



Burak Fatih YÜKSEL^{1, a}
Hamit YILDIZ^{1, b}
Hatice ERÖKSÜZ^{2, c}
Öznur YILMAZ^{3, d}

¹ Fırat Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Doğum ve Jinekoloji Ana
Bilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

² Fırat Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Patoloji Ana Bilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

³ Siirt Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Doğum ve Jinekoloji Ana
Bilim Dalı,
Siirt, TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0002-7256-9189

^b ORCID: 0000-0003-3655-0197

^c ORCID: 0000-0002-8407-5792

^d ORCID: 0000-0003-0424-9471

Geliş Tarihi : 31.10.2022
Kabul Tarihi : 01.12.2022

Yazışma Adresi Correspondence

Burak Fatih YÜKSEL
Fırat Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Doğum ve Jinekoloji Ana
Bilim Dalı

Elazığ – TÜRKİYE

bfyuksel@firat.edu.tr

Kistik Endometriyal Hiperplazi Piyometra Kompleksli Bir Köpekte Kloprostamol ve Aglepristonla Tedaviye Yaklaşım

Olguyu, Fırat Üniversitesi Hayvan Hastanesi Doğum ve Jinekoloji Kliniğine getirilen ve üç gündür devam eden iştahsızlık, sancı, ateş ve bir miktar akıntı şikayeti bulunan 6 yaşlı Boston Terrier ırkı bir köpek oluşturmuştur. Klinik muayeneler sonucunda kistik endometriyal hiperplazi-piyometra kompleks (CEH-P) teşhisi konuldu. Tedavi protokolünde kloprostamol (1., 3., 5. ve 7. gün), Potasyum penisilin G + Prokain penisilin G (7 gün) ve sıvı elektrolit tedavisi uygulamaları yapıldı. Sekizinci günde hematolojik değerlerin normal aralığa düşmemesi nedeniyle aglepristone 1. 3. 7. ve 14. gün, kloprostamol (1., 5. ve 8. gün), seftriakson disodyum (10 gün) ve sıvı elektrolit üçlü tedavi protokolü uygulandı. Bu protokolle birlikte gelen akıntı miktarının arttığı ve uterus içeriğinde azalma meydana geldi. Tedavi protokollerinin sonrası yavru alınması düşünülmeyen ve yaşına bağlı oluşabilecek nüksü önlemek amacıyla ovariyohisterektomi operasyonu uygulandı. Uterusun patolojisinde, makroskopik olarak, uterus seröz yüzeyi diffuz hiperemik, ödemli olup, mukozanın 0.5 cm'ye varabilen diffuz nodüler kistik bölge ve hemorajik alanlara sahip olduğu belirlendi. Mikroskopik bulgularda, endometrium epiteli hiperplastik proliferasyonlar göstermekteydi. Ayrıca endometrial bezlerde kistik dilatasyonla bez epitelinde hiperplazi dikkati çekerken, bazı bez lumenleri mononükleer hücre ve nötrofil lökositlerle doluydu. Bazı alanlarda infiltrat olan hücreler miyometriuma kadar ulaşmaktaydı. Genel mikroskopik lezyon belirgin kistik dilatasyon şeklinde tanımlandı. Sonuç olarak; prostaglandin analogunun tek başına yeterli düzeyde tedavi sağlamadığı, antiprogesteronla kombine kullanımında CEH-P tedavisinde daha başarılı olduğu görüşüne varıldı.

