



HELSINGIN YLIOPISTO
HELSINGFORS UNIVERSITET
UNIVERSITY OF HELSINKI

KOIRAN PYOMETRA

Kirjallisuuskatsaus

Liisa Andelin

Eläinlääketieteellisten biotieteiden osasto

Eläinlääketieteellinen immunologia

Eläinlääketieteellinen tiedekunta

Helsingin Yliopisto

2021

Lisensiaatin tutkielma



Tiedekunta - Fakultet - Faculty Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Osasto - Avdelning – Department Eläinlääketieteellisten biotieteiden osasto	
Tekijä - Författare - Author Liisa Andelin			
Työn nimi - Arbetets titel - Title Koiran pyometra			
Oppiaine - Läroämne - Subject Eläinlääketieteellinen immunologia			
Työn laji - Arbetets art – Level Lisensiaatin tutkielma		Aika - Datum - Month and year 4/2021	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 42
Tiivistelmä - Referat – Abstract Pyometra, märkäinen kohtutulehdus, on sukukypsien narttukoerien yleinen sairaus, johon sairastuu ensimmäisen kymmenen elinvuoden aikana jopa lähes neljäsosaa synnyttämättömistä narttukoista. Taudin mahdollisuus tulisi oireiden perusteella aina ottaa huomioon steriloidun narttukoiran kliinisessä tutkimuksessa. Yleisimpiä sairauden oireita ovat ruokahaluttomuus, väsymys, lisääntynyt juominen ja virtsaaminen, oksentelu, ripulointi sekä vatsaontelon turvotus ja palpaatioarkuus. Sydän- ja hengitysfrekvenssi ovat usein koholla ja limakalvot voivat olla väriltään verekkäät, vaaleat tai tokseemiset. Koira on usein myös kuumeinen. Jos koiran kohdunkaula on auki, tilaan liittyy yleensä myös emättimen märkävuoto. Jos kohdunkaula on kiinni, tulehduserite ei pääse poistumaan kohdusta ja tällöin myös kliiniset oireet yleensä kehittyvät nopeammin. Toisinaan oireet saattavat sairauden alkuvaiheessa olla lieviä, mutta tilannetta tulisi aina käsitellä hätätapauksena sen aiheuttamien henkeä uhkaavien, systeemisten vaikutusten vuoksi. Pyometran komplikaatioihin lukeutuvat mm. verenmyrkytys, vatsakalvon tulehdus sekä kohdun repeäminen. Hoitamattomana pyometra johtaa yleensä koiran kuolemaan. Tavallisesti pyometran diagnosointi onnistuu helposti ultraäänitutkimuksella, jossa vatsaontelon kaudaaliosassa havaitaan nestetäytteiset kohdunsarvet. Myös verinäytteet on hyvä tutkia tilan kliinisen kokonaiskuvan arvioimiseksi sekä hoidon suunnittelun tueksi. Sairaus saattaa aiheuttaa potilaalle mm. elimistön kuivumista, anemiaa sekä elinvaurioita. Pyometran suositelluin hoitokeino on ovariohysterektomia, jossa kohtu ja munasarjat poistetaan kirurgisesti. Joissain tapauksissa voidaan vaihtoehtoisesti harkita myös lääkehoitoa, joka ei kuitenkaan paranna kohdun muuttuneita olosuhteita pysyvästi, vaan tulehdus tavallisesti uusiutuu. Myös vakavat komplikaatiot ovat lääkehoidon yhteydessä yleisempiä. Pyometran ennuste on sairauden vakavuuteen nähden hyvä. Sairauden kokonaiskuolleisuus on 3-20%, kun kirurgisesti hoidetuilla tapauksilla vain 5%. Ennustetta parantavat sairauden varhainen havaitseminen sekä pikainen hoitoon hakeutuminen. Runsaasta tutkimuksesta huolimatta pyometran etiologia on vielä osittain epäselvä. Yleisesti sitä kuitenkin pidetään nartun kiimankiertoon liittyvien hormonien sekä elimistön normaalimikrobistoon kuuluvien bakteerien aiheuttamana. Pitkät estrogeeni- ja progesteronivaiheet aiheuttavat kohdun limakalvolle muutoksia, jotka tarjoavat bakteereille ihanteelliset kolonisaatio- ja lisääntymisolosuhteet. Myös aikaisemmat, esimerkiksi tiineyden keskeytykseen tai kiiman siirtoon käytetyt hormonihoidot, lisäävät nartun riskiä sairastua pyometraan. Toisinaan sairauden voi selittää myös erilaiset emättimen epämuodostumat. Viimeaikaisen pyometratutkimuksen mielenkiinnon kohteena ovat olleet paitsi erilaiset hoitokokeilut myös uusien laboratoriotestien kehittäminen diagnostiikan tueksi. Sopivien biomarkkereiden löytymiseksi tarvitaan kuitenkin vielä paljon lisää tietoa taudin etiologiasta, patogeenisistä sekä systeemisestä etenemisestä. Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on tämänhetkisen tutkimustiedon valossa perehtyä pyometran oireisiin, etiologiaan, diagnostiikkaan, patogeenisiin, vaihtoehtoisiin hoitomuotoihin sekä hoitotuloksiin. Työn tarkoituksena on myös toimia tietolähteenä eläinlääketieteen opiskelijoille sekä eläinlääkäreille.			
Avainsanat – Nyckelord - Keywords Pyometra, kohtutulehdus, koira			
Säilytyspaikka - Förvaringsställe - Where deposited HELDA – Helsingin yliopiston digitaalinen arkisto			
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) - Instruktor och ledare - Director and Supervisor(s) Johtaja prof. Olli Vapalahti, Ohjaajat <u>Thomas Grönthal</u> ja Sami Junnikkala			

Sisällysluettelo

1 JOHDANTO	1
2 KIRJALLISUUSKATSAUS	2
2.1 Koiran lisääntymiselinten anatomiaa ja fysiologiaa	2
2.1.1 Anatomia	2
2.1.1.1 Lisääntymiselinten kudokset	3
2.1.1.2 Munasarjat ja munanjohtimet	3
2.1.1.3 Kohtu, kohdunkaula ja emätin	4
2.1.2 Fysiologia	4
2.1.2.1 Anestrus.....	5
2.1.2.2 Proestrus	5
2.1.2.3 Estrus.....	6
2.1.2.4 Diestrus.....	6
2.2 Etiologia	7
2.3 Kliininen kuva	8
2.4 Patogeneesi	9
2.4.1 Endometriumin kystinen hyperplasia CEH.....	9
2.4.2 Hormonien merkitys	10
2.4.3 Bakteerien rooli	11
2.4.4 Elimistön puolustus	12
2.4.5 Stumppipyometra.	14
2.5 Diagnostiikka	14
2.5.1 Kliininen yleistutkimus	14
2.5.2 Laboratoriotutkimukset	14
2.5.2.1 Hematologia ja kliininen kemia.....	14
2.5.2.2 Virtsatutkimus	16
2.5.2.3 Sytologia	17
2.5.3 Diagnostinen kuvantaminen.....	17
2.5.3.1 Röntgentutkimus.....	17
2.5.3.2 Ultraäänitutkimus.....	18
2.5.4 Differentiaalidiagnoosit	19
2.6 Potilaan hoito	19
2.6.1 Potilaan stabilointi	19
2.6.2 Mikrobilääkkeet pyometran hoidossa.....	20
2.6.3 Kirurginen hoito	21
2.6.4 Lääkehoito ilman kirurgiaa.	23
2.7 Komplikaatiot ja prognoosi	29
2.8 Pyometran tutkimus	30
3 POHDINTA	34
LÄHTEET	36

1 JOHDANTO

Pyometra eli kohtutulehdus on sukukypsien narttukoirien sairaus, joka aiheuttaa märkäisen eritteen kertymistä kohdun onteloon (Smith 2006). Sairaus on diagnosoitavissa tavallisesti 1–4 kuukauden kuluttua kiimasta, ja se ilmenee useimmiten intakteilla eli steriloimattomilla, yli 4-vuotiailla nartuilla. (Smith 2006). Pyometran tarkkaa etiologiaa ei vielä täysin ymmärretä, mutta siihen liittyvät nartun kiimankierron aiheuttamat hormonaaliset muutokset, jotka luovat kohdun olosuhteet bakteereille suotuisaksi (Smith 2006).

Pyometran yleisimmin havaittuja kliinisiä oireita ovat mm. ruokahaluttomuus, lisääntynyt juominen ja virtsaaminen, oksentelu sekä emättimen märkävuoto (Fransson & Ragle 2003). Kliiniset oireet ovat yleensä vakavampia koirilla, joilla kohdunkaula on kiinni, eikä kohtuun kerääntynyt erite pääse poistumaan (Fransson & Ragle 2003). Paikallisten kliinisten ja patologisten muutosten lisäksi pyometra aiheuttaa myös systeemisiä oireita, joiden vakavuusaste vaihtelee taudin etenemisen mukaan (Pretzer 2008).

Pyometra on henkeä uhkaava tila, johon liittyy suuri määrä mahdollisia vakavia komplikaatioita mukaan lukien peritoniitti eli vatsakalvontulehdus, sepsis eli verenmyrkytys sekä monielinvaurio (Hagman 2016). Sairauden ripeä diagnosointi sekä asianmukainen hoito ovatkin ratkaisevassa asemassa potilaan hengen pelastamiseksi (Pretzer 2008). Ovariohysterektomia, eli kohdun ja munasarjojen kirurginen poisto on edelleen tehokkain ja turvallisin hoitomuoto koiran pyometrassa (Hagman 2016), mutta myös erilaiset lääkehoitokeilut ovat olleet tutkimuksen kohteena lupaavin tuloksin (Hagman 2016).

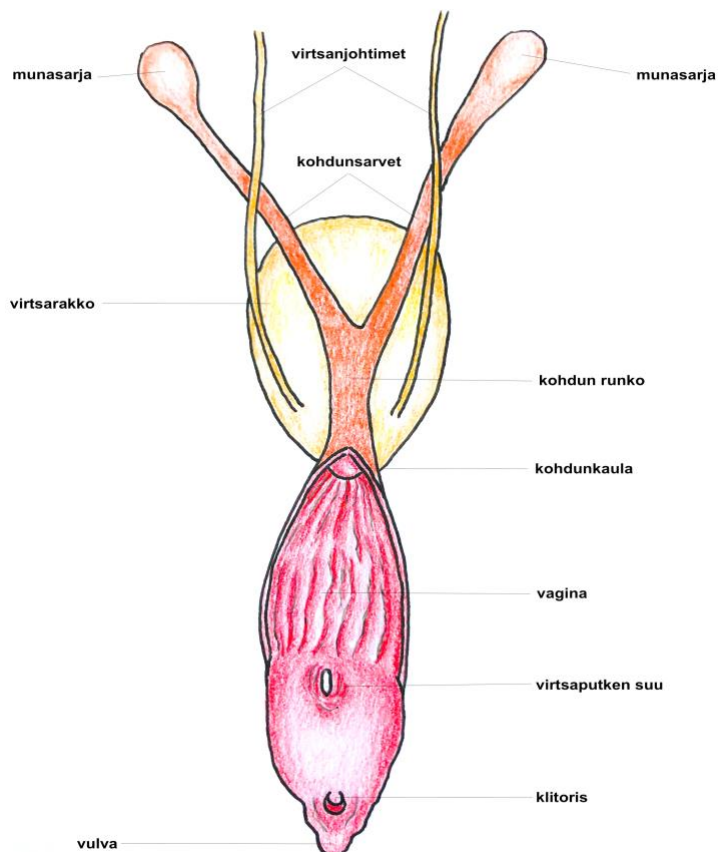
Tutkielmassani käsittelen mm. pyometran etiologiaa, patogeneesia, diagnostiikkaa sekä hoitomuotoja tämänhetkisten tutkimusten valossa. Työn loppupuolella esittelen lisäksi sairauden hoitomuotoihin, diagnostiikkaan sekä patogeneesiin kohdistuvia, keskeisiä tutkimusaiheita. Kirjallisuuskatsauksen on tarkoitus toimia myös tietolähteenä eläinlääketieteen opiskelijoille sekä eläinlääkäreille.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Koiran lisääntymiselinten anatomiaa ja fysiologiaa

2.1.1 Anatomia

Nartun lisääntymiselimiin (Kuva 1) kuuluvat ulkoiset sukupuolielimet, emätin, kohdunkaula, kohtu, munanjohtimet sekä munasarjat (Senger 2005). Vaikka näistä jokaisen rakenne sekä toiminnot ovat erilaiset, muodostavat ne yhteneväisen putkimaisen rakenteen, jonka seinämä koostuu samanlaisesta nelikerroksisesta kokonaisuudesta (Senger 2005).



Kuva 1. Nartun lisääntymiselimet (kuva: Liisa Andelin)

2.1.1.1 Lisääntymiselinten kudokset

Lisääntymiselinten kudokset jaetaan seroosa- ja muskulariskerrokseen, submukosaan sekä mukosakerrokseen (Senger 2005).

Uloimpana sijaitseva seroosakerros on sidekudosta, ja se peittää lisääntymiselinten pinnan (König & Liebich 2014). Muskulariskerros muodostuu ulommasta pitkittäisestä sekä sisemmästä poikittaisesta lihassolukerroksesta (König & Liebich 2014).

Lihaskerrokset mahdollistavat putkimaisten rakenteiden supistumisen, jonka avulla mm. eritetyt metaboliitit sekä munasolut, siittiöt ja varhaiset alkioit liikkuvat kohdekudoksiin (Senger 2005). Kohdun lihaksiston supistukset ovat tärkeässä asemassa myös synnytyksen yhteydessä (Senger 2005).

Lihaskerroksen alla sijaitseva submukosakerros toimii tukikudoksena mukosakerrokselle, mutta se pitää sisällään myös paljon hermoja sekä lymfa- ja verisuonia (Senger 2005). Sisimpänä kohtuontelon kerroksena koko lisääntymiselinten alueella sijaitsee mukosa (König & Liebich 2014). Tämän limakalvokerroksen epiteelisolutyypit vaihtelee lisääntymiselinten eri kohdissa riippuen alueen toiminnoista (Senger 2005). Esimerkiksi munanjohtimen limakalvo koostuu yksikerroksisesta värekarvallisesta ja -karvattomasta lieriöepiteelistä (Senger 2005). Nämä solut osallistuvat aineiden eritykseen, ja värekarvojen avulla ne ohjaavat munasolua munanjohtimessa eteenpäin (Senger 2005). Emättimen etuosan limakalvo taas koostuu esimerkiksi kerrostuneesta kuutioepiteelistä, jonka tarkoitus on suojata lisääntymiselinten pintaa mm. parittelun aikana (Senger 2005).

