

## Köpeklerde Pyometranın Tanısında Kullanılan Biyobelirteçler

Deniz SARI<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Dicle Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Klinik Bilimler Bölümü Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

\*Sorumlu yazar (Corresponding author): [deniz.sari@dicle.edu.tr](mailto:deniz.sari@dicle.edu.tr)

**Geliş Tarihi (Received):** 15.01.2023

**Kabul Tarihi (Accepted):** 28.02.2023

### Özet

Köpeklerde pyometra teşhisi, uygun ve gerekli tedavi seçeneklerinin belirlenmesi açısından önemli bir yer tutmaktadır. Hastalık erken evrelerde değişiklikler göstererek tanımı zorlaştırmaktadır. Günümüzde pyometranın teşhis ve prognozu için değişik laboratuvar parametrelerinin/belirteçlerinin araştırılması veteriner hekimlikte büyük talep görmektedir. Bu nedenle erken ve spesifik teşhise olanak sağlayan biyobelirteçlerin kullanılması ve değerlendirilmesi, hayvanın yaşama şansını arttırmak, meydana gelen sistemik yangıyı izlemek, oluşabilecek komplikasyonların önüne geçmek ve tedaviye zamanında başlamak için ihtiyaç olarak görülmektedir. Biyobelirteçler, normal/anormal bir durumda veya hastalık/sağlık durumlarında ortaya çıkan değişiklikleri gösteren, kan, vücut sıvıları ve dokularda bulunan, meydana gelen patolojik durumun tanısını koymak, prognozunu belirlemek ve uygun tedavi etkinliğini değerlendirmek için kullanılan biyolojik moleküllerdir. Bu derlemede, dişi köpeklerde pyometranın tanısında kullanılabilecek biyobelirteçler hakkında detaylı bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Pyometra, biyobelirteç, teşhis, veteriner hekimlik

### Biomarkers Used in The Diagnosis of Pyometra in Dogs

#### Abstract

Diagnosis of pyometra in dogs has an important place in determining appropriate and necessary treatment options. The disease shows changes in the early stages, making diagnosis difficult. Today, investigation of different laboratory parameters/markers for the diagnosis and prognosis of pyometra is in great demand in veterinary medicine. For this reason, the use and evaluation of biomarkers that allow early and specific diagnosis is seen as a need to increase the chance of survival of the animal, to monitor the systemic inflammation that occurs, to prevent possible complications and to start treatment on time. Biomarkers are biological molecules found in blood, body fluids and tissues that show changes in a normal/abnormal state or disease/health states, and are used to diagnose the occurring pathological condition, determine its prognosis, and evaluate the appropriate treatment effectiveness. In this review, it is aimed to give detailed information about biomarkers that can be used in the diagnosis of pyometra in female dogs.

**Keywords:** Pyometra, biomarkers, diagnosis, veterinary medicine

## 1. Giriş

Pyometra uzun süre progesteron etkisi altında kalmış uterus endometriyumunun patolojik değişikliklere maruz kalması ve birçok bakteri üremesi için uygun bir ortam oluşmasıyla karakterize, luteal dönemde görülen bir hastalıktır (Nak ve Kaşıkçı, 2013). Genellikle östrüstan 15-20 gün sonra ortaya çıkar fakat proöstrüs, çiftleşme sonrası ve hatta anöstrüste bile görülebilir (Singh ve ark., 2020). Hemen her yaştaki köpeklerde görülebilmesine rağmen, hiç doğum yapmamış yaşlı köpeklerde daha çok görülür (Özyurtlu, 2012; Nak ve Kaşıkçı, 2013). Pyometra dişi köpeklerde reproduktif olarak en sık karşılaşılan ve geç teşhis edilen bir olgudur (Singh ve ark., 2020). Bazı durumlarda uygun tedavi seçeneklerine rağmen septik şok ve iç organlarda geri dönüşü olmayan hasarlar (örneğin böbrek yetmezliği) meydana getirdiği ve %3-4 kadarlık bir mortalite oranına sahip oluşuyla pyometra yüksek riskli bir hastalık olarak kabul edilmektedir (Sharif ve ark., 2013; Dabrowski ve ark., 2009). Pyometra tanısı anamneze, klinik belirtilere, laboratuvar bulgularına ve genişlemiş sıvı dolu bir uterusu göstermek için ultrasonografi veya radyografi kullanılarak yapılan tanısal görüntülemeye dayanmaktadır (Özyurtlu, 2012; Karlsson, 2015). Bakteri kültürleri zaman alıcı ve rutin yapılan laboratuvar testleri sınırlı olduğundan, tanı için hızlı ve güvenilir yeni biyobelirteçlerin belirlenmesi ve geliştirilmesi oldukça önemlidir (Tosson ve ark., 2020).

## 2. Biyobelirteçler

Biyobelirteçler hastalığın teşhisi, nedeni, ne zaman başladığı, tedaviye ne zaman başlanacağı, hastalığın ilerlemesi veya gerilemesi ve sonucu hakkında bilgiler verir (Karlsson, 2015). Bazı biyobelirteçler sadece hastalığın tanısını koymada işimize yararken, bazıları ise hastalığın şiddeti, hangi evrede olduğu hakkında bilgiler verir (Köse ve Maden, 2013; Sönmezler ve Tülek, 2015). İdeal bir biyobelirtecin özellikleri aşağıdaki gibi tanımlanmıştır

(Köse ve Maden, 2013; Sönmezler ve Tülek, 2015):

- Kullanıldığı sistem harici meydana gelen değişikliklerden etkilenmemeli
- Analizleri hızlı, basit ve ucuz olmalı, pahalı donanımlar gerektirmemeli ve otomatize analiz yöntemiyle yapılabilmesi
- Sonuçları kolay yorumlanabilmeli, laboratuvarlar arasında karşılaştırılabilmesi ve eşik değeri iyi belirlenmiş olmalı
- Hastalık için kesinlik, duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmalı
- Ölçümleri pratik ve kolay (Örneğin; biyokimyasal olarak stabil ve küçük kan hacminde çalışabilmeli yani vücut sıvıları ve dokularından uygun, güvenilir miktarda temin edilmeli), düzeyleri ise hastalığın evreleri ile uyumlu olmalı
- Bakteriyel ve viral patojenleri birbirinden ayırt edebilmeli