Anahtar Kelimeler: Piyometra, köpek, aglepristone, kloprostamol

A Treatment Approach with Cloprostamol and Aglepriston to a Dog with Cystic Endometrial Hyperplasia-Pyometra Complex

The case is about by a 6-year-old Boston terrier breed dog brought to the Animal Hospital Obstetrics and Gynecology clinic of Fırat University. Clinical complaints including loss of appetite, pain, fever and some discharge for three days were reported. As a result of clinical examinations, a diagnosis of cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex (CEH-P) was made. In the treatment protocol, cloprostamol (1st, 3rd, 5th and 7th days), Potassium penicillin G + Procaine penicillin G (7 days), and fluid therapy were administered. Since hematological values did not decrease to within the normal range on the eighth day. Aglepristone (1st, 3rd, 7th and 14th days), cloprostamol (1st, 5th and 8th days), with ceftriaxone disodium (10 days) and liquid electrolyte triple therapy protocol was applied. With this protocol, the amount of discharge increased and the uterine content decreased. After the treatment protocols, ovariyo-hysterectomy operation was performed in order to prevent relapse that may occur due to age and due to nonconsideration to have puppies. In the pathology of the uterus, macroscopically, the uterine serous surface was diffusely hyperemic and edematous, and the mucosa had diffuse nodular cystic areas and hemorrhagic areas up to 0.5 cm. In microscopic findings, the endometrial epithelium showed hyperplastic proliferations. In addition, while cystic dilatation in the endometrial glands and hyperplasia in the gland epithelium were noted, some gland lumens were filled with mononuclear cells and neutrophil leukocytes. In some areas, infiltrating cells reached the myometrium. The overall microscopic lesion was defined as prominent cystic dilatation. As a result, it was concluded that the prostaglandin analogue alone does not provide adequate treatment, and its combined use with antiprogesteron is more successful in the treatment of CEH-P.

Key Words: Pyometra, dog, aglepristone, cloprostamol

Giriş

Kistik endometriyal hiperplazi piyometra kompleks (CEH-P) ovariyo-histerektomi yapılmamış yetişkin köpeklerin uterusunda enfeksiyöz eksudat birikiminin olduğu, çeşitli klinik ve patolojik bulgularla seyreden, genital sistemin yaygın progesterona bağımlı bir hastalığıdır (1-3). Hastalık, uzun süren progesteron etkisine bağlı olarak, uterusun endometriumundaki bezlerinin anormal artışı sonucunda çeşitli klinik belirtiler ve patolojik değişikliklerle kendini göstermektedir (1). Bu hastalık aynı zamanda piyometritis, kataral endometritis, purulent endometritis, kronik kistik endometritis ve kronik purulent endometritis gibi isimlerle de adlandırılmaktadır (4, 5). Hastalığa 6 yaş ve üzeri köpeklerin daha çok duyarlı olduğu bildirilmektedir (6). Köpeklerde CEH-P'nin etiolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Genellikle, östrüs evresinde serviks açık olmasıyla beraber ortaya çıkan, kommensal vajinal bakterilerle bir kontaminasyonun oluşturduğu