2.1.1.2 Munasarjat ja munanjohtimet

Munasarjojen ensisijainen tehtävä on tuottaa munasoluja ja sukupuolihormoneja, jotka vaikuttavat sukupuolielinten toimintoihin (Evans & de Lahunta 2012). Kun munasolu on kypsytynyt munasarjassa ja ovulaatio tapahtunut, munanjohtimet kuljettavat sen kohtuun (Senger 2005). Munanjohtimissa tapahtuu myös munasolun hedelmöitys (Evans & de Lahunta 2012).

2.1.1.3 Kohtu, kohdunkaula ja emätin

Koiran kaksisarvinen kohtu yhdistää munanjohtimet kohdunkaulaan (Senger 2005). Kohdun rungoksi kutsutaan aluetta, jossa kohdun sarvet yhdistyvät yhtenäiseksi tilaksi (Evans & de Lahunta 2012). Kohdun ja emättimen rajalla sijaitsee kohdunkaula, joka on lyhyt, paksuseinäinen ja voimakkaasti poimuttunut (Senger 2005). Tiineyden aikana sulkeutuva kohdunsuu muodostaa suojamuurin estäen mahdollisten tulehduksen aiheuttajien pääsyn kohtuun (Senger 2005).

Kohdun alueen seroosakerrosta kutsutaan perimetriumiksi (König & Liebich 2014). Perimetrium on hyvin ohutta ja melkein läpikuultavaa (Senger 2005). Se jatkuu yhtenäisenä rakenteena osana peritoneumia (Senger 2005). Muskulariskerrosta kutsutaan myometriumiaksi, ja mukosa yhdessä submukosan kanssa muodostavat endometriumin (Senger 2005). Mukosan epiteelisolujen erittämät tuotteet lisäävät siittiöiden säilyvyyttä ja edistävät alkion kehitystä (Senger 2005).

Emätin yhdistää ulkoiset sukupuolielimet kohdunkaulaan (Solano-Gallego 2009). Sen epiteeli reagoi hormonaalisiin muutoksiin kiimankierron ja tiineyden vaiheen mukaan muuttaen limakalvon paksuutta (Solano-Gallego 2009). Endometriumin limakalvossa on tiehytmäisiä kohturauhasia (König & Liebich 2014). Emättimen limakalvo on kerrostunutta levyepiteeliä ja myös sen paksuus vaihtelee estruskierron mukaan (König & Liebich 2014). Emättimen etuosaan avautuu virtsaputki (König & Liebich 2014).

2.1.2 Fysiologia

Tavallisesti narttu saavuttaa lisääntymisiän 6-24 kk ikäisenä, mutta sekä rotujen että yksilöiden välillä on tässä suuria eroja (Couto & Nelson 2013). Useimmiten suurten rotujen koirat tulevat sukukypsiksi myöhemmin kuin pienten rotujen edustajat (Couto & Nelson 2013). Koirien lisääntymiskierto on keskimäärin 7 kuukauden pituinen, mutta se voi vaihdella yksilöittäin 4-13kk (Couto & Nelson 2013).

Estruskierto jaetaan kahteen eri päävaiheeseen, jotka on nimetty munasarjoissa vallitsevan rakenteen mukaan (Senger 2005). Jokaiseen kierron vaiheeseen liittyy tietyt fysiologiset ja endokrinologiset muutokset ja niillä on vaikutusta myös nartun

käyttäytymiseen (Couto & Nelson 2013). Follikulaarivaihe kattaa noin 20% estruskierron pituudesta ja siihen luetaan proestrus- ja estrusvaiheet, joiden aikana kehittyvät follikkelit kypsyvät valmiiksi ja ovuloituvat (Senger 2005). Luteaalivaiheeksi taas luetaan kierron diestrus- ja anestrusvaiheet (Senger 2005). Tässä vaiheessa ovuloituneesta follikkelista kehittyä keltarauhanen, joka myöhemmin diestrusvaiheen aikana surkastuu (Senger 2005).

2.1.2.1 Anestrus

Kiimaton vaihe alkaa diestruksen jälkeen ja se kestää nartusta riippuen 2-10kk (Evans & de Lahunta 2012). Tänä aikana narttukoira ei osoita kiinnostusta uroksia kohtaan, eikä anna astua itseään (Couto & Nelson 2013). Vulva on pieni, eikä minkäänlaista vuotoa tulisi olla (Couto & Nelson 2013). Koska keltarauhanen on surkastunut, progesteronipitoisuus on alhainen ja kohdunkaula kiinni (Crane 2015). Endometrium palautuu ennalleen ja kiimankierto alkaa alusta anestruksen päätteeksi (Couto & Nelson 2013). Sytologisessa tutkimuksessa nähdään pieniä parabasaalisoluja sekä satunnaisesti neutrofiilejä ja pieniä määriä erilaisia bakteereja (Couto & Nelson 2013). Endoskoopilla tarkasteltuna emättimen limakalvo on ohut, tasainen ja punainen (Couto & Nelson 2013). Anestruksen päättymistä indusoivat follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) ja luteinisoivan hormonin (LH) lisääntyminen (Couto & Nelson 2013). Nämä välittäjäaineet vapautuvat aivolisäkkeestä hypotalamuksesta erittyvän gonadotropiineja vapauttavan (GnRH) hormonin vaikutuksesta (Couto & Nelson 2013).

2.1.2.2 Proestrus

Esikiiman aikana narttu tulee kiinnostuneeksi uroksista, mutta ei vielä osoita paritteluhalukkuutta (Couto & Nelson 2013). Nartun vulva on hieman turvonnut ja erittää verensekaista vuotoa (Couto & Nelson 2013). Sytologiassa voidaan lisäntyvän estrogeenituotannon myötä havaita ensin pieniä ja isoja intermediäärisoluja, parabasaalisoluja ja myöhemmin täysin keratinisoituneita, pinnallisia epiteelisoluja (Couto & Nelson 2013). Usein havaitaan myös punasoluja (Couto & Nelson 2013) sekä neutrofiilejä ja bakteereja (Couto ym. 2009). Emättimen limakalvo on vaaleanpunainen ja turvonnut (Couto ym. 2009). Follikkelit kasvavat ja kypsyvät FSH-gonadotropiinin erityksen myötä, ja tämä saa ne tuottamaan

estrogeeniä (Senger 2005). Proestrusvaiheessa FSH- ja LH-pitoisuudet ovat vielä alhaiset, mutta nousevat voimakkaasti kohti estrusjaksoa (Senger 2005). Myös estrogeenipitoisuus kasvaa proestruksen loppua kohti saavuttaen huippunsa ennen estrusvaihetta (Senger 2005). Progesteronipitoisuus pysyy matalana koko vaiheen ajan (Senger 2005). Proestrus kestää tavallisesti 9 päivää, mutta vaihtelua on kolmesta päivästä kolmeen viikkoon (Couto & Nelson 2013).

2.1.2.3 Estrus

Varsinaisen kiiman aikaan narttu on valmis parittelemaan uroksen kanssa (Evans & de Lahunta 2012). Estrogeenipitoisuus kääntyy laskuun ja sekä LH- että FSH saavuttavat maksimipitoisuutensa heti estrusvaiheen alussa (Couto & Nelson 2013). Ovulatorinen LH-piikki aiheuttaa follikkelien irtoamisen (Senger 2005). Ovulaatio tulee päätökseen noin estrusvaiheen kolmantena päivänä, ja mahdollinen hedelmöitys tapahtuu tavallisesti kuudenteen päivään mennessä (Senger 2005). Estruksen aikana progesteronipitoisuus alkaa nousta, mikä merkitsee luteaalivaiheen alkamista (Couto & Nelson 2013). Vulvan turvotus on voimakasta, ja toisilla yksilöillä voi ilmetä edelleen veristä vuotoa emättimestä (Couto & Nelson 2013). Sytologisessa tutkimuksessa voidaan edelleen havaita pinnallisia, sarveistuneita epiteelisoluja (Couto & Nelson 2013) sekä bakteereita (Senger 2005), mutta punasolujen määrä yleensä tässä vaiheessa vähenee (Couto & Nelson 2013). Estrus voi kestää kolmesta päivästä kolmeen viikkoon, mutta keskimääräinen kesto on 9 päivää (Couto & Nelson 2013).

2.1.2.4 Diestrus

Jälkikiimassa, jota kutsutaan myös metestrukseksi, nartun mielenkiinto paritteluun loppuu (Couto & Nelson 2013). Myös vulvan turvotus vähenee sekä vuoto lakkaa (Couto & Nelson 2013). Emättimen sytologiassa voidaan havaita parabasaalisia epiteelisoluja, neutrofiileja (Couto & Nelson 2013) sekä intermediäärisoluja (Senger 2005). Estrogeenikonsentraatiot ovat alhaiset, mutta progesteronipitoisuus jatkaa voimakkaasti nousuaan, joka edistää kohdunkaulan sulkeutumista (Crane 2015). Progesteronin vaikutuksesta kohdun seinämä paksuuntuu mahdollista tiineyttä varten (Couto & Nelson 2013). Diestrusvaihe kestää tavallisesti 2-3 kuukautta ja päättyy luteolyysiin, eli keltarauhasen surkastumiseen (Couto & Nelson 2013).

2.2 Etiologia

Pyometra on vanhempien, yleensä yli 4-vuotiaiden narttukoirien sairaus (Smith 2006). Keski-ikä pyometran ilmentymiselle on tutkimuksesta riippuen 8-9 vuotta (Crane 2015). Riskiryhmään kuuluvat intaktit nartut (Pretzer 2008). Skandinaviassa, jossa koiria ei rutiininomaisesti kastroida ja steriloida, pyometran esiintyvyys on korkea (Fransson & Ragle 2003). Ruotsissa tehty tutkimus on osoittanut, että riski pyometran kehittymiselle synnyttämättömän nartun ensimmäisen kymmenen elinvuoden aikana on 23-24% (Crane 2015).

Alttius sairauden kehittymiselle iän myötä liittyy kiiman aikaisiin toistuviin hormonaalisiin muutoksiin (Greene 2006, Pretzer 2008). Myös aikaisemmat progestiini- ja estrogeenihoidot, joita nartulla on käytetty kiiman siirtoon, käynnistämiseen tai tiineyden keskeytykseen, ovat osoittautuneet tekijöiksi, jotka lisäävät riskiä pyometran kehittymiseen (Pretzer 2008). Nuorilla nartuilla sairauden voivat selittää myös erilaiset emättimen eteisen epämuodostumat, kuten ahtaumat ja väliseinät (Pretzer 2008).

Erällä koiraroduilla on suurentunut riski sairastua pyometraan, mikä viittaa siihen, että alttius sairauteen voi olla osittain myös geeniperäistä (Hagman 2016).

Riskirotuihin kuuluvat berninpaimenkoira, bernhardinkoira, rottweiler, kultainen noutaja, irlanninterrieri, kääpiösnautseri, cavalierkingcharlesinspanieli, pitkäkarvainen skotlanninpaimenkoira, airedalenterrieri (Smith 2006) sekä Collie (Crane 2015).

Nartun aikaisemman tiineyden on todettu olevan pyometralta suojaava tekijä, mutta viimeaikaisissa tutkimuksissa on ehdotettu, että tämä toteutuisi vain joidenkin rotujen kohdalla (Hagman ym. 2011).

Vaikka useimmissa tapauksissa pyometran oireet ilmenevät viimeistään 12 viikon kuluessa edellisestä kiimasta, on tärkeää huomioida, että sairaus voi esiintyä missä vaiheessa kiimankiertoa tahansa sekä myös tiineyden aikana (Smith 2006). Nartun toisessa kohdunsarvessa voi olla täysin elinkelpoisia sikiöitä, kun taas toisessa samaan aikaan märkäinen kohtutulehdus (Couto & Nelson 2013). Ennuste sikiöiden eloonjäämiselle tällaisessa tapauksessa on varauksellinen tai huono, koska lääkitys täytyy kyseisessä tapauksessa rajoittaa vain antibioottihoitoon (Couto & Nelson

2013). Tiineyden aikana sairastettu pyometra johtaakin usein sikiökuolemiin ja keskenmenoihin (Couto & Nelson 2013).

2.3 Kliininen kuva

Pyometralle tyypillinen kliininen oire on emättimen märkävuoto (kuva 2) (Hagman 2018). Vuotoa esiintyy kuitenkin vain niissä tapauksissa, joissa kohdunkaula on auki (Pretzer 2008). Vuoto voi olla koostumukseltaan verensekaista, limaista tai märkivää, ja se on usein pahan hajuista (Pretzer 2008). Avoimen kohdunkaulan pyometrassa vuoto saattaa olla ainut alkuvaiheen kliininen oire, ja usein koiran yleiskunto on huomattavasti parempi kuin sellaisissa tapauksissa, joissa kohdunkaula on kiinni (Pretzer 2008). Kiinni olevan kohdunkaulan pyometrassa märkävuoto ei pääse poistumaan kohdusta (Pretzer 2008), jolloin kohtu saattaa olla voimakkaasti laajentunut (Hagman 2018). Tällöin tilanne vaatii aina erityisen ripeitä toimenpiteitä, koska tila aiheuttaa nopeasti verenmyrkytyksen, joka voi johtaa koiran menehtymiseen (Smith 2006). Pikaisilla hoitotoimilla voidaan estää systeemisen tulehduksen aiheuttamat peritoniitti, verenmyrkytys, monielinvauriot, hallitsemattomat bakteeritulehdukset sekä septinen shokki (Hagman 2016).



Kuva 2. Emättimen märkävuotoa pyometrassa (kuva: Liisa Andelin)

Märkävuodon lisäksi muita tavallisia kliinisiä merkkejä ovat väsymys, ruokahaluttomuus sekä lisääntynyt juominen ja virtsaaminen (Hagman 2018). Oireena voidaan havaita myös oksentelua ja ripulointia (Hagman 2018). Sydän- ja hengitysfrekvenssit saattavat olla koholla ja usein potilaalla havaitaan myös kuumetta (Hagman 2018), mutta vakavaan toksemiaan edenneissä tiloissa narttu voi olla myös hypoterminen (Pretzer 2008).

