

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KÖPEKLERDE ENDOMETRİAL KİSTİK HİPERPLAZİ
PYOMETRA KOMPLEKS'İN MEDİKAL TEDAVİSİNDE
FARKLI YÖNTEMLERİN ETKİNLİĞİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

ARAŞ. GÖR. MELİH UÇMAK

DANIŞMAN: DOÇ. DR. ÇAĞATAY TEK

**DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI /
DOKTORA PROGRAMI**

İSTANBUL-2006

TEZ ONAYI

Aşağıda tanıtımı yapılan tez, jüri tarafından başarılı bulunarak Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

/ /

Prof.Dr.Emine Kökoğlu
Enstitü Müdürü

Kurum : İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Program Adı : Veteriner Fakültesi
Programın seviyesi : Yüksek Lisans ☐ Doktora ☒
Anabilim Dalı : Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı
Tez Sahibi : Melih UÇMAK
Tez Başlığı : Köpeklerde Endometrial Kistik Hiperplazi-Pyometra Kompleks'in Medikal Tedavisinde Farklı Yöntemlerin Etkinliğinin Karşılaştırılması
Sınav Yeri : İ.Ü. Veteriner Fakültesi
Sınav Tarihi : 02 / 10 / 2006

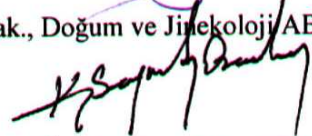
Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı (Danışman / Tez İzl.Kom.Üyesi / Üye) Üniversitesi, Fakültesi, ABD

1.Prof.Dr. Huriye Horoz Kaya (Üye) İstanbul Ü., Veteriner Fak., Doğum ve Jinekoloji ABD



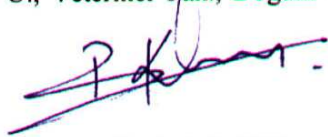
2.Prof.Dr. Kamil Seyrek İntaş (Üye) Uludağ Ü., Veteriner Fak., Doğum ve Jinekoloji ABD



3.Prof.Dr.Serhat Pabuçcuoğlu (Tez İzl.Kom.Üyesi) İstanbul Ü., Veteriner Fak., Dölerme ve Sun'i Toh.ABD



4.Prof.Dr.M.Ragıp Kılıçarslan, (Tez İzl.Kom.Üyesi) İstanbul Ü., Veteriner Fak., Doğum ve Jinekoloji ABD



5. Doç.Dr.Çağatay Tek (Danışman)İstanbul Ü., Veteriner Fak., Doğum ve Jinekoloji ABD



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, bu tezdeki bütün bilgilerin akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Melih UÇMAK



TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca çalışmalarımda bana destek olan bilgi ve deneyimleriyle her aşamada beni yönlendiren Doktora Danışmanım Doç.Dr. Çağatay TEK'e, çalışmam esnasında beni her zaman destekleyen Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Adem ŞENÜNVER'e, çalışmamın laboratuvar aşamasında gösterdiği yardım ve paylaştığı bilgiler için Prof.Dr. Huriye HOROZ KAYA'ya, tez izleme komitemdeki Prof.Dr.Serhat PABUCCUOĞLU ve Prof.Dr. Ragıp KILIÇARSLAN'a, Anabilim Dalı'mız öğretim üye ve görevlilerinden Doç.Dr.Hayri EKİCİ, Doç.Dr. İsmail KIRŞAN ve Dr. Ahmet SABUNCU'ya, istatistiki analizlerimde özveriyle yardımcı olan Dr.Bülent EKİZ'e, klinik aşamadaki yardımları için Veteriner Sağlık Teknisyenleri Ömer HACIHASANOĞLU, Hikmet BAYTAR, Dinçer ÇAVUŞOĞLU'na, İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Merkez Tahlil Laboratuvarı çalışanlarına, ve Doğum ve Jinekoloji Anabilimdalı'ndaki bana emeği geçen tüm öğretim üyesi ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından **T-204/06032003** no'lu proje olarak desteklemiştir.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	II
BEYAN.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
TABLolar LİSTESİ.....	VIII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ.....	XII
ÖZET.....	XIV
ABSTRACT.....	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Dişi köpeklerde genital sistem anatomisi.....	4
2.2. Dişi köpeklerde reproduktif fizyoloji.....	6
2.2.1. Köpeklerde seksüel siklus.....	6
2.2.2. Seksüel siklusun hormonal mekanizması.....	7
2.2.2.1. Proöstrus.....	7
2.2.2.2. Östrus.....	8
2.2.2.3. Diöstrus.....	9
2.2.2.4. Anöstrus.....	10
2.3. Steroid hormonların etki mekanizması.....	10
2.4. Dişi köpeklerde kistik endometrial hiperplazi-pyometra kompleks.....	11
2.4.1. Dişi köpekte pyometranın tanımlanması ve sınıflandırılması.....	11
2.4.2. Etyoloji.....	12
2.4.2.1. Seksüel siklus fazı etkisi.....	12

2.4.2.2. Irk faktörü etkisi.....	13
2.4.2.3. Yaş faktörü etkisi.....	13
2.4.2.4. Doğum veya boş geçen siklusların etkisi.....	13
2.4.2.5. Ekzojen hormonların etkisi.....	14
2.4.2.6. Endojen hormonların etkisi.....	15
2.4.2.7. Bakterilerin etkisi.....	17
2.4.2.8. Steroid reseptörlerin etkisi.....	18
2.4.2.9. Endometrial travma etkisi.....	21
2.4.2.10. Deneysel enfeksiyon.....	21
2.4.3. Semptomlar.....	22
2.4.3.1. Klinik semptomlar.....	22
2.4.3.2. Laboratuvar bulguları.....	23
2.4.4. Teşhis.....	24
2.4.4.1. Anamnez.....	24
2.4.4.2. Total kan sayımı, biyokimyasal profil, idrar analizi.....	24
2.4.4.3. Vaginal muayene.....	24
2.4.4.4. Vaginal sitoloji ve bakteriyel kültür	25
2.4.4.5. Abdominal palpasyon.....	25
2.4.4.6. Radyografi.....	25
2.4.4.7. Ultrasonografi.....	26
2.4.4.8. Ayırıcı tanı.....	26
2.4.5. Tedavi.....	26
2.4.5.1. Operatif tedavi.....	26
2.4.5.2. Medikal tedavi.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1. Gereç.....	37
3.1.1. Hayvan materyali.....	37
3.1.2. Bakım ve besleme.....	37
3.2. Yöntem.....	37
3.2.1. Deneme planı.....	37

3.2.2. İlaç uygulamaları.....	38
3.2.3. Terapötik etkinin değerlendirilmesi.....	39
3.2.3.1. Klinik muayeneler.....	39
3.2.3.2. Ultrasonografik muayeneler.....	40
3.2.3.3. Kan örneklerinin alınması ve total kan analizleri.....	40
3.2.3.4. Hormon analizleri.....	40
3.2.4. İstatistik analizler.....	41
3.2.5. Kullanılan malzeme ve cihazların listesi.....	42
4. BULGULAR.....	43
5. TARTIŞMA.....	71
KAYNAKLAR.....	86
ETİK KURUL KARARI.....	97
ÖZGEÇMİŞ.....	98

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo no	İçerik	Sayfa no
Tablo 3.1-	Hareketlilik, gıda alımı, su içme skorlarına ait kriterler	40
Tablo 3.2-	Hormon profiline göre seksüel siklus safhaları	41
Tablo 4.3-	Operasyon (OP), Aglepristone (AL) ve Aglepristone+Prostaglandin (AP) gruplarından elde edilen ortalama progesteron değerleri	51
Tablo 4.4-	Operasyon (OP), Aglepristone (AL) ve Aglepristone+Prostaglandin (AP) gruplarından elde edilen ortalama östrojen değerleri	52
Tablo 4.5-	Operasyon (OP), Aglepristone (AL) ve Aglepristone+Prostaglandin (AP) gruplarından elde edilen ortalama lökosit değerleri	53
Tablo 4.6-	Operasyon (OP), Aglepristone (AL) ve Aglepristone+Prostaglandin (AP) gruplarından elde edilen ortalama eritrosit değerleri	54
Tablo 4.7-	Operasyon (OP), Aglepristone (AL) ve Aglepristone+Prostaglandin (AP) gruplarından elde edilen ortalama hemoglobin değerleri	55
Tablo 4.8-	Operasyon (OP), Aglepristone (AL) ve Aglepristone+Prostaglandin (AP) gruplarından elde edilen ortalama hematokrit değerleri	56
Tablo 4.9-	Operasyon (OP), Aglepristone (AL) ve Aglepristone+Prostaglandin (AP) gruplarından elde edilen ortalama trombosit değerleri	57
Tablo 4.10-	Operasyon (OP), Aglepristone (AL) ve Aglepristone+Prostaglandin (AP) gruplarından elde edilen ortalama vücut ısısı değerleri	58
Tablo 4.11-	Operasyon (OP), Aglepristone (AL) ve Aglepristone+Prostaglandin (AP) gruplarından elde edilen ortalama hareketlilik skorları	59
Tablo 4.12-	Operasyon (OP), Aglepristone (AL) ve Aglepristone+Prostaglandin (AP) gruplarından elde edilen ortalama gıda alımı skorları	60
Tablo 4.13-	Operasyon (OP), Aglepristone (AL) ve Aglepristone+Prostaglandin (AP) gruplarından elde edilen ortalama su içme skorları	61
Tablo 4.14-	Operasyon (OP), Aglepristone (AL) ve Aglepristone+Prostaglandin (AP) gruplarından elde edilen ortalama uterus çapı değerleri	62
Tablo 4.15-	Operasyon grubundaki köpeklere ait bireysel değerlendirme tablosu	63

Tablo 4.16- Aglepristone ile tedavi grubundaki köpeklere ait bireysel değerlendirme tablosu 64

Tablo 4.17- Aglepristone+PGF_{2α} ile tedavi grubundaki köpeklere ait bireysel değerlendirme tablosu 65

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil no	İçerik	Sayfa no
Şekil 2.1-	Antiprogesterinlerin moleküler yapısı	32
Şekil 2.2-	Progesteron reseptörlerine progesteron ve aglepristone'un yarışmalı bağlanmaları	33
Şekil 4.3-	OP, AL ve AP gruplarından elde edilen ortalama progesteron değerleri	51
Şekil 4.4-	OP, AL ve AP gruplarından elde edilen ortalama östrojen değerleri	52
Şekil 4.5-	OP, AL ve AP gruplarından elde edilen ortalama lökosit değerleri	53
Şekil 4.6-	OP, AL ve AP gruplarından elde edilen ortalama eritrosit değerleri	54
Şekil 4.7-	OP, AL ve AP gruplarından elde edilen ortalama hemoglobin değerleri	55
Şekil 4.8-	OP, AL ve AP gruplarından elde edilen ortalama hematokrit değerleri	56
Şekil 4.9-	OP, AL ve AP gruplarından elde edilen ortalama trombosit değerleri	57
Şekil 4.10-	OP, AL ve AP gruplarından elde edilen ortalama vücut ısısı değerleri	58
Şekil 4.11-	OP, AL ve AP gruplarından elde edilen ortalama hareketlilik skorları	59
Şekil 4.12-	OP, AL ve AP gruplarından elde edilen ortalama gıda alımı skorları	60
Şekil 4.13-	OP, AL ve AP gruplarından elde edilen ortalama su içme skorları	61
Şekil 4.14-	OP, AL ve AP gruplarından elde edilen ortalama uterus çapı değerleri	62
Şekil 4.15, 4.16, 4.17-	Aglepristone ile tedavi grubunun 4 no'lu köpeğine ait, tedavinin 1., 3., 7. günlerindeki uterusun ultrasonografik görüntüleri	66
Şekil 4.18, 4.19, 4.20-	Aglepristone ile tedavi grubunun 4 no'lu köpeğine ait, tedavinin 14., 21., 28. günlerindeki uterusun ultrasonografik görüntüleri	67

Şekil 4.21, 4.22, 4.23- Aglepristone+PGF_{2α} ile tedavi grubunun 4 no'lu köpeğine ait, tedavinin 1., 3., 7. günlerindeki uterusun ultrasonografik görüntüleri 68

Şekil 4.24, 4.25, 4.26- Aglepristone+PGF_{2α} ile tedavi grubunun 4 no'lu köpeğine ait, tedavinin 14., 21., 28. günlerindeki uterusun ultrasonografik görüntüleri 69

Şekil 4.27- Medikal tedavi ile iyileşen ve iyileşmeyen köpeklerin tedavinin 7. ve 14. günlerindeki uterus çaplarının, başlangıç uterus çaplarına göre ortalama azalma oranları (%) 70

Şekil 4.28- Tedaviye alınan 30 pyometralı köpeğin seksüel siklus safhalarına göre gruplandırılması (%) 70

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

OP	operasyon
AL	aglepristone
AP	aglepristone + prostaglandin F2 alfa
P	pyometra
CEH	kistik endometrial hiperplazi
GRF	gonadotropin releasing faktör
FSH	follikül uyarıcı hormon
LH	luteinleştirici hormon
LTH	prolaktin
PGF _{2α}	prostaglandin F2 alfa
RNA	ribonükleik asit
DNA	deoksiribonükleik asit
α	alfa
β	beta
dl	desilitre
ml	mililitre
μ l	mikrolitre
cm	santimetre
mm	milimetre
μ g	mikrogram
ng	nanogram
kg	kilogram
g	gram
pg	pikogram
nmol	nanomol
μ mol	mikromol

%	yüzde
°C	santigrat derece
>	büyüktür
<	küçüktür
im	kas içi
iv	damar içi
sc	deri altı
ALP	alkaline fosfataz
ALT	alanin amino transferaz
AST	aspartate aminotransferaz
BUN	kan üre nitrojeni
LDH	lactate dehydrogenase

ÖZET

Uçmak M. Köpeklerde Endometrial Kistik Hiperplazi Pyometra Kompleks'in Medikal Tedavisinde Farklı Yöntemlerin Etkinliğinin Karşılaştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doğum ve Jinekoloji ABD. Doktora Tezi. İstanbul. 2006.

Bu çalışmada ovariohysterectomy operasyonu, aglepristone ve aglepristone + PGF2alfa tedavi protokolü uygulamalarının pyometranın sağaltımındaki karşılaştırılmalı başarılarını hastanın klinik ve jinekolojik muayenesi, ultrasonografik muayeneler, total kan analizleri ve hormon analizleriyle değerlendirmek, tedavi öncesi progesteron ve östrojen konsantrasyonlarının, maksimum uterus çapının tedavi başarılarına etkilerini saptamak amaçlandı. Pyometralı otuz adet dişi köpek operatif tedavi grubu (OP), aglepristone ile medikal tedavi grubu (AL) ve aglepristone + PGF2alfa ile medikal tedavi grubu (AP) olmak üzere eşit üç gruba ayrıldı. AL grubundaki köpeklere; 1., 2., 7. ve gerekirse 14. gün 10 mg/kg dozda, deri altı yolla aglepristone (Alizine, Virbac) enjekte edildi. AP grubundaki köpeklere ise aynı aglepristone protokolüne ek olarak 3-7. günlerde 5 gün süreyle 24 saat aralıklarla 0,25 mg/kg dozda PGF2alfa, dinoprost trometamin (Dinolytic, Pharmacia) deri altı yolla enjekte edildi. OP grubunda sekiz (%80), AL grubunda beş (%50) ve AP grubunda beş (%50) köpek iyileşti. Tedaviye kabul kriterlerini göz önünde bulundurmadan tesbit ettiğimiz bu genel başarı oranları, P4>2 ng/ml ve ovarium kisti olmayan köpekler için AL grubunda %60 ve AP grubunda %83,3 olarak yükselmiş bulunurken iki grup arasındaki başarı oranları farkı ise önemsiz bulundu. Sonuç olarak; aglepristone ya da aglepristone + PGF2alfa ile yapılan medikal tedavilerin, plazma progesteron konsantrasyonu 2 ng/ml'nin üzerinde olan ve ovarium kisti bulunmayan diöstrustaki köpeklerde sık tekrarlı, genel, jinekolojik, hematolojik ve ultrasonografik muayene metotları eşliğinde yürütüldüğü takdirde güvenli bir alternatif oluşturduğu saptandı.

Anahtar kelimeler: Dişi köpek, pyometra, medikal tedavi, aglepristone, PGF2alfa.

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından T-204/06032003 no'lu proje olarak desteklemiştir.

ABSTRACT

Uçmak M. Comparison of the efficacy of different methods on the medical treatment of cystic endometrial hyperplasia pyometra complex in bitches. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Obstetrics and Gynaecology. Doctoral Thesis. İstanbul. 2006.

This study aims to compare the success of ovariohysterectomy operations, aglepristone and aglepristone + PGF2alfa treatment protocols with clinic, gynecologic and ultrasonographic examinations, total blood and hormone analyzes; and to determine the effects of initial progesterone and estrogen concentrations and maximum uterus diameters on the success of pyometra treatment. Thirty bitches with pyometra were separated into three equal groups as the operative treatment group (OP), the medical treatment with aglepristone group (AL) and the medical treatment with aglepristone + PGF2alfa (AP) group. 10 mg/kg aglepristone (Alizine, Virbac) was administered subcutaneously to the bitches in the AL group on days 1, 2, 7 and if needed on day 14. In addition to the same aglepristone protocol, bitches in the AP group received 0, 25 mg/kg of PGF2alfa, dinoprost trometamin (Dinolytic, Pharmacia) once every 24 hours for 5 days on days 3-7. Eight bitches in the OP group (80%), five bitches (50%) in the AL group and five bitches (50%) in the AP group recovered. Those success ratios we established ignoring the criterias for treatment acceptance increased to 60% in AL group and 83,3% in AP group when the bitches with $P_4 > 2$ ng/ml and without ovarian cysts were evaluated and the difference between success ratios of the two groups was found to be insignificant. Consequently; it was established that when conducted along with frequently repetitive, general, gynecological, hematological and ultrasonographic examinations, medical treatments using aglepristone or aglepristone + PGF2alfa constitute safe alternatives in bitches going through the diestrus phase with plasma progesteron concentrations higher than 2 ng/ml and without ovarian cyst.

Key words: Bitch, pyometra, medical treatment, aglepristone, PGF2alfa.

This study was supported by The Research Support Unit of İstanbul University as the project no **T-204/06032003**.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pyometra kısırlaştırılmamış dişi köpeklerde sıklıkla görülebilen, uterus cornularında irin birikmesine ve genişlemelerine yol açan, acil tedaviyi gerektiren jinekolojik bir hastalıktır (1,2). Pyometra bakteri ve toksinlerin uterustan kan dolaşımına geçmesi ile hayatı tehdit eden ciddi sorunları da beraberinde getirir (1). Son yıllarda pyometranın bir sendrom olduğu ve bunun hormonal ve mikrobiyel faktörlerin bir kombinasyonu sonucunda oluştuğu konusunda fikir birliğine varılmıştır (3,4). Her yaştaki köpekte görülmesine karşılık, ilerleyen yaş ve siklusların boş geçmesi, düzensiz östrus siklusları, uzayan proöstrus ve östrus ile gebeliği engellemek amacıyla yapılan östrojen uygulamaları, proöstrus ve östrus semptomlarını baskılamak amacıyla uygulanan progesteron, güç doğum ve güç doğuma hijyenik olmayan müdahaleler ile yavru zarlarının atılamaması ve üriner sistem enfeksiyonları pyometranın şekillenmesindeki yardımcı faktörlerdir (1,3,5,6,7). Yapılan birçok çalışmada (5,6,8,9,10,11) pyometra bir diöstrus (metöstrus) ya da luteal faz hastalığı olarak bildirilmiştir. Blendinger ve ark. (2) ise en çok diöstrus esnasında olmakla birlikte seksüel siklusun her fazında pyometranın oluşabileceğini bildirmişlerdir.

Dişi köpeklerde kistik endometrial hiperplazi-pyometra kompleksin (CEH-P) tedavisi operatif ve medikal tedavi olmak üzere iki ana başlık altında toplanabilir. Pyometra tedavisinde en yaygın uygulanan yöntem uterus ve ovariumların cerrahi yöntemle alınmasıdır (1,4,5,6,9,12). Özellikle hastalarda septisemi başlamış ise acil cerrahi müdahale gerekmektedir (1,3,4). Ovariohysterectomy hastalığı daimi tedavi edici seçenek olmakla birlikte hastanın üreme potansiyelinin kaybına yol açar ve bu tip hastalarda mevcut olan serum elektrolit, asit-baz dengesi, sıvı dengesi, kardiyak ritimdeki anormallikler, septisemi ve bakteriyemiye ek olarak konjestif kalp yetmezliği gibi o ana kadar tesbit edilememiş diğer hastalıkların varlığı cerrahi girişimde anestezi riskini tahmin edilemeyen seviyelere çıkartabilir (6). Pyometralı hastaların anesteziinde böbrekler yoluyla atılan anestezikler kullanılmamalı, bunun yerine inhalasyon anestezisine başvurulmalıdır (1). Operasyon esnasında enfekte uterus içeriğinin çevreye bulaşması yaygın peritonitise, uterustan parça bırakılması stump pyometraya ve ovariumlardan birinin bırakılması postoperatif istenmeyen komplikasyonlara neden

olabilir. Sıcak yaz aylarında ve diyabet hastalarında görülebilecek yaranın iyileşmesindeki güçlükler postoperatif risklere dahil edilmelidir (1,7,8).

Medikal tedavi, cerrahi girişimin yüksek riskli olduğu koşullarda, oldukça yaşlı dişi köpeklerde, özellikle kıymetli saf ırk damızlık hayvanlarda, hayvanın seksüel siklusunun devam etmesinin istendiği, daha sonra planlı bir şekilde çiftleştirilerek istenen dönemde ve arzu edilen ırktan yavru almanın hedeflendiği ve hayvan sahibinin operasyonu kabul etmemesi durumlarında pyometra tedavisinde bir seçenek oluşturur (7,13). Pyometranın medikal tedavisinde başvurulabilecek ajanlar veya bunların kombinasyonları; östrojen+oksitosin, testesterone, malucidin, ergot alkaloidleri, ergot alkaloidleri+PGF_{2α} , PGF_{2α} , antiprogesterinler ve antiprogesterinler+PGF_{2α}'dır (3,6,9,12,14).

Östrojenler uterusun tonusunu ve kontraksiyonlarını, bakteriyel enfeksiyonlara karşı direncini artırır ve cervixin gevşemesini sağlar. Başlangıçta östrojen enjeksiyonu bunu takiben oksitosin ve antibiyotik uygulamaları denenebilir. Östrojenlerin kapalı pyometra olgularında etkisi sınırlı olmakla beraber anemi ve trombositopeni ile sonuçlanan kemik iliği baskılanması gibi önemli yan etkilerinin yanında progesteronun uterus üzerine etkisini kuvvetlendirmeleri, yüksek dozda kullanıldıklarında östrus semptomlarının görülmesi, pyometra tedavisi için tekrarlanan tedavi protokolüne ihtiyaç duyulması ve nükslerin bildirilmesi sebepleriyle günümüzde kullanımı oldukça kısıtlıdır (3,12,15).

Testesterone hipofiz yoluyla ovarium fonksiyonlarını baskılayarak sirkülasyondaki progesteron miktarını düşürür, buna rağmen hastalığın tekrarlanma ihtimalinin yüksek olduğu belirtilmiştir (3,12). Malucidin'in ise cervixin açılmasını sağladığı, uterus kontraksiyonlarını stimüle ettiği ve bakteriyel toksin üretimini baskıladığı bildirilmektedir (3,12).

Ergot alkaloidlerinden olan bromocriptin ve cabergolinin prolaktin sekresyonunu inhibe ederek luteal regresyona neden olduğu ve bu şekilde pyometra tedavisinde kullanılabileceği bildirilmekle beraber yan etkisi olarak da kusma görülmektedir (3,7,15).

Pyometra tedavisinde östrojen ve oksitosinin, testosteronun ve ergot alkaloidlerinin kullanımı sıklıkla başarısız olup, PGF_{2α} ve/veya antiprogesterinler ile pyometra tedavisi ise ümit vericidir (5,16,17,18,19,20,21).

PGF_{2α} cervixi gevşetir ve myometrial aktiviteyi uyarır buna bağlı olarak vaginal akıntı ile uterus içeriğinin boşaltımını sağlar. Köpeklerde diöstrus başlangıcından sonraki 5. günden itibaren yüksek dozlarda (250 µg/kg) kullanımının yaratacağı luteolitik etki ile düşen plazma progesteron konsantrasyonu sonucu endometrial gelişim ve glanduler sekresyon için gerekli uyarı azaltılır (15,16,22).

Antiprogesterin etkili bir preparat olan aglepristone abortun uyarılması ya da doğumun başlatılması amacıyla yüksek başarı ile kullanılmasının yanında pyometra tedavisinde yeni bir seçenek oluşturmuştur (14). Antiprogesterinler progesterona ait hiçbir etki göstermeksizin uterus reseptörlerine doğal progesterona oranla üç kat daha hızla bağlanarak, kan progesteron hormonu düzeyinin düşmemesine rağmen hedef organın progesteron desteğinden yoksun kalmasına neden olur (14,23).

Sunulan bu çalışmanın amacı; ovariohysterectomy operasyonu, aglepristone tedavi protokolü ve aglepristone+PGF_{2α} tedavi protokolü şeklindeki uygulamaların pyometranın sağaltımındaki karşılaştırmalı başarılarını hastanın klinik muayenesi, ultrasonografik muayeneler, total kan analizleri ve hormon analizleriyle değerlendirmek, tedavi öncesi progesteron ve östrojen konsantrasyonlarının, maksimum uterus çapının ve cervixin açık ya da kapalı oluşunun tedavi başarılarına etkilerini belirlemek, tedavi protokollerinin serum progesteron ve östrojen konsantrasyonlarına etkilerini saptamak ve tedavi sonrası irtibat sağlanabilen hastalarda ilk östrusa gelme süresi, çiftleştirilen hayvanların gebe kalma oranları ve pyometranın tekrarlama oranlarını tesbit etmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dişi Köpeklerde Genital Sistem Anatomisi

Dişi genital organları ovariumlar, oviductlar, uterus, vagina ve vulvadan meydana gelir. Ovariumlar dişi köpekte oval şekilli 1-3 cm uzunlukta 0,7-1,25 cm genişlikte ve 0,5-0,75 cm kalınlıktadır. Her ovarium aynı taraftaki böbreğin caudal kenarı ile temasta veya 1-4 cm gerisindedir. Sağ ovarium duodenum ve abdominal duvar arasında, genellikle sol ovariuma oranla hafif cranialde, sol ovarium ise dalağın medialinde bulunur. Dişi yaşlandıkça ve çok sayıda gebelik geçirdikçe her iki ovarium ventrocaudal yönde yer değiştirir (24,25,26,27).

Dişi köpeklerde ovariumlar bursa ovarica adı verilen ve medialinde 0,6-2,0 cm'lik yırtık benzeri açıklığı olan peritoneal bir kese içinde bulunurlar. Bursa ovaricanın duvarı genellikle yağ doku içerir. Ovariumun facies medialis, facies lateralis olarak adlandırılan iki yüzü ve extremitas tubaria, extremitas uterina olmak üzere iki ucu vardır. Ovariumun yüzeyi dışbükeydir ve muhtelif sayıda follikül veya corpus luteuma bağlı olarak dut benzeri görünümündedir. Extremitas tubaria, ovariumun önünde ve yukarıya doğru bakan ucudur. Extremitas tubaria'ya, ovariumu tuba uterina ile birleştiren fimbria ovarica yapışır. Extremitas uterina ise ovariumun arka ucudur ve buraya ligamentum ovarii proprium bağlanır. Ligamentum ovarii proprium düz kas ipliklerinden oluşarak ovariumun extremitas uterinası ile cornu uteri arasında uzanır. Ligamentum suspensorium ovarii peritondan gelen bir kıvrımdır, ovariumun ön kenarına yapışır. Bursa ovarica ise ligamentum suspensorium ovarii ile son iki costadan birine bağlanır (24,25,26).

Ovariumun atardamarı olan a. ovarica, aorta abdominalisden köken alır ve ligamentum suspensorium ovarii içinde seyreder. Ovariumun toplardamarları zona paranchymatosadan zona vasculosaya doğru devam ederek v. ovaricayı oluşturur. Ligamentum suspensorium ovarii içinde a. ovarica ile birlikte seyreden v. ovarica, v. cava caudalise açılır. Ovarium sinirleri otonom sinir sistemine ait olan ve a. ovarica çevresinde yer alan plexus ovaricusdan köken alır (24).

Tuba uterina (salpinx) ovariumdan cornu uteriye kadar uzayan boru şeklinde, 4-10 cm uzunluğunda, biri sağda diğeri solda yer alan iki organdır. Ovulasyon ile serbest hale gelen yumurtayı yakalayan ve yumurtayı uterusu ileten bir organdır. Tuba uterinanın iki ucu vardır. Ovariumun extremitas tubariasına dönük olan ucu, huni tarzında belirgin bir genişleme gösterdiği için infundibulum tuba uterina adını alır. Infundibulumun kenarları, muntazam olmayan, farklı uzunlukta ve ışınal bir manzara gösteren saçaklar tarzındadır. Bu oluşumlara fimbria tuba denir. Fimbria tubanın biri hariç tümü serbest ve hareketli durumdadır. İstisna oluşturan ise fimbria ovarica'dır. Fimbria ovarica, epithelium superficiale ile ovariumun extremitas tubariasına tutunur. Tuba uterinanın infundibulumdan sonraki bölümleri; boşluğu nisbeten daha geniş ve döllenmenin olduğu ampulla tuba uterina, duvarı kalın ve dar bir kanala sahip isthmus tuba uterina ve ostium uterinum tuba adı verilen dar bir delik ile cornu uteriye açılan pars uterinadır (24).

İçi boş kassel bir organ olan uterus, önde tuba uterina, geride vagina ile birleşir. Büyük kısmı karın boşluğunda, küçük bir kısmı da pelvis boşluğunda yer alır. Uterus dorsalde colon descendens, psoas ve transversal abdominal kaslar ve üreterler ile, ventralde ise idrar kesesi, omentum ve ince barsak ile temastadır. Cornu uteriler biri sağ diğeri sol olmak üzere iki tanedir. Karın boşluğunda yer alırlar. Duruşları "V" harfi biçimindedir. Her bir cornu orta boydaki bir köpekte 12-15 cm uzunluğunda ve 0,5-1,0 cm çapındadır. Uterus cornuları hemen hemen düz ve aynı çapta seyrederek. Corpus uteri, kısmen karın boşluğunda kısmen de pelvis boşluğunda yer alır ve uzunluğu carnivorlarda 3-4 cm kadardır. Corpus uterinin boşluğuna cavum uteri denir. Cavum uteri ön uçta cornu uteriler ile, belirgin bir daralma gösterdiği arka uçta ise cervix uteri ile birleşir. Cervix uteri, corpus uteri ile vagina arasındaki genital kanalın kalınlaşmasından oluşmuştur, dişi köpeklerde 1-2 cm uzunluğundadır. Cervix uteri vaginaya doğru bir çıkıntı oluşturur, bu çıkıntıya portio vaginalis denir. Portio vaginalisin ortasında yer alan deliğe ostium uteri externum, cervix uterinin cavum uteri ile bağlantısını sağlayan deliğe ise ostium uteri internum denir. Uterusun ligamentleri; ligamentum latum uteri ve ligamentum teres uteri'den oluşur. Ligamentum latum uteri geniş ve kalın bir banttır, cornu uteri ile corpus uteriye karın ve pelvis boşluğunun yan duvarlarına bağlar (24,25,27).

Türler arasında farklı makroskopik görünümüne sahip olan uterusun duvar yapısı, tunika mukoza (endometrium), tunika submukoza, tunika muskularis (myometrium) ve tunika serozadan (perimetrium) oluşmuştur. Tunika mukozanın lamina epitelyalisi tek katlı kolumnar özellik taşır. İnce bir bazal membran üzerine oturan bu hücrelerin apikal yüzlerinde titrete tüyler bulunur ve bu hücreler arasında yer yer salgı hücreleri de görülür. Lamina propriya mukoza içerisinde tunika submukozaya kadar uzanabilen uterus bezleri (gl. uterinae) vardır. Bu bezler basit, tubuler ve kıvrımlı olup, östrus siklusuna bağlı olarak periyodik değişimlere uğrarlar. Tunika submukoza gevşek bağ dokusundan oluşurken tunika muskularis düz kas dokusundan yapılmıştır. Tunika seroza ise tek katlı yassı epitellerin şekillendirdiği bir mezotel ve myometrium ile kaynaşan düz kas tellerinin de yer aldığı gevşek bağ dokusundan meydana gelmiştir (28).