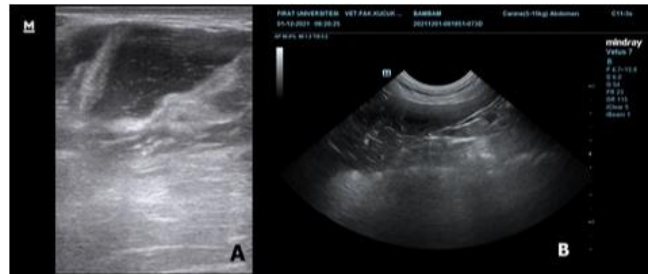
kistik endometriyal hiperplazi veya patolojik değişikliğe uğramış anormal bir uterus olduğu düşünülmektedir (7-9). Üropatojenik mikroorganizmalarla aktif bir yangı ve östrüs siklusunun diöstrüs fazında progesteron hakimiyetine bağlı uterusda eksudat birikimi mevcuttur (10, 11). Bazı vakalarda üremenin denetlenmesi amacıyla steroid hormonlarının kullanımına bağlı olarak da piyometranın ortaya çıktığı belirtilmektedir (12). Uterusun bakteriyel kontaminasyonu piyometrada en sık izole edilen bakteri tipi *E. coli*'dir (%60-74). Diğer izole edilen bakteriler *staphylococci*, *streptococci*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* ve *Salmonella spp.*'dir (13). Piyometralı köpeklerde genital sistemle ve sistemik hastalıkla ilişkili çeşitli klinik belirtiler mevcuttur. Uterus enfeksiyonunun ciddi bir sonucu oluşan endotoksemi, sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna (SIRS) veya sepsise ilerlemesine sebep olabilmektedir. Bu duruma bağlı olarak hastalık tıbbi acil bir durum olarak kabul edilmektedir (14). Piyometra; anamnezle birlikte ultrasonografi, radyografi, tam kan bulguları, kan biyokimyası, vajinoskopi, vajinal sitoloji gibi muayene ve değerlendirmelerle teşhis edilebilmekle beraber hastalığın ilk dönemlerinde klinik bulgular şiddetli olmadığı için teşhiste geç kalınabilmektedir (15). Tedavi amacıyla prostaglandinler (PG) ya da antiprogesterinler etkili olduğu kanıtlanmıştır (16-20). Prostaglandinler miyometriyal kasılmaları ve servikal gevşemeyi artırır. Diöstrusun 5. gününden sonra serum Progesteron (P4) konsantrasyonlarını azaltarak luteolitik bir etkiye sahip olabilir (21). Kloprostenol sodyum, luteolitik etkiye ve güçlü uterotonik aktiviteye sahip sentetik bir PGF_{2α} analogudur (20 - 22). Antiprogesterinler, uterustaki P4 reseptörlerine büyük bir afinite ile progesteron reseptörlerine bağlanarak P4 salgılanmasını engelleyen sentetik steroidlerdir (23). Antiprogesterinler, prostaglandinlerin gibi istenmeyen yan etkilerinin olmaması ve tüm piyometra (açık veya kapalı serviks) vakalarında güvenilir bir şekilde kullanılabileceği belirtilmektedir (3).

Bu vaka sunumunda, kistik endometriyal hiperplazi piyometra kompleksinin bulgularının ve tedavi protokolünün sunulması amaçlandı.

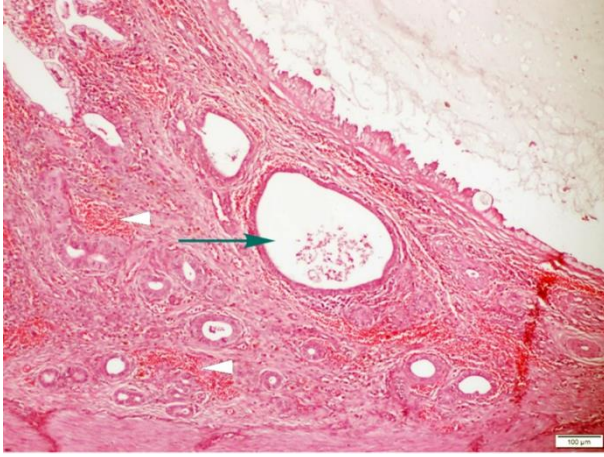
Olgu Sunumu

Sunulan olguyu, Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hastanesi Doğum ve Jinekoloji kliniğine getirilen ve üç gündür devam eden iştahsızlık, sancı, ateş ve bir miktar akıntı şikayeti bulunan 6 yaşlı Boston Terrier ırkı bir köpek oluşturdu. Alınan anamnez bilgileri ışığında çeşitli klinik muayene yöntemlerine (palpasyon, hemogram ve ultrasonografi) başvuruldu. Yapılan ultrasonografik incelemede uterusu sıvı tespit edildi (Şekil 1). Hematolojik inceleme amacıyla kan örneği alındı ve sonuçlar (Tablo 1) değerlendirildi. Gerek anamnez bilgisi gerekse de yapılan klinik muayeneler sonucunda CEH-P teşhisi konuldu. Tedavi amacıyla 1., 3., 5. ve 7. günlerde kloprostenol (Estrumate®, Friesoythe, Almanya) 1 µ/kg dozunda kas içi ve 7 gün süreyle kas içi antibiyotik (Devapen 800 kas içi flakon, 200.000 IU/Flakon'a eşdeğer, 125 mg Potasyum penisilin G ve 600.000 IU/Flakon'a eşdeğer 600 mg

