

# KORIŠTENJE SPOLNIH HORMONA U REPRODUKCIJI PASA

---

**Močibob, Katja**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Veterinary Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:178:377720>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-25**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Veterinary Medicine -  
Repository of PHD, master's thesis](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
VETERINARSKI FAKULTET

Katja Močibob

**KORIŠTENJE SPOLNIH HORMONA U  
REPRODUKCIJI PASA**

Diplomski rad

Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za porodništvo i reprodukciju Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Predstojnik klinike: Prof. dr. sc. Marko Samardžija

Mentori:

Prof. dr. sc. Goran Bačić

Prof. dr. sc. Tugomir Karadjole

Članovi povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. Izv. prof. dr. sc. Nino Maćešić
2. Prof. dr. sc. Goran Bačić
3. Prof. dr. sc. Tugomir Karadjole
4. Izv. prof. dr. sc. Ivan Folnožić (zamjena)

## *Zahvala*

*Zahvaljujem mentoru, prof. dr.sc. Goranu Bačiću na pomoći i strpljenju tijekom odabira teme i pisanja diplomskog rada.*

*Zahvaljujem svojim roditeljima na pruženoj podršci i povjerenju tijekom studiranja, a posebno bratu Marku, mom najvećem osloncu tijekom boravka u Zagrebu.*

*Hvala mom prijatelju i kolegi Nikoli koji je učinio studentske dane ljepšima.*

*Ujedno se zahvaljujem svima koji su me tijekom studiranja svojim primjerom inspirirali da postanem dobrim veterinarom i boljom osobom.*

## POPIS SLIKA I TABLICA

Slika 1. Faze spolnog ciklusa kuje u odnosu na promjenu koncentracije hormona u plazmi i ovulaciju

Slika 2. Regulacija lučenja spolnih hormona u kuje putem osi hipotalamus-hipofiza-jajnici te prikaz mjesta sinteze hormona

Slika 3. Prikaz promjene koncentracije hormona u perifernoj cirkulaciji za vrijeme proestrusa, estrusa i ranog diestrusa te pojave razdoblja plodnosti i razdoblja oplodnje

Slika 4. Razina progesterona u krvi tijekom lutealne faze u gravidne i ne gravidne kuje

Slika 5. Shematski prikaz kretanja koncentracije hormona u perifernoj cirkulaciji kuje za vrijeme graviditeta i poroda

Slika 6. Prosječna koncentracija relaksina i prolaktina za vrijeme graviditeta u kuje.

Slika 7. Endokrinološke promjene u vrijeme graviditeta i laktacije u kuja

Tablica 1. Koncentracija progesterona u plazmi u odnosu na fazu spolnog ciklusa kuje

Tablica 2. Protokoli korištenja PGF $2\alpha$  za indukciju pobačaja od sredine graviditeta (>25 dana) u kuje

Tablica 3. Objavljeni protokoli medikamentnog liječenja piometre u kuje

Tablica 4. Protokoli korištenja kloprostenola i dopaminskih agonista za prekid srednje i posljednje trećine graviditeta kuje

Tablica 5. Protokoli kombinacije aglepristona i prostaglandina u liječenju kuja kod neuspješnog prekida gravidnosti monoterapijom aglepristonom u sredini graviditeta

Tablica 6. Indukcija porođaja aglepristonom u kuje

Tablica 7. Ovisno u fazi ciklusa u kojoj su primijenjeni, razlikuje se trajanje liječenja kao i duljina trajanja kontracepcijskog učinka