Sairastunut eläin voi osoittaa kuivumisen merkkejä (Hagman 2018) ja usein myös kapillaarien täyttymisaika on pidentynyt (Couto ym. 2009). Limakalvot voivat olla verekkäät, vaaleat tai tokseemiset ja kliinisessä tutkimuksessa narttu saattaa aristaa vatsan palpaatiota (Hagman 2018).

2.4 Patogeneesi

Toisin kuin kohtutulehduksen perusmuodossa, metriitissä, joka yleensä liittyy tiineyden aikaiseen tai sitä seuraavaan tulehdukseen tai traumaan (Greene 2006), pyometran syntyyn vaikuttavat hormonaaliset ja bakteriologiset tekijät (Hagman 2016). Sairauden tarkka patogeneesi on kuitenkin vielä toistaiseksi huonosti ymmärretty (Hagman 2016). Munasarjaperäisten hormonien vaikutus on kuitenkin selkeästi tekijä patogeneesiä, sillä molempien munasarjojen ovariektomia estää taudin kehittymisen (Hagman 2014). Nartun kiimakiertojen aikaiset hormonaaliset muutokset ja kohdun epiteelisolujen vaste estrogeeni- ja progesteronipitoisuuksiin aiheuttavat limakalvolle muutoksia, jotka indusoivat bakteerien kiinnittymistä ja lisääntymiskykyä (Fieni ym. 2014).

2.4.1 Endometriumin kystinen hyperplasia CEH

Endometriumin kystinen hyperplasia on yleisin vanhemmilla, synnyttämättömillä narttukoirilla tavattava kohdun sairaus (Crane 2015). Se aiheuttaa endometriumin rauhasen lisääntymistä ja liikaeritystä, josta seuraa kohdun seinämien paksuuntuminen sekä nestetäytteisiä kystia endometriumin pinnalla (Crane 2015). Kystat voivat rajautua tiettyyn limakalvon alueeseen tai esiintyä laajasti koko endometriumin pinnalla (Couto & Nelson 2013). Hyperplasiamuutosten tiedetään aiheutuvan toistuvasta endometriumiin kohdistuvasta progesteronialtistuksesta estrussykliä aikana (Couto & Nelson 2013). Sairauden ainoana kliinisenä oireena

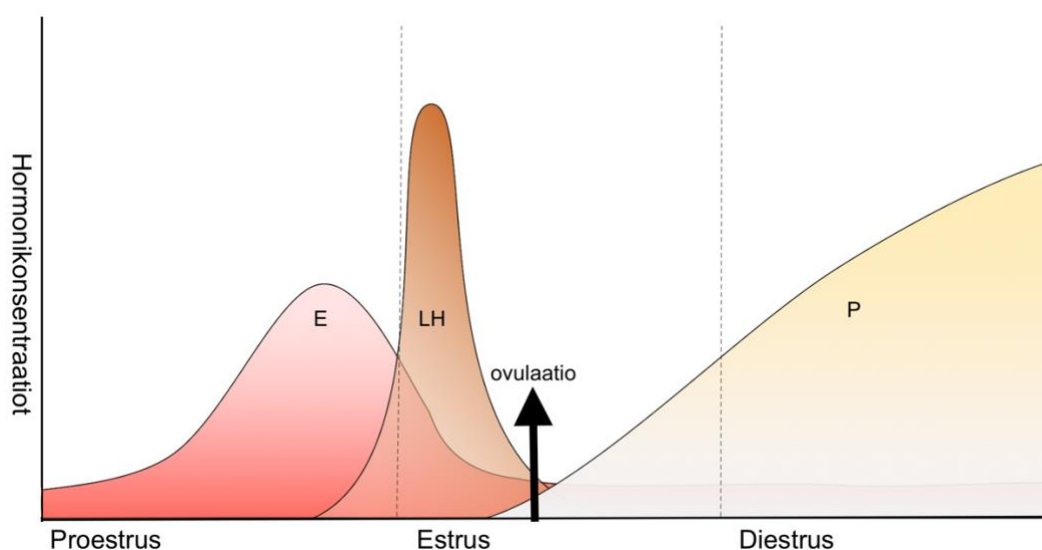
on nartun tiinehtymisongelmat (Crane 2015). Subkliinisen luonteensa vuoksi CEH on hankala diagnosoitava ja vaatii aina biopsian ottamista (Couto & Nelson 2013). Histologisesti tarkasteltuna tilaan ei liity tulehdusmuutoksia (Crane 2015).

Pitkään ajateltiin pyometran olevan seurausta tästä kohdun sairaudesta, mutta tuoreemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että nämä kaksi tilaa tulisi kliinisten ja histopatologisten löydösten perusteella erottaa toisistaan (Kumar & Saxena 2018). CEH luo suotuisat olosuhteet pyometran kehittymiselle, mutta molemmat voivat saada alkunsa myös toisistaan riippumatta (Kumar & Saxena 2018).

2.4.2 Hormonien merkitys

Kiimakiertoihin liittyvät muutokset lisääntyvät narttukoiran kohdussa ikääntymisen myötä, mikä selittää taudin runsaamman esiintyvyyden vanhemmilla koirilla (Pretzer 2008). Esikiiman aikainen estrogeenieritys lisää kohdun verisuonitusta sekä kohdun solujen kasvua ja herkistää näin kohtua ovulaation jälkeiselle progesteronijaksolle (Kuvaaja 1) (Fieni ym. 2014).

Kuvaaja 1. Yksinkertaistettu kaavio nartun eräiden sukupuolihormonien suhteellisista konsentraatioista estruskierron follikulaarivaiheessa sekä varhaisessa luteaalivaiheessa (kuva: Liisa Andelin)



Selitykset: Proestrus (esikiima), estrus (kiima), E (estrogeeni), LH (luteinisoiva hormoni), P (progesteroni)

Tavallisimmin pyometra ilmeneekin kiiman jälkeisessä diestrusvaiheessa, jolloin keltarauhanen on aktiivinen ja seerumin progesteronikonsentraatio korkeimmillaan (Crane 2015). Progesteronipitoisuuden nousu johtaa kohdussa epäspesifisen immunitetin laskuun, jonka tarkoituksena on luoda alkionle suotuisat olosuhteet (Fieni ym. 2014). Pitkä progesteronivaihe muuttaa kohdun olosuhteita vähentämällä kohdun myometriumin supistuksia ja lisäämällä kohturauhasten eritystä (Pretzer 2008) sekä endometriumin kasvua luoden olosuhteet myös patogeeneille suotuisaksi (Crane 2015).

Anestrusvaiheen aikaisen pyometran esiintymisen selittävät usein elimistön häiriötilat, kuten epätäydellinen luteolyysi, jonka seurauksena havaitaan progesteronituotannon pitkittymistä (Crane 2015). Myös aikaisempia, esimerkiksi tiineyden ehkäisyyn tai keskeytykseen käytettyjä hormonihoitoja on pidetty syynä pyometran syntyyn (Crane 2015). Pyometraan on useissa tapauksissa yhdistetty myös kystisiä follikkeleita sekä munasarjojen neoplasiaa (Crane 2015).

2.4.3 Bakteerien rooli

Bakteerikontaminaatio tapahtuu tyypillisesti pian ovulaation jälkeen, kun kohdunkaula on vielä auki ja olosuhteet opportunististen bakteerien kolonisaatiolle suosiolliset (Greene 2006, Pretzer 2008). Bakteerit pääsevät kohtuun tavallisesti nousevana infektiona sukupuolielinten kautta (Couto & Nelson 2013).

Yleisin pyometran aiheuttaja on eläimen vaginan ja kohdunkaulan normaaliin mikrobiomiin kuuluva *Escherichia coli* (Prezer 2008). Kyseinen bakteeri löydetään usein myös infektoituneiden narttujen ulosteesta (Fransson & Ragle 2003). Tutkimuksissa on todettu, että pyometraa sairastavien narttujen kohdusta ja ulosteesta eristetyt bakteerikannat ovat identtiset keskenään, joka tukee teoriaa, jonka mukaan kohtuun kolonisoitunut bakteeri olisi peräisin koiran omasta ulosteesta (Greene 2006). Vaikka *E. coli* onkin usein kommensaali tulehduksen aiheuttaja, tavataan bakteerista useampaa eri pyometraa aiheuttavaa kantaa (Greene 2006). Pyometraa aiheuttavien kantojen vaihtelu on kuitenkin kaikkiaan vähäisempää kuin ulosteissa esiintyvien *E. coli*-bakteerien kirjo (Greene 2006). Pyometraa sairastavilta koirilta eristetyillä *E. coli*-kannoilla on todettu olevan hyvin samanlaiset virulenssitekijät kuin virtsatietulehduksia aiheuttavilla (Greene 2006).

Tämä viittaa siihen, että patogeenimekanismi virtsatietulehduksissa ja pyometrassa on hyvin samanlainen (Greene 2006). Kyseinen bakteeri voidaankin toisinaan löytää myös pyometrapotilaan virtsasta, jolloin sairauteen liittyy lisäksi subkliininen virtsatieinfektio (Fransson & Ragle 2003)

Lipopolysakkaridi (LPS) endotoksiinit ovat gram-negatiivisten bakteerien, kuten *E. colin*, soluseinämän komponentteja, joita vapautuu bakteerin nopean kasvun ja kuoleman aikaan, mutta myös erilaisissa häiriötilanteissa (Fransson & Ragle 2003). Veren endotoksiinikonsentraatioiden onkin havaittu olevan yhteydessä paitsi sairauden kliinisiin oireisiin, myös pyometran ennusteeseen (Greene 2006, Okano ym. 1998). Ilman tehokasta hoitoa elimistölle myrkylliset endotoksiinit aiheuttavat nopeasti septisen shokin, joka johtaa usein koiran kuolemaan (Fransson 2003, Pretzer 2008).

Pyometran aiheuttajina voivat toisinaan toimia myös muut bakteerilajit, kuten *Streptococcus* spp., *Proteus* spp., *Staphylococcus* spp., *Klebsiella* spp. ja *Pseudomonas* spp. (Greene 2006).

2.4.5 Elimistön puolustus

Kohdun vaste bakteerien kolonisaatioon perustuu elimistön synnynnäiseen immunitettiin (Fieni ym. 2014). Normaalisti terve kohtu kykenee eliminoimaan sinne tunkeutuneet bakteerit, mutta kapasiteetti vaihtelee myös estrussyklin vaiheesta riippuen (Hagman 2018).

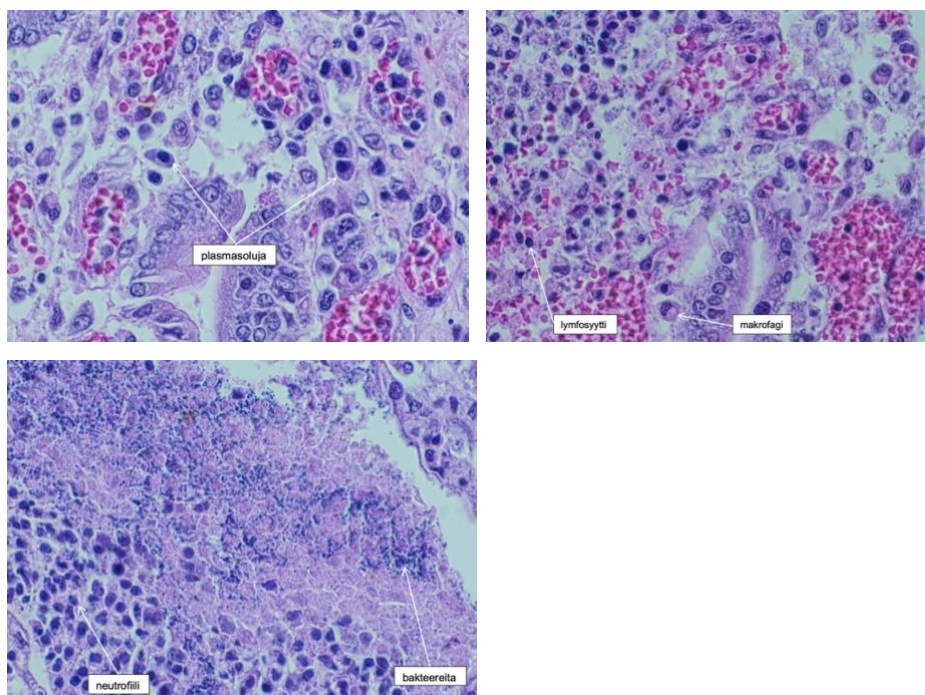
Progesteroni vaimentaa leukosyyttien vastetta kohdun tulehdusärsykkeisiin (Couto & Nelson 2013) vähentämällä neutrofiilien kemotaksista sekä fagosytoosia (Crane 2015). Bakteerien selviytymismahdollisuuksia edistää myös progesteronin aiheuttama toll like -reseptorien (TLR) yleinen ilmentymisen vähentyminen estruksen ja varhaisen diestruksen aikana (Fieni ym. 2014). Sen tarkoituksena on luoda alkionle suotuisat implantaatio- ja kehittymisolosuhteet, mutta samalla se vähentää myös gram-negatiivisten bakteerien lipopolysakkaridien tunnistusta ja kohdun leukosyyttiaktiivisuutta, jolloin bakteerit pääsevät adheroitumaan kohdun seinämään ja stimuloimaan tulehdusvastetta (Fieni ym. 2014).

Bakteerien endotoksiinit eivät ole suoraan sytotoksisia, vaan vaikutus perustuu niiden aiheuttamaan tulehdusvasteeseen eläimen elimistössä (Fransson 2003).

Tulehdussolujen aktivaatio saa aikaan mm. tulehdusvälittäjäaineiden eli sytokiinien, kuten interleukiinien (IL-1, IL-6, IL-8) sekä tuumorinekroositekijöiden (TNF α) vapautumisen (Fransson 2003). Varhaiset, paikalliset vaikutukset ovat yleensä ohimeneviä, mutta hallitsemattomana tulehdusreaktio johtaa voimakkaisiin kudonsvaurioihin ja septiseen shokkiin (Fransson 2003).