Vagina pelvik kanalda yer alan muskulomembranöz karakterde tubuler bir organdır. Köpekte 6-8 cm uzunluğunda olan vagina cervix uteri ile vulva (pudendum femininum) arasında yer alır. Vulva ise anüsün hemen ventralinde yer alan, dişi genital sisteminin en dış kısmını oluşturan bir organdır (24,26,27).

2.2. Dişi Köpeklerde Reprodüktif Fizyoloji

2.2.1. Köpeklerde Seksüel Siklus

Dişi köpekler pubertasa genel olarak 6-24 ayda erişirler, bununla birlikte birçoğu üçüncü ya da dördüncü östruslarına kadar maksimum reprodüktif potansiyeline erişmez. Beslenme planı, stres ve hastalıklar tüm türlerde olduğu gibi pubertasa etkilidir. Köpeklerde ırklar arasında cüsse farklılıklarının çok büyük olması pubertasa erişme yaşındaki bu geniş yelpazade en etkili faktördür. Küçük ırkların ilk kızgınlıkları 6-10. aylarda görülürken, büyük ırklarda ise bu süre 18-24. aya kadar uzayabilir. Kapalı tutulan köpekler serbest dolaşanlara ve yine tek başına kapalı tutulanlar, birarada kapalı tutulanlara göre daha geç pubertasa erişirler. Yılın herhangi bir zamanında östrus göstermesi ve çiftleşme olsun veya olmasın her çiftleşme döneminde sadece bir östrus görülmesi dolayısıyla köpekler mevsime bağlı olmayan monoöstrik hayvanlar sınıfındadır (27,29,30,31,32,33,34).

İki östrus arasındaki süre ırklar arasında ve aynı ırkın içinde bile çok değişkendir. Çoğu köpek ırkları 4-10 ay (ortalama 7 ay) aralıklarla östrus gösterirler. İki östrus arası sürenin 4 aydan kısa ya da 10 aydan uzun olması subfertilite veya infertilite ile ilişkilidir. Yaş ilerledikçe üreme yeteneği zayıflamasına rağmen, çoğu köpekler hayatlarının sonuna kadar östrus siklusu gösterirler. Sekiz yaşın üzerindeki köpeklerde gerçek bir menapoz olmamakla birlikte, östrus arası süre artar, fekondasyon fertilite oranı azalır ve yavru mortalitesi artar (29,31,34).

2.2.2. Seksüel Siklusun Hormonal Mekanizması

2.2.2.1. Proöstrus

Geç anöstrusta (proöstrustan 45 gün önce) serum FSH konsantrasyonu, salgılanan GRF'ün (gonadotropin releasing faktör) etkisiyle artar (240-294 ng/ml). Gonadotropin etkisi ile folliküller olgunlaşarak östrojen sentez ve sekresyonu yapabilen kapasiteye ulaşırlar. Sirkülasyondaki östrojen konsantrasyonu anöstrus esnasında genellikle 8-15 pg/ml arasındadır. Bu değer proöstrustan hemen önce 15 pg/ml üzerine, erken proöstrusta 25 pg/ml üzerine ve geç proöstrusta 60-70 pg/ml seviyelerindeki pik noktaya ulaşır. Plazma konsantrasyonundaki bu östrojen piki östrustan 24-48 saat önce şekillenir. Serum progesteron konsantrasyonu proöstrusa yaklaşırken ve proöstrusun ilk birkaç günü bazal seviyede (<0,5 ng/ml) seyreder. Östrusa 2-3 gün kala progesteron konsantrasyonunda hafif bir artış olur. Bu artış, proöstrusun son günlerinde artan östrojenin FSH'yı baskılayıp, LH salgısını başlatması ve böylece bazı olgun folliküllerde bulunan ve ovulasyon olmadan luteinizasyona uğrayan granuloza hücreleri ile ilişkilidir. Luteinize hücreler corpus luteum oluşumu öncesinde progesteron sentez ve sekresyonu yapabilme kabiliyetindedir. Proöstrus sonunda progesteron konsantrasyonunda artış ve östrojen konsantrasyonunda azalış görülür (26,27,29,30,31,33,34).

Proöstrus başlangıcı vaginal kanamanın görüldüğü ilk gün, sonu ise dişi köpeğin erkeğin üzerine atlamasına izin verdiği ve çiftleşmeyi kabul ettiği zamandır. Vulvada ödem ve hafifçe aralanan cervixten vaginaya sızan intrauterin kaynaklı hemoraji görülür. Kanamanın nedeni östrojen etkisi ile diapedezis yoluyla endothelial hücre

bağlantılarından uterus lumenine sızan eritrositler, kan plazması ve endometriumdaki subepitelial kapillar yırtılmadır. Endometrium ise ödematozdür ve endometrial bezler hipertrofiye olurken bu bezler progesteron seviyesinin artmasından sonra pürüzlü ve sekretörük hale gelirler. Proöstrus 2-22 gün arasında ortalama 9 gün sürer. Proöstrus sırasında köpek huzursuz olup, iştah kaybı, su içme isteğinde artma, sık idrar yapma görülür. Östrojenin indüklediği ve idrarla atılan methyl-p-hydroxybenzoate gibi feromonların etkisiyle dişi bu dönemde erkek için çekicidir ancak kuyruğunu vulvayı kapatacak şekilde tutar ve çiftleşmeyi kabul etmez. Proöstrus ilerledikçe dişinin erkeğin yaklaşmasına karşı gösterdiği bu direnci gitgide azalır. (27,29,30,31,34,35).

2.2.2.2. Östrus

Östrus, serum östrojen konsantrasyonunun azalması ve progesteron konsantrasyonunun artması ile karakterizedir. LH'nın ovulatör salgısı, östrusun ilk iki veya proöstrusun son iki gününde olabilmekle birlikte, bazı köpeklerde daha erken veya geç dönemlerde de olabilir. Ovulasyon LH pikini izlediğinden spontandır ve süresi preovulatör LH salınımı sonrası genellikle 24-48 saat içerisinde olmakla birlikte bu süre 96. saate kadar uzayabilir. Tüm folliküllerde ilk ovulasyonu takiben 24 saat içinde tüm ovulasyonlar tamamlanır. Şekillenen corpus luteum progesteron konsantrasyonunun 1-3 hafta boyunca gittikçe yükselmesine neden olur. LH piki sırasında 1-3 ng/ml ve ovulasyon sırasında 2-5 ng/ml olan progesteron konsantrasyonu LH piki sonrası 15-30. günlerde 15-80 ng/ml seviyelerindeki en yüksek değerine ulaşır. Serum östradiol 17 β konsantrasyonu ise LH pikini izleyen 6-8 gün içerisinde bazal seviyeye iner (26,29,31,33,34).

Östrus, dişi köpeğin çiftleşmeyi kabul etmesi ile başlar. Östrusun 2 gün kadar kısa veya 20 gün kadar uzun sürmesi normal olmakla birlikte ortalama 9 gün sürer. Östrustaki dişi köpek kuyruğunu yana atar ve arkasını dönerek vulvasını yalar, lumbal basınca ayaklarını gererek cevap verir. Dişi çiftleşme için aktif olarak erkeği arar, artan feromon salgısı erkek köpeği uzun mesafelerden çeker. Östrus ilerledikçe vulvadaki ödem geriler ve uterus implantasyona hazırlanmaya devam eder. Uterus, kalınlığı ve büyüklüğündeki artışa bağlı olarak dikkatli abdominal bir palpasyonda hissedilir. Kanlı

akıntı östrusta 3 gün kadar daha devam edebilir, daha sonra ise sulu kırmızı veya saman sarısı bir renk alır. (29,31).

2.2.2.3. Diöstrus

Diöstrusun yaklaşık 15. günlerinde kan serumunda pik seviyesine ulaşan progesteron hormonu, daha sonra gitgide azalmaya başlar ve LH piki sonrası 55-110. günlerde 1 ng/ml'ye iner (31,33,34). Bazı araştırmacılar (27,33) gebe, hayali gebe ve diöstrus dönemlerindeki gebe olmayan köpeklerin progesteron hormon konsantrasyonları arasındaki farkı önemsiz bulurken diğer bazı araştırmacılar (29,35) ise corpus luteumun gebe olmayan köpeklerde daha uzun süre fonksiyonel olarak kaldığını, progesteron seviyesinin gebe köpeklerde fertilizasyon sonrası yaklaşık 65. günde ani olarak düşerken, gebe olmayan köpeklerde tedricen azaldığını bildirmişlerdir. Diöstrusta azalan progesteron seviyesi ile ters orantılı olarak prolaktin seviyesi artarken östrojen, FSH ve LH bu dönemde bazal seviyededir (30,34).

Köpeklerde metöstrus ve diöstrus terimleri farklı şekillerde yorumlanır. Ovulasyonun östrus içinde olması ve corpus luteumun da östrus içinde şekillenmeye başlaması nedeni ile metöstrus, östrus içinde başlayıp biten ve önemi olmayan bir dönem olarak kabul edilir. Diöstrus, dişi köpeğin hala erkek için çekici olmasına rağmen çiftleşmeyi kabul etmemesiyle başlar (31). Diöstrus süresi gebe köpeklerde 56-58 gün, gebe olmayanlarda 60-80 gün kadardır (29). Fonksiyonel corpus luteumun bulunması nedeniyle gebe olmayan tüm köpekler gizli ya da açık belirti gösteren hayali gebelik durumundadırlar (34). Bu dönemde vulva ödeminde hızlı bir gerileme olur ve ovariumlarda diöstrus boyunca bulunan corpus luteumdan salgılanan progesteron etkisi ile uterus bezlerinde hipertrofi ve aşırı damarlaşma oluşur. Gebe olmayan uterus maksimum büyüklüğüne progesteronun en yüksek serum konsantrasyonu seviyesinde olduğu östrus sonrası 20-30. günlerde ulaşır (29,31).

2.2.2.4. Anöstrus

Anöstrusda kan serumundaki progesteron konsantrasyonu, LH piki sonrası 120-150. günlere doğru bazal seviye olan 0,3-0,4 ng/ml'ye düşer ve anöstrus boyunca da düşük olarak seyrederek. Geç anöstrusta, beklenen proöstrustan yaklaşık 45 gün önce artan FSH etkisiyle follikül gelişimi başlar, bu folliküller östrojen sentez ve sekresyonu yaparak sirkülasyondaki östrojen konsantrasyonunda artışa neden olur, ancak folliküller asla tam olgunlaşamaz, hatta luteinize bile olamadan kısa bir fonksiyonel periyot sonrası gerilerler (29,30,34).

Anöstrus gebe köpeklerde doğum ile birlikte başlar ve proöstrusla sonlanır. Gebe olmayan köpekte diöstrus ve anöstrus klinik olarak birbirinden ayırt edilemediğinden anöstrus başlangıç zamanı tam tesbit edilemez. Anöstrus uzunluğu köpeğin iki östrus aralığına bağlı olarak değişir ve ortalama 120 (40-270) gündür. Anöstrus, seksüel dinlenme periyodudur. Dişi köpeklerde uterus, hayali gebeliği izleyen dönemde ovulasyon sonrası yaklaşık 150. güne kadar sürecektir olan uzun bir involusyon dönemine girer (29,31).

2.3. Steroid Hormonların Etki Mekanizması

Steroid hormonların molekül ağırlığı küçük olup yaklaşık 300 dalton kadardır (progesteron : 314,5 dalton). Steroid hormonlar hedef hücrelere gelince burada bağlı oldukları özel plazma proteinlerinden ayrılır ve serbest hale gelir. Steroid hormonların molekül ağırlıkları küçük olduğundan ve yağda çözündüklerinden (lipofil) hedef hücre zarlarını kolayca difüzyonla geçerler. Östrojen ve progesteron hormonu gibi steroidlerin bir bölümü sitoplazmada bir reseptörle birleşmeksizin doğrudan hücrenin çekirdeğine gelir ve çekirdekte kromatine tutunmuş reseptöre bağlanır. Hücre çekirdeğindeki steroid hormon–reseptör bileşimi gen etkileşimini uyararak kromatindeki DNA'dan yeni haberci RNA (h-RNA = m-RNA) oluşumunu başlatır. Daha sonra bu h-RNA çekirdekten ayrılır, sitoplazmaya geçer ve endoplazmik retikulumunun dış yüzeyine tutunmuş ribozomlara gider ve böylece ribozomlarda hormona özgü özel yeni proteinler oluşarak steroid hormonlar hedef dokudaki etkilerini meydana getirir (36).

2.4. Dişi Köpeklerde Kistik Endometrial Hiperplazi Pyometra Kompleks

2.4.1. Dişi Köpekte Pyometranın Tanımlanması Ve Sınıflandırılması

Dişi köpeklerin uterus patolojileri, kistik endometrial hiperplazi (CEH) ve pyometra (P) arasında sınıflandırılır. Dow (37), hastalığın etyo-patolojisinin de anlaşılmasını sağlayan ilk sınıflandırmayı 1957'de yapmış ve pyometra gelişimini dört safha şeklinde ayırmıştır. Buna göre; **Tip I**, komplike olmayan kistik endometrial hiperplazidir ve metöstrus esnasında müköz vaginal akıntı hariç hiçbir klinik belirti yoktur. **Tip II**, kistik endometrial hiperplaziye ilave olarak diffuz plazma hücre infiltrasyonu ve metöstrus/diöstrus periyodunda birkaç haftadır süren müköz vaginal akıntı bulunur ve klinik belirtiler mevcuttur. **Tip III**, kistik endometrial hiperplaziye ilave olarak akut endometritis, metritis veya pyometra ile karakterizedir ayrıca vaginal akıntı, aşırı su içme, kusma, vücut ısısında artış ve lökositosis mevcuttur. **Tip IV**, kronik endometritis ve vaginal akıntı ile karakterize olup, açık cervixli olgularda hipertrofik endometrium, vaginal akıntı görülmeyen kapalı cervixli olgularda ise kağıt inceliğinde uterus duvarı ve uterusu genişleten derecede irin birikimi mevcuttur. Hafif ya da şiddetli lökositosis bulunur (37).

Rieck (38), ise 1959 yılında pyometrayı anatomik ve histopatolojik olarak ; tipik pyometra, parsiyel pyometra, incomplate pyometra, involusyon formunda pyometra (kendiliğinden boşalan ve kronik prulent endometritisle sonlanan), kalıcı pyometra (mukoza ve muskuler katta hasarın genişliğinden dolayı geri dönüşümün olmadığı durum) ve endometritis başlıkları altında altı grupta incelediğini bildirmiştir.

Berchthold (39), 1986 yılında ve Arnold (40), 1989 yılında yaptıkları çalışmalarda endometritis formlarını, endometriumun glanduler kistik hiperplazisi, kronik endometritis ve tipik pyometra şeklindeki sınıflandırdıklarını ve bu değişik formların birbirlerine geçiş yapabilmeleri nedeniyle hastalığı endometritis-pyometra kompleks ya da kistik endometrial hiperplazi-endometritis-pyometritis-kompleks olarak isimlendirdiklerini bildirmişlerdir.

Bosschere ve ark. (41), 2000 yılında uterus patolojilerini derecelendirme amaçlı yaptıkları sınıflandırmada çalışma grubuna aldıkları hayvanları normal, hafif derecede

CEH, şiddetli CEH, mukometra, endometritis, hiperplastik pyometra, atrofik pyometra olarak yedi başlık altında toplamışlar ve hafif derecede CEH, şiddetli derecede CEH ve mukometra gruplarında bulunan köpeklerin uteruslarında yangı olmamasına rağmen klinik belirti gösterebildiklerini, endometritis, hiperplastik pyometra ve atrofik pyometra gruplarındakilerin ise uterusunda yangı bulunan ve klinik olarak hasta dışı köpekleri içerdiğini bildirmişlerdir.

Arnold (42), ise pyometrayı, tipik pyometra, kronik endometritis, endometriumun glanduler kistik hiperplazisini kapsayacak şekilde ‘pyometra-endometritis kompleks’ olarak isimlendirmiş, kronik endometritisi uterus lumeninde eksudat toplanmaksızın oluşan irinli endometritis olarak tanımlamıştır.

Sevelius ve ark. (43), uterus duvarının incelmesiyle birlikte uterusun irinle dolarak 2 cm veya daha fazla çapta belirgin olarak genişlemesi ile karakterize vakaları ‘pyometra’, uterus duvarı kalınlığının normal ya da azalmış olmasıyla birlikte uterusun serömüköz sıvıyla 2 cm’e kadar genişlemesi ile karakterize vakaları ise ‘endometritis’ olarak sınıflandırmışlardır.

2.4.2. Etiyoloji

2.4.2.1. Seksüel Siklus Fazı Etkisi

Günümüze değin yapılan birçok çalışmada (5,6,8,9,10,11) pyometra bir diöstrus (metöstrus) ya da luteal faz hastalığı olarak bildirilmiştir.

Araştırmacılar, (2,3,11,41,43,44) diöstrus evresinde bulunan progesteronun myometrial aktiviteyi baskıladığını, glanduler sekresyonu artırarak endometrial bezlerde ve uterus lumeninde sıvı birikimi şekillendirdiğini, bu ortamın da folliküler fazda elimine edilemeyen bakterilerin üremesine olanak sağladığını, bunun sonucunda da hastalığın oluşma yüzdesinin en fazla diöstrus evresinde görüldüğünü bildirmektedirler.

Wheaton ve ark. (11), araştırmalarında pyometra teşhisini hastaların son gözlenen kızgınlıklarından ortalama 8 hafta sonra yaptıklarını bildirirken,

Borresen (44), hasta sahiplerinden aldığı proöstrus kanaması anamnezine göre vakalarının % 93'ünde pyometra teşhisini son proöstrus başlangıcından sonraki 12 hafta içerisinde yaptığını bildirmiştir.

Nolte ve ark.'da (4), pyometra semptomlarının luteal fazın 4. ve 10. haftaları arasında ya da östrusu baskılamak veya ertelemek amacıyla yapılan progesteron uygulamasından en geç 16-20 hafta sonra ortaya çıktığını belirtmişler, Blendinger ve ark. (2), ise pyometranın seksüel siklusun her fazında oluşabileceğini fakat en çok diöstrus esnasında şekillendiğini bildirmişlerdir.

2.4.2.2. Irk Faktörü Etkisi

Hastalığın oluşmasında ırk faktörü etkili değildir (4,11). Borresen (44), çalışmasındaki 119 pyometralı dişi köpeğin 31 farklı ırkta olduğunu tesbit etmiştir.

2.4.2.3. Yaş Faktörü Etkisi

Sekiz-11 yaş arasındaki köpeklerde ölüm nedenleri arasında bu hastalığın payı %10 olarak tesbit edilmiştir. Sekiz yaşın yukarısındaki özellikle siklusları boş geçen dişi köpeklerde rastlanma oranının %50'den fazla olduğu bildirilmekle beraber genç köpeklerde de steroid hormonları ile kızgınlığın bastırılması veya implantasyonun engellenmesi girişimleri sonucunda bu durumla karşılaşıldığı vurgulanmaktadır (1,3,4).

2.4.2.4. Doğum Veya Boş Geçen Siklusların Etkisi

Birçok araştırmacı (1,5,12,44), gebelik ve doğumun oluşmadığı boş geçen seksüel siklusların pyometranın şekillenmesinde yardımcı bir faktör olduğunu, hastalığın görülme sıklığını artırdığını bildirmişler, gebelik şekillenmediği halde corpus luteumun fizyolojik olarak dirençli olduğu bu türde, ovariumdan sürekli salınan progesteronun uterusu direkt ya da indirekt olarak oluşturabileceği istenmeyen etkileri gebeliğin önlediğini belirtmişlerdir.

Sevelius ve ark. (43), 103 endometritis ve pyometralı köpekte yaptıkları çalışmalarında sadece 14 tanesinin daha önce doğum yaptığı anamnezini aldıklarını bildirmişlerdir.

2.4.2.5. Ekzojen Hormonların Etkisi

Proöstrus ve östrus semptomlarını ertelemek ya da baskılamak amacıyla kullanılan progestagen bileşikleri ve implantasyonun engellenmesi amacıyla ya da vaginitis sağaltımında (özellikle diöstrus evresinde endojen progesteron mevcutken) yapılan östrojen uygulamaları pyometra şekillenmesindeki riski artırmaktadır (1,3,5,6,7,10).

Artan progesteron konsantrasyonunun CEH-P'nin oluşumunda rolü olduğu üzerine kurulu hipotez, progesteronun uterus üzerindeki biyolojik etkilerine dayandırılmıştır. Progesteron, melengestrolacetate, megestrolacetat, medroxyprogesteroneacetat ve chlormadinon acetat terapötik ve profilaktik amaçlarla uygulandığında endometriumda histolojik olarak CEH'de gözlenenlere benzer değişiklikler oluşturmaktadır. Endometriumun glanduler kistik hiperplazisi uygulanan hormonun dozuna ve etki süresine bağlıdır (4,10). Özellikle dolaşımında yarılanma ömrü 24 saat olan medroxyprogesteroneacetat, yarılanma ömrü 5 dakika olan progesteron ve megestrol acetate ile karşılaştırıldığında daha zararlı bir bileşiktir (10).

Sevelius ve ark. (43), çalışmalarına aldıkları 103 endometritisli veya pyometralı köpekden dokuzunun progestagenler ile ve dördünün östrojenler ile olmak üzere toplam 13 tanesine geçmişte hormon tedavisi uygulandığı anamnezini aldıklarını bildirmişlerdir.

Beş yaşın altındaki dişi köpeklerde sadece ekzojen progesteron uygulaması ile hastalık oluşturulabilirken, östrojen ise tek başına etkili değildir. Progesteron ovariectomy edilmiş dişi köpeklere östrojenden sonra çok daha düşük dozlarda bile uygulandığında hastalığı oluşturabilmektedir. Östrojenler progesteronun uterus üzerindeki etkilerini güçlendirir (3,6,8,9,10).

Bowen ve ark. (45) çalışmalarında, metöstrusun 2. gününde östradiol cypionat uygulanan her dört köpekten birinde (%25) pyometra geliştiğini, östradiol cypionat'ın ya da oral diethylstilboestrol'ün östrus siklusunun farklı dönemlerinde (metöstrus harici) kullanılması sonucunda ise pyometra gelişimi üzerine yan etkileri görülmediğini bildirilmişlerdir.

Dişi köpekler endojen (luteal faz) veya ekzojen progesteron etkisi altında iken ya da östrojen ile kombine progesteron etkisi altında iken pyometra gelişme riski yüksektir (4).

Dhaliwal ve ark. (46), ise östrus veya erken metöstrus esnasında östradiol benzoat uygulamasının vaginadan uterusu bakterilerin geçişini sağlayan cervixin açıklığının ya da açık kalma süresinin uzamasına neden olduğunu bildirmişlerdir.

Progesteron ve östrojen reseptörlerinin konsantrasyonu ve dağılımı CEH-P kompleksin oluşumunda rol oynayabilir ve bu olay ekzojen hormon uygulamaları ile indüklenebilir. Medroxyprogesteroneacetat uygulaması uterus duvarının her katmanında östrojen reseptörlerini azaltır, östradiol benzoat uygulaması ise uterus duvarının her katmanında östrojen reseptörlerini artırırken luminal epitel, stroma ve myometriumda progesteron reseptörleri artışına da neden olur (46).

2.4.2.6. Endojen Hormonların Etkisi

Dişi köpektaki kistik endometrial hiperplazi-endometritis-pyometra kompleksin etyolojisi henüz tam açıklanamamıştır. Son yıllarda pyometranın bir sendrom olduğu ve bunun hormonal ve mikrobiyel faktörlerin bir kombinasyonu sonucu oluştuğu konusunda fikir birliği vardır (3,4).

Ovulasyonu takiben plazma progesteron konsantrasyonu giderek artar ve 40 ng/ml'yi aşar. Bu dönem sırasında progesteron hormonu endometrial büyüme ve kalınlaşmayı uyarır. Endometriumun kalınlaşması uterus bezlerinin sayısı ve büyüklüğünün artmasından ileri gelir. Yine progesteron tarafından indüklenen glanduler

sekresyon ve baskılanan myometrial aktivite sonucu endometrial bezlerde ve uterus lumeninde sıvı birikimi şekillenir. Progesteronun indüklediği endometrial hiperplazi genellikle pyometra şekillenmesi öncesindeki safhadır, ilerleyen hiperplazi kistik hale geçer ve kistik endometrial hiperplazi olarak adlandırılan patolojik bir süreç ile sonuçlanır (3,6,8). Bütün spontan pyometra olgularının kistik endometrial hiperplaziden sonra şekillendiği ispatlanamamış olmasına rağmen böyle bir sürecin etyolojide daha muhtemel olduğu ve pyometranın CEH ile birlikte görülebilecek bir problem olduğu bildirilmiştir (8,9).

Uterus lumeninde steril sıvı birikimi hidrometra ya da mukometra olarak adlandırılır. Ender olarak bu ortam steril kalırsa zamanla sıvı rezorbe olarak durum düzelir fakat bu sekresyon bakteriyel gelişim için mükemmel bir besiyeridir (1,3,4,6).

Tekbaşına östrojen CEH ya da pyometra gelişiminden sorumlu tutulamamakla birlikte uterusu proöstrus ve östrusta hazırlayarak bunları izleyen dönemde progesteron etkisine duyarlılığı artırdığı ve progesteronun uterus üzerine etkisini güçlendirdiği bildirilmiştir (1,3,4,6,8,9,47).

Pyometralı Köpeklerde Hormonal Profil

Kalıcı ya da kistik corpus luteum tarafından salınan progesteron ile uterusun aşırı ya da uzun süreli stimülasyonu sonucu pyometra şekillendiği ilk olarak Dow (48) ve Teunissen (49) tarafından ileri sürülmüştür. Cook ve ark. (50), CEH-P'lı köpeklerde progesteron konsantrasyonunu östrus siklusunun aynı fazındaki normal hayvanlardan daha fazla bulduklarını bildirmişlerdir.

Pyometralı hayvanlarda progesteron konsantrasyonunun, aynı siklus fazında bulunan sağlıklı hayvanlardaki progesteron konsantrasyonuna benzer bulunduğu çalışmada (10), hastalığın teşhisinin ancak progesteron seviyesinin normal değerlere düştükten sonra yapılmış olması ihtimali ortaya çıkmıştır. Yapılan birçok çalışmada ise (9,12,43), spontan pyometranın oluşumunda aşırı ya da uzun süreli progesteron etkisinin görülmediği, progesteron konsantrasyonunun gebe, pyometralı veya siklusun luteal fazında bulunan hayvanlarda benzer olduğu bildirilmiştir.

Dow (37), çalışmasında kullandığı 100 köpekten 96'sında corpus luteum, 19'unda ovarium kisti ve sekizinde granuloza hücre tümörü bulunduğunu, Rieck (51), ise çalışmasındaki pyometralı köpeklerin ovariumlarında %82 oranında gelişiminin çeşitli evrelerinde corpus luteumlar bulunduğunu bildirmiştir.

Ververidis ve ark. (47), spontan CEH-P'lı ve sağlıklı köpekleri kullanarak yaptıkları çalışmalarında CEH-P'lı köpeklerde serum progesteron konsantrasyonlarını diöstrusun ilk ve ikinci yarısında yüksek, anöstrusta düşük olarak, aynı siklus fazındaki kontrol köpeklerindeki progesteron konsantrasyonlarına benzer seviyede bulmuşlardır. Östradiol 17 β konsantrasyonunu ise, CEH-P'lı köpeklerde proöstrus ve östrustaki seviyeye ulaşamamış olmasıyla birlikte siklusun aynı fazındaki köpeklere göre belirgin olarak daha yüksek bulmuşlardır.

2.4.2.7. Bakterilerin Etkisi

Hormonel ve mikrobiyel faktörlerin bir kombinasyonu sonucu şekillenen CEH-P komplekste bakterilerin etkisi sekonder yapıcı faktör olarak ifade edilmiştir (1,3,4,6,8). Sağlıklı köpek uterusunun bakterilerden yoksun olduğu ya da bakteri varlığının yalnızca proöstrus ve östrus sırasında geçici olarak bulunduğu bildirilmektedir (46). Uterus enfeksiyonuna neden olan bakterilerin en önemli kaynağı vaginal floradaki bakterilerdir. Proöstrus, östrus, doğum esnası ya da doğumdan hemen sonra uterusun koruyucu fiziksel bariyerleri bozulduğundan bakteriler dilatasyona uğramış cervixten geçerek uterusa ulaşırlar. Uterustaki bakteriyel enfeksiyonlar için diğer kaynak ise üriner sistem enfeksiyonları, geçici bakteriler ve dışkı olabilmektedir (8,10).

Uterusa ulaşan bakteriler, sıklıkla nötrofil invazyonu ve immun mekanizma gibi uterusun doğal savunma mekanizmaları etkisiyle elimine edilirler. Hastalığa yakalanan hayvanlarda uterusun savunma mekanizmasının zayıflaması ya da yok edilmesi veya bakterilerin virulensinin yüksek olması mümkündür. Metöstrus ve anöstrus evrelerine göre uterustaki total bakteri sayısının daha fazla bulunduğu proöstrus ve östrus evrelerinde enfeksiyona karşı östrojenin neden olduğu, artan lökosit sayısının özellikle nötrofil lökositlerin fagositoz etkisinden kaynaklanan bir direnç vardır. Progesteron

etkisi altındaki uterus ise folliküler fazda elimine edilememiş enfeksiyon etkenlerine karşı hassastır. *Escherichia coli*'nin erken luteal fazda progesteron ile stimüle edilmiş olan endometrium ve myometrium tabakalarındaki reseptörlerin antijenik bölgelerine bağlanma yeteneğinin en yüksek durumda olduğu görülmüştür (4,6,9,10,52). Pyometra vakalarında en sık izole edilen mikroorganizma *Escherichia coli* olmakla beraber bulunabilen diğer bakteriler ise; *Streptokok*'lar, *Stafilokok*'lar, *Klepsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Salmonella spp.*, *Pseudomonas* ve karışık enfeksiyonlardır (1,3,4,11,53).

Vandeplasse ve ark. (53), yaptıkları çalışmada 50 pyometralı köpeğin uterus eksudatı kültürlerinde 36'sını (%72) *E.coli*, sekizini (%16) *E.coli* ve *Streptokok*, dördünü *Streptokok* ve ikisini *Stafilokok* olarak saptamışlardır.

Wheaton ve ark. (11) ise 47 pyometralı köpeğin uterus eksudatı kültürlerinde %66 *E.coli*, %11 *Klepsiella*, %6 *Pseudomonas*, %6 *Proteus*, %6 *Staphylococcus aureus*, %4 *Hemophilus*, %4 *Pasteurella*, %4 *Serratia* ve üç vakada mix enfeksiyon tesbit etmişlerdir.

2.4.2.8. Steroid Reseptörlerin Etkisi

Steroid hormonlar hedef hücrelerde etkilerini reseptörleri aracılığıyla gösterdiklerinden hedef dokulardaki reseptör yoğunluğu ya da bu dokulardaki dağılımları aynı hormon konsantrasyonunun daha fazla etki göstermesine sebep olabilir. Spontan ya da hormonlar ile indüklenen östrojen ve progesteron reseptörlerinin miktar ve dağılımındaki değişiklikler uterus dokusundaki endokrinolojik ve patolojik değişikliklerden sorumlu tutulabilir (10,47,54,55,56,57,58).

Birçok memeli türünde folliküler faz esnasında serum östradiol konsantrasyonu yükselişiyle birlikte östradiol ve progesteron için endometrial reseptörlerin konsantrasyonu artar. Artan periferik östradiol konsantrasyonunun östradiol ve progesteron reseptörlerinin sentezini teşvik ettiğine dair önemli deliller mevcuttur. Progesteron ise hem kendi reseptörlerinin hem de östrojen reseptörlerinin konsantrasyonunu azaltır. Progesteronun bu inhibitör etkisi progesteron

konsantrasyonu düşük iken ya da östradiol konsantrasyonu yükselmekte iken görülmeyebilir (10,54,55,56).

