steroidlerin kullanılması sonucu oluşabilir (Hagman 2016).

Kreatinin, kan üre azotunun aksine böbrek tubuluslarından geri emilememektedir. Serum kreatinin düzeyi diyetten etkilenmemektedir. Günlük üretimi nispeten stabildir ve üre oluşumunu etkileyen faktörlerden etkilenmemektedir. Kan üre azotu ve serum kreatinin değişiminin normal olması, glomerular filtrasyon hızının azalmadığını göstermektedir. Nefronların %25'i normal filtrasyon kapasitesine sahip olduğunda, kan üre azotu ve kreatinin düzeyi normal olabilir. Kan üre azotu ve kreatinin düzeyindeki artışın büyüklüğü prerenal, renal veya postrenal azotemiye birbirinden ayırt edememektedir. Kan üre azotu ve serum kreatinin değişimi ile glomerular filtrasyon hızı arasında negatif ilişki vardır (Hagman 2018). Piyometrada gelişen böbrek yetmezliğine bağlı olarak üre/kan üre nitrojen (BUN) ve kreatinin gibi böbrek fonksiyon parametrelerinde de artış görülmektedir (Johnston ve ark. 2001). Bakteri toksinleri böbreklere kan akışını artırarak Na seviyesinin azalmasına neden olmaktadır. Dehidrasyonlu köpeklerde glomerular yapının bozulmasına bağlı olarak gelişen prerenal azotemi sonucu kan üre nitrojen ve kreatinin konsantrasyonu artmaktadır. Sıvıya yanıt vermeyen azotemili köpeklerin prognozu primer böbrek yetmezliğine bağlı olarak kötü seyretmektedir (Nelson ve Feldman 1986). Ayrıca piyometra olgularında böbreklerden albumin atılımına bağlı olarak hipoalbuminemi ve hiperglobulinemi görülmektedir. Kardiyovasküler sistemin elektrolit dengesindeki bozulma sonucu hipokalsemi ve hiponatremi meydana gelmektedir (Kaymaz ve ark. 1999, Fransson 2003).

2.4.3.3. Hematolojik parametreler

Köpeklerde kapalı serviks piyometrada toplam lökositlerin sayısı 30000/mm³ civarındadır. Kemik iliğinde myeloid-eritroid oranında artış vardır ve kemik iliğinde myeloid hiperplaziye rastlanmaktadır. Nötrofillerde sola kayma mevcuttur (immatür nötrofil), derecesi enfeksiyon ve sepsisemi durumuna göre değişiklik göstermektedir. Kapalı serviks piyometrada nötrofil şiddeti açık serviks piyometraya göre daha fazladır. Ancak endotoksemiye giren köpeklerde nötropeni gözlenebilir ve bu risk açık serviks piyometralı köpeklerde kapalı serviks piyometraya göre daha azdır (Çizelge 2.2) (Nak ve ark. 2001).

Çizelge 2.2 Piyometralı ve sağlıklı köpeklerin hematolojik ve serum biyokimya parametreleri (Akçay ve Demirel 2011).

	Referans Değerleri	Piyometra Değerleri
Eritrosit (x10 ⁶ µl)	6.15-8.7	4.7-5.5
Lökosit (x10 ³ µl)	6.02-16.02	2.5-196.8
Hematokrit (%)	43.3-59.3	27-31
Hemogloblin (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

ALT (Alanin Aminotransferaz), AST (Aspartat Aminotransferaz), ALP (Alkalin Fosfataz), GGT (Gama Glutamil Transferaz) ve BUN (Kan Üre Nitrojen)

Polimorf çekirdekli lökositler (PNL), dolaşımdaki en kısa yarılanma ömrüne sahip olan hücreler olup kemik iliğinden ayrıldıktan 24 saat sonra ölürlür. Yaşlanan PNL'ler kendiliğinden apoptozise uğrayıp monosit ve makrofajlar tarafından fagosite edilirler. Polimorf çekirdekli lökositlerin yaşam döngüleri patojenlere karşı gösterdiği savunmaya bağlıdır. Yapılan bir çalışmada piyometralı köpeklerde

PNL'de apoptozis oranı belirgin bir şekilde sağlıklı köpeklerden daha düşük bulunmuştur. Bu durumun PNL'nin dayanıklılıklarının artmasıyla ilgili olabileceği düşünülmüştür. Genç PNL'nin sayılarının artmasından dolayı yaşam sürelerinin uzaması da mümkündür. Piyometralı köpeklerde PNL'nin dayanma süresinin uzun olma nedenlerinden biri de bakteriyel ürünler ve sitokinlere bağlı apoptozisinin baskılanmasıdır (Sano ve ark. 2004).

2.4.3.4. Bakteriyolojik Muayene

Sağlıklı bir köpekte, vajinanın çevresel kontaminasyonlara açık olmasından dolayı birçok aerob (*E. coli*, *Streptococcus spp.*, *Stafilococcus spp.*) ve anaerob (*Bacteroides*, *Peptostreptokok*) fırsatçı patojen yaşamaktadır. Piyometralı köpeklerin uterus içeriğinden genellikle, endotoksin salgılayan *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Pasteurella*, *Proteus*, *Pseudomonas spp.* gibi gram negatif bakteriler ile süperantijenik özelliği olan ve enterotoksin üreten *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* gibi gram pozitif bakteriler izole edilmektedir. Proöstrüs ve östrüs döneminde serviksin dilatasyonu vajinada bulunan bakteriler uterusu göç etmekte ve böylece bakteri izolasyonu yapılabilmektedir. Ancak bu dönemde uterus dokusunda bakteri olsa bile nadiren piyometra gelişmektedir. Uterusta bulunan musin 1 ve laktoferrinin oluşabilecek olan bakteriyel enfeksiyonlara karşı koruma sağlandığı bildirilmiştir. Bu maddeler diöstrüsün ilk yarısında kaybolmaya başlamaktadır. Bakteriler uterus florasına asendens ve desendens olarak gelebilirler. Asendes vajina floarasının orijin aldığı deri ve barsaklardan gelirken desendens olarak üriner sistemden gelmektedir. Uterus, vajina ve/veya üriner sistemden izole edilen bakterilerin identifikasyonunda biyokimyasal fenotiplerin benzer olduğu görülmüştür (Demirel ve Küplülü 2010).

Özellikle *E. coli*, progesteron ile uyarılan uterusun endometrium ve miyometrium tabakası ile üriner sistemin epitel ve düz kaslarına affinite duyarak bağlanmaktadır. Vajinal ve/veya idrar kültürünün sonucu, genellikle uterus içeriğindeki mikroorganizmayı yansıttığından uygun antibiyotik seçimine yardımcı olmakta ve hastalığın patogenezi (endotoksin varlığı) hakkında bilgi vermektedir.

Bununla birlikte, uterus lümenine fazla miktarda göç eden lökositlerin fagositik aktivitelerine bağlı olarak piyometrada mikroorganizma izole edilemeyebilir (Bigliardi ve ark. 2004).

Piyometralı köpeklerin uterus içeriğinden ve dışkı örneklerinden en çok izole edilen bakteri *E. coli*'dir. Bu mikroorganizmanın köpeklerin piyometrasının patogeneziyle bir ilişkisinin olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada; 17 köpekten dışkı ve piyometra akıntı örnekleri toplanmıştır. *E.coli* dışkı ve piyometra örneklerinin tamamından izole edilmiştir. Her örnekten alınan *E. coli*'lerin patojenik özelliklerini belirlemek için enteropatojenik (eaeA), verotoksijenik (VT1, VT2), enterohemorajik (EHEC), enterotoksijenik (ETEC), enteroaggregativ (EAggEC) ve enteroinvaziv (EIEC) deoksiribo nükleik asit (DNA) problemleri ile hibridizasyonları yapılmıştır. Vero hücreleriyle de sitotoksik nekrotizan faktör (SNF) özelliğini belirlemek için bir test uygulanmıştır. Dışkı ve piyometra örnekleri VT2, EHEC, ETEC ve EAggEC problemleriyle negatif sonuç verirken, eaeA, VT1 ve EIEC pozitif sonuç vermiştir. Vero hücreleriyle yapılan testte dışkı (%29) ve piyometra (%17) örneklerinde *E. coli* suşu SNF pozitif olarak belirlenmiştir. Piyometra örneklerinden izole edilen SNF pozitif *E. coli* suşları aynı piyometralı köpeğin dışkisından da izole edilmiştir (Sancak 2004).

2.4.3.5. İdrar Kültürü ve Analizi

İdrar dansitesinin piyometra olgularında diagnostik önemi bulunmamaktadır. İdrar dansitesi pek çok nedene bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Hastalığın erken dönemlerinde idrar dansitesi 1030'dan yüksek tespit edilmiştir. İdrar analizinde proteinüri, hematüri, poliüri varsa üriner kanal enfeksiyonlarından şüphelenebilir. İdrar, akıntının vajinada toplanmasıyla kontamine olabilmektedir. Şüpheli olgularda sistosentez düşünülebilir (Howard, 2003).

Yapılan bir çalışmada uterus, vajina ve idrar kesesinden alınan 90 örnekten 63 (%70)'ünde mikroorganizma izole edilmiştir. Bu mikroorganizmaların izole

edilme oranları Çizelge 2.3'te gösterilmiştir. Uterus, vajina ve idrarda bulunma oranları ise sırasıyla 27/30 (%90), 20/30 (%66.6) ve 16/30 (%53.3) olarak belirlenmiştir. Bu bakteriler identifiye edilince %56.6 oranında *E. coli* olduğu gözlenmiştir (Demirel 2008).

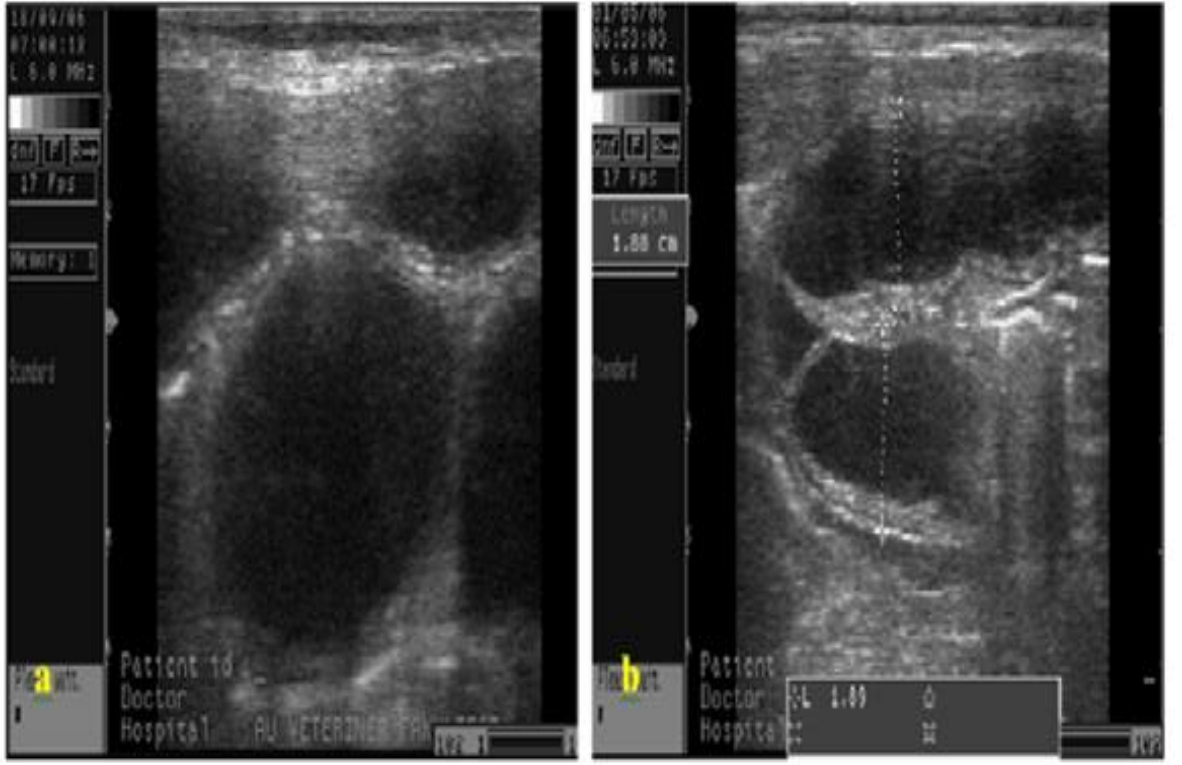
Çizelge 2.3 Piyometralı köpeklerin uterus içeriği, vajina ve idrar örneklerinden izole edilen bakteriler (Demirel 2008).