Maksan sinusoidien makrofagit, Kupfferin solut nappaavat endotoksiinit saapuvasta verestä ja muokkaavat niitä, jonka jälkeen muokatut endotoksiinit detoksikoidaan sekä eliminoidaan hepatosyyttien toimesta (Fransson 2003). Vaarattomiksi saatetut endotoksiinit poistetaan elimistöstä hiljalleen pääasiassa suoliston kautta (Fransson 2003).

Normaalisti pienet määrät maksaan saapuvista endotoksiineista saadaan eliminoitua porttilaskimon verestä hyvin nopeasti, vain muutamissa minuuteissa ja endotoksiinien aiheuttamia systeemivaikutuksia aletaankin nähdä vasta kun maksan puhdistuskapasiteetti ylittyy (Fransson 2003).



Kuvat 3a-3c. Histologisesti tarkasteltuna pyometra näyttäytyy tulehduksena, jolle tunnusomaista ovat suuret määrät neutrofiileja, plasmasoluja ja makrofageja endometriummassa sekä kohtuontelossa (Marinković ym. 2018). (kuvat: Liisa Andelin)

2.4.5 Stumppipyometra

Stumppipyometra on seuraus aikaisemmin suoritetusta, epätäydellisestä ovariohysterektomiasta, jossa nartun elimistöön on jäänyt vaihteleva määrä munasarja- ja kohtukudoksen jäänteitä (Crane 2015). Sairauden patogeneesi ja kliiniset oireet ovat hyvin samankaltaisia kuin pyometrassa, tavallisimmin niihin kuuluvat syömättömyys, väsymys ja emätinvuoto (Crane 2015).

Sairaus voidaan diagnosoida vastaontelon palpaatiolla, laboratoriotutkimuksilla sekä varjoainekuvauksella tai ultraäänitutkimuksella, jossa nähdään usein yksi tai useampi nestetäyteinen alue virtsarakon läheisyydessä (Crane 2015). Diagnosoinnissa voidaan käyttää myös eksploratiivista laparotomiaa (Crane 2015). Hoitona suoritetaan uusintaleikkaus, jossa kaikki elimistöön jäänyt munasarja- ja kohtukudos poistetaan (Crane 2015). Mahdollinen tukihoidon ja mikrobilääkkeiden tarve arvioidaan tapauskohtaisesti (Hagman 2018).

2.5 Diagnostiikka

2.5.1 Kliininen yleistutkimus

Monesti pyometran yhteydessä suurentunut kohtu voidaan todeta palpoiden kliinisen tutkimuksen yhteydessä (Couto & Nelson 2013). Tutkimuksessa on kuitenkin noudatettava erityistä varovaisuutta, ettei täyttynyt kohtu repeä (Pretzer 2008). Kohtueritteen sytologisella tutkimuksella voidaan määrittää tulehduksen aiheuttajabakteeri ja sen herkkyys antibiooteille (Crane 2015).

2.5.2 Laboratoriotutkimukset

2.5.2.1 Hematologia ja kliininen kemia

Tyypillisin muutos laboratorioparametreissa on tulehdusleukogrammi, jossa valkosolujen kokonaismäärä on selkeästi koholla (Crane 2015). Tilaan liittyy neutrofilia (Crane 2015), monosytoosi sekä lymfosytoosi (Fransson 2003) ja suurin osa neutrofiileista on kypsyviä sauvatumaisia neutrofiileja (Crane 2015). Joskus pyometran yhteydessä voidaan havaita myös leukopeniaa, jolloin tilaan liittyy huonompi ennuste (Hagman 2012).

Verinäytetulosten tavallinen löydös on myös nonregeneratiivinen, normosyyttinen ja

normokrominen anemia, jossa punasolujen koko ja niiden sisältämä hemoglobiinimäärä ovat normaalit, mutta solujen tuotanto on häiriintynyt (Crane 2015). Pyometran yhteydessä anemiaa esiintyy jopa 55% tapauksissa (Hagman 2018) ja se voi joissain tapauksissa olla yhteydessä punasolujen tihkumiseen kohdun kudoksiin (Crane 2015). Monesti anemian syynä on kuitenkin pyometrassa hyvin yleisesti tavattava munuaisten vajaatoiminta, johon liittyy tubulusvauriot sekä glomeruluksen toimintahäiriöt (Hagman 2018), mutta myös munuaisten vähentynyt erytropoietiinituotanto, joka johtaa laskeneeseen punasolujen tuotantoon luuytimessä (Crane 2015).

Muita munuaisvaurioon viittaavia parametrejä veressä ovat kohonneet kreatiniini- ja ureapitoisuudet, joita tavataan noin 12-37% tapauksista (Crane 2015). Näiden elimistön tyypipitoisten aineenvaihduntatuotteiden kertymistä vereen kutsutaan atsotemiaksi, joka saattaa pyometran tapauksessa johtua myös yleisestä elimistön dehydraatiosta (Crane 2015). Happo-emästasapainon ja elektrolyyttitasojen muutokset eivät myöskään ole harvinaisia (Hagman 2012).

Sekundaarisena vasteena eläimen kuivumiseen verinäytteessä voidaan havaita myös hyperproteinemiaa, hyperglobulinemiaa (Crane 2015) ja hypoalbuminemiaa, jotka heijastelevat myös albumiinin menetystä munuaisten kautta sekä lisääntynyttä gammaglobuliinituotantoa (Hagman 2012)

Bakteereiden tuottamat toksiinit voivat aiheuttaa potilaan elimistössä myös maksasolujen vauriota, joka heijastuu aspartaattiaminotransferaasin (ASAT), alkalisen fosfataasin (AFOS) sekä alaniiniaminotransferaasin (ALAT) kohonneina arvoina (Crane 2015). Myös bilirubiini- ja kolesteroliarvot saattavat olla koholla (Fransson 2003).

Tulehduksen systeemistä etenemistä voidaan seurata akuutin faasin proteiinien avulla, joista yleisesti käyttökelpoisimpina merkkiaineina ollaan pidetty kohonneita C-reaktiivisen proteiinin (CRP) arvoja, mutta myös seerumin albumiinia, jonka pitoisuus on systeemisten infektioiden yhteydessä usein laskenut (Crane 2015, Jitpean ym. 2014a). Ruotsissa tehdyssä tutkimuksessa pyometraa sairastavien koirien CRP-arvoja verrattiin terveeseen kontrolliryhmään (Jitpean ym. 2014b). CRP:n pitoisuudet

olivat merkittävästi korkeammat pyometraa sairastavilla nartuilla ($212,9 \pm 17,3$ mg/l) verrattuna terveeseen kontrolliryhmään (<5 mg/l) (Jitpean ym. 2014b). Tutkimuksessa myös sairaiden koirien albumiiniarvot (25 ± 1 g/l) olivat alhaisemmat terveisiin koiriin (28 ± 1 g/l) nähden (Jitpean ym. 2014b).

Pyometrassa plasman progesteronikonsentraatio edustaa yleensä diestrusvaiheelle tyypillisiä hormonipitoisuuksia, vaikka monesti pyometra voidaan diagnosoida myös kierron muissa vaiheissa (Couto & Nelson 2013). Kiertävät progesteroni- ja estrogeenikonsentraatiot ovat pyometrassa kuitenkin hyvin usein normaalilla tasolla (Hagman 2018).

2.5.2.2 Virtsatutkimus

Pyometran kliinisiin oireisiin liittyy polydipsia ja polyuria eli lisääntynyt juominen sekä virtsaaminen (Fransson & Ragle 2003). Pyometraan liittyvät munuaisvauriot ovat tavallinen löydös (Fransson & Ragle 2003) ja sen yhteydessä tavataan usein myös munuaisten vähentynyttä konsentroimiskykyä (Couto ym. 2009). Tutkimuksissa on myös osoitettu, että *E. coli*-bakteerien endotoksiinit häiritsevät distaalisen munuaistubuluksen sekä kokoojaputkien vastetta virtsaa väkevöittäväälle antidiureettiselle vasopressiinille ja tämä voidaan havaita laimeana virtsana (Crane 2015).

Tavallisimmat pyometraan yhdistetyt virtsa-analyysin löydökset ovat bakteriuria sekä proteinuria (Couto ym. 2009). Samanaikaisesti sairastettu virtsatieinfektio sekä proteinuria yleensä korjaantuvat pyometran hoidolla, mutta joskus vakava proteinuria voi altistaa munuaisvauriolle (Hagman 2018).

Jos pyometraan liittyy myös virtsatietulehdus, on virtsan pH usein emäksinen (Couto & Nelson 1998). Sedimentissä voidaan havaita myös punasoluja, leukosyyttejä sekä lisääntynyt määrä epiteelisoluja (Couto & Nelson 1998). Kliinisessä työssä on kuitenkin huomioitava, että vaikka kystosenteesi on yleensä paras tapa virtsan keräämiseen analyysiä varten (Couto & Nelson 1998), pyometran yhteydessä sitä ei kuitenkaan tule suorittaa, ettei kohtua vahingoittamalla aiheuteta eläimelle peritoniittia (Crane 2015).

2.5.2.3 Sytologia

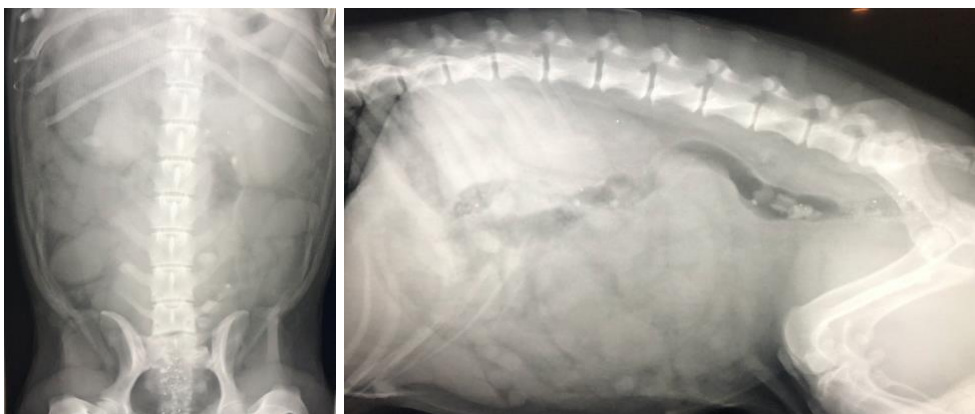
Vulvaeritteen sytologisessa tutkimuksessa havaitaan yleensä proteiinikertymiä, makrofageja (Couto & Nelson 2013), lymfosyyttejä, plasmasoluja sekä rappeutuneita endometriumin epiteelisoluja (Groppetti ym. 2010). Sairaudelle tunnusomaisia löydöksiä ovat myös suuret määrät neutrofiilejä ja vapaat sekä solunsisäiset bakteerit (Groppetti ym. 2010).

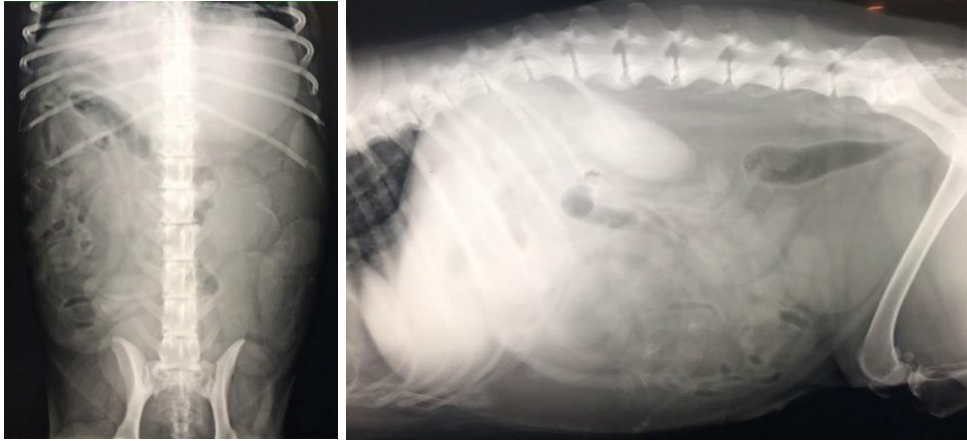
2.5.3 Diagnostinen kuvantaminen

2.5.3.1 Röntgentutkimus

Röntgentutkimus (kuvat 4a-4d) voidaan suorittaa abdomenalueen röntgenkuvauksella, mutta tällä keinolla kohdun patologisia tiloja ei voida erottaa mahdollisesta aikaisesta tiineydestä ennen kuin sikiöiden luiden mineralisaatio on alkanut (Smith 2006). Tämä tapahtuu noin 45 vrk ovulaation jälkeen (Smith 2006).

Abdomenkuvassa virtsarakon ja paksusuolen välissä voidaan havaitaan iso, putkimainen tai mutkikas rakenne (Crane 2015), joka vastaa tiiviydeltään pehmytkudosta (Couto & Nelson 2013). On kuitenkin mahdollista, että avoimen kohdunkaulan pyometran yhteydessä kohdun koko ei ole merkittävästi suurentunut (Crane 2015). Muita mahdollisia, kohtua suurentavia tiloja voivat olla hemometra, mukometra tai hydrometra eli veren, liman tai nesteen kertyminen kohtuun sekä kohdun neoplasiat eli kasvaimet (Crane 2015). Jos röntgenkuvan erottuvuus on yleisesti huonontunut, on mahdollista että kohtu on revennyt (Crane 2015).