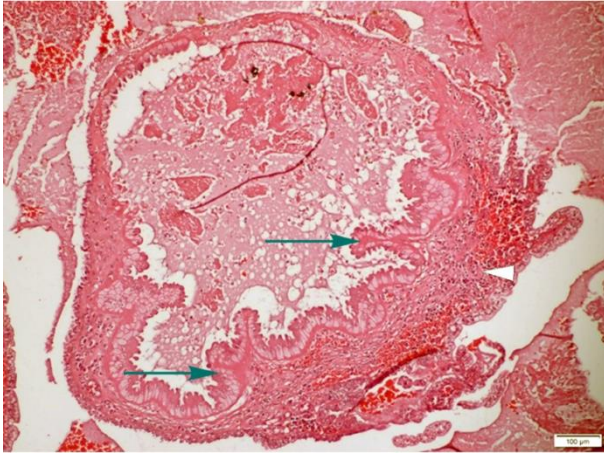
Prokain penisilin G, Deva – Türkiyel) ve sıvı tedavisi (%0.9 izotonik sodyum klorür 500 mL, laktatlı ringer 250 mL) intravenöz olarak uygulandı. Bu tedavi protokolü sonrası klinik tabloda akıntı miktarının arttığı fakat alınan 8. günde alınan kan örneğinde hematolojik değerlerin istenilen düzeylere ulaşmadığı tespit edildi (Tablo 1). Bu durum üzerine 8.günden itibaren aşağıda belirtilen tedavi protokolü uygulanmaya başlandı. Tedavi amacıyla 1. 3. 7. ve 14. günlerde aglepriston (Alizine®, mL/30 mg aglepriston, Virbac, Carros, Fransa) 10 mg/kg dozunda derialtı, 1. 5. ve 8. günlerde kloprostenol (Estrumate®, 2 mL/500 µg kloprostenol, Friesoythe, Almanya) 1 µ/kg dozunda kas içi ve 10 gün süreyle kas içi olarak Seftriakson disodyum, 1 g (Unacefin, Yavuz İlaç, Türkiye) uygulandı. Bu medikal tedaviye ek olarak 10 gün boyunca sıvı tedavisi (%0.9 izotonik sodyum klorür 500 mL, laktatlı ringer 250 mL) intravenöz olarak uygulandı. Yapılan ultrasonografi muayenesiyle uterustaki sıvı içerik miktarının azaldığı tespit edildi (Şekil 1). Alınan kan örneği ile hematolojik parametrelerin normal değerlere düştüğü gözlemlendi (Tablo 1). Yavru alınması düşünülmeyen ve hayvanın yaşının ileri olması nedeniyle oluşabilecek nüksü önlemek amacıyla hasta operasyona alınarak ovaryohistektomi yapıldı. Alınan uterus (Şekil 4) incelenmek üzere Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji laboratuvarına gönderildi. Patoloji laboratuvarında uterustan hazırlanan doku örnekleri %10'luk nötral formalin solusyonunda 24-48 saat süreyle tespit edilerek, rutin doku takip işleminin ardından parafin bloklar hazırlandı. Bloklardan rotary mikrotomda 3-5 µm kalınlığında kesitler alınarak hematoksil-eozin (H.E) yöntemi ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi ve resimlendi. Makroskobik olarak, uterus seröz yüzeyi diffuz hiperemik ve ödemli olup, mukozaya 0.5 cm varabilen diffuz nodüler kistik alanlara sahipti. Ayrıca mukozanın diffuz ödem ve hemorjik alanlara sahip olduğu dikkati çekti. Mikroskobik bulgularında, endometrium epiteli hiperplastik proliferasyonlar göstermekte idi. Ayrıca endometrial bezlerde kistik dilatasyon (Şekil 2) ile bez epitellerinde hiperplazi dikkati çekerken, bazı bez lumenleri mononükleer hücre ve nötrofil lökositler ile dolu idi (Şekil 3). Bazı alanlarda infiltrat olan hücreler myometriuma kadar ulaşmakta idi. Ancak genel mikroskobik lezyon belirgi kistik dilatasyon şeklinde tanımlandı.