Tablica 8. Predložene doze različitih progestina za kontrolu ciklusa u kuja

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>2. SPOLNI CIKLUS KUJE</b> .....	<b>2</b>
2.1. Hormonalna regulacija spolnog ciklusa kuje.....	2
2.2. Proestrus .....	4
2.3. Estrus .....	4
2.4. Diestrus .....	7
2.5. Anestrus .....	8
<b>3. GRAVIDITET</b> .....	<b>8</b>
3.1. Pseudograviditet .....	12
<b>4. PIOMETRA</b> .....	<b>14</b>
<b>5. HORMONI KORIŠTENI U REPRODUKCIJI PASA</b> .....	<b>17</b>
<b>5.1. Prostaglandini</b> .....	<b>17</b>
5.1.1. Indukcija pobačaja.....	18
5.1.2. Medikamentna terapija piometre .....	19
<b>5.2. Dopaminski agonisti</b> .....	<b>22</b>
5.2.1. Pseudograviditet .....	24
5.2.2. Indukcija pobačaja.....	24
5.2.3. Indukcija estrusa .....	25
<b>5.3. Antagonisti progesterona</b> .....	<b>26</b>
5.4.1. Indukcija pobačaja.....	27
5.4.2. Indukcija porođaja .....	30
5.4.3. Medikamentna terapija piometre .....	31
<b>5.4. Laktogeni lijekovi</b> .....	<b>32</b>
5.3.1. Fenotijazini .....	33
5.3.2. Metoklopramid .....	33
<b>5.5. Estrogeni</b> .....	<b>33</b>

<b>5.6. Anti-Müllerov hormon.....</b>	<b>34</b>
<b>5.7. Analozi progesterona (progestini).....</b>	<b>35</b>
<b>5.8. Androgeni.....</b>	<b>38</b>
<b>5.9. Agonisti GnRH .....</b>	<b>38</b>
5.9.1. Kontracepcija kuja.....	39
5.9.2. Indukcija estrusa .....	40
<b>6. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>42</b>
<b>7. LITERATURA .....</b>	<b>43</b>
<b>8. SAŽETAK .....</b>	<b>49</b>
<b>9. SUMMARY .....</b>	<b>50</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>51</b>

## 1. UVOD

Kuje su monoestrične životinje sa dugim, obaveznim anestrusom što rezultira duljinom spolnog ciklusa od 5 do 12 mjeseci. Lutealna faza ciklusa premašuje duljinu graviditeta te je razina progesterona podjednaka u gravidnih i ne gravidnih kuja tijekom lutealne faze. Produljena lutealna faza javlja se i u odsutnosti graviditeta te se upravo se tijekom diestrusa javljaju najvažnija patološka stanja reproduktivnog sustava kuje. Jedinstvena značajka u spolnom ciklusu kuja je pojava kliničkog pseudo graviditeta kod velikog udjela ne gravidnih kuja te visoka pojavnost piometre tijekom diestrusa kod starijih, nekastriranih kuja. Prilikom intervencije u spolni ciklus kuje te reproduktivne poremećaje važno je poznavati hormonalnu regulaciju spolnog ciklusa.

Tradicionalni pristup brojnim stanjima kod kuje, kako kurativan tako i preventivan, bila je ovariohisterektomija. Danas su razvijeni različiti lijekovi i protokoli za terapiju patoloških stanja poput piometre i pseudograviditeta te za prevenciju ili prekid graviditeta. Raspoložemo i saznanjima o farmakološkim mogućnostima upravljanja spolnim ciklusom kuja. Dok je kirurški pristup prihvatljiv u kuja koje se ne koriste u uzgoju, za uzgojno vrijedne kuje traže se različite metode pristupa. Uz to, kirurški zahvat nije prihvatljiv svim vlasnicima kuja ukoliko on nije neophodan.

U ovom radu obrađena su najčešća patološka stanja reproduktivnog sustava kuje kao i graviditet sa naglaskom na hormonalne promjene. Nadalje, opisani su pripravci koji se koriste u reprodukciji kuja, uključujući lijekove za indukciju pobačaja, liječenje piometre i pseudograviditeta te indukciju estrusa. Opisani su i metode kontracepcije u kuje te mogućnost uporabe lijekova za poticanje laktacije.