Fernandes ve ark. (54), sağlıklı dişi köpeklerde endometriumda östrus ve diöstrus esnasında serbest östradiol ve progesteron reseptörleri konsantrasyonu üzerine yaptıkları çalışmada, östradiol reseptörleri konsantrasyonunu; proöstrusta $9,9 \pm 2,2$ pmol/g doku, östrusun 4. günü $10,5 \pm 1,2$ pmol/g doku, diöstrusun 2. günü $16,3 \pm 1,6$ pmol/g doku, diöstrusun 10. günü $16,2 \pm 2,9$ pmol/g doku olarak birbirlerine benzer bulmuşlar, bundan sonra östradiol reseptör konsantrasyonunun azaldığını ve diöstrusun 30. günü $4,9 \pm 1,3$ pmol/g doku ve 40. günü $3,7 \pm 0,6$ pmol/g doku olduğunu, diöstrusun 40. gününden sonra östradiol reseptörlerinin tekrar arttığını ve diöstrusun 60. günü $13,4 \pm 2,9$ pmol/g doku, diöstrusun 70. günü $15,7 \pm 1,7$ pmol/g doku, diöstrusun 80. günü $19,8 \pm 2,4$ pmol/g doku değerinde bulduklarını bildirmişlerdir. Serbest progesteron reseptörlerini ise; proöstrusta $4,9 \pm 1,3$ pmol/g doku, östrusta $4,0 \pm 0,6$ pmol/g doku, diöstrusun 2. günü $6,4 \pm 0,3$ pmol/g doku olarak, proöstrudan diöstrusun 2. gününe kadar birbirlerine benzer ve daha sonra diöstrusun 10. günü $1,7 \pm 0$ pmol/g doku, diöstrusun 20. günü $2,3 \pm 0,2$ pmol/g doku, diöstrusun 30. günü $1,2 \pm 0,2$ pmol/g doku, diöstrusun 40. günü $1,5 \pm 0,1$ pmol/g doku değerlerinde azalmış daha sonra tekrar artarak; diöstrusun 50. günü $4,6 \pm 0,9$ pmol/g doku, diöstrusun 60. günü $6,6 \pm 0,3$ pmol/g doku, diöstrusun 70. günü $6,7 \pm 0,7$ pmol/g doku, diöstrusun 80. günü $5,5 \pm 0,4$ pmol/g doku değerlerinde benzer kaldığını belirtmişlerdir. Bu köpeklerde serum progesteron konsantrasyonunun ise diöstrusun 10-20. günlerinde 20 ng/ml seviyelerinde pik yaptığını ve diöstrusun 50. günlerinde 1-2 ng/ml'lik bazal seviyeye indiğini belirtmişlerdir.

Fernandes ve ark. (54), östradiol konsantrasyonunun yükseldiği bilinen proöstrus ve östrus esnasında, östradiol reseptörleri konsantrasyonunun maksimum olmayışının, bu dönemde artan serum östradiol konsantrasyonu etkisiyle östradiol reseptörlerinin yüksek oranda kullanılmasına bağlı olabileceğini vurgulamışlardır. Dişi köpeklerde birçok türe zıt olarak folliküllerin luteinizasyonunun ovulasyondan önce şekillenerek, serum progesteron konsantrasyonunu artırmasına rağmen proöstrus, östrus ve diöstrusun 2. gününde beklenenden yüksek buldukları progesteron reseptörü konsantrasyonunun ise bu dönemde artan östrojen hormonunun progesteron hormonunun kendi

reseptörlerini inhibe etmesini engellemesinden dolayı meydana geldiğini bildirmişlerdir. Diöstrusun 2. gününden 10. gününe kadar azalan ve 40. gününe kadar düşük konsantrasyonda kalan progesteron reseptörlerini ise, hormonun biyolojik etkisini gösterirken nukleus inaktivasyonu ile reseptörlerini kullanarak, kendi reseptör konsantrasyonunu azaltmasına bağlamışlardır.

Vermeirsch ve ark. (55), dişi köpeklerin uteruslarında progesteron reseptörlerini nükleer boyama tekniği ile immunohistokimyasal olarak, salgı kanalları, bazal bezler, stroma ve myometriumda değerlendirmişler ve proöstrus esnasında yüksek, östrustan erken metöstrusa azalan, geç metöstrusta stroma ve düz kaslarda tekrar artan, anöstrusta ise bazal bezlerde minimal olan değerler saptadıklarını bildirmişlerdir.

Bosschere ve ark. (58), endometritis-pyometralı (E-P) dişi köpeklerin uterusunda, stromal fibroblastta, endometrial bezlerde ve myometriumdaki progesteron reseptör değerlerini normal uterustaki değerlere göre yüksek bulmuşlardır ve kistik endometrial hiperplazi metritisli (CEH-M) dişi köpeklerin progesteron reseptörleri değerlerini ise gerek endometritis-pyometra (E-P) grubundan gerekse normal hayvanlardaki değerlerden yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Periferik plazma progesteron konsantrasyonu CEH-P'lı ya da siklusun luteal fazında bulunan sağlıklı dişi köpeklerde benzer olduğundan dolayı, artan progesteron reseptörlerinin, aynı hormon konsantrasyonuna karşı uterus dokusunun fizyolojik yanıtının artmasına sebep olabileceği hipotezi ileri sürülmüştür (9,12,43,57,58).

Dhaliwal ve ark. (57), ise CEH-P'lı köpeklerde reseptör değerlerini azalmış bulmuşlar, histolojik olarak değerlendirilen hayvanların zaten hasta oldukları fakat daha erken dönemde henüz hastalık gelişirken reseptör sayısının artmış olabileceğini ya da reseptörlerin kendi dokularını yıkımlayan değişiklikler ile birlikte tahrip edilmiş olabileceğini bildirmişlerdir.

Ververidis ve ark. (47), progesteron reseptörlerini sağlıklı dişi köpeklerde diöstrusun ilk yarısı için ortalama 90 fmol/mg, diöstrusun ikinci yarısı için ortalama 69 fmol/mg ve erken anöstrus için ortalama 40 fmol/mg protein değerlerinde,

pyometralı dişi köpeklerde ise diöstrusun ilk yarısı için ortalama 32 fmol/mg, diöstrusun ikinci yarısı için ortalama 26,5 fmol/mg ve erken anöstrus için ortalama 49 fmol/mg protein değerlerinde bulmuşlardır. Diöstrusun ilk ve ikinci yarısında pyometralı köpeklerde uterus sitozol progesteron reseptörlerini sağlıklı dişi köpeklere oranla belirgin olarak düşük konsantrasyonda tesbit etmişler, progesteron etkisinin normal olarak sitozol ve nukleer progesteron reseptörlerini azalttığını, normalden daha düşük uterus sitozol progesteron reseptörleri konsantrasyonunun şiddetli uterus reseptörü aktivasyonuna, dolayısıyla down-regülasyonuna işaret ettiğini ve diöstrusta normal değerlerindeki progesteron konsantrasyonuna rağmen CEH-P'lı uterusu bu hormona karşı duyarlılığın arttığını bildirmişlerdir.

2.4.2.9. Endometrial Travma Etkisi

Dhaliwal (59), metöstrusta cornu uteride küçük yüzeysel çizik oluşturulan altı köpekten üç tanesinde 3 hafta sonra yaralı cornuda sıvı birikimi ve genişleme ile birlikte CEH şekillendiğini, yangısal hücrelerin varlığına rağmen uterus içeriğinin steril olduğunu, yaralanmayan cornu etkilenmemiş olduğu için lezyonların gelişiminde yangısal mediatörlerin sadece lokal etkilemiş olduklarını bildirmiştir.

2.4.2.10. Deneysel Enfeksiyon

Östrojenin yalnız başına uygulanması ovariektomize dişi köpeklerde pyometrada görülen patolojik değişikliklere sebep olmaz iken, progesteronun uzun süre uygulanması ya da progesteron ve östrojen kombinasyonu bazı vakalarda pyometra sendromuna ve tipik lezyonlarına neden olmuştur (12).

Dow (48), ovariektomize edilmiş genç dişi köpeklerde, 10 gün stilbestrol enjeksiyonunu takiben 20 gün progesteronun günlük enjeksiyonu ile yapay sikluslar sağlandığını ve birkaç yapay siklus sonrasında pyometra semptomlarının görüldüğünü, yangısal lezyonların progesteron uygulaması kesildiğinde gerilediğini ve bu sebeple progesteronun pyometra şekillenmesi ve devamında gerekli olduğunu bildirmiştir.

Ekzojen kullanılan östrojenler ve özellikle progestagenler dişi köpeklerde pyometra şekillenmesinde etkili olabilmektedir (1,3,5,6,7,10,47).

Nomura ve ark. (60), farklı siklus fazındaki kırk köpeğe, ekzojen hormon uygulaması yapılmaksızın ve cornu ligatüre edilmeksizin *E.coli* inokulasyonu yapmışlar 25 köpekte hastalığın oluştuğunu ve hastalığı metöstrusta %89 anöstrusta %50 proöstrusta %25 oranlarında şekillendirdiklerini belirtmişlerdir.

2.4.3. Semptomlar

2.4.3.1. Klinik Semptomlar

Semptomlar hastalığın şiddetine, süresine, bakteriyel enfeksiyonun oluşumuna, endotokseminin ortaya çıkmasına ve cervixin açıklığına göre farklılıklar gösterir (3,6,8). Açık pyometra olgularında uterustaki içerik vulvadan dışarı doğru akar ve buna bağlı olarak grimsi sarı veya yeşilimsi beyaz renkte mukuslu irin ya da çikolata benzeri renkte sulu kıvamda kötü kokulu bir akıntı vulva ve kuyruk kıllarına bulaşmış olarak görülür (1). Açık pyometra vakalarında hayvan sahibi tarafından problemin farkına çabuk varılmasından dolayı, hayvan veteriner hekime getirildiğinde vaginal akıntı haricinde nisbeten sağlıklı görünebilir (8). Vaginal akıntı (%85) haricinde sıklıkla rastlanan diğer klinik bulgular; durgunluk ve depresyon (%62), iştahsızlık (%42), poliüri ve/veya polidipsi (%28), kusma (%15), ishal (%5) ve karında büyümedir (%5) (3,8). Açık cervix pyometrada normal veya hafifçe artmış olan vücut ısısı kapalı cervix pyometrada çoğunlukla yüksektir (9). Ateş, uterustaki yangı, sekonder bakteriyel enfeksiyonlar sepsisemi ve bakteriyemi ile ilişkili olarak ortaya çıkar ve poliüri ve polidipsi, özellikle *E.coli* toksinleri oluştuğunda böbreğin Henle kanalcıklarında Na ve Cl rezorbsiyonunun bozulması, renal meduller hipertonsitenin azalması ve böbrek tübüllerinde su rezorbsiyon yeteneğinin bozulmasıyla şekillenir (3,6,8).

Kapalı pyometralı hastalar, toksik uterus içeriğinin dışarı atılamamasına bağlı olarak açık pyometralı hayvanlara kıyasla daha şiddetli genel durum bozukluğu gösterirler. Sepsisemi ve bakteriyemi vakalarında ise taşikardi, kapillar dolgunluk süresinin uzaması, femoral nabızda zayıflama ve anormal rektal ısı belirtilerini takiben

şok şekillenebilir. İştahsızlık, kusma ve poliüri neticesiyle artan derecede dehidrasyon ilerleyen durumlarda ise şok koma ve son olarak ölüm şekillenir (1,3,6,27).

2.4.3.2. Laboratuvar Bulguları

Kapalı pyometra olgularında lökosit sayısı genellikle 30.000/mm³'den fazla iken açık pyometra vakalarında lökosit sayısı normal sınırlar içerisinde bulunabilir (1,3,8). Nötrofil lökositozisin şiddeti veya immatüre bant formuna kayma derecesi hemen hemen yangının şiddetiyle paraleldir (61). Olgunlaşmamış hücrelerin değişebilen miktarı ile birlikte tüm nötrofil, toksik dejeneratif nötrofiller ile birlikte sola kayan dejeneratif lökositoz görülür (62).

Kronik yangısal hastalık ve toksik durum, kemik iliğinde yıkımlanmaya sebep olarak sıklıkla hafif derecede normositik normokromik non-rejeneratif anemi şekillendirir. Kronik kan kaybı olduğu zaman bu durum mikrositik hipokromik anemiye doğru ilerleyebilir (3,6,8,61).

Dehidre köpeklerde sepsisemi, hepatik sirkülasyon azalması ve selüler hipoksinin sebep olduğu hepatoselüler hasarın bir sonucu olarak pyometralı köpeklerde Alkaline fosfataz (ALP) ve Alanin aminotransferaz (ALT) enzim aktiviteleri hafif ya da orta derecede yükselir (3,6,8,27).

Pyometrada dehidrasyon varsa, bu durum prerenal üremiye sebep olarak kan üre nitrojen (BUN) ve kreatinin seviyesini yükseltmektedir. Ancak kan üre nitrojen ve kreatinin seviyesi yükselmesi kalıcı bir bulgu değildir, bununla birlikte pyometralı her üç köpekten ikisinde böbrek paranşiminin harabiyete uğradığını gösterir (1,6,8,43).

Pyometra vakalarında hiperbilluribinemi ve hiperkolesterolemi ve artan lactate dehydrogenase (LDH) aktivitesi olduğu bildirilmiş olup, aynı zamanda eritrosit sedimentasyon oranı artarak kan gazı analizlerinde PO₂ ve HCO₃ düşük olarak saptanmıştır (27,62).

Faldyna ve ark. (63), 34 dişi köpek üzerinde yaptıkları çalışmada pyometrada, serum immunoglobulin, sirkülasyondaki immun kompleks ve lizozom konsantrasyonlarında artış tesbit etmişlerdir.

2.4.4. Teşhis

Hastalığın tanısında, anamnez, total kan sayımı, biyokimyasal profil, idrar analizi, vaginal muayene, vaginal sitoloji ve bakteriyel kültür, abdominal palpasyon, radyografi ve ultrasonografi kullanılır (1,3,6,8,62).

2.4.4.1. Anamnez

Pyometra sıklıkla en erken östrusun sona ermesinden hemen sonra, en geç ise östrustan 12-14 hafta sonra teşhis edildiğinden östrus siklusu dönemi tesbiti için hasta sahibinden alınan anemnez ile semptomlara yönelik veriler teşhise kolaylık sağlar (3).

2.4.4.2. Total Kan Sayımı, Biyokimyasal Profil, İdrar Analizi

Anemi, lökositosis enfeksiyöz hastalıklar için genel bir bulgudur. Lökositosis tablosu her pyometra olgusunda bulunmayabilir. Birçok dahili problemde AST, ALT, üre, kreatinin değeri yükselebilmektedir. Yanılgıya neden olabilecek durumlar göz önüne alındığında tanı için tek başına yeterli değildir (9,62).

2.4.4.3. Vaginal Muayene

Vaginoskopi, vaginal mukozada yangı, kitle, yabancı cisimler, kongenital anormallikler ve vulva akıntısının kaynağının saptanması için kullanılan önemli bir gözlem metodudur. Akıntının cervixten geldiği saptandığında problemin uterusu ait olduğu düşünülür (6,8).

2.4.4.4. Vaginal Sitoloji Ve Bakteriyel Kültür

Vaginal sitoloji ve bakteriyel kültür ile pyometranın kesin tanısı yapılamaz. Sitolojide nötrofillerin ve bakterilerin tesbit edilmesi pyometralı hayvanlarda görüldüğü gibi, sağlıklı köpeklerde de görülebilir ya da vaginitis ile ilişkili olabildiği gibi açık cervixli pyometra vakalarında çok miktarda dejenere olmuş nötrofiller belirlendiği ve pyometralı köpeklerde parabazal tipte hücre yoğunluğunun baskın olduğu, ayrıca vaginal bakteriyel kültürdeki bakteri gelişimi açık cervix pyometradaki akıntıdan kaynaklanabileceği gibi vaginitisli ya da sağlıklı köpeklerde de görülebilir, bu sebeplerden dolayı pyometra tanısında rutin olarak kullanılmadığı bildirilmiştir (6,8,62).

2.4.4.5. Abdominal Palpasyon

Uterus genişlemesi inspeksiyonla fark edilebilecek boyutta olabileceği gibi palpe edilememesine rağmen belirgin klinik semptomlara yol açan yangılı ve enfekte durumda olabilir. Palpasyon öncesinde hayvanın dışkı ve idrarını yapmış olması tercih edilir. Açık cervix pyometra vakalarında uterus cornuları kalınlaşmış, 1-3 cm çaplarında düzensiz genişlemiş yapılar şeklinde palpe edilir. Kapalı cervix pyometra olgularında uterus genişlemesi daha fazla olabilir ve abdomen genişlemesi gözlenebilir. Uterusun oldukça gevrek olması nedeniyle palpasyonun dikkatli yapılması önerilir. Büyük ırk ya da obez köpeklerde, hayvanın korkması neticesi ile abdominal gevşemenin sağlanamadığı durumlarda uterusun palpasyonu mümkün olmayabilir (6,8,9).

2.4.4.6. Radyografi

Radyografik gözlemde uterusun gebelik ve postpartum dönem dışında görüntülenebilmesi anormal kabul edilir. Abdominal radyografi alınması pyometra olgularının doğrulanmasına yardımcı olur. Pyometrada barsakların dorsale ve craniale yer değiştirmesi sonucu uterus çoğunlukla karın boşluğunun ventral ve caudalinde gözlenebilir. Drenajın sağlandığı açık pyometra olgularında radyografi bulguları geçerli olmayabilir (3,6,8).

2.4.4.7. Ultrasonografi

Ultrasonografi uterus hastalıklarının tanısında %100'e varan doğru sonuçlar vermesi ile güvenilir ve duyarlı bir yöntemdir. Uterus duvarı genellikle nisbeten hipoekojenik ve kalınlaşmış, uterus lumeni ise genişlemiş, küçük ekojenik partiküller içerebilmekle birlikte anekojenik görüntü verir. Cornular boyunca değişen büyüklüklerde boğumlanmaların olduğu görülür. Sonografi ile uterusun büyüklüğü, duvarının kalınlığı, lumeni içerisinde sıvı birikimi ve bazı olgularda bu sıvının karakteri de saptanabilir (1,3,6,7,8,9,62).

2.4.4.8. Ayırıcı Tanı

Pyometra, gebelik, böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, diabetes insipidus, hepatopati, hipoadrenokortizismus, gastroenteritis, torsio uteri, peritonitis, vaginitis ve vaginal tümörlerden ayırt edilmelidir (1,4).

2.4.5. Tedavi

Dişi köpeklerde CEH-P kompleks'in tedavisi operatif ve medikal tedavi olmak üzere iki ana başlık altında toplanabilir (3,6,7).

2.4.5.1. Operatif Tedavi

Ovariohysterectomy

Pyometra tedavisinde klinisyenler ve hasta sahipleri tarafından tercih edilen, en yaygın olarak başvuru alan yöntemdir. Hastalığın sıklıkla yaşlı hayvanlarda görülmesi ve hayvan sahiplerinin bu ilerlemiş yaşlardaki köpeklerinden yavru alma isteklerinin olmaması, özellikle erken teşhis edilmiş vakalarda düşük anestezi ve operasyon riskinin yanında yüksek başarı oranlarının bulunması, operasyon sonrası iyileşmenin çabuk olması ve hastalığın tekrarlanma ihtimalinin ortadan kaldırılmış olması tedavide cerrahi girişimin seçilmesindeki en önemli etkenlerdir. Şiddetli ve septisemik vakalarda riskin artmış olmasına rağmen cerrahi girişim birkaç saatten fazla ertelenmemelidir. Hastayı

operasyona hazırlamak için operasyon öncesi serum tedavisi, antibiyotik, sodyum bikarbonat, diüretik, ihtiyaca göre solunum ve dolaşımı destekleyici ilaçlar uygulanmalıdır. Pyometralı hastaların anestezisinde böbrekler yoluyla atılan anesteziikler kullanılmamalı bunun yerine inhalasyon anestezisine başvurulmalıdır. Premedikasyon amacıyla en sık kullanılan phenothiazin derivelerinin tümü alfa reseptör blokajı oluşturdıklarından dehidre olan hayvanda hızlı ve tehlikeli bir şekilde kan basıncının düşmesine neden olurlar. Epidural blokaj ise arka bacaklardaki damarlarda kanın stazisine sebebiyet verir. Bu yüzden hasta operasyona hazırlanırken hipovolemi sonucu akut şoktan ölebilir. Operasyon esnasında, uterus içeriğinin çevreye bulaşmaması, aşırı kanamanın olmaması ve her iki ovaryumun alınması özellikle önem taşımaktadır. Operasyon sonrası parenteral antibiyotik, iştah açıcı vitaminler uygulanmalı ve gereken olgularda sıvı tedavisine devam edilmeli, en az 3 hafta süreyle proteinden fakir besleme yapılmalıdır (1,3,6,7,8,9,12).

Operatif Drenaj

Hayvanın üremesinin devam etmesi istendiğinde, şiddetli hasta olmayan hayvanlarda uygulanabilecek fakat zor ve pratikte fazla başvurulmayan bir metottur. Laparotomi ile uterusun drenajı yapıp her iki cornu uterideki içerik aspire edilip daha sonra antiseptik solusyonlar ile yıkama yapılabilir. Yıkama işlemi operasyondan sonraki birkaç gün sürdürülebilir. Bunun için corpus uteriden yapılan enzisyon ile her iki cornunun cranialine kadar ulaşan iki kollu bir kalıcı kateter yerleştirilip, diğer ucu cervixten geçirilip, vaginal yoldan dışarı çıkartılır. Ayrıca ovariumlardan corpus luteumlar çıkartılır ve ovariumlar tekrar bursa içerisine yerleştirilir. Bu yöntem ile tedavi edilen üç pyometralı köpekten bir tanesinin tam olarak iyileştiği, diğer iki tanesinin tekrar pyometra şekillenmesi neticesinde kısırlaştırıldığı bildirilmiştir (3,8,9,12,27).

2.4.5.2. Medikal Tedavi

Östrojen + Oksitosin

Başlangıçta östrojen enjeksiyonu, bunu takiben oksitosin ve antibiyotik enjeksiyonunun birkaç gün süreyle uygulanması uterusu boşaltmak amacıyla denenebilir fakat kapalı pyometra olgularında etkisi sınırlıdır. Östrojen uterusun kas tonusunu ve kontraktilitesini, bakteriyel enfeksiyonlara karşı direncini artırır ve cervixin gevşemesini sağlar. Östrojenler, progesteronun uterus üzerindeki etkisini kuvvetlendirip, anemi ve trombositopeni ile sonuçlanan kemik iliği baskılanmasına ve uzun dönem kullanılmasıyla bilateral simetrik alopesi ve deride hiperpigmentasyona neden olmaktadır. Östrojenler yüksek dozda kullanıldıklarında östrus semptomları görülmesi gibi birçok yan etkilerinin bildirilmesi, bu istenmeyen etkilerinin yanında pyometra tedavisi için tekrarlanan tedavi protokolüne ihtiyaç duyulması, nükslerin bildirilmesi ve sağaltımda daha başarılı alternatif bileşiklerin kullanılmaya başlanması nedenleriyle günümüzde kullanımı önerilmemektedir (3,8,9,12,15).

Testesterone

Testesteron hipofiz yoluyla ovarium fonksiyonlarını baskılayarak sirkülasyondaki progesteron miktarını düşürür. Açık ve kapalı pyometra olgularında, kas içi (i.m.) yoldan, haftada iki kez, semptomlar yok olana kadar verilebilir. On vakanın yedi tanesinde iyileşme bildirilmiş fakat nüks ihtimalinin yüksek olduğu belirtilmiştir (3,12).

Malucidin

Damar içi (i.v.) malucidin uygulaması, bakteriyel toksin üretimini baskılar. Malucidin, uterus üzerine de direkt etkiye sahiptir, uterus kontraksiyonlarını stimüle eder ve cervixin açılmasını sağlar (3,12).

Ergot Alkaloidleri

Bromocriptin ve cabergolinin, ön hipofizde prolaktin salan hücrelerin dopaminerjik reseptörlerini direkt olarak stimüle ederek ve prolaktin sekresyonunu inhibe ederek luteal regresyona neden olduğu ve bu şekilde pyometranın tedavisinde kullanılabileceği, bromocriptinin yan etkisi olarak şekillenen kusmanın doz azaltılarak, ilaç gıda ile karıştırılarak veya önceden antiemetikler kullanılarak giderilebildiği bildirilmiştir (3,7,15).

Ergot Alkaloidleri + PGF_{2α}

Prolaktin inhibitörü cabergolinin 5,0 µg/kg/gün ve cloprostenolün 5,0 µg/kg/günaşırı 10 gün boyunca kullanılmasıyla pyometra tedavisinde başarı bildirilmiştir (9). Nelson ve ark. (16) tarafından ise östrojen, oksitosin, androgenler ve ergot alkaloidleri ile pyometra tedavisinin sıklıkla olumsuz sonuçlandığı rapor edilmiştir.

PGF_{2α}

PGF_{2α}'nın inek ve kısıraklarda kullanımı amacıyla ruhsatlandırılmış preparatları, köpekler için geliştirilmemiş olmasına rağmen dişi köpeklerde hayali gebelikte, abort amaçlı ve postpartum metritisin ve pyometranın sağaltımına yönelik kullanım alanı bulmuştur. PGF_{2α}, myometrial aktiviteyi uyarır, cervixin gevşemesini ve corpus luteumun lize olmasını sağlar (6,8,15,22,64).

PGF_{2α}, sığır, koyun, at, domuz, tavşan ve ratları içeren birçok türde doğal luteolitikdir. İnek, koyun, kısırak ve domuzda uterus endometriumunda üretilmekte iken, dişi köpek ve kedide ise uterusun PGF_{2α}'nın büyük kaynağı olmadığı düşünülmekte, ancak bu türlerde doğal luteolizin hangi yolla indüklendiği bilinmemektedir (65).

Dişi köpeklerde PGF_{2α}'nın dozu, uygulama sıklığına ve luteal fazdaki kullanım zamanına bağlıdır (6,8). Yeni şekillenen corpus luteum ekzojen uygulanan

prostaglandinlere karşı oldukça dirençlidir. Bu dirençli periyodun köpekler için en azından ovulasyon sonrası 25 gün olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte yeni çalışmalarda diöstrus başlangıcından 5 gün sonra yüksek dozlarda dinoprost (250 µg/kg) kullanımının etkili olabileceği bildirilmektedir (15,22).

Dişi köpeklerde kullanılabilen cloprostenol, tiaprost, luprostiöl gibi sentetik prostaglandin analogları doğal prostaglandin olan dinolytic'ten daha güçlü ve uzun etkili olduklarından uygulama dozları farklıdır (6,8,15,22). Ekzojen uygulanacak doğal prostaglandin için doz aralığı 0,02 mg (20 µg) – 1,0 mg (1000 µg) /kg olarak kas içi (i.m.) ya da deri altı (s.c.) enjeksiyon şeklinde 5 gün boyunca uygulanır. Öldürücü doz ise 5,13 mg/kg olarak bildirilmiştir (8,22,64).

Altmışiki dişi köpek üzerinde yapılan bir çalışmada (8), PGF_{2α} enjeksiyonu sonrası görülen yan etkilerin dağılımı; huzursuzluk %85, ağır ya da düzgün adımlarla yürümek %85, aşırı salivasyon %82, sık solunum %79, kusma %73, abdominal ağrı ya da kramp %61, taşikardi %55, ateş %33, defekasyon %30, ve uterus içeriğinin boşalması %30 şeklindedir. Yan etkilerin enjeksiyon sonrası 15-120 dakika içerisinde görüldüğü ve 3 saate kadar devam edebildiği, 4. ya da 5. uygulamalarda reaksiyonların azaldığı, yan etkileri önlemek amacıyla atropin+trimetobenzamid HCl'ün kullanımının oldukça etkili olduğu bildirilmiştir (8,22,64).

Pyometra olgularında PGF_{2α} kullanımı ile, cervixin dilatasyonu, artan myometrial tonus, vaginal akıntı ile uterus içeriğinin boşaltımı, buna bağlı uterus büyüklüğünde belirgin azalma, düşen plazma progesteron konsantrasyonunun bir sonucu olarak da endometrial gelişim ve glanduler sekresyon için gerekli uyarımın azalması sağlanır (8,16,22).

Kapalı pyometra olgularında uterus duvarında oluşabilecek yırtıktan ya da oviduct yoluyla uterus eksudatının peritonitise sebep olacak şekilde periton boşluğuna akmasına neden olabileceğinden PGF_{2α} preparatları dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Yapılan tedavi esnasında hasta, abdominal radyografi, ultrasonografi ve lökosit sayısı ile yakın takibe alınmalıdır. İlk 3 gün lökosit sayısında bir düşüş beklenmemelidir, normal seviyeye gitgide yaklaşan düşüşün bu günlerden sonra enfeksiyonun ortadan

kalkması ile paralel seyrettiği gözlenmiştir. Prostaglandin ile tedavi olmuş dişi köpekler bir sonraki sıklusa erken girebilir. Bu konuda birbirlerine uyan veriler bulunmamaktadır. Hasta sahipleri bu ihtimale ve hastalığın nüks ihtimaline karşı uyarılmalı ve tedaviyi izleyen östrusta hayvanın çiftleştirilmesi kuvvetle önerilmelidir (6,8).

Romagnoli ve ark. (66), yaptıkları çalışmada, tam luteolizin serum progesteron konsantrasyonunun 1 ng/ml'den daha aşağıya düşmesiyle gerçekleştiğini, köpek corpus luteumunun diöstrusun ilk 5 günü luteolitik etkiye dirençli olduğunu ve $\text{PGF}_{2\alpha}$ tedavisinin östruslar arası süreyi kısalttığını bildirmişlerdir.

Nelson ve ark. (16), $\text{PGF}_{2\alpha}$ ile tedavi ettikleri 17 pyometralı köpekten 14 tanesinde tedavinin başarılı olduğunu, çiftleştirdikleri 11 köpekten dokuzunun gebe kaldığını bildirmişlerdir.

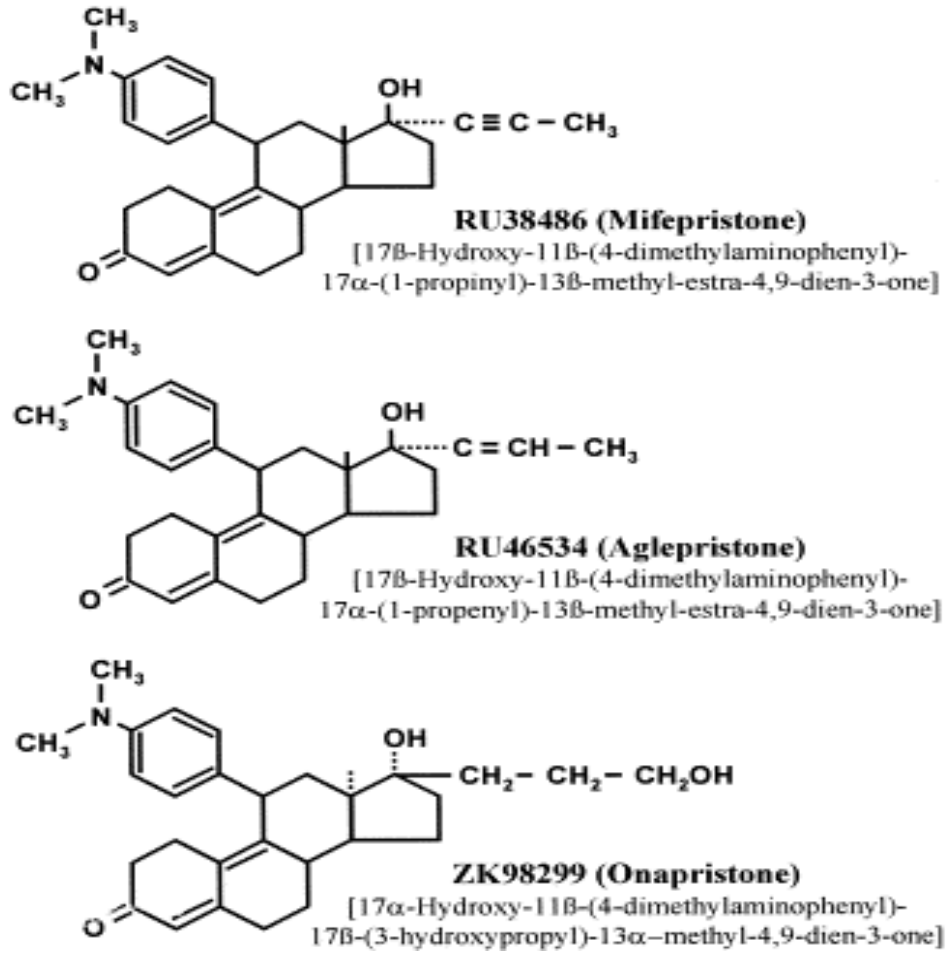
Gilbert ve ark. (67), dinoprost ile tedavi ettikleri kırk pyometralı köpekten 33 tanesinin iyileştiğini, bunlar arasından çiftleştirdikleri 14 köpeğin dokuz tanesinin doğum yaptığını, tedavi sonrası uzun bir dönem izleme olanağı buldukları, yirmi köpeğin dokuzunda anöstrus, metritisin tekrarlanması, gebe kalmama ya da abort gibi komplikasyonlar tesbit ettiklerini bildirmişlerdir.