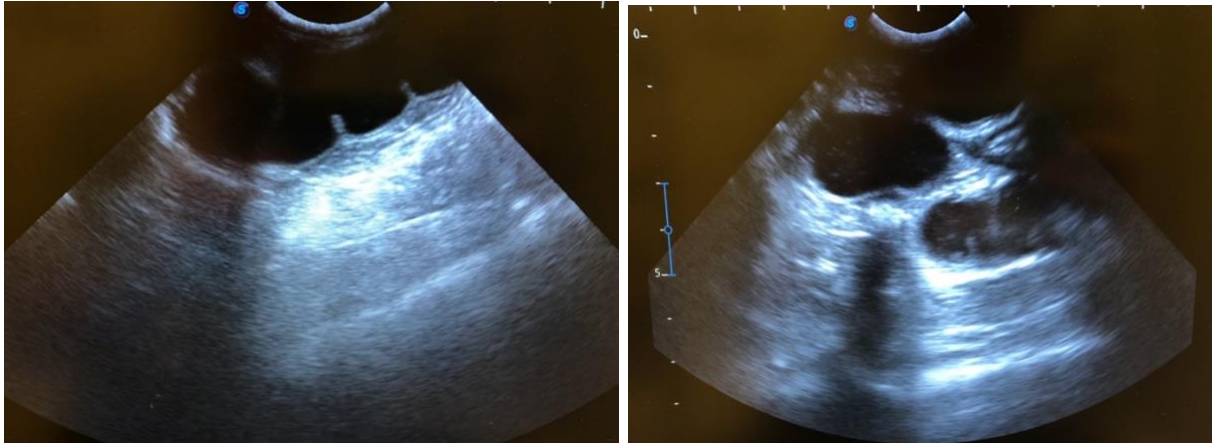
Kuvat 4a-4d. Röntgentutkimuksessa pyometra näyttäytyy putkimaisena, nestetäytteisenä rakenteena kaudaaliabdomenin alueella (kuvat: Liisa Andelin)

2.5.3.2 Ultraäänitutkimus

Informatiivisuutensa vuoksi suositelluin kuvantamiskeino pyometraa epäiltäessä on ultraäänitutkimus (kuvat 5a-5b) (Hagman 2016). Tutkimuksessa pystytään erottamaan nestetäyteinen kohtu myös varhaisesta, yli 28 vuorokautta jatkuneesta tiineydestä sekä kohdun neoplasioista (Crane 2015). Ultraäänitutkimuksen avulla saadaan myös tärkeää tietoa kohdun seinämän tilasta; pullistumisesta (Crane 2015), paksuuntumisesta sekä mahdollisista endometriumin kystista (Couto & Nelson 2013). Sillä saadaan selvitettyä myös kohdun ontelon koko sekä yleiskuvaa elinten sijainneista ja symmetriasta (Couto & Nelson 2013).

Ultraäänitutkimuksessa pyometra esiintyy mutkaisina kohdunsarvina, jotka sisältävät kaiutonta tai vähäkaikuista nestettä (Crane 2015). Kohdun nestesisältö voi näyttäytyä myös loivina pyörrekuvioina (Crane 2015).

Kystiselle endometriumin hyperplasialle tyypillisiä ultralöydöksiä ovat endometriumin paksuuntuminen sekä laajentuneet kystiset rauhaset, jotka ultraäänitutkimuksessa näkyvät paikallisina epäselvinä rakenteina kohdun seinämässä (Couto & Nelson 2013). Sekä lukumäärältään että kooltaan lisääntyneet rauhaset voidaan havaita 1-2 millimetrin kokoisina, kaiuttomina alueina endometriumin alueella (Crane 2015).



Kuvat 5a-5b. Kohdun nestesisältö on usein helppo todeta vatsaontelon ultraäänitutkimuksella (kuvat: Liisa Andelin)

2.5.4 Differentiaalidiagnoosit

Pyometran diagnosointi voi toisinaan olla haastavaa, koska nestetäytteinen kohtu voidaan havaita myös hydromateran, mukometran toisinaan myös hemometran yhteydessä (Hagman 2018). Toisaalta pyometraa lievemmat hydrometra ja mukometra johtavat kuitenkin usein pyometran syntyyn sekä antavat myös tiinehtymiselle varauksellisen tai huonon ennusteen (Couto & Nelson 2013). Kliiniset oireet ovat yleensä kuitenkin hyvin lievät, jos kohdussa ei ole bakteeritulehdusta (Hagman 2018).

2.6 Potilaan hoito

2.6.1 Potilaan stabilointi

Pyometran hoidon täytyy olla aina ripeää, koska henkeä uhkaavat endotoksemia ja sepsis voivat kehittyä jopa muutamassa tunnissa (Couto ym. 2009). Ennen kirurgista tai lääkinällistä hoitoa on tärkeää huolehtia potilaan tilan pikaisesta stabiloinnista (Greene 2006, Crane 2015), ja siksi nestehoito aloitetaan välittömästi mahdollisen shokkitilan, elektrolyytti- ja happo-emästasapainon sekä hypoglykemian korjaamiseksi (Crane 2015). Suonensisäinen nesteytys on ensiarvoisen tärkeä keino tukea munuaisten toimintaa ja estää elimistön yleistä nestevajetta (Couto ym. 2009). Komplisoitumattoman pyometran nesteytyshoitoon voidaan rutiinisti käyttää esimerkiksi elektrolyyttiliuosta, kuten isotonista Ringerin asetaattia (Fransson & Ragle 2003).

2.6.2 Mikrobilääkkeet pyometran hoidossa

Kohtueritteen sytologisella tutkimuksella voidaan tunnistaa bakteeritulehduksen aiheuttaja ja määrittellä asianmukainen antibioottihoito (Greene 2006, Couto ym. 2009). Ihannetapauksessa viljely- ja herkkyysmääritykset tulisi suorittaa ennen antibiootihoidon valitsemista, mutta sairauden akuutin ja hengenvaarallisen luonteen vuoksi mikrobilääkehoito on syytä aloittaa heti diagnoosihetkellä, jotta nartun nopea ja turvallinen toipuminen saadaan turvattua (Meladri ym. 2019)

Käytännöt antibioottien valinnasta ja hoitoprotokollasta vaihtelevat lähteestä riippuen. Usein mikrobilääkitys suositellaan aloitettavaksi heti laajakirjoisella antibiootilla jo ennen herkkyysmäärittelyn valmistumista (Crane 2015, Greene 2006). Kuurin pituus vaihtelee hoitomuodosta, eläimen sairauden tilasta ja lääkityksen tehosta riippuen yhdestä viikosta (Greene 2006) kolmeen kymmeneen päivään (Crane 2015).

Skandinaavinen antibioottien käyttö poikkeaa edellä mainitusta. Uppsalan Maatalousyliopistossa (SLU) käytössä olevan yleisen leikkausprotokollan mukaan mikrobilääkkeitä suositellaan käytettäväksi pyometran kirurgisen hoidon yhteydessä vain profylaksiaan eli tulehduksen ennaltaehkäisyyn leikkauksen alussa (Fransson & Ragle 2003). Annos toistetaan, jos kirurginen toimenpide jatkuu yli 90 minuuttia (Fransson & Ragle 2003). Leikkausten jälkeistä antibioottihoitoa ei pidetä tarpeellisena kaikissa tapauksissa, vaan sitä jatketaan ainoastaan tilanteissa, joissa nartulla on kohonnut riski kirurgian jälkeisille komplikaatioille tai eläimellä on systeemisiä tulehdusoireita (Fransson & Ragle 2003).

Myös Suomessa Ruokaviraston viralliset mikrobilääkkeiden käyttösuositukset noudattavat Ruotsin kanssa samansuuntaista linjaa. Leikkaushoidon yhteydessä antibiootti suositellaan annettavaksi 30 minuuttia ennen viiltoa, ja profylaksiaa kehoitetaan jatkettavan maksimissaan vain 12-24 tuntia toimenpiteen jälkeen, ellei koiralla ole yleisoireita, jotka vaativat kuuriluontoisen mikrobilääkityksen (Elintarviketurvallisuusvirasto & Helsingin yliopiston eläinlääketieteellinen tiedekunta 2016).

Koska pyometratapauksista noin 60-70% on *E. colin* aiheuttamia, antibiootit tulisi

valita ensisijaisesti kyseiseen bakteerilajiin tehoaviksi (Crane 2015). Kirjallisuudessa suositeltuja antibiootteja ovat mm. amoksisilliini-klavulaanihappo, enrofloksasiini, sulfa-trimetopriimi sekä gentamisiini (Greene 2006, Crane 2015).

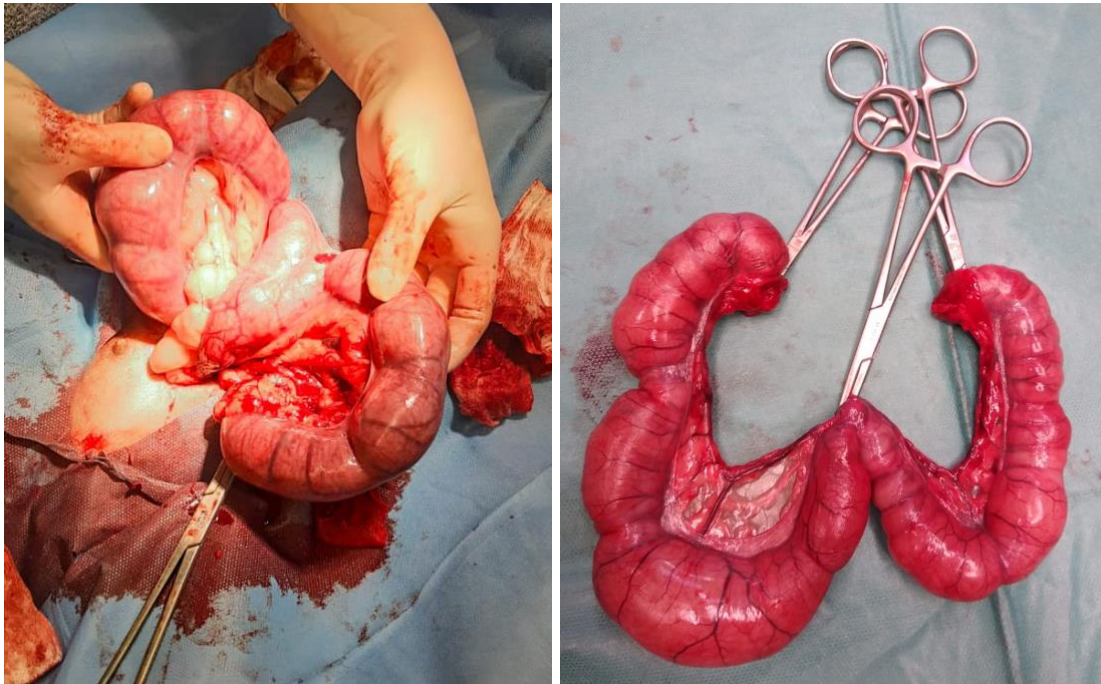
Aminoglykosidiantibioottien, kuten gentamisiinin, käytön yhteydessä on kuitenkin noudatettava erityistä varovaisuutta, jos kyseessä on eläin, jolla epäillään munuaisvauriota, koska kyseinen lääke voi altistaa vaurion pahenemiselle (Crane 2015). Gentamisiinia käytettäessä onkin aina huolehdittava riittävästä nesteytyksestä (Fransson & Ragle 2003).

Mikrobilääkehoidossa on syytä ottaa huomioon myös mahdollinen resistenssi antibiooteille, joka saattaa vaihdella maantieteellisestä sijainnista riippuen (Hagman 2018). Tämän vuoksi lääkevalinnassa tulee noudattaa kansallisia ohjeita (Hagman 2018). Suomessa Ruokavirasto suosittelee leikkauksen yhteydessä käytettäväksi trimetoprim-sulfa antibiootteja (Elintarviketurvallisuusvirasto & Helsingin yliopiston eläinlääketieteellinen tiedekunta 2016). Jos potilaan yleistila osoittaa systeemisiä tulehdusoireita, voidaan kyseistä mikrobilääkitystä jatkaa kuurina (Elintarviketurvallisuusvirasto & Helsingin yliopiston eläinlääketieteellinen tiedekunta 2016). Jos eläin päätetään hoitaa täysin ilman kirurgiaa, mikä ei ole suositeltavaa, kehoitetaan antibiootiksi valitsemaan trimetoprim-sulfonamidi tai amoksisilliini-klavulaanihappo (Elintarviketurvallisuusvirasto & Helsingin yliopiston eläinlääketieteellinen tiedekunta 2016).

SLU:ssa käytössä olevan protokollan mukaan lääkinnällisen hoidon yhteydessä käytettävää antibioottia tulisi jatkaa 10-14 päivää, ja ensisijaisesti lääkkeeksi suositellaan amoksisilliinia (Fransson & Ragle 2003). Jos koira on kuumeinen tai sillä on muita yleisoireita, voidaan antibiootiksi harkita myös enrofloksasiinia tai gentamisiinia (Fransson & Ragle 2003).

2.6.3 Kirurginen hoito

Ovariohysterektomia (kuvat 6a-6b) on turvallisuutensa ja tehokkuutensa vuoksi aina suositelluin hoitokeino pyometraa sairastavalle nartulle (Couto ym. 2009). Leikkaus tulisi suorittaa mahdollisimman pikaisesti, heti kun eläimen tila on saatu stabiloitua ja riskit minimoitua (Crane 2015).



Kuvat 6a-6b. Pyometrassa kohdunsarvet ovat täyttyneet ja näyttäytyvät usein verekkäinä tulehdusalueen lisääntyneen verenvirtauksen vuoksi (kuvat: Liisa Andelin)

Pyometrapotilaat voidaan luokitella anestesariskiltään ASA-luokkiin II-V, mikä tarkoittaa, että ennuste toipumiselle voi potilaan kliinisestä tilasta riippuen olla hyvä, kohtalainen, varauksellinen tai heikko (Gil & Redondo 2013). ASA on American Society of Anesthesiologists -yhdistyksen kehittämä luokitus, jota voidaan preoperatiivisesti käyttää anestesian aikaisten komplikaatioiden sekä kuolleisuuden ennustamiseen (Gil & Redondo 2013). Potilaan stabiloinnilla pyritään preoperatiivisen tilan sekä ASA-luokituksen parantamiseen ja samalla kirurgisten riskien pienentämiseen (Gil & Redondo 2013). Leikkauksessa otetaan huomioon myös ASA-luokituksen mukaiset tarpeet mm. anestesian lääkityksen suunnittelussa ja anestesian seurannassa (Bille ym. 2012).

Kirurgisen hoidon etuja ovat nopea toipuminen sekä taudin minimaalinen uusiutumisen riski (Fransson & Ragle 2003). Leikkaushoidon raportoituja komplikaatioita ovat mm. peritoniitti eli vatsakalvon tulehdus, verenvuoto, anestesiakomplikaatiot, leikkaushaavan turvotus ja infektoituminen sekä epätäydellinen munasarjojen poisto, jolloin kudosta jää eläimeen (Fransson & Ragle 2003). Leikkaus- ja

anestesiakomplikaatioita voidaan ehkäistä huolehtimalla potilaan tilan asianmukaisesta stabiloinnista ennen toimenpidettä (Fransson & Ragle 2003).