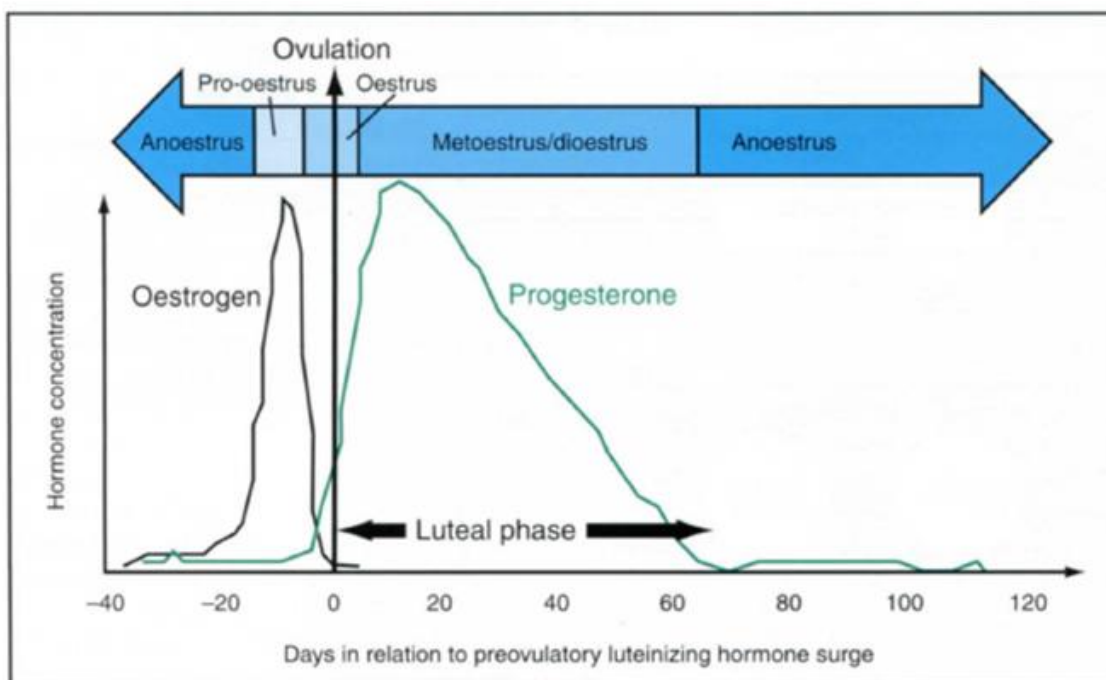
Cilj ovog rada bio je prikazati mogućnosti primjene hormonskih pripravaka u reprodukciji kuja te detaljnije razmotriti njihovu uspješnost kao i razvijene protokole u svrhu veće učinkovitosti liječenja.



## 2. SPOLNI CIKLUS KUJE

Kuje su monoestrične, asezonalne, multiparne životinje u kojih se javlja faza anestrusa (ENGLAND, 2010.). Kuje spontano ovuliraju, neovisno o parenju, a ovulacija je praćena produženom lutealnom fazom ciklusa podjednakog trajanja u negravidnih i gravidnih kuja (CONCANNON, 2011.). Spolnu zrelost dosežu u prosjeku sa 6 do 14 mjeseci, ovisno o veličini pasmine. Prvi estrus pojavljuje se kada kuja dosegne 80% konačne odrasle težine stoga će kuje većih pasmina pasa kasnije ući u pubertet (ENGLAND, 2010.). Prosječno trajanje interestrusnog intervala iznosi 7 mjeseci, sa rasponom od 5 do 12 mjeseci (GOBELLO, 2021.). Spolni ciklus kuje podijeljen je na proestrus (10 dana), estrus (10 dana), diestrus (2 mjeseca) i anestrus (trajanje u prosjeku 4,5 mjeseci) (Slika 1.). Vrhunac plodnosti je sa dvije godine te je ona očuvana do 7. godine života (ENGLAND, 2010.).

