

KÖPEKLERDE AÇIK PYOMETRANIN TEDAVİSİNDE PROSTAGLANDİN F2 α VE SULFADOKSİN / TRİMETOPRİM KOMBİNASYONU'NUN KULLANIMI ÜZERİNE ÇALIŞMALAR

Deniz Nak¹@ Yavuz Nak¹ Abdülkadir Keskin¹

Studies on the Use of Prostaglandin F2 α and Sulfadoxin / Trimetoprim Combination in Treatment of Open Cervix Pyometra in the Bitch

Özet: Bu çalışma açık pyometralı köpeklerin tedavisinde prostaglandin F2 α ve sulfadoksin/ trimetoprim kombinasyonu'nun etkisini değerlendirmek için yapıldı. Pyometranın teşhisi klinik belirtiler, laboratuvar ve ultrasonografi bulgularına dayanılarak yapıldı. Bu çalışma da; pyometralı 10 köpek, 0.5mg/kg dozunda, derialtı yolla, günde bir kez, beş gün süreyle Dinoprost tromethamin ile tedavi edildi. Bunun yanında trimetoprim / sulfadoksin 15mg/kg dozunda, kas içi yolla, yedi gün süreyle verildi. Tedaviye cevap klinik belirtiler, laboratuvar ve ultrasonografi bulgularına bakılarak değerlendirildi. On köpeğin altısı birinci tedaviye iyi cevap verdi. İki hafta sonra, pyometra ile ilgili bulguları devam eden dört köpek ikinci kez tedavi edildi. Bütün köpekler tamamen iyileşti. Köpekler iki yıl süreyle takip edildi. On köpeğin ikisi tedaviden sonra çiftleştirildi ve her ikisi de sekiz yavru doğurdu. Bir köpekte tedaviden sonra 20. ayda pyometra tekrarladı ve bu hayvana ovariohysterectomi operasyonu yapıldı. Bu sonuçlar tedavi sonrası hastalığın tekrarlanabilmesi ile birlikte üreme yeteneği muhafaza edilmesi istenen açık pyometralı köpeklerin medikal tedavisinde prostaglandin F2 α ve sulfadoksin/ trimetoprim kombinasyonunun yararlı olduğunu gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Köpek, pyometra, tedavi, PGF2 α

Summary : This study was done to evaluate usefulness of prostaglandin F2 α and sulfadoksin/ trimetoprim combination in treatment of open-cervix pyometra in the bitch. Diagnosis of pyometra was based on clinical signs, laboratory and ultrasonographic findings. In this study, 10 bitches with pyometra were treated with Dinoprost tromethamine at a dose of 0.5mg/kg bodyweight by subcutaneous once a day for five consecutive days. In addition, trimetoprim/sulfadoksin administered at a dose of 15mg/kg bodyweight by intramuscularly once a day for seven days. The response to treatment was monitored by clinical signs, laboratory and ultrasonographic findings. Six of ten bitches responded well to only first treatment. After two weeks, four bitches with recurrence of pyometra were treated a second time treatment. All bitches completely recovered. Bitches were monitored for two year. Two of ten bitches was bred after treatment and both delivered eight pups. Bitch had recurrence of pyometra within 20. month after treatment. Ovariohysterectomy was done. The results indicated that prostaglandin F2 α and sulfadoksin / trimetoprim combination are sufficient for medical treatment of bitch to open-cervix pyometra of reproduction is desired with clinical recurrence after treatment.

Key words: Bitch, pyometra, treatment, PGF2 α

Giriş

Pyometranın sağaltımında uterus içeriğini boşaltmak, uterusu içerik birikimini durdurmak, progesteron üretimine son vermek ve ekstrauterin organ fonksiyonlarını normale döndürmek amaçlanır. Bu amaçla operatif ve non-operatif yöntemler uygulanabilir (Dinç, 2002).