### 2.1. Akut Faz Proteinleri

Akut faz proteinleri bir inflamatuvar uyarıdan sonra konsantrasyonları değişen plazma proteinleridir. AFP'ler kendilerinde meydana gelen değişikliklerin belirlenmesi, zararlı etkenlere maruz kalmış insan ve hayvanlarda oluşacak inflamatuvar yanıtların şiddetini izlemek için yararlı araçlardır (Dabrowski ve ark., 2009). AFP'lerin biyobelirteç olarak kullanımı büyük talep görmektedir. AFP'lerin esas üretim yeri karaciğerdir ancak inflamasyon sırasında bazı monositler, epitel hücreleri, fibroblastlar gibi farklı hücre çeşitleri tarafından ekstrahepatik olarak da üretilebilirler (Soler ve ark., 2021). Akut faz proteinleri genel olarak “pozitif” ve “negatif” akut faz proteinleri olarak sınıflandırılırlar. Pozitif akut faz proteinleri yangısal reaksiyona verdikleri yanıt düzeylerine göre majör-moderate-minör olarak sınıflandırılmıştır. Majör AFP'leri sağlıklı hayvan serumunda düşük konsantrasyonda (<1µg/L) bulunurlar, stimülasyon sonrası 24-48 saat içerisinde önemli ölçüde artış gösterirler (100 ila 1000 kat arasında) ve iyileşme döneminde yine hızlı bir düşüş sergilerler. Moderate AFP'leri aktifleştikten 2-3 gün sonra pik yaparak 5-10 kat artarlar ve majör

cevaplardan daha yavaş düşüş gösterirler. Minör AFP'leri ise normal düzeyinden %50 veya %100 artış gösterirler (Sevgisunar ve Şahinduran, 2014). Sekonder bakteriyel enfeksiyonlarla birlikte uterusu oluşturan lezyonlardan sonra, aktif makrofajlar tarafından salınan İnterlökin 1 (IL-1) ve İnterlökin 6 (IL-6) gibi sitokinler, karaciğer hücrelerinde inflamatuvar yanıtın ortaya çıkmasına ve dolayısıyla AFP'lerin artmasına neden olur (Sharif ve ark., 2013; Dabrowski ve ark., 2009). Çok sayıda çalışma AFP'lerini köpeklerde pyometra tanısında değerli bir biyobelirteç olarak göstermiştir (Soler ve ark., 2021). AFP'ler, sitokinlere göre dolaşımında daha stabil ve uzun ömürlü olduklarından biyobelirteç olarak daha çok kullanılırlar (Jitpean, 2015). Köpeklerde görülen başlıca AFP'ler C-reaktif protein (CRP), Serum Amiloid A (SAA) ve Haptoglobin (Hp) dir (Soler ve ark., 2021).

## 2.2. C-reaktif protein (CRP)

C-reaktif protein ilk olarak Tillet ve Francis tarafından 1930 yılında *S. Pneumoniae* bakterisinin neden olduğu pnömonili hastaların serumlarında keşfedildiği bildirilmektedir (Karlsson, 2015; Fransson, 2003; Fransson ve ark., 2004; Kiper ve Aslan, 2016). CRP adını *Streptococcus pneumoniae*'nin C polisakkaritini bağlama yeteneğinden dolayı almıştır. CRP karaciğerde IL-1, IL-6 ve Tümör Nekroz Faktörü  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) gibi proinflamatuvar sitokinler ile dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- $\beta$ ) tarafından hepatosit stimülasyonuna bir yanıt olarak sentezlenen ve inflamasyon başlangıcından sonra karaciğerdeki ölü, ölmekte olan hücrelere ve bazı bakteri türlerine bağlanan bir proteindir (Karlsson, 2015; Fransson, 2003; Fransson ve ark., 2004). CRP'nin görevi tam olarak anlaşılamamıştır ancak antiinflamatuvar özellikler göstermektedir (Fransson, 2003; Fransson ve ark., 2004). İnsanlar ve hayvanlarda inflamasyon ve enfeksiyon sırasında dolaşımında artan CRP konsantrasyonları tespit edildiğinden hem insanlarda hem de hayvanlarda iyi bilinen bir majör AFP'dir ve sistemik

inflamasyonun hassas fakat spesifik olmayan biyobelirteci olarak kullanılır (Karlsson, 2015; Kules ve ark., 2020). Sağlıklı köpeklerde 5-35 mg/L aralığında kabul edilir ([http://www.gvntip.com/panel/r\\_dosya/haptoglobin.pdf](http://www.gvntip.com/panel/r_dosya/haptoglobin.pdf)). Pyometralı köpeklerde sağlıklı köpeklere kıyasla CRP seviyeleri artar (Singh ve ark., 2020; Sharif ve ark., 2013; Dabrowski ve ark., 2009; Karlsson, 2015; Soler ve ark., 2021; Jitpean, 2015; Fransson, 2003; Fransson ve ark., 2004; Kules ve ark., 2020; Franco-Martinez ve ark., 2020; Hagman, 2012; Maddens ve ark., 2011). CRP konsantrasyonları hem beşeri hem de veteriner hekimlikte rutin olarak ELISA kullanılarak ölçülen, ticari olarak temin edilebilen, güvenilir, hızlı ve uygun fiyatlı bir testtir (Karlsson, 2015; Fransson ve ark., 2004).

## 2.3. Serum Amiloid A (SAA)

Serum amiloid A doğal formunda lipoproteinlerle kompleks oluşturmasından dolayı apolipoprotein olarak da isimlendirilir. AFP olarak yüksek konsantrasyonda lipoprotein-kolesterol taşınımında rol oynadığı düşünülmektedir. Dokulardaki yangısal hücreleri uyarma, lökositlerin oksidasyon sonucu yapı kaybetmesini engelleme ve immun yanıtı yönetme SAA'nın bilinen diğer görevleridir. Tip 1 ve tip 2 gibi birçok alt türü mevcut olmakla birlikte inflamasyon durumlarında bu iki tip ortaya çıkmaktadır. SAA'nın AFP hariç yapısal protein olan çeşitleri de bulunmaktadır (Sevgisunar ve Şahinduran, 2014). Diğer AFP'ler gibi karaciğerde üretilip IL-1, IL-6 gibi yangısal sitokinlere yanıt olarak salınmaktadır. Pyometralı köpeklerde SAA konsantrasyonu sağlıklı köpeklere göre daha yüksektir (Singh ve ark., 2020; Sharif ve ark., 2013; Dabrowski ve ark., 2009; Karlsson, 2015; Jitpean, 2015).

## 2.4. Haptoglobin (Hp)

Haptoglobinin şimdiye kadar bildirilen sayısız görevi vardır (Sevgisunar ve Şahinduran, 2014). Hemoglobinin taşınmasında ve demir metabolizmasında rol oynamaktadır (Kules ve ark., 2020).