Şekil 1. Vaka günü (A) ve tedavi sonrası (B) uterusun ultrasonografik görüntüsü



Şekil 2. Endometial bezlerde kistik dilatasyon ve submukozada yangısal hücre infiltrasyonu (nötrofi) ve hemoraji, endometriyumda hiperplazi (H.E)



Şekil 3. Bez epitelinde hiperplazi ve lumende nektotik doku birikimleri, submukozada yangısal infiltrasyon ve hemoraji (H.E)



Şekil 4. Operasyonla alınan uterusun görüntüsü

Tablo 1. Vaka günü ve tedavi protokolleri sonrası hemogram düzeyleri

Parametreler	İlk Muayene Günü Değerleri	1. Kontrol Değerleri	2. Kontrol Değerleri
Beyaz Kan Hücreleri ($10^9/L$)	69.40	47.31	16.03
Nötrofil ($10^9/L$)	46.12	38.03	11.78
Lenfosit ($10^9/L$)	9.34	7.12	3.63
Monosit ($10^9/L$)	2.26	1.84	0.32
Eozinofil ($10^9/L$)	0.36	0.32	0.30
Nötrofil (%)	86.2	80.4	73.5
Lenfosit (%)	10.3	15.1	22.7
Monosit (%)	3.1	3.9	1.9
Eozinofil (%)	0.4	0.6	1.9
Kırmızı Kan Hücresi ($10^{12}/L$)	5.10	5.30	6.16
Hemoglobin (g/dL)	10.2	12.2	13.9
Hematokrit (%)	33.8	36.2	41.5
Ortalama Hücresel Hacim (fL)	66.4	68.2	67.4
Ortalama Eritrosit Hemoglobini (pg)	24.0	23.1	22.6
Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu (g/L)	334	338	336

Tartışma

Piyometralı bir köpekte genellikle, genital ve sistemik hastalıkla ilişkili çeşitli belirtilerin diöstrüs evresinde ortaya çıktığı bildirilmektedir (24). Ortaya çıkan klinik belirtilerin, pürülan bir vajinal akıntı (serviksin açık olması şartıyla), dehidratasyon, polidipsi, poliüri, uyuşukluk, karın ağrısı, anoreksi, kusma ve ishal, ateş veya hipotermi, mukozaların anormal rengi, taşikardi ve solunum hızı fazlalığı gibi olduğu bildirilmiştir (25). Sunulan vakada, vajinal akıntı, ağrı, ateş ve iştahsızlık gibi klinik belirtiler tespit edildi. Piyometra olgularında hematolojik ve biyokimyasal olarak birçok değişikliğin gözlenebileceği bildirilmektedir (25-27). Sunulan olgudaki köpekten alınan kan numunesinin hematolojik incelemesinde lökositlerde belirgin bir artış olduğu (Tablo 1) tespit edilmiştir. CEH-P köpeklerin PGF2 α ile tedavisinde uterus içeriğinin boşaltılmasına yardımcı olduğu ancak bazı yan etkileri (kusma, ishal, solunumda artış) olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (21, 28). Yapılan bir çalışmada (29) kloprostenol 5 μ g/kg dozunda kullanılmış olup başarılı sonuçların elde edildiği bildirilmiştir. Sunulan vakada PGF2 α analogu kloprostenol 1 μ g/kg dozunda kullanılmış olup uterus içeriğinin boşaltılmasında etkin bir rol oynadığı gözlenmiştir. İlaç dozu (1 μ g/kg) yan etkilerinden dolayı düşük tutulmuştur. Düşük doza rağmen hayvanda kusma ve salivasyonda artış gözlenmiştir. PGF2 α ile tedaviye yanıtın, uterus çapında bir azalma, uterus akıntısının kesilmesi ve normal hemogram değerlerine geri dönüş olduğu bildirilmektedir (28). Bu olguda