**Slika 1.** Faze spolnog ciklusa kuje u odnosu na promjenu koncentracije hormona u plazmi i ovulaciju (ENGLAND, 2010.)

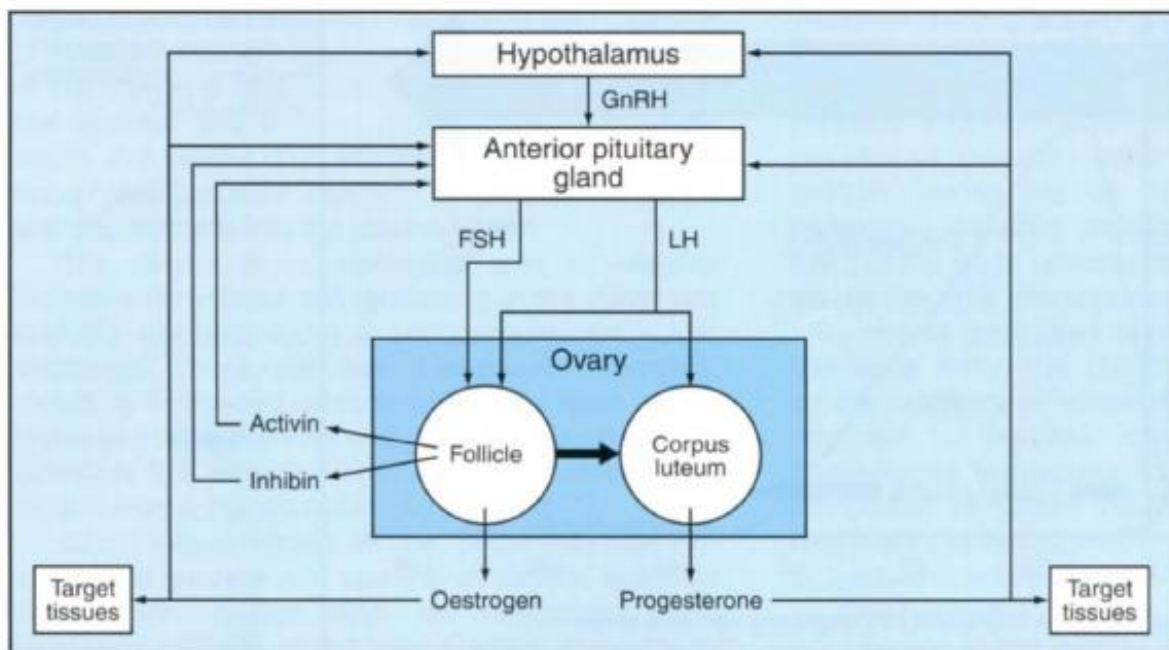


### 2.1. Hormonalna regulacija spolnog ciklusa kuje

Spolni ciklus kao i kasniji graviditet reguliran je međudjelovanjem hipotalamusa, prednjeg režnja hipofize te jajnika. Mehanizmi negativne i pozitivne povratne sprege uključeni su u kontrolu lučenja hormona hipotalamusa i hipofize kao i djelovanje vanjskih čimbenika poput

dostupnosti hrane, hijerarhijskog položaja u čoporu te, što je u kuja slabije izraženo, duljine trajanja dana (ENGLAND, 2010.). Hipotalamus luči hormon koji oslobađa gonadotropine (GnRH) koji stimulira lučenje gonadotropina iz prednjeg režnja hipofize. Gonadotropini, luteinizirajući hormon (LH) i folikulostimulirajući hormon (FSH), djeluju na jajnike te imaju važnu ulogu tijekom folikulogeneze i ovulacije (OKKENS i KOOISTRA, 2006.) Jajnici luče estrogene i progesteron (Slika 2.) koji ispoljavaju različite učinke na spolni sustav kuje kao i na promjene u ponašanju (ENGLAND, 2010.). Estrogeni i progesteron sudjeluju i u regulaciji lučenja GnRH. Progesteron uvijek djeluje putem negativne povratne sprege, dok estrogeni pri kraju folikularne faze potiču lučenje GnRH koji će uzrokovati nalet LH i ovulaciju (ALADROVIĆ, 2018.).

**Slika 2.** Regulacija lučenja spolnih hormona u kuje putem osi hipotalamus-hipofiza-jajnici  
(Izvor: ENGLAND, 2010.)



Spolni ciklus podijeljen je u dvije faze: folikularnu i lutealnu fazu pri čemu se u kuja nakon lutealne faze uvijek javlja faza mirovanja jajnika odnosno anestrus (CONCANNON, 2011.). Za vrijeme folikularne faze sazrijevaju jajne stanice unutar folikula te dolazi do ovulacije. Granuloza stanice koje okružuju jajnu stanicu u folikulu proizvode estrogene koji su ovoj fazi ciklusa glavni hormoni (Slika 1.). Obzirom na ponašanje životinja i na promjene na jajnicima folikularna faza obuhvaća proestrus i estrus.