Öncelikli görevi ise kandaki serbest hemoglobininle oldukça stabil kompleksler oluşturarak demir kaybını önlemektir. Böylece Hp'in bakteriyel büyüme için gerekli olan demirin kullanılabilirliğini sınırlayarak bakteriostatik etki gösterdiği belirtilmiştir. Hp hemoglobini ve lökositlerin hücre duvarında ana reseptörler olan integrinleri bağlar ve antiinflamatuvar özellikleri vardır (Sevgisunar ve Şahinduran, 2014). Köpeklerde yapılan çalışmalarda Hp; yangısal bir protein olmaktan çok yapısal bir serum proteindir ve moderate bir AFP'dir (Soler ve ark., 2021; Sevgisunar ve Şahinduran, 2014; Franco-Martinez ve ark., 2020). Diğer AFP'ler gibi karaciğerde çeşitli sitokinlere yanıt olarak üretilmekle birlikte deri, akciğer ve böbreklerde de sentezlenmektedir (Sharif ve ark., 2013; [http://www.gvntip.com/panel/r\\_dosya/haptogloblin.pdf](http://www.gvntip.com/panel/r_dosya/haptogloblin.pdf)). Yapılan bir çalışmada sağlıklı köpeklerin serum Hp konsantrasyonlarının  $1,84 \pm 0,29$  mg/mL olduğu bildirilmiştir (Kırmızıgül ve ark., 2020). Pyometralı köpeklerde sağlıklı köpeklere kıyasla serum Hp konsantrasyonları artar (Sharif ve ark., 2013; Dabrowski ve ark., 2009; Soler ve ark., 2021; Kules ve ark., 2020; Franco-Martinez ve ark., 2020).

### 2.5. $\alpha$ 1-Asit glikoprotein (Orozomukoid, Seromukoid, AGP)

Karaciğerde çeşitli sitokinlere yanıt olarak üretilen bir diğer AFP'dir (Sharif ve ark., 2013). AGP'in, lenfosit transformasyonu ve immün sistem ile ilişkili gözükmeyle birlikte hücre ölümünü azaltıcı, antibakteriyel ve hücre koruyucu özellikleri de vardır (Sevgisunar ve Şahinduran, 2014). Pyometralı köpeklerde serum AGP konsantrasyonları sağlıklı köpeklere kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Sharif ve ark., 2013; Kules ve ark., 2020; Karlsson ve ark., 2012).

### 2.6. Seruloplazmin (Cp)

İnflamatuvar durumlar sırasında fagositik hücrelerden salınan, konakçı dokuları toksik oksijen metabolitlerinden koruma, bakır taşınması ve antioksidan savunması

gibi önemli birçok görevi olan bir diğer pozitif AFP'dir (Kules ve ark., 2020). Esas üretim yeri karaciğerdir ama ekstrahepatik alanlarda da üretilir. Akciğerdeki asıl kaynağı hava yolu epitelleridir. Endotel dokuya penetre olan nötrofillerin sayısını azaltarak antiinflamatuvar görev yapar (Sevgisunar ve Şahinduran, 2014). Bir çalışmada sağlıklı köpeklerin serum Cp konsantrasyonu  $4,80 \pm 0,53$  mg/dL olarak gösterilmiştir (Kırmızıgül ve ark., 2020). Yine serumdaki Cp konsantrasyonu pyometralı köpeklerde sağlıklı köpeklerden daha yüksek bulunmuştur (Kules ve ark., 2020).

### 2.7. Proteaz İnhibitörleri

Antitrombin,  $\alpha$ 1-antitripsin ve  $\alpha$ 2-antiplazmin gibi proteaz inhibitörleri negatif AFP'lerdir. Proteomik çalışma ile pyometrada pıhtılaşma mekanizmasının etkilendiği gösterilmiştir. Antitrombin trombin-antitrombin (TAT) kompleksleri oluşturarak fibrinojenin plazmine dönüşümünü engellediğinden antikoagulan yolun önemli bir parçasıdır. Antitrombin pyometralı köpeklerde yüksek IL-6 seviyelerine yanıt olarak azalır (Kules ve ark., 2020).  $\alpha$ 2-antiplazmin fibrinolizinin ana inhibitörü ve düzenleyicisidir. Hemostazda görev alan önemli faktörlerden biridir. Serpin ailesinden bir proteaz inhibitörüdür ve tripsin, kimotripsin, kallikrein gibi birçok proteazı inhibe eder. Esas görevi ise plazminin inhibisyonudur. Plazminin indirgenmesi inflamasyonda ortaya çıkan hiper pıhtılaşma durumuna bağlı olarak fibrinoliz inhibitörlerinin tüketimini ve fibrinolitik aktivitenin artmasına neden olur. Fazla serbest plazmin ise diğer fibrinoliz inhibitörlerine göre spesifik olmayan bir fibrinoliz inhibitörü  $\alpha$ 2M tarafından bağlanır ve bu yüzden bu proteinin miktarı pyometralı köpeklerde artmıştır (Kules ve ark., 2020). İnter alfa tripsin inhibitör (ITI) proteinleri de proteaz inhibitörleridir. İnter alfa tripsin inhibitör ağır zincir (ITIH) aile üyelerinin farklı koşullarda hem pozitif hem de negatif AFP'ler olduğu gösterilmiştir.

ITIH 1 ve ITIH 2 negatif AFP'lerdendir ve pyometrada seviyeleri azalır. Azalan ITIH 1 ve ITIH 2 seviyeleri, pyometralı köpeklerde proteaz inhibitör aktivitesinin azalmasına ve proteaz aracılı aşırı doku hasarına neden olabilir (Kules ve ark., 2020). ITIH 4 diğerlerine göre yeni keşfedilen bir plazma glikoproteinidir. Esas görevi belirsizliğini korusa da karaciğerde hücre oluşumu ve rejenerasyonunda, aktin polimerizasyonunun inhibisyonunda rol oynadığı ve son olarak polimorfnükleer hücrelerde fagositozu baskıladığı bildirilen orta düzeyde bir AFP'dir. Pyometralı köpeklerde ITIH 4 seviyesi sağlıklı köpeklere kıyasla artar (Soler ve ark., 2021).

### 2.8. Lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LBP)

Lipopolisakkarit (LPS) yapısındaki endotoksine karşı immun yanıt sonrası karaciğerden sentezlenen bir akut faz proteini de LPS bağlayıcı protein (LBP)'dir (Sönmezer ve Tülek, 2015). LBP bakteriyel karşı verilen doğal immun yanıtın anahtar elemanlarından biridir. Bu AFP enfeksiyon için erken haberci olarak görev yapar. LBP'nin bildirilen ana görevi bakteriyel enfeksiyonu fark etmek ve sinyali iletmektir. Bu göreve ek olarak, LBP diğer bakteriyel bileşiklerle etkileşerek bağışıklık hücrelerinin biyolojik aktivitesini düzenler. LBP kandaki yoğunluğuna göre proinflatuar ya da antiinflatuar görev alır. LBP'nin düşük konsantrasyonları proinflatuar görev yapmaktadır. Diğer yandan; LBP'nin yüksek konsantrasyonları sistemik reaksiyonlar sırasında olduğu gibi antienflatuar göreve sahiptir (Sevgisunar ve Şahinduran, 2014). Yani düşük konsantrasyonlarda LPS'nin etkilerini artırma, yüksek konsantrasyonlarda ise inhibe etme özelliğine sahiptir (Sönmezer ve Tülek, 2015). LBP seviyeleri pyometralı köpeklerde sağlıklı köpeklere göre artar (Kules ve ark., 2020).