PGF2α tedavisiyle ilk günlerde yoğun ve giderek azalan bir akıntının olmuş fakat hemogram değerlerinin normal aralığa dönmediği belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda (21, 29) yüksek progesteron konsantrasyonları uterus sekresyonunun artmasına, serviksin kapanmasına ve uterus kontraksiyonlarında azalmaya sebep olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle tedavinin birincil amacının progesteron konsantrasyonunu azaltmak olduğu bildirilmektedir (30, 31). Yapılan çalışmalarda (32, 33), son zamanlarda veteriner kullanımı için pazarlanan ve bir antiprogesteron olan aglepristonun dişi köpeklerde progesteronu üç katı sabitleme hızıyla uterus reseptörleri için rekabet eden bir ajan olduğu tespit edilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada (34) antiprogesterinle tedavi edilen dişi köpeklerde %22 ve %32'lik bir başarı artışı görüldüğü belirtilmektedir. Contri ve ark. (35) aglepristonun 10 mg/kg ile 1., 2. ve 7. günde kullanılarak yapılan tedavisinde %88 başarı görüldüğünü, Ros ve ark. (36) yaptığı çalışmada ise 10 mg/kg dozda 1., 2., 7. ve 15. günlerde kullanılan aglepristonun %75 klinik belirtileri ortadan kaldırdığı belirtilmiştir. Sunulan vakada aglepriston 10 mg/kg dozda 1., 3., 7. ve 14. günlerde yapılan tedavinin etkili bir şekilde çalıştığı ve araştırmacıların sonuçlarıyla uyumlu olduğu görülmüştür. Çalışmalarda (22, 33) köpek CEH-P'sinin tedavisi için prostaglandin ve aglepriston kombinasyonunun iyi sonuçları verdiği bildirilmiştir. Kliniğimize getirilen vakada CEH-P teşhisi sonrasında uygulanan ilk tedavi protokolünde yalnız başına kullanılan bir prostaglandin olan kloprostamol uterus içeriğinin boşaltılmasında etkin bir rol oynamadığı ancak olgunun tedavisi için tek başına yeterli olmadığı görüldü. İkinci tedavi protokolünde

kloprostamol ve aglepriston kombine bir şekilde kullanıldığında tedavide daha etkili ve başarılı bir sonuca ulaşıldı. CEH-P'nin en güvenli tedavisi, tekrarlamayı da önleyen cerrahi ovaryohistektomi olduğu belirtilmektedir. Operasyon için köpeğin genel durumu stabil hale gelir gelmez yapılması gerektiği savunulmaktadır. Bazı vakalarda doğurganlığı korumak için tıbbi tedavinin de yapılabileceği bildirilmektedir (24). Uygulanan tedavi protokolleriyle öncelikle hasta köpeğin durumunun stabil hale gelmesi sağlanmıştır. CEH-P'nin tedavisinde en radikal çözümün doğurganlık istenmiyorsa ovaryohistektomi olduğu belirtilmektedir (1). Sunulan vakada hastanın yaşı ve olayın nüks etme ihtimali göz önüne alındığında, yavru alınması düşünülmeden hastamıza hasta sahibinin onayı alınarak ovaryohistektomi uygulanmıştır. Patolojik olarak CEH-P vakalarında uterusu değişken derecelerde genişleme ve intralümenal eksüdat birikimi olabileceği, endometriyumun genellikle hiperemik ve kalınlaşmış bir durumda olabileceği bildirilmektedir (37, 38). Kistik endometriyal hiperplazili lezyonlarda uterus duvarı kalınlaşır ve endometriyal yüzeyde veya endometrial kesi yüzeylerinde kistik yapılar tanımlanmakla birlikte seröz yapıda olabilen değişken miktarlarda uterus içeriği olabileceği belirtilmiştir (38). Bu olguda da CEH-P vakalarında gözlenen endometriyumda kalınlaşma ve kistik yapılar tespit edilmiştir. Operasyon sonrası uterusun tedavi günlerinde alınan usg görüntüsüne (Şekil 1) kıyasla gerek içerik gerekse de boyut olarak küçüldüğü gözlemlenmiştir. Bu durum ikinci tedavi protokolünde uygulanan ilaç kombinasyonlarının başarısını göstermektedir.