İzole edilen bakteri %70 (63/90)	Uterus %90 (27/30)	Vajina %66.6 (20/30)	İdrar %53.3 (16/30)
E. coli	17 (%56.6)	13 (%43.3)	10 (%33.3)
K. pneumonia	1 (%3.3)	1 (%3.3)	1 (%3.3)
K. oxytoca	1 (%3.3)	-	1 (%3.3)
Ps. aeruginosa	3 (%10)	2 (%6.6)	2 (%6.6)
B-Hemolitik Streptokok	1 (%3.3)	1 (%3.3)	1 (%3.3)
Enterekok	1 (%3.3)	1 (%3.3)	-
Koagulaz pozitif Stafilokok	2 (%6.6)	-	1 (%3.3)
Miks (E. coli ve B-Hemolitik Streptokok)	1 (%3.3)	-	-
Üreme olmadı	3 (%10)	10 (%33.3)	14 (%46.6)

2.4.4. Ultrasonografi

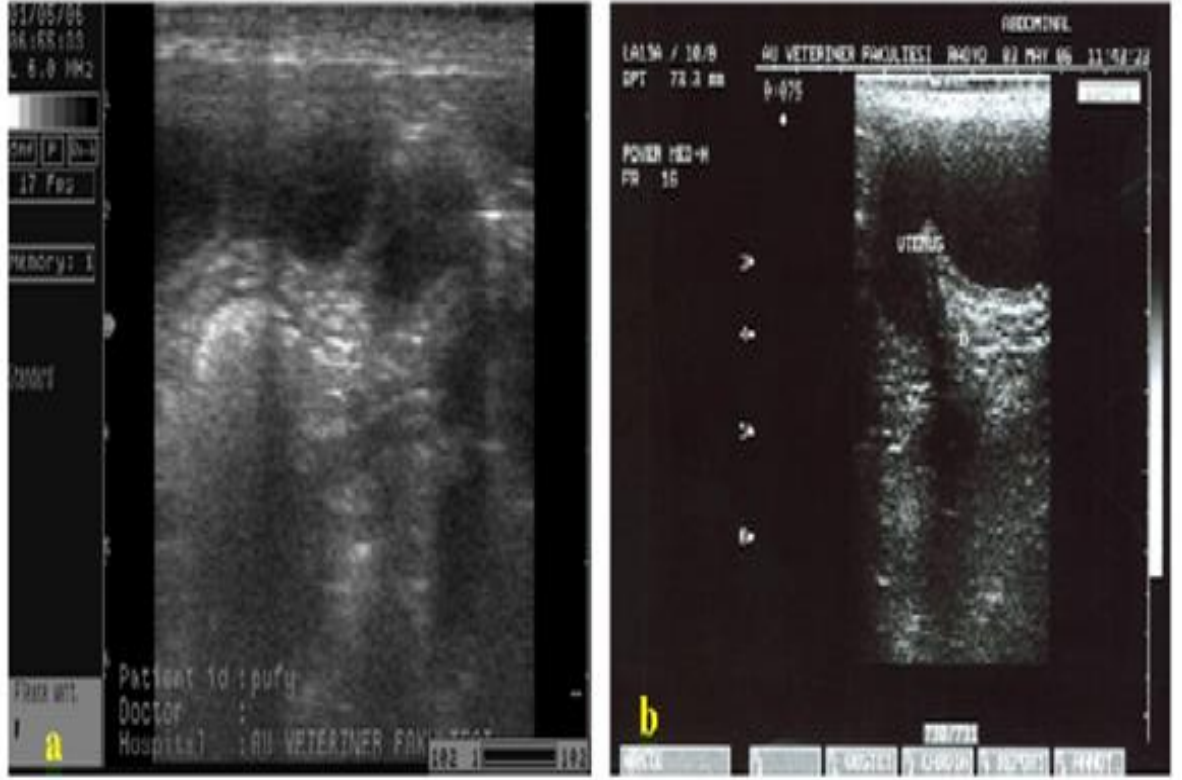
Ultrasonografi piyometra için güvenilir bir tanı yöntemidir (Bigliardi ve ark. 2004). Sağlıklı köpeklerin ultrasonografisinde serviks, idrar kesesinin dorsal duvarı ve desendens kolon arasında yuvarlak şekilde görülmektedir. Ancak piyometrada karışık tubuler yapıda izlenmektedir (Nak ve ark. 2001). Ultrasonografi uterusun boyutunu, duvarının kalınlığını ve sıvının akışımı tespit etmeyi sağlamaktadır. Çeşitli büyüklükteki hipoeoik alanlarda pütürlü ve benekli bir manzaraya rastlamak mümkündür (Johnston ve ark. 2001).

Kapalı serviks piyometra olgularında uterus lümeninin dilate olma nedeni sekresyon ve irinle dolu olmasıdır. İçeriğin az ya da çok olma durumuna göre, ultrasonografide anekojen ya da hafif ekojen özellikte “dağılmış kar taneleri” veya “bal peteği“ şeklinde görülmektedir (Şekil 2.8). Uterus duvarı, komprese olarak basınç atrofiyle incelmektedir (Bigliardi ve ark. 2004).



Şekil 2.8 Kapalı serviks piyometrada ultrasonografi görüntüsü (Demirel ve Küplülü 2010).

Açık serviks piyometra olgularında, uterusun çapı, kapalı piyometraya göre daha dardır (Şekil 2.9). İçerik boşaldığı için uterus lümeninde biriken eksudatın yanında endometritis oluşursa uterusun endometrium duvarının kalınlaştığı görülmektedir (Bigliardi ve ark. 2004).

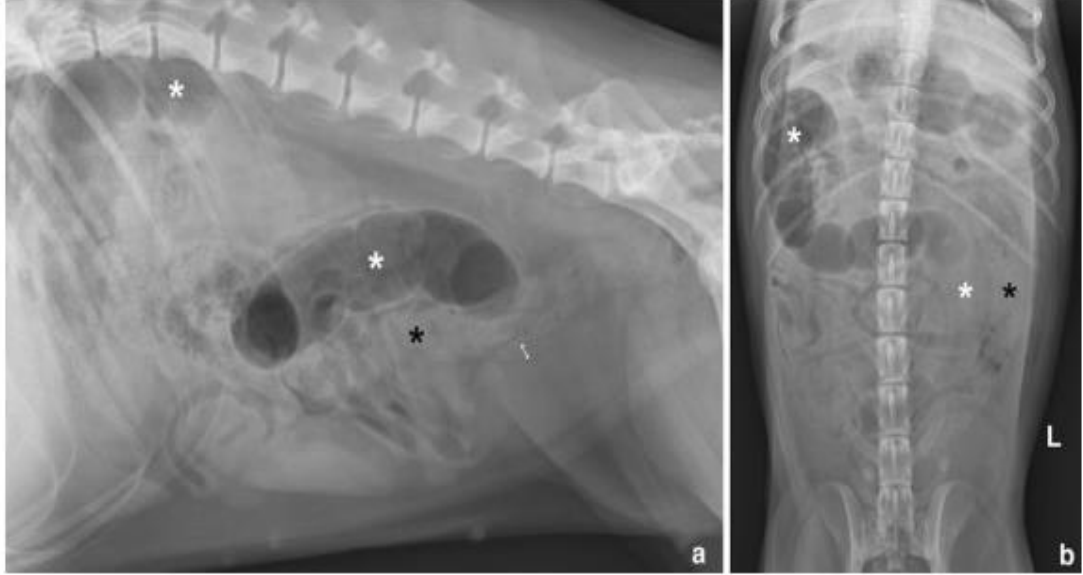


Şekil 2.9 Açık serviks piyometranın ultrasonografi görüntüsü (Demirel ve Küplülü 2010).

Kornularda tek veya çok sayıda, unilateral ve bilateral yalancı kesecik oluşumuna bağlı olarak erken gebelikle karışabilir. Bu durumu ayırt etmek için ultrasonografide embriyonik, fetal ve plasental oluşumlara dikkat edilmelidir. Diğer ayırt edilmesi gereken durum da hidrometra ve mukometradır. Ayırt etmek için klinik bulgularla beraber değerlendirilmelidir. Bazı tümöral oluşumlarla da karışabilir, özellikle bağırsak duvarından köken alan tümörlere dikkat edilmelidir (Mattei 2018). Gebeliğin 42.gününden sonra fetal kalsifikasyonda artış meydana geldiği için ultrasonografide piyometraya benzer oluşumlar görülebilir, bu durumu dikkatle ayırt etmek gerekir (Malik 2017).

2.4.5. Radyografi

Açık piyometra olgularında radyografi ile teşhis koymak zordur (Johnston ve ark. 2001). Abdominal radyografi uterus genişlemesinin tespitinde kullanılabilir (Şekil 2.10). Ancak ultrasonografik muayenede uterus genişlemesi daha net tespit edilebilmektedir (Yoon ve ark. 2017). Radyografik gözlemde uterusun gebelik ve postpartum dönem dışında görüntülenebilmesi anormal kabul edilmektedir. Piyometrada bağırsakların dorsal ve kraniale yer değiştirmesiyle, uterus karın boşluğunun ventralinde ve kaudalinde gözlemlenebilmektedir (Johnston ve ark. 2001).



Şekil 2.10 Amfizemli piyometrası olan bir köpeğin radyografi görüntüsü (Beyaz yıldız: Uterus, Siyah yıldız: Bağırsak) (Mattei 2018).

2.4.6. Vajinal Muayene

Vajinoskopi; yangılaşan vajinal mukozayı gözlemleyerek yabancı cisimleri, kongenital anormaliteleri, sonradan oluşan kitleleri, üriner sistem enfeksiyonları ve irin kaynağını tespit etmede yardımcı olmaktadır. Vajinoskop ile yapılan muayenede akıntı anterior vajinadan geliyor ise muhtemel bir uterus problemi veya piyometra düşünülmelidir (Johnston ve ark. 2001, Hagman 2018). Piyometrada gelen akıntı

karakteri mukoidten purulente, rengi ise kırmızı kahverenginden sarı yeşile kadar değişiklik göstermekte ve genellikle kötü kokulu olmaktadır (Johnston ve ark. 2001).

2.5. Tedavi

Piyometra tedavi edilmeden bırakılırsa veya tedaviye geç kalınırsa ölümlü sonuçlanan bir hastalıktır (Kırşan 2004). Piyometrada amaç uterusu içerik birikmesini engellemek ya da biriken içeriği boşaltmak ve etkilenen diğer vücut fonksiyonlarını normale döndürmek olmalıdır. Cerrahi yöntem olan ovariohisterektomi (OHE) kesin sonuç olmakla beraber medikal tedavi de uygulanabilir (Özyurtlu 2012). Açık serviks piyometrada medikal tedavi yapılırken kapalı serviks piyometrada operasyon tercih edilmektedir (Doğaneli ve Akkayan 1968).

2.5.1. Medikal Tedavi

Piyometra olgularında ilaçla tedavide östrojenler, androjenler, ergot alkaloidleri, kinin ve oksitosin kullanımının başarılı olmadığı bildirilmektedir. Oksitosin ve ergot alkaloidleri, çok şiddetli seviyelerde ve kısa süren kasılmalara neden olmaktadır. Uterus irinle bütünüyle dolmuşsa, uterus duvarı çok incelmış veya atrofiye olmuşsa ya da serviks bölgesel olarak dilateyse bu ilaçların kullanımı çok tehlikelidir. Bu durumda ya uterusu bulunan irin kornulara geri itilir ve buradan abdomene yayılır ya da uterus duvarı yırtılır (De Cramer 2010). Diğer taraftan serviks açık olduğu durumlarda uterusu boşaltmak için ergot alkaloidleri kullanılarak uterus motilitesinin artırılacağı ve bunun sonucunda içeriğin boşaltılabileceği bildirilmiştir (Baithalu ve ark. 2010).

