

Pyometralı Köpeklerde Tanı Yöntemleri

Mürşide Ayşe DEMİREL¹

¹ Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Deneysel Hayvanları Bakım ve Araştırma Ünitesi, Ankara-TÜRKİYE

Özet: Pyometra, tanısının geciktiği olgularda ölümcül olabilen bir hastalıktır. Geliştirilen birçok tanı yöntemi, hastalığın hem erken dönemde teşhis edilmesi hem de prognozu hakkında bilgi vererek tedavi seçeneklerinin ortaya konmasını sağlamıştır. Sunulan bu derlemede, pyometralı köpeklerde tanı yöntemleri ve bununla ilgili son yıllardaki çalışmalar incelenerek yeni yaklaşımlar hakkında genel bilgiler verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Köpek, pyometra, tanı

Diagnostic Methods in Bitches With Pyometra

Summary: In the cases of the delayed diagnosis of pyometra the outcome is can be fatal. Many diagnostic methods developed to diagnosis the disease in the early stages and to provide information about prognosis have led to the identification of treatment options. In this presented review, methods of diagnosis in bitches with pyometra is purposed to give general information about the new approach with studies in recent years.

Key Words: Bitch, diagnosis, pyometra

Giriş

Pyometra, uterusun irin birikimiyle birlikte lokal ve sistemik çeşitli klinik bulgulara sebep olan ve özellikle yetişkin köpeklerde görülen yaygın bir diöstrus hastalığıdır (15, 20, 23, 31). Olguyu, ilk olarak Dow 1957'de kistik endometrial hiperplazi (KEH)-pyometra kompleks adı altında tanımlamış ve pyometranın predispoze faktörü olan KEH'in başlamasına neden olan hormonal değişimleri bildirmiştir. Östrojen ve progesteron hormonlarının uterusu etkilemesi veya uterusun bu hormonlara karşı aşırı duyarlılığı, uterusun bakteriyel virulensi ile bireysel duyarlılık gibi birçok etken pyometranın oluşumuna neden olmaktadır (4, 16, 21). Kistik endometrial hiperplazi-pyometra komplekste görülen bulgular uterusun histopatolojik değişimlere göre farklılık göstermektedir. Bu histopatolojik değişimler Tip I-Komplike olmayan KEH, Tip II-Plazma hücre infiltrasyonu ile seyreden KEH, Tip III-Akut endometritis ile seyreden KEH ve Tip IV (Pyometra)-Kronik endometritis ile seyreden KEH olmak üzere 4 grupta sınıflandırılmıştır (28, 41). Bu bağlamda, hastalığın ilk dönemlerinde klinik bulgular şiddetli seyretmediği için veteriner hekime başvuru süresi uzamakta ve tanısı gecikebilmektedir. Klinik muayenede ayrıntılı anamnez ile birlikte, ultrasonografik muayene, kan biyokimyasal, hematolojik parametreler ile piyogenik maddelerin değerlendirilmesi, idrar analizi,

vaginoskopi, vaginal sitoloji ve vaginal kültürle kombine tam bir klinik muayene yapılarak doğru tanı konulmalıdır. Ayrıcı tanıda, mukometra, hidrometra, gebelik, uterus tümörleri, postpartum metritis, böbrek bozuklukları, diabetes mellitus, hepatik bozukluklar ve hipoadrenokortisizm, vaginitis, vaginal neoplazmalar, disk herniası ve poliartritis gözden geçirilmelidir (28, 37).

Tanı yöntemleri

Anamnez bilgileri ve klinik bulgular

Pyometralı köpeklerde hasta sahibinden alınan anamnez bilgileri hastalık dönemine, hayvan sahibinin hasta üzerindeki gözlemine ve hastanın genel durumuna bağlı olarak değişiklik göstermekle birlikte sıklıkla bildirilen şikayetler; iştahsızlık, çok su içme, çok idrara çıkma, serviksin açık olduğu olgularda vaginal akıntı ve uyuşukluktur. Aynı zamanda hasta sahiplerinden alınan ayrıntılı anamnezde, köpeğin orta yaş ve üzeri (genellikle 8-10 yaş), düzensiz östrus siklusu göstermiş veya son kızgınlığın üzerinden 1-2 ay geçmiş, hiç doğum yapmamış veya bir kez doğum yapmış olduğu belirlenmektedir.

Klinik bulgular; hastalığın süresine, serviksin açıklığına, toksemisinin varlığına ve bireysel faktörlere göre değişmektedir. Toksemiye bağlı olarak; beyinde tromboembolizm, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulma, hipoglisemi, kardiyak aritmi ve pıhtılaşma anomalisi görülmekte ve bu sistemik etkiler klinik bulgulara yansımaktadır. İştahsızlık (%65-74), dehidrasyon (%60-75), çok su içme (%)

5-33), çok idrara çıkma (%5-65), uyuşukluk (%73-100), abdominal ağrı (%30-55), kusma ya da diare (%64-70), arka bacaklarda titreme (%10-40), ateş yada hipotermi, mukoz membranlarda solgunluk, kalp atım sayısı ve solunum sayısında artış en dikkat çeken sistemik bulgular arasındadır. Ayrıca serviks açık olduğu olgularda farklı karakterlerde görülebilen vaginal akıntı da belirlenmektedir. Kapalı serviks pyometra olgularında toksik uterus içeriğinin drenajı sağlanamadığından klinik bulgular açık serviks pyometralı olgulara göre daha şiddetli seyretmektedir (21, 23, 40, 44).