Antiprogestinler Ve Antiprogestinler + $\text{PGF}_{2\alpha}$

Antihormonlar, belirli hormon reseptörlerine herhangi bir hormonal mesaj ya da aksiyon oluşturmadan bağlanabilme yeteneğine sahiptirler. Antiprogestinler, kimyasal yapısı itibarı ile yüksek oranda benzerlik gösteren sentetik steroidler olup, mifepristone (RU 38486), aglepristone (RU 46534) ve onapristone (ZK 98299) olmak üzere üç formu vardır (**Şekil 2.1**). Antiprogestinler, progesterona ait hiçbir etki göstermeksizin, güçlü bir affiniteyle progesteron reseptörlerine bağlanırlar (**Şekil 2.2**) (68,69).

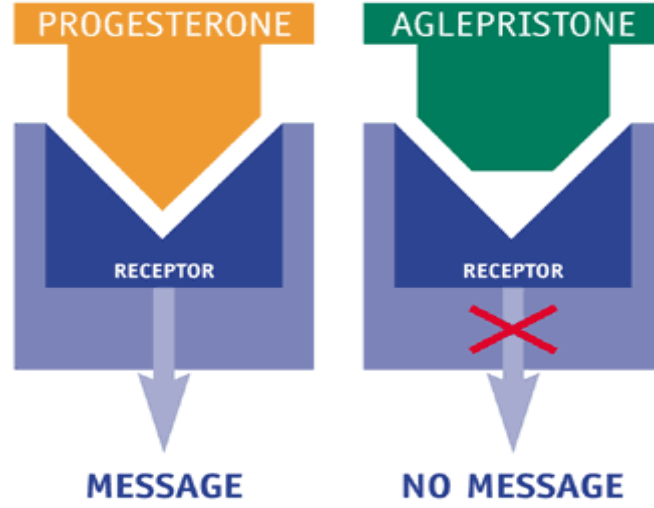
Mifepristone (RU 38486), insan kullanımı için geliştirilmiş olup, gebe kadınlarda erken gebelikleri %80 oranında ve önemli yan etki olmaksızın sona erdirmiştir. Etkinliğini arttırmak için mifepristone, son zamanlarda düşük doz

prostaglandin analoglarıyla, örneğin misoprostol ile kombine edilerek kullanılmaktadır. Bu yolla başarı %96'ya çıkmıştır. Mifepristone progesteron ve glukortikoid antagonisti olmakla birlikte antiprogestin etkisi daha güçlüdür, direkt olarak luteolizisi indüklediği ispatlanmıştır (68).



Şekil 2.1- Antiprogesterinlerin moleküler yapısı (69).

Binding competition in progesterone receptors



Şekil 2.2- Progesteron reseptörlerine progesteron ve aglepristone'un yarışmalı bağlanmaları (68).

Aglepristone yakın geçmişte Fransa Raussel Uclaf Veteriner Araştırma Merkezinde hayvanlarda kullanım için geliştirilmiştir. Virbac laboratuvarları tarafından RU46534 imalat kodu ile üretilen 'Alizine' preparatı ml'de 30 mg aglepristone içeren yağlı bir alkol solüsyonudur (14,68).

Antiprogesterinler ile tedavi sonrası gözlemlenen etkiler, hayvan türlerine, reseptör bulunuşuna, reseptöre bağlı afiniteye ve uygulanan doza bağlı olarak değişebilmektedir (69). Aglepristone, uterus reseptörlerine bağlanmak için doğal progesteron ile yarışırken köpeklerde üç, kedilerle dokuz kat daha üstün bağlanma oranına sahiptir (14,68). Kedi ve köpeklerde aglepristone, implantasyon öncesi gebeliğin engellenmesi, implantasyon sonrası abortun uyarılması, doğumun başlatılması, kistik endometrial hiperplazi-pyometra kompleksin ve dişi kedilerde fibroadenomatosisin tedavisi gibi pek çok kullanım alanı bulmuştur (14,23).

Kedilerde fibroadenomatosis genellikle genç dişi kedilerde görülür ve yangı belirtileri göstermeksizin bir veya daha çok meme bezinin diffuz ve katı şişkinliği ile karakterize, prensip olarak iyi huylu, reversible bir glanduler hipertrofidir. Hastalığın

genellikle endojen progesteronun yüksek olduğu veya ekzojen depo gestagenlerin kullanıldığı durumlarda oluştuğu gözlenmiştir. Progesteron hormonu ile olan ilişkisi sebebiyle progesterona karşı antagonistik etki yapan aglepristonun alternatif tedavi olarak uygulanabileceği ve 5 gün boyunca derialtı yolla 10 mg/kg dozda aglepristone enjeksiyonlarından sonra 5 gün içinde küçülüp yumuşadıkları ve 3-4 hafta içinde de tamamen involü oldukları bildirilmiştir (23).

Fieni ve ark.(68), 104 dişi köpekte yaptıkları çalışmada, 0-25 gün önce çiftleşmiş fakat gebeliği kanıtlanmamış olan 35 köpeği birinci gruba, gebeliklerinin 30-55. günleri arasında olduğu ultrasonografik muayeneler ile ispatlanmış olan 69 köpeği ikinci gruba aldıklarını bildirmişlerdir. Her iki gruptaki köpeklerin tamamına 24 saat arayla iki kez, 10 mg/kg dozda deri altı yolla aglepristone uygulamışlar ve erken dönem gebe 35 köpeğin hiçbirisinde gebelik oluşmadığını (%100 başarı), gebeliklerinin ikinci dönemindeki 69 köpektan 66 tanesinde (%95,7) ise abort şekillendiğini bildirmişlerdir.

Erken ve orta dönem gebeliğin sonlandırılması ve doğumun başlatılması amacıyla yapılan diğer çalışmalarda (70,71,72,73,74) ise aglepristone'un başarılı bulunduğu bildirilmiştir.

Blendinger ve ark. (2), yaptıkları bir çalışmada, progesteron konsantrasyonları 5 ng/ml'nin üzerinde ve östradiol konsantrasyonları 25 pg/ml'nin altında olan altı pyometralı dişi köpeğe 1. günde sabah ve akşam olmak üzere iki kez, 2., 3., 4. günlerde birer kez 6 mg/kg dozda deri altı yolla aglepristone uygulamışlar ve 6. gün hepsine ovariohysterectomy yaparak uterusu histomorfolojik olarak değerlendirmişlerdir. Genel sağlık durumu ve gıda alımının tedavinin başlamasından sonra hızla iyileştiğini, $23,5 \pm 11,1$ saat içerisinde bol prulent vulval akıntının başladığını, bütün köpeklerde 6. günde uterus lumeninin tesbit edilemediğini, bunun uterus cornularının dilatasyonuna yol açan tüm prulent içeriğin vagina yoluyla boşaltıldığının işareti olduğunu bildirmişlerdir. Bunun yanında kan lökosit sayımının da 6. günde normale yakın bulunduğunu ve tedavi gruplarında içerik olsun ya da olmasın uterus hacmini kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük bulduklarını vurgulamışlardır.

Breitkopf ve ark. (17), progesteron konsantrasyonları 2 ng/ml'nin üzerinde olan yedi köpeğe tedavinin ilk gününde 6 mg/kg ve 2., 3., 4., 8., 12., 16. günlerinde 3 mg/kg antiprogesterin RU 46534 uygulamışlar ve 16 gün boyunca hergün belirtilen dozda antibiyotik (amoxycillin ve klavulanik asid) enjeksiyonu yapmışlardır. Çalışmaya alındıklarında fonksiyonel olarak cervixleri kapalı olan beş dişi köpeğin hepsinde ilk antiprogesterin enjeksiyonundan 12-24 saat sonra prulent vulval akıntı gördüklerini, diğer iki açık cervixli köpekte vulval akıntının 24-36 saat içerisinde arttığını, plazma progesteron konsantrasyonunun <2ng/ml olmasının doğuma ve bu nedenle cervixte açılmaya ve myometrial kontraksiyonlara izin verdiğini, progesteron reseptörlerinin, bir progesteron antagonisti olan RU 46534 ile kompetatif blokajı sonucunda da cervixte açılma ve uterus içeriğinin atılmasını gözlediklerini bildirmişlerdir. Aynı zamanda çalışmalarındaki köpeklerde genel kondisyon ve gıda alımının hızla iyileştiğini, kan lökosit sayısının 16. günden itibaren normal sınıra döndüğünü ve tedaviden sonra yapılan ultrasonografik muayenede uterusun tesbit edilemez hale geldiğini belirtmişlerdir.

Hoffmann ve ark. (18), pyometralı 31 köpeğe 1., 2., 7. günlerde 10 mg/kg aglepristone ve ilave antibiyotik tedavisi uygulamışlar, tedavinin başlangıç gününde progesteron konsantrasyonu 3,2 nmol/l'nin üzerinde buldukları ve ovarian bozukluk göstermeyen 21 köpekte başarılı olduğunu bildirmişlerdir.

Hoffmann ve ark. (19), yaptıkları diğer bir araştırmada 1., 2. ve gerekirse 7. ve 14. günlerde 10 mg/kg dozda derialtı aglepristone ve buna eşlik eden günlük antibiyotik enjeksiyonu uygulamışlar ve bu tedaviyi P4 seviyesi > 3,2 µmol/l olan 31 köpeğin 25'inde başarılı bulmuşlardır. Tedavi esnasında artan vulva akıntısı ve uterus lumeninin tesbit edilemez seviyeye gelişinin genel durumda hızlı iyileşme, normal gıda ve sıvı alımına paralellik gösterdiğini, laboratuvar bulgularında lökosit sayısının fizyolojik seviyeye düştüğünü ve progesteron konsantrasyonunun 17 µmol/l'den 5 µmol/l'ye azaldığını bildirmişlerdir. Tedavileri başarısız olarak değerlendirdikleri altı köpeğin dört tanesinde ovarian kist, bir tanesinde ise uterus kistleri tesbit etmişlerdir. P4 seviyesi < 3,2 µmol/l olan sekiz köpeğin yalnızca iki tanesinin iyileştiğini, bu bulgularının sonucu olarak pyometranın antiprogesterinler ile

tedavisinin, normal ovarian fonksiyon gösteren ve siklusun diöstrus fazında (P4 seviyesi $> 3,2 \mu\text{mol/l}$) olan köpekler için bir alternatif olduğunu bildirmişlerdir.

Gobello ve ark. (21), ise 15 açık cervix pyometralı dişi köpeği rastgele iki gruba ayırmış, I. gruptaki köpeklere 1. gün, 3. gün, 8. gün ve tedavi edilmediyse 15. gün 10 mg/kg dozda derialtı yolla aglepristone ve bu tedaviye ek olarak 3. ve 8. günlerde 1 $\mu\text{g/kg}$ dozda derialtı yolla cloprostenol uygulamışlar, II. gruptaki köpeklere aglepristone'u aynı günlerde ve dozlarda uygularken cloprostenolü 3. gün, 5. gün, 8. gün, 10. gün, 12. gün ve tedavi olmadıysa 15. günde uygulamışlardır. Tüm köpeklerin 15. günde (Grup I: 6/8 , Grup II: 4/7) veya 29. günde (Grup I: 2/8, Grup II: 3/7) başarılı bir şekilde tedavi edildiğini, uterus çapının normale ulaşarak lumenin tesbit edilemez olduğunu, lökosit sayısının fizyolojik sınırlara indiğini, her iki tedavi grubunda başlangıçtaki P4 seviyesinin bazal ($P4 < 1,2 \text{ ng/ml}$) ya da bazal seviyenin üzerinde ($P4 \geq 1,2 \text{ ng/ml}$) olmasının tedaviye ulaşma başarısında fark yaratmadığını, üç köpekte tedavi sonrasındaki östrus siklusunda CEH-P' nın nüksüne rastladıklarını, sonuç olarak CEH-P tedavisinde aglepristone ve prostaglandin kombinasyonu şeklindeki protokolün güvenilir ve etkili olduğunu bildirmişlerdir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Hayvan Materyali

Araştırmanın hayvan materyalini Kasım 2002 – Ağustos 2005 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Doğum ve Jinekoloji Anabilimdalı Kliniği'ne getirilen ve pyometra teşhisi konulan farklı ırk ve yaşlardaki otuz adet dişi köpek oluşturdu.

3.1.2. Bakım Ve Besleme

Köpekler ilaç uygulama ve muayene günlerinde düzenli olarak kliniğimize getirilme koşuluyla hayvan sahiplerinin yanında barındırıldı, önlerinde devamlı temiz su bulundurulması ve vücut ihtiyaçları göz önünde bulundurularak uygun ticari hazır mama ile önerilen miktarlarda beslenmeleri sağlandı.

3.2. Yöntem

3.2.1. Deneme Planı

Anamnez, genel klinik muayene, jinekolojik muayene, kan analizleri ve ultrasonografik muayene ile pyometra teşhisi konulan otuz adet dişi köpek, Grup I; ovariohysterectomy ile operatif tedavi grubu (OP), Grup II; aglepristone ile medikal tedavi grubu (AL), Grup III; aglepristone + PGF_{2α} ile medikal tedavi grubu (AP) olmak üzere eşit üç gruba ayrıldı. OP grubunu ortalama yaşları $9 \pm 2,05$ ve ortalama ağırlıkları $14,35 \pm 4,96$ kg. olan beş terrier, bir coccer spaniel, bir pekingese, bir kırma, bir tibet spaniel ve bir kangal ırkı köpek, AL grubunu ortalama yaşları $10,1 \pm 1,79$ ve ortalama ağırlıkları $7,8 \pm 2,29$ kg. olan yedi terrier, bir chihuahua, bir ırış setter ve bir pekingese ırkı köpek, AP grubunu ise ortalama yaşları $9,7 \pm 2,71$ ve ortalama ağırlıkları $8,35 \pm 0,90$ kg. olan yedi terrier, iki coccer spaniel ve bir pekingese ırkı köpek oluşturdu. OP grubundaki vakalara OP1 ve OP10 arası, AL grubundaki vakalara AL1 ve AL10 arası, AP grubundaki vakalara da AP1 ve AP10 arası takip kodları verilerek elde edilen parametreler değerlendirildi. Pyometra olgularına müdahale edilmediği

takdirde şok, koma ve ölüm şekillenmektedir. Bundan dolayı çalışmamızda medikal ya da cerrahi bir tedavi uygulanmayan kontrol grubu oluşturulmadı.

3.2.2. İlaç Uygulamaları

Hastaların kliniğimize ilk getirildiği ve tedavi protokollerindeki ilk ilaç uygulamasının ya da operatif müdahalenin yapıldığı gün 1. gün olarak kabul edildi.

Birinci grup olan operasyon grubundaki köpekler kliniğimize getirildikleri gün serum tedavisi yapılarak aynı gün en kısa sürede standart metotla ovariohysterectomy operasyonuna alındı. Anestezi protokolü; 0,05 mg/kg deri altı atropin enjeksiyonunu takiben 10 dakika sonra 5 mg/kg damar içi zoletil enjeksiyonu, yapılarak entübasyon ve isofluorane ile anestezinin devamı şeklinde uygulandı.

İkinci grup olan aglepristone grubu köpeklere; 1., 2., 7. ve gerekirse 14. gün 10 mg/kg dozda, deri altı yolla aglepristone (Alizine[®], 10 ml flacon, 30 mg aglepristone/ml, Virbac) enjekte edildi (18,19). Enjeksiyon yeri olarak araştırmacıların (23,74) bildirdikleri gibi arka bacakların iç kısmı seçildi.

Üçüncü grup olan aglepristone + PGF_{2α} grubu köpeklere; 1., 2., 7. ve gerekirse 14. gün 10 mg/kg dozda aglepristone enjeksiyonu deri altı yolla uygulandı ve 3., 4., 5., 6., 7. günlerde de 5 gün süreyle 24 saat aralıklarla 0,25 mg/kg (250 µg/kg) dozda PGF_{2α} (Dinolytic, 10 ml enjektabl solüsyon, 5 mg dinoprost trometamin/ml, Pharmacia) deri altı yolla enjekte edildi.

Her üç gruptaki hayvanlara geldiği günden itibaren gıda ve su alımı normale dönene kadar ihtiyaç duyulan aralıklarla damar içi sıvı elektrolit sağaltımı yapıldı. Antibiyotik olarak pyometra olgularında en yaygın izole edilen mikroorganizmalara etkili amoxycillin ve klavulanik asid (Synulox[®], Pfizer) seçilerek, dozu vücut ağırlığına göre ayarlandı ve kas içi enjeksiyonu 7 gün boyunca sürdürüldü. Bu sürede kas içi vitamin kombinasyonu (Epargriseovit[®], Deva) enjeksiyonu da uygulandı (17,21).

3.2.3. Terapötik Etkinin Değerlendirilmesi

Terapötik etki; klinik ve jinekolojik muayeneler, ultrasonografik muayeneler, total kan analizleri ve hormon analizleriyle değerlendirildi. Yirmisekizinci günden sonra tedaviye tam cevap alınamadığı durumlarda ya da 28 gün içinde dahi gerek klinik muayenede genel durumun kötüleştiği gerekse ultrasonografik muayenede uterus lumeni çapında azalma tesbit edilmediği ve kan analizleriyle değerlendirmede ihtiyaç görüldüğü anda hayvanlar ovariohysterectomy operasyonuna alındı. Aglepristone ya da aglepristone + $\text{PGF}_{2\alpha}$ ile medikal tedavi gruplarındaki tedaviye cevap vermeyerek operasyona alınan bu hayvanların total kan analizleri, hormon analizleri, vücut ısısı değerleri, hareketlilik, gıda alımı ve su içme skorları bu tarihten itibaren ait oldukları grup ortalamalarını saptırmamaları amacıyla değerlendirmeden çıkartıldı.

3.2.3.1. Klinik Muayeneler

Klinik muayeneler 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 14., 21., 28. günlerde yapıldı. Gıda alımı, su içme, hareketlilik, vücut ısısı, servikal kapanıklık mevcutsa enjeksiyonu takiben servixin açılma süresi, uygulanan ilaca yönelik enjeksiyon yerindeki lokal yahut genel yan etkiler değerlendirildi. Gıda alımı, hareketlilik (2,17,75) ve su içmeye bir=kötü ile beş=çok iyi arasında skorlar verildi (**Tablo 3.1**).

İlerleyen dönemlerde sahipleriyle irtibatın sürdürülebildiği hayvanların tedavileri sonrası gösterdiği ilk östrus aralığı, çiftleştirilen hayvanlarda gebe kalma oranı ve çiftleştirilmeyenlerde ise pyometranın tekrarlanma oranı gözlemlendi.

Tablo 3.1- Hareketlilik, gıda alımı, su içme skorlarına ait kriterler

Skor	Hareketlilik	Gıda alımı	Su içme
1	Sürekli yatıyor, koma halinde	Hiç yemiyor	Hiç içmiyor
2	İdrar yapmak ve su içmek için çok az hareket edip bunun dışında sürekli yatıyor	Çok az	Çok az
3	Orta	Orta	Orta
4	İyi	İyi	İyi
5	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi

3.2.3.2. Ultrasonografik Muayeneler

Ultrasonografik gözlem 1., 2., 3., 7., 14., 21., 28. günlerde yapılarak uterus çapı, dolgunluğu değerlendirildi ve ultrasonografide uterusun 3-9 mm’lik sağlıklı ve boş uterus çapına ulaşma süresi ile tedavi başarısı araştırıldı (76). Ultrasonografik gözlem 4,5-5 MHz gücünde lineer ya da konveks prob ile transabdominal olarak yapıldı.

3.2.3.3. Kan Örneklerinin Alınması Ve Total Kan Analizleri

Birinci, 2., 3., 7., 14., 21. ve 28. günlerde ilaç uygulamaları öncesi vena cephalica antebrachi’nin punksiyonu ile alınan kan örnekleri total kan analizi için K3 EDTA’lı tüplere konularak aynı gün İ.Ü Veteriner Fakültesi Merkez Laboratuvarı’nda Medonic CA 620 Vet. cihazında ölçüm yapıldı.

3.2.3.4. Hormon Analizleri

Birinci, 2., 3., 7., 14., 21. ve 28. günlerde ilaç uygulamaları öncesi alınan kan örnekleri vakumlu tüplere toplandı. Kan örnekleri yirmi dakika içinde

3000 devir/dakikada 15 dakika süre ile santrifüje edilerek, ayrılan serum örnekleri steril saklama tüplerine alınıp, hormon ölçümlerine kadar -20°C derecede saklandı. Ölçümler progesteron hormonu için; Progesterone DSL-3900 ve östrojen hormonu için; Ultra-sensitive estradiol DSL-4800 (Diagnostic Systems Laboratories, INC. Webster, Texas) ticari test kitleri kullanılarak Radioimmunoassay (RIA) yöntemiyle İ.Ü. Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Endokrinoloji Laboratuvarında, Gamma Counter cihazında yapıldı.

Tüm köpekler operasyon ya da ilk ilaç uygulaması öncesi östrojen ve progesteron hormonu profilleriyle reproduktif sikluslarının ayırt edilebilen safhalarını gösteren dört gruba ayrılarak (2,75) (**Tablo 3.2**), ilk ilaç uygulaması öncesi saptanan progesteron değerinin tedavi üzerine etkisi saptandı.

Tablo 3.2- Hormon profiline göre seksüel siklus safhaları (2)

Grup	Progesteron konsantrasyonu (ng/ml)	Östrojen konsantrasyonu (pg/ml)	Siklus safhaları
I	progesteron > 2 ng/ml	östradiol < 25 pg/ml	diöstrus
II	progesteron < 2 ng/ml	östradiol < 25 pg/ml	anöstrus ya da çok geç diöstrus
III	progesteron > 2 ng/ml	östradiol > 25 pg/ml	geç proöstrus ya da ovarium düzensizliği
IV	progesteron < 2 ng/ml	östradiol > 25 pg/ml	proöstrus

3.2.4. İstatistik Analizler

İstatistiksel analizler, SPSS 11,5 paket programı kullanılarak yapıldı. Progesteron, östrojen, lökosit, eritrosit, hemoglobin, hematokrit, trombosit ve vücut ısısı parametreleri için istatistiksel karşılaştırmalarda One-Way Anova (Tek yönlü varyans analizi) uygulandı. Hangi gruplar arası farklılığın önemli olduğu ise bir ileri aşamada Duncan (çoklu karşılaştırma testi) ile tesbit edildi. Hareketlilik, gıda alımı, su içme

skorlarının istatistiki değeriendirilmesinde Kruskal Wallis testi kullanıldı. Aglepriston ya da aglepristone + PGF2 α ile medikal tedavi gruplarındaki uterus çaplarının (mm) istatistiki değeriendirilmesinde ise bağımsız iki örneklem t-testi uygulandı. İyileşen ve iyileşmeyen hayvanlarda uterus çapının 1. günden 7. güne ve 1. günden 14. güne yüzde (%) azalma özelliği için başlangıç uterus çapları “coveriate” olarak modele eklenip GLM (Generalized Linear Model) prosedürü uygulandı. Yapılan tüm istatistiki analizler için minimum önemlilik seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Elde edilen bulgulardaki ortalama değerieler $X \pm SD$ şeklinde verildi.

3.2.5. Kullanılan malzeme ve cihazların listesi

- *Progesterone DSL-3900 ve ultra-sensitive estradiol DSL-4800 ticari test kitleri
- *Medonic CA 620 Vet. Ölçüm cihazı
- *Gamma Counter cihazı (elektro-mag)
- *Ultrasonografi cihazı ve 4,5-5 MHz gücünde lineer ya da konveks prob
- *Vagineskop
- *Derin dondurucu
- *Gaz anestezi cihazı ve ekipmanı
- *Santrifüj cihazı
- *Otomatik pipet
- *Otomatik derece
- *K3 EDTA’lı tüpler, epandorf tüpler, 10 ml’lik vakumlu tüpler
- *Sarı ve mavi pipet uçları
- *Venoject
- *Ticari köpek maması
- *Serum
- *İlaçlar: Alizine[®], 10 ml flacon, 30 mg aglepristone/ml, Virbac, Dinolytic, 10 ml enjektabl solüsyon, 5 mg dinoprost trometamin/ml, Pharmacia, Synulox[®] flc., Pfizer, Epargriseovit[®] amp., Deva

4. BULGULAR

Anamnez, genel klinik muayene, jinekolojik muayene, kan analizleri ve ultrasonografik muayene ile pyometra teşhisi konulan ve araştırmamızda yer alan otuz adet dişi köpeğin yaş ortalamaları $9,6 \pm 0,4$ olarak bulundu. Alınan anamneze göre bu köpeklerin en son östruslarını kliniğimize geldikleri günden en erken 1 hafta, en geç 16 hafta, ortalama $4,85 \pm 0,53$ hafta önce gösterdikleri tesbit edildi.

Çalışmadaki otuz adet dişi köpeğin, üç tanesinin daha önce bir kez, bir tanesinin iki kez doğum yaptığı, 26 tanesinin ise daha önce hiç doğum yapmadığı ve östrusu baskılamak amacıyla beş köpekte perlutex flc. (25 mg. Medroxyprogesterone acetate / ml) bir köpekte ise dipro oleosum amp. (oestradiol benzoat 2,5 mg, progesteron 12,5 mg/ml) kullanıldığı öğrenildi.

Operasyon (OP) grubundaki on köpekten altı tanesi (%60) (OP2-OP5-OP6-OP7-OP9-OP10) komplikasyonsuz olarak iki tanesi ise (%20) (OP3-OP4) 7. gün kasların kaynamadığının tesbit edilmesi üzerine revizyon amaçlı yapılan ikinci operasyonlardan sonra iyileşti. İki köpek (%20) (OP1-OP8) operasyon sonrası ilk hafta içerisinde kaslarda dikişlerin kaynamaması ve evantrasyon şekillenmesi nedeniyle alındıkları revizyon amaçlı operasyon sonrasında eks oldular.

Aglepristone ile medikal tedavi grubundaki (AL) on köpekten beş tanesi (%50) (AL1-AL4-AL5-AL8-AL10) tedavi başlangıcından sonraki 28 gün içerisinde iyileşti. İyileşmeyen köpeklerden biri (AL2) tedavi başlamasından 48 saat sonra cervixin açılmasına ve 3. günün akşamı şiddetli şekilde irinli akıntının vagina yoluyla boşalmaya başlamasına rağmen 4. günün gecesi komaya girerek eks oldu. İyileşmeyen ikinci köpek (AL6) tedavinin 7. gününde uterusun irinli içeriğinin istenilen hızda boşaltılamadığının tesbit edilmesi üzerine operasyona alındı, ancak aynı günün akşamı daha önce de gözlemlenen epileptik kasılmalar sonucu hasta eks oldu.

AL3 koduyla izlenen köpek tedavi başlangıcından sonraki 14. gün içerisinde gösterdiği genel durumdaki iyileşme ve uterus çapındaki düşüşe rağmen 18. günde kusma ve tekrar irinli akıntı şikayeti ile geldi. Yapılan ultrasonografi muayenesinde

uterus lumeninin dolgunluğu tesbit edilerek tedavi protokolünden çıkarılan hasta operasyona alındı ve operasyon sonrası iyileşti.

AL7 koduyla izlenen köpekte 14. güne kadar genel durumda düzelme görüldü ve lökosit sayısı normal fizyolojik sınırlar içerisine düşürüldü buna rağmen bu günde tesbit edilen uterus lumeninin dolgunluğu ve vaginal akıntının azlığı neticesinde hasta operasyona alındı. Operasyonda ovariumda kist tesbit edilen hasta operasyon sonrası iyileşti.

AL9 koduyla izlenen köpek lökosit sayısının düşürülememesi ve uterus içeriğinin yeterli boşaltımının sağlanamaması üzerine 14 gün sonra operasyona alındı ve operasyon sonrası iyileşti.

Aglepristone + $\text{PGF}_{2\alpha}$ ile medikal tedavi grubundaki (AP) on köpekten beş tanesi (%50) (AP3-AP4-AP5-AP6-AP10) tedavi başlangıcından sonraki 28 gün içerisinde iyileşti.

AP1 koduyla izlenen köpek genel durumu ilk 14 günde hızla düzelmesine rağmen lökosit sayısı ve uterus çapı düşürülemediğinden 17. günde operasyona alındı. Operasyonda ovariumda kist tesbit edilen hasta operasyon sonrası iyileşti.

AP2-AP7-AP8-AP9 kodlarıyla izlenen köpeklerde ilaçla tedavi gördüğü günler boyunca genel durumda belirgin bir düzelme olmadığından, lökosit sayısı düşürülemediğinden ve uterusun irinli içeriği istenilen hızda boşaltılamadığından AP2 tedavi başlangıcından sonraki 10. günde, AP7 7. günde, AP8 ve AP9 14. günde operasyona alındılar. AP2, AP8 ve AP9 vakaları operasyon sonrası iyileşmesine rağmen AP7 kodlu köpek ise eks oldu.

Progesteron ölçümleri değerlendirilmesinde OP-AL-AP gruplarının ortalama progesteron konsantrasyonları arasında fark 1., 2., 7., 21. ve 28. günler için önemsiz bulunurken 3. günde OP-AL ve OP-AP grupları arasında fark önemli bulundu ($p<0,05$). Ondördüncü günde ise OP grubu ile AP grubu arasındaki ortalama progesteron konsantrasyonları farkı önemsiz olurken, AL grubu ile diğer iki grup karşılaştırıldığında

fark önemli bulundu ($p<0,05$). Yirmisekizinci günde progesteron konsantrasyonu ortalamaları OP ve AP gruplarında bazal değerinin altında, AL grubunda ise bazal değerinin üzerinde tesbit edildi (**Tablo 4.3, Şekil 4.3**).

Östrojen konsantrasyonları değerlendirildiğinde 1., 2., 3., 7., 14., 21. ve 28. günlerde gruplar arasında fark önemli bulunmadı (**Tablo 4.4, Şekil 4.4**).

Lökosit konsantrasyonları bakımından gruplar arasında fark 1., 3. ve 28. günlerde önemsiz bulunurken 2. günde OP grubu ile diğer iki grup arasında, 7. günde AP grubu ile diğer iki grup arasında, 14. günde AP grubu ile AL grubu arasında ve 21. günde AL grubu ile OP grubu arasında ortalama lökosit konsantrasyonları farkları önemli bulundu ($p<0,05$). AL ve AP gruplarında lökosit konsantrasyonu ortalamaları 1. günden 3. güne artış gösterirken, 7. günden itibaren tedrici olarak azaldı, 21. ve 28. günlerde ise tüm gruplarda lökosit konsantrasyonu ortalamaları normal fizyolojik sınırlar içerisinde tesbit edildi (**Tablo 4.5, Şekil 4.5**).

Eritrosit konsantrasyonlarının gruplar arasındaki farkı 1., 2., 3., 7., 14., 21 ve 28. günlerde önemsiz bulundu. OP grubunda eritrosit konsantrasyonları ortalamaları tüm günlerde normal fizyolojik sınırlar içerisinde idi. AL grubunda $4,62 \pm 0,66 \times 10^6/\mu l$ olarak normal fizyolojik sınırın altında bulduğumuz 1. gün eritrosit konsantrasyonu ortalaması 7. günden 28. güne gittikçe yükselerek 21. ve 28. günlerde normal fizyolojik sınırlar içerisinde tesbit edildi. AP grubunda ise 1. gün eritrosit konsantrasyonu ortalaması $5,64 \pm 0,44 \times 10^6/\mu l$ ve 28. gün eritrosit konsantrasyonu ortalaması $5,91 \pm 0,14 \times 10^6/\mu l$ ile normal sınırlar içerisinde bulundu (**Tablo 4.6, Şekil 4.6**). Eritrosit konsantrasyonlarını grup içinde bireysel olarak incelediğimizde AL1, AL4, AL5, AL8, AL10, AP4, AP5, AP10 vakalarında 1. günde normal fizyolojik sınırın altında bulunan değer 28. günde normal fizyolojik sınırlar içerisinde tesbit edildi.

Hemoglobin konsantrasyonlarının gruplar arasındaki farkı 1., 2., 3., 7., 14., 21 ve 28. günlerde önemsiz bulundu. OP grubunda hemoglobin konsantrasyonu ortalamaları tüm günlerde normal fizyolojik sınırlar içerisinde iken AL grubunda $10,75 \pm 1,46$ g/dl ile düşük bulduğumuz 1. gün hemoglobin konsantrasyonu ortalaması 14. gün $11,88 \pm 0,6$ g/dl, 21. gün $13,24 \pm 0,4$ g/dl ve 28. gün $14,36 \pm 0,49$ g/dl ile

normal fizyolojik sınırlar içerisinde tesbit edildi. AP grubunda ise 1. gün hemoglobinin konsantrasyonu ortalaması $12,34 \pm 0,95$ g/dl, 28. gün ise $13,17 \pm 0,36$ g/dl ile normal sınırlar içerisinde bulundu (**Tablo 4.7, Şekil 4.7**). Hemoglobin konsantrasyonlarını grup içinde bireysel olarak değerlendirdiğimizde AL1, AL4, AL5, AL8, AL10, AP4, AP5, AP7, AP10 vakalarında başlangıçta düşük bulunan değerler, AP7 kodlu vakada operasyona karar verilen 7. günde ve diğer hastalarda 28. günde normal fizyolojik sınırlarda gerçekleşti.