### 2.9. Prokalsitonin (PKT)

Bakteriyel enfeksiyonlar sırasında önemli derecede artan ve bu

enfeksiyonların belirlenmesinde kullanılan yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olan pozitif bir AFP'dir. Aynı zamanda kalsitonin hormonu için öncü bir peptittir (Karlsson, 2015). İnflamasyon durumlarında çeşitli sitokinlere yanıt olarak tiroid bezindeki C hücrelerince, karaciğerden, akciğerden ve ince bağırsaklardan salınır. Viral enfeksiyonlarda artış göstermediğinden dolayı bakteriyel enfeksiyonları viral enfeksiyonlardan ayırt ettiği bildirilmiştir (Sönmezer ve Tülek, 2015; Kiper ve Aslan, 2016). Prokalsitonin hastalığın prognozunu belirlemede, mortalite tahmininde ve yapılacak tedaviye oluşan yanıtın izlenmesinde de kullanılır. Duyarlılığının ve özgüllüğünün yüksek olması, yarılanma ömrünün kısa olması (<24 saat), kolay ölçülebilir ve ucuz olması prokalsitoninin ideal bir biyobelirteç olmasını sağlamaktadır (Sönmezer ve Tülek, 2015).

### 2.10. Transferrin

Transferrin serbest demirin taşınmasında görevli olan negatif bir AFP'dir. Transferrin reseptör proteini 1, demiri plazmadan hücreye taşır. Hücre yüzeyindeki ekspresyonu ise dokunun demir durumuna bağlı olan bir membran glikoproteinidir (Kules ve ark., 2020).

### 2.11. Transtiretin (Prealbumin)

Tiroid hormonları ve retinol bağlayıcı proteinle (RBP) birlikte A vitamininin bağlanmasında rol oynayan önemli bir taşıma proteindir. İnflamasyon, doku yaralanması, travma ve strese seviyeleri azaldığından dolayı köpeklerde hem transtiretinin hem de RBP'nin negatif AFP'ler olduğu doğrulanmıştır (Kules ve ark., 2020).

### 2.12. Diğer negatif akut faz proteinleri:

D vitamini bağlayıcı protein (Gc-globulin) (Kırmızıgül ve ark., 2020), albümin (Sevgisunar ve Şahinduran, 2014; Jitpean, 2015; Fransson, 2003; Kules ve ark., 2020), gelsolin, paraoksanaz 1 (PON1), kallikrein ve  $\alpha$ 2-Heremans-Schmid glikoproteini (A2HSG) diğer

negatif akut faz proteinleridir (Kules ve ark., 2020).

- Yapılan bir çalışmada albüminin köpeklerdeki normal değerinin  $3,01 \pm 0,34$  g/dL olduğu bildirilmiştir (Kırmızıgül ve ark., 2020).

### 3. Enzimler

#### 3.1. Timidin Kinaz 1 (TK1)

Timidin kinaz 1 DNA sentezinde yer alan sitozolik ve kurtarma yolu olan bir enzimdir.  $\gamma$ -fosfat grubunun fosfat vericisi olan ATP'den timidinin 5-hidroksil grubuna taşınmasını sağlar. Daha sonra dTMP, DNA'ya dahil edilen dTDP ve dTTP'ye fosforile edilir. TK1 hücre döngüsünün G1 ve S fazının ileri evrelerinde artar ve mitoz evresinde genellikle azalır. Pyometralı köpeklerin TK1 konsantrasyonları sağlıklı köpeklere göre daha yüksek bulunmuştur ancak daha fazla çalışma yapılmamıştır (Sharif ve ark., 2013).

#### 3.2. Adenozin deaminaz (ADA)

Adenozin ve deoksiadenozinin sırasıyla inozin ve deoksiinozine irreversibl dönüşümünü sağlayan bir enzimdir (Kiper ve Aslan, 2016; Tecles ve ark., 2018). ADA'nın ADA-1 ve ADA-2 olarak bilinen iki izoenzimi tanımlanmıştır. ADA-1 lenfosit ve makrofajlarda en yüksek aktiviteye sahipken hemen hemen tüm hücrelerde bulunur. ADA-2 esas olarak monositler ve makrofajlardan orijin alır ve bu hücrelerin intraselüler enfeksiyonlar tarafından stimülasyonu ile ekstraselüler aralığa salınır (Kiper ve Aslan, 2016). ADA seviyeleri hem tükürük hem de serum ile ölçülebilir. Tükürük, inflamasyon ve stres biyobelirteçlerinin değerlendirilmesi için kullanılabilir (Tecles ve ark., 2018). Hastalığın patofizyolojisi hakkında bilgi vermek, prognozunu izlemek ve yeni biyobelirteçleri ortaya çıkarmak için kullanılabilir. Tükürük, genel fizyolojik durumu yansıtabildiği gibi, hastalıkların erken teşhisi veya takibi ile ilgili olarak giderek daha fazla kullanılacağı öngörülmektedir. Köpeklerde tükürük, diğerlerinin yanı sıra bulaşıcı ve metabolik

hastalıkların teşhisinde faydalı bir şekilde kullanılmıştır (Franco-Martinez ve ark., 2020). İnvaziv olmamakla birlikte, hekim ve hasta için daha güvenli olması, kolay ve ağrısız alınması ve minimum stresle toplanması gibi birçok avantajı vardır (Franco-Martinez ve ark., 2020; Tecles ve ark., 2018). Tükürük genellikle seruma kıyasla daha yüksek protein çeşitliliği sunar (Franco-Martinez ve ark., 2020). Pyometralı köpeklerde tükürük ADA seviyesi artar ancak serum ADA köpeklerde değişmeyebildiği gibi aynı zamanda artıp azaldığı için inflamatuvar biyobelirteç olarak rolü daha fazla çalışma gerektirir (Franco-Martinez ve ark., 2020; Tecles ve ark., 2018).