Leikkauksessa on tärkeää ottaa huomioon, että laajentunut kohtu saattaa olla hauras ja altis repeämislle (Hagman 2018). Myös leikkausalueen suojaamiseen on kiinnitettävä erityistä huomiota, jotta tulehduseritteen päätyminen vatsaonteloon saadaan vältettyä (Hagman 2018). Jos vatsaontelo kuitenkin pääsee kontaminoitumaan, on kaikki märkäerite poistettava ja vatsaontelo huuhdeltava useilla litroilla lämmitettyä fysiologista keittosuolaliuosta (Hagman 2018).

Potilaan tarkkailu leikkauksen jälkeen on tärkeää ja kliininen vointi tulisikin tarkistaa useita kertoja päivässä ensimmäisen kahden vuorokauden ajan (Hagman 2018). Yleensä potilaan yleisvointi ja laboratorioarvojen epänormaaliudet lähtevät paranemaan nopeasti ja usein normalisoituvat kahden viikon kuluessa leikkauksesta (Hagman 2018).

2.6.4 Lääkehoito ilman kirurgiaa

Jos nuoren koiran jalostusarvo on korkea ja sairauden oireet lieviä (Couto ym. 2009) tai jos nartun huonon kunnan vuoksi leikkaukseen liittyy erityisen suuri anestesariski (Fieni ym. 2014), voidaan hoitomuodoksi harkita mikrobilääkehoitoon yhdistettyä hormonilääkitystä (Couto ym. 2009). Tällöin nartulle tavallisesti annetaan kohdun normaalitilan palauttamiseksi prostaglandiinia ja/tai synteettistä antiprogesteronia aglepristonina (Alizin®) (Couto ym. 2009).

Lääkehoidon tarkoituksena on elimistön progesteronituotannon eliminoiminen keinotekoisien luteolyysin avulla, kohdun supistusten stimuloiminen ja tulehdustilan parantaminen sekä eläimen yleistilan kohentaminen (Crane 2015). Lääkehoito voidaan myös yhdistää leikkaushoitoon, jolloin tavoitteena on parantaa koiran yleisvointia ennen ovariohysterektomiaa (Fieni ym. 2014).

Viimeisen 20 vuoden aikana tutkimuksissa on kuvattu useita erilaisia lääkeyhdistelmiä (taulukko 1.) (Meladri ym. 2019), joista tehokkain sekä myös vähiten sivuvaikutuksia aiheuttava protokolla näyttäisi olevan aglepristonin

yhdistäminen pieniin annoksiin kloprostenolia (Fieni 2006, Fieni ym. 2014). Lääkehoitoprotokollia on useita, mutta yleisesti niitä pidetään vielä kokeellisina, koska optimaalisia annoksia ja tehokuutta ei ole yleisesti vahvistettu (Hagman 2018).

Prostaglandiinit, kuten luonnollinen prostaglandiini F_{2α} (PGF_{2α}) sekä synteettinen prostaglandiini kloprostenoli, toimivat luteolyttisinä hormoneina estäen elimistön progesteronituotantoa (Couto ym. 2009). Prostaglandiinit aiheuttavat keltarauhasen surkastumisen, mutta vaikuttavat myös kohdun lihaksistoon lisäämällä niiden supistumista ja kohdun sisäistä painetta (Couto & Nelson 2013) sekä kohdunkaulan kanavan relaxoitumista (Fransson & Ragle 2003). Nämä yhdessä edesauttavat märkäisen tulehduseritteen tyhjentymistä kohdusta (Couto & Nelson 2013).

Prostaglandiini johdetaan elimistössä arakidonihaposta syklo-oksigenaasientsyymin kautta, ja se toimii monen fysiologisen prosessin välittäjänä mm. tulehduksissa vaikuttaen kipuun, kuumeeseen ja muuhun elimistön tulehdusvasteeseen (Couto & Nelson 2013). Se vaikuttaa myös ruuansulatuskanavan eritykseen, verisuonten ja keuhkoputkien laajentumiseen sekä mm. munuaisten verenvirtaukseen ja glomerulusfiltraatioon (Couto & Nelson 2013). Tutkimuksissa supistusvaikutusta on kohdun myometriumin lisäksi havaittu myös ruuansulatuskanavan, henkitorven ja keuhkoputkien alueella sekä virtsarakon sileissä lihaksissa (Couto & Nelson 2013).

Koska brakykefaaliset eli lyhytkuonoiset ja -kalloiset rodut ovat rakenteensa vuoksi alttiita hengitysvaikeuksille, on prostaglandiinin käyttöä syytä välttää kyseisten yksilöiden kohdalla (Hagman 2018). Prostaglandiineilla hoidettujen koirien tulisi olla muuten terveitä, nuoria narttuja (Couto & Nelson 2013). Vasta-aiheena hoidolle pidetään mm. sepsistä, peritoniittia, merkittävää elinsairautta, tiineyttä (Couto & Nelson 2013), vakavaa elektrolyyttitasapainon häiriötä (Meladri ym. 2019), voimakasta kuumetta tai hypotermiaa (Hagman 2018).

Taulukko 1. Esimerkkejä pyometran hoitoon käytetyistä lääkkeellisistä hoidoista.

Kaikkiin protokoliin on yhdistetty systeeminen antimikrobilääkitys. Muokattu käyttäen lähteitä Crane (2015) sekä Hagman (2018).

Lääkitys	Protokolla	Tulos	N	Viite
PGF2α dinoprosti	0,02-0,1 mg/kg SC q 2-4h, kunnes OHE tai luteolyysi	parantuneet 75%	12	Arnold ym. 1988
PGF2α dinoprosti	0,1-0,25 mg/kg SC q 24h	ei raportoitu	ei raportoitu	Johnston ym. 2001
PGF2α dinoprosti	0,25-0,5 mg/kg SC q 24h 3vrk	parantuneet 100%	10	Meyers-Wallen ym. 1986
PGF2α dinoprosti	0,15mg/kg intravaginaalisesti q 12-24h 3-12vrk	parantuneet 80% uusiutuneet 0% seuranta 12kk	15	Gábor ym. 1999
Aglepristoni	10mg/kg SC q 24h päivinä 2, 7 ja 14	parantuneet 100% uusiutuneet 12% seuranta 54kk	24	Jurka ym. 2010
Aglepristoni	10mg/kg SC q 24h päivinä 1, 2, 7, 15 sekä tarvittaessa 23 ja 29	parantuneet 75% uusiutuneet 48% seuranta 6v	28	Ros ym. 2014
Aglepristoni	10mg/kg SC q 24h päivinä 1, 2 ja 7	parantuneet 92% uusiutuneet 10% seuranta 3kk	52	Trasch ym. 2003
Aglepristoni	10mg/kg SC q 24h päivinä 1, 2, 7 ja 14	parantuneet 46%	13	Gurbulak ym. 2005
Aglepristoni	10mg/kg SC q 24h a) päivinä 1, 2 ja 7	parantuneet 88% uusiutuneet 17%	26	Contri ym. 2015
	b) päivinä 1, 3, 6 ja 9	parantuneet 100% uusiutuneet 0% seuranta 2v	47	
Aglepristoni	10mg/kg SC q 24h päivinä 1, 2, ja 8 sekä tarvittaessa 15	parantuneet 60%	20	Fieni 2006
Aglepristoni	10mg/kg SC q 24h päivinä 1, 2 ja 8 sekä tarvittaessa 14 ja 28	parantuneet 84%	32	Fieni 2006
+ kloprostenoli	1μg/kg SC q 24h päivinä 3-7			
Aglepristoni	10mg/kg SC q 24h päivinä 1, 3 ja 8 sekä tarvittaessa 15	parantuneet 100% uusiutuneet 20% seuranta seuraavaan estrukseen saakka		Gobello 2003
+ kloprostenoli	a) 1μg/kg SC q 24h päivinä 3 ja 8		8	
	b) 1μg/kg SC q 24h päivinä 3, 5, 8, 10, 12 ja 15		7	
Kaberkoliini	5μg/kg PO q 24h 7vrk	parantuneet 83% uusiutuneet 21%	29	Corrada ym 2006
+ kloprostenoli	1μg/kg SC q 24h 14 vrk			
Kaberkoliini	5μg/kg PO q 24h	parantuneet 90,5% uusiutuneet 20%	22	England ym 2007
+ kloprostenoli	5μg/kg SC q 72h 7-13 vrk			

Selitykset: N (narttujen kokonaismäärä tutkimuksessa), PO (annostelu suun kautta), SC (annostelu ihonalaisesti), OHE (ovariohysterektomia).

Kliinisinä sivuoireina prostaglandiinin annostelun jälkeen voidaan havaita läähätystä, levottomuutta, kuolausta, oksentelua, tihentyntä virtsaamista ja ulostamista, ripulia sekä pupillien laajentumista (Couto & Nelson 2013). Subkutaanisesti eli ihonalaisesti annosteltuna oireet kestävät noin tunnin injektiosta ja niiden voimakkuuden ja keston on havaittu vähenevän jokaisen annoksen jälkeen (Couto & Nelson 2013). Myös vakavampia haittavaikutuksia, kuten kammiotakykardiaa, shokkia ja jopa kuolemaa on raportoitu ja lääkelaskelmat onkin aina tehtävä tarkasti terapeuttisen ikkunan ollessa kapea (Hagman 2018). Myös omistajaa on aina informoitava lääkehoitoon liittyvistä riskeistä (Hagman 2018).

Pahoinvointiin käytettävällä metoklopramidilla ja koiran kävelytyksellä injektion jälkeen näyttäisi olevan sivuoireita vähentävää vaikutusta (Hagman 2018). Vähemmän sivuoireita on ilmennyt myös prostaglandiinin annostelulla 1-2 tunnin kuluttua ruokinnasta (Crane 2015). Lääkeaine voidaan myös injektoida useammin pienemmissä erissä (Crane 2015) tai progressiivisina annoksina, annoskokoa nostaen (Fieni ym. 2014). Myös antikolinergisten esilääkkeiden on raportoitu vähentävän sivuoireiden vakavuutta (Couto & Nelson 2013). Tällöin atropiini, prifinium tai metopimatsiini annostellaan 15 minuuttia ennen prostaglandiini-injektiota (Fieni ym. 2014).

Prostaglandiinihoidon aikana potilaan olisi hyvä jäädä sairaalahoitoon laskimonsisäisen nesteytys- ja antibioottihoidon vuoksi, jolloin myös hoidon tulosta ja mahdollisia haittavaikutuksia voidaan seurata turvallisissa olosuhteissa (Couto & Nelson 2013). Lääkehoidon vaikutuksen alkaminen voi joissain tapauksissa viedä jopa 48 tuntia ja kliinisesti stabiili pyometra saattaa pahenevan endotoksemian ja sepsiksen myötä kehittyä nopeasti kriittiseksi hätätilanteeksi (Hagman 2018). Prostaglandiinin käyttöön suljetun kohdunkaulan pyometrassa liittyy myös peritoniitin riski (Fieni ym. 2014). Jos tulehduserite ei pääse poistumaan kohdusta kohdunkaulan kautta, voi tila aiheuttaa kohdun repeytymisen tai tulehduseritteen purkautumisen munanjohtimien kautta vatsaonteloon (Fieni ym. 2014).

Prostaglandiinihoidon vaste riippuu pääasiassa kohdussa vallitsevasta patologisesta tilasta (Couto & Nelson 2013). PGF_{2α} dinoprostia käytettäessä injektiot olisi hyvä

aloittaa matalalla annoksella (taulukko 1) ja jos lääkitys on hyvin siedetty, kertaannosta voidaan nostaa (Crane 2015). Matalammilla pitoisuuksilla annosteltuna prostaglandiinilla on hyvin vähän sivuvaikutuksia hoidon ollessa silti tehokasta (Crane 2015).

Synteettisen prostaglandiiniin analogin, kloprostenolin vaikutukset ovat koiran elimistössä voimakkaammat kuin luonnollisen prostaglandiinin ja voisivat samalla lääkeannoksella johtaa jopa kuolemaan (Couto & Nelson 2013). Synteettisen prostaglandiinin etuja ovat pidempi vaikutusaika (Crane 2015) sekä spesifisemmin kohdun lihaksistoon kohdistuvat vaikutukset ja näin ollen vähäisemmät haittavaikutukset (Couto & Nelson 2013). Kloprostenolin haittavaikutuksina on raportoitu vain lievää pahoinvointia, ripulia ja oksentelua (Crane 2015).

Runsasta emätinvuotoa voidaan havaita lääkähoidon annostelun jälkeen yleensä noin 48 tunnin ajan, jonka jälkeen erityis alkaa vähenemään (Fieni ym. 2014). Joissain tapauksissa vuoto voi jatkua 4-5 päivää hoidon jälkeen (Fieni ym. 2014). Nartun kliininen tila alkaa kohentumaan yleensä viimeistään kahden vuorokauden jälkeen hoidon aloittamisesta (Fieni ym. 2014) ja koiran yleistilan seuranta antaakin viitteitä lääkähoidon onnistumisesta (Couto & Nelson 2013). Prostaglandiinihoidon päätyttyä pyometraan viittaavia oireita ei enää tulisi olla, vaan ruumiinlämmön tulisi olla normaali, ruokahalun parantunut ja emätinvuodon loppunut tai merkittävästi vähentynyt (Couto & Nelson 2013). Jos koiran tila ei osoita merkittävää kohentumista 48 tunnin kuluttua lääkityksen aloittamisesta tai potilaan tila romahtaa, tulee ovariohysterektomia suorittaa niin pian kuin mahdollista (Crane 2015).

Progesteronisalpaaja aglepristonin käytetään Euroopassa yleisesti pyometran hoitoon (Hagman 2018). Sen käyttö pyometran lääkkeellisessä hoidossa luokitellaan kuitenkin off label-käytännöksi, lääkeaineen varsinainen käyttöaihe on abortin induktio (Couto ym. 2009). Tämä progesteronireseptoriantagonisti salpaa kohdun progesteronireseptoreita paitsi sitoutumalla vapaisiin reseptoreihin myös syrjäyttämällä niihin jo sitoutuneen progesteronin (Meladri ym. 2019).