Kaynaklar

- Akar Y, Yıldız H. Köpeklerde pyometra kompleks. *FU Sağlık Bil Derg* 2002; 16: 237-243.
- Akın H. Piyometralı Köpeklerin Adenozin Deaminaz Aktivitesi ve Bazı Biyokimyasal Parametrelerle Karşılaştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Kırıkkale: Kırıkkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2020.
- Gobello C, Castex G, Klima L, Rodríguez R, Corrada Y. A study of two protocols combining aglepristone and cloprostamol to treat open cervix pyometra in the bitch. *Theriogenology* 2003; 60: 901-908.
- Johnston SD, Kustritz MVR, Olson PNS. *Canine and feline theriogenology*, 1st Edition, WB Philadelphia: Saunders Company, 2001.
- Yoon HY, Byun JY, Park KH, Min BS, Kim JH. Steril pyometra in two dogs *Immune Network* 2017; 17: 128-131.
- Baştan A, Güngör Ö, Çetin Y. Köpeklerde pyometranın klinik yönden incelenmesi. *Ankara Üniv Vet Fak Derg* 2003; 50: 33-37.
- Noakes DEN, Dhaliwal G, England GCW. Cystic endometrial hyperplasia/pyometra in the dog: A review. *J Reprod Fertil Supplement* 2001; 57: 395-406.
- Russo M, England GC, Catone G, Marino G. Imaging of canine neoplastic reproductive Disorders. *Animals* 2021; 11: 1213.
- Nak D, Mısıroğlu D, Nak Y, Kuzugüden F, Keskin A. Köpeklerde pyometranın tanısında laboratuvar, ultrasonografi ve vaginal sitoloji bulgularının karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi üzerine çalışmalar. *J Fac Vet Med* 2001; 20: 1-7.
- Chen YM, Wright PJ, Lee CS, Browning GF. Uropathogenic virulence factors in isolates of *Escherichia coli* from clinical cases of canine pyometra and feces of healthy bitches. *Vet Microbiol* 2003; 94: 57-69.
- Chaffaux S, Thibier M. Peripheral plasma concentrations of progesterone in the bitch with pyometra. *Ann Rech Vét* 1978; 9: 587-592.
- Bowen RA, Olson PN, Behrendt MD, et al. Efficacy and toxicity of estrogens commonly used to terminate canine pregnancy. *J Am Vet Med Assoc* 1985; 186: 783-788.
- Özyurtlu N. Köpeklerde pyometra ve tedavi seçeneklerine kısa bir bakış. *Dicle Üniv Vet Fak Derg* 2012;1: 34-36.
- Hagman R. Pyometra in small animals. *Vet Clin Small Anim Pract* 2018; 48: 639-661.
- Demirel MA, Küplülü Ş. Investigation on the antiendotoxic effect of the combination of polymyxin E and ampicillin in dogs with endotoxic pyometra, *Kafkas Üniv Vet Fak Derg* 2010; 16: 313-318.
- Blendinger K, Bostedt H, Hoffmann B. Hormonal effects of the use of an antiprogesterin in bitches with pyometra. *J Reprod Fertil Suppl* 1997; 51: 317-325.
- Breitkopt M, Hoffmann B, Bostedt H. Treatment of pyometra in bitches with an antiprogesterin. *J Reprod Fertil Suppl* 1997; 51: 327-331.