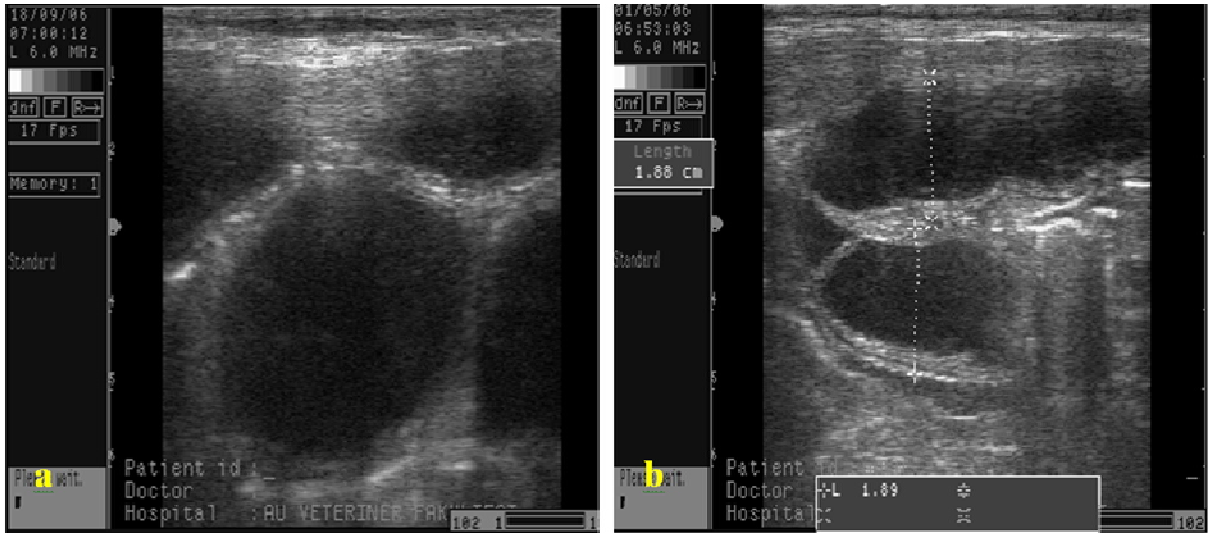
Vaginal muayene ve vaginal sitoloji

Vaginoskop ile vulvar akıntının orijini belirlenerek vaginal tümörler veya üriner sistem enfeksiyonları ayırt edilmektedir. Serviks açık olduğu olgularda, vaginal kanalda kanlı, purulent, mukopurulent veya sangüinopurulent karakterde akıntı görülmektedir. Vaginal smearde; vakuollü endometriyal hücreler, vaginanın diöstrusa ait epitel hücreleri, nötrofil (bazı olgularda dejenerasyon) lökositler, irin flakonları ve kanlı akıntının olduğu olgularda eritrositler görülmektedir. Sitolojide görülen nötrofil lökositler, vaginitis veya diğer uterus yangılarında da dikkati çekmektedir. Bu nedenle, vaginal sitoloji pyometranın tanısında tek başına güvenle kullanılan bir yöntem olarak kabul edilmemektedir (13, 28, 29).