Lutealna faza jest razdoblje od ovulacije do propadanja žutog tijela. U ovom razdoblju glavni je hormon progesteron kojeg luči žuto tijelo (Slika 1.). Lutealna faza obuhvaća metestrus i diestrus. U kuja se metestrus, period sazrijevanja žutog tijela, preklapa sa pokazivanjem znakova estrusa zbog preovulatorne luteinizacije folikula (GOBELLO, 2021.). U diestrusu zrela žuta tijela proizvode progesteron u visokim koncentracijama te ova faza završava njihovim propadanjem i smanjenjem koncentracije progesterona ispod bazalne razine od 1 ng/ml (CONCANNON, 2011.). Ovisno o literaturi, pojmovi metestrus i diestrus u kuje koriste se kao sinonimi.

## **2.2. Proestrus**

Faza proestrusa povezana je sa razvojem folikula pod djelovanjem FSH i LH i posljedičnim lučenjem estrogena iz granulosa stanica folikula. Na jednom se jajniku razvije dva do osam folikula koji su 10 dana prije ovulacije veličine 4 mm te prominiraju iznad ruba jajnika (ENGLAND, 2010.). Granuloza stanice luče i hormon inhibin (Slika 2.) koji sprječava lučenje FSH-a i daljnji rast i razvoj folikula na kraju folikularne faze (ALADROVIĆ, 2018.). Estrogeni, pripremajući okolinu za oplodnju jajne stanice, povećavaju prokrvljenost spolnog trakta te potiču aktivnost žljezdanog epitela jajovoda i maternice. Kao posljedica njihova djelovanja dolazi do edema sluznice spolnog trakta te izlaska krvi u lumen maternice uslijed pucanja kapilara u sluznici maternice. Klinički, pojava proestrusa obilježena je otečenim stidnim usnama te pojavom krvavog iscjetka koji je prisutan do ulaska u fazu estrusa (ROBINSON i NOAKES, 2019.). Javljaju se i promjene u ponašanju koje uključuju pokazivanje interesa za mužjake, pojačano označavanje urinom i sklonost lutanju. U periodu proestrusa, koji traje u prosjeku 9 dana, kuja privlači mužjake ali ne dozvoljava parenje (ENGLAND, 2010.). Zbog proliferacije epitela pod djelovanjem estrogena, stanice sluznice rodnice mijenjaju se iz kubičnog epitela u višeslojni, pločasti epitel. Pretpostavlja se da ova promjena sprječava ozlijede rodnice za vrijeme parenja. Navedena promjena u vrsti i izgledu epitela značajna je kod praćenja spolnog ciklusa putem vaginalne citologije (ENGLAND, 2010.).