Aglepristonilla on kohdun lihaksiston supistuksia lisääviä vaikutuksia (Couto ym. 2009) ja kohdunkaulan avautumisen myötä se edistää tulehduseritteiden poistumista

kohdusta (Crane 2015). Kohdunkaulan avautuminen tapahtuu yleensä noin 25 tunnin kuluttua ensimmäisestä injektioista ja lääkkeellä on havaittu olevan hyvin nopeita vaikutuksia yleiskunnon kohenemiseen systeemisesti (Crane 2015). Lääkettä on käytetty myös uusiutumista ehkäisevänä hoitona nartuilla, joita ei ole pyometran lääkehoidon jälkeen astutettu seuraavaan kiimaan (Crane 2015, Hagman 2018).

Aglepristonin valmistajan mukaan lääkkeen sivuvaikutuksina voidaan havaita mm. syömättömyyttä, depressioita, oksentelua ja ripulointia (Pharmaca Fennica Veterinaria 2021), mutta kirjallisuuden mukaan haittavaikutukset olivat hyvin vähäisiä tai niitä ei havaittu lainkaan (Fieni ym. 2014, Hagman 2018).

Aglepristonin sitoutuminen reseptoreihin ei ole vain kilpailevaa, vaan myös palautuvaa, joten hoito on aina toistettava valitun protokollan mukaisesti (Meladri ym. 2019) (taulukko 1). Prostaglandiinihoito yhdistettynä aglepristoniin antaa lääkinnällisessä pyometran hoidossa paremman ennusteen kuin antiprogesteronin tai prostaglandiinin käyttö yksistään (Crane 2015, Fieni 2006, Fieni ym. 2014).

Myös kaberkoliinin ja kloprostenolin yhteiskäytöstä pyometran hoidossa on saatu lupaavia tuloksia (Taulukko 1.) (Hagman 2018). Dopamiiniagonistien yhdistäminen prostaglandiinihoitoon saa aikaan voimakkaamman luteolyysin prolaktiinipitoisuutta alentaen (Hagman 2018). Tämä lääkeyhdistelmä mahdollistaa prostaglandiinien käytön pienemmillä annoksilla vähentäen näin myös lääkehoidon haittavaikutuksia (Crane 2015).

Koiran tila on kontrolloitava kahden viikon kuluttua lääkkeellisestä hoidosta, jolloin ultraäänitutkimuksella tarkistetaan kohdun koko ja varmistetaan, ettei sisällä enää ole nestemäistä sisältöä (Couto & Nelson 2013). Lääkehoidon onnistumiseen vaikuttaa suuresti sairauden lähtötilanne, ja ennuste on selkeästi parempi tapauksissa, joissa kohdunkaula on auki (Couto & Nelson 2013). Jos kohdunkaula ei lääkehoidosta huolimatta avaudu, tulehtuneen kohdun sisältö ei pääse poistumaan, ja tila voi johtaa hengenvaaralliseen kohdun repeämään (Couto ym. 2009) tai kohdunsisäisten tulehduseritteiden vuotamiseen peritoneaalitilaan munanjohtimien kautta (Crane 2015).

On myös huomiotava, että lääkehoito ei poista mahdollisesti taustalla olevaa endometriumin kystistä hyperplasiaa, ja koiran omistajan tulisikin aina olla tietoinen, että vaikka pyometra saataisiinkin parannetuksi lääkehoidolla, narttu voi silti CEH-muutosten vuoksi jäädä tiinehtymiskyvyttömäksi (Couto & Nelson 2013). Usein pyometran uusiutumisen syynä ovatkin eri asteiset kohdun limakalvon kystiset muutokset tai munasarjojen estrogeenia tuottavat kystat, jotka antavat aina huonot lähtökohdat pyometran konservatiivihoidolle (Trasch ym. 2003).

Tiineyden on osoitettu estävän pyometran uusiutumista lääkehoidon jälkeen (Fieni ym. 2014). Narttu olisi hyvä astuttaa heti seuraavasta juoksusta, jotta lähtökohdat toivotulle tiineydelle olisivat olosuhteisiin nähden parhaat mahdolliset (Couto ym. 2009). Lääkehoidon jälkeiset hedelmällisyysluvut ovat korkeammat nuoremmilla, alle 5-vuotiailla nartuilla sekä yksilöillä, joilla ei ole muita kohdun tai munasarjojen patologioita (Hagman 2018). Paras tiinehtymisennuste on nuorilla nartuilla ja narttukoirilla, joiden pyometra oli seurausta aikaisemmasta estrogeeni- tai progestiinihoidosta (Crane 2015). Koska prostaglandiinihoidossa kiimankierron diestrusvaihe lyhenee keinotekoisesti, sitä seuraava proestrus ilmenee usein 1-2 kuukautta odotettua aikaisemmin (Couto & Nelson 2013).

2.7 Komplikaatiot ja prognoosi

Pyometran ripeä tunnistaminen ja diagnosointi ovat ratkaisevassa asemassa sairauden ennusteen kannalta (Hagman 2016). Tilan vakavuuden huomioon ottaen selviytymisennuste on kuitenkin verrattain hyvä. Raportoitu kuolleisuus on noin 3-20% (Hagman 2018), kun kirurgisesti hoidettujen tapausten kuolleisuus vain noin 5% (Fransson & Ragle 2003).

Kuolleisuus on korkeampi potilailla, joilla pyometraan liittyy vakava systeemisairaus tai komplikaatioita, joita esiintyy 20% tapauksista (Hagman 2018). Yleisin sairauteen liittyvä komplikaatio on vatsakalvontulehdus (Hagman 2018). Muita raportoituja komplikaatioita ovat kohdun repeämä, septinen shokki, virtsatieinfektio, silmän suonikalvoston tulehdus, luu- ja niveltulehdukset, sydänpussin ja sydänlihaksen tulehdukset, aivoveritulppa, stumpipyometra, leikkaushaavan turvotus ja aukeaminen, virtsaputken traumat sekä virtsan karkailu (Hagman 2018).

2.8 Pyometran tutkimus

Pyometran diagnosoinnin ja hoitoprotokollien kehittämiseksi tarvitaan lisätutkimusta sekä tulosten parantamiseksi että rajoittamaan tarpeetonta mikrobilääkkeiden käyttöä (Hagman 2016).

Pyometran paikalliset lääkehoidot ovat hoitokokeiluissa osoittautuneet tehokkaiksi, mutta ne eivät ole vielä yleisesti kliinisessä käytössä (Hagman 2018). Tutkimuksissa sekä aglepristonin että prostaglandiineja on annosteltu kohtuun intravaginaalisesti yhdessä mikrobilääkkeiden kanssa (Hagman 2018).

Esimerkiksi eräässä kokeellisessa tutkimuksessa viidestätoista pyometraa sairastavasta koirasta kolmesta onnistuttiin parantamaan intravaginaalisesti annostellulla prostaglandiinihoidolla (Gábor ym. 1999). Lääke annosteltiin nartun emättimeen steriilillä muovikatetrillä, jonka jälkeen koiran takapäää kohotettiin ylös 3-5 minuutin ajaksi (Gábor ym. 1999). Samaan aikaan koiria hoidettiin amoksisilliini- ja/tai gentamisiiniantibiooteilla (Gábor ym. 1999). Hoidon onnistumisen kriteereinä pidettiin vuodon vähentymistä, kohdun nestetäytteen vähentymistä sekä eläimen yleisvoinnin kohentumista (Gábor ym. 1999). Etuna intravaginaalisessa hoidossa voidaan pitää sitä, että lääkkeen sivuvaikutuksia ei ollut lainkaan havaittavissa (Gábor ym. 1999). Vaikka seuranta-aika oli lyhyt, vain 12kk ja otanta tutkimuksessa pieni, eikä hoitomuoto ei ole yleisesti hyväksyttävä, ovat kokeelliset tulokset lupaavia (Gábor ym. 1999).

Pyometran hoitomuodoksi on ehdotettu myös kirurgista kohdun tyhjentämistä sekä huuhtelua (De Cramer 2010). Kokeellisessa toimenpiteessä kohtu paljastettiin kirurgisesti normaalilla abdomenin keskilinjaviillolla ja steriili naudan keinosiemennyspipetti vietiin nartun emättimen kautta kohtuun (De Cramer 2010). Huuhtelu suoritettiin 5-prosenttisellä jodiliuoksella (Betadine®), kirurgin samalla hieroessa kohdunsarvia leikkaushaavan kautta (De Cramer 2010). Huuhtelua jatkettiin, kunnes kaikki tulehduserite saatiin poistettua (De Cramer 2010). Toimenpide oli tehtävä varoen, ettei kohdun märkäerite puristuisi munanjohtimien kautta vatsaontelon puolelle (De Cramer 2010). Huuhtelun jälkeen haava suljettiin

normaalisti (De Cramer 2010). Tutkijat perustelivat hoitomuotoa nopeammalla toipumisajalla sekä hyvällä toimenpiteen jälkeisellä tiinehtyvyyssasteella (De Cramer 2010). Tutkimuksen tiinehtyvyyttä sekä sairauden mahdollista uusiutumista seurattiin kuitenkin vain ensimmäiseen juoksuun saakka, joten jatkotutkimuksia tarvitaan sekä pidemmällä seurannalla, että suuremmalla määrällä narttuja (De Cramer 2010).

Sekä nartun alttius pyometralle, että bakteerien virulenssi ovat tärkeitä tekijöitä pyometran synnyssä (Hagman 2016). Jo varhaisissa tutkimuksissa osoitettiin, että infektiota ei saatu aiheutettua kohtuun kokeellisesti, kun kiertävät estrogeenipitoisuudet olivat korkeat ja progesteronipitoisuudet alhaiset (Hagman 2016). Sitä vastoin, jos progesteronitasoja nostettiin, kohdun kyky torjua bakteerien aiheuttama infektio oli vähäisempi (Hagman 2016, Sugiura ym. 2004).

Sukupuolihormonien vaikutusta taudin etiologiaan on tutkittu myös *in vitro* -kokein, joissa mononukleaarisoluja altistettiin pyometrakoiran kohdusta eristetyn *E. colin* kloonille (PYO-252) (Sugiura ym. 2004). Mononukleaarisolun vaste lisääntyi, kun estradiolia lisättiin viljelmään (Sugiura ym. 2004). Progesteronin vaikutuksesta vaste puolestaan selkästi väheni (Sugiura ym. 2004). Myöhemmässä tutkimuksessa on selvinnyt, että sukupuolihormonien merkitys koiran kohdun puolustukseen perustuu ainakin osittain dendriittisolujen määrälliseen lisääntymiseen kohdussa (Wijewardana ym. 2015). Dendriittisolut ovat tehokkaimpia antigeenejä esitteleviä soluja ja vaikuttavat näin merkittävästi immuunivasteeseen (Wijewardana ym. 2015). Estrogeenin vaikutuksesta dendriittisolujen kypsyminen lisääntyi, kun taas progesteronin vaikutus supressoi dendriittisolujen muodostumista (Wijewardana ym. 2015).

Useimmiten pyometraa sairastavien narttujen sukupuolihormonien konsentraatiot ovat verrattavissa terveiden narttujen hormonipitoisuuksiin (Hagman 2016). Viimeaikaiset tutkimukset ovat tutkineet myös mahdollisuutta, voisiko pyometran synty olla peräisin kohdun liiallisesta vasteesta normaaleihin hormonipitoisuuksiin (Fransson & Ragle 2003, Hagman 2004). Steroidireseptorien ilmentymisen onkin osoitettu olevan erilainen pyometrakohdussa, mutta sen merkityksestä patogeneesiin ollaan vielä epävarmoja (Hagman 2004).

Viime vuosina on kehitelty uusia geeniprofilointitekniikoita ja sekvensointimenetelmiä, mikä luo mahdollisuuksia uudenlaisiin tutkimuksiin (Hagman 2016). Olennaista olisi löytää geenituotteita, joita voitaisiin käyttää diagnostisena indikaattorina ja näin kehittää kliiniseen työhön nopeita ja kustannustehokkaita testejä tilanteisiin, joissa selkeitä kliinisiä oireita ei ole tai kohdun tila vaikeasti tutkittavissa (Hagman 2016).

Tulehdusprosessin aikana bakteerien endotoksiinit indusoivat akuutin vaiheen vasteen kehittymistä (Dabrowski ym. 2015). Eräässä pyometratutkimuksessa merkittävässä määrässä (> 800) kohdun tulehdusvasteesta vastaavista geneeistä löydettiin lisääntynyttä transkriptiota (Hagman 2012). Monet näistä ylisäädellyistä geneeistä olivat yhteydessä mm. komplementtijärjestelmään sekä kemokiininen ja sytokiinien tuottoon (Hagman 2012).

Sytokiinien käyttöä elimistön tulehdistilaa kuvaavana biomarkkerina on tutkittu paljon (Dabrowski ym. 2015). Yksi koirien tärkeimmistä proinflammatorisista eli tulehdusta edistävistä sytokiineista vaikuttaisi olevan IL-6, jonka kohonneet pitoisuudet heijastavat tulehdusvastetta (Dabrowski ym. 2015). Anti-inflammatorinen IL-10 taas tunnistetaan koiran tärkeimmäksi immuunivasteen supressoijaksi (Dabrowski ym. 2015). Näiden interleukiinien onkin ehdotettu olevan hyödyllisiä mm. pyometraleikkauksen jälkeisen toipumisen arvioimiseen (Dabrowski ym. 2015).

Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet myös, että koiralla esiintyvä kemokiini KC-like on merkittävästi lisääntynyt koirilla, jotka sairastavat bakteerien lipopolysakkaridien aiheuttamaa endotoksemiaa (Karlsson 2016). Tutkimuksessa seerumin KC-like korreloi merkittävästi myös CRP:n pitoisuuksiin, vakiintuneeseen tulehduksen merkkiaineeseen, jonka on osoitettu olevan koholla myös pyometrassa (Karlsson 2016). Tulokset viittaavat, että myös KC-like voisi olla potentiaalinen merkkiaine endotoksemiaan liittyvien sairauksien diagnosoimiseen koirilla (Karlsson 2016). Lisätutkimuksia sytokiinien käytöstä biomarkkerina tarvitaan kuitenkin vielä lisää (Dabrowski ym. 2015, Karlsson 2016).