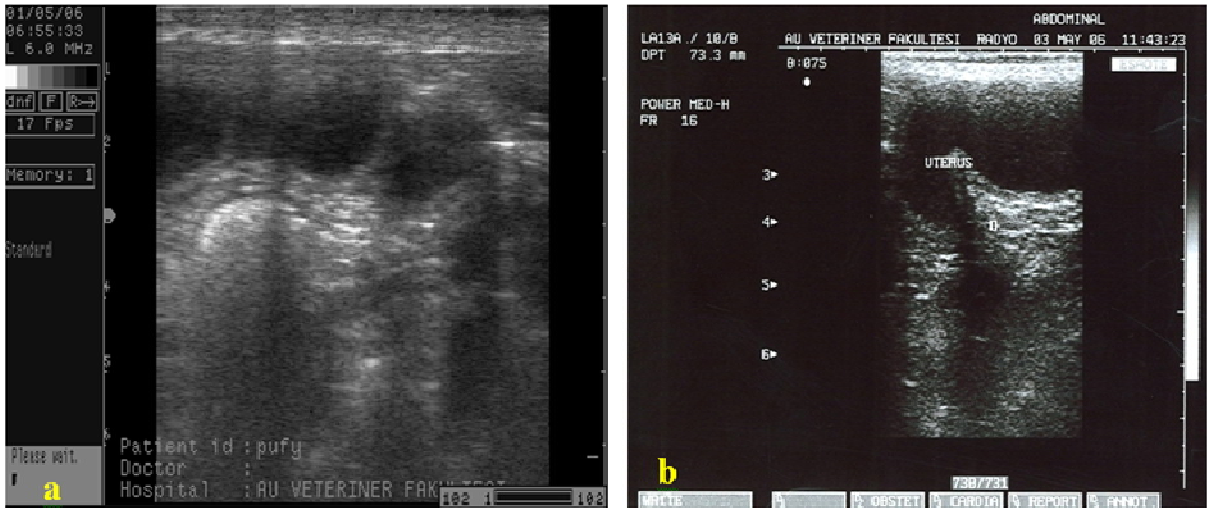
Ultrasonografik muayene

Ultrasonografi, pyometranın tanısı amacıyla kullanılan güvenilir ve pratik noninvaziv bir tanı yöntemidir. İdrar kesesinin dorso-kranialinde gerilmiş patolojik sekret ile dolu uterus lümeninin belirgin bir şekilde dilatasyonu ve proliferatif değişiklikleri dikkati çekmektedir. Lümen içerisinde biriken sekretin miktarına bağlı olarak ultrasonografide anekojen veya hafif ekojen özellikte görüntü elde edilmektedir. Hiperplazi ve ödemin derecesine göre uterusun serozal ve musküler tabakalarının kalınlaştığı dikkati çekmektedir (9, 12). Kapalı serviks pyometra olgularında, uterus lümeni önemli miktarda sekresyon veya irinle dolduğu için dilate olmaktadır. Bu sekret az veya aşırı miktarda olup, ultrasonografide anekojen ya da hafif ekojen özellikte "dağılmış kar taneleri" veya bal peteği (Şekil 1a) şeklinde görülmektedir. Uterus duvarı, basınç atrofisiyle komprese olarak incelmekte (Şekil 1b) ve genellikle 2-3 mm olarak ölçülmektedir.

Açık serviks pyometralı köpeklerde ise, uterus içeriği boşaldığı için sonografik görüntüde uterus çapının daha dar ölçümleri elde edilmektedir (Şekil 2b). Eğer uterus lümeni içerisinde biriken eksudatla birlikte endometritis varsa endometrium duvarının kalınlaştığı (Şekil 2a) görülmektedir. Hatta bazı olgularda uterusun tüm katlarının kalınlığı 7-10 mm'ye kadar ölçülebilmektedir (6, 11, 30).



Şekil 1. Kapalı serviks pyometranın ultrasonografik görünümü



Şekil 2. Açık serviks pyometranın ultrasonografik görünüm

Kornularda tek veya çok sayıda, unilaterale ve bilateral yabancı keseciklerin (pseudoampuller) olduğu olgular erken gebelik ile karışabilmektedir. Bu gibi şüpheli durumlarda yapılan ultrasonografik muayenelerde embriyonik, fetal ve plasental ekoların aranmasıyla ayırt edici tanıya gidilmelidir (30). Pyometra ile hemometra ve mukometranın ultrasonografik görüntüsü benzer olduğu için patognomik değildir. Bu nedenle, bu tür sorunların ayırt edici tanısında klinik bulgulara dikkat edilmelidir. Ayrıca barsak duvarından köken alan tümöral oluşumlar ile pyometra olgusu da karışabileceği için dikkatli olunmalıdır (30, 38).

Kan biyokimyasal parametreler

Pyometralı köpeklerde toksinlerin etkisiyle intrahepatik kolestazis, safra pigment retensiyonu ve hücresel hipoksi ya da hepatosellüler yıkımlanma görülmekte ve bu durum alkalin fosfataz (ALP), aspartat aminotransferaz (AST) ve laktat dehidrojenaz (LDH) gibi karaciğer enzimleri ile bilirubin ve kolesterol konsantrasyonu artışına neden olmaktadır. Pyometra olgularında AST düzeyindeki artışın karaciğer dokusu ile birlikte tokseminin etkisi sonucu kaslardaki yıkımlanmaya da bağlı olabileceği belirtilmiştir (3, 33). Ancak bazı olgularda alanin aminotransferaz (ALT) seviyesi sentezindeki kapasitenin düşüklüğüne bağlı olarak azalmaktadır (2, 14, 28, 36). Septisemi ve endotoksemi sonrası, kolestazis, karaciğer nekrozu ve toksik hepatitise bağlı olarak orta düzeyde ALP aktivitesi gözlenir. Diğer enzimlerden farklı

olarak serum ALP düzeyindeki artış hücre yıkımlanmasından ziyade sentezinin uyarılmasından kaynaklanmaktadır (3, 33, 40). Pyometralı köpeklerin 2/3'sinin (%66.6) böbrek parankiminde yıkımlanma olduğu ve bakteri toksinlerinin böbreklere kan akışını artırarak Na seviyesinin azalmasına yol açtığı belirtilmiştir (40). Dehidrasyonlu köpeklerde glomerular yapının bozulmasına bağlı olarak gelişen prerenal azotemi sonucu kan üre nitrojen (BUN) ve kreatinin konsantrasyonu artmaktadır. Sıvıya yanıt vermeyen azotemili (BUN seviyesinin 60 mg/dl'nin üzerinde olduğu olgular) köpeklerin prognozu primer böbrek yetmezliğine bağlı olarak kötü seyretmektedir (36, 41, 47). Bununla birlikte, karaciğer hasarı ve uzun süren enfeksiyon durumu albumin sentezinin azalmasına ve/veya böbrek yetmezliği sonucu böbreklerden albumin atılımına bağlı olarak hipoalbuminemi şekillenmektedir. Ayrıca hem karaciğer hasarı hem de böbrek tubuluslarındaki yıkımlanma sonucu hiperglobulinemi, renal ve ekstrarenal (kusma, ishal vs) nedenlerden dolayı elektrolit dengesinin bozulması sonucu ise hipokalemi ve hiponatremi görülmektedir (16, 29).