Hematokrit değeri bakımından gruplar arasında fark 1., 2., 3., 7., 14., 21 ve 28. günlerde önemsiz bulunurken, OP grubunda hematokrit değeri ortalaması 7. gün hariç tüm günlerde normal fizyolojik sınırlar içerisinde tesbit edildi. AL grubunda $30,49 \pm 4,19$ ve AP grubunda $36,43 \pm 2,60$ ile normalden düşük bulduğumuz 1. gün hematokrit ortalamaları 7. ve 14. günlerde her iki grupta da artış gösterdi ve 21. ve 28. günlerde normal fizyolojik sınırlar içerisine girdi (**Tablo 4.8, Şekil 4.8**). Hematokrit değeri grup içinde bireysel olarak incelediğimizde AL1, AL4, AL5, AL8, AL10, AP4, AP5, AP7, AP9, AP10 vakalarında başlangıçta düşük bulunan değerler AP7 kodlu vakada operasyona karar verilen 7. günde, AP9 kodlu vakada operasyona karar verilen 14. günde ve diğer hastalarda iyileştikleri 28. günde normal fizyolojik sınırlar içerisinde tesbit edildi.

Trombosit konsantrasyonları bakımından gruplar arasında fark 1., 2., 3., 7., 14., 21 ve 28. günlerde önemsiz bulundu (**Tablo 4.9, Şekil 4.9**). Trombosit konsantrasyonlarını grup içinde bireysel olarak incelediğimizde AL2, AL6, AL7, AP1, AP2, AP6 vakalarında başlangıçta düşük bulunan değerler 4. gün eks olan AL2 kodlu köpek hariç medikal tedaviye cevap vermeyerek operasyona karar verilen AL6, AL7, AP1, AP2 kodlu köpeklerde operasyon öncesinde ve tedaviye cevap veren AP6 kodlu köpekte 28. günde normal fizyolojik sınırlar içerisinde gerçekleşti.

Vücut ısı ölçümleri değerlendirildiğinde 1., 2., 4., 5., 6., 7., 14., 21. ve 28. günlerde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı (**Tablo 4.10, Şekil 4.10**). AL ve AP grupları arasında fark 3. gün için önemsiz bulunurken bu gruplar ile OP grubu arasındaki fark önemli bulundu ($p < 0,05$). OP grubunda 2. ve 3. günde ilk güne göre düşük ve normal fizyolojik sınırın altında bulunan vücut ısı ortalamaları bu günden

sonra tekrar yükselerek normal fizyolojik sınırlar içerisinde devam etti. AL grubunda 1. gün vücut ısısı üç vakada normalden yüksek, bir vakada normalden düşük iken 7. günde bu vakaların üçünde de vücut ısısı normal fizyolojik sınırlar içerisinde bulundu. AP grubunda 1. gün vücut ısısı dört vakada normalden yüksek iki vakada normalden düşük bulunurken 7. günde bu vakalardan dördünde vücut ısısı normal fizyolojik sınırlar içerisinde tesbit edildi.

Hareketlilik değerlendirilirken 1. günde OP grubunda $2,50 \pm 0,17$, AL grubunda $2,30 \pm 0,21$ ve AP grubunda $2,60 \pm 0,22$ olarak bulunan skor ortalamaları 7. günde OP grubunda $3,89 \pm 0,39$, AL grubunda $4,00 \pm 0,33$ ve AP grubunda $3,50 \pm 0,34$ olarak gerçekleşti ve 1. günden 7. güne görülen bu artış 28. güne kadar devam etti. Tüm gruplarda hareketlilik ortalamaları 7. günde orta ya da iyi, 28. günde iyi ya da çok iyi olarak değerlendirilirken (**Tablo 4.11, Şekil 4.11**), 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 14., 21. ve 28. günlerde gruplar arasında hareketlilik skorlarında anlamlı bir fark bulunmadı.

Gıda alımı değerlendirildiğinde 1. günde OP grubunda $1,90 \pm 0,23$, AL grubunda $1,90 \pm 0,23$ ve AP grubunda $2,20 \pm 0,33$ olarak bulunan skor ortalamaları 7. günde OP grubunda $4,00 \pm 0,50$, AL grubunda $3,67 \pm 0,44$ ve AP grubunda $3,00 \pm 0,30$ olarak tesbit edildi ve 1. günden 7. güne görülen bu artış 28. güne kadar devam etti. Tüm gruplarda gıda alımı ortalamaları 7. günde orta ya da iyi, 28. günde iyi ya da çok iyi olarak değerlendirilirken (**Tablo 4.12, Şekil 4.12**), 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 14., 21. ve 28. günlerde gruplar arasında gıda alımı skorlarında anlamlı bir fark bulunmadı.

Su içme skorları değerlendirilirken tüm günlerde ve tüm gruplar için skorlar iyi ya da çok iyi olarak bulundu (**Tablo 4.13, Şekil 4.13**). Çalışmadaki CEH-P'lı köpeklerde hastalığın su içme üzerine negatif bir etki oluşturmadığı aksine alınan anamneze göre dokuz hastanın aşırı su içtiği saptandı. Birinci, 2., 3., 4., 5., 6., 7., 14., 21. ve 28. günlerde gruplar arasında su içme skorlarında anlamlı bir fark bulunmadı.

Medikal tedavi gruplarındaki on adet kapalı cervix pyometralı hayvanda cervixin ilk aglepristone enjeksiyonunu takiben en erken 16 ve en geç 48 saat olmak üzere ortalama $31,6 \pm 3,45$ saat içerisinde açıldığı ve şiddetli bir vaginal akıntı başladığı, açık

cervix pyometralı on hayvanda ise 2. gün yapılan muayenede mevcut vaginal akıntının arttığı tesbit edildi.

Uterus çapı ortalamaları 1. günde OP grubunda $39,90 \pm 7,07$ mm, AL grubunda $29,42 \pm 4,06$ mm ve AP grubunda $29,21 \pm 2,50$ mm olarak bulundu. AL ve AP gruplarının 1., 2., 3., 7., 14. ve 28. günlerdeki uterus çapları ortalamaları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. AL ve AP grup ortalamaları arasında 21. günde istatistiki açıdan fark bulunmasına rağmen ($p < 0,05$) her iki grup için uterus çapı ortalamaları AL grubunda $5,40 \pm 0,68$ mm ve AP grubunda $8,00 \pm 0,71$ mm olarak normal fizyolojik sınırlar içerisinde gerçekleşti (**Tablo 4.14, Şekil 4.14-4.26**).

AL veya AL+PGF_{2α} protokolü uygulanarak medikal tedaviye cevap veren tüm köpeklerde yedinci günde uterus çapı, başlangıç çapına göre en az %45,00, en çok %58,78 ve ortalama $51,89 \pm 3,21$ oranında azalırken her iki grubun medikal tedaviye cevap vermeyen köpeklerinde ise en az %17,36, en çok %32,98 ve ortalama $25,17 \pm 3,64$ oranında azaldığı tesbit edildi. Birinci günden 14. güne uterus çapında tesbit edilen azalma oranı ise her iki grubun iyileşen köpeklerinde en az %62,49, en çok %72,69 ve ortalama $67,59 \pm 2,31$ iken iyileşmeyen köpeklerinde bu oran en az %21,07, en çok %35,60 ve ortalama $28,33 \pm 3,30$ olarak bulundu (**Şekil 4.27**). Başlangıçtaki bireyler arası uterus çapı farklılığının ya da uygulanan medikal tedavinin yalnız aglepristone veya aglepristone+PGF_{2α} olmasının gerek iyileşen gerek iyileşmeyen hayvanlarda uterus çapının 1. günden 7. güne ve 1. günden 14. güne azalma oranı üzerine önemli bir etkisinin olmadığı saptandı.

Tüm köpekler operasyon ya da ilaç uygulama öncesi alınan kan serumlarından ölçülen progesteron ve östrojen konsantrasyonlarına göre dört farklı siklus grubuna ayrıldı (**Tablo 4.15, 4.16, 4.17**). Buna göre; diöstrusta (Grup I) 19 köpek, anöstrus ya da çok geç diöstrusta (Grup II) altı köpek, geç proöstrusta ya da ovarian bozukluk bulunan (Grup III) dört köpek, proöstrusta (Grup IV) bir köpek tesbit edildi. Bu sonuçlara göre çalışmadaki köpeklerin %63,33'ünün seksüel siklus fazının diöstrus safhasında olduğu tesbit edildi (**Şekil 4.28**).

Aglepristone enjeksiyonları sırasında hayvanlarda kayda değer boyutta tepki gözlenmedi. Enjeksiyon bölgesinde AL ve AP gruplarında bulunan yirmi köpekten 15 tanesinde (%75) herhangi bir reaksiyon görülmezken, beş tanesinde (AL4, AL8, AL9, AP5, AP6) (%25) çapı 2-3 cm olan ve herhangi bir tedaviye gerek kalmadan 7-10 gün sonrasında iyileşen lokal yangısal reaksiyonlar gözlemlendi. Enjeksiyon sonrası bölgeye alkol pamuk ile friksiyonlar yapılmasının oluşabilecek lokal yan etkileri önlediği tesbit edildi. Birinci gün uygulanan aglepristone enjeksiyonu sonrası 2. günde görülen lokal yan etkiler, diğer enjeksiyonları takiben yapılan masajlar sonrasında gözlenmedi.

PGF_{2α} enjeksiyonu sonrasında AP grubunda bulunan on köpekten dört tanesinde (AP1, AP4, AP6, AP9) (%40), uygulamanın ilk iki gününde görülen yan etkiler; huzursuz yürüyüş, defekasyon, taşikardi, sık solunum, salivasyon ve kusma olarak tesbit edildi. Yan etkiler enjeksiyon sonrası 15-30 dakika içerisinde başladı ve 1-2 saat kadar devam etti. PGF_{2α} enjeksiyonundan 10-15 dakika önce atropin ve anti-emetik bir ajan kullanıldığında ise bu köpeklerde huzursuz yürüyüş ve defekasyon dışında yan etki gözlenmedi.

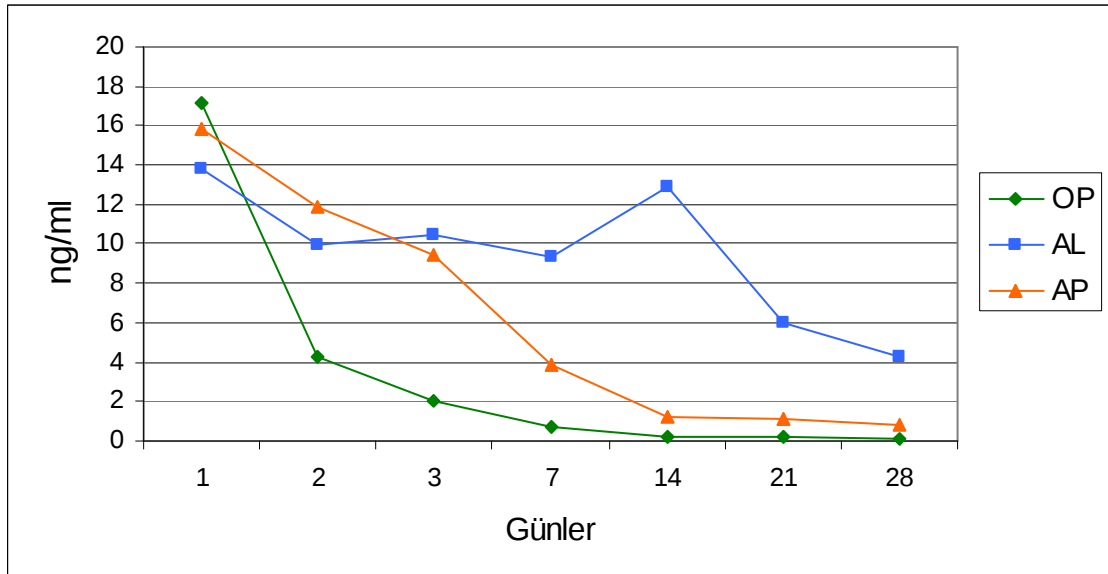
AL ve AL+PGF_{2α} tedavi protokolleri sonrası 28. günde iyileşen on adet pyometralı köpekten iki tanesi (AL8, AP5) hayvan sahiplerinin nüks ihtimalini ve genel durumdaki düzelmeyi göz önünde bulundurarak aldıkları karar ile ovariohysterectomy operasyonuna alındı. Uterus histopatolojik yoklama sonucunda normal bulundu, lumende irin ya da duvarda kistik endometrial hiperplaziye rastlanmadı. Tedavi başlangıcından sonraki 14. günde yapılan ultrasonografi muayenesinde uterus içeriğinin boşaltıldığı ve normal fizyolojik sınırlar içerisinde olduğu tesbit edilen AP3 no'lu köpek Dahiliye Anabilim Dalı'na sevk edildi, 1 ay sonra akut renal yetmezlik, üremi ve hepatitis tedavisi devam ederken eks oldu. Bu sebepler ile uzun dönemli değerlendirme medikal tedavi ile iyileşen yedi köpek ile sınırlı kaldı. Bu köpeklerden bir tanesinde (AL1) 2 ay sonra pyometranın nüksü tesbit edildi (%14,3) ve hasta alındığı operasyon sonrası iyileşti. Diğer altı köpekte ise (AL4, AL5, AL10, AP4, AP6, AP10) pyometranın nüksü gözlenmedi (%85,7). Pyometranın nüksünün gözlenmediği altı köpekten iki tanesinin bir sonraki östruslarının beklenen zamanlarda görüldüğü (AL5, AL10), üç tanesinin beklenenden erken östrusa girdikleri (AL4 1 ay, AP6 ve AP10 2 ay

önce), bir tanesinde ise (AP4) tedavi sonrası geçen 10 aya rağmen östrusun tesbit edilemediği anemnezi alındı. Çiftleştirilen iki köpeğin (AL4, AP10) ikisi de (%100) sağlıklı yavrular doğurdu.

Tablo 4.3- Operasyon (OP), Aglepristone (AL) ve Aglepristone+Prostaglandin (AP) gruplarından elde edilen ortalama progesteron değerleri

Günler	Gruplar	n	Ortalama değer (ng/ml)
1.gün	OP	10	17,17 ± 4,16
	AL	10	13,82 ± 4,06
	AP	10	15,86 ± 4,33
2.gün	OP	8	4,26 ± 2,68
	AL	10	9,95 ± 2,69
	AP	10	11,87 ± 3,24
3.gün	OP	10	2,07 ± 1,35 ^a
	AL	10	10,50 ± 2,57 ^b
	AP	10	9,49 ± 2,60 ^b
7.gün	OP	8	0,70 ± 0,33
	AL	8	9,29 ± 3,57
	AP	9	3,86 ± 1,87
14.gün	OP	7	0,20 ± 4,54 ^a
	AL	8	12,87 ± 4,77 ^b
	AP	7	1,26 ± 0,17 ^a
21.gün	OP	5	0,16 ± 0,76
	AL	4	5,99 ± 3,60
	AP	4	1,13 ± 0,19
28.gün	OP	6	0,13 ± 4,77
	AL	4	4,25 ± 2,71
	AP	3	0,82 ± 0,18

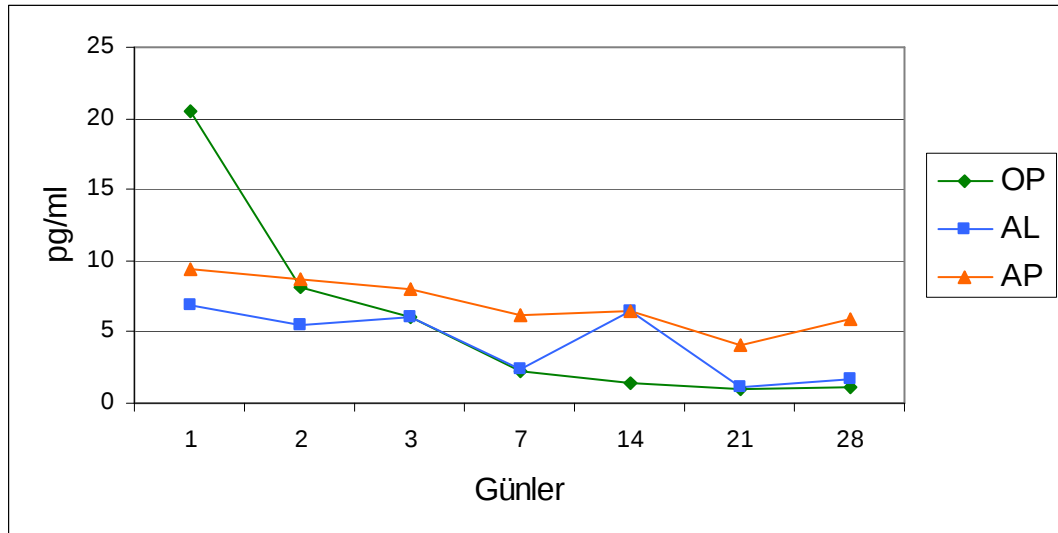
* Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen değerler arasında istatistiki olarak önem bulunmaktadır (a/b = p<0,05).



Şekil 4.3- OP, AL ve AP gruplarından elde edilen ortalama progesteron değerleri

Tablo 4.4- Operasyon (OP), Aglepristone (AL) ve Aglepristone+Prostaglandin (AP) gruplarından elde edilen ortalama östrojen değerleri

Günler	Gruplar	n	Ortalama değer (pg/ml)
1.gün	OP	10	20,56 ± 6,91
	AL	10	6,85 ± 3,24
	AP	10	9,43 ± 2,71
2.gün	OP	8	8,15 ± 3,52
	AL	10	5,53 ± 2,82
	AP	10	8,69 ± 2,26
3.gün	OP	10	6,06 ± 2,16
	AL	9	5,97 ± 2,94
	AP	10	7,96 ± 1,96
7.gün	OP	7	2,22 ± 1,54
	AL	8	2,34 ± 1,48
	AP	9	6,23 ± 1,30
14.gün	OP	6	1,42 ± 0,84
	AL	8	6,47 ± 3,87
	AP	7	6,47 ± 1,94
21.gün	OP	4	1,03 ± 1,03
	AL	3	1,06 ± 1,06
	AP	4	4,08 ± 1,96
28.gün	OP	6	1,17 ± 1,17
	AL	4	1,63 ± 1,14
	AP	3	5,94 ± 2,17

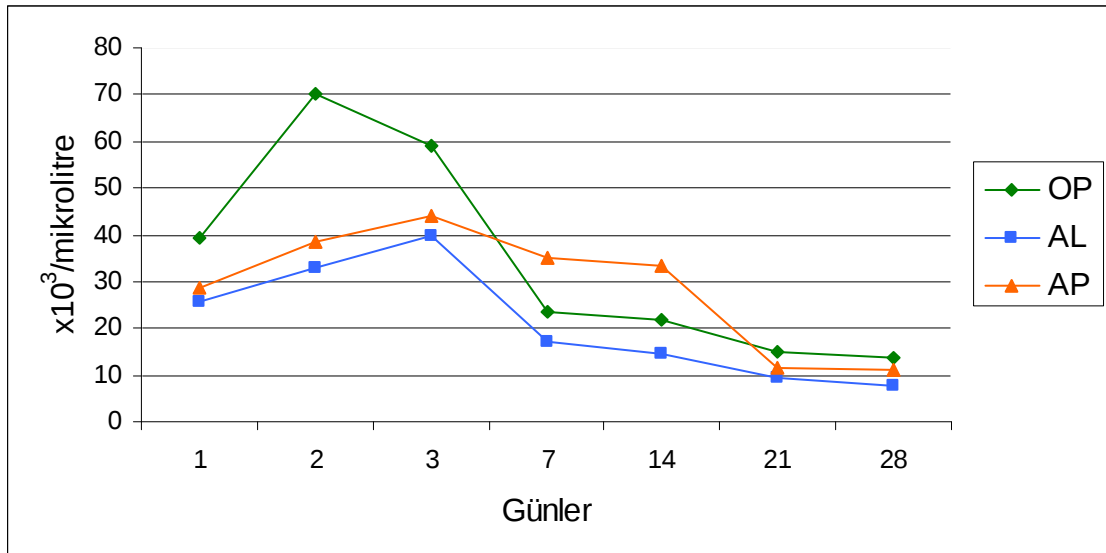


Şekil 4.4- OP, AL ve AP gruplarından elde edilen ortalama östrojen değerleri

Tablo 4.5- Operasyon (OP), Aglepristone (AL) ve Aglepristone+Prostaglandin (AP) gruplarından elde edilen ortalama lökosit değerleri

Günler	Gruplar	n	Ortalama değer ($\times 10^3/\mu\text{l}$)
1.gün	OP	10	$39,56 \pm 7,31$
	AL	10	$25,50 \pm 3,68$
	AP	10	$28,84 \pm 6,11$
2.gün	OP	9	$70,24 \pm 9,70^a$
	AL	9	$32,85 \pm 4,19^b$
	AP	10	$38,62 \pm 7,64^b$
3.gün	OP	10	$59,17 \pm 6,29$
	AL	9	$39,66 \pm 6,06$
	AP	10	$44,14 \pm 7,21$
7.gün	OP	9	$23,60 \pm 3,30^a$
	AL	9	$17,06 \pm 2,59^a$
	AP	10	$35,28 \pm 2,44^b$
14.gün	OP	7	$21,74 \pm 4,86$
	AL	8	$14,58 \pm 2,36^a$
	AP	7	$33,54 \pm 7,21^b$
21.gün	OP	6	$15,01 \pm 0,83^a$
	AL	5	$9,26 \pm 1,19^b$
	AP	4	$11,45 \pm 2,11$
28.gün	OP	6	$13,51 \pm 1,88$
	AL	5	$7,82 \pm 1,57$
	AP	4	$11,19 \pm 1,67$

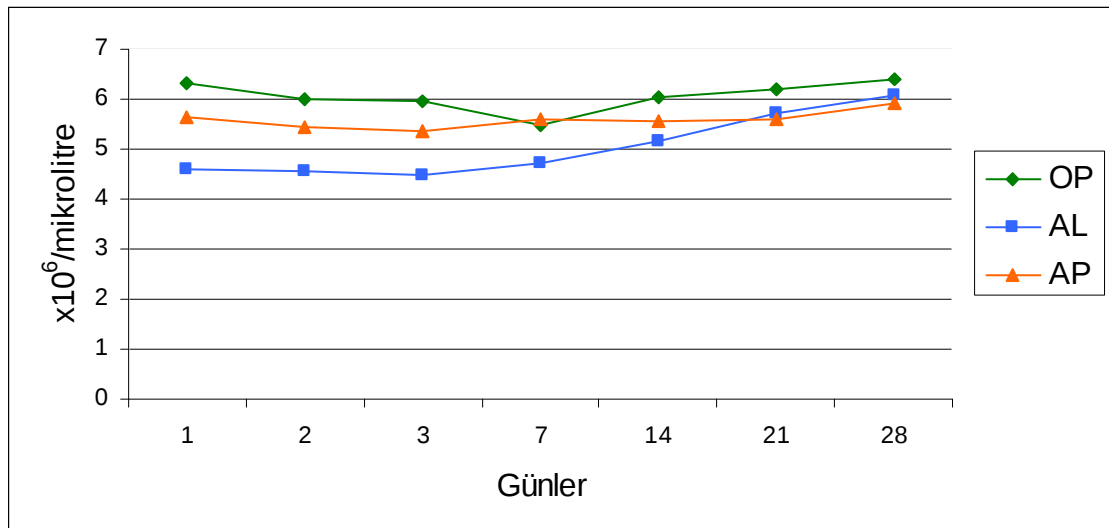
* Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen değerler arasında istatistiki olarak önem bulunmaktadır (a/b = $p < 0,05$).



Şekil 4.5- OP, AL ve AP gruplarından elde edilen ortalama lökosit değerleri

Tablo 4.6- Operasyon (OP), Aglepristone (AL) ve Aglepristone+Prostaglandin (AP) gruplarından elde edilen ortalama eritrosit değerleri

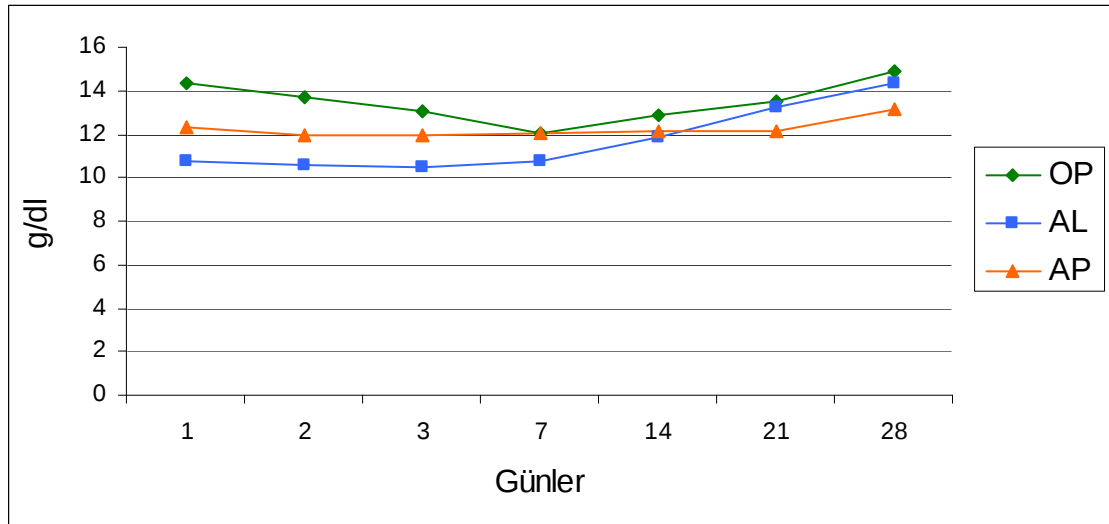
Günler	Gruplar	n	Ortalama değer ($\times 10^6/\mu\text{l}$)
1.gün	OP	10	$6,32 \pm 0,23$
	AL	10	$4,62 \pm 0,66$
	AP	10	$5,64 \pm 0,44$
2.gün	OP	9	$6,00 \pm 0,19$
	AL	9	$4,55 \pm 0,67$
	AP	10	$5,43 \pm 0,33$
3.gün	OP	10	$5,96 \pm 0,17$
	AL	9	$4,49 \pm 0,63$
	AP	10	$5,36 \pm 0,33$
7.gün	OP	9	$5,49 \pm 0,22$
	AL	9	$4,72 \pm 0,42$
	AP	10	$5,59 \pm 0,24$
14.gün	OP	7	$6,05 \pm 0,27$
	AL	8	$5,17 \pm 0,21$
	AP	7	$5,56 \pm 0,32$
21.gün	OP	6	$6,21 \pm 0,31$
	AL	5	$5,72 \pm 0,20$
	AP	4	$5,60 \pm 0,33$
28.gün	OP	6	$6,40 \pm 0,40$
	AL	5	$6,09 \pm 0,11$
	AP	4	$5,91 \pm 0,14$



Şekil 4.6- OP, AL ve AP gruplarından elde edilen ortalama eritrosit değerleri

Tablo 4.7- Operasyon (OP), Aglepristone (AL) ve Aglepristone+Prostaglandin (AP) gruplarından elde edilen ortalama hemoglobin değerleri

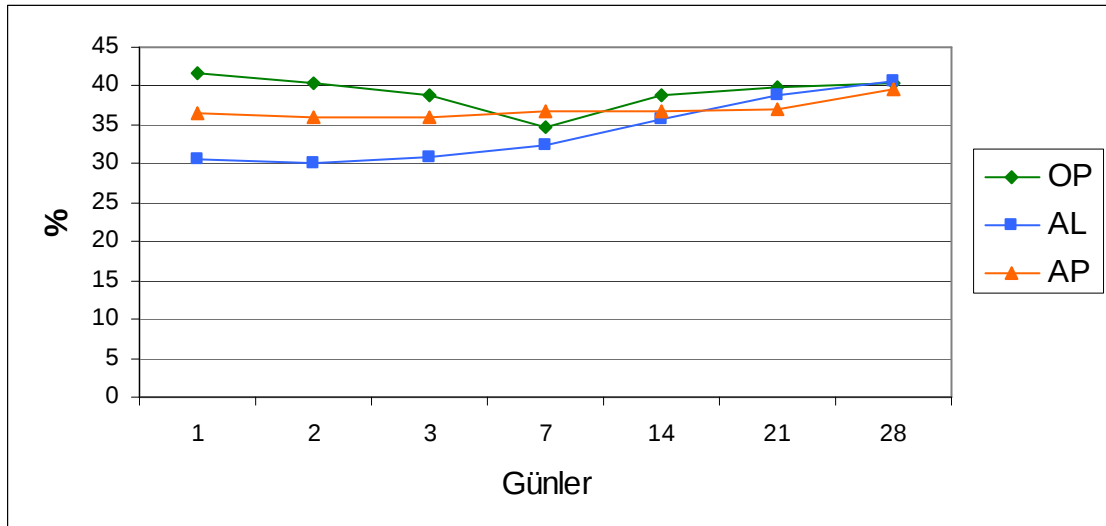
Günler	Gruplar	n	Ortalama değer (g/dl)
1.gün	OP	10	14,37 ± 0,62
	AL	10	10,75 ± 1,46
	AP	10	12,34 ± 0,95
2.gün	OP	9	13,71 ± 0,42
	AL	9	10,53 ± 1,54
	AP	10	11,96 ± 0,74
3.gün	OP	10	13,03 ± 0,42
	AL	9	10,50 ± 1,48
	AP	10	11,98 ± 0,81
7.gün	OP	9	12,08 ± 0,50
	AL	9	10,78 ± 0,92
	AP	10	12,01 ± 0,55
14.gün	OP	7	12,91 ± 0,55
	AL	8	11,88 ± 0,60
	AP	7	12,14 ± 0,73
21.gün	OP	6	13,50 ± 0,42
	AL	5	13,24 ± 0,40
	AP	4	12,12 ± 0,85
28.gün	OP	6	14,88 ± 1,07
	AL	5	14,36 ± 0,49
	AP	4	13,17 ± 0,36



Şekil 4.7- OP, AL ve AP gruplarından elde edilen ortalama hemoglobin değerleri

Tablo 4.8- Operasyon (OP), Aglepristone (AL) ve Aglepristone+Prostaglandin (AP) gruplarından elde edilen ortalama hematokrit değerleri

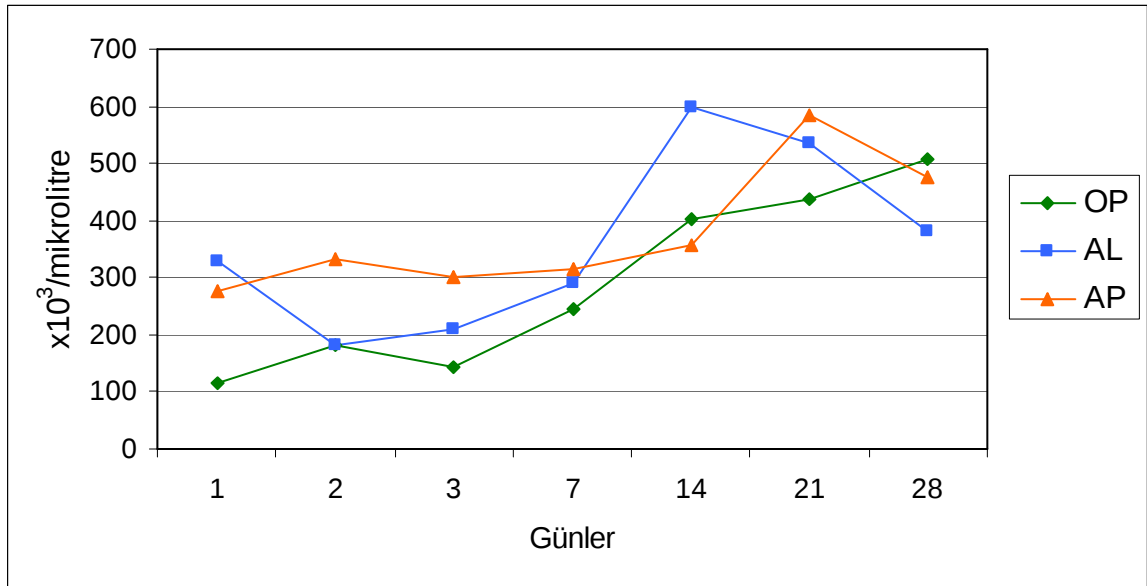
Günler	Gruplar	n	Ortalama değer (%)
1.gün	OP	10	41,54 ± 1,77
	AL	10	30,49 ± 4,19
	AP	10	36,43 ± 2,60
2.gün	OP	9	40,35 ± 1,50
	AL	9	29,98 ± 4,20
	AP	10	36,06 ± 2,05
3.gün	OP	10	38,93 ± 1,29
	AL	9	30,90 ± 3,77
	AP	10	35,88 ± 2,24
7.gün	OP	9	34,63 ± 1,34
	AL	9	32,43 ± 2,47
	AP	10	36,68 ± 1,64
14.gün	OP	7	38,81 ± 1,65
	AL	8	35,79 ± 1,34
	AP	7	36,79 ± 2,00
21.gün	OP	6	39,75 ± 1,93
	AL	5	38,94 ± 0,66
	AP	4	37,15 ± 1,71
28.gün	OP	6	40,50 ± 2,52
	AL	5	40,58 ± 0,66
	AP	4	39,65 ± 1,13