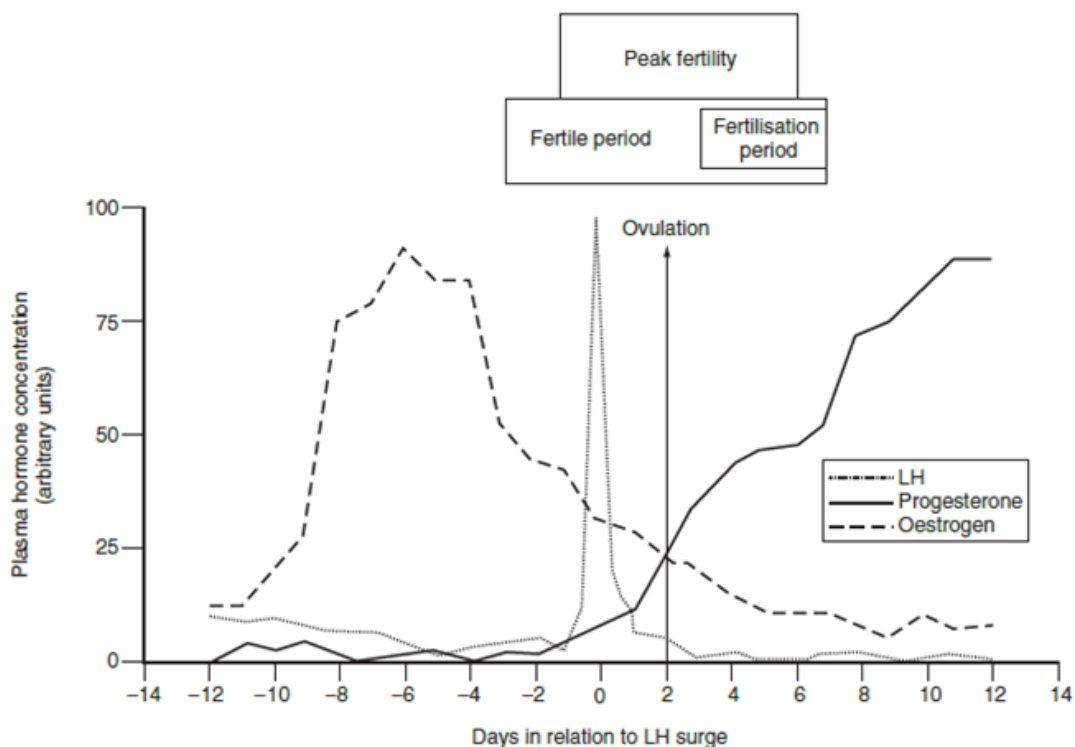
## **2.3. Estrus**

Faza estrusa obilježena je privlačenjem mužjaka i dozvoljavanjem parenja te u prosjeku traje 9 dana. Kuja tijekom estrusa mijenja svoj stav prema mužjaku te u njegovom prisustvu zauzima specifičan stav sa raširenim stražnjim nogama, podignutim repom i lordozom leđa.

Tijekom estrusa smanjuje se edem stidnice, a njena konzistencija postaje mekša. Smanjuje se količina iscjetka iz rodnice koji postaje bistriji te ne sadrži krv ((ROBINSON i NOAKES, 2019.).

Razina estrogena raste tijekom proestrusa te doseže najveću razinu jedan dan prije pojave LH vala nakon čega počinje opadati kao što je prikazano na Slici 3. (ENGLAND, 2010.). Pojava LH vala označava se kao nulti dan ciklusa, a njegova razina ostaje povišena kroz jedan do tri dana (CONCANNON, 2011.). Porast razine LH u krvi stimulira ovulaciju do koje dolazi za 48 do 60 sati od naleta LH vala (Slika 3.). U vrijeme ovulacije, veličina folikula iznosi od 7 do 11 mm. LH dovodi i do preovulatorne luteinizacije zrelih folikula i početka lučenja progesterona dva dana prije ovulacije kao što je vidljivo na Slici 3. (CONCANNON, 2011.).

**Slika 3.** Prikaz promjene koncentracije hormona u perifernoj cirkulaciji za vrijeme proestrusa, estrusa i ranog diestrusa te pojave razdoblja plodnosti i razdoblja oplodnje. (Izvor: ENGLAND, 2019.)



Za razliku od drugih vrsta, kuje ovuliraju primarne oocite za čije je sazrijevanje u distalnom dijelu jajovoda potrebno 48 do 60 sati (CONCANNON, 2011.). Sazrijevanje podrazumijeva izbacivanje prvog polarnog tjelešca i završetak prve mejotičke diobe u kojoj se formira sekundarna oocita koja je dostupna za oplodnju idućih 2 do 3 dana (ENGLAND, 2010.).

Razdoblje oplodnje (eng. fertilisation period) razdoblje je u kojem je oocita sposobna za oplodnju što u kuje obuhvaća razdoblje od 2. do 5. dana nakon ovulacije (Slika 3.). Kuja može koncipirati i pri parenju prije razdoblja oplodnje s obzirom na duljinu preživljavanja spermija u spolnom traktu (ENGLAND, 2019.). Plodno razdoblje (eng. fertile period) definira se kao vrijeme za kojeg parenje može rezultirati koncepcijom, uključuje razdoblje oplodnje te započinje nekoliko dana ranije. Spermiji u spolnom traktu kuje mogu preživjeti 7 dana stoga plodno razdoblje započinje 5 dana prije ovulacije (Slika 3.) (ENGLAND, 2010.). Najveća plodnost je od dana ovulacije do 5. dana nakon ovulacije (CONCANNON, 2011.). Da bi spermiji mogli oploditi jajnu stanicu mora doći do kapacitacije spermija u spolnom traktu. Za kapacitaciju spermija potrebno je 6 sati što treba uzeti u obzir pri određivanju optimalnog vremena za oplodnju (ENGLAND, 2010.).