Hematolojik parametreler

Bakteri toksinlerinin kemik iliğini baskılaması sonucu normositik, normokromik, nonrejeneratif anemi (%26-60 oranında) görülmektedir. Bununla birlikte, eritrositlerin uterustan atılımına bağlı olarak eritropoeziste azalma da dikkati çekmektedir. Hastalığın ilk dönemlerinde hematokrit düzeyi referans

aralıkta olsa da ilerleyen dönemlerde azalmaya başlamaktadır. Ancak bazı olgularda dehidrasyona bağlı olarak hematokrit düzeyinde rölatif bir artış da meydana gelmektedir. Total akyuvar ve nötrofil sayısında artış ile akyuvarlarda rejeneratif sola kayma (%70-87) karakteristik bir değişimdir. Akyuvar sayısı uterus içeriğinin drenajına göre 2.500- >100.000 hücre/ml arasında olabildiği gibi genellikle 38.000-45.000 hücre/ml arasında olması ve band nötrofil (toksik polimorf nüklear nötrofil) sayısının 520 hücre/mm³'e kadar artış gösterebilmesi pyometra için spesifik bir bulgudur. Ayrıca toksik nötrofil lökositlerin ribozomal endoplazmik retikulumu içerisinde döhle cisimciği denilen primer granüller de dikkati çekmektedir. Özellikle kapalı serviks pyometrada toksemiye bağlı olarak nötrofili, monositosis ve lenfositopeni de görülebilmektedir (28, 36). Pyometranın şiddeti, lökositozise, rejeneratif sola kaymaya ve sedimentasyon hızına göre belirlenebilmektedir. Şiddetli

toksemi gelişen olgularda beden ısısının düşmesi ile birlikte lökopeni görülmesi hastalığın prognozunun iyi olmadığını göstermektedir. Pyometra olgularında band nötrofillerin (toksik PMN) sayısı 520 hücre/mm³ bulunmuştur. Toksik nötrofil lökositlerin ribozomal endoplazmik retikulumu içerisinde döhle cisimciği denilen primer granüller dikkati çekmektedir (14, 28, 29, 36). Hematolojik ve serum biyokimyasal parametrelerin referans değerleri ile pyometralı köpeklerden elde edilebilecek değerleri Tablo 1'de verilmiştir.

Bakteriyolojik muayene

Vaginanın çevresel kontaminasyonlara oldukça açık olmasından dolayı sağlıklı bir köpekte birçok aerob (*Escherichia coli*, *Streptokokus* spp., *Stafilokokus* spp.) ve anaerob (*Bacteroides*, *Peptostreptokok*) bakteri yaşamaktadır. Proöstrus ve östrus döneminde, serviksin dilatasyonu

Tablo 1. Sağlıklı ve pyometralı köpeklerin hematolojik, serum biyokimyasal parametre değerleri (3, 27)

	Referans Değerler	Pyometra Parametreleri
Alyuvar (x10 ⁶ µl)	6.15-8.7	4.7-5.5
Akyuvar (x10 ³ µl)	6.02-16.02	2.5-196.8
Hematokrit (%)	43.3-59.3	27-31
Hemoglobin (g/dl)	14.1-20	8-13
Band nötrofil (%)	0-3	9-21
Segmentli nötrofil (%)	60-77	60-72
Lenfosit (%)	12-30	7-12
Monosit (%)	3-10	9-16
Eozinofil (%)	2-10	0-2
Bazofil (%)	0 (Seyrek)	0
ALT (IU/L)	10-94	15-27
AST (IU/L)	10-62	35-70
ALP (IU/L)	0-90	20-235
GGT (IU/L)	1-6	10-25
Üre (mg/dl)	20-50	35-95
Kreatinin (mg/dl)	0.5-1.4	1.2-1.9
BUN (mg/dl)	7-32	21-119

vaginada bulunan bu bakterilerin göç etmesi sonucu uterusun da bakteriyel izolasyonu yapılabilir. Uterustaki bu mikroflora vagina ve serviks normal bakteriyel florasını yansıtmaktadır. Ancak proöstrus ve östrus süresince uterusu bakteriyel olmasına rağmen nadiren pyometra gelişmektedir. Çünkü köpeklerde, bu dönemde uterusu bulunan *musin 1* ve *laktoferrin* maddeleri ile bakteriyel enfeksiyonlara karşı koruma sağlanmaktadır. Ancak, diöstrusun ilk yarısında bu özellik kaybolmaya başlamaktadır. Antimikrobiyel etkiyi, ortamdaki demirin bağlanması ve bakteriostatik etkisinin yanı sıra gram negatif bakterilerin hücre duvarında bulunan lipopolisakkarit (LPS)'e laktoferrinin bağlanması ile bakteriyel membranı yıkımlayarak sağlamaktadır. (26, 30). Normal vagina florasında bulunan bu bakteriler fırsatçı patojenlerdir. Uterusun ya da vaginanın savunma mekanizması baskılandığı ve lokal immunité bozulduğu zaman reproduktif bir hastalığın oluşumu kaçınılmaz hale gelir (13, 43). Uterusa bakteriler deri veya barsaklardan orijin alan vagina florasıyla asendens olarak gelebildiği gibi, bakteriyel bir rezervuar olarak görev yapan üriner sistemden desendens olarak da gelebilmektedir (10, 18). Uterus, vagina ve/veya üriner sistemden izole edilen bakterilerin identifikasyonunda biyokimyasal fenotiplerin benzer olduğu görülmüştür (21, 45). Pyometralı köpeklerin uterus içeriğinden genellikle, endotoksin salgılayan *Escherichia coli* (*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 (14, 21, 28, 37, 41). Özellikle *E coli*, progesteron ile uyarılan uterusun endometrium ve myometrium tabakası ile üriner sistemin epitel ve düz kaslarına affinite duyarak bağlanmaktadır (5). Vaginal 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 akıyuarların fagositik aktivitelere bağlı olarak pyometrada mikroorganizma izole edilmeyebilir (1, 5, 8, 42).