### 4. Sitokinler

Vücutta meydana gelen bir enfeksiyona karşı verilen bağışıklık tepkisine aktif olarak katılan biyolojik molekül grubunu oluşturur (Karlsson, 2015). Sitokinler, bir grup endojen inflamatuvar mediyatör ve immünomodülatör proteindir. Sepsis patogeneğinde temel rol oynayan sitokinler, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mediyatörler olarak kabaca sınıflandırılabilirler. Aslında fizyolojik koşullarda birlikte çalışırlar ve birbirlerinin etkilerini kontrol ederler (Sönmezer ve Tülek, 2015). Sitokinler, B ve T lenfositleri, mast hücreleri gibi bağışıklık hücrelerinin yanı sıra endotelial hücreler gibi fibroblastlar ve çeşitli stromal hücreler de dahil olmak üzere çok çeşitli hücreler tarafından üretilen ve salınan küçük protein molekülleridir. Bazı sitokinler belirli sayıda hücre tipi tarafından üretilirken bazıları ise neredeyse bütün hücre tipleri tarafından üretilir. Her sitokin en az bir reseptör tarafından tanınır. Sitokinler hücreler arası iletişimi sağlar ve bağışıklığı düzenledikleri düşünülür. Bakteriler, virüsler ve diğer sitokinler dahil olmak üzere çok çeşitli faktörler, çeşitli hücreleri bir veya daha fazla sitokin üretmesi için uyarabilir ve bu da sırayla diğer hücreleri aktive veya inaktive edebilir sonuç olarak bir zincir reaksiyonu yoluyla inflamatuvar yanıtı etkileyebilir (Karlsson, 2015). Pro ve

antiinflamatuvar sitokinler inflamasyonun anahtar düzenleyicileridir (Tosson ve ark., 2020). Sitokinlerin pyometrada görülen kusma, ishal ve ateşi başlattığı bildirilmiştir (Okano ve ark., 1998). Sitokinler fonksiyon, köken aldıkları hücre ve etki edebilecekleri yere göre interlökinler (IL'ler), interferonlar (IFN'ler), tümör nekroz faktörleri (TNF'ler) ve kemokinler olarak sınıflandırılır (Karlsson, 2015).

#### 4.1. İnterlökinler (IL'ler)

İnterlökinler esas olarak lökositler tarafından yapılır ve diğer lökositler üzerinde hareket eder (Karlsson, 2015).

**a) İnterlökin 1 (IL-1):** Pyometralı köpeklerde seviyesi artar (Singh ve ark., 2020).

**b) İnterlökin 2 (IL-2):** Pyometralı köpeklerde seviyesi artar (Karlsson, 2015).

**c) İnterlökin 6 (IL-6):** Köpeklerde karaciğerde akut faz proteini (AFP) sentezinde ve glikolizasyonda rol alan proinflamatuvar sitokinlerden biridir (Singh ve ark., 2020). Güçlü pıhtılaşma uyarıcılarından biridir (Karlsson, 2015). Pyometralı köpeklerde seviyesi artar (Singh ve ark., 2020; Karlsson, 2015; Fransson, 2003; Karlsson ve ark., 2012). Bu sitokinin pyometradaki yüksek konsantrasyonu, inflamatuvar yanıtın başladığını gösterir (Singh ve ark., 2020).

**d) İnterlökin 7 (IL-7):** İmmün efektör hücre fonksiyonunu arttıran ve güçlü bir antiapoptotik olan IL-7, lenfositlerin yaşaması için gereklidir. Ayrıca risk altındaki lenfositlerin fonksiyonlarını da düzeltir (Karlsson, 2015). Pyometralı köpeklerde seviyesi artar (Karlsson, 2015; Karlsson ve ark., 2012).

**e) İnterlökin 8 (IL-8):** Köpeklerde en çok çalışılan interlökinlerdendir. CXCL8 olarak da adlandırılan IL-8, başta nötrofiller olmak üzere birçok bağışıklık hücresi üzerinde güçlü kemo çekici ve aktive edici etkileri olan bir interlökindir. IL-8'in monositler, makrofajlar ve endotel hücreler dahil olmak üzere hem immün hem de immün olmayan çeşitli hücreler tarafından üretildiği gösterilmiştir (Karlsson, 2015). Pyometralı köpeklerde seviyesi artar (Singh

ve ark., 2020; Karlsson, 2015; Karlsson ve ark., 2012). Başka bir çalışmada ise hafif pyometralı köpeklerde IL-8 seviyeleri sağlıklı ve şiddetli pyometralı köpeklere göre daha yüksek bulunmuştur. IL-8 pyometrada koruyucu bir rol oynadığı için şiddetli pyometralı köpeklere kıyasla orta dereceli pyometralı köpeklerde daha yüksek konsantrasyon gösterdiği bildirilmiştir. Şiddetli pyometralı köpeklerdeki düşük IL-8 konsantrasyonları iyi düzenlenmiş bir inflamatuvar yanıtın parçası veya tükenmiş bir bağışıklık sisteminin sonucu olabilir. Pyometrada görülen klinik belirtiler bakımından iyi bir öngörüdür ve toplam lökosit sayılarını, nötrofil sayımlarını ve CRP düzeylerini tamamlayabilir (Singh ve ark., 2020).

**f) İnterlökin 10 (IL-10):** Köpeklerde en çok çalışılan ve en iyi tanımlanmış interlökinlerden biridir (Singh ve ark., 2020; Karlsson, 2015). İnflamatuvar yanıtın ve pıhtılaşmanın önemli bir düzenleyicisidir (Karlsson, 2015). Monositlerin ve makrofajların sitotoksik etkilerini, proinflamatuvar sitokinlerin ve AFP'lerinin üretimini düzenlediği için bağışıklık tepkisinin ana baskılayıcısı olarak kabul edilmiştir (Singh ve ark., 2020). IL-10 monositlerden IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  salınımını azaltır (Sönmezer ve Tülek, 2015). IL-10 normalde yani inflamasyon ve enfeksiyon olmadığında minimum düzeydedir (Karlsson, 2015). Pyometralı köpeklerde IL-10 konsantrasyonları sağlıklı köpeklere göre daha yüksek bulunmuştur (Singh ve ark., 2020; Karlsson, 2015; Karlsson ve ark., 2012).

**g) İnterlökin 12 (IL-12):** Pyometralı köpeklerde seviyesi artar (Karlsson, 2015).

**h) İnterlökin 15 (IL-15):** Pyometralı köpeklerde seviyesi artar (Singh ve ark., 2020; Karlsson, 2015).

**i) İnterlökin 18 (IL-18):** Pyometralı köpeklerde seviyesi artar (Singh ve ark., 2020; Karlsson, 2015).

#### 4.2. Tümör nekroz faktörleri (TNF'ler)

Tümör nekroz faktörleri güçlü pıhtılaşma uyarıcılarından olan ve apoptotik hücre ölümünü kolaylaştıran polipeptid yapıda bir