Mjerenje koncentracije LH u plazmi pouzdana je i precizna metoda optimalnog vremena za oplodnju no na tržištu ne postoje komercijalni testovi za mjerenje LH. Razina LH poraste unutar kratkog perioda što zahtjeva svakodnevno mjerenje koje je u praksi nepraktično (ENGLAND, 2019.). Nakon LH vala dolazi do luteinizacije preovulatornog folikula što je praćeno porastom razine progesterona u krvi (Tablica 1.). Porast razine progesterona započinje dva dana prije ovulacije te je njegov rast progresivan do sredine diestrusa što je vidljivo na Slikama 1. i 3. Obzirom na progresivan rast progesterona, dovoljno je prikupljati uzorke krvi svaki drugi dan za razliku od svakodnevnog uzorkovanja za mjerenje razine LH (VON HEIMENDAHL i ENGLAND, 2010.). Vrijeme ovulacije može se precizno odrediti mjerenjem razine progesterona u krvi (Tablica 1.) (VERSTEGEN-ONCLIN i VERSTEGEN, 2008.). Mjerenje razine progesterona je korisna metoda za određivanje optimalnog vremena za parenje ili umjetno osjemenjivanje (Tablica 1.). Danas su dostupni komercijalni testovi za njegovo mjerenje (ROBINSON i NOAKES, 2019.).

**Tablica 1.** Koncentracija progesterona u plazmi u odnosu na fazu spolnog ciklusa kuje (Prema:

ENGLAND, 2019.)

<b>FAZA CIKLUSA</b>	<b>KONCENTRACIJA PROGESTERONA</b>	<b>RASPON</b>
<b>LH val</b>	2,5 ng/mL (8 nmol/l)	2-3 ng/ml
<b>Ovulacija</b>	7 ng/ml (21 nmol/l)	5-9 ng/ml

<b>Početak razdoblja oplodnje</b>	10 ng/ml (32 nmol/l)	8-15 ng/ml
<b>Sredina razdoblja oplodnje</b>	15 ng/ml (45 nmol/l)	10-30 ng/ml
<b>Kraj razdoblja oplodnje</b>	28 ng/ml (85 nmol/l)	20-40 ng/ml

#### 2.4. Diestrus

Diestrus predstavlja lutealnu fazu ciklusa obilježenu sa prisutnošću žutog tijela koji luči progesteron (GOBELLO, 2021.) Specifičnost diestrusa kod kuja je produžena lutealna faza tijekom koje je žuto tijelo funkcionalno 60 dana ili duže, neovisno o graviditetu (PAPA i KOWALEWSKI, 2020.) Prisutnost funkcionalnog žutog tijela sprječava pojavu estrusa putem lučenja progesterona (Slika 2.) koji negativnom povratnom spregom djeluje na hipotalamus i oslobađanje GnRH (ROBINSON i NOAKES, 2019.). Metestrus, razdoblje sazrijevanja žutog tijela, preklapa se sa razdobljem estrusom zbog predovulatorne luteinizacije folikula pod djelovanjem LH vala (GOBELLO, 2021.).

Razina progesterona raste tijekom diestrusa do maksimalne vrijednosti oko 25. dana od ovulacije te se potom smanjuje i ostaje iznad bazalne razine (1 ng/ml) do kraja diestrusa odnosno regresije žutog tijela (Slika 4.) (CONCANNON, 2011). Mehanizam regresije žutog tijela u diestrusu nije razjašnjen ((ROBINSON i NOAKES, 2019.). U negravidnih kuja izostaje endogeno lučenje prostaglandina od strane maternice stoga se regresija žutog tijela tijekom diestrusa smatra pasivnim, degenerativnim procesom (PAPA i KOWALEWSKI, 2020., GOBELLO, 2021.). Posljedično, krajem diestrusa progesteron postepeno pada za razliku od graviditeta kada zbog aktivne luteolize dolazi do naglog pada razine progesterona (Slika 4.) Duljina lutealne faze u negravidnih kuja stoga premašuje duljinu lutealne faze u gravidnih (KOWALEWSKI, 2012.). Progesteron smanjuje kontraktilnost materice, dovodi do zatvaranja cerviksa te uzrokuje hiperplaziju i hipertrofiju žlijezda materice te tako priprema okolinu za prihvata embrija (ENGLAND, 2010.).