Pirojenite testleri

Gram negatif bakterilerin hücre duvarından salgılanan endotoksinler (LPS) en önemli pirojen maddelerdir. Pirojenler dolaşıma geçtikten sonra, monositlerin ve makrofajların uyarılması ile IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflatör sitokinlerin salınmasına neden olmaktadır. Pirojenik maddeler, tavşan pirojenite testi ve limulus amoebocyte lysate (LAL)

testi ve sitokinlerin özel kitleri ile belirlenmektedir. Tavşan pirojenite testi, kantitatif olması ve yanlış sonuçlar vermesi nedeniyle son yıllarda tercih edilmemektedir (35).

Limulus amoebocyte lysate testi: Limulus amoebocyte lysate testi ilk olarak 1968 yılında Levin ve Bang tarafından geliştirilmiş ve Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmıştır. Limulus amoebocyte lysate testinde kullanılan lysate'ın elde edilmesi için, okyanustan toplanan at nalı yengeçlerden elde edilen kanlar kullanılmakta ve toplanan kanların hücreleri ayrılarak hücresel protein elde edilmektedir. Daha sonra bu yengeçlere denize geri bırakılmaktadır. Yengeçlerden toplanan kanların hücre (amoebocyte)'leri ayrılarak hücresel protein elde etmek için lysate'lanır. Limulus amoebocyte lysate testinin prensibi, gram negatif bakterilerin hücre duvarındaki lipopolisakkaritten salınan bakteriyel endotoksinin, lysate'da aktive olan bir pıhtılaşma enzimiyle at nalı yengeç (horseshoe crab'teki) amoebocyte lysate'ını koagule etmesidir (33, 34). Pyometra olgularında gram negatif bakteri toksinlerinin LAL testi ile belirlenmesi, erken tanıya ve prognoza yardımcı olmaktadır (7, 33). Limulus amoebocyte lysate testinin *jelasyon* ve *kromojenik substrat* olmak üzere 2 farklı yöntemi vardır:

Jelasyon metodu: Kanda endotoksin varlığını belirleyen hızlı ve basit bir yöntem olup, kantitatif olarak pozitif veya negatif sonuç vermektedir. Testin sonucunda jelasyon oluşan olgular pozitif olarak belirlenmekte ve yapılan sulandırma oranına göre EU/ml olarak değerlendirilmektedir (39). Pyometra olgularında jelasyon yöntemi ile yapılan bir çalışmada, gram negatif bakteriyel endotoksinin 0.24-3.84 EU/ml aralığında olduğu tespit edilmiştir. Toksin aralığının bu kadar geniş olmasının; hastalığın başlama zamanına, uterusun drenajına ve izole edilen bakteri türüne bağlı olduğu bildirilmiştir. Kandaki toksin düzeyi ne kadar yüksek olursa 'Multiple Organ Disfonksiyon Sendrom'unun gelişmesinin o kadar hızlı olacağı ve hastalığın kısa sürede ilerleyeceği ortaya konulmuştur. Kapalı serviks pyometra olgularında uterus drenajının olmamasına bağlı olarak toksin düzeyi açık serviksli olgulara göre daha yüksek değerlerde bulunmuştur. Özellikle *E coli* izole edilen olgularda ise toksin düzeyinin yüksek bulunması bu bakterinin önemli düzeyde toksin salgıladığını göstermiştir. Ovariohisterektomi operasyonu ile toksin kaynağı olan uterusun uzaklaştırılmasına bağlı olarak 7. günde toksin seviyesinin 0.12-0.24 EU/ml aralığına düştüğü belirlenmiştir (7).

Kromojenik substrat metodu: Kan endotoksin seviyesini fotometrik olarak ölçen kalitatif ve güvenli bir yöntemdir. Günümüzde daha sık kullanılan kromojenik substrat metodu için geliştirilen ticari kitler ile kandaki endotoksin seviyesi pg/ml cinsinden değerlendirilmektedir (26). Okano ve ark. (37)'nin prognozu kötü olan pyometralı 45 köpek üzerinde yaptığı bir çalışmada, prognozu iyi ve kötü olan köpeklerin kan endotoksin seviyeleri sırasıyla ortalama 9.5 ± 11.3 pg/ml; 74.2 ± 18.3 pg/ml olduğu bildirilmiştir ($p < 0.05$). Foster ve ark. (19)'ı, kan endotoksin düzeyini sepsis gelişen köpeklerde ($n=64$) 404.2 ± 353.8 pg/ml; sepsis gelişmeyen köpeklerde ise ($n=20$) 226 ± 345 pg/ml olarak belirlemiştir ($p < 0.05$). Hagman ve Kühn (21) ise, pyometralı köpeklerde endotoksin seviyesini 20-123 pg/ml bulmuştur.