sitokindir (Karlsson, 2015; Işık ve ark., 2008). TNF'nin  $\alpha$  ve  $\beta$  olmak üzere iki tipi bulunmaktadır. TNF- $\alpha$ ; çoğunlukla aktif makrofajlar ve monositler tarafından salgılanmaktadır. Ancak aktif T hücreleri, B hücreleri, doğal öldürücü hücreler (natural killers=NK), mast hücreleri, fibroblastlar, keratinositler, kuppfer hücreleri, düz kas hücreleri, bazofiller ve tümör hücreleri gibi çeşitli hücrelerden de sentezlenebilir. TNF- $\beta$  ise başlıca T lenfositlerden salgınır. Konak hücre üzerindeki etkileri TNF- $\alpha$  gibidir fakat ondan daha zayıf etki gösterdiği bilinmektedir. İki biyomolekül arasındaki amino asit benzerliği çok düşüktür (sadece %28). Buna karşılık reseptörleri ve etki mekanizmaları aynıdır. TNF'nin sentezlenmesi ve salgınımıyla ilgili yapılan çalışmalarda, bu maddenin sentez ve salgınımını başlatan başlıca uyarının Gram-negatif bakteriler tarafından üretilen lipopolisakkaritler olduğu bildirilmiştir (Işık ve ark., 2008). Endotoksin kaynaklı şok sırasında TNF artar. TNF kan basıncını düşürür, pirojenik etkiye sahiptir ve kusmaya neden olur (Okano ve ark., 1998). IL-1, IL-6, kemokinler gibi yangıda etkili sitokinlerin salgınımını sağlayarak mono nükleer fagositleri ve diğer hücre tiplerini uyarır (Işık ve ark., 2008). Pyometralı köpeklerde TNF- $\alpha$  seviyeleri sağlıklı köpeklere kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Singh ve ark., 2020; Karlsson, 2015; Fransson, 2003).

### 4.3. Kemokinler

Kemokinler hücreler ve interferonlar arasında kemotaksi sağlar, viral replikasyona müdahale eder, bağışıklık hücrelerini aktive eder ve antijen sunumunu arttırlar. Kemokinler çeşitli ve oldukça geniş bir sitokin grubudur. İlk ikisinin düzenlenmesine bağlı olarak CXC, CC, XC ve CXXXC motifli kemokinlere ayrılabilir. Bu birçok kemokinin yapısal özelliklerinin aynı ancak kemotaktik etkilerinin farklı olduğunu gösterir. CXC kemokinleri en büyük kemokin gruplarından birini içerir. İki tür CXC kemokini vardır: ELR+ ve ELR-. N-terminal dizilerinin ilk sisteinin önünde glutamik asit-lösin-arjinin (ELR)

motifi içerip içermediğine bağlıdır. ELR+ CXC kemokinlerinin bir özelliği nötrofil, bazofil, eozinofil, doğal öldürücü hücreleri ve bazı T lenfositleri gibi diğer bağışıklık hücrelerini çekme ve aktive etmeleridir. ELR- CXC kemokinleri ise nötrofiller üzerinde sınırlı bir kemo-çekici etkiye sahip olduğundan esas olarak lenfosit ve monositleri çeker (Karlsson, 2015).

**i) CXCL5 (Epitelyal türevli nötrofil aktive edici protein, ENA-78):** Pyometralı köpeklerde seviyesi artar (Karlsson, 2015).

**ii) CXCL10:** Monositler, endotelial hücreler ve fibroblastlar dahil olmak üzere farklı hücre türleri tarafından üretilen bir ELR- CXC kemokindir. CXCL10 enfeksiyon varlığında diğerlerine göre yüksek tanısal doğruluğa sahiptir. CXCL10'un hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakteriler için antimikrobiyal etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Pyometra gibi uterin bakteriyel enfeksiyonu olan köpeklerin uterusunda CXCL10 seviyeleri artmıştır (Karlsson, 2015).

**iii) Keratinosit türevli kemokin benzeri protein (KC):** Yeni bir kemokin olan KC'nin pyometralı köpeklerde seviyesi artmıştır (Singh ve ark., 2020; Karlsson, 2015).

## 5. Diğer Biyobelirteçler

### 5.1. PGF2 $\alpha$ metaboliti (PGM)

Prostaglandinlerin kaynağı araşidonik asittir. Üreme ve yangı olayları gibi hem fizyolojik hem de farmakolojik birçok görevi vardır (Hagman ve ark., 2006a, 2006b). Uterus endometriyumunun, özellikle inflamasyon varlığında prostaglandinleri ve esas olarak PGF2 $\alpha$ 'yı sentezlediği ve saldığı bilinmektedir (Singh ve ark., 2020; Hagman ve ark., 2006a, 2006b). PGF2 $\alpha$ 'nın dolaşımdaki ana metaboliti 13,14-dihidro-15-keto-PGF2 $\alpha$ 'dır ve PGF2 $\alpha$  konsantrasyonları bu metaboliti ölçülerek yapılır (Singh ve ark., 2020; Sharif ve ark., 2013; Hagman ve ark., 2006a, 2006b). Pyometradaki endometriyal prostaglandinlerin sentezinin başlamasına uterustaki bakteriyel enfeksiyon neden olur (Hagman ve ark., 2006). Pyometralı



köpeklerde PGM seviyeleri sağlıklı köpeklere göre daha yüksektir ve kısırlaştırma sonrası azalır (Singh ve ark., 2020; Sharif ve ark., 2013; Karlsson, 2015; Hagman, 2012; Hagman ve ark., 2006).

### 5.2. Phoenixin (PNX)

2013 yılında Phoenixin olarak adlandırılan yeni bir nöropeptit tanımlandı. Bu peptit merkezi sinir sisteminde ekspres edilir ve küçük integral membran proteini 20'nin (SMIM20) proteolitik bölünmesiyle üretilir. Bu işlem tarafından en çok üretilen PNX formları; 14 (PNX-14) ve 20 (PNX-20) aminoasitten oluşan amildenmiş peptitlerdir. Yapılan çalışmalar, PNX'in biyolojik etkilerini G-protein-bağlı reseptör 173 (GPR173) ile etkileşime girerek kazandığını ileri sürmüştür. PNX ve reseptörünün üreme sistemi fonksiyonlarını düzenlediğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu nöropeptit hipotalamusta GnRH üretimini artırır. Ayrıca hipofizden FSH ve LH salınımını uyarır. PNX özellikle de PNX-14, GPR173 ve SMIM20 pyometralı köpeklerde azalmasına rağmen hem pyometra hem de ovaryum kistine sahip köpeklerde seviyeleri artmıştır (Rybska ve ark., 2022).

### 5.3. Lenfosit alt grup analizi

Lenfosit alt grup analizi, lenfosit bileşenlerini yüzey antijenlerine göre sınıflandırmak için kullanılır. Köpeklerde B ve T hücre sayılarındaki azalmalar hakkında çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Pyometrada azalmış B ve/veya T hücre sayıları bu hastalık için negatif bir biyobelirteç olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak lenfosit alt grup analizinin köpek pyometrası için prognostik bir değere sahip olduğu bildirilmiştir (Yokota ve ark., 2021).