Myös diagnosoinnissa koirilla vähemmän käytetty akuutin faasin proteiini, seerumin amyloidi A (SAA) vaikuttaisi olevan hyvin käyttökelpoinen sepsismarkkeri yhdessä kliinisten oireiden kanssa (Jitpean ym. 2014a). Ruotsissa tehdyn tutkimuksen

mukaan pyometraan liittyvän systeemitulehduksen yhteydessä SAA reagoi markkerina selkeästi voimakkaammin kuin C-reaktiivinen proteiini CRP sekä albumiini (Jitpean ym. 2014a). On myös raportoitu, että verrattaessa SAA- ja CRP-pitoisuuksia, SAA on harvemmin koholla terveillä yksilöillä, mikä viittaa siihen, että se voisi olla spesifisempi merkkiproteiini systeemisissä infektioissa (Jitpean ym. 2014a). Lisätutkimukset suuremmalla otannalla ovat kuitenkin tarpeen (Jitpean ym. 2014a).

Pyometran etiologian hormonaalista komponenttia on tutkittu laajasti, mutta hiljattain on esitetty, että bakteerien rooli sekä sairauden puhkeamisessa että systeemisen vasteen määrittämisessä olisi merkittävämpi kuin aikaisemmin on luultu (Fransson & Ragle 2003). Vaikka tietyt *E. coli* serotyypit esiintyvätkin pyometrassa useammin kuin muut, on näiden virulenssitekijöitä toistaiseksi tutkittu vain vähän (Fransson & Ragle 2003). Yksi todennäköinen virulenssitekijä on sytotoksinen nekrotisoiva tekijä (CNF), jonka on osoitettu lisäävän endoteelivaurioita aiheuttaen näin voimakkaan tulehdusreaktion (Hagman 2014). Myös K-antigeeni on merkittävä virulenssitekijä pyometraa sekä kystiittiä aiheuttavilla *E. coli*-kannoilla (Fransson & Ragle 2003). Tämä virulenssitekijä auttaa bakteeria tarttumaan kohteeseensa ja näin kolonisoitumaan kohtuun (Sandholm ym. 1975). Virulenssitutkimuksessa pitkän aikavälin tavoitteeksi on ehdotettu jopa tiettyyn virulenssitekijään kohdistuvaa rokotetta (Hagman 2012).

3 POHDINTA

Pyometran ahkerasta tutkimuksesta huolimatta sairauden etiologiassa on vielä paljon selvitettävää. Bakteerien virulenssitekijöiden vaikutus sairauden patogeneesiin eri vaiheissa kiimasykliä on monien tutkijoiden kiinnostuksen kohteena.

Tutkimuksissa on todettu, että pyometraa sairastavien narttujen kiertävien sukupuolihormonien konsentraatiot eivät juuri eroa terveiden narttujen vastaavista arvoista. Mielenkiinnon kohteena onkin siis myös se, miten kohdun limakalvon hormoni reseptorit ja niiden ilmentyminen vaikuttavat sairauden syntyyn paikallisesti. Toistaiseksi on tiedossa, että pyometrassa kohdun hormoni reseptorien ilmentyminen on muuttunut, mutta muutoksen käytännön merkitystä ei vielä tiedetä.

Pyometran varhaisempi diagnosointi sekä kyky ennustaa sairauden etenemistä ja mahdollisia komplikaatioita olisi arvokasta hoidon optimoimiseksi sekä ennusteen parantamiseksi. Käytössä olevien laboratoriotestien on osoitettu olevan käyttökelpoisia ennakoivia tutkimuksia, mutta monien uusien tutkimusten aiheena on nopeiden ja kustannustehokkaiden lisätestien kehittäminen. Sopivien biomarkkereiden löytymiseksi tarvitaan kuitenkin vielä paljon lisää tietoa taudin etiologiasta, patogeneesistä sekä systeemisestä etenemisestä. Taudin geneettinen luonne voisi lisäksi antaa mahdollisuuden geenitestin valmistamiseen, jolloin tuloksia voitaisiin käyttää hyödyksi jalostusohjelmissa. Tämä vaatii kuitenkin ensin kyseisten pyometralle altistavien geenien löytymistä.

Myös lääkkeiden käyttöön pyometran hoidossa liittyy vielä paljon tutkimustyötä. Tulevaisuuden tavoitteena olisi, että sairauden kehittymiseen voitaisiin puuttua estämällä hormonien haitallinen vaikutus kohdun limakalvoon.

Monissa lääkkeellisissä hoitokokeiluissa tulokset ovat olleet kannustavia, mutta kriteerit tavoitellulle hoitovasteelle vaihtelivat paljon. Toisissa tutkimuksissa

pyometran tyydyttävän parantumisen kriteereinä pidettiin ultraäänitutkimuksella havaittua kohtuontelon halkaisijan pientymistä sekä emätinvuodon loppumista. Jotkut tutkijat taas seurasivat edellä mainitun lisäksi lääkehoidon tehokkuutta myös verikokein. Lääkehoito lopetettiin vasta, kun hematologian sekä kliinisen kemian arvot olivat palanneet normaalille tasolle.

Lääkehoitokokeilujen vertailu on haastavaa myös siksi, että seuranta-ajan pituus parantumisen jälkeen on hyvin vaihtelevaa ja tämä luonnollisesti vaikuttaa sairauden raportoituun uusiutumisasteeseen. Suora uusiutumisasteen vertailu tutkimuksittain on hankalaa myös siksi, että mm. nartun iällä sekä rodulla on suuri merkitys sairauden esiintyvyyteen. Myöskään piileviä lisääntymiselinten patologisia tiloja, kuten endometriumin kystista hyperplasiaa tai munasarjojen kystia, ei voitu rajata pois.

Vaikka lääkkeelliset hoidot ovat tutkimuksissa antaneet kannustavia tuloksia, liittyy niihin kuitenkin vielä isoja riskejä. Hormonihoidon valintaa kirurgian asemasta tulisikin aina harkita hyvin kriittisesti, myös eettiset näkökannat huomioon ottaen.

LÄHTEET

Arnold S, Hubler M, Casal M, Fairburn A, Baumann D, Flueckiger M, Ruesch P. Use of a low-dose prostaglandin for the treatment of canine pyometra. *J Small Anim Pract* 1988, 29:303.

Bille C, Auvigne V, Libermann S, Bomassi E, Durieux P, Rattez E. Risk of anaesthetic mortality in dogs and cats: an observational cohort study of 3546 cases. *Vet Anaesth Analg*. 2012 Jan;39(1):59-68. doi: 10.1111/j.1467-2995.2011.00686.x. PMID: 22151876.

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.

Corrada Y, Arias D, Rodríguez R, Tortora M, Gobello C. Combination dopamine agonist and prostaglandin agonist treatment of cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in the bitch. *Theriogenology* 2006, 66:1557–1559.

Couto CG, Nelson RW. *Small animal internal medicine* 2. p. Mosby Inc. St Louis, Missouri, Yhdysvallat 1998.

Couto CG, Nelson RW. *Small animal internal medicine*. 4. p. Mosby Elsevier, St. Louis, Missouri, Yhdysvallat 2009.

Couto CG, Nelson RW. *Small animal internal medicine*. 5. p. Mosby Elsevier, St. Louis, Missouri, Yhdysvallat 2013.

Crane MB. Pyometra. Teoksessa: Silverstein DC & Hopper K (toim.) *Small animal critical care medicine*. 2. p. Elsevier, St. Louis, Missouri, Yhdysvallat 2015. 667-671.

De Cramer KG. Surgical uterine drainage and lavage as treatment for canine pyometra. *J S Afr Vet Assoc* 2010, 81:172-177.

Elintarviketurvallisuusvirasto, Helsingin yliopiston eläinlääketieteellinen tiedekunta. Mikrobilääkkeiden käyttösuositukset eläinten tärkeimpiin tulehdus- ja tartuntatauteihin. Helsinki, Suomi 2016.

England GC, Freeman SL, Russo M. Treatment of spontaneous pyometra in 22 bitches with a combination of cabergoline and cloprostenol. *Vet Rec* 2007, 160:293–296.

Evans H, de Lahunta A. *Miller's anatomy of the dog*. 4. p. Elsevier, St. Louis, Missouri, Yhdysvallat 2012.

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.

Fieni F, Topie E, Gogny A. Medical Treatment for Pyometra in Dogs. *Reprod Dom Anim* 2014, 49: 28-32.

Fransson BA, Ragle CA. Canine pyometra: an update on pathogenesis and treatment. *Comp Cont Educ Pract* 2003, 25: 602-610.

Fransson BA. Systemic inflammatory response in canine pyometra. Doctoral thesis, Uppsala, Swedish University of Agricultural Sciences, 2003. Saatavilla: <https://pub.epsilon.slu.se/382/1/BFfin0.pdf>

Gábor G, Siver L, Szenci O. Intravaginal prostaglandin F2 alpha for the treatment of metritis and pyometra in the bitch, *Acta Vet Hung* 1999, 47:103-108.

Gil L, Redondo JI. Canine anaesthetic death in Spain: a multicentre prospective cohort study of 2012 cases. *Vet Anaesth Analg* 2013, 40:e57-67.

Gobello C, Castex G, Klima L, Rodríguez 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.

Greene CE. *Infectious diseases of the dog and cat*. 3. p. Elsevier Saunders, Philadelphia, Yhdysvallat 2006.

Groppetti D, Pecile A, Arrighi S, Di Giancamillo A, Cremonesi F. Endometrial cytology and computerized morphometric analysis of epithelial nuclei: a useful tool for reproductive diagnosis in the bitch, *Theriogenology* 2010, 73:927–941.

Gurbulak K, Pancarci M, Ekici H, Konuk C, Kirşan I, Uçmak M, Toydemir S. Use of aglepristone and aglepristone + intrauterine antibiotic for the treatment of pyometra in bitches. *Acta Vet Hung* 2005, 53:249–255.

Hagman R. New aspects of canine pyometra. Doctoral thesis, Uppsala, Swedish University of Agricultural Sciences, 2004. Saatavilla: https://pub.epsilon.slu.se/736/1/Avhandlingssramen_för_närpublikation_R.Hagman.pdf

Hagman R. Clinical and molecular characteristics of pyometra in female dogs. *Reprod Domest Anim* 2012, 6:323-325.

Hagman R. Canine pyometra: What is new? *Reprod Dom Anim* 2017, 52:288-292.

Hagman R. Pyometra in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2018, 48:639-661.

Hagman R, Lagerstedt AS, Hedhammar Å, Egenvall A. A breed-matched case-control study of potential risk-factors for canine pyometra. *Theriogenology* 2011,

15:1251-1257

Jitpean S, Pettersson A, Höglund OV, Holst BS, Olsson U, Hagman R. Increased concentrations of Serum amyloid A in dogs with sepsis caused by pyometra. *BMC Vet Res* 2014, 10:273.

Jitpean S, Holst BS, Höglund OV, Pettersson A, Olsson U, Strage E, Södersten F, Hagman R. Serum insulin-like growth factor-I, iron, C-creative protein and serum amyloid A for prediction of outcome in dogs with pyometra. *Theriogenology* 2014, 82:43-48.

Johnston SD, Root Kustritz MV, Olson PNS. *Canine and feline theriogenology*. 1. p. Saunders, Philadelphia, Yhdysvallat 2001.

Jurka P, Max A, Hawrynska K, Snochowski M. Age-related pregnancy results and further examination of bitches after aglepristone treatment of pyometra. *Reprod Domest Anim* 2010, 45:525–529.

Kumar A, Saxena A. Canine pyometra: Current perspectives on causes and management. *Indian J Vet Sci* 2018, 14:52-56.

König HE, Liebich H. *Veterinary anatomy of domestic mammals*. 6. p. Schattauer GmbH, Stuttgart, Germany 2014.

Marinković D, Aničić Mi, Vakanjac S, Nedic S, Magas V. Morphological Characteristics and Expression of Estrogen and Progesterone Receptors in the Canine Endometrium During the Estrus Cycle, Cystic Endometrial Hyperplasia and Pyometra. *Acta Veterinaria* 2018, 68:239-250.

Melandri M, Veronesi MC, Pisu MC, Majolino G, Alonge S. Fertility outcome after medically treated pyometra in dogs. *J Vet Sci* 2019, 20: e39. doi: 10.4142/jvs.2019.20.e39

Meyers-Wallen V, Goldschmidt M, Flickinger G: Prostaglandin F2 α treatment of canine pyometra. *J Am Vet Med Assoc* 1986, 189:1557.

Okano S, Tagawa M, Takase K. Relationship of the blood endotoxin concentration and prognosis in dogs with pyometra. *J Vet Med Sci* 1998, 60:1265-1267.

Pharmaca Fennica Veterinaria. Alizin. 25. p. Lääketietokeskus Oy, Helsinki 2021.

Prapaiwan N. Expression of Oxytocin, Progesterone, and Estrogen Receptors in the Reproductive Tract of Bitches With Pyometra. *Theriogenology* 2017, 89:131-139.

Pretzer SD. Clinical presentation of canine pyometra and mucometra. *Theriogenology* 2008, 70:359-363.

Ros L, Holst BS, Hagman R. A retrospective study of bitches with pyometra, medically treated with aglepristone. *Theriogenology* 2014, 82:1281–1286.

Sandholm M, Vasenius H, Kivistö AK. Pathogenesis of canine pyometra. *J Am Vet Med Assoc* 1975, 167:1006-1010.

Senger PL. Pathways to pregnancy and parturition. 2 p. Current Conceptions Inc, Washington, Yhdysvallat 2005.

Smith FO. Canine pyometra. *Theriogenology* 2006, 66:610-612.

Solano-Gallego L. Reproductive system Teoksessa: Raskin RE, Meyer D (toim.) *Canine and Feline Cytology*. 2. p. Elsevier, Missouri, Yhdysvallat 2009. 274-308.

Sugiura K, Nishikawa M, Ishiguro K, Tajima T, Inaba M, Torii R, Hatoya S, Wijewardana V, Kumagai D, Tamada H, Sawada T, Ikehara S, Inaba T. Effect of ovarian hormones on periodical changes in immune resistance associated with estrous cycle in the beagle bitch. *Immunobiology* 2004, 209:619-627.

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

Wijewardana V, Sugiura K, Wijesekera DPH, Hatoya S, Nishimura T, Kanegi R, Ushigusa T, Inaba T. Effect of ovarian hormones on maturation of dendritic cells from peripheral blood monocytes in dogs. *J Vet Med Sci* 2015, 77:771-775.