Şekil 4.8- OP, AL ve AP gruplarından elde edilen ortalama hematokrit değerleri

Tablo 4.9- Operasyon (OP), Aglepristone (AL) ve Aglepristone+Prostaglandin (AP) gruplarından elde edilen ortalama trombosit değerleri

Günler	Gruplar	n	Ortalama değer ($\times 10^3/\mu\text{l}$)
1.gün	OP	10	115,90 $\pm$ 29,40
	AL	10	329,20 $\pm$ 109,98
	AP	10	275,00 $\pm$ 75,51
2.gün	OP	9	182,44 $\pm$ 39,91
	AL	9	182,44 $\pm$ 39,72
	AP	10	333,30 $\pm$ 77,01
3.gün	OP	10	145,10 $\pm$ 29,18
	AL	9	210,78 $\pm$ 41,63
	AP	10	301,50 $\pm$ 55,30
7.gün	OP	9	243,78 $\pm$ 55,09
	AL	9	290,78 $\pm$ 42,07
	AP	10	313,80 $\pm$ 59,15
14.gün	OP	7	401,86 $\pm$ 143,01
	AL	8	599,00 $\pm$ 99,17
	AP	7	356,00 $\pm$ 59,17
21.gün	OP	6	438,17 $\pm$ 165,71
	AL	5	534,40 $\pm$ 78,24
	AP	4	583,75 $\pm$ 93,47
28.gün	OP	6	507,00 $\pm$ 103,32
	AL	5	380,40 $\pm$ 84,21
	AP	4	476,75 $\pm$ 59,10

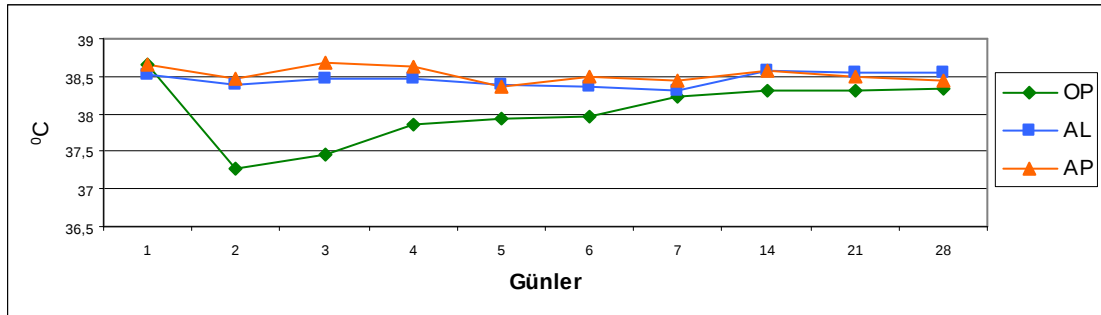


Şekil 4.9- OP, AL ve AP gruplarından elde edilen ortalama trombosit değerleri

Tablo 4.10- Operasyon (OP), Aglepristone (AL) ve Aglepristone+Prostaglandin (AP) gruplarından elde edilen ortalama vücut ısıları değerleri

Günler	Gruplar	n	Ortalama değer (°C)
1.gün	OP	10	38,66 ± 0,26
	AL	10	38,51 ± 0,24
	AP	10	38,66 ± 0,35
2.gün	OP	10	37,27 ± 0,57
	AL	10	38,38 ± 0,20
	AP	10	38,46 ± 0,41
3.gün	OP	10	37,45 ± 0,37 ^a
	AL	10	38,46 ± 0,23 ^b
	AP	10	38,69 ± 0,27 ^b
4.gün	OP	10	37,85 ± 0,29
	AL	10	38,48 ± 0,16
	AP	10	38,62 ± 0,23
5.gün	OP	10	37,93 ± 0,34
	AL	9	38,40 ± 0,17
	AP	10	38,35 ± 0,24
6.gün	OP	10	37,97 ± 0,29
	AL	9	38,36 ± 0,21
	AP	10	38,49 ± 0,22
7.gün	OP	9	38,22 ± 0,13
	AL	9	38,30 ± 0,23
	AP	10	38,43 ± 0,19
14.gün	OP	7	38,31 ± 0,11
	AL	8	38,57 ± 0,10
	AP	7	38,57 ± 0,20
21.gün	OP	6	38,31 ± 0,11
	AL	5	38,56 ± 0,20
	AP	4	38,50 ± 0,17
28.gün	OP	6	38,33 ± 0,10
	AL	5	38,56 ± 0,20
	AP	4	38,45 ± 0,15

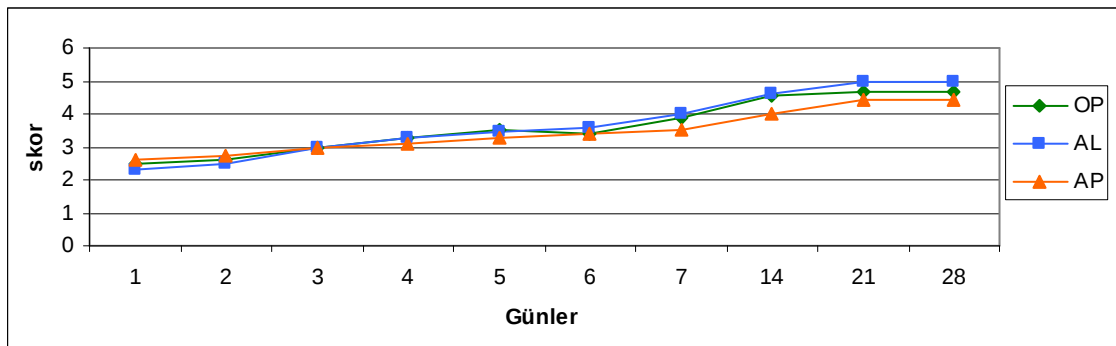
* Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen değerler arasında istatistiki olarak önem bulunmaktadır (a/b = p<0,05).



Şekil 4.10- OP, AL ve AP gruplarından elde edilen ortalama vücut ısıları değerleri

Tablo 4.11- Operasyon (OP), Aglepristone (AL) ve Aglepristone+Prostaglandin (AP) gruplarından elde edilen ortalama hareketlilik skorları

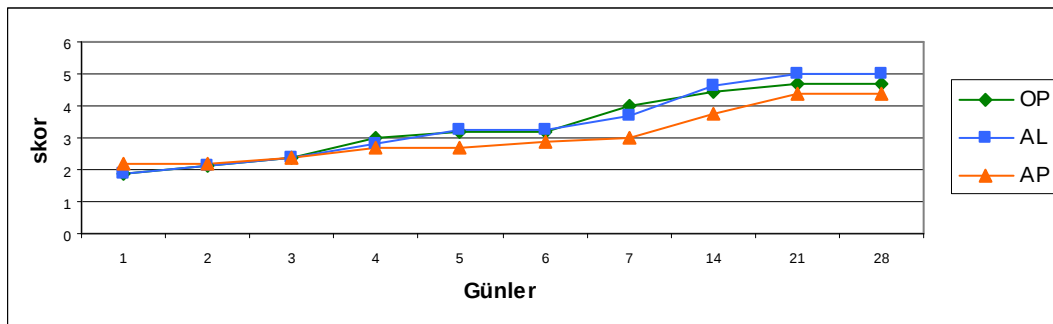
Günler	Gruplar	Denek sayısı	Ortalama değer (skor)
1.gün	OP	10	$2,50 \pm 0,17$
	AL	10	$2,30 \pm 0,21$
	AP	10	$2,60 \pm 0,22$
2.gün	OP	10	$2,60 \pm 0,16$
	AL	10	$2,50 \pm 0,27$
	AP	10	$2,70 \pm 0,21$
3.gün	OP	10	$3,00 \pm 0,26$
	AL	10	$3,00 \pm 0,30$
	AP	10	$3,00 \pm 0,26$
4.gün	OP	10	$3,30 \pm 0,26$
	AL	10	$3,30 \pm 0,26$
	AP	10	$3,10 \pm 0,23$
5.gün	OP	10	$3,50 \pm 0,27$
	AL	9	$3,44 \pm 0,29$
	AP	10	$3,30 \pm 0,30$
6.gün	OP	10	$3,40 \pm 0,31$
	AL	9	$3,56 \pm 0,34$
	AP	10	$3,40 \pm 0,34$
7.gün	OP	9	$3,89 \pm 0,39$
	AL	9	$4,00 \pm 0,33$
	AP	10	$3,50 \pm 0,34$
14.gün	OP	7	$4,57 \pm 0,30$
	AL	8	$4,63 \pm 0,18$
	AP	8	$4,00 \pm 0,42$
21.gün	OP	6	$4,67 \pm 0,33$
	AL	5	$5,00 \pm 0,00$
	AP	5	$4,40 \pm 0,60$
28.gün	OP	6	$4,67 \pm 0,33$
	AL	5	$5,00 \pm 0,00$
	AP	5	$4,40 \pm 0,60$



Şekil 4.11- OP, AL ve AP gruplarından elde edilen ortalama hareketlilik skorları

Tablo 4.12- Operasyon (OP), Aglepristone (AL) ve Aglepristone+Prostaglandin (AP) gruplarından elde edilen ortalama gıda alımı skorları

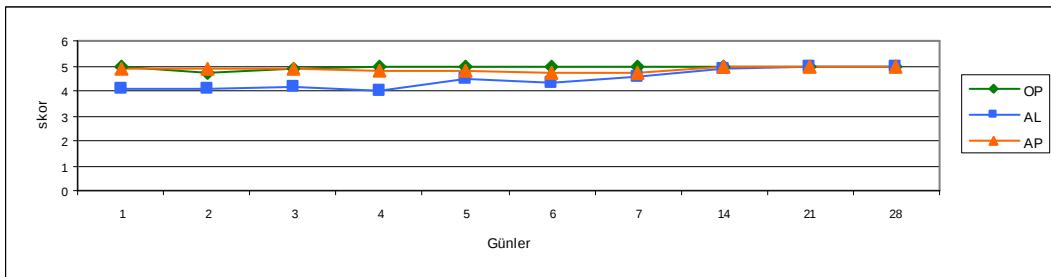
Günler	Gruplar	Denek sayısı	Ortalama değer (skor)
1.gün	OP	10	$1,90 \pm 0,23$
	AL	10	$1,90 \pm 0,23$
	AP	10	$2,20 \pm 0,33$
2.gün	OP	10	$2,10 \pm 0,28$
	AL	10	$2,10 \pm 0,23$
	AP	10	$2,20 \pm 0,33$
3.gün	OP	10	$2,40 \pm 0,40$
	AL	10	$2,40 \pm 0,22$
	AP	10	$2,40 \pm 0,31$
4.gün	OP	10	$3,00 \pm 0,37$
	AL	10	$2,80 \pm 0,25$
	AP	10	$2,70 \pm 0,33$
5.gün	OP	10	$3,20 \pm 0,39$
	AL	9	$3,22 \pm 0,22$
	AP	10	$2,70 \pm 0,33$
6.gün	OP	10	$3,20 \pm 0,44$
	AL	9	$3,22 \pm 0,32$
	AP	10	$2,90 \pm 0,31$
7.gün	OP	9	$4,00 \pm 0,50$
	AL	9	$3,67 \pm 0,44$
	AP	10	$3,00 \pm 0,30$
14.gün	OP	7	$4,43 \pm 0,37$
	AL	8	$4,63 \pm 0,26$
	AP	8	$3,75 \pm 0,41$
21.gün	OP	6	$4,67 \pm 0,33$
	AL	5	$5,00 \pm 0,00$
	AP	5	$4,40 \pm 0,60$
28.gün	OP	6	$4,67 \pm 0,33$
	AL	5	$5,00 \pm 0,00$
	AP	5	$4,40 \pm 0,60$



Şekil 4.12- OP, AL ve AP gruplarından elde edilen ortalama gıda alımı skorları

Tablo 4.13- Operasyon (OP), Aglepristone (AL) ve Aglepristone+Prostaglandin (AP) gruplarından elde edilen ortalama su içme skorları

Günler	Gruplar	n	Ortalama değer (skor)
1.gün	OP	10	5,00 ± 0,00
	AL	10	4,10 ± 0,48
	AP	10	4,90 ± 0,10
2.gün	OP	10	4,70 ± 0,30
	AL	10	4,10 ± 0,46
	AP	10	4,90 ± 0,10
3.gün	OP	10	4,90 ± 0,10
	AL	10	4,20 ± 0,42
	AP	10	4,90 ± 0,10
4.gün	OP	10	5,00 ± 0,00
	AL	10	4,00 ± 0,45
	AP	10	4,80 ± 0,20
5.gün	OP	10	5,00 ± 0,00
	AL	9	4,44 ± 0,29
	AP	10	4,80 ± 0,20
6.gün	OP	10	5,00 ± 0,00
	AL	9	4,33 ± 0,33
	AP	10	4,70 ± 0,30
7.gün	OP	9	5,00 ± 0,00
	AL	9	4,56 ± 0,29
	AP	10	4,70 ± 0,30
14.gün	OP	7	5,00 ± 0,00
	AL	8	4,88 ± 0,13
	AP	8	5,00 ± 0,00
21.gün	OP	6	5,00 ± 0,00
	AL	5	5,00 ± 0,00
	AP	5	5,00 ± 0,00
28.gün	OP	6	5,00 ± 0,00
	AL	5	5,00 ± 0,00
	AP	5	5,00 ± 0,00

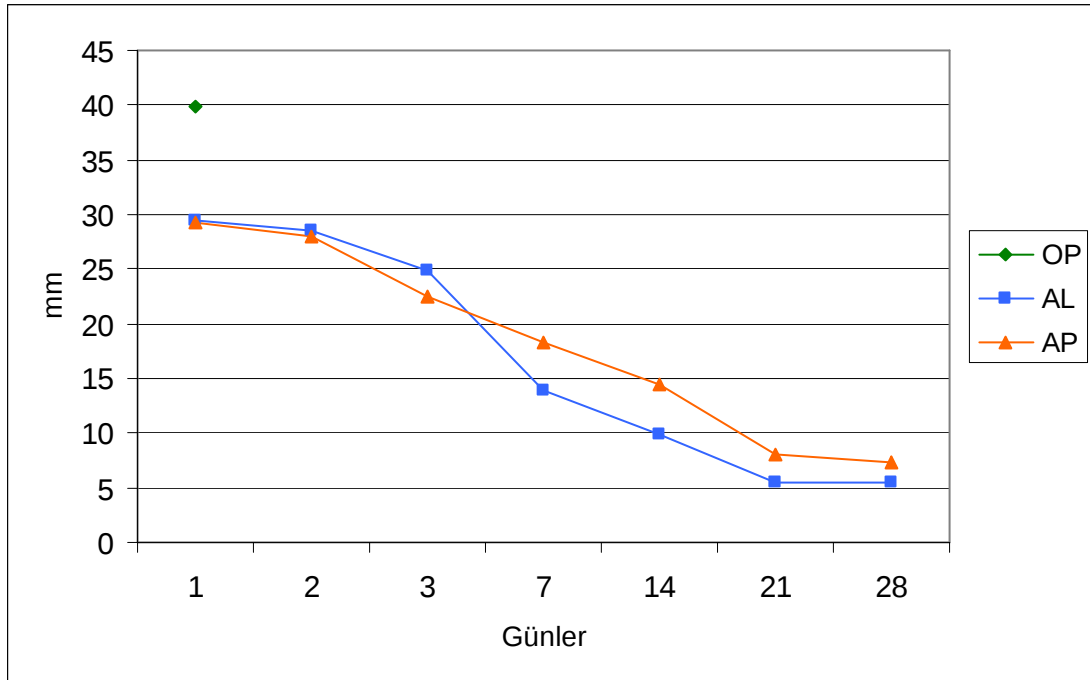


Şekil 4.13- OP, AL ve AP gruplarından elde edilen ortalama su içme skorları

Tablo 4.14- Operasyon (OP), Aglepristone (AL) ve Aglepristone+Prostaglandin (AP) gruplarından elde edilen ortalama uterus çapı değerleri

Günler	Gruplar	n	Ortalama değer (mm)
1.gün	OP	10	39,90 ± 7,07
	AL	10	29,42 ± 4,06
	AP	10	29,21 ± 2,50
2.gün	AL	10	28,52 ± 5,17
	AP	10	27,96 ± 2,72
3.gün	AL	10	24,81 ± 5,38
	AP	10	22,53 ± 2,44
7.gün	AL	9	13,99 ± 2,19
	AP	10	18,26 ± 2,11
14.gün	AL	8	9,84 ± 2,50
	AP	8	14,48 ± 2,42
21.gün	AL	5	5,40 ± 0,68 ^a
	AP	4	8,00 ± 0,71 ^b
28.gün	AL	5	5,40 ± 0,68
	AP	4	7,25 ± 0,25

* Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen değerler arasında istatistiki olarak önem bulunmaktadır (a/b = p<0,05).



Şekil 4.14- OP, AL ve AP gruplarından elde edilen ortalama uterus çapı değerleri

Tablo 4.15- Operasyon grubundaki köpeklere ait bireysel değerlendirme tablosu

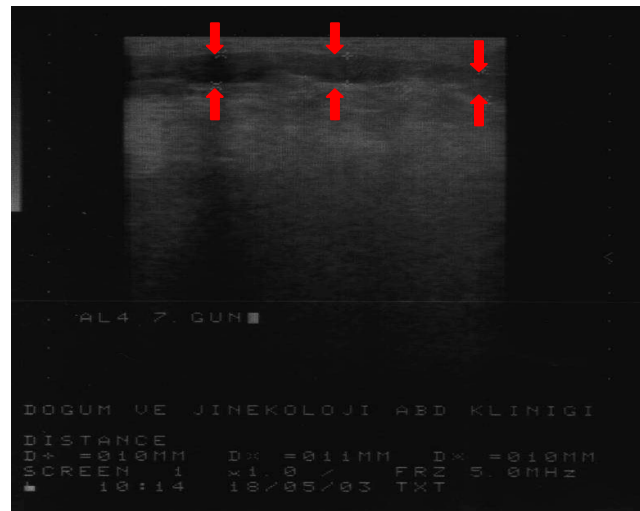
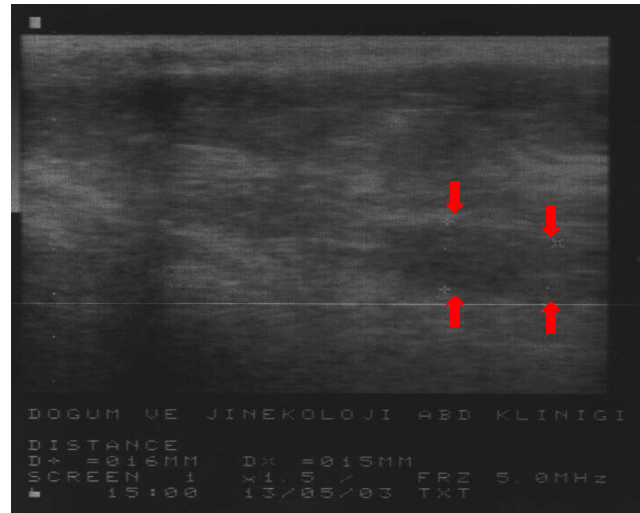
Hasta no	Cervikal kapanıklık	1. gün uterus çapı (mm)	1. gün progesteron konsantrasyonu (ng/ml)	1. gün östrojen konsantrasyonu (pg/ml)	seksüel siklus fazı	tedavi sonucu
OP-1	KAPALI	32	31,7	13,8	Diöstrus	Operasyon sonrası eks oldu
OP-2	AÇIK	24	2,99	5,47	Diöstrus	İyileşti
OP-3	AÇIK	33	0,94	31	Proöstrus	İyileşti
OP-4	KAPALI	32	39,1	20,7	Diöstrus	İyileşti
OP-5	KAPALI	101	14,9	15,2	Diöstrus	İyileşti
OP-6	AÇIK	25	2,4	43,3	Geç proöstrus yada ovarian bozukluk	İyileşti
OP-7	KAPALI	44	22,3	69,2	Geç proöstrus yada ovarian bozukluk	İyileşti
OP-8	AÇIK	34	26	0,001	Diöstrus	Operasyon sonrası eks oldu
OP-9	AÇIK	32	9,8	4,3	Diöstrus	İyileşti
OP-10	KAPALI	42	21,6	2,7	Diöstrus	İyileşti

Tablo 4.16- Aglepristone ile tedavi grubundaki köpeklere ait bireysel değerlendirme tablosu

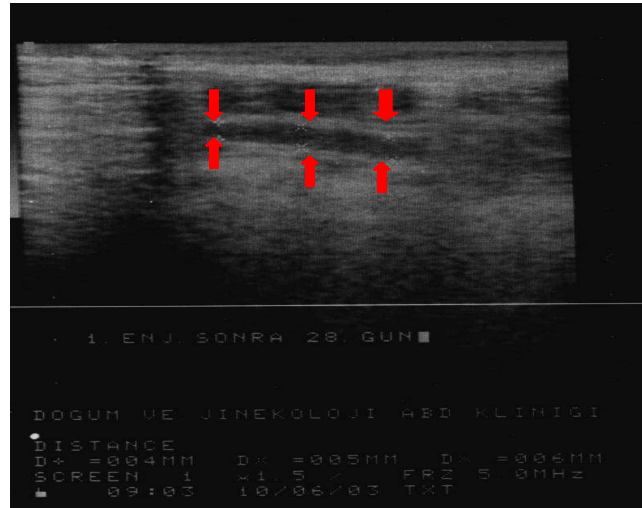
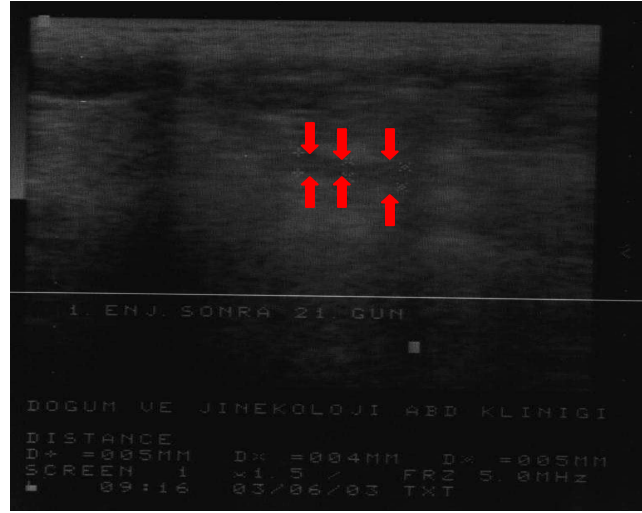
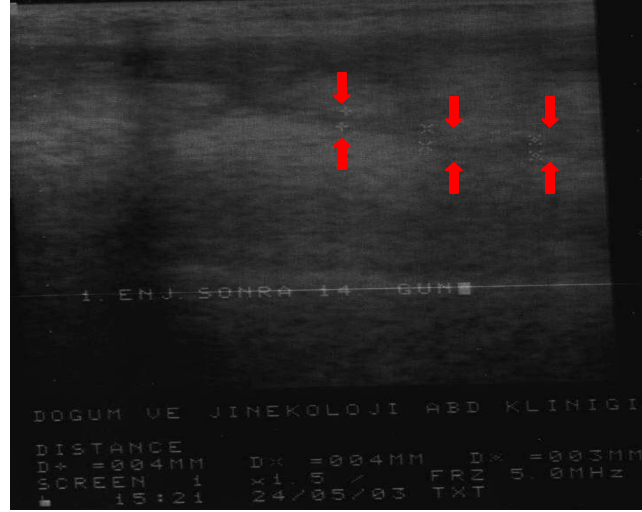
Hasta no	Cervikal kapanıklık	1. gün uterus çapı (mm)	1. gün progesteron konsantrasyonu (ng/ml)	1. gün östrojen konsantrasyonu (pg/ml)	seksüel siklus fazı	tedavi sonucu
AL-1	AÇIK	19	9,39	28,2	Geç proöstrus yada ovarian bozukluk	İyileşti
AL-2	KAPALI	57	33,7	14,8	Diöstrus	Tedavi başarısız tedavinin 5. günü eks oldu
AL-3	KAPALI	26	33,3	19,6	Diöstrus	Tedavi başarısız operasyonla kurtarıldı.
AL-4	AÇIK	26	1,49	3,42	Anöstrus yada çok geç diöstrus	İyileşti
AL-5	KAPALI	12	20,6	2,51	Diöstrus	İyileşti
AL-6	AÇIK	22	1,9	0,001	Anöstrus yada çok geç diöstrus	Tedavi başarısız operasyon sonrası eks oldu
AL-7	AÇIK	22	2,8	0,001	Diöstrus	Tedavi başarısız operasyonla kurtarıldı.
AL-8	KAPALI	40	10,6	0,001	Diöstrus	İyileşti
AL-9	AÇIK	34	1,86	0,001	Anöstrus yada çok geç diöstrus	Tedavi başarısız operasyonla kurtarıldı.
AL-10	KAPALI	36	22,6	0,001	Diöstrus	İyileşti

Tablo 4.17- Aglepristone+PGF_{2α} ile tedavi grubundaki köpeklere ait bireysel değerlendirme tablosu

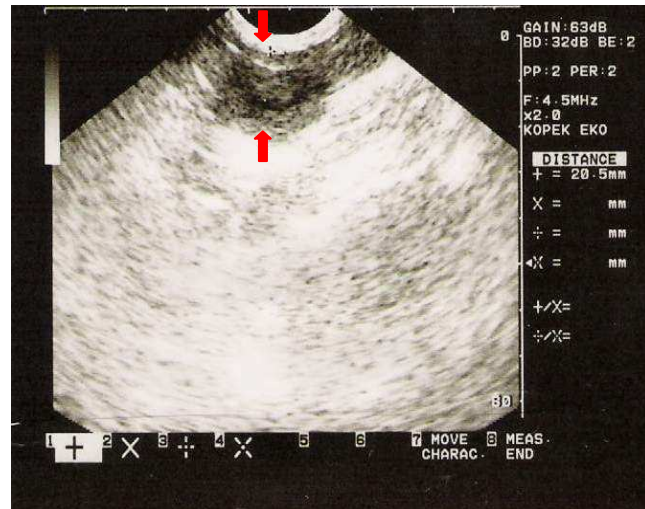
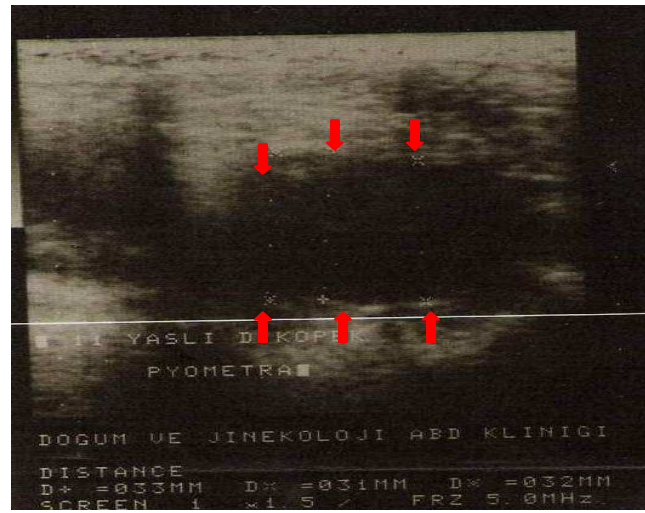
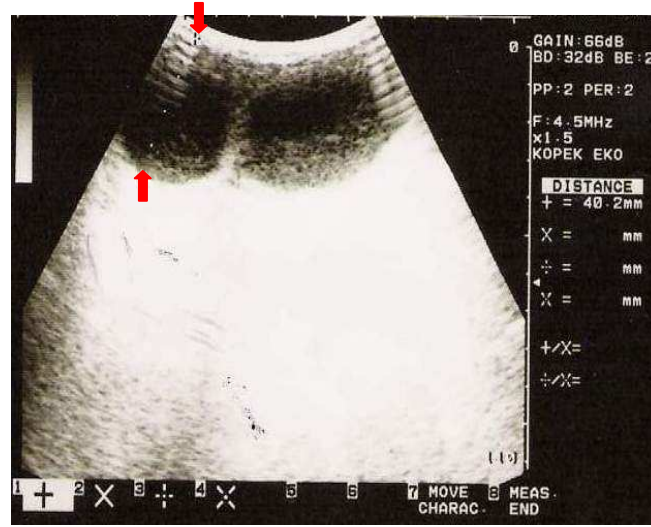
Hasta no	Cervikal kapanıklık	1. gün uterus çapı (mm)	1. gün progesteron konsantrasyonu (ng/ml)	1. gün östrojen konsantrasyonu (pg/ml)	seksüel siklus fazı	tedavi sonucu
AP-1	AÇIK	22	6,89	26,3	Geç proöstrus yada ovarian bozukluk	Tedavi başarısız operasyonla kurtarıldı.
AP-2	KAPALI	33	9,25	13,8	Diöstrus	Tedavi başarısız operasyonla kurtarıldı.
AP-3	KAPALI	15	37,2	0,001	Diöstrus	İyileşti
AP-4	KAPALI	40	27,5	0,001	Diöstrus	İyileşti
AP-5	AÇIK	22	15,4	12,7	Diöstrus	İyileşti
AP-6	KAPALI	34	32,9	4,38	Diöstrus	İyileşti
AP-7	AÇIK	24	1,94	3,81	Anöstrus yada çok geç diöstrus	Tedavi başarısız operasyon sonrası eks oldu
AP-8	AÇIK	36	1,36	11,2	Anöstrus yada çok geç diöstrus	Tedavi başarısız operasyonla kurtarıldı.
AP-9	AÇIK	32	1,53	3,74	Anöstrus yada çok geç diöstrus	Tedavi başarısız operasyonla kurtarıldı.
AP-10	KAPALI	34	24,7	18,4	Diöstrus	İyileşti



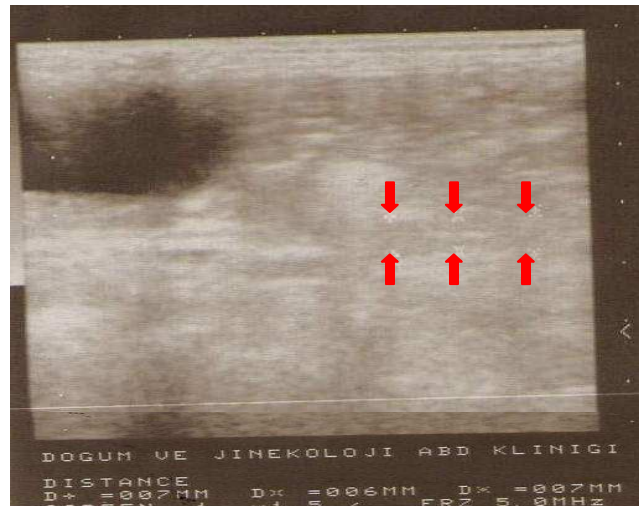
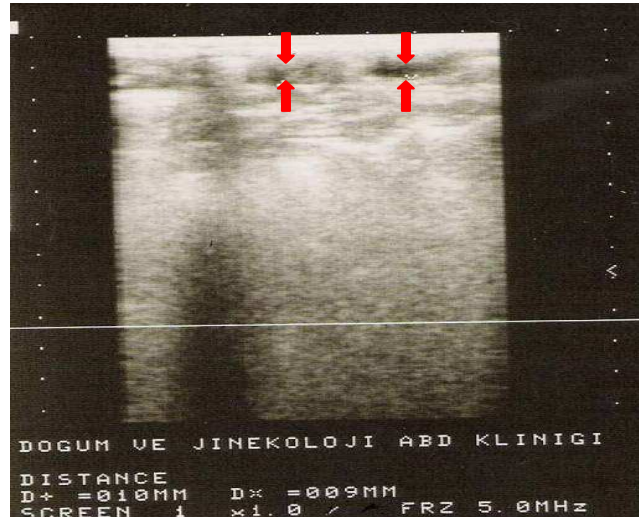
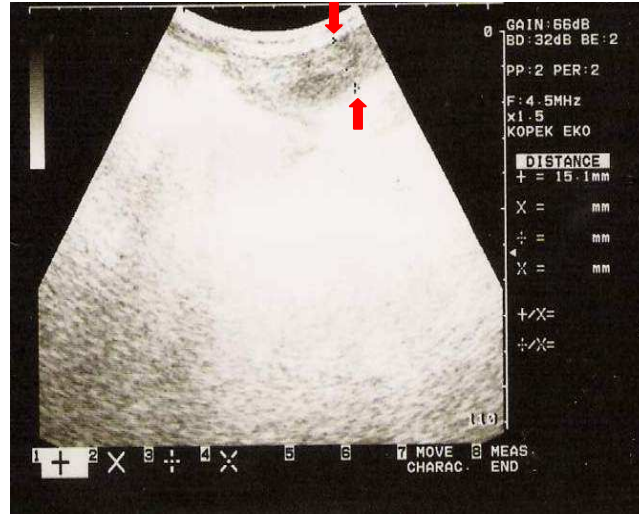
Şekil 4.15, 4.16, 4.17- Aglepristone ile tedavi grubunun 4 no'lu köpeğine ait, tedavinin 1., 3., 7. günlerindeki uterusun ultrasonografik görüntüleri