### 5.4. S100A proteinleri

S100A proteinleri kalsiyumun bağlanması görev alan proinflamatuvar proteinlerdir (Tosson ve ark., 2020). S100A proteinleri endotel hücreleri, mononükleer fagositler ve lenfositlerle etkileşime girerek immun hücre aktivasyonuna ve proinflamatuvar mediatörlerin oluşumuna katılırlar (Franco-Martinez ve ark., 2020).

Pyometralı köpeklerde S100A8, S100A9 ve S100A12 konsantrasyonları sağlıklı köpeklere kıyasla yüksek bulunmuştur (Singh ve ark., 2020; Franco-Martinez ve ark., 2020).

### 5.5. İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1)

Hücre çoğalmasının kontrolü, hücre farklılaşması, anti-apoptozis, otokrin ve parakrin birçok görevi olan, karaciğerde üretilen ve büyüme hormonu tarafından uyarılan bir anabolik peptittir (Singh ve ark., 2020; Jitpean, 2015). Köpeklerin endometriyumundaki IGF-1 seviyesi östrojen ve progesteron hormonuna bağlıdır. Bu yüzden östrüs ve proöstrüs sırasında IGF-1 seviyesinin en yüksek olması beklenir. IGF-1 endometriyumda oluşan lezyonların genişleyip büyümesine neden olur. İnflamasyon varlığında dolaşımında IGF-1 konsantrasyonunun azalması, muhtemelen proinflamatuvar sitokinlerin karaciğerde salgılanması üzerine olan etkisinden kaynaklanmaktadır (Singh ve ark., 2020). Pyometralı köpeklerdeki IGF-1 seviyeleri (221,2±22,5 ng/mL) sağlıklı köpeklere (366,7±46,2 ng/mL) kıyasla daha düşük bulunmuştur (Jitpean, 2015). Ayrıca pyometralı köpeklerde kısırlaştırma sonrası IGF-1 konsantrasyonlarının arttığı bildirilmiştir (Singh ve ark., 2020; Jitpean, 2015).

### 5.6. Kromogranin A (CgA)

Granin ailesine ait bir nöroendokrin salgı asidi ve suda çözünebilir bir proteindir. CgA, kromogranin B ve sekretogranin 2'yi (kromogranin C) de içeren üç klasik graninden biridir. CgA ilk olarak adrenal bezdeki kromaffin granüllerinden izole edilmiştir. Ekzositoz yoluyla adrenal medulladaki kromaffin hücrelerinden katekolaminler ve nöroendokrin hormonlarla birlikte salınır ve birkaç aktif peptidin biyolojik olarak öncüsüdür (Jitpean, 2015; Srithunyarat ve ark., 2017). CgA'nın çeşitli proteaz ve peptidaz bölünme bölgeleri vardır ve yıkım ürünleri biyolojik aktivitelerine göre adlandırılır. Örneğin; Catestatin (Cst; CgA361-372),

Vazostatin (VS; CgA17-38) ve pankrestatin (Jitpean, 2015). Bu yıkım ürünlerinin endokrin, kardiyovasküler, nörolojik ve bağışıklık sistemlerinde farklı görevleri vardır (Srithunyarat ve ark., 2017). Cst endotel hücrelerinde proliferasyon, migrasyon ve anti-apoptozu indükler (Jitpean, 2015). Ayrıca antihipertansif, antimikrobiyal ve kardiyosupresif etkilere sahiptir ve katekolaminlerin salgılanmasını engeller (Jitpean, 2015; Srithunyarat ve ark., 2017). VS ise plazma kalsiyumunu düzenler, vazodilatasyonu etkiler aynı zamanda antimikrobiyal ve antihipertansif etkilere sahiptir. CgA hem kanda hem de tükürükte ölçülebilir. Köpeklerde CgA üzerine yapılan birkaç çalışma vardır (Jitpean, 2015). Yapılan bir çalışmada Cst konsantrasyonları sağlıklı köpeklerde ( $1,70 \pm 0,03$  nmol/L) kıyasla pyometralı köpeklerde ( $1,01 \pm 0,05$  nmol/L) daha düşük bulunmuştur. VS konsantrasyonları ise pyometralı köpekler ( $0,40 \pm 0,04$  nmol/L) ve sağlıklı köpekler ( $0,42 \pm 0,03$  nmol/L) arasında önemli ölçüde bir farklılık göstermemiştir (Singh ve ark., 2020; Jitpean, 2015; Jitpean ve ark., 2015a, 2015b).

### Kaynaklar

- Anonim, 2021. Klinik Laboratuvar Testleri. ([http://www.gvntip.com/panel/r\\_dosya/haptoglobin.pdf](http://www.gvntip.com/panel/r_dosya/haptoglobin.pdf)), (Erişim tarihi: 04.04.2022)
- Dabrowski, R., Kostro, K., Lisiecka, U., Szczubial, M., Krakowski, L., 2009. Usefulness of C-reactive protein, serum amyloid A component, and haptoglobin determinations in bitches with pyometra for monitoring early post-ovariohysterectomy complications. *Theriogenology*, 72(4): 471-476.
- Franco-Martinez, L., Horvatic, A., Gelemanovic, A., Samardzija, M., Mrljak, V., Contreras-Aguilar, M.D., Martinez-Subiela, S., Dabrowski, R., Tvarijonavicute, A., 2020. Changes in the salivary proteome associated with canine pyometra. *Frontiers in Veterinary Science*, 7(277): 1-7.
- Fransson, B.A., 2003. Systemic Inflammatory Response in Canine Pyometra. PhD Thesis, Swedish University of Agricultural Sciences, Department of Small Animal Clinical Sciences, Uppsala.
- Fransson, B.A., Karlstam, E., Bergstrom, A., Lagerstedt, A.S., Park, J.S., Evans, M.A., Ragle, C.A., 2004. C-reactive protein in the differentiation of pyometra from Cystic endometrial hyperplasia/mucometra in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 40(5): 391-399.
- Hagman, R., 2012. Clinical and Molecular Characteristics of Pyometra in Female Dogs. *Reproduction in Domestic Animals*, 47(6): 323-325.
- Hagman, R., Kindahl, H., Fransson, B.A., Bergström, A., Holst, B.S., Lagerstedt, A.S., 2006. Differentiation between pyometra and cystic endometrial hyperplasia/mucometra in bitches by Prostaglandin F2 $\alpha$  metabolite analysis. *Theriogenology*, 66(2): 198-206.
- Hagman, R., Kindahl, H., Lagerstedt, A.S., 2006. Pyometra in Bitches Induces Elevated Plasma Endotoxin and Prostaglandin F2 $\alpha$  Metabolite Levels. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 47(1): 55-68.
- Işık, G., Demirezen, Ş., Beksaç, M.S., 2008. Tümör Nekroz Faktör ve Servikal Kanser Bağlantısı. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 1(2): 55-61.
- Jitpean, S., 2015. Predictive Markers and Risk Factors in Canine Pyometra. PhD Thesis, Swedish University of Agricultural Sciences, Department of Clinical Sciences, Uppsala.
- Jitpean, S., Stridsberg, M., Pettersson, A., Höglund, O.V., Holst, B.S., Hagman, R., 2015. Decreased plasma Chromogranin A361-372 (Catestatin) but not Chromogranin A17-38 (Vasostatin) in female dogs with bacterial uterine infection (pyometra). *BMC Veterinary Research*, 11(14): 1-8.