Tümör nekrozis faktör alfa: Tümör nekrozis faktör alfa (TNF α), sistemik bir yangıda makrofajlar ile monositler tarafından salınan ve endotoksemi süresince dolaşımda bulunan protein yapıda önemli bir sitokin olup artışı ateş, hiperemi, ağrı gibi yanı belirtilerine ve endotoksemiyle birlikte doku yıkımlanmasına neden olmaktadır. Ayrıca TNF α 'nın salınım süresinin uzaması kardiyak çıkışta azalmaya, hipotansiyon ve şoka yol açmaktadır. Pyometralı köpeklerde gerek hastalığın tanısının gerekse prognozunun belirlenmesi için geliştirilen özel ELİSA kitleri ile serum TNF α düzeyi belirlenebilmektedir (15, 23). Fransson ve ark. (17)'i pyometralı köpeklerde TNF α (0.13 ± 0.073 pg/ml) düzeyinin sağlıklı köpeklere (0.01 ± 0.012 pg/ml) göre oldukça yüksek olduğunu ($p < 0.0001$) belirtmiştir. Hagman ve ark. (25)'i ise pyometralı köpeklerde bu değerin olgunun şiddetine göre 0.0-0.41 pg/ml arasında değiştiğini vurgulamıştır.

İnterlökinler: Bağışıklık sistemi hücreleri tarafından salınan interlökinlerden özellikle IL-1, IL-6 ve IL-10 seviyesindeki değişiklikler pyometra olgularında enfeksiyonun ve prognoz belirlenmesinde önem arz etmektedir. İnterlökin-1, IL-6 ve IL-10 düzeyi çoklu organ hasarının gelişmesinde rol oynamaktadır. Pyometralı köpeklerde IL-6 (172.6 ± 249.2 pg/ml) seviyesinin sağlıklı köpeklere (167.6 ± 144.9 pg/ml) göre artış gösterdiği, ancak bu artışın önemli olmadığı ($p > 0.98$) vurgulanmıştır (17). Ayrıca IL-10 seviyesi sağlıklı köpeklerde ortalama 18.9 ng/ml iken pyometralı köpeklerde 37.9 ng/ml olarak bulunmuştur (32).

C-reaktif protein: C-reaktif protein (CRP) normalde serumda belli miktarda bulunan ancak enfeksiyon sırasında IL-1, IL-6 ve büyüme faktörü β gibi proinflamator sitokinlerle hepatositlerin uyarılmasından sonra akut faz yanıt ile karaciğerden sentezlenerek 100 kat artış gösterebilen bir akut faz

proteinidir. Bu protein bakterilere bağlanarak, komplementin de bağlanmasını sağlamakta ve fagosite olmalarını kolaylaştırmaktadır. Böylece, enfeksiyona karşı savunma mekanizması erken gelişmektedir (16). Fransson ve ark. (17)'i pyometralı köpeklerde CRP seviyesi 207.7 ± 92.5 mg/l'ye kadar yükselirken sağlıklı köpeklerde bu oran 19.8 ± 8.2 mg/l olarak belirlenmiştir ($p < 0.0001$). Hagman ve ark. (25)'i ise CRP değerini pyometralı olgularda $26.4-369.0$ mg/l aralığında belirlerken sağlıklı köpeklerde $19.6-28.0$ mg/l olarak saptamıştır ($p < 0.024$). Pyometranın tanısında CRP'nin spesifite ve sensitivitesi %75 iken, bu oran band nötrofil ile birlikte %94'e çıkmaktadır. Ancak pyometrada olduğu gibi gebelikte de (özellikle 4. haftadan sonra) CRP düzeyi artmaktadır. Bu durumda en iyi ayırıcı tanı ultrasonografidir (16, 46).

Sistemik yangısal yanıt sendrom

İnflamator mediyatörlerin fazla miktarda dolaşıma salınması ve bu durumun klinik bulgulara yansımaları *sistemik yangısal yanıt sendrom* (SYYs) olarak tanımlanmaktadır. Pyometrada, bakteriyel enfeksiyonla birlikte ortaya çıkan sepsis sonucu SYYs görülmekte ve mortalite oranı yüksek olan Multiple Organ Disfonksiyon Sendrom (MODS)'un gelişimi için risk oluşturmaktadır. Ancak SYYs gelişse de hastalık ilerleyene kadar çoğu zaman belirlenmemektedir. Bu nedenle SYYs'ın; şok ve MODS gelişme riski yüksek olan hastaların saptanması ve uygun sağaltım seçeneğinin belirlenmesinde önemli bir yeri vardır (15, 22, 24). Hastalığın morbiditesi ve/veya mortalitesi ile önemli bir korelasyon gösteren SYYs'ın belirlenmesi için insanlarda bazı klinik kriterler kullanılmakta ve yapılan son çalışmalarda bu kriterler (Tablo 2) köpekler üzerinde de değerlendirilmektedir (15).

Sonuç

Birçok tanı yönteminin bir arada kullanılması ile pyometra olgusu erken dönemde belirlenmekte ve multiple organ disfonksiyonunun gelişmesi engellenmektedir. Böylece enfeksiyonun organlarda yaptığı hasarın geri dönüşümlü olması da sağlanmaktadır. Geçmiş yıllarda tercih edilen tanı yöntemlerinin tedavi sürecinde prognoz belirlenmesinde yetersiz kaldığı ve uygulamaların başarısız olduğu görülmüştür. Son zamanlarda bilinen yöntemlerle birlikte kanda TNF α , interlökin, C-reaktif protein ve endotoksin düzeylerinin de belirlenmesi ile tanının hem spesifite ve sensitivitesinin yüksek olduğu hem de tedavi seçenekleri için hekime ışık tuttuğu belirlenmiştir.