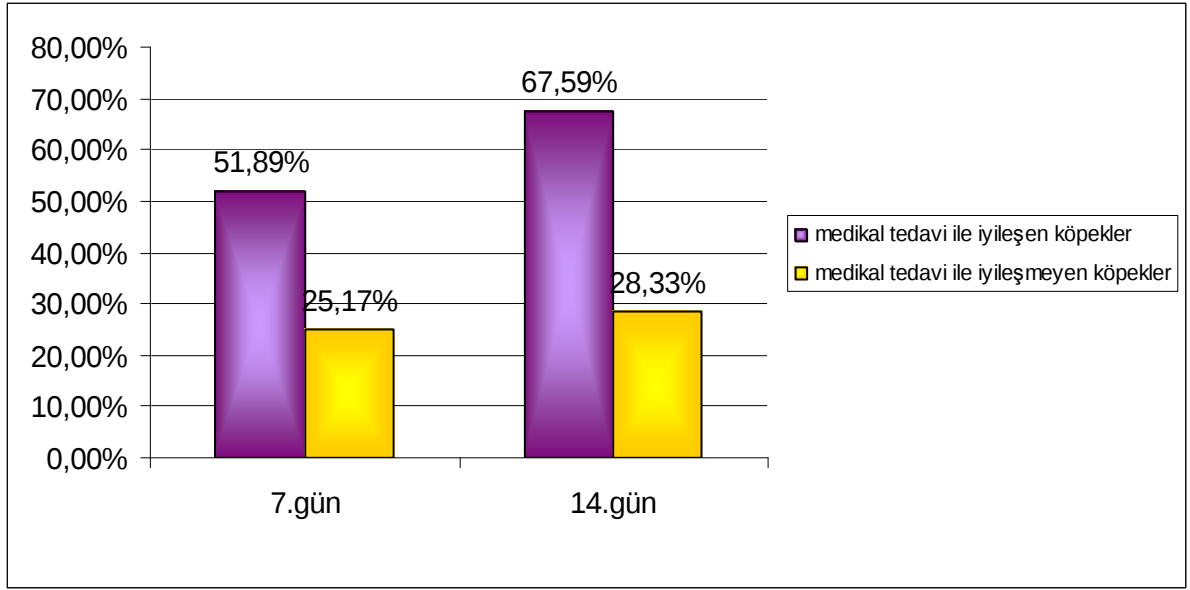
Şekil 4.18, 4.19, 4.20- Aglepristone ile tedavi grubunun 4 no'lu köpeğine ait, tedavinin 14., 21., 28. günlerindeki uterusun ultrasonografik görüntüleri



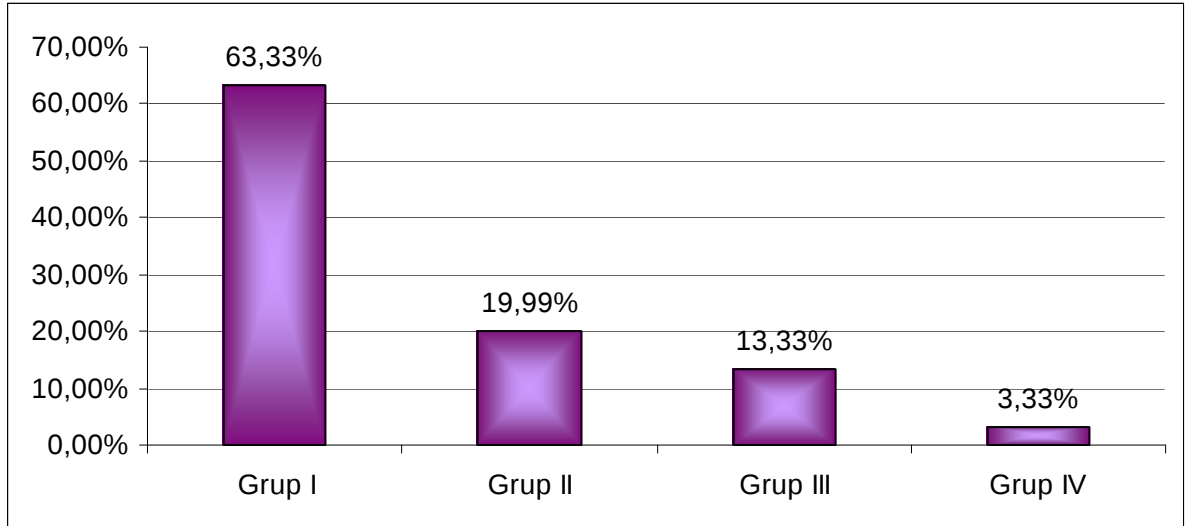
Şekil 4.21, 4.22, 4.23- Aglepristone+PGF_{2α} ile tedavi grubunun 4 no'lu köpeğine ait, tedavinin 1., 3., 7. günlerindeki uterusun ultrasonografik görüntüleri



Şekil 4.24, 4.25, 4.26- Aglepristone+PGF_{2α} ile tedavi grubunun 4 no'lu köpeğine ait, tedavinin 14., 21., 28. günlerindeki uterusun ultrasonografik görüntüleri



Şekil 4.27- Medikal tedavi ile iyileşen ve iyileşmeyen köpeklerin tedavinin 7. ve 14. günlerindeki uterus çaplarının, başlangıç uterus çaplarına göre ortalama azalma oranları (%)



Şekil 4.28- Tedaviye alınan 30 pyometralı köpeğin seksüel siklus safhalarına göre gruplandırılması (%)

- *Grup-I : diöstrus
- *Grup-II : anöstrus ya da çok geç diöstrus,
- *Grup-III : geç proöstrus ya da ovarian bozukluk
- *Grup-IV : proöstrus

5. TARTIŞMA

Pyometra teşhisi konularak araştırmamızda yer alan otuz adet dişi köpeğin yaşları en düşük beş, en yüksek 13 ve ortalama $9,6 \pm 0,4$ olarak gerçekleşti. Borresen (44), çalışmasındaki 119 dişi köpeğin yaş ortalamalarını 7,8 olarak bulmuş ve bu hastaların %83'ünün altı-11 yaş arasında olduklarını bildirmiştir. Wheaton ve ark. (11) ise çalışmalarına aldıkları 73 dişi köpekte yaş ortalamasını 7,9 olarak tesbit etmişlerdir. Araştırmamızdaki pyometralı köpeklerin yaş ortalamaları hastalığın sıklıkla orta yaş sonrası köpeklerde görüldüğü tezini doğrulamaktadır (1,6,11,44).

Borresen (44), çalışmasındaki 119 dişi köpeğin %93'ünde pyometra teşhisini bu köpeklerde en son gözlenen kızgınlıktan sonraki 12 hafta içerisinde yaptığını, 78 pyometralı köpeğin 64'ünün (%82) daha önce hiç doğum yapmazken 13 tanesinin (%16) yıllar önce ve bir tanesinin önceki siklusundan sonra doğum yaptığını tesbit etmiş ve 78 köpekten 15 tanesinde daha önce hormon preparatları kullanıldığını bildirmiştir. Sevelius ve ark. (43) ise çalışmalarındaki 83 pyometralı köpeğin, 23 tanesinin (%28) en son kızgınlıklarını teşhisten önceki 4 hafta içerisinde, 13 tanesinin (%16) 4-8 hafta aralığında ve 35 tanesinin (%42) 8 haftadan da önce gösterdiklerini, 12 tanesinde ise (%10) bu veriyi elde edemediklerini bildirmişler ve bu köpeklerden üç tanesine daha önce östrojen, beş tanesine ise progesteron (P4) uygulamaları yapılırken sadece 13 tanesinin daha önce yavruladığını tesbit etmişlerdir.

Çalışmamızdaki dişi köpeklerin son östruslarını pyometra teşhisi konmadan ortalama $4,85 \pm 0,53$ hafta önce gösterdikleri, dört tanesinin daha önce doğum yaparken 26 tanesinin hiç yavrulamadığı ve altı köpekte ise önceden hormon preparatları kullanıldığı tesbit edildi. Bu bulgularımız diğer araştırmacıların (43,44) bulgularıyla örtüşmekte ve östrojen progesteron uygulamalarının, siklusların boş geçmesinin pyometranın şekillenmesine yardımcı olduğu, gebeliğin pyometraya karşı profilaktik bir etkisi olabileceği tesbitlerini doğrular niteliktedir (1,44).

Şenünver ve ark. (77), pyometra teşhisi koydukları 22 adet dişi köpeği yaşlarına ve genel durumlarına göre pentobarbital sodium veya xylazin ve ketamin hidroklorür ile genel ya da xylazin ve lidocaine+epinephrine ile lokal anestezi uygulayarak ovariohysterectomy operasyonuna almışlar, bunlardan beş tanesinin operasyonu takip eden 48 saat içerisinde komadan çıkamayarak öldüğünü, 17 köpeğin ise sağlıklarına kavuştuklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmada (77) operasyonla elde edilen başarı oranı %72,27 iken araştırmamızdaki operasyon grubunda başarı oranımız %80 olarak gerçekleşti ve bu bulgu Şenünver ve ark.'nın (77) çalışmaları ile uyumlu bulundu.

Breitkopf ve ark.(17), çalışmalarına başlangıç kriteri olarak teşhis günü progesteron konsantrasyonu ≥ 2 ng/ml olması şartıyla aldıkları yedi pyometralı köpeğe tedavinin ilk günü 5 ya da 6 mg/kg dozda aglepristone'u 12 saat arayla ve 2., 3., 4., 8., 16. günlerde 3 mg/kg dozda aglepristone'u günde bir kez uygulamışlar, antibiyotik olarak amoxycillin ve klavunik asid kullanmışlardır. Tedavinin yedi köpekten altısında başarılı olduğunu, bir köpekte ise 28. günde uterus içeriğinin hala tesbit edilebilir olduğunu bildirmişlerdir.

Blendinger ve ark.(2), teşhis günü progesteron >5 ng/ml ve östradiol <25 pg/ml olan altı pyometralı dişi köpeği çalışmalarına almışlar, aglepristone'u 1. günde 6 mg/kg dozda iki kez ve 2., 3., 4. günlerde birer kez uygulayarak 6. günde bu köpekleri ovariohysterectomy operasyonuna almışlar, medikal tedavi sonucu tüm köpeklerin 6. günde iyileştiklerini tesbit etmişlerdir.

Lemmer (78), uyguladığı aglepristone ile medikal tedavi protokolleri sonucunda çalışmasındaki $P4 > 3,179$ nmol/l olan 29 pyometralı köpekten 25 tanesinin iyileşirken, $P4 < 3,179$ nmol/l olan sekiz pyometralı köpekten yalnızca bir tanesinin mevcut ovarium kistine rağmen iyileştiğini bildirmiştir.

Hoffmann ve ark.(19), yaptıkları çalışmada 1., 2. ve gerekirse 7. ve 14. gün 10 mg/kg aglepristone uygulaması ile $P4 > 3,2$ μ mol/l olan 31 pyometralı köpekten

25 tanesinin iyileşirken $P4 < 3,2 \mu\text{mol/l}$ olan sekiz pyometralı köpekten iki tanesinin iyileştiğini bildirmişlerdir. Hoffmann ve ark.(18) aglepristone ile tedavinin $P4 > 3,2 \text{ nmol/l}$ olan ve normal ovarian fonksiyon gösteren köpeklerde başarılı olduğunu, Blendinger (75) ise tedavinin ovarian hastalığı ya da siklus anormalliği olmayan, $P4 > 2 \text{ ng/ml}$ olan yangısal uterus hastalıklarında başarılı olabileceğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda aglepristone ile tedavi grubumuzdaki on köpekten beş tanesi (%50) tedavi başlangıcından sonraki 28 gün içerisinde iyileşti. İyileşmeyen AL7 kodlu köpekte operasyonda ovarium kisti tesbit edilirken AL6 ve AL9 kodlu köpeklerde başlangıç progesteron konsantrasyonu $< 2 \text{ ng/ml}$ olarak tesbit edildi.

Elde ettiğimiz %50'lik başarı oranı genel bakışta araştırmacıların (2,17,18,19,75,78) başarısına göre düşük kalsa da bunun sebebinin çalışmamıza aldığımız pyometralı köpeklerde Hoffmann ve ark. (19) ve Lemmer'in (78) bildirdikleri $P4 > 3,2 \text{ nmol/l}$, Breikopf ve ark. (17) ve Blendinger'in (75) bildirdikleri $P4 \geq 2 \text{ ng/ml}$ ve Blendinger ve ark.'nın (2) bildirdikleri $P4 > 5 \text{ ng/ml}$ olan tedaviye kabul kriterlerini göz önünde bulundurmamamız olduğunu düşünmekteyiz.

AL grubumuzdaki $P4 > 2 \text{ ng/ml}$ ve ovarium kisti bulunmayan beş köpekten üç tanesi (%60) iyileşirken $P4 < 2 \text{ ng/ml}$ olan üç köpekten yalnızca bir tanesi ve ovarium kisti bulunan iki köpekten bir tanesi iyileşti. Bu değerlendirmelerimiz göz önüne alındığında elde ettiğimiz başarı diğer araştırmacıların (2,17,18,75,78) başarılarına yakın ve pyometralı köpeklerin medikal tedaviye alınmaları için koydukları başlangıç kriterlerini destekler niteliktedir. AL grubumuzda $P4 < 2 \text{ ng/ml}$ olan ve ovarium kisti bulunmamasına rağmen iyileşmeyen iki köpekte başarısızlığı seksüel siklusun farklı dönemlerinde progesteron reseptörleri konsantrasyonundaki değişime bağlamaktayız.

Fernandes ve ark.(54), proöstrus, östrus ve diöstrusun 2. günü köpeklerde birçok türe zıt olarak folliküllerin luteinizasyonunun erken şekillendiğini ve serum progesteron konsantrasyonunu arttırmasına rağmen, yine bu dönemde artan östrojen hormonunun, progesteronun kendi reseptörlerini inhibe etmesini engellediğini bildirmişlerdir.

Diöstrusun 2. gününden 10. gününe azalan ve 40. gününe kadar düşük kalan progesteron reseptörlerini ise plazmada artan progesteron hormonunun biyolojik etkisini gösterirken nukleus inaktivasyonu ile reseptörlerini kullanarak kendi reseptör konsantrasyonunu azaltmasına bağlamışlardır. Diöstrusun 50-80. günleri arasında ve anöstrusta köpekte luteolitik mekanizma tam bilinmemesine rağmen corpus luteum yaşlanarak plazma progesteron konsantrasyonunun 1-2 ng/ml'ye düştüğünü böylece progesteronun kendi reseptörleri üzerindeki inhibitör etkisinin ortadan kalkmasından itibaren progesteron reseptörlerinin arttığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda $P4 < 2$ ng/ml olan pyometralı dişi köpeklerde iyileşme oranının düşük olmasını, diöstrusun erken ve orta döneminde yüksek plazma progesteron konsantrasyonu ve buna bağlı azalmış progesteron reseptörleri varlığında aglepristone'un doğal progesteron hormonu ile yarışında başarılı olmasına fakat diöstrusun geç döneminde tekrar artan progesteron reseptörleri konsantrasyonları varlığında aglepristone'un yetersiz kalmasına bağlamaktayız.

Gürbulak ve ark.(79), çalışmalarına aldıkları 13 köpeğe (Grup I) 1., 2., 7. ve 14. günlerde 10 mg/kg aglepristone uygulamışlar, 11 köpeğe ise (Grup II) aynı protokole ek olarak 1., 2., 4., 6., 8. günlerde köpeklerden elde ettikleri antibiyogram sonuçlarına göre intrauterin antibiyotik uygulamışlar ve tedaviyi Grup I'deki altı köpekte, Grup II'deki dokuz köpekte başarılı bulmuşlardır. Tedaviye kabul kriteri olmadan çalışmaya alınmış ve yalnız aglepristone uygulanmış Grup I köpeklerindeki başarı oranının %46,15 olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda AL grubu köpeklerindeki %50'lik başarı oranı Gürbulak ve ark.'nın (79) bulguları ile uyumludur.

Fieni ve ark. (20), çalışmalarına 11 metritisli (Grup I), 28 açık pyometralı köpek (Grup II) ve 15 kapalı pyometralı köpek (Grup III) almışlar, grup II ve grup III'teki köpeklerin yarısına yalnızca 1., 2., 8. ve gerekirse 14., 28. günlerde aglepristone uygularken, diğer yarısına bu protokole ek olarak 3., 4., 5., 6., 7. günlerde 1 µg cloprostenol uygulamışlardır. Genel başarı oranını 90. günde yalnız aglepristone için %63 bulurken, aglepristone+cloprostenol protokolünde yükselmiş ve %87 olarak

bildirmişlerdir. Çalışmamızdaki AL ve AP grupları arasındaki iyileşme oranını başlangıç P4 kriterini ve ovarium kisti olup olmama kriterini göz önünde bulundurmadan incelediğimizde her iki grupta on hayvandan beş tanesi (%50) iyileşirken bu kriterler göz önüne alındığında AL grubunda bu kriterlere sahip beş köpekten üç tanesinin (%60), AP grubunda bu kriterlere sahip altı köpekten beş tanesinin (%83) iyileştiği ve yapılan χ^2 testi ile aradaki farkın önemsiz olduğu tesbit edildi. Aglepristone grubumuzdaki başarı oranı Fieni ve ark.'nın (20) bulguları ile uyumludur. Çalışmamızda aglepristone+PGF_{2 α} kullanımının yalnız aglepristone kullanımına bir üstünlük sağlamamasını başarı oranını en geç 28. günde değerlendirmemize, (n) sayımızın azlığına ve doğal prostaglandin olan dinolytic kullanmış olmamıza bağlamaktayız.

Gobello ve ark. (21), çalışmalarına aldıkları 15 adet açık pyometralı köpeğe 1., 3., 8. ve gerek görülürse 15. gün aglepristone uygulamışlar, bu tedaviye ek olarak köpeklerin sekiz tanesine (Grup I) 3. ve 8. gün, diğer yedi tanesine (Grup II) 3., 5., 8., 10., 12. ve gerekirse 15. gün 1 μ g/kg cloprostenol vermişlerdir. Her iki grup için de başarı oranı 29. gün için %100 olmuş ve başlangıçtaki P4 konsantrasyonunun bazal seviyede olup olmamasının açık cervix pyometralı köpeklerde tedavi başarısı üzerine etkili olmadığını bildirmişlerdir.

AP grubumuzdaki P4>2 ng/ml ve ovarium kisti bulunmayan altı köpekten beş tanesi (%83,3) iyileşirken P4<2 ng/ml olan üç köpek (bir tanesinde vaginada akıntıya engel olan tümör kitlesi tesbit edildi) ve ovarium kisti bulunan bir köpek iyileşmediğinden Gobello ve ark.'nın (21) açık pyometralı köpeklerde tedavi başarısında başlangıç P4 kriterinin önemli olmadığı şeklindeki tezi ile çalışmamız uyuşmamaktadır. Aglepristone+PGF_{2 α} protokolünde de progesteron konsantrasyonunun seksüel siklusun farklı dönemlerindeki kendi reseptör konsantrasyonu üzerine etkisini önemli görmekteyiz. Bununla birlikte Gobello ve ark.'nın (21) çalışmalarında P4 konsantrasyonu bazal seviyenin altında olan köpeklerde elde ettikleri başarılarının, cloprostenolün uterotonik etkisine bağlı olabileceğini belirtmesi, sentetik bir prostaglandin analogu olan cloprostenolün çalışmamızda kullandığımız doğal

prostaglandine (Dinoprost tromethamine) oranla daha güçlü ve uzun etkili olmasının (6,8,9,22) iki çalışma arasındaki farkı yarattığını düşünmekteyiz.

Breitkopf ve ark.(17), aglepristone ile medikal tedavi uyguladıkları yedi köpekte progesteron konsantrasyonu ortalamasını 1. gün için $9,1 \pm 7,0$ ng/ml, 4. gün için $6,7 \pm 5,6$ ng/ml, 8. gün için $3,3 \pm 2,3$ ng/ml ve 12. gün için $2,3 \pm 1,6$ ng/ml olarak tesbit etmişlerdir.

Lemmer (78), çalışmasında aglepristone ile medikal tedavi sonucu iyileşme gördüğünü belirttiği gruplar olan; A, B ve C gruplarında ilk gün progesteron konsantrasyonunu sırasıyla 16,83 nmol/l, 19,48 nmol/l ve 2,90 nmol/l iken 21. günde yine sırasıyla 4,91 nmol/l, 4,93 nmol/l ve 0,67 nmol/l'ye düştüğünü bildirirken, iyileşme görmediğini belirttiği gruplar olan D ve E gruplarında ilk gün 17,12 nmol/l ve 1,55 nmol/l olan progesteron konsantrasyonunu 21. günde 16,36 nmol/l ve 1,05 nmol/l olarak tesbit ettiğini bildirmiştir.

Hoffmann ve ark.(19), aglepristone ile tedaviyi başarılı buldukları 25 dişi köpekte P4 konsantrasyonunun $17 \mu\text{mol/l}$ 'den $5 \mu\text{mol/l}$ 'ye düştüğünü tesbit etmişlerdir. Blendinger ve ark.(2), aglepristone ile iyileştirdikleri altı pyometralı köpeğe ait progesteron konsantrasyonu ortalamasını 1. gün için 18,3 ng/ml ve 6. gün için 6,1 ng/ml olarak bulmuşlar ve belirgin bir düşüş gözlediklerini bildirmişlerdir. Gobello ve ark.(21), aglepristone+cloprostenol ile tedaviye aldıkları pyometralı köpeklerde P4 konsantrasyonu ortalamasının deney boyunca azaldığını ve 8. gün $3,0 \pm 0,4$ ng/ml, 14. gün ise $1,4 \pm 0,4$ ng/ml olarak tesbit ettiklerini rapor etmişlerdir.

Çalışmamızda OP grubunda 1. gün P4 konsantrasyonu ortalaması $17,17 \pm 4,16$ ng/ml iken 3. gün ovariohysterectomy operasyonu sonrası 48 saatte $2,07 \pm 1,35$ ng/ml seviyesine düştü ve OP grubu ile diğer iki medikal tedavi grubu arasındaki fark önemli bulundu ($p < 0,05$). Başlangıçtaki P4 konsantrasyonunu $15,86 \pm 4,33$ ng/ml olarak bulduğumuz AP grubunda kullanılan prostaglandinin luteolitik etkisiyle (15,22,80) 14. günde hormon konsantrasyonu $1,26 \pm 0,17$ ng/ml olarak tesbit edildi ve bu düşüş

AP grubu ile OP grubu arasında istatistiki bir fark yaratmazken AL grubunda P4 konsantrasyonu düşüşünün aynı hızda olmaması nedeniyle AL grubu ile diğer iki grup arasında fark önemli bulundu ($p<0,05$). AL grubunda ise P4 konsantrasyonu başlangıçta $13,82 \pm 4,06$ ng/ml iken 7. gün $9,29 \pm 3,57$ ng/ml ve 28. gün $4,25 \pm 2,71$ ng/ml olarak tedrici bir şekilde azaldı. Gerek AL gerekse AP gruplarında P4 konsantrasyonlarında tesbit ettiğimiz düşüş diğer araştırmacıların (2,17,19,21,78) bulgularıyla uyumludur.

Blendinger ve ark.(2), aglepristone ile tedavi ettikleri pyometralı altı diş köpekte 1. günde plazma östradiol konsantrasyonu ortalamasını $5,1 \pm 7,3$ pg/ml ve 6. günde $5,0 \pm 7,5$ pg/ml olarak bulmuşlar ve altı günlük tedavi periyodu boyunca östradiol konsantrasyonlarında belirgin değişiklik olmadığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda OP grubunda 1. gün $20,56 \pm 6,91$ pg/ml olarak ölçülen östrojen konsantrasyonu ortalaması ovari hysterectomy sonrası 7. günde $2,22 \pm 1,54$ pg/ml seviyesine düşerken, AL ve AP gruplarında östradiol konsantrasyonlarında belirgin değişiklik oluşmaması Blendinger ve ark.'nın (2) bulguları ile uyumlu bulundu.

Trasch ve ark.(13), lökosit konsantrasyonunun tedavi başlamasından sonraki 21 gün içerisinde normal fizyolojik sınırlar içerisine girdiğini tesbit ederlerken, Hoffmann ve ark.(18), aglepristone ile tedaviyi başarılı buldukları çalışma grubu A'da 1. gün $20,79 \pm 2,36 \times 10^9/l$ olan lökosit konsantrasyonu ortalamasını 21. gün $11,39 \pm 1,43 \times 10^9/l$ olarak normal fizyolojik sınırlar içerisinde bulduklarını bildirmişlerdir.

Blendinger ve ark.(2), aglepristone ile tedavi sonrası pyometralı köpeklerde lökosit konsantrasyonunun 1. günden 3. güne arttığını, daha sonra ise azalarak 6. günde $19 \pm 6,8 \times 10^3/\mu l$ konsantrasyonunda normal seviyeye yakın bulduklarını, Breitkopf ve ark.(17) ise yaptıkları tedavi ile kan lökosit sayısının 1. günden 4. güne hafif bir artış gösterdiğini daha sonra düştüğünü ve 16. günde belirgin olarak düşük bulduklarını belirtmişlerdir. Gobello ve ark.(21) ise, aglepristone+cloprostenol ile tedavi ettikleri toplam 15 pyometralı köpekte 30.000 mm^3 'ün üzerinde buldukları lökosit

konsantrasyonunu, tedavinin 29. gününde 10.000 mm^3 'ün altında bulduklarını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda OP grubunda 1. gün lökosit konsantrasyonu $39,56 \pm 7,31 \times 10^3/\mu\text{l}$ iken 2. gün $70,24 \pm 9,7 \times 10^3/\mu\text{l}$ olarak bulundu. İkinci günde diğer iki grup ile karşılaştırıldığında fark yaratan bu şiddetli artışın operasyona kadar yoğun miktarda lökositlerin göç yeri olan enfekte uterusun alınmasıyla operasyon sonrası dönemde doğal olarak şekillenen nötrofili ve genellikle buna paralel olarak oluşan lökositosis (6,81) neticesinde gerçekleştiğini düşünmekteyiz. Yedinci günde AP grubu ile diğer iki grup arasında ve 14. günde AP grubu ile AL grubu arasında görülen farklılığın daha sonra iyileşmeyerek operasyona alındığı halde henüz bu günlerde grup içinde bulunan köpeklerde saptanan, normal fizyolojik sınırın çok üzerindeki lökosit konsantrasyonlarının grup ortalamasını yükseltmesinden kaynaklandığı kanaatindeyiz.

Blendinger (75), aglepristone ile yapılan pyometra tedavisinin ilk üç gününde lökosit konsantrasyonunun arttığını ve bunun birinci sebebinin; bakteriyel enfeksiyonlara karşı oluşan savaşın maksimum düzeye çıkması ve Gr (-) bakteri yıkımlanması esnasında ortaya çıkan endotoksinlerin lökositleri yükseltmesi olduğunu, ikinci sebebinin; antibiyotik ve antigestagen kombinasyonunun damar geçirgenliğinde değişikliklere neden olduğu bunun da toksinlerin endometriumdan rezorbsiyonunu kolaylaştırarak lökosit üretimini stimüle ettiğini, üçüncü sebebin; antigestagenlerin uygulanmasının progesteronun immunosupresif etkisini ortadan kaldırdığını ve mikroplara saldırı reaksiyonunun başladığını, dördüncü sebebin ise; cervixin açılması ve vulvanın yalanması ile oral yoldan enfeksiyon etkenlerinin vücuda girmesi olduğunu bildirmiştir.

Çalışmamızda gerek AL grubunda gerekse AP grubunda lökosit konsantrasyonu ortalaması diğer araştırmacılarla (2,17,75) uyumlu şekilde 1. günden 3. güne arttı, daha sonra ise her iki grupta da tedricen azalarak 21. ve 28. günlerde yapılan diğer çalışmalara (18,21,13) uyumlu olarak normal fizyolojik sınırlar içerisinde gerçekleşti.

Blendinger (75), başlangıçta lökosit konsantrasyonu artışının daha kötüye gidiş olarak yorumlanmaması gerektiğini, aksine avantaj olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda da Blendinger'e (75) uyumlu olarak bu günlerde gerek diğer hemogram parametrelerine gerekse hareketlilik, gıda alımı, su içme skorlarına baktığımızda lökosit konsantrasyonu yükselmesinin bir dezavantaj yaratmadığı tesbit edildi.

Gobello ve ark.(21), aglepristone+cloprostenol tedavisi gören pyometralı köpeklerde hemogram parametrelerinin tedavi süresince normal değerlere doğru geliştiğini bildirmişlerdir.

Hoffmann ve ark. (18) ise, aglepristone tedavisini başarılı buldukları A grubunda 1. gün eritrosit konsantrasyonu ortalamasını $6,15 \pm 1 \times 10^{12}/l$, 21.günde $6,37 \pm 0,67 \times 10^{12}/l$, 1. gün hemoglobin konsantrasyonu ortalamasını $8,68 \pm 1,65 \text{ mmol/l}$, 21. günde $9,25 \pm 1,38 \text{ mmol/l}$, 1. gün hematokrit değer ortalamasını $0,42 \pm 0,08 \text{ l/l}$, 21. günde $0,45 \pm 0,65 \text{ l/l}$, 1. gün trombosit konsantrasyonu ortalamasını $291 \times 10^9/l$, 21. günde $437,12 \times 10^9/l$ olarak tesbit etmişler ve bu parametrelerin normal seviyelerde kaldığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda bu parametrelere ait grup ortalamalarına baktığımızda gruplar arasında istatistiki olarak fark bulunmadı ve bireysel değerlendirmelerde gerek AL gerekse AP grubundaki köpeklerde bu parametrelerin tedavi boyunca normal fizyolojik sınırlar içerisinde devam ettiği ya da başlangıçta düşük bulunurken tedavi süresince normal fizyolojik sınırlar içerisine girdiği tesbit edildi.

Trasch ve ark.(13), aglepristone ile tedaviye aldıkları 52 pyometralı köpekten 31 tanesinde vücut ısısını normal bulurlarken, 21 tanesinde ise 39°C 'den yüksek bulmuşlar ve 7. güne kadar tüm bu hastalarda vücut ısısının normal fizyolojik sınırlar içerisine girdiğini tesbit etmişlerdir. Gobello ve ark.(21) ise, aglepristone+cloprostenol ile tedavi ettikleri 15 pyometralı köpekte vücut ısılarının 3. günden itibaren normalleştiğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda gruplar arasında vücut ısısı bakımından farklılık bulunmazken medikal tedavi gruplarında bulunan ve vücut ısıları başlangıçta normal fizyolojik sınırlar dışında tesbit edilen on adet hastanın yedi tanesinde 7. gündeki değerler normal fizyolojik sınırlar içerisinde gerçekleşerek araştırmacıların (13,21) bulguları ile uyumluluk gösterdi.