Medikal tedavide izlenecek yol; değerli hayvan ırklarında üreme kapasitesinin onarımı, uterusun lavajı, uterusu bakteriyel enfeksiyonların eliminasyonu, hastalığın başlangıcından sorumlu olan progesteron kaynağının uzaklaştırılması şeklinde sıralanabilir. Sıvı elektrolit tedavisi, uterusu boşaltılması

ve antibakteriyel tedavi yapılmalıdır. Asidoz ve bikarbonat değerlerini dengelemek için laktatlı ringer, oluşan dehidrasyon durumu için de izotonik (% 0.09 NaCl) kullanılabilir ve uygulama sırasında canlı ağırlığa göre dozlama yapılmasına dikkat edilmelidir (zyurtlu 2012).

Prostaglandin F₂α

Prostaglandin (PG) F₂α dişi reproduktif sisteminde özellikle miyometriyumun kasılması gibi birçok fizyolojik etkiye yol açar. Progesteronun sentez ve salınımı korpus luteumun birincil fonksiyonudur. Korpus luteumun lizisi ise PGF₂α uygulamasıyla şekillenir. Bu durum doza, kullanım yoluna, uygulama sıklığına ve köpeğin luteal dönemde olmasına bağlıdır. Prostaglandin kullanımı, yaşlı ve reproduktif aktivitesi önemsenmeyen köpeklerde şüpheli olarak kabul edilmektedir. Bu tip köpekler için operatif tedavi yöntemi önerilmektedir (Nelson ve Feldman, 1986).

Prostaglandin uygulamasından 48 saat sonra bile klinik olarak cevap alınamayabilir. Bu sebeple prostaglandin dşuk anestezi riski taşıyan ağır hasta köpekler için ideal bir ilaç değildir. Ancak kontrol edilemeyen konjestif kalp yetmezliği gibi operasyonun tehlike arz ettiği köpeklerde, PGF₂α kullanımı gerekli görülmektedir (Meyers-Wallen ve ark. 1986).

Prostaglandin F₂α kapalı serviks piyometra olan köpeklerde, uterusun yırtılıp içeriğin karın boşluğuna akması ve peritonitise sebebiyet vermesi nedeniyle çok dikkatli kullanılmalıdır. Östrojenler serviksin açılmasını sağlasa da PGF₂α uygulamasından önce kullanılması önerilmemektedir. Östrojenler, progesteronun uterus üzerindeki etkisini artırmaktadır (De Cramer 2010).

Köpeklerde piyometra tedavisinde yalnızca doğal PGF₂α (Karbofrost, Dinoprost) preparatlarının kullanımı önerilmektedir. Sentetik PGF₂α (Kloprostenol,

Fluprostenol, Prostelene) analoglarının etkisi doğal olanlara göre çok daha güçlüdür. Bu tip sentetik ürünlerin kullanımı şok veya ölüme sonuçlanabilir. Prostaglandin F_{2α} için köpeklerde letal doz 5.13 mg/kg olarak bildirilmiştir (Nak ve ark. 2005).

Prostaglandin F_{2α} için önerilen doz, 0.25 mg/kg/gün olmak üzere toplam 5 gündür. Buna ek olarak geniş spektrumlu bir antibiyotiğin 7 gün boyunca kullanılması önerilmektedir. Bu tedavi, enfekte olmuş uterusun kasılmaları takiben oluşacak bakteriyemi için önlem sağlayacaktır. Kapalı serviks piyometralı köpekleri tedavi ederken, ancak 3. PGF_{2α} enjeksiyonundan sonra vulvadan akıntı gözlenir. Eğer herhangi bir akıntı gözlenmiyorsa uterusun yırtılma ihtimaline karşı abdominal radyografi alınmalıdır. İki hafta sonra iyileşme tamamlanmış olmalıdır. Eğer sanguinöz veya mukopurulent akıntı, uterus genişlemesi ve klinik belirtiler hala görülüyorsa, tedaviye beş gün daha devam edilmelidir. Buna karşılık, akıntı yok ve uterus genişlemiyorsa veya akıntının rengi temiz ve seröz ise tedavinin devamına gerek yoktur. Kapalı serviks piyometralı köpeklerde PGF_{2α} tedavisi tavsiye edilmez, OHE kesin tedavi yöntemidir (Nelson ve Feldman, 1986).

Yapılan bir çalışmada 50-250 µg/kg kullanılan PGF_{2α} (Kloprostenol) uterusu 47±51 mmHg basınç oluşturmuştur. Uterus kasılmalarının uzunluğu ise oldukça azalmıştır. Daha düşük dozlarda verildiğinde uterus kasılmalarının süresi düşmüş, yüksek dozlarda ise yükselmiştir. Ancak arada önemsenecek bir fark kaydedilmemiştir. Düşük doz PGF_{2α} kullanımının yan etkilerinin az görülmesi açısından yararlı olduğu savunulmuştur (Romagnoli 2002).

Köpeklerde PGF_{2α} düz kas kontraksiyonlarını arttırdığı için hipersalivasyon, huzursuzluk, kusma, ishal, ürinyasyon, solunum sayısında artış, abdominal ağrı ve taşikardi gibi yan etkiler görülebilir. Prostaglandin F_{2α}'da görülen yan etkiler ilk 5 dakikada ortaya çıkarırken 60 dakika sonra yavaş yavaş kaybolur. Ancak bu etkilerin şiddeti doza bağlıdır ve engellemek için enjeksiyonundan sonra köpek 20-40 dakika süreyle gezdirmelidir. Bu sayede yan etkilerin şiddeti ve meydana gelme süresi azalabilir (Nak ve ark. 2005). Piyometranın tedavisinde PGF_{2α}'nın etkinliğinin

araştırıldığı çalışmalarda tamamen iyileşme yanında, tedaviden sonra diöstrüs evresinde tekrarlayan klinik bulgular ve subklinik olarak hastalığın kalıcı hale geçmesi bildirilmiştir (De Cramer 2010).

Yapılan bir çalışmada 10 piyometralı köpekte düşük dozda $PGF_{2\alpha}$ 'nın yapmış olduğu etkiler araştırılmıştır. Günde 3 defa 20 mg/kg dozda dinoprost tromethamine 8 günden uzun süre kullanılmıştır. İyileşme oranları %53-75 arası elde edilmiştir. Yan etki gözlenmemiş ve fertilité oranı %86 olarak tespit edilmiştir (Arnold ve ark. 1988). Diğer bir çalışmada 100-500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ olarak verilen $PGF_{2\alpha}$ 5 gün süreyle kullanılmış ve tedaviden 1-2 hafta sonra muayene edilmişlerdir. Enfeksiyonun devam ettiği tespit edilince aynı tedavi protokolü ikinci kez uygulanmıştır. Çalışma sonuçlarında %46'lık iyileşme ve %51'lik nüks oranı elde edilmiştir (Meyers-Wallen ve ark. 1986). Başka bir çalışmada ise dinoprost tromethamine 0.5 mg/kg/gün 5 gün süreyle kullanılmıştır. Piyometralı 4 köpek, 2 hafta sonra yeniden muayene edildiğinde enfeksiyonun devam ettiği görülmüş, aynı tedavi tekrarlanmıştır. Sonuçlarında %100 iyileşme ve %20 fertilité oranı saptanmıştır. Prostaglandin $F_{2\alpha}$ ve sulfadoksin trimetoprim kombinasyonu piyometralı köpeklerde kullanıldığında olguların tamamen iyileştiği, ancak nüks olabileceği gözlenmiştir. Bu bilgiler ışığında hasta sahiplerine piyometranın nüks olabileceği söylenmeli ve istedikleri yavru sayılarına ulaştıktan sonra kısırlaştırılmaları tavsiye edilmelidir (Nak ve ark. 2005).

Klinik belirtilerin azalması, akıntının yok olması veya seröz bir hal alması, kornu çaplarında küçülme ve normal hematolojik parametrelerin gözlenmeye başlaması $PGF_{2\alpha}$ başarısının göstergesidir. Medikal tedavide uterus enfeksiyon ortadan kalkar, dolaşımdaki lökosit sayısı hızla düşer. Eğer uterus operasyonla uzaklaştırılırsa, lökositler periferel dolaşıma katılır ve kandaki sayısı geçici olarak artabilir (De Cramer 2010).

Kapalı serviks piyometrada medikal tedavi yöntemleri pek başarılı olamamaktadır. Bunun nedeni, $PGF_{2\alpha}$ tedavisi sırasında oluşabilecek

komplikasyonlar ve tedaviye verilecek cevabın zayıf olmasıdır. Ayrıca prognoz şüphelidir (Hagman 2016).

Prostaglandin E1

Misoprostol, PGE1'in sentetik bir metil ester analogudur. İnsanlarda mide ve duodenum ülserlerinin tedavisi amacıyla kullanılmaktadır. Gastrik antisekretorik ve anti ülser aktivite gösteren bir ilaçtır. Güvenlik marjı oldukça geniştir. Bu ilacın yan etkisi olan abortus, yeni bir kullanım alanı yaratmıştır. Son 10 yıldır insan hekimliğinde doğumda servikal açılmayı sağlamak amacıyla uygulanmaktadır. Bir çalışmada; serviksi açmak amacıyla misoprostol içeren dört tablet, bir pens aracılığıyla serviksin mümkün olduğunca yakınına konulmuş ve sıvı tedavisi ile beraber PGF₂ α tedavisi yapılmıştır. Bir gün sonra servikal açılmaya bağlı vajinal akıntı görülmüştür. Yapılan ultrasonografik muayenede, 18. günün sonunda uterus duvarlarında incellemediği ancak içeriğinde azalma olduğu saptanmıştır. Yirmi dördüncü günde içeriğin neredeyse tamamıyla boşaldığı görülmüştür. Ellinci günde uterus duvarı 0.8 cm'ye kadar düştüğü gözlemlenmiştir. Bu günden sonra yapılan muayenelerde uterus sadece tek bir kistik alana rastlanılmıştır. Bu nedenle tedaviye oral antibiyotik ile devam edilmeye karar verilmiş ve son muayenede (81.gün) uterus boyutlarının ultrasonografik olarak saptanmayacak kadar ince olduğu kanısına varılmıştır (Canoğlu ve ark. 2004).

Progesteron Antagonistleri

Son yıllarda piyometra tedavisinde antiprogestinler alternatif bir yöntem olarak geliştirilmiştir. Aglepriston gibi antiprogestinlerin luteolizise benzer etkileri görülmüştür. Antiprogestinler progesteron reseptörlerini bloke etmektedir. Açık serviks piyometrada antiprogestinler yan etkilerinin olmamasıyla büyük avantaj sağlamaktadır (Hagman 2016). Kapalı serviks piyometralı köpeklerde yapılan bir çalışmada 1, 2 ve 8. günlerde 10 mg/kg aglepriston uygulaması sonrası serviksin 26 \pm 13 saat sonra açıldığı gözlenmiştir. Buna rağmen başarımın sadece %20'de

kaldığı saptanmıştır. Bu tedaviyi takiben 14 ve 28. günlerde aynı dozda yapılan antiprogesterin uygulaması sonucu vajinal akıntı gözlenmiş ve başarı oranı %90'a çıkmıştır. Antiprogesterinlerin takip eden sikluslarda piyometranın tekrarlanmaması için kullanılabileceği bildirilmiştir (Romagnoli 2002).

Mifepriston, köpeklerin kapalı piyometra vakalarında servikal kanalı açmak için güvenli, ümit verici bir seçenek gibi görülmekte ve $PGF_{2\alpha}$ ile kombine kullanılırsa %100'e yakın bir başarı oranı elde edilmektedir. Kapalı serviks piyometralı köpeklerde 2.5 mg/kg mifepriston kullanılmış ve 36-48 saat sonra vajinal akıntının başladığı görülmüştür. Mifepriston, $PGF_{2\alpha}$ kombinasyonu ile uygulandığında uterus kasılmalarını inhibe edici etkisi ile servikal kanal açılmaktadır. Yedinci günün sonunda iyileşme görülmüştür. Köpeklerin %20'sinde nüks gözlenmiştir (Shah ve ark. 2016).

Bromokriptin ve kabergolin, ön hipofizde prolaktin salgılayan hücrelerin dopaminerjik reseptörlerinin uyarılmasıyla prolaktin sekresyonunu inhibe ederek luteal regresyona neden olmakta ve bu mekanizma ile piyometranın sağaltımında kullanılmaktadır. Son yıllarda, kabergolinin 5 µg/kg/gün ve kloprostenolün 5 µg/kg dozda gün aşırı 10 gün süreyle kullanılması piyometranın sağaltımında kullanılmaktadır (Gobello 2006). Ancak $PGF_{2\alpha}$ kombinasyonları ile kullanıldığında başarı oranı %95'e ulaşabilmiştir (Verstegen ve ark. 1998).