18. Renton JP, Boyd JS, Harvey MJ. Observation of the treatment and diagnosis of open pyometra in the bitch. *J Reprod Fertil Suppl* 1993; 47: 465-469.
19. Nelson RW, Feldman EC, Stabenfeldt GH. Treatment of canine pyometra with PG F2a. *J Am Vet Med Assoc* 1982; 181: 899-903.
20. Tainturier D, Treboz D. Traitement del la metrite chronique de la chienne para un analogue de la F2a. *Prat Med Chir Anim Comp* 1985; 20: 239-244.
21. Smith FO. Canine pyometra. *Theriogenology* 2006; 66(3): 610-612.
22. Fieni F. Clinical evaluation of the use of aglepristone, with or without cloprostenol, to treat cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in bitches. *Theriogenology* 2006; 66: 1550-1556.
23. Hoffmann B, Schuler G. Receptor blockers—general aspects with respect to their use in domestic animal reproduction. *Anim Reprod Sci* 2000; 60/61: 295-312.
24. Hagman R. Clinical and molecular characteristics of pyometra in female dogs. *Reprod Domest Anim* 2012; 47: 323-325.
25. Fransson BA, Systemic Inflammatory Response in Canine Pyometra. Doctoral Thesis, Washington: Washington State University, 2003.
26. Hagman R, Kindahl H, Fransson BA, et al. Differentiation between pyometra and cystic endometrial hyperplasia/mucometra in bitches by prostaglandin F2 α metabolite analysis. *Theriogenology* 2006; 66: 198-206.
27. Maddens B, Heiene R, Smets P, et al. Evaluation of kidney injury in dogs with pyometra based on proteinuria, renal histomorphology, and urinary biomarkers. *J Vet Intern Med* 2011; 25: 1075-1083.
28. Fransson BA, Ragle CA. Canine pyometra: An update on pathogenesis and treatment. *Compendium* 2003; 25: 602-612.
29. England GCW, Freeman SL, Russo M. Treatment of spontaneous pyometra in 22 bitches with a combination of cabergoline and cloprostenol. *Vet Rec* 2007; 160: 293-296.
30. De Bosschere H, Ducatelle R, Vermeirsch H, Van Den Broeck W, Coryn M. Cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in the bitch: Should the two entities be disconnected? *Theriogenology* 2001; 55: 1509-1519.
31. Renton JP, Boyd JS, Harvey MJ. Observations on the treatment and diagnosis of open pyometra in the bitch (*Canis familiaris*). *J Reprod Fertil* 1993; 47: 465-469.
32. Philibert D. "RU 46534" Relative binding affinity for steroid receptors-antiprogesterone activity in vivo. Internal study report Roussel Uclaf 1994; 4.
33. Gobello C, Corrada Y, Castex G, et al. A study of two combining protocols of aglepristone and cloprostenol to treat open cervix pyometra in the bitch. *Theriogenology* 2003; 60: 901-908.
34. Fieni F, Bruyas JF, Tainturier D, Battut I. Clinical use of antiprogesterins in the treatment of metritis/pyometra in the bitch. Vth Annual Conference of the European Society of Domestic Animal Reproduction, Vienna, Austria 2001; 29.
35. Contri A, Gloria A, Carluccio A, Pantaleo S, Robbe D. Effectiveness of a modified administration protocol for the medical treatment of canine pyometra. *Vet Res Commun* 2015; 39: 1-5.
36. Ros L, Holst BS, Hagman R. A retrospective study of bitches with pyometra, medically treated with aglepristone. *Theriogenology* 2014; 82: 1281-1286.
37. Schlafer DH, Foster RA. Female genital system. In: Maxie MG, (Editor). *Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals, Volume 3. 6th Edition, Philadelphia: Saunders, 2016: 358.*
38. Santana CH, Santos RL. Canine pyometra—an update and revision of diagnostic terminology. *Braz J Vet Pathol* 2021; 14: 1-8.