Breitkopf ve ark. (17), çalışmalarında aglepristone ile pyometra tedavisi uyguladıkları yedi köpekte genel kondisyon ve gıda alımını değerlendirmek için 1=kötü, 5=iyi arası skorlar vermişler, başlangıçta genel kondisyon için $2,9 \pm 0,6$ ve gıda alımı için $2,4 \pm 1,2$ olarak buldukları değerleri 8. günden itibaren $5,0 \pm 0$ olarak tesbit ettiklerini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda ise hareketlilik ve gıda alımı için elde ettiğimiz skorlar 7. günde tüm gruplarda orta ya da iyi, 28. günde ise iyi ya da çok iyi olarak değerlendirildi. Tedavi esnasında gıda alımı ve hareketlilikte gözlediğimiz bu olumlu gelişmeler Breitkopf ve ark.'nın (17) bulgularıyla uyumluluk göstermektedir. Uterustaki irinli içeriğin boşaltılmasına paralel olarak endotoksinlerin de atılmasının klinik iyileşmede etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Gobello ve ark.(21), çalışmalarında polyuria, polydipsia belirtilerinin 3. günden itibaren düzelmeye başladığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda başlangıçta polydipsia tesbit ettiğimiz dokuz köpekte 4. günden itibaren sıvı alımını normal bulmamız araştırmacıların bulgularıyla örtüşmektedir.

Blendinger ve ark.(2), aglepristone ile tedavinin başlamasından sonraki 12-48 saat içerisinde (ortalama $23,5 \pm 11,1$) kabul esnasında vulval akıntı göstermeyen altı dişi köpekten beş tanesinde prulent bir akıntı geliştiğini belirtirlerken Trasch ve ark.(13), ilk aglepristone enjeksiyonundan sonraki 24 saat içerisinde çalışmalarına aldıkları tüm köpeklerde vaginal akıntı artışının belirgin olduğunu bildirmişlerdir.

Breitkopf ve ark.(17), ilk gün servikal kapanıklık gösteren beş köpekte ilk aglepristone enjeksiyonunu takiben 12-24 saat içerisinde (ortalama $21,6 \pm 5,4$) vaginal akıntı geliştiğini ve açık pyometralı diğer iki köpekte ise akıntının 24-36 saat aralığında arttığını belirtirlerken, Gobello ve ark. (21) ise açık pyometralı 15 köpekte aglepristone+cloprostenol kullanarak yaptıkları tedavide vaginal akıntının ilk aglepristone enjeksiyonunu takiben 24-48 saat aralığında arttığını saptamışlardır. Fieni ve ark.'da (20), 15 adet kapalı servix pyometralı köpekte uyguladıkları gerek aglepristone gerekse aglepristone+cloprostenol tedavi protokollerinde aglepristone'un servixin ortalama 26 ± 13 saat içerisinde açılmasını sağladığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda tesbit edilen AL ve AP gruplarındaki kapalı servix pyometralı köpeklerde vaginal akıntının başlama süresi ortalama $31,6 \pm 3,45$ (16-48) saat iken, açık pyometralı köpeklerde 2. gün akıntı arttı. Bu tesbitlerimiz araştırmacıların (2,13,17,21) bulgularıyla paralellik gösterdi.

Dişi köpeklerde pyometranın medikal tedavisi üzerine yapılan birçok araştırmada (18,19,20,21,75,78) tedavi etkinliğini belirlemek için kullanılan en önemli muayene metodunun ultrasonografik muayene olduğu ve hastalıklı uterusun artmış çapının, normal fizyolojik sınırlar içerisinde ölçülmesi ya da uterusun ultrasonografide tesbit edilememesinin köpeklerdeki tedavi başarısını belirlediği bildirilmiştir.

Breitkopf ve ark.(17), aglepristone ile tedavi uyguladıkları yedi pyometralı köpeğin altı tanesinde uterus lumeninin 8-12. günler arasında ultrasonografi ile tesbit edilemez çapa ulaştığını, bir köpeğin uterus lumeni çapını ise 28. günde başlangıç çapına göre azalmış fakat hala normalin üzerinde (15 mm) bulduklarını bildirmişlerdir. Hoffmann ve ark.(19), ise aglepristone tedavisini başarılı buldukları pyometralı köpeklerde artan vaginal akıntının uterus lumeninin 21 günlük tedavi periyodu esnasında tesbit edilemez konuma gelmesini sağladığını tesbit etmişlerdir. Gobello ve ark.'da (21), aglepristone+cloprostenol ile tedavi ettikleri pyometralı köpeklerde uterus lumeninin 15. ya da 29. günlerde total uterus çapının normal fizyolojik sınırlar içerisine girdiğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda 14. günde uterus çapı ortalaması AL grubunda $9,84 \pm 2,50$ mm ve AP grubunda $14,48 \pm 2,42$ mm olarak ölçüldü. AP grubunda ortalamanın yüksek çıkmasının nedeninin 14. günde uterus çapının azalmadığı tesbit edilen AP8 (32 mm) ve AP 9 (26,2 mm) kodlu hastalar olduğu düşünülmektedir. Bu hastalar için ancak bu günden sonra medikal tedavi başarısızlığı ve operasyon kararı alınarak elde edilen verileri grup ortalamasını saptırmaması için kullanılmadı. Çalışmamızda medikal tedaviyi başarılı bulduğumuz tüm hastalarda 21. ve 28. günlerde normal fizyolojik sınırlar içerisinde bulunan uterus çapı diğer araştırmacılarla (17,19,21) uyumluluk gösterdi.

Blendinger ve ark. (2), yaptıkları araştırmada pyometralı yüz köpeği kliniklerine geldikleri ilk gün olarak kabul edilen 1. gündeki plazma östrojen ve progesteron hormon konsantrasyonlarına bakarak dört farklı siklus dönemine ayırmışlar, buna göre altmış tanesinin (%60) diöstrusta (Grup I), yirmi tanesinin (%20) anöstrus ya da çok geç diöstrusta (Grup II), 16 tanesinin (%16) geç proöstrusta ya da ovarian bozukluğa sahip (Grup III), dört tanesinin ise proöstrusta (Grup IV) olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızdaki otuz adet pyometralı köpeği aynı kriterlerle incelediğimizde %63,33'ünün Grup I, %19,99'unun Grup II, %13,33'ünün Grup III, %3,33'ünün Grup IV içerisinde olduğunu tesbit ettik. Elde ettiğimiz bulgular Blendinger ve ark.'nın (2) bildirdikleri pyometranın en sık diöstrusta olmakla birlikte seksüel siklusun her safhasında görülebildiği tezini destekler nitelikte oldu.

Akbaş (74), çalışmasında aglepristone enjeksiyonu sonucu 13 köpekten 11 tanesinde (%84,61) herhangi bir reaksiyon görülmezken, iki tanesinde (%15,39) çapı 2 cm kadar olan inflammasyon şekillendiğini bildirirken, Hoffmann ve ark (19)'da aglepristone enjeksiyonu sonucu 31 köpekten üç tanesinde lokal reaksiyon saptadıklarını belirtmişlerdir.

Çalışmamızdaki AL ve AP gruplarında bulunan yirmi adet köpeğin beş tanesinde çapı 2-3 cm olan lokal yangısal reaksiyonların görülmesi ve bunun dışında

aglepristone enjeksiyonuna bağlı sistemik yan etkilerin görülmemesi araştırıcıların (19,74) bulgularıyla örtüşmektedir.

Prostaglandin enjeksiyonu sonrası gördüğümüz yan etkiler Fieni ve ark.'nın (20) bulgularıyla, bu yan etkilerin azaltılması ya da ortadan kaldırılması yönünde uyguladığımız tedavi ve sonuçları ise Tek ve ark.'nın (64)'nın bulguları ile uyumlu bulundu.

Trasch ve ark.(13), pyometra tedavisi sonrasında 3 ay boyunca gözlemledikleri 41 köpekten dört tanesinde (%9,8) nüks görülürken, 1 yıl boyunca gözlemleyebildikleri 37 köpekten yedi tanesinde (%18,9) nüks tesbit ettiklerini, 37 köpekten 22 tanesinde tedavi sonrası östrusun beklenen zamanda görülürken, yedi tanesinde erken ve sekiz tanesinde ise geç gerçekleştiğini, çiftleştirilen altı köpekten beş tanesinden de sağlıklı yavrular alındığını bildirmişlerdir.

Breitkopf ve ark.(17) ise pyometra tedavisi sonrası gözledikleri altı köpeğin ortalama $8,8 \pm 4,1$ hafta sonra tekrar östrusa girdiklerini, çiftleştirilen iki köpekten sağlıklı yavrular alınırken  iftleştirilmeyen dört köpekte pyometranın tekrarının oluşmadığını belirtmişlerdir.

Gobello ve ark. (21) aglepristone+cloprostenol tedavisi sonrası iyileşen pyometralı 15 köpeğin sonraki kızgınlıklarındaki nüks oranını %20 olarak tesbit ettiklerini ve çiftleştirilen bir köpekten ise sağlıklı yavrular aldıklarını rapor etmişlerdir.

Çalışmamızdaki uzun dönemli değerlendirme yapabildiğimiz yedi köpekten bir tanesinde (%14,3) nüks görülmesi, nüks görülmeyen altı köpekten    tanesinde tedavi sonrası ilk östrusun erken şekillenmesi ve çiftleştirilen iki köpekten de sağlıklı yavrular alınması ile elde ettiğimiz bulgular diğer araştırıcıların (13,17,21) tesbitlerine uyumluluk gösterdi.

Araştırmacılar (70,71,73), hipotalamustan prolaktin sentez ve salınımı üzerine progesteronun inhibitör etkisi olduğunu, hipotalamustaki progesteron reseptörlerine bağlanan aglepristone'un progesteron konsantrasyonunda ani bir düşüşe benzer etki gösterdiğini ve prolaktin salımına neden olduğunu, ayrıca ilacın hipotalamus düzeyinde progesteron reseptörlerine bağlanmasının progesteronun negatif feedback etkisini ortadan kaldırarak, GnRH, FSH ve LH salınımına ve erken follikül olgunlaşmasına neden olabileceğini bildirmişlerdir.

Fieni ve ark.(73) ise uterus düzeyinde aglepristone'un progesteronun biyolojik etkilerini önleyerek myometriumu endojen prostaglandinlerin etkisine duyarlı hale getirdiği ve oksitosin etkisine izin vererek uterus kontraksiyonlarını stimüle ettiğini tesbit etmişlerdir.

Çalışmamızda aglepristone ile pyometra tedavisinde cervixin açılması ve uterus içeriğinin boşaltımını sağlayabilmemiz, bu hayvanlarda tedavi periyodu boyunca progesteron konsantrasyonunun azalması ve iyileşen hayvanlardan bir kısmının östrusa erken girmeleri araştırmacıların (7,71,73) tesbitlerini doğrular niteliktedir.

Sonuç olarak; orta yaş üzerindeki dişi köpeklerde seksüel siklusun her fazında ancak sıklıkla diöstrusta görüldüğünü tesbit ettiğimiz CEH-Pyometra kompleksin tedavisinde ovariohysterectomy operasyonu, anestezi riskinin minimize edildiği takdirde radikal ve etkili bir çözüm seçeneği olma başarısını hala korumaktadır. Bununla beraber, genel bir değerlendirme ile iyileşme oranları, uterus çapının azalma oranları ve genel durum üzerine etkileri bakımından aralarında anlamlı bir farklılık bulamadığımız aglepristone ya da aglepristone + PGF_{2α} ile yapılan medikal tedavilerin, plazma progesteron konsantrasyonu 2 ng/ml'nin üzerinde olan ve ovarium kisti bulunmayan diöstrustaki köpeklerde belirli periyotlarda genel, jinekolojik, hematolojik ve ultrasonografik muayene metotları eşliğinde yürütüldüğü takdirde güvenli bir alternatif oluşturduğu, hastaları genel durum ve kan parametrelerindeki olumlu gelişmelerle birlikte iyileşmeye sevk ettiği saptandı. Çalışmamızdaki medikal tedavi ile uterus çapının 1. günden 7. güne ve 1. günden 14. güne azalma oranlarının vakanın

iyileşme olasılığı hakkında önemli fikir verdiği, elde edilen bu fikir ya da medikal tedavi sayesinde riskin azaltıldığı dönemde de tedavi stratejisinin tekrar değerlendirilerek operasyon ya da medikal tedavinin devamı şeklinde alınacak kararlarla hastanın yaşam şansının arttırılabileceği kanaatine varıldı.

8. KAYNAKLAR

1. Kırşan İ. Köpeklerde pyometra. KHVHD. Temmuz 2004 : 16-20.
2. Blendinger K, Bostedt H, Hoffmann B. Hormonal state and effects of the use of an antiprogesterin in bitches with pyometra. J Reprod Fertil. 1997 ; **51**(suppl) : 317-325.
3. Dinç DA. Karnivorlarda infertilite. İn: Alaçam E.(ed). Evcil hayvanlarda doğum ve infertilite.1. Baskı, Medisan, Ankara, 1997 : 319-344.
4. Nolte I, Volpert A, Brunckhorst D. Entstehung, diagnose, therapie und komplikationen des endometritis-pyometra-komplexes bei der hündin. Kleintierpraxis. 1990 ; **35** (11) : 589-602.
5. Lein DH. Infertility and reproductive diseases in bitches and queens. İn: Roberts SJ (ed). Veterinary obstetrics and genital disease (Theriogenology). Author Woodstock, Vermont. 1991: 735-740.
6. Nelson RW, Feldman EC. Pyometra in the bitch. İn: Morrow DA(ed). Current therapy in theriogenology 2. WB. Saunders Co., Philadelphia, 1986 : 484-489.
7. Harvey M. Conditions of the non-pregnant female. İn: Simpson GM, England GCW, Harvey M. (eds). Manuel of small animal reproduction and neonatology. BSAVA, UK, 1998 : 34-50.
8. Feldman EC, Nelson RW. Canine and feline endocrinology and reproduction. WB. Saunders Co., Philadelphia, 1987 : 446-454.

9. England G. Infertility in the bitch and queen. In: Noakes DE, Parkinson TJ, England GCW. (eds). *Arthur's veterinary reproduction and obstetrics*. WB. Saunders Harcourt Pub. Lim. 2001 : 650-655.

10. Noakes DE, Dhaliwal GK, England GCW. Cystic endometrial hyperplasia-pyometra in dogs : a review of the causes and pathogenesis. *J Reprod Fertil*. 2001 ; **57**(suppl) : 395-406.

11. Wheaton LG, Johnson AL, Parker AJ, Kneller SK. Results and complications of surgical treatment of pyometra : a review of 80 cases. *J Am Anim Hos Assoc*. 1989 ; **25**(5) : 563-568.

12. Borresen B. Pyometra in the dog. A pathophysiological investigation. *Nord Vet Med*. 1975 ; **27** : 508-517.

13. Trasch K, Wehrend A, Bostedt H. Follow up examinations of bitches after conservative treatment of pyometra with the antigestagen aglepristone. *J Vet Med A*. 2003 ; **50** : 375-379.

14. Fieni F, Bruyas JF, Tainturier D. The use of anti-progestins in the control of reproduction. In: *Third EVSSAR European Congress*. Liege, May 2002 : 46-47.

15. England GCW. Pharmacological control of reproduction in the dog and bith. In: Simpson GM, England GCW, Harvey M. (eds). *Manuel of small animal reproduction and neonatology*. BSAVA, UK, 1998 : 197-218.

16. Nelson RW, Feldman EC, Stabenfeldt GH. Treatment of canine pyometra and endometritis with prostaglandin F_{2α}. *JAVMA*. 1982 ; **181**(9) : 899-903.

17. Breitkopf M, Hoffmann B, Bostedt H. Treatment of pyometra (cystic endometrial hyperplasia) in bitches with an antiprogesterin. J Reprod Fertil. 1997 ; **51**(suppl) : 327-331.
18. Hoffmann B, Lemmer W, Bostedt H, Failing K. Application of the antiprogesterin aglepristone for conservative treatment of pyometra in the dog. Tierarztl Prax. 2000 ; **28**(5) : 323-329.
19. Hoffmann B, Lemmer W, Fieni F, Forsberg CL, Verstegen J. Effects of the treatment with aglepristone on the development of pyometra in the bitch : observations of multicentre study. EVSSAR Newsletter. Dec 2001 (4) (abs) : 13.
20. Fieni F, Bruyas JF, Tainturier D, Battut I. Clinical use of antiprogesterins in the treatment of metritis-pyometra in the bitch. EVSSAR Newsletter. Dec 2001 (4) (abs) : 13-14.
21. Gobello C, Castex G, Klima L, Rodriguez R, Corrada Y. A study of two protocols combining aglepristone and cloprostenol to treat open cervix pyometra in the bitch. Theriogenology. 2003 ; **60** : 901-908.
22. Lein DH. Prostaglandins in small animal reproduction. İn: Morrow DA (ed). Current therapy in theriogenology 2. WB. Saunders Co., Philadelphia, 1986 : 481-483.
23. Eren N. Kedilerde istenmeyen gebeliklerin sona erdirilmesinde aglepristone (RU 534) kullanımı. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İ.Ü. Vet. Fak. Doğum ve Jinekoloji Anabilimdalı. Doktora tezi, İstanbul, 2003.
24. Dursun N. Organa genitalia feminina. İn: Veteriner Anatomi II. Medisan yayınevi, Ankara, 1994 : 161-178.

25. Roberts SJ. Female genital anatomy and embryology. İn: Roberts SJ (ed). Veterinary obstetrics and genital disease (Theriogenology). Author Woodstock, Vermont. 1991 : 3-13.
26. Nett TM. Olson PNS. Reproductive physiology of dogs and cats. İn: Ettinger SJ (ed). Textbook of veterinary internal medicine. WB. Saunders Co., Philadelphia, 1983 : 1698-1710.
27. Knecht CD, Archibald J. Female genital system. İn: Archibald J (ed). Canine and feline surgery. American Veterinary Pub., California, 1984 : 249-290.
28. Artan ME. Histoloji. İ.Ü. Veteriner Fakültesi Yayınları, İstanbul, 1988 : 377-394.
29. Feldman EC, Nelson RW. Canine and feline endocrinology and reproduction. WB. Saunders Co., Philadelphia, 1987 : 399-413.
30. Kırşan İ. Köpek ve kedilerde jinekolojik endokrinoloji. İn: Veteriner jinekolojik endokrinoloji. İ.Ü. Veteriner Fakültesi Yayını., İstanbul, 1999 : 76-94.
31. Kalkan C, Horoz H. Pubertas ve seksüel sikluslar. İn: Alaçam E.(ed). Evcil hayvanlarda doğum ve infertilite.1. Baskı, Medisan, Ankara, 1997 : 13-30.
32. Yılmaz B. Hormonlar ve üreme fizyolojisi. Feryal matbaacılık, Ankara, 1999 : 458-460.
33. Olson PN, Nett TM. Reproductive endocrinology and physiology of the bitch. İn: Morrow DA (ed). Current therapy in theriogenology 2. WB. Saunders Co., Philadelphia, 1986 : 453-456.

34. Lein DH. Infertility and reproductive diseases in bitches and queens. İn: Roberts SJ. (ed). Veterinary obstetrics and genital disease (Theriogenology). Author Woodstock, Vermont. 1991 : 675-683.

35. Jeffcoate I. Physiology and endocrinology of the bitch. İn: Simpson GM, England GCW, Harvey M. (eds). Manuel of small animal reproduction and neonatology. BSAVA, UK, 1998 : 1-9.

36. Yılmaz B. Hormonlar ve üreme fizyolojisi. Feryal matbaacılık, Ankara, 1999 : 20-21.

37. Dow C . The cystic hyperplasia-pyometra complex in the bitch. Vet Rec. 1957 ; **69** : 1409-1414.

38. Rieck GW. Studien zur pathologischen, histologie, pathogenese und atiologie des pyometra-endometritis komplexes der hündin, I. Die klinische anatomie und histologic der pyometra. Zbl Vet Med. 1959; **6** : 313-339.

39. Berchthold M. Gynakologie. İn: Freudiger U, Grünbaum EG, Schimke E.(eds). Klinik der hundekrankheiten. Verlag Gustav Fischer, Jena, 1986.

40. Arnold S. Pyometra-endometritis-komplex. İn: Niemand HG, Suter PF.(eds). Praktikum der hundeklinik. Verlag Paul Parey, Berlin, 1989.

41. Bosschere HD, Ducatelle R, Vermeirsch H, Broeck VD, Coryun M. Cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in the bitch : should the two entities be disconnected. Theriogenology. 2001; **55** : 1509-1519.

42. Arnold S. Pyometra-endometritis komplex. In: Niemand HG, Suter PF.(eds). Praktikum der hundeklinik 8.Aufl. Paul Parey, Berlin-Hamburg, 1994 : 632-635.

43. Sevelius E, Tidholm A, Tolling KT. Pyometra in the dog. J Am Anim Hos Assoc. 1990 ; **26** : 33-38.

44. Borresen B. Pyometra in the dog II. A pathophysiological investigation. Nord Vet Med. 1979 ; **31** : 251-257.

45. Bowen RA, Olson PN, Behrent MD, Wheeler SL, Husted PW, Nett TM. Efficacy and toxicity of estrogens commonly used to terminate canine pregnancy. J Am Vet Med Assoc. 1985 ; **186** : 783-788.

46. Dhaliwal GK, England GCW, Noakes DE. The influence of exogenous steroid hormones on steroid receptors, uterine histological structure and the bacterial flora of the normal bitch. Anim Rep Sci. 1999 ; **56** : 259-277.

47. Ververidis HN, Boscios CM, Stefanakis A, Saratsis P, Stamou AI, Krambovitis E. Serum estradiol 17 β , progesterone and respective uterine cytosol receptor concentrations in bitches with spontaneous pyometra. Theriogenology. 2004 : 1-10.

48. Dow C. Experimental reproduction of cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in the bitch. Journal of Pathology and Bacteriology. 1959 ; **78** : 267-279.

49. Teunissen GHB. The development of endometritis in the dog and the effects of oestradiol and progesterone on the uterus. Acta Endocrinologica. 1952 ; **9** : 407-420.

50. Cock DH, Vermeirsch H, Ducatelle R, Schepper J. Immunohistochemical analysis of estrogen receptors in cystic-endometritis-pyometra complex in the bitch. *Theriogenology*. 1997 ; **48** : 1035-1047.
51. Rieck GW. Studien zur pathologischen, histologie, pathogenese und atiologie des pyometra-endometritis komplexes der hündin, IV. Die Atiologie. *Zbl Vet Med*. 1959 ; **6** : 575.
52. Doğaneli MZ, Aydın N, Alaçam E. Koyunlarda östrus siklusunun çeşitli dönemlerinde uterusun enfeksiyonlara karşı koyma gücü üzerinde araştırma. *Ankara Üniversitesi Dergisi, A.Ü. Basımevi, Ankara* , 1979 ; **25**(4) : 674-685.
53. Vandeplasse M, Coryn M, Schepper J. Pyometra in the bitch: cytological, bacterial,histological and endocrinological characteristics. *Vlaams Diergeneesk Tijdschr* 1991 ; **60** : 207-211.
54. Fernandes PA, Bowen RA, Sawyer HR, Nett TM, Gorell TA. Concentration of receptors for estradiol and progesterone in canine endometium during estrus and diestrus. *Am Jour Vet Res*. 1988 ; **50**(1) : 64-67.
55. Vermeirsch H, Simoens P, Hellemans A, Coryn M, Lauwers H. Immunohystochemical detection of progesterone receptors in the canine uterus and their relation to sex steroid hormone levels. *Theriogenology*. 2000 ; **53** : 773-788.
56. Vermeirsch H, Simoens P, Lauwers H, Coryn M. Immunohystochemical detection of estrogen receptors in the canine uterus and their relation to sex steroid hormone levels. *Theriogenology*. 1999 ; **51** : 729-743.

57. Dhaliwal GK, England GCW, Noakes DE. Oestrogen and progesterone receptors in the uterine wall of bitches with cystic endometrial hyperplasia pyometra. The Veterinary Record. Oct.1999 : 455-457.

58. Bosschere HD, Ducatelle R, Vermeirsch H, Simoens P, Coryn M. Estrogen and progesterone receptor expression in cystic endometrial hyperplasia and pyometra in the bitch. Anim Rep Sci. 2002 ; **70** : 251-259.

59. Dhaliwal GK. The pathogenesis of cystic endometrial hyperplasia (pyometra) in the bitch with particular reference in the role of steroid receptors. Univercity of London, Phd Thesis, 1997.

60. Nomura K, Kawata Y, Shimada Y. Experimental production of canine pyometra by inoculation with E.coli into the uterus with special reference to no cervical ligation. Journal of the Japanese Veterinary Medical Association. 1988 ; **41** : 17-21.

61. Schepper J, Stock J, Capiau E. Anemia and leucocytosis in one hundred and twelve dogs with pyometra. J Small Anim Pract. 1987 ; **28** : 137-145.

62. Nak D, Mısıroğlu D, Nak Y, Kuzugüden F, Keskin A. Köpeklerde pyometranın tanısında laboratuar, ultrasonografi ve vajinal sitoloji bulgularının karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi üzerine çalışmalar. Uludağ Üniv. Vet. Fak. Dergisi. 2001 ; **20**(1-2) :1-7.

63. Faldyna M, Laznicka A, Toman M. İmmunosupression in bitches with pyometra. Journal of Small Animal Practice. 2001 ; **42** : 5-10.

64. Tek Ç, Kılıçarslan MR, Şenünver A. Köpeklerde $\text{PGF}_{2\alpha}$ uygulamalarında (cloprostenol) yan etkilerin atropin+trimetobenzamid HCl kombinasyonu ile ortadan kaldırılması üzerine çalışmalar. Bülten Dif .Şubat 1999 ; **12** : 7-9.
65. Henderson RT. Prostaglandin therapeutics in the bitch and queen. Australian Veterinary Journal. 1984 ; **61**(10) : 317-319.
66. Romagnoli SE, Camillo F, Novellini S, Johnston SD, Cela M. Luteolytic effects of $\text{PGF}_{2\alpha}$ on day 8 to 19 corpora lutea in the bitch. Theriogenology. 1996 ; **45**(2) : 397-403.
67. Gilbert RO, Nöthling JO, Oettle E. A retrospective study of 40 cases of canine pyometra metritis treated with $\text{PGF}_{2\alpha}$ and broad spectrum antibacterial drugs. J Reprod Fertil. 1989 ; **39**(suppl) : 225-229.
68. Fieni F, Bruyas JF, Battut I , Tainturier D. Clinical use of antiprogestins in the bitch. İn: Concannon PW, England G, Verstegen J.(eds). Recent advances in small animal reproduction. International Veterinary Information Service, Ithaca, New York, 2001 ; A1219.0101.
69. Hoffmann B, Schuler G. Receptor blockers-general aspects with respect to their use in domestic animal reproduction. Anim Rep Sci. 2000 ; **60-61** : 295-312.
70. Galac S, Kooistra HS, Butinar J, Bevers MM, Dieleman SJ, Vourhout G, Okkens AC. Termination of mid-gestation pregnancy in bitches with aglepristone, a progesterone receptor antagonist. Theriogenology. 2000 ; **53** : 941-950.

71. Fieni F, Martal J, Marnet PG, Siliart B, Bernard F, Riou M, Bruyas JF, Tainturier D. Hormonal variation in bitches after early or mid-pregnancy termination with aglepristone (RU534). J Reprod Fertil. 2001 ; 57(suppl) : 243-248.
72. Fieni F, Merot J, Lefay MP, Tainturier D, Bruyas JF. Mid-pregnancy termination in bitches with an antiprogesterin : aglepristone (RU534) (abst) İn: Advances in dogs, cat and exotic carnivore reproduction book of abstracts. Oslo, Norway, 29 June-1 July, 2000 : 111.
73. Fieni F, Marnet PG, Marta J, Siliart B, Touzeau N, Bruyas JF, Taunturier D. Comparison of two protocols with a progesterone antagonist aglepristone (RU534) to induce parturition in bitches. J Reprod Fertil. 2001 ; 57(suppl) : 237-242.
74. Akbaş M. Progestreron reseptör antagonistlerinden biri olan aglepristone (RU534) ile köpeklerde erken dönem gebeliklerin sona erdirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İ.Ü. Vet. Fak. Doğum ve Jinekoloji Anabilimdalı. Doktora Tezi, İstanbul, 2004.
75. Blendinger K. Untersuchungen zum hormonellen status von hündinnen mit pyometra und effekte einer antigestagen anwendung auf den krankheitsverlauf und die uterusmorphologie. Diss Med Vet. Giessen, 1995.
76. Kırşan İ. Köpeklerde genital organların ultrasonografik muayenesi. I. Türk Veteriner Jinekoloji Kongresi, Konya, 2003 : 49-55.
77. Şenünver A, Horoz H, Kılıçarşlan MR. 1985-1988 yılları arasında fakültemiz doğum kliniğine getirilen köpek ve kedilerdeki pyometra olguları. İst Üniv Vet Fak Derg. 1990 ; 16(2) : 41-46.

78. Lemmer W. Untersuchungen zur konservativen pyometrabehandlung der hündin mittels eines antigestagens im rahmen einer offenen klinischen studie. Diss Med Vet. Giessen, 1999.

79. Gürbulak K, Pancarcı ŞM, Ekici H, Konuk C, Kırşan İ, Uçmak M, Toydemir S. Use of aglepristone and aglepristone+intrauterine antibiotic for the treatment of pyometra in bitches. Acta Veterinaria Hungarica. 2005 ; 53(2) : 249-255.

80. Renton J.P, Boyd JS, Harvey M.J.A. Observations on the treatment and diagnosis of open pyometra in the bitch. J Reprod Fertil. 1993 ; 47(suppl) : 465-469.

81.Turgut K. Veteriner klinik laboratuvar teşhis. Bahçıvanlar Basım Sanayi A.Ş., 2000 : 95-98.

ETİK KURUL KARARI

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ VETERİNER FAKÜLTESİ ETİK KURULU

Karar No: 54

26. 11. 2002

İlgi: İ. Ü. Veteriner Fakültesi Dekanlığının 3-5597 sayı ve 26. 11.2002 tarihli yazısı.

Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Araş.Gör. Melih UÇMAK'ın sorumluluğunu üstlendiği "Köpeklerde Endometrial Kistik Hiperplazi-Pyometra Kompleks'in Medikal Tedavisinde Farklı Yöntemlerin Etkinliğinin Karşılaştırılması"başlıklı araştırma projesi, kurumumuz tarafından incelenmiş ve "Etik Kurul İlkelerine Uygun Bulunmuştur".


Prof. Dr. Müfit TOPARLAK
Başkan


Prof. Dr. Kemal AK
Başkan Yardımcısı


Doç. Dr. Recep KAHRAMAN
Üye


Doç. Dr. H. Hakan BOZKURT
Üye


Yard. Doç. Dr. Dr. Altan ARMUTAK
Raportör

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	MELİH	Soyadı	UÇMAK
Doğum Yeri	KARLSRUHE/ALMANYA	Doğum Tarihi	08/04/1975
Uyruğu	T.C		
Tel	4737070-17324	Email	dr_veterinarian@yahoo.com

Eğitimi

Eğitim Düzeyi	Lise / Fakülte, Üniversite	Mezuniyet Yılı
Doktora	İ.Ü. VETERİNER FAKÜLTESİ	----
Yüksek Lisans		
Fakülte/Yük.Okul	İ.Ü. VETERİNER FAKÜLTESİ	1999
Lise	KOCAELİ ANADOLU LİSESİ	1993

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1. ARAŞ. GÖR.	İ.Ü.VETERİNER FAKÜLTESİ	5
2.		-
3.		-

Yabancı Dilleri

	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	İYİ	İYİ	İYİ
Almanca	-	-	-
Fransızca	-	-	-

Çok iyi, iyi, orta, zayıf, - olarak değerlendirin

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
WORD	İYİ
EXCEL-POWER POINT	ORTA

Yayınları/Tebliğleri/Sertifika/Ödülleri

YAYINLAR

1- Clininal evaluation of the complications found in bitches after total bilateral mastectomy operations. Kırsan I., Ucmak M., Apaydın S. Medycyna Weterynaryjna 2005, 61 (5)

2- Use of aglepristone and aglepristone+intrauterine antibiotic for the treatment of pyometra in bitches. K.Gürbulak., Ş.M.Pancarcı., H.Ekici., C.Konuk., İ.Kırşan., M.Uçmak and S. Toydemir. Acta Veterinaria Hungarica 53(2),pp.249-255 (2005).

TEBLİĞLER

1-Ovarian Remnant Syndrome in a rottweiler bitch-KIRSAN İ, SONTAS H, UCMAK M. European Veterinary Society of Small Animal Reproduction-Dublin,Eylül 2003

2-Köpeklerde pyometra tedavisinde aglepristone ve aglepristone+intrauterin antibiyotik kullanılması. K.Gürbulak., Ş.M.Pancarcı., H.Ekici., C.Konuk., İ.Kırşan., M.Uçmak.

3.Ulusal Reprodüksiyon ve Sun'i Tohumlama Kongresi (Tebliğ)

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Kitap, müzik.