Prolaktin je kao glavni luteotropni čimbenik nužan za održavanje funkcije žutog tijela u drugoj polovici diestrusa. Primjena inhibitora prolaktina dovesti će stoga do prekida lutealne faze ciklusa nakon 25. dana od ovulacije u gravidnih i negravidnih kuja. Unatoč tome što se prostaglandini ne luče tijekom diestrusa, njihova egzogena primjena tijekom diestrusa dovesti će do regresije žutog tijela (ENGLAND, 2010.).

## **2.5. Anestrus**

Anestrus je produžena faza mirovanja jajnika koja slijedi nakon regresije žutog tijela i pada progesterona ispod bazalne razine od 1 ng/ml (CONCANNON, 2011.). Kuje ulaze u anestrus na kraju svakog ciklusa, neovisno o sezoni (OKKENS i KOOISTRA, 2006.). Anestrus omogućuje oporavak endometrija te traje u prosjeku 18 do 20 tjedana (CONCANNON, 2011.), no može trajati od 2 do 10 mjeseci. Njegovo trajanje znatno varira između kuja (OKKENS i KOOISTRA, 2006.). Nije utvrđen jasan uzrok različitog trajanja anestrusa između kuja (CONCANNON, 2011.). Duljina trajanja ovisi o pasmini te okolišnim čimbenicima poput blizine kuje u estrusu (OKKENS i KOOISTRA, 2006.). Ukoliko je kuja bila gravidna rana faza anestrusa praćena je laktacijom (ENGLAND, 2010.).

Prijelaz iz ranog i kasni anestrus obilježen je povećanim oslobađanjem GnRH iz hipotalamusa (OKKENS i KOOISTRA, 2006.). Krajem anestrusa dolazi do povećanja frekvencije i amplitude lučenja valova GnRH što utječe na povećanu frekvenciju i amplitudu valova FSH i LH te prethodi pojavi proestrusa. Čimbenici koji utječu na povećano oslobađanje GnRH u kasnom anestrusu nisu u potpunosti razjašnjeni. (CONCANNON, 2011.).

Produljeno trajanje anestrusa klasificira se kao primarni ili sekundarni anestrus. Primarni anestrus je izostanak pojave estrusa do 18 do 24 mjeseca starosti, ovisno o veličini kuje. Sekundarni anestrus je izostanak estrusa unutar 12 mjeseci od prethodnog odnosno interestrusni interval dulji od 12 mjeseci (KUTZLER, 2005.). Dopaminski agonisti mogu se koristiti za skraćivanje trajanja anestrusa odnosno indukciju estrusa (ROBINSON i NOAKES, 2019.). Za oporavak endometrija potrebno je 120 do 130 dana što je važno uzeti u obzir prilikom skraćivanja interestrusnog intervala (CONCANNON, 2011., MAENHOUDT i sur., 2018.).

## **3. GRAVIDITET**

Graviditet u kuja može biti podijeljen u tri faze: 1) razdoblje oplodnje i ranog embrija koji obuhvaća vrijeme od oplodnje do 20 - 22 dana nakon LH vala kada dolazi do implantacije, 2) razdoblje kasnog embrija od implantacije do kalcifikacije fetusa 40 do 42 dana nakon LH vala koje se podudara sa razvojem fetusa i organogenezom, 3) razdoblje fetusa od kalcifikacije do poroda (VERSTEGEN-ONCLIN i VERSTEGEN, 2008.).

Prosječna duljina trajanja graviditeta od procijenjenog vremena ovulacije na temelju porasta razine progesterona od 6 ng/ml iznosi  $63.1 \pm 2.1$  dana, što je u skladu sa duljinom trajanja