Tablo 2. SIRS'in pyometralı köpeklerde kullanılan klinik kriterleri (14)

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

Kaynaklar

- 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.
- Braun JP, Lefebvre HP, Watson ADJ, 2003. Creatinine in the dog: A Review. *Vet Clin Pathol*, 32: 162-179.
- Bush BM, 1996. Enzymes. *Interpretation of laboratory results for small animal clinicians*. ISBN 0-632-03259-6. 4th Edition. Blackwell Science. pp 311-350.
- Canooğlu E, Demiral ÖO, Abay M, 2004. Cervix'in kapalı olduğu pyometralı bir köpekte misoprostol uygulaması. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg*, 1: 71-76
- Chen YMM, Wright PJ, Lee CS, Browning G, 2003. Uropathogenic virulence factors in isolates of Escherichia coli from clinical cases of canine pyometra and feces of healthy bitches. *Vet Microbiol*, 94: 57-69.
- Cruz-Arambulo R, Wrigley R, 2003. Ultrasonography of the acute abdomen. *Clin Tech Small Anim P*, 18: 20-31.
- Demirel A, Küplülü Ş, 2010. Investigation on the antiendotoxic effect of the combination of polymyxin E and ampicillin in dogs with endotoxic pyometra. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*, 16: 313-318.
- Dhaliwal GK, 1998. Uterine bacterial flora and uterine lesions in bitches with cystic endometrial hyperplasia (pyometra). *Vet Rec*, 143: 659-661.
- Dye T, 2003. The acute diagnosis abdomen: surgeon's approach to and treatment. *Clin Tech Small Anim P*, 18: 53-65.
- England G, 2001. Infertility in the bitch and queen. Noakes DE, Parkinson TJ, England GCW. eds. *Veterinary Reproduction and Obstetrics*. 8th edition. WB Saunders Harcourt Pub Lim, pp. 639-671.
- England G, Yeager A, Concannon W, 2003. Ultrasound imaging of the reproductive tract of the bitch. *Recent Advances in Small Animal Reproduction*, www.ivas.org. Erişim tarihi:20.10.2005
- Fayrer-Hosken RA, Mahaffey M, Miller-Liebl DM, Caudle AB, 1991. Early diagnosis of canine pyometra using ultrasonography. *Vet Radiology*, 32: 287-289.
- Feldman EC, 1996. Cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex. Feldman EC, Nelson RW. eds. *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 2th edition. WB Saunders Company, Tokyo. pp. 605-619.
- Fransson B, Lagerstedt AS, Hellmen E, Jonsson P, 1997. Bacteriological findings, blood chemistry profile and plasma endotoxin levels in bitches with pyometra or other uterine diseases. *Zentralbl Veterinarmed A*, 44: 417-426.
- Fransson B, 2003. Systemic inflammatory response in canine pyometra. Doctoral thesis. Swedish University of Agricultural Sciences, Department of Small Animal Clinical Sciences, Uppsala-Sweden
- Fransson B, Karlstam E, Bergstrom A, Lagerstedt AS, Park JS, Evans MA, Ragle CA, 2004. C-reactive protein in the differentiation of pyometra from cystic endometrial hyperplasia/mucometra in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*, 40: 391-399.