Antibiyotikler

Antibiyotik tedavisi piyometra tedavisinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Açık serviks piyometralı bir köpekte medikal tedavi yapılacağı zaman vajinanın anteriöründen yapılan kültür ve antibiyotik duyarlılık testleri yararlı olabilir. Ancak svap doğru olarak alınmazsa uterustaki mikroorganizmalar örneklendirilemez. Bu nedenle serviks yakınlarından svap örneği alınması yapılacak tedavide yardımcı olur. Antibiyotik duyarlılık test sonuçları antibiyotik tedavisinde seçenek oluşturmak için kullanılabilir. Bu süre zarfında test sonuçları çıkana kadar

geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedaviye başlanılabilir (Nak ve ark. 2005). Tetrasiklin kullanımı *E. coli* enfeksiyonları için en uygun seçenek olmasına rağmen, karnivorların bu ilaca duyarlı olmasından dolayı kullanımı sınırlıdır (Hagman 2018).

2.5.2. Operatif Tedavi

Piyometrada en yaygın operatif yöntem, uterus ve ovaryumların alınmasıdır (Kırşan 2004). Ovariohisterektomi, reproduktif aktivitesine devam etmesi düşünülmeyen köpeklerde tercih edilebilen tedavi yöntemidir (Fransson 2003).

Piyometralı köpeği operasyona hazırlamak için sıvı tedavisi yapılmalı ve antibiyotik, solunum ile dolaşımı düzenleyen ilaçlar kullanılmalıdır (Kırşan 2004). Hasta köpeklerde sıvı elektrolit seviyesinde, asit baz dengesinde ve kardiyak ritimdeki bozukluklara ek olarak septisemi, bakteriyemi ve azotemi yaygındır. Bu nedenle agresif sıvı tedavisi desteği gerekebilmektedir (Fransson 2003). Toksemi gibi acil vakalarda tüm bu kriterlerin normale dönmesi beklenmeyebilir (Fransson 2003, Kırşan 2004). Piyometra hastalarında en güvenilir anestezi yolu inhalasyon anestezişidir. Ancak inhalasyon anestezişisi yoksa dikkat edilmesi gereken kural böbrek yoluyla atılan anestezişiler kullanılmaması ve karaciğer bozukluğunun da dikkate alınmasıdır. Bu sebeple halotan ve barbitürat türevlerinden kaçınılmalıdır (Kırşan 2004, Özyurtlu 2012).

Operasyon sırasında steriliteye özen gösterilmelidir, aksi durumda uterus içeriği çevre dokulara bulaşabilmektedir. Diğer dikkat edilmesi gereken durumlar ise kanamanın kontrolü ve ovaryumların da alınmasıdır. Ovaryumlardan biri dahi bırakılırsa operasyon sonrası siklus göstereceğinden istenmeyen durumlar doğabilmektedir. Uterus kaynaklı şekillenen septisemi, hastalığın şiddetinden sorumlu olduğu için sadece uterusun cerrahi operasyonu ile bu sorun ortadan kaldırılabılır. Operasyona başlamadan önce seçim yeri, uterusun daha rahat alınabilmesi için linea alba olmalıdır. Ensizyon, uterusun büyüklüğü göz önüne alınarak yapılmalıdır. Göbek deliğın 1 cm kadar gerisinden başlanarak, 4-6 cm

uzunluğunda bir deri ensizyonu yapılır. Kas katları makasla ayrı ayrı kesilmelidir. Uterusun boyutları göz önüne alınarak, periton dikkatle ve uterusu zarar vermeyecek şekilde kesilmelidir. Uterus dışarı çıkarıldıktan sonra, muhtemel bir şok ihtimaline karşılık verilen damar içi sıvı miktarı arttırılmalıdır. Ovaryumlar ve serviks ligatür atılarak uterus dikkatle uzaklaştırılır. Ayrıca korpus uterin kismının dezenfekte edilmesinden sonra yara kenarlarının karşı karşıya getirilip dikilerek kapatılması uygundur. Piyometra olgularında OHE yapılırken, serviksin önüne konulan ligatür ile serviks arasında kalan kısım fazla ise daha sonra burada yeniden irin toplanarak hastalık devam edebilir. Karın boşluğunda kalan ligatür uçları kanama yönünden kontrol edilmelidir. Karın duvarı ve kas katmanları absorbe olan dikiş materyali ile deri ise absorbe olmayan dikiş materyali ile dikilir (Fransson 2003). Postoperatif sürece de dikkat edilmesi gerekmektedir ve paranteral antibiyotik ile iştah açıcı vitaminlerin yanında 3 hafta kadar proteinden fakir besleme yapılmalıdır. İştahsızlık devam ederse sıvı tedavisi de devam etmelidir (Kırşan 2004).

Farklı bir operatif yaklaşım da uterusun drene edilmesidir. İçeriğin aspirasyonu ile yıkama işlemi gerçekleştirilmektedir. Yıkama işlemini yaparken kornu uteriye yapılan ensizyon ile kataterin ucu servisten geçirilerek vajinal yolla dışarı çıkarılmaktadır. Komplikasyon oranı fazla olduğu için bu işlemi yaparken dikkat edilmelidir. Tecrübe isteyen uygulamadır (Özyurtlu 2012).

2.6. Komplikasyonlar

Piyometrada genital lezyonların yanı sıra diğer organlarda da fonksiyonel bozukluklar şekillenmektedir. Operasyondan önce ve operasyon sırasında uterusu dikkat edilmelidir. Herhangi yırtılma olursa içerik abdominal boşluğa akmakta ve bunun sonucunda peritonitis şekillenmektedir. Diğer dikkat edilmesi gereken komplikasyon ise operasyon sırasında korpus uteriden parça kalması sonucu yeniden irinli içerik birikmesidir (Kırşan 2004).

Piyometralı bazı köpeklerde yapılan medikal tedaviden sonra böbrek hastalığı ve böbrek yetmezliği piyometra için nadir görülen komplikasyondur. Operasyondan sonra vücut sıcaklığında, kalp atım hızında ve solunum hızında artış gözlenir. Bu artışa göre hastanede yatış süresi belirlenmelidir (Hagman 2004)

Piyometra olgularında serum biyokimya ve tam kan parametrelerini içine alan laboratuvar bulgularında değişiklikler olmaktadır. Köpek piyometra olgularında ADA ile biyokimyasal parametrelerin karşılaştırıldığı çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu çalışmaların hiçbirinde uterus içeriğinde ADA araştırılmamıştır. Sunulan çalışmanın amacı; piyometralı köpeklerin uterus içeriğinin ADA'sını belirlemektir. Belirlenen ADA ile bazı biyokimyasal parametreleri (albumin, ALT, ALP, AST, glukoz, kreatinin, total bilirubin, total protein, üre) ve tam kan bulgularını karşılaştırmaktır. Sınırlı seviyedeki bu bilgilere katkı sağlanırken, uterus içeriğindeki ADA ile genel sağlık durumu arasındaki ilişki araştırılacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurulu Onayı

Bu çalışma; Kırıkkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 2019/07 toplantısında 37 numaralı onayı alınarak yapıldı.

3.2. Çalışmaya Alınan Hayvanlar ve Yapılan Muayeneler

Çalışmanın materyalini vajinal akıntı (bir köpek hariç), poliüri ve polidipsi şikayetleri ile kliniğe getirilen çeşitli ırklardaki (Terrier, Fransız Bulldog, Golden Retriever, Pincher), 2-13 yaş aralığındaki 7 dişi köpek oluşturdu.

Anamnezde hastaların yaşı, sikluslarının düzeni, son östrüleri doğum yapıp yapmadığı, yaptıysa doğum sayıları, seksüel siklus kontrolü amacıyla hormonal uygulaması yapılıp yapılmadığı, polidipsi ve poliüri gözlenip gözlenmediği, anoreksi, letarji, depresyon ve kusma tespit edilip edilmediği, belirtilerin kaç gün süre ile devam ettiği belirlendi ve kaydedildi.

Hasta sahiplerinden anamnez bilgileri alındıktan sonra köpeklerin sistemik muayeneleri yapıldı. Piyometra ön tanısı konan hayvanlara ayırıcı tanı amacıyla ultrasonografik muayene (100 Falco, Pie Medical®) yapıldı. Muayenede transabdominal 6 ve 8 MHz'lik linear probalar kullanıldı. Ultrasonografik muayenede piyometrayı destekleyen çeşitli büyüklüklerde boğumlu anekojen alanların varlığı kriter alındı.

Ultrasonografik muayeneden sonra akıntının kaynağını belirlemek için tubuler vajinoskop kullanılarak vajinal muayene gerçekleştirildi. Vajinal muayenede akıntının varlığı ve serviksin açıklığı değerlendirildi. Akıntıların akışkanlığı ve kokuları gibi fiziksel muayene bulguları değerlendirildi.

Vajinal muayene sırasında sitoloji amacıyla svapla örnek alındı. Svaplar tekniğine uygun olarak temiz lamlara yayıldı. Hazırlanan preparatların üzerine absolu metil alkol dökülerek hücreler tespit edildi. Metil alkolün uçurulmasından sonra, preparatlar mililitresinde bir damla stok giemsa bulunan boya solüsyonu (10 ml) ile kaplandı ve 40 dakika beklendi. Bu sürenin sonunda lamaların üzerindeki solüsyon dökülerek distele su ile yıkandı ve havada kurutuldu. Kurutulan bu preparatlar mikroskopta (Celestron 44128 M800®) çeşitli büyütmelemlerde incelendi. Preparatların genel incelemesinden sonra farklı bölgelerdeki 100 hücre sayıldı. Sayılan bu hücreler Watts ve ark. (1998)'nın belirttiği kriterlere göre skorlandı. İncelenen yüz hücrede; hiç rastlanmayan hücreler -, 1-40 arasında olan hücreler (çok az hücre) +, 41-60 arasında olan hücreler (az hücre var) ++, 61-80 arasında olan hücreler (orta derecede hücre var) +++ ve 81-100 arasında olan hücreler (çok sayıda hücre var) ++++ olarak değerlendirildi.

3.3. Kan Örneklerinin Alınması

Yukarıda yapılan muayenelerle piyometra teşhisi koyulan hayvanlardan operasyondan hemen önce ve operasyon sonrası 7. günde vena cephalicadan EDTA'lı ve antikoagülsüz serum tüplerine kan alındı. EDTA'lı tüplere alınan kanlardan tam kan cihazı (Mindray BC 2800®) ile hematoloji bulguları belirlendi ve kayıt altına alındı. Antikoagülsüz tüplere alınan kanlar, 3000 devirde 10 dakika santrifüj (Yuda SH120®) edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlardan, değerlendirilecek parametrelerin (albumin, ALT, ALP, AST, glukoz, kreatinin, total bilirubin, total protein, üre) kitleri kullanılarak (Reflotron Plus®) değerlendirme yapıldı ve sonuçlar kayıt altına alındı.

Çalışmadaki köpeklerde SIYS varlığı Hagman (2018)'ın tarif ettiği gibi lökosit sayısı, vücut sıcaklığı, solunum sayısı ve nabız sayısı verileri ile değerlendirildi. Değerlendirmede vücut ısısının 39.2 °C ve üzerinde olduğu, kalp atım sayısının 120/dakika ve üzerinde olduğu, solunum sayısının 20/dakikanın üzerinde bulunduğu, lökosit sayısının $35.00 \cdot 10^9/L$ olduğu hayvanlara SIYS tanısı kondu.

3.4. Adenozin Deaminaz Aktivitesinin Belirlenmesi

Uterus içeriğinin ADA aktivitesinin değerlendirilmesinde, Günlüoğlu (2004)'nun akciğer tüberkülozlu insanların bronkoalveoler lavajlarından elde ettiği sıvıda kullandığı yöntem modifiye edildi. Bu amaçla; serum fizyolojik ile antiseptik solüsyonu durulanan vajinoskop kullanılarak uterus içeriği (2 ml) tüplere alındı. Kapalı serviks piyometralı bir köpeğin uterus içeriği (2 ml) ise operasyondan hemen sonra enjektörle alındı. Tüpe alınan içeriğin üzerine 8 ml serum fizyolojik eklendi. Partüküllerden kurtulmak için bu karışım gazlı bez kullanılarak filtre edildi. Sonrasında 10 dakika 1000 devirde santrifüj edildi ve süpernatant kısmı plastik ependorf tüplerine alındı. Elde edilen bu sıvı laboratuvar analizi yapılana kadar -20°C'de saklandı. Bu örneklerdeki ADA, özel bir laboratuvar da fotometrik teknik kullanılarak belirlendi ve kayıt altına alındı.

3.5. Operasyon

Piyometra teşhisi konulan bu hayvanların tamamına OHE operasyonu yapıldı. Operasyondan hemen önce tüm hayvanlara destekleyici sıvı sağaltımı (Laktatlı Ringer (10 ml/1 kg C.A.), Serum Fizyolojik (20 ml/1 kg C.A.), %5 Dekstroz (5 ml/1 kg C.A.) (Traş 2007) ve antibiyotik tedavisi (Amoksisilin-Klavulanik asit, Synulox®; 1ml/20 kg C.A.) yapıldı. Operasyon median hattın, genel anestezi (Ksilazin,

Xylazinbio® 1ml/20 kg C.A. ve ketamin, Ketazol® 1ml/20 kg C.A.) altında yapıldı ve hastalar 1 hafta hospitalize edildi. Antibiyotik tedavisine 7 gün devam edilirken, genel duruma göre sıvı sağaltımı yapıldı. Beslenme protokolü olarak hastaların daha önce kullandıkları ticari kuru ve konserve mamalar uygulandı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Öncelikle verinin parametrik tez varsayımlarını karşılayıp karşılamadığına bakıldı. Parametrik test varsayımlarının karşılandığı durumlarda iki eş (öncesi ve sonrası gibi) arasındaki kıyaslama da bağımlı t testi (paired testi), karşılanmadığı durumlarda ise wilcoxon signed testi (işaret sıralama testi) kullanıldı. Ayrıca ADA ile diğer parametreler arasında korelasyon testi yapıldı. Korelasyon testinde normal dağılım gösteren parametreler için Pearson korelasyon katsayısı, normal dağılım göstermeyen parametreler Spearman rank korelasyon katsayısı kullanıldı. Analizler SPSS V.15 (Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ önemli kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya alınan köpeklerin ırkları Terrier (3), Fransız Bulldog (2), Pincher (1) ve Golden Retriever (1) olarak dağılım gösterdi. Bu köpeklerden Terrier ırkı bir köpek en gencyken (2 yaş), en yaşlısı Golden Retriever (13 yaş) idi. Diğer hastalar ise 7-11 yaş aralığındaydı. Köpeklerin vücut ağırlığı 5-40 kg arasında değişiklik gösterdi.

Alınan anamnez ile hastalardan beşinin (%71.42) daha önce doğum yapmadığı, birinin bir kez (%14.29), birinin ise iki kez (%14.29) doğum yaptığı belirlendi. Köpeklerin hiçbirine, seksüel siklus kontrolü amacıyla hormonal uygulama yapılmadığı öğrenildi. Yaşı 9 ve üzerinde olan 5 köpeğin seksüel sikluslarının düzenli olmadığı ancak geçmişlerinde herhangi bir reproduktif problemle karşılaşmadıkları da belirlendi. Düzenli siklus gösteren iki köpeğin ise yaklaşık 6 hafta kadar önce östrüs gösterdikleri bildirildi.

Alınan ilk anamnez bilgisinde köpeklerin tamamında polidipsi ve poliüri görülürken biri hariç (Pincher) diğerlerinde vajinal akıntı da bulunmaktaydı. Bu bulgulara çeşitli derecelerde iştahsızlık, depresyon, letarji ve kusma eşlik etmekteydi. Anamnez bilgileri ve ilk muayene bulguları Çizelge 4.1’de verildi. Anılan belirtilerin tüm hayvanlarda yaklaşık 10 gün kadar devam ettiği öğrenildi.

Çizelge 4.1 Çalışmaya alınan hayvanların anamnez bilgileri ve ilk muayene bulguları.

Parametre	Terrier 1	Terrier 2	Terrier 3	Fransız Bulldog 1	Fransız Bulldog 2	Pincher	Golden Retriever
Vücut Isısı (°C)	36	39.5	39.7	39.6	39.2	39.8	39.2
Nabız (dakika)	98	100	128	124	164	130	104
Solunum (dakika)	32	28	33	24	34	32	32
Poliüri	+	+	+	+	+	+	+
Polidipsi	+	+	+	+	+	+	+
Anoreksi	+	+	-	+	+	+	-
Letarji	+	+	-	+	+	+	-
Depresyon	+	+	-	+	+	+	-
Kusma	+	-	-	+	-	+	-

4.1. Ultrasonografi Bulguları

Anamnez ve klinik bulgularla piyometra ön tanısı konan köpeklere yapılan ultrasonografi muayenesi ile ayırıcı tanı yapıldı. Açık serviks piyometralı 6 köpekte piyometrayı destekleyen çeşitli büyüklüklerde boğumlu anekojen alanlar belirlenirken kapalı serviks piyometralı bir köpekte bu yapıların daha büyük ve belirgin olduğu belirlendi. Anekojen alanlarda biriken irine bağlı olarak hiperekojen partiküller gözlemlendi.

4.2. Vajinoskopi ve Vajinal Sitoloji Bulguları

Çalışmaya alınan köpeklerin operasyondan önce yapılan vajinal muayenesinde altısının serviksi açıkken, birinin serviksi kapalıydı. Akıntısı olan köpeklerden beşinde koyu kıvamda bir akıntı bulunurken, birinde bu akıntı sulu karakterdeydi. Akıntılarının genelinden kötü koku belirlendi. Vajinal sitolojide rastlanan hücrelerin sınıflandırılması Çizelge 4.2’de özetlendi.

Çizelge 4.2 Vajinal sitoloji bulguları.

İrk	HÜCRE TİPİ	LÖKOSİT VARLIĞI	ERİTROSİT VARLIĞI
Terrier 1	Parabazal hücre (++) intermedier hücre (+)	++	-
Terrier 2	Parabazal hücre (+) intermedier hücre (+)	+	+
Terrier 3	Parabazal hücre (+)	+++	+
Pincher	Parabazal hücre (++)	+	++
Fransız Bulldog 1	Parabazal hücre (+) intermedier hücre (+)	+++	-
Fransız Bulldog 2	Parabazal hücre (+)	+++	+
Golden Retriever	Parabazal hücre (++) intermedier hücre (+)	++	+

4.3. Serum Biyokimya Değerleri

Çalışmaya alınan köpeklerin operasyon öncesi ve operasyonu takip eden 7. gündeki serum biyokimya değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmadı (Çizelge 4.3) ($p>0.05$).

Çizelge 4.3 Operasyon öncesi ve operasyonu takip eden 7. gündeki serum biyokimya değerleri (Ort. \pm standart hata).

Parametre	Referans Aralığı	Operasyon Öncesi	Operasyondan 7 gün sonra	P
Albumin (g/dl)	2.6-4.0	3.4 \pm 0.13	3.33 \pm 0.14	0.788
ALP (U/I)	13-83	48.9 \pm 10.40	51.14 \pm 6.59	0.226
ALT (U/I)	17-78	67.1 \pm 10.10	67.14 \pm 6.77	0.070
AST (U/I)	17-44	51.9 \pm 7.20	48.86 \pm 2.58	0.128
Glukoz (mg/dl)	75-128	98.4 \pm 4.81	98.86 \pm 3.30	0.895
Kreatinin (mg/dl)	0.4-1.4	0.90 \pm 0.14	0.79 \pm 0.04	0.680
Total Bilirubin (mg/dl)	0.1-0.5	0.20 \pm 0.02	0.29 \pm 0.03	0.618
Total Protein (g/dl)	5.0-7.2	6.40 \pm 0.20	6.47 \pm 0.14	0.180
Üre (mg/dl)	9.2-29.2	29.66 \pm 2.32	23.67 \pm 1.69	0.102

ALP (Alkale fosfataz), ALT (Alanin aminotransferaz) ve AST (Aspartat aminotransferaz)

4.4. Tam Kan Bulguları

Çalışmadaki hayvanların operasyon öncesi ve operasyonu takip eden 7. gündeki tam kan bulguları Çizelge 4.4'te verildi. Buna göre lökosit, nötrofil, monosit, % nötrofil, % lenfosit, % eozinofil, % bazofil, hemoglobin, hematokrit (HCT), trombosit (PLT) ve kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW-SD) parametrelerinde istatistiksel farka rastlandı ($p<0.05$).

Çizelge 4.4 Operasyon öncesi ve operasyonu takip eden 7. gündeki tam kan bulguları (Ort. \pm standart hata).

Tam Kan Bulguları	Referans Aralığı	Operasyon Öncesi	Operasyondan 7 gün sonra	P
WBC ($10^9/L$)	6.00-17.00	38.05 \pm 2.87	15.54 \pm 1.45	0.000
Neu ($10^9/L$)	3.62-12.30	31.63 \pm 1.23	9.75 \pm 0.45	0.000
Lym ($10^9/L$)	0.83-4.91	3.59 \pm 0.81	2.13 \pm 0.34	0.237
Mon ($10^9/L$)	0.14-1.97	2.17 \pm 0.21	1.04 \pm 0.10	0.002
Eos ($10^9/L$)	0.04-1.62	0.75 \pm 0.12	0.76 \pm 0.07	0.310
Bas ($10^9/L$)	0.00-1.12	0.06 \pm 0.011	0.07 \pm 0.006	0.498
Neu %	0.520-0.810	0.851 \pm 0.04	0.694 \pm 0.02	0.028
Lym %	0.120-0.330	0.106 \pm 0.02	0.227 \pm 0.01	0.018
Mon %	0.020-0.130	0.080 \pm 0.005	0.088 \pm 0.006	0.345
Eos %	0.005-0.100	0.034 \pm 0.006	0.060 \pm 0.006	0.002
Bas %	0.000-0.013	0.004 \pm 0.000	0.007 \pm 0.001	0.027
RBC ($10^{12}/L$)	5.10-8.50	7.04 \pm 0.56	6.25 \pm 0.63	0.424
HGB (g/dl)	8.5-15.3	18.31 \pm 0.62	12.09 \pm 0.74	0.002
HCT	0.260-0.470	0.415 \pm 0.015	0.354 \pm 0.021	0.028
MCV (fL)	38.0-54.0	50.93 \pm 4.21	46.94 \pm 1.21	0.364
MCH (pg)	11.8-18.0	18.04 \pm 2.02	16.05 \pm 0.83	0.372
MCHC (g/L)	290-360	341.42 \pm 19.44	337.57 \pm 9.86	0.804
RDW-CV	0.160-0.230	0.188 \pm 0.008	0.167 \pm 0.006	0.288
RDW-SD (fL)	26.4-43.1	38.91 \pm 1.28	34.23 \pm 1.62	0.028
PLT ($10^9/L$)	100-518	138.85 \pm 30.44	238.29 \pm 58.61	0.043
PDW	12.0-17.5	15.81 \pm 0.65	14.73 \pm 0.43	0.967
PCT (mL/L)	0.90-7.00	3.84 \pm 0.53	3.75 \pm 0.52	0.084

WBC (Lökosit sayısı), RBC (Eritrosit sayısı), HGB (Hemoglobin), HCT (Hematokrit), MCV (Ortalama eritrosit hacmi), MCH (Ortalama eritrosit hemoglobini), MCHC (Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu), PCT (Kandaki trombosit yüzdesi), PDW (Trombositlerin kandaki dağılım aralığı), RDW-CV (Alyuvarların hacim değişikliği), RDW-SD (Kırmızı hücre dağılım genişliği)

Hagman (2018)'ın tarif ettiği şekilde klinik muayenesi yapılan köpeklerin SİYS bulguları dikkate alındığında vücut ısısının 39.2 °C ve üzerinde olduğu, kalp atım sayısının 120/dakika ve üzerinde olduğu, solunum sayısının 20/dakikanın üzerinde bulunduğu, lökosit sayısının 35.00 $10^9/L$ olduğu bir köpek belirlendi (Pincher).

4.5. Uterus İçeriğindeki Adenozin Deaminaz Aktivitesi

Çalışmaya alınan piyometralı köpeklerin uterus içeriğindeki ADA Çizelge 4.5'te verildi. Bu değer en düşük 19.29 U/l, en yüksek 34.07 U/l olarak belirlendi. Ortalama ADA 27.16 U/l olarak tespit edildi.

Çizelge 4.5 Piyometralı köpeklerin uterus içeriğindeki ADA (U/l).

Terrier 1	Terrier 2	Terrier 3	Fransız Bulldog 1	Fransız Bulldog 2	Golden Retriever	Pincher	Ortalama
26.65	19.29	33.17	24.15	31.93	20.85	34.07	27.16 ± 2.27

Uterus içeriğinin ADA'sı ile çalışmada belirlenen serum biyokimya ve tam kan bulguları arasında yapılan korelasyon analizinde ALP (r:0.815, p:0.026), % bazofil (r:0.777, p:0.040) ve PLT (r:0.853, p:0.015) ile pozitif yönde ilişki belirlendi.

4.6. Operasyon ve Sonrası Elde Edilen Bulgular

Genel anestezi altında yapılan OHE operasyonu esnasında herhangi bir komplikasyonla karşılaşılmadı (Şekil 4.1).



Şekil 4.1 Kapalı serviks piyometrada çıkarılan uterus (Olgu: Pincher).

Tüm köpeklerin vücut sıcaklıkları operasyonu takip eden ilk günün sonunda normale döndü, ancak köpeklerin hiçbirinde iştah başlamadı. Operasyonu takiben ürinasyon hemen başlarken, defekasyon ilerleyen dönemde (4-6 gün) gerçekleşti. Üçüncü günde Terrier 3'te kusma ve iştahsızlık varken diğer köpekler normale döndü. Terrier 3'teki iştahsızlık devam ettiği için sıvı sağaltımına devam edildi, hasta yedinci günde normale döndü.



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Piyometralı köpeklerin ırk predispozisyonunu belirlemek için yapılan bir çalışmada Collie, Rottweiler, Cavalier King Charles Spaniel, Golden Retriever, Bernese Mountain ve İngiliz Cocker Spaniel ırkı köpeklerin piyometra riskinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Egenvall ve ark. 2001). Hagman (2018) ise 30 köpek ırkı üzerinde çalışmış ve Bernese Mountain (%54), Rottweiller (%50), Collie (%46), Cavalier King Charles Spaniel (%41), Golden Retriever (%35) ve İngiliz Cocker Spaniel (%27) ırklarında piyometra riskinin yüksek olduğunu belirtmiştir. Jayaprakash ve ark. (2007) piyometralı köpeklerin %41.37'sini Spitz, %18.07'sini Doberman, %10.04'ünü Alman Kurt Köpeği, %7.63'ünü Labrador, %4.82'sini Pomeranian, %2.81'ini Terrier, %1.61'ini Lhasa Apso ve %1'in altında ise Daschund, Golden Retriever, Cocker Spaniel, Poodle, Irish Shetter ve Rottweiler ırkından olduğunu ve küçük ırklarda piyometra gelişme sıklığının daha yüksek oranda şekillendiğini bildirmişlerdir. Demirel (2008)'in yaptığı çalışma Terrier (%63.3), Doberman (%3.3), Rottweiler (%3.3), Kangal (%3.3), Labrador (%3.3), Poodle (%3.3), Cocker (%3.3), Collie (%10) ve Pekinese (%6.6) ırkı köpeklerden oluşmuş ve küçük ırklarda predispozisyon olduğu görülmüştür. Çalışmada 3 olgu Terrier ırkı, 2 olgu Fransız Bulldog, bunları birer olgu ile Golden Retriever ve Pincher ırkları izlemektedir. Çalışmadaki köpeklerin ırklarının literatür verileriyle benzerlik göstermemesinin nedeninin kliniğe başvuran köpek ırklarının çok çeşitlilik göstermemesi, coğrafi bölge koşulları ve tercih edilen köpek ırklarının farklılık göstermesi olarak düşünülmüştür.

Stone ve ark. (1988) yaptıkları çalışmada piyometralı köpeklerin %52'sinin 7 yaş ve üzerinde olduğunu bulmuşlardır. De Schepper ve ark. (1989) çalışmalarındaki 75 piyometralı köpeğin ortalama 8 (2-13) yaşında olduğunu bildirmişlerdir. Fukuda (2001), çalışmasındaki piyometralı köpeklerin 8-11 yaş arası, ortalama 9.36 ± 0.38 olduğunu belirtmiştir. Fransson ve ark. (2004)'ü çalışmalarındaki piyometralı köpeklerin ortalama 8.4 yaşında olduğunu ve yaşla birlikte hastalığın arttığını bildirmişlerdir. Kılınç (2008) ise rastladıkları piyometra vakalarının %90'ının 8 yaşın

üzerinde olduğunu belirlemiştir. Sunulan çalışmada piyometra olgularında yaş aralığı 2-13 olmasına rağmen hastaların çoğunluğu 8 yaşın üzerindedir. Sonuçların yaş faktörü değerlendirilen araştırmalar ile uyumlu olduğu tespit edildi.

Farklı ırkların yer aldığı 75 piyometralı köpek ile yapılan bir çalışmada, hastaların 4 ile 56 kg arasında olduğu bildirilmiştir (De Schepper ve ark. 1989). Stone ve ark. (1988) ise çalışmaya aldıkları köpeklerin ortalama 22.1 ± 14.7 kg arasında olduğunu belirtmişlerdir. Kılınç (2008) yaptığı çalışmada, 20 piyometralı köpeğin 5-40 kg arasında olduğunu belirlemiştir. Sunulan çalışmaya alınan 7 köpeğin 5-40 kg arasında olduğu tespit edildi. Vücut ağırlığının ırklara göre farklılık göstermesi ve hayvan sahiplerinin tercih ettikleri ırkların farklı olmasından dolayı vücut ağırlıklarının çeşitlilik veya benzerlik gösterebileceği kanısına varılmıştır.

Yapılan bir çalışmada piyometralı köpeklerin %86.6'sının doğum yapmadığı ve son östrüs zamanının 2-12 hafta arasında değiştiği bildirilmiştir (Kaymaz ve ark. 1999). Fransson (2003) ise çalıştığı 23 köpeğin 15'inin hiç doğum yapmadığını, 6'sının 1 kere, 1'inin 2 kere doğum yaptığını ve 1 köpeğin ise geçmişinin bilinmediğini ifade etmiştir. Fukuda (2001), çalışmasındaki 15 piyometralı köpeğin hiç doğum yapmadığını, 10 köpeğin ise 1-3 kez doğum yaptığını bildirmiştir. Sevelius ve ark. (1990)'ı çalışmalarında kullandıkları 83 köpekten bilgisine ulaşabildikleri 13'ünün doğum yaptığını, 5'ine progesteron uygulandığını saptamışlardır. Demirel (2008) 30 piyometralı köpeğin 6'sının 1 kez, 1'inin 8 kez, 2'sinin 2 kez doğum yaptığını, 8'inin ise hiç doğum yapmadığını bildirmiştir. Sunulan çalışmada köpeklerin 5'inin (%71.42) hiç doğum yapmadığı, 1'inin (%14.29) 1 kez, 1'inin (%14.29) ise 2 kez doğum yaptığı belirlendi. Son östrüs zamanının ise yaklaşık 6 hafta önce olduğu saptandı. Bu sonuçların yapılan çalışmalarla örtüştüğü ve piyometranın gelişiminde reproduktif geçmişin önemli olduğu düşünüldü.

Polidipsi gözlenme oranının böbrek fonksiyonlarının bozulmadığı olgularda %71, glomerular hasarın olduğu olgularda %41, hem glomerular hem de tubuler lezyonların şekillendiği olgularda %60 olduğu tespit edilmiştir (De Schepper ve ark. 1989). Hagman (2018) yaptığı çalışmada 10 piyometralı köpeğin tamamında depresyon, letarji, anoreksi, kusma, dehidrasyon ve polidipsi gözlendiğini bildirmiştir. Kaymaz ve ark. (1999) ise %85.7 oranında polidipsi, %72.2 oranında vajinal akıntı ve %92.8 oranında genel sağlık durumunun kötü olduğunu saptamışlardır. Bigliardi ve ark. (2004)'nin yaptığı çalışmada, piyometralı köpeklerin, %47'sinde hipertermi, poliüri/polidipsi ve kusma görüldüğü belirtilmiştir. Fransson (2003) 48 piyometralı köpekte, %71 poliüri/polidipsi-durgunluk, %75 iştahsızlık ve kusma olduğunu saptamıştır. Nelson ve Feldman (1986), piyometralı köpeklerin %62'sinde durgunluk, %42'sinde iştahsızlık, %28'inde poliüri/polidipsi, %15'inde kusma, %5'inde diyare ve %5'inde abdominal genişleme meydana geldiğini bildirmişlerdir. Demirel (2008) %100 oranında iştahsızlık ve poliüri/polidipsi, %86.6 oranında durgunluk, %46.6 oranında kusma, %26.6 oranında arka bacaklarda titreme saptanmıştır. Sunulan çalışmada, çalışmaya alınan köpeklerin tamamında poliüri ve polidipsi gözlendi. Üç köpekte ise anoreksi, letarji, depresyon ve kusma saptandı. Bu çalışmada piyometra olgularında gözlenen semptomlar açısından diğer araştırmalarla ve piyometranın klasik semptomlarıyla paralellik gözlendi.

Yirmi beş piyometralı köpek üzerinde yapılan bir çalışmanın vajinal sitoloji bulguları; %18.17±1.02 anükleer süperfisiyal, %23.75±1.79 süperfisiyal, %31.76±0.83 intermediyer ve %43.66±1.59 parabazal hücreler şeklinde bildirilmiştir (Nak ve ark. 2001). Kaymaz ve ark. (1999)'nin 18 köpekte yaptıkları çalışmada 11'indeki dominant hücrenin bazal-parabazal hücreler olduğu saptanmıştır. Hagman (2018) çalışmasındaki tüm köpeklerin metöstrüs döneminde olduğunu bildirmiştir. Smith (2006) ise yaptığı çalışmada luteal döneme ait parabazal ve intermedier hücreler ile değişen derecelerde dejenere olmuş yoğun miktarda nötrofil, vajinal akıntının kanlı olduğu olgularda eritrosit belirlemiştir. Sunulan çalışmanın vajinal akıntı bulgularında köpeklerin hepsinde parabazal hücreler (+/ ++) saptanırken, 4

köpekte intermedier hücrelere de (+) rastlandı. Yine köpeklerin hepsinde lökosit (+/++/+++) varlığı tespit edilirken, 5 köpekte eritrosit (+/++) varlığı tespit edildi. Bu çalışmada elde edilen vajinal sitoloji bulgularındaki baskın hücreler, anılan literatür bilgilerle uyumlu olarak parabazal ve intermedier hücrelerdi. Ayrıca sahada nötrofil ve eritrosit gözlenmesi de önceki çalışmaları destekler nitelikteydi.

Nak ve ark. (2001) piyometralı köpeklerin AST, ALT, üre ve kreatinin değerlerini sağlıklı köpeklerle karşılaştırıldıklarında önemli bir fark bulmadıklarını bildirmişlerdir. De Schepper ve ark. (1989) AST'nin artışı, ALT'nin düşüşünü ve AST/ALT oranını önemli bulmuşlardır. Bigliardi ve ark. (2004)'ı, AST ve kreatinin düzeylerinin referans aralığın oldukça üzerinde olduğunu ve AST düzeyindeki artışın sağlıklı köpeklere göre önemli olduğunu belirtmişlerdir. Kaymaz ve ark. (1999) AST'de belirgin bir artış ALT'de ise önemli bir düşüş saptamışlardır. Piyometralı köpeklerin %30.7'sinde kreatinin değerlerinde artış olduğunu bildirmişlerdir. Stone ve ark. (1988) operasyondan önce serum kreatinin düzeyini >1.2 mg/dl bulmuşlardır. De Schepper ve ark. (1989) piyometralı köpeklerden böbrek fonksiyon bozukluğu saptananlarda böbrek parametreleri ile AST seviyesi arasında bir ilişki saptamamışlardır. Ancak AST düzeyinin hem böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda hem de olmayanlarda arttığını belirtmişlerdir. Johnston ve ark. (2001) piyometralı köpeklerin böbrek yetmezliği ve dehidrasyon sonucu üre ve kreatinin düzeyinin arttığını, ancak bu artışın kalıcı olmadığını tespit etmişlerdir. Demirel ve Küplülü (2010) ALT ve AST seviyelerindeki değişikliklerin endotoksin seviyesine bağlı olduğunu, AST'nin artıp ALT'nin düştüğünü bildirilmişlerdir. Hagman (2016)'ın bulgularına göre piyometralı köpeklerde üre seviyesi dalgalanma gösterirken, kreatinin seviyesi yükselmiştir. Sunulan çalışmada, serum albumin, ALT, AST, ALP, glukoz, kreatinin, total bilirubin, total protein ve üreyi içine alan geniş bir serum biyokimya değerlendirilmesi yapılmıştır. Operasyon öncesi bu değerlerin bazıları (AST, üre) referans değerler arasında değilken, diğerleri (albumin, ALP, ALT, glukoz, kreatinin, total bilirubin ve total protein) normaldi. Referans değerlerin dışına çıkan parametrelerde fazla sapma olmamış ve operasyon sonrası AST'de düşüş olurken üre normal aralığa gerilemiştir. Ayrıca değerlendirmeye aldığımız

parametrelerin operasyon öncesi ve sonrası seviyelerinde istatistiksel olarak fark olmadığı saptandı. Elde ettiğimiz bulguların yukarıdaki çalışmalara göre benzerlik veya farklılık gösterme nedeninin, hasta sahiplerinin hastaları kliniğe getirme sürelerine göre değişebileceği kanısına varıldı. Çalışmamızda bu değerlerin operasyon öncesi ve sonrası istatistiksel olarak farklı olmaması da hayvanların kliniğe kısa sürede (en geç 10 gün) getirilmesine bağlandı.

Lökosit sayısı ml'de 30000'in üzerinde olan köpeklerde operasyondan 5 gün sonra lökosit sayısının ml'de 50000 civarına yükseldiği, operasyonun 19. gününde normal seviyeye düştüğü bildirilmiştir (Nak ve ark. 2001). Hagman (2018), yaptığı tam kan analiziyle piyometralı köpeklerin lökosit sayısının enfeksiyonun şiddetini saptamada çok önemli olduğunu vurgulamıştır. Sano ve ark. (2004) da yaptıkları çalışmada lökosit sayısını yüksek tespit etmişlerdir. Kaymaz ve ark. (1999), lökosit sayısını 12×10^3 'ün üzerinde bulmuşlardır. Bigliardi ve ark. (2004)'ü piyometralı köpeklerin %75'inde nötrofillerin ml'de 15.000-60.000 aralığında olduğunu, ancak diğer tüm hematolojik parametrelerin normal sınırlar içerisinde seyrettiğini bildirmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada ise piyometralı köpeklerde lökosit sayısının $27 \pm 17 \times 10^9/L$, yüzde nötrofil sayısının 9.6 ± 12.5 olduğu ve sağlıklı köpekler ile arasındaki farklılığın önemli bulunduğu ($p < 0.05$) belirtilmiştir (Fransson 2003). Demirel (2008)'in piyometralı köpeklerde lökosit ve yüzde nötrofil sayısının ortalama değeri referans aralığının oldukça üzerindeyken, eritrosit sayısı ile HCT değerinin referans aralığının altında olduğu dikkati çekmiştir. Kılınç (2008) yaptığı çalışmada, eritrosit sayısını $5.4 \pm 1.1 \times 10^6/mm^3$, lökosit sayısı $18.88 \pm 10.26 \times 10^3/mm^3$, % nötrofili 57.83 ± 9.05 , % lenfosit 14.88 ± 7.78 , % monositi 4.83 ± 3.16 ve HCT'yi 32.66 ± 7.16 olarak saptamıştır. Sunulan çalışmada, yapılan kan analizinde operasyon öncesi lökosit, nötrofil, monosit, % nötrofil, % lenfosit, HGB, ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) referans değerler arasında olmadığı tespit edilmiştir. Anılan çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da tam kan bulgularının etkilendiği tespit edildi. Etkilenen parametrelerin daha çok enfeksiyonla ilgili olduğu gözlemlendi. Operasyonu takiben bir hafta içerisinde değerlerin normale dönebileceği kanısına varıldı.

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu araştırmacılar tarafından farklı şekilde tanımlanmıştır. Hagman (2018), SİYS gelişmesi için vücut ısısının $\geq 39.2^{\circ}\text{C}$, kalp atım sayısını $\geq 120/\text{dakika}$, solunum sayısının $> 20/\text{dakika}$ ve lökosit sayısının $> 35.00 \cdot 10^9/\text{L}$ olması gerektiği savunmuştur. Hauptman ve ark. (1997) vücut ısısının $\geq 39.2^{\circ}\text{C}$, kalp atım sayısının $> 120/\text{dakika}$, solunum sayısının $> 20/\text{dakika}$, lökosit sayısının $> 16 \times 10^3/\text{mm}^3$ ve çubuk nötrofil sayısının $> \%3$ olması gerektiğini vurgulamışlardır. Tello (2003) ise bu değerleri vücut ısısının $\geq 39.7^{\circ}\text{C}$, kalp atım sayısının $> 160/\text{dakika}$, solunum sayısının $> 30/\text{dakika}$, lökosit sayısının $> 19 \times 10^3/\text{mm}^3$ ve çubuk nötrofil oranının $> \%10$ olarak bildirmiştir. Sunulan çalışmada, Hagman (2018)'ın SİYS kriterleri dikkate alınmıştır. Anılan kriterlere uyan bir olgu bulunmuş (Pincher), bu olguda da SİYS gelişmesinin kapalı serviks piyometrayla ilişkili olabileceği düşünölmüştür. Kapalı serviks piyometradaki bulgular açık olana göre daha şiddetli seyretmektedir (Hagman 2016). Operasyon sonrası SİYS gelişen bu vakanın kısa sürede iyileşmesi, ÇOY gelişmediğinin bir bulgusu olarak değerlendirildi. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromlu vakaların $\%50$ 'sinde ÇOY'a rastlanmamaktadır (Fransson ve Ragle 2003).

Yapılan literatür taramada, uterus içeriğinde ADA belirleyen başka bir çalışmaya rastlanmadığı için bizim bulduğumuz değerin (27.16 ± 2.27 U/l) karşılaştırılması yapılamamıştır. Yapılan çalışmalarda sağlıklı köpeklerin serum ADA'sı 2.56 ± 0.13 U/l (Altuğ ve ark. 2009), 3.50 ± 0.64 U/l (Gültiken ve ark. 2013) olarak belirlenirken, piyometralı köpeklerde bu değer 5.99 ± 0.31 U/l (Gültiken ve ark. 2013) olarak belirlenmiştir. Bu değerler uterus içeriğinden elde ettiğimiz ADA değerlerinden oldukça düşük bulunmuştur.

Piyometralı köpeklerdeki serum ADA ile lenfosit sayısı arasında pozitif bir korelasyon belirlenmiştir (Gültiken ve ark. 2013). Tüberkülozlu insanlarda yapılan bir çalışmada ise tükürükteki ADA ile lenfosit, monosit, nötrofil ve eritrosit

sayılarında bir ilişkiye rastlanmıştır (Günlüoğlu 2004). Alataş ve ark. (2003)'nın akciğer tüberkülozu bulunan insanlarda yaptığı çalışmada tedavi sonrası serum ADA'da belirgin bir düşme olduğu saptanmış ve akciğer tüberkülozlu olgularda serum ADA'nın arttığı, tedavi başarısının izlenmesinde yararlı bir parametre olabileceği kanısına varılmıştır. Trikofitozisli ineklerde yapılan bir çalışmada, *T. verricosum* tarafından hücre aracılı immun sistemin uyarılmasına bağlı olarak serum ADA'nın artabileceği belirlenmiştir (Çenesiz ve ark. 2007). Polat ve ark. (2019) Holstein ineklerin süt ADA'sı ile somatik hücre sayısı arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır. Adenozin Deaminaz Aktivitesinin ineklerde subklinik mastitis olgularının tanısında bir bulgu olarak kullanılabilmesi kanısına varılmıştır. Sunulan çalışmada uterus içeriğindeki ADA ile ALP, % bazofil ve PLT arasında korelasyona rastlanmıştır. Elde edilen bu bulgu literatür bilgiye katkı sağlamasına rağmen, hastanın genel sağlık durumunun belirlenmesinde yeterli bulunmayacağı kanısına varılmıştır.

Egenvall ve ark. (2001), 10 yaşın altında piyometra gözlenen köpeklerde yaptıkları çalışmada yaşama oranını ortalama olarak %10-54 bulmuşlardır. Demirel (2008), 30 piyometra olgusundan 14'ünün operasyon sonrası öldüğünü bildirmiştir. Başka bir çalışmada, 45 piyometralı köpeğin ikisinin operasyondan sonra böbrek yetmezliği sonucu öldüğü kaydedilmiştir (Okano ve ark. 1998). Sunulan çalışmada ise ölümle sonuçlanan vaka olmadı. Benzer şekilde Kılınç (2008) çalışmaya aldığı köpeklerin hiçbirinde ölüme rastlamamıştır. Bu bulgudaki farklılıkların açık serviks piyometralı köpek sayısına, hastalığın fark edilmesi ile tedaviye başlama arasındaki süreye ve endotoksin düzeyine bağlı olabileceği kanısına varıldı.

Sonuç olarak,

(i) Piyometralı köpeklerin uterus içeriğinin ADA seviyesine bakılarak genel sağlık durumu hakkında bilgi sahibi olunamayacağı sonucuna varılmıştır.

(ii) Adenozin Deaminaz Aktivitesine bakılan uterus içeriğinden mikrobiyolojik ekim de yapılarak, etken ADA arasında ilişkisinin araştırılabileceği düşünülmüştür.

(iii) Diğer taraftan uterus içeriğinde ADA seviyesinin araştırıldığı ilk çalışma olduğu için sonraki çalışmalara katkı sağlayacağı kanısına varılmıştır.



KAYNAKLAR

- AKÇAY A, DEMİREL A (2011) Pyometralı köpeklerde bazı kan parametrelerinin optimal pozitiflik eşiğinin özgün oranlar ve ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi yöntemi ile belirlenmesi, *Erciyes Üniv Vet Fak Derg*, 8(3), 153-163.
- ALTUĞ N, YÜKSEK N, AĞAOĞLU Z, KELEŞ İ (2009) Serum adenosine deaminase activity in domestic animals: Reference Values, *Turk. J Vet Anim Sci*, 33(2), 137-141.
- ARNOLD S, HUBLER M, CASAL M, FAIRBURN A, BAUMANN D, FLUECKİGER M, RUESCH P (1988) Use of low prostaglandin fort the treatment of canine pyometra, *J Small Anim Pract* 29, 303-308.
- BABACAN O, AKAN M, İZGÜR M (2011) Kedi ve köpeklerin ürogenital sistem infeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi, *Vet Hekim Der Derg*, 82(1), 43-48.
- BAGANHA MF, PEGO A, LİMA MA, GASPARD EV, CORDEİRO AR (1990) Serum and pleural adenosine deaminase. Correlation with lymphocytic populations, *Chest*, 97, 605-610.
- BAITHALU RK, MAHARANA BR, MISHRA C, SARANGI L, SAMAL L (2010) Canine pyometra, *Veterinary World Vol*, 3(7), 340-342.
- BAŞTAN A, GÜNGÖR Ö, ÇETİN Y (2003) Köpeklerde pyometranın klinik yönden incelenmesi, *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 50, 33-37.
- BIGLIARDI E, PARMIGIANI E, CAVIRANI S, LUPPI A, BONATI L, CORRADI A (2004) Ultrasonography and cystic hyperplasia-pyometra complex in the bitch, *Reprod Dom Anim* 39, 136-140.

CANOOĞLU E, DEMİRAL ÖO, ABAY M (2004) Cervix'in kapalı olduğu pyometralı bir köpekte misoprostol uygulaması, *Erciyes Üniv Vet Fak Derg*, 1(1), 73-76.

CHEN YM, WRIGHT PJ, LEE CS (2001) A model for the study of cystic endometrial hyperplasia in bitches, *Journal of Reproduction and Fertility*, 57, 407-414.

ÇENESİZ S, NİSBET C, YARIM GF, ARSLAN HH, ÇİFTÇİ A (2007) Trikofitozisli ineklerde serum adenozin deaminaz aktivitesi (ada) ve nitrik oksit (no) düzeyleri, *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 54, 155-158.

ÇİFTÇİ A, MACUN HC, YARDIMCI H, VURAL R (2003) Sağlıklı dişi köpeklerin genital kanalının aerobik bakteriyel florası, *Veteriner Hekimleri Mikrobiyoloji Dergisi*, 3(1-2), 27-30.

DA SILVA A, FRANÇA R, COSTA M, PAIM F, PIMENTEL V, SCHMATZ R, JQUES J, SCHETINGER MR, MAZZANTTI C, TONIN A, LOPES S (2013) Adenosine levels in serum and E-ADA activity in blood cells of dogs infected by *Rangelia vitalii*. *J Parasitol*, doi: <http://dx.doi.org/10.1645/13-176>.

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.

DEMİREL MA (2008) Köpeklerde endotoksik pyometra olgularında colicillin (polimiksin eampisilin)'in antiendotoksik etkisinin araştırılması. Doktora Tezi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü.

DEMİREL MA, KÜPLÜLÜ Ş (2010) Investigation on the antiendotoxic effect of the combination of polymyxin e and ampicilin in dogs with endotoxic pyometra, *Kafkas Üniv Vet Fac Derg*, 16 (2), 313-318.

DE SCHEPPER J, DE COCK I, APIAU E (1989) Urinary γ -glutamyl transferase and the degree of renal dysfunction in 75 bitches with pyometra, *Research in Veterinary Science*, 46, 396-400.

DOĞANELİ MZ, AKKAYAN C (1968) Kedi ve köpekte pyometra, *Ankara Üniv Vet Fac Derg* 2 (15), 1300-0861.

EGENVALL A, HAGMAN R, BONNETT BN, HEDHAMMAR A, OLSON P, LAGERSTEDT AS (2001) Breed risk of pyometra in insured dogs in Sweden, *J Vet Intern Med*, 15, 530-538.

ENGLAND G, LOFSTEDT R (2000) Canine reproduction seminar, *Atlantic Veterinary College*.

FRANSSON BA (2003), Systemic inflammatory response in canine pyometra. Doktora tezi. Swedish University of Agricultural Sciences, Upsala.

FRANSSON BA, RAGLE CA (2003) Canine pyometra: An update on pathogenesis and treatment, *Refereed Peer Review Vol 25, No. 8* 602.

FRANSSON BA, KARLSTAM E, BERGSTROM A, LAGERSTEDT A, PARK JS, EVANS MA, RAGLE CA (2004) C-Reactive protein in the differentiation of pyometra from cystic endometrial hyperplasia/mucometra in dogs, *J Am Anim Hosp Assoc* 40, 391-399.

FUKUDA S (2001) Incidence of pyometra in colony-raised beagle dogs, *Exp, Anim*, 50, 325-329.

GAKIS C (1996) Adenosine deaminase (ADA) isoenzymes ADA1 and ADA 2: diagnostic and biological role. *Eur Respir J*, 9, 632-633.

GIUSTI G, GALANTI B (1984) Colorimetric method. In: Bergmeyer HU, ed. Methods of enzymatic analysis, *Weinheim, Verlag Chemie*, 315-323.

GOBELLO C (2006) Dopamine agonists, anti-progestins, anti-androgens, long-term release GnRH agonists and anti-estrogens in canine reproduction, *Theriogenology*. 66, 1560-1567.

GÜLTİKEN N, YARIM GL, YARIM M (2013), Kistik Endometrial Hiperplazi-Pyometra Kompleks Tanısı Konulan Köpeklerde Serum Adenozin Deaminaz Aktivitesinin Belirlenmesi, *Kocatepe Vet J* 6(2), 23-28.

GÜNLÜOĞLU GŞ (2004) Akciğer tüberkülozunun aktivite tayininde, bronkoalveoler lavaj sıvısında adenozin deaminaz izoenzim düzeylerinin rolü. Uzmanlık Tezi. Sağlık Bakanlığı Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğt. ve Arş. Hastanesi 7. Göğüs Hastalıkları Kliniği

HAGMAN R (2004) New aspects of canine pyometra. Doktora tezi, Swedish University of Agricultural Sciences, Upsala.

HAGMAN R (2016) Canine pyometra: What is new? *Reprod Dom Anim*, 52 (Suppl. 2), 288-292.

HAGMAN R (2018) Pyometra in small animals, *Vet Clin Small Anim*, 48, 639-661.

HAUPTMAN JG, WALSHAW R, OLIVIWE NB (1997) Evaluation of the sensitivity and specificity of diagnostic criteria for sepsis in dogs, *Vet Surg* 26, 393-397.

HOWARD J (2003) Polyuria and polydipsia, Access: [www.ndif.org/articles/441- Polyuria and Polydipsia](http://www.ndif.org/articles/441-Polyuria%20and%20Polydipsia).

JAYAPRAKASH R, SATHIAMOORTHY T, SURESHKUMAR R (2007) Incidence of pyometra in bitches: a retrospective study of 249 cases, *Tamilnadu. J Vet Anim Sci* 3, 164-165.

JOHNSTON SD, KUSTRITZ MVR, OLSON PNS (2001) Canine and feline theriogenology, 1st ed, WB Saunders Company, Philadelphia, chapter 11.

KAYMAZ M, BAŞTAN A, ERÜNAL N, ASLAN S, FINDIK M. (1999) The use of laboratory findings in the diagnosis of CEH-Pyometra complex in the bitch, *Tr J Of Veterinary and Animal Sciences*, 23, 127-133.

KEMPISTY B, BUKOWSKA D, WOZNA M, PIOTROWSKA H, JACKOWSKA M, ZURAW A, CIESIOLKA S, ANTOSIK P, MARYNIAK H, OCIEPA E, POROWSKI SZ, BRUSSOW KP, JASKOWSKI JM, NOWICKI M (2013) Endometritis and pyometra in bitches: a review, *Veterinarni Medicina*, 58(6), 289-297.

KILINÇ D (2008) Köpeklerde pyometra olgularında bazı biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin klinik tablo ve tedavi süreci ile ilişkisi. Doktora Tezi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü.

KIRŞAN İ (2004) Köpeklerde Pyometra, *Küçük Hayvan Veteriner Hekimler Derneği, C (2) S (16-20)*.

MALIK K (2017) Unusual case of pyometra in a bichon frise dog, *Can Vet J*, 58, 1326-1328.

MATTEI C (2018) Radiographic and ultrasonographic findings in a dog with emphysematous pyometra, *Mattei et al Acta Vet Scand*, 60-67.

MEYERS-WALLEN VN, GOLDSCHMIDT MH, FLICKINGER GL (1986) Prostaglandin F^{2α} treatment of canine pyometra, *JAVMA*, 189 (12), 1557-1561.

MORIWAKI Y, YAMAMOTO T, HIGASHINO K (1999) Enzymes involved in purine metabolism-a review of histochemical localization and functional implications, *Histol Histopathol*, 14, 1321-1340.

NAK D, MISIROĞLU D, NAK Y, KUZUGÜDEN F, KESKİN A (2001) Köpeklerde pyometranın tanısında laboratuvar bulgularının karşılaştırılması olarak değerlendirilmesi üzerine çalışmalar, *J Fac Vet Med*, 20 1-7.

NAK D, NAK Y, KESKİN A (2005) Köpeklerde açık pyometranın tedavisinde prostaglandin f2alfa ve sulfadoksin / trimetoprim kombinasyonunun kullanımı üzerine çalışmalar, *Vet Bil Derg*, 21, 1-2, 19-24.

NELSON RW, FELDMAN EC (1986) Pyometra, *Vet Clin North Am Small Animal Practice*, 16(3), 561-576.

OKANO S, TAGAWA M, TAKASE K (1998) Relationship of the blood endotoxin concentration and prognosis in dogs with pyometra, *J Vet Med Sci*, 60 (11), 1265-1267.

ÖZYURTLU N (2012) Köpeklerde pyometra ve tedavi seçeneklerine kısa bir bakış, *Dicle Üniv Vet Fak Derg*, 1(6), 34-36.

POLAT İ, YAĞCI İ, KAYMAZ M, YARIM G, YAĞCI B (2019) Subklinik mastitisli ineklerde adenozin deaminaz aktivitesi ve somatik hücre sayısı korelasyonu, *Dicle Üniv Vet Fak Derg*, 12 (1), 57-59.

ROMAGNOLI S (2002) Canine pyometra: Pathogenesis, Therapy and Clinical Cases, *Dipartimento di Scienza Cliniche Veterinarie*, 39-049-827, 2948 827, 2954.

SANCAK AA (2004), DNA Hybridization of Escherichia coli Strains Isolated from Uteri and Fecal Samples of Bitches With Pyometra, *Turk J Vet Anim Sci*, 28 857-863.

SANO J, OGUMA K, KANO R, TSUMAGARI S, HASEGAWA A (2004) Decreased apoptotic polymorphonuclear leukocyte rate in dogs with pyometra, *J Vet Med Sci* 66 (1), 103-105.

SERİN G, ULUTAŞ B (2007) Bir köpekte bilateral multiple ovaryum kisti ve kistik endometriyal hiperplazi-pyometra olgusu, *İstanbul Üniv Vet Fak Derg*, 33 (2), 63-69.

SEVELIUS E, TIDHOLM A, TOLLING KT (1990) Pyometra in the dog, *J Am Anim Hos Assoc*, 26, 33-38.

SHAH MA, PANDE N, SHAH IA, AGRAWAL R, SHARMA U, GHUMAN SPS (2016) Treatment of pyometra in female dogs using prostaglandin $f_{2\alpha}$ antiprogestin (mifepristone), *Division of Veterinary Gynaecology and Obstetrics Sher-e-Kashmir University of Agricultural Sciences and Technology of Jammu*, Jammu- 181 102.

SMITH F (2006) Canine Pyometra. *Theriogenology*, 66, 610-612.

STONE EA, ITTMAN MP, ROBERTSON JL, OVEE KC (1988) Renal dysfunction in dogs with pyometra, *JAVMA*, 193 (4), 457-464.

TELLO LH (2003) Septic patient: Approach and medical management, *28 th World congress of the Small Animal Veterinary Association*.

TRAŞ B (2007), Sıvı-Elektrolit ve Asit-Baz Denge Bozuklukları, Kaya S, ed. *Veteriner Farmakoloji*, cilt 2,4 Baskı. Ankara, Medisan 113-133.

VERSTEGEN J, CONCANNON P, SILVA L, ONCLIN K (1998), Effect of stage of anestrus on the induction of estrus by the dopamine agonist cabergoline in dogs, *Department of Small Animal Reproduction, College of Veterinary Medicine, University of Liege, 4000 Liege Belgium Department of Physiology, College of Veterinary Medicine Cornell University, Ithaca, NY 14853 USA.*

WATTS JR, WRIGHT PJ, LEE CS (1998) Endometrial cytology of the normal bitch throughout the reproductive cycle, *J Small Anim Prac*, 39, 2-9.

YOON HY, BYUN JY, PARK KH, MIN BS, KIM JH (2017) Steril pyometra in two dogs *Immune Network*, 17 (2), 128-131.



ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler:

Ad-Soyad: Hikmet AKIN

Doğum Yeri ve Tarihi: Ankara 07.09.1991

Medeni Durumu: Evli

Askerlik Durumu: Yaptı

Eposta: hikmetakin.91@gmail.com

Eğitim Bilgileri

Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi 2015 mezunu

Anadolu Üniversitesi Açık Öğretim Fakültesi 2015 Tarih devam

Mesleki Deneyim

2015-2016 Hs Veteriner Kliniğinde Veteriner Hekim

2016-2017 Yeni Başkent Veteriner Kliniğinde Veteriner Hekim

2018-2018 Doğa Veteriner Kliniğinde Veteriner Hekim

2018-2020 Baytar Limited Şirketi Çiftliğinde Sorumlu Yönetici

2020-2020 Yaşamkent Veteriner Kliniğinde Veteriner Hekim

2020 yılından itibaren Tarım ve Orman Bakanlığı Hakkâri İl Müdürlüğü'ne bağlı Yüksekova İlçesinde Veteriner Hekim