Hastalığın medikal tedavisinde bugüne kadar östrojenler, androjenler, ergot alkaloidleri, kinin ve ok-

sitosinin kullanımı çoğunlukla başarılı sonuçlar vermemiş ve bu tedavilerden tutarsız sonuçlar elde edilmiştir. Bununla birlikte, son yıllarda PGF2 α 'nın kullanımından elde edilen sonuçlar ümit vericidir ve pyometra tedavisi için bir alternatif olarak kabul edilmektedir. PGF2 α luteolizisi uyarır, myometrial kontraksiyonları kuvvetlendirir, cervix'te genişlemeyi artırabilir ve sonuç olarak uterus içeriğinin atılmasını sağlar. Diöstrusun 5. gününden sonra PGF2 α , te-

davinin dozuna ve uygulama sıklığına bağlı olarak luteolizisi uyarır, Cl lize olur, serum progesteron konsantrasyonu azalır ve progesteronun uyardığı endometrial bezlerdeki hipertrofi ve sekresyon azalır (Feldman ve Nelson, 1987; England, 1998; Nak, 1999; Johnston ve ark., 2001).

Pyometralı köpeklerin tedavisi için tercih edilen ilaç doğal PGF 2α (Lutalyse, Prostin, Dynolitic)'dir. Sentetik PGF 2α analogları (Cloprostenol, Fluprostenol, Prostelene) doğal PGF 2α 'ya nazaran çok daha güçlü etki gösterir. Doğal PGF 2α için tavsiye edilen dozlarda bu sentetik ürünlerin kullanımı şokla bazende ölümle sonuçlanabilir (Feldman ve Nelson, 1987).

PGF 2α sağıtımı açık pyometra olgularında endikedir. Kapalı pyometralı köpeklerde dikkatli kullanılmalıdır. Uterus içeriği ovidukt kanalı ile periton içerisine boşalabilir veya uterus peritonitise sebep olacak şekilde yırtılabilir. PGF 2α tedavisinden önce cervix'in açılması için östrojenlerin kullanımı, östrojenin progesteronun uterus üzerindeki etkilerini artıracağından dolayı tavsiye edilmez. Kapalı pyometra olgularında PGF 2α yerine operatif yöntem tercih edilmelidir (Feldman ve Nelson, 1987; Johnston, 2001; Dinç, 2002).

PGF 2α enjeksiyonundan sonra köpeklerde yan etkiler görülebilir. Bu yan etkiler ilaç uygulamasından sonraki ilk 5 dakika içerisinde meydana gelir ve 60 dakika içinde azalarak kaybolur. Yan etkilerin şiddeti doza bağlıdır ve tedavi süresince bu yan etkiler zamanla azalır. PGF 2α enjeksiyonu sonrası köpek 20-40 dakika süreyle gezdirdiği zaman, yan etkilerin şiddeti ve meydana gelmesi azalabilir (Henderson, 1984; Feldman ve Nelson, 1987; England, 1998; Nak, 1999; Johnston ve ark., 2001; Dinç, 2002).

Pyometranın tedavisinde PGF 2α 'nın etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarda (Nelson ve ark.,1982; Brown, 1985; Meyers-Allen ve ark.,1986; Nelson ve Feldman, 1986; Arnold ve ark., 1988; Gilbert ve ark.,1989; Hubler ve ark., 1991; Nolte ve ark., 1993; Renton ve ark., 1993) tamamen iyileşme yanında tedaviden sonra diöstrus evresinde klinik olarak tekrarlama ile birlikte hastalığın subklinik olarak kalıcı olabildiği de gösterilmiştir.

Antibiyotik tedavisi pyometra tedavisinin önemli bir kısmını oluşturur. Açık pyometralı bir köpekte medikal tedavi yapılacağı zaman vajinanın anteriöründen yapılan kültür ve antibiyotik duyarlılık testleri yararlı olabilir. Ancak cervix açık ve kültür muhafazalı bir svap ile cervixin yakınından alınmadıkça uterustaki

benzer mikroorganizmalar örneklenemez. Antibiyotik duyarlılık test sonuçları antibiyotik tedavisinde seçenek oluşturmak için kullanılabilir. Ancak kültür ve antibiyotik duyarlılık test sonuçları çıkana kadar geniş spektrumlu antibiyotikler ile birlikte klinik tecrübeye dayanan bir antibiyotik seçeneğiyle tedaviye başlanmalıdır (Nelson ve Feldman, 1986; Feldman ve Nelson, 1987; Johnston ve ark.,2001)

Bu çalışma da, pyometralı köpeklerin tedavisinde PGF 2α ve sulfadoksin/ trimetoprim kombinasyonunun etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Bu çalışmada, U. Ü. Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı kliniklerine sanguinöz veya mukoprolent karakterdeki vaginal akıntı, uyuşukluk, depresyon, iştahsızlık, poliüri, polidipsi, kusma, karın hacminde artış ve diyare şikayetlerinden bir kaç ile gelen 1-8 yaşlı, çeşitli ırklardan 10 adet köpek araştırma materyali olarak kullanıldı.

Kliniğimize gelen hasta köpeklerin anemnezleri alınıp, genel ve vaginal muyeneleri yapıldı. Laboratuvar muyeneleri için kan örnekleri toplandı. Total lökosit sayıları " Serona Diagnostic System 9000 Haematology Analyzer " (USA) cihazı ile ölçüldü. Ultrason muyeneleri 5 mHz'lik real-time ultrasonografi cihazı ile yapıldı.

Muayeneler tamamlandıktan sonra tedavi için uygun görülen köpeklere 0,5 mg/kg dozunda, s.c. olarak, günde bir kez, 5 gün süreyle Dinoprost tromethamine (Dinolytic, Etkin İlaç) uygulandı. Enjeksiyon sonrası köpekler 30 dakika gezdirilerek, yan etkiler kaydedildi. İla ve olarak sulfadoksin / trimetoprim (Borgal, Topkim) 15 mg/kg dozunda i.m. yolla 7 gün süreyle verildi. Gerekli görülen vakalara sıvı sağaltımı yapıldı. Tedavi bitiminden 2 hafta sonra klinik, laboratuvar ve ultrasonografi bulgularına bakılarak tedavi sonuçları değerlendirildi. İyileşmeyenlere daha önce uygulandığı gibi ikinci kür tedavi yapıldı. İkinci tedaviden 2 hafta sonra yukarıda belirtilen aynı kriterler göz önüne alınarak tedavi sonuçları değerlendirildi. Köpekler 2 yıl süreyle takip edildi. Bu süre içerisinde pyometrası tekrarlayan bir köpeğe ovariohysterectomi operasyonu yapıldı.

Bulgular

Tedavi edilen on köpeğin altısı bir kür tedaviyle tamamen iyileşti. İki hafta sonraki kontrolde pyometraları hala devam eden dört köpeğe ikinci kür tedavi uygulandı. Bir köpek tedaviden sonraki ilk östrusta, diğer bir köpekte tedaviden sonraki ikinci östrusta çiftleştirildi. Her ikisi de sekizer yavru doğurdu. Bir köpekte tedavi sonrası 20. ayda tekrar pyo-

metra bulguları gösterdi. Hayvan sahibinin isteği üzerine ovariohysterectomi operasyonu yapıldı.

PGF2 α tedavisinden sonra gözlenen yan etkiler Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. PGF2 α tedavisinden sonra gözlenen yan etkiler

Yan Etkiler	Köpek Sayısı (%)
Huzursuzluk ve Sallantılı Yürüyüş	9 (%90)
Hipersalivasyon	9 (%90)
Hızlı Solunum	9 (%90)
Defekasyon	6 (%60)
Kusma	6 (%60)
Taşikardi	5 (%50)
Ürinyasyon	4 (%40)
Abdominal Ağrı	4 (%40)
İshal	4 (%40)

Tablo 2. PGF2 α tedavisinden önce ve sonra lökosit sayıları

Vaka No	Yaş	İrk	WBC x 10 ³ / μ l		
			1.tedaviden önce	1.tedavinin 21.günü	2.tedavinin 21.günü
1	3	Puanter	9.1	3.8	
2	6	Terrier	70.8	16.8	
3	1	Puanter	12.9	7.6	
4	3	Puanter	14.6	8.4	
5	3	Doberman	11.6	6.8	
6	8	Terrier	38.1	11.5	
7	6	Terrier	16.8	9.8	8.7
8	5	Puanter	78.8	46.6	16.0
9	7	Kurt	28.8	17.1	6.9
10	2	Chow Chow	22.8	58.5	9.7

Tablo 3. PGF2 α tedaviden önce ve sonra comu uterilerin maximum çapları

Vaka No	Yaş	İrk	max. uterus çapı(cm)		
			1.tedaviden önce,	1.tedavinin 21.günü,	2.tedavinin 21.günü,
1	3	Puanter	1.3	-	
2	6	Terrier	3.4	-	
3	1	Puanter	0.8	-	
4	3	Puanter	1.2	-	
5	3	Doberman	11.6	-	
6	8	Terrier	2.5	-	
7	6	Terrier	15.1	0.5	-
8	5	Puanter	5.2	4.2	-
9	7	Kurt	3.9	0.8	-
10	2	Chow Chow	2.4	0.6	-

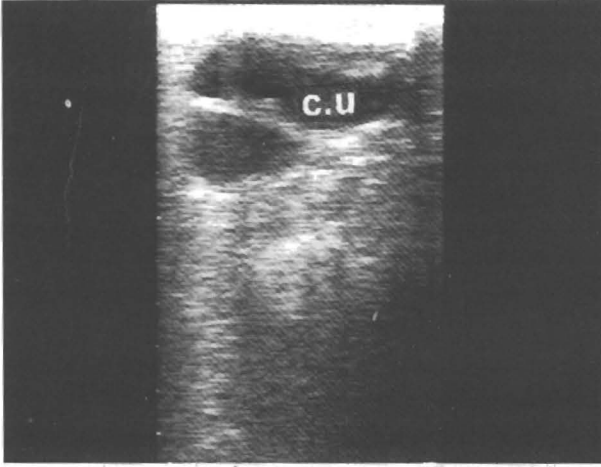
Yan etkiler ilk 30 dk'dan sonra azalarak kayboldu. Tedavi süreci ilerledikçe ilk enjeksiyonlardan sonraki enjeksiyonlarda yan etkiler azalma eğilimi gösterdi.

Köpeklerde tedavi öncesi ve sonrası lökosit sayıları ve ultrasonografi bulguları Tablo II ve III'de özetlenmiştir.

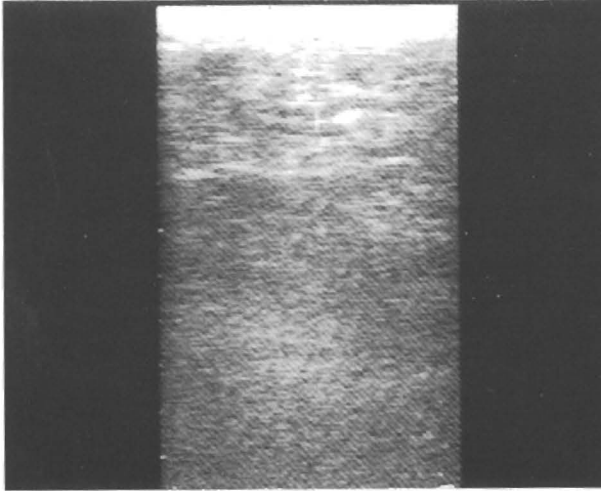
Tablo II'de de görüldüğü gibi tedavi öncesi vakalar arasında lökosit sayıları çok değişiklik gösterdi. Tedavi sonrası lökosit sayılarında ise belirgin bir düşüş kaydedildi.

Tedavi öncesi ultrasonografik muayenede, cornular linear ve karışık tubuler yapılar şeklinde hipoeoik ve anekoik lümenli olarak görüntülendi. Tedavi sonrasında ise ultrasonografik muayenede cornular ayırt edilemedi.

2 nolu vakaya ait tedaviden önce ve tedaviden 21 gün sonraki ultrasonografi görüntüleri Şekil I ve II'de görülmektedir.



Şekil 1. Altı yaşlı Terrier ırkı bir köpeğe ait tedaviden önce longitudinal ultrasonografi görüntüsü c.v.prulent içerikle dolu cornu uteri



Şekil 2. Altı yaşlı Terrier ırkı bir köpeğe ait tedaviden 21 gün sonra longitudinal ultrasonografi görüntüsü

Tartışma ve Sonuç

Prostaglandinler luteolitik etkileri ve spazmojenik aktivitelerinden dolayı uygun antibiyotik ve sıvı uygulaması ile birlikte pyometranın sağıtımında başarılı bir tedavi seçeneği olarak uygulanabilir. Ancak köpeklerde Cl prostaglandinlerin etkisine çok duyarlı değildir ve tekrarlayan tedaviler gereklidir (England, 1998).

Pyometra, metritis ve endometritisli 23 köpekte Dinoprost thromethamine 'nin farklı doz ve tedavi rejimlerinin etkilerini araştıran Brown (1985),

PGF2 α 'nın 0,1-1,7 mg /kg'lık dozlarını günde 1-3 kez olacak şekilde kullanmış ve farklı dozlarda çeşitli derecelerde iyileşme gözlemiştir. Sözü edilen çalışmada sonuç olarak PGF2 α için en uygun dozun 0,23 mg/kg/gün ve günde iki kez olduğu belirlenmiştir. Pyometralı köpeklerde düşük dozda PGF2 α 'nın etkinliğinin araştırdığı çalışmalarda (Arnold ve ark., 1988; Hubler ve ark., 1991; Nolte ve ark., 1993), Dinoprost thromethamine 20 μ g/kg dozunda günde 3 kez 8 günden uzun süreyle kullanılmıştır. Bu çalışmalarda sırasıyla %70, 75 ve 53 iyileşme oranı elde edilmiştir. Düşük doz PGF2 α ile yan etki gözlenmemiş(Hubler ve ark., 1991; Nolte ve ark., 1993) ve tedavi sonrası % 86'lık bir fertilitite oranı tespit edilmiştir (Hubler ve ark., 1991). Gilbert ve ark (1989), pyometralı 40 köpekte Dinoprost thromethamine'nin 26,8- 258 μ g/kg arasındaki dozlarını 2-26 gün süreyle günde 1-3 kez olmak üzere kullanarak %83 iyileşme oranı, %10 tekrarlama oranı ve %68 tedavi sonrası fertilitite oranı elde etmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada da (Nelson ve ark., 1982), PGF2 α 100-500 μ g/kg/gün olarak 5 gün süreyle kullanılmış ve 1-2 hafta sonra yapılan muayenede pyometrası hala devam eden köpeklere aynı tedavi rejimini ikinci kez uygulanmıştır. Sözü edilen bu çalışmada %46'lık bir iyileşme oranı ile %51'lik bir nüks oranı tespit edilmiştir. Bu konu ile ilgili başka çalışmalarda da, Dinoprost thromethamine 250-500 μ g/kg/gün 3 gün süreyle (Meyers-Allen ve ark., 1987) ve 250 μ g/kg/gün 5 gün süreyle (Nelson ve Feldman, 1986; Renton ve ark., 1993) pyometralı köpeklerin tedavisinde kullanılmış, sırasıyla %100, 75 ve 93 oranında iyileşme, ilk bir yıl içerisinde %40 ve 27. ayda da %77 tekrarlama oranı (Meyers-Allen ve ark., 1987) ve yine sırasıyla %55, 100 ve 90 tedavi sonrası fertilitite oranları (Nelson ve Feldman, 1986; Meyers-Allen ve ark., 1987; Renton ve ark., 1993) belirlenmiştir. Sunulan bu çalışmada da, Dinoprost thromethamine 0,5 mg/kg/gün hesabıyla 5 gün süreyle kullanılmış, iki hafta sonra pyometrası hala devam eden 4 vakaya aynı tedavi rejimi ikinci kez uygulanmıştır. Sonuç olarak %100 iyileşme oranı ile birlikte %20 tedavi sonrası fertilitite oranı saptanmıştır. Ancak diğer köpeklerden sahipleri yavru almak istemedikleri için tam olarak fertilitite oranı hesaplanamamıştır. Tedavi sonrası 20. ayda bir köpekte pyometranın tekrarlaması ile birlikte %10 tekrarlama oranı belirlenmiştir.

Köpeklerde PGF2 α düz kas kontraksiyonlarını arttırdığı için hipersalivasyon, rahatsızlık, kusma, ishal, ürinyasyon, solunum sayısında artış, abdominal ağrı ve taşikardi gibi yan etkiler görülebilir. (Henderson, 1984; Feldman ve Nelson, 1987; England, 1998; Nak, 1999; Johnston ve ark., 2001; Dinç, 2002). Bu çalışmada

da, PGF2 α enjeksiyonu sonrası literatürlerde bahsedilen bütün yan etkiler gözlenmiştir. Ancak bunlardan en çok huzursuzluk ve sallantılı yürüyüş, hipersalivasyon, hızlı solunum, defekasyon ve kusma gibi yan etkiler tespit edilmiştir. Sonraki enjeksiyonlarda bu yan etkilerin azalarak kaybolduğu gözlenmiştir.

Pyometralı köpeklerde genellikle lökosit sayısında artış görülmektedir. Ancak lökosit sayılarındaki bu artış kapalı pyometralı köpekler nazaran açık pyometralı vakalarda daha azdır. Hatta açık pyometralı vakalarda normal lökosit sayılarıyla da karşılaşılabılır (Nelson ve Feldman, 1986; Johnston ve ark., 2001). Açık pyometralı 10 köpekte yapılan bir çalışmada (Arnold ve ark.,1988), 2 köpek hariç diğerlerinde lökosit sayıları yüksek bulunurken, başka bir çalışmada (Meyers-Allen ve ark., 1986) da tedavi öncesi lökosit sayılarının genellikle uterustaki histopatolojik bulguların şiddetini yansıtmadığı tespit edilmiştir. Tedavi sonrası lökosit sayıları ise normal sınırlar içerisinde (Arnold ve ark.,1988) ve tedaviye cevabı değerlendirilmede yararlı olduğu bulunmuştur (Meyers-Allen ve ark., 1986). Yapılan bu çalışmada lökosit sayısı referans değerlerini $5.5-16.9 \times 10^3$ ml (Turgut, 2000) olarak aldığımızda, lökosit sayılarının tedavinin başlangıcında köpeklerin yarısında yüksek yarısında ise normal sınırlar içerisinde olduğu belirlenmiştir. Tedavi sonrası ise tüm köpeklerde lökosit sayılarının normal sınırlar içerisinde olduğu tespit edilmiştir.

Antibakteriyel tedavi bakteriyemi'yi elemine etmek, pyelonefritis ve cystitisin iyileşmesine yardımcı olmak amacıyla yapılır. Bu amaç için trimetoprim sülfat idealdir (Dinç,2002). Ovari hysterectomi sonrası köpek ve kedilerden alınan 24 intrauterin svap örneğinin bakteriyolojik olarak incelendiği bir çalışmada (Nak ve ark., 2003), incelenen svapların %95.45'inin sulphamethoxazole / trimetoprim'e duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada da, sulfadoksin / trimetoprim kombinasyonu prostaglandin tedavisi ile birlikte etkili bir şekilde kullanılmış ve tedavi sonuçlarını olumlu yönde etkilediği belirlenmiştir.

Pyometranın tanısında ve uygulanan sağıtımın başarısını izlemeye ultrason muayenesi oldukça yararlı bilgiler vermektedir. Ultrason ile uterusun büyüklüğü, duvarının kalınlığı ve lümeninin içerisindeki sıvılar, hatta bazı olgularda uterus içerisindeki sıvının karakteri de belirlenebilir (Nelson ve Feldman, 1986; Feldman ve Nelson, 1987; Nak, 1999; Nak ve ark.,2001; Dinç, 2002). Bu çalışmada, tedaviden önceki ultrasonografik muayenede pyometralı köpeklerde uterus linear ve karışık tubuler yapılar şek-

linde, hipoekoik ve anekoik lumenli olarak gözlenirken, tedaviden sonraki ultrasonografik muayenede ise sağlıklı uterusun muayenesinde olduğu gibi uterus gözlenememiştir. Ultrason muayenesi köpeklerde hem pyometranın tanısında hem de tedavinin sonuçlarını izlemeye çok faydalı bulunmuştur.

Sonuç olarak bu çalışmada PGF2 α ve sulfadoksin / trimetoprim kombinasyonu ile köpeklerde pyometranın klinik olarak tamamen iyileştiği ancak tedaviden sonra hastalığın tekrar şekillenebileceği gözlenmiştir. Bu sonuçlara dayanarak, tedavi sonrası nüksün olabileceği düşünülerek hayvan sahiplerinin köpeklerinden istedikleri yavru sayılarını çok iyi belirlemeleri ve bu hedefe ulaşana kadar her bir östrus siklusunda köpeklerini çiftleştirmeleri daha sonrada kısırlaştırmaları tavsiye edilebilir.

Kaynaklar

- Arnold, S., Hubler, M., Casal, M., Fairburn, A., Baumahn, D., Fluckiger, M., Puesch, P. (1988). Use of low dose prostaglandin for the treatment of canine pyometra. *Journal of Animal Practice*, 29 (5), 303-308.
- Brown, J.M. (1985). Use of prostoglandin F2 α in treatment of uterine disease in the bitch. *Small Animal*, 66(6), 381-382.
- Dinç, D.A.(2002). Karnivorlarda infertilite. Alınmıştır "Evcil Hayvanlarda Doğum ve Infertilite", Ed., E. Alaçam, 4. Baskı, Medisan Yayınevi, Ankara, 315-339.
- England, G.C.W. (1998). Pharmacological control of reproduction in the dog and bitch. In "Manual of Small Animal Reproduction and Neonatology", Ed., G. Simpson, BSAVA, UK, 195-218.
- Feldman, N., Nelson, R.W. (1987). Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. First Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia.,399-548.
- Gilbert, R.O., Nothling, J.O., Oettle E.E.(1989). A retrospective study of 40 cases of canine pyometra-metritis treated with prostoglandin F2 α and broad-spectrum antibacterial drugs. *J. Reprod Fertil Suppl.*,39,225-229.
- Henderson, R.T. (1984). Prostaglandin therapeutics in the bitch and queen. *Australian Veterinary Journal*, 61(10), 317-319.
- Hubler M., Arnold, S., Casal, M., Fluckiger, M., Hauser B., Corboz L., Rusch, P. (1991). Use of low prostoglandin F2 α dose in the bitch. *Schweizer Archiv für Tierheilkunden*, 133 (7), 323-328.
- Johnston, S.D., Kustritz, M.V.R., Olson P.N.S. (2001) Canine and Feline Theriogenology. W.B. Saunders Company, Philadelphia., 216-224.
- Meyers-Allen, M.N., Goldschmidt, M.H., Flickiger, G. (1986). Prostaglandin F2 α treatment of canine pyometra.

JAVMA,189 (12), 1557-1561.

Nak, D. (1999). Kedi ve köpeklerde pyometranın fizyopatolojisi, tanısı ve prostaglandinlerle sağitımı. Y.Y.Ü.Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 5,79-84.

Nak, D., Mısırlıoğlu, D., Nak, Y., Kuzugüden, F., Keskin, A. (2001). Köpeklerde pyometranın tanısında laboratuvar, ultrasonografi ve vaginal sitoloji bulgularının karşılaştırmalı olarak değerlendirmesi üzerine çalışmalar. U.U.Vet.Fak.Derg., 20, 1-7.

Nak, D., Çetin, C., Nak, Y., Aşyemez, A., Keskin, A (2003). Detection of suitable antibiotic choise and identification of bacteria isolated from dogs and cats with pyometra, Veterinarium,14,1, 28-31.

Nelson, R.W., Feldman, E.C, Stabenfeldt, G.H. (1982). Treatment of canine pyometra and endometritis with prostoglandin F2 α . J. Am. Vet. Med. Assoc, 181(9),899-903.

Nelson, R.W., Feldman, E.C. (1986). Pyometra, Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 16(3), 561-576.

Nolte, I., Moller, S., Brass, A., Schossier, N., Schoon, H.A., Gruneberg, W. (1993). Treatment of the endometritis-pyometra-complex in the bitch with low dose prostaglandin F2 α . Kleintierpraxis, 38(6),363-372.

Renton, J.P., Boyd, J.S., Harvey, M.J. (1993). Observations on the treatment and diagnosis of open pyometra in the bitch (canis familiaris). J. Reprod. Fertil. Suppl., 47,465-469.

Turgut, K. (2000). Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis, 2.Baskı, Bahçivanlar Basımevi, Konya.