- Jitpean, S., Stridsberg, M., Pettersson, A., Höglund, O.V., Holst, B.S., Hagman, R., 2015. Pyometra in dogs induced decreased plasma concentrations of Chromogranin A (Catestatin). *The 40th Congress of the World Small Animal Veterinary Association Proceedings*, 15-18 May, Bangkok, Thailand.
- Karlsson, I., 2015. Cytokines as Diagnostic Biomarkers in Canine Pyometra and Sepsis. PhD Thesis, Swedish University of Agricultural Sciences, Department of Anatomy, Physiology and Biochemistry, Uppsala.
- Karlsson, I., Hagman, R., Johannisson, A., Wang, L., Karlstam, E., Wernersson, S., 2012. Cytokines as Immunological Markers for Systemic Inflammation in Dogs with Pyometra. *Reproduction in Domestic Animals*, 47(6): 337-341.
- Kırmızıgül, A.H., Erkiş, E.E., Merhan, O., Öğün, M., Ölmez, N., Taşçı, G.T., Vatansever, Z., 2020. The Serum Amyloid-A, Haptoglobin, Ceruloplasmin and Albumin Levels in Dogs Which are Infected with *Babesia canis*. *Kocatepe Veterinary Journal*, 13(2): 219-223.
- Kiper, N., Aslan, A.T., 2016. Çocuk Göğüs Hastalıklarında Tanı Yöntemleri (Ed: HH. Akar, M. Köse). *Enflamuar Biyobelirteçler*, 1st ed., Probiz Ltd. Şti. (Content Ed Net Türkiye), s.77-94.
- Köse, S.İ., Maden, M., 2013. Biyomarkerlar ve Klinik Kullanımları. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2(1): 1-8.
- Kules, J., Horvatic, A., Guillemin, N., Ferreira, R.F., Mischke, R., Mrljak, V., Chadwick, C.C., Eckersall, P.D., 2020. The plasma proteome and the acute phase protein response in canine pyometra. *Journal of Proteomics*, 223(103817): 1-11.
- Maddens, B., Heiene, R., Smets, P., Svensson, M., Aresu, L., van der Lugt, J., Daminet, S., Meyer, E., 2011. Evaluation of Kidney Injury in Dogs with Pyometra Based on Proteinuria, Renal Histomorphology, and Urinary Biomarkers. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(5): 1075-1083.
- Nak, D., Kaşıkçı, G., 2013. Köpek ve Kedilerde Doğum ve Jinekoloji (Ed: M. Kaymaz, M. Fındık, A. Rışvanlı, A. Köker). *İnfertilite*. Medipres Matbaacılık Yayıncılık Ltd. Şti., Malatya, s.223-273.
- Okano, S., Tagawa, M., Takase, K., 1998. Relationship of the Blood Endotoxin Concentration and Prognosis in Dogs with Pyometra. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 60(11): 1265-1267.
- Özyurtlu, N., 2012. Köpeklerde Pyometra ve Tedavi Seçeneklerine Kısa Bir Bakış. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1(6): 34-36.
- Rybska, M., Billert, M., Skrzypski, M., Kubiak, M., Wozna-Wysocka, M., Lukomska, A., Nowak, T., Blaszczyk-Cichoszewska, J., Pomorska-Mol, M., Wasowska, B., 2022. Canine Cystic endometrial hyperplasia and pyometra may downregulate neuropeptide Phoenixin and GPR173 receptor expression. *Animal Reproduction Science*, 238: 1-13.
- Sevgisunar, N.S., Şahinduran, Ş., 2014. Hayvanlarda Akut Faz Proteinleri, Kullanım Amaçları ve Klinik Önemi. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2(1): 50-72.
- Sharif, H., Hagman, R., Wang, L., Eriksson, S., 2013. Elevation of serum thymidine kinase 1 in a bacterial infection: Canine pyometra. *Theriogenology*, 79(1): 17-23.
- Singh, L.K., Patra, M.K., Mishra, G.K., Saxena, A.C., De, U.K., Singh, S.K., Kumar, H., Narayanan, K., 2020. Prospects of diagnostic and prognostic biomarkers of pyometra in canine. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, 9(4): 166-173.

- Soler, L., Szczubial, M., Dabrowski, R., Plusa, A., Bochniarz, M., Brodzki, P., Lampreave, F., Pineiro, M., 2021. Measurement of ITIH4 and Hp levels in bitches with pyometra using newly developed ELISA methods. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 235: 1-6.
- Sönmezer, M.Ç., Tülek, N., 2015. Bakteriyel İnfeksiyonlarda ve Sepsiste Biyobelirteçler. *Klinik Dergisi*, 28(3): 96-102.
- Srithunyarat, T., Hagman, R., Höglund, O.V., Olsson, U., Stridsberg, M., Jitpean, S., Lagerstedt, A.S., Pettersson, A., 2017. Catestatin and Vazostatin concentrations in healthy dogs. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 59(1): 1-8.
- Tecles, F., Escribano, D., Contreras-Aguilar, M.D., Rubio, C.P., Szczubial, M., Ceron, J.J., Dabrowski, R., Tvarijonaviciute, A., 2018. Evaluation of adenosine deaminase in saliva and serum, and salivary  $\alpha$ -amylase, in canine pyometra at diagnosis and after ovariohysterectomy. *The Veterinary Journal*, 236: 102-110.
- Tosson, A.M.S., Glaser, K., Weinhage, T., Foell, D., Aboualam, M.S., Edris, A.A., Ansary, M.E., Lotfy, S., Speer, C.P., 2020. Evaluation of the S100 protein A12 as a biomarker of neonatal sepsis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 33(16): 2768-2774.
- Yokota, S., Yuki, M., Fujikake, K., Masuda, K., Hirano, T., Naito, E., Kainuma, D., Taira, H., Narita, M., 2021. Clinical Use of Lymphocyte Subset Analysis: As a Prognostic Marker for Dogs with Pyometra. *Research Square*, p:1-14.

---

**Atıf Şekli:** Sarı, D., 2023. Köpeklerde Pyometranın Tanısında Kullanılan Biyobelirteçler. *MAS Uygulamalı Bilimler Dergisi*, 8(2): 274-285.

DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7954295>.

**To Cite:** Sarı, D., 2023. Biomarkers Used in The Diagnosis of Pyometra in Dogs. *MAS Journal of Applied Sciences*, 8(2): 274-285.

DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7954295>.

---