17. Fransson B, Lagerstedt AS, Bergstrom A, Hagman R, Park JS, Chew BP, Evans MA, Ragle CA, 2007. C-reactive protein, tumor necrosis factor α , and interleukin-6 in dogs with pyometra and SIRS. *J Vet Emerg Crit Care*, 17: 373-381.
18. Freshman JL, Eif JS, Allen TA, 1989. Risk factors associated with urinary tract infection in female dogs. *Prev Vet Med*, 7: 59-67.
19. Foster DM, Romasehin PM, Walker PM, Marshall JC, 1997. Endotoxemia, immunocompetence and the responsiveness of neutrophils in critically ill patients. *Crit Care*, 1: 16.
20. Fukuda S, 2001. Incidence of pyometra in colony-raised beagle dogs. *Exp Anim*, 50: 325-329.
21. Hagman R, Kühn I, 2002. *Escherichia coli* strains isolated from the uterus and urinary bladder of bitches suffering from pyometra: comparison by restriction enzyme digestion and pulsed-field gel electrophoresis. *Vet Microbiol*, 84: 143-153.
22. Hagman R, Greko C, 2005. Antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolated from bitches with pyometra and from urine samples from other dogs. *Vet Rec*, 157: 193-197.
23. Hagman R, Kindahl H, Lagerstedt AS, 2006a. Pyometra in bitches induces elevated plasma endotoxin and prostaglandin F_{2 α} metabolite levels. *Acta Vet Scand*, 47: 55-68.
24. Hagman R, Kindahl H, Fransson BA, Bergström A, Ström Holst B, Lagerstedt AS, 2006b. Differentiation between pyometra and cystic endometrial hyperplasia/mucometra in bitches by prostaglandin F_{2a} metabolite analysis. *Theriogenology*, 66: 198-206.
25. Hagman R, Lagerstedt AS, Fransson BA, Bergström A, Häggström J, (2007). Cardiac troponin I levels in canine pyometra. *Acta Vet Scand*, 49: 6.
26. Hakogi E, Shimada Y, Kume T, Tabuchi K, 1984. Perchloric acid treatment and use of chromogenic substrate in the limulus test: application to veterinary diagnosis. *Vet Microbiol*, 10: 33-42.
27. Ishiguro K, Baba E, Torii R, Tamada H, Kawate N, Hatoya S, Wijewardana V, Kumagai D, Sugiura K, Sawada T, Inaba T, 2007. Reduction of mucin-1 gene expression associated with increased *Escherichia coli* adherence in the canine uterus in the early stage of dioestrus. *Vet J*, 173: 325-332.
28. Johnston SD, Kustritz MR, Olson PNS, 2001. Disorders of the canine uterus and uterine tubes (oviducts). Ray K., Denise L. eds. Canine and Feline Theriogenology. First edition. WB Saunders Company. pp. 206-225.
29. Kaymaz M, Baştan A, Erünal N, Aslan S, Fındık M, 1999. The use of laboratory findings in the diagnosis of CEH-Pyometra complex in the bitch. *Turk J Vet Anim Sci*, 23: 127-133.
30. Kähn W, 2004. Ultrasonography in dogs and cats. Veterinary Reproductive Ultrasonography. Special edition. Hannover: Schlütersche verlagsgesellschaft mbH&Co. KG, Hans-Böckler-Allee 7, 30173, p: 249-252.
31. Kida K, Baba E, Torri R, Kawate N, Hatoya S, Wijewardana V, Sugiura K, Sawada T, Tamada H, Inaba T. 2006. Lactoferrin expression in the canine uterus during the estrous cycle and with pyometra. *Theriogenology*. 66: 1325-1333.
32. Kjølgaard-Hansen M, Luntang-Jensen M, Willesen J, Jensen AL, 2007. Measurement of serum interleukin-10 in the dog. *Vet J*, 173: 361-365.
33. Küplülü Ş, Vural MR, Demirel A, Polat M, Akçay A, 2009. The comparative evaluation of serum biochemical, haematological, bacteriological and clinical findings of dead recovered bitches with pyometra in the postoperative process. *Acta Vet-Beograd*, 59: 193-204.
34. Levin J, Bang FB, 1976. The role of endotoxin in the extracellular coagulation of limulus blood. *Bull Johns Hopkins Hosp*, 115: 265-274.
35. Nakagawa Y, Maeda H, Murai T, 2002. Evaluation of the in vitro pyrogen test system based on proinflammatory cytokine release from human monocytes: comparison with a human whole blood culture test system and with the rabbit pyrogen test. *Clin Diagn Lab Immunol*, 9: 588-97.
36. Nelson RW, Feldman EC, 1986. Pyometra in the bitch. Morrow DA. eds. Current Therapy in Theriogenology. 2th edition. WB Saunders Company, Philadelphia, pp.484-489.

37. Okano S, Tagawa M, Takase K, 1998. Relationship of the blood endotoxin concentration and prognosis in dogs with pyometra. *J Vet Med Sci*, 60: 1265-1267.
38. Poffenbarger EM, Feeney DA, 1986. Use of Gray-Scale Ultrasonography in the Diagnosis of Reproductive Disease in the Bitch: 18 cases (1981–1984). *J Am Vet Med Assoc*, 189: 90-95.
39. Saubolle MA, Jorgensen JH, 1987. Use of the limulus amebocyte lysate test as a cost-effective screen for gram-negative agents of meningitis. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 7: 177-183.
40. Sevelius E, Tidholm A, Tolling KT, 1990. Pyometra in the dog. *J Am Anim Hos Assoc*, 26: 33-38.
41. Threlfall W R, 1995. Diagnosis and medical management of pyometra. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)*, 10: 21-29.
42. Tobias KMS, Wheaton LG, 1995. Surgical management of pyometra in dogs and cats. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)*, 10: 30-34.
43. Tsumagari S, Ishinazaka T, Kamata H, Ohba S, Tanaka S, Ishii M, Memon MA, 2005. Induction of canine pyometra by inoculation of *Escherichia coli* into the uterus and its relationship to reproductive features. *Anim Reprod Sci*, 87: 301-308.
44. Valoczky I, Csicsai G, Maracek I, 1998. Use of anamnesis and clinical signs in decision-making regarding treatment of bitches with cystic endometrial hyperplasia and pyometra complex. *Magy Allatorvosok*, 120: 474-478.
45. Wadas B, Kühn I, Lagerstedt AS, Jonsson P, 1996. Biochemical phenotypes of *Escherichia coli* in dogs: Comparison of isolates isolated from bitches suffering from pyometra and urinary tract infection with isolates from faeces of healthy dogs. *Vet Microbiol*, 52: 293-300.
46. Yamamoto S, Shida T, Miyaji S, Santsuka H, Fujise H, Mukawa K, Furukawa E, Nagae T, Naiki M, 1993. Changes in serum C-reactive protein levels in dogs with various disorders and surgical traumas. *Vet Res Commun*, 17: 85-93.
47. Zaragoza C, Barrera R, Centeno F, Tapia JA, Mane MC, 2004. Canine pyometra: a study of the urinary proteins by SDS–PAGE and Western blot. *Theriogenology*, 61: 1259-1272.

Yazışma Adresi:

Uzman Dr. Mürşide Ayşe DEMİREL
Gazi Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi
Deney Hayvanları Bakım ve Araştırma Ünitesi
ANKARA
Tel: 0 312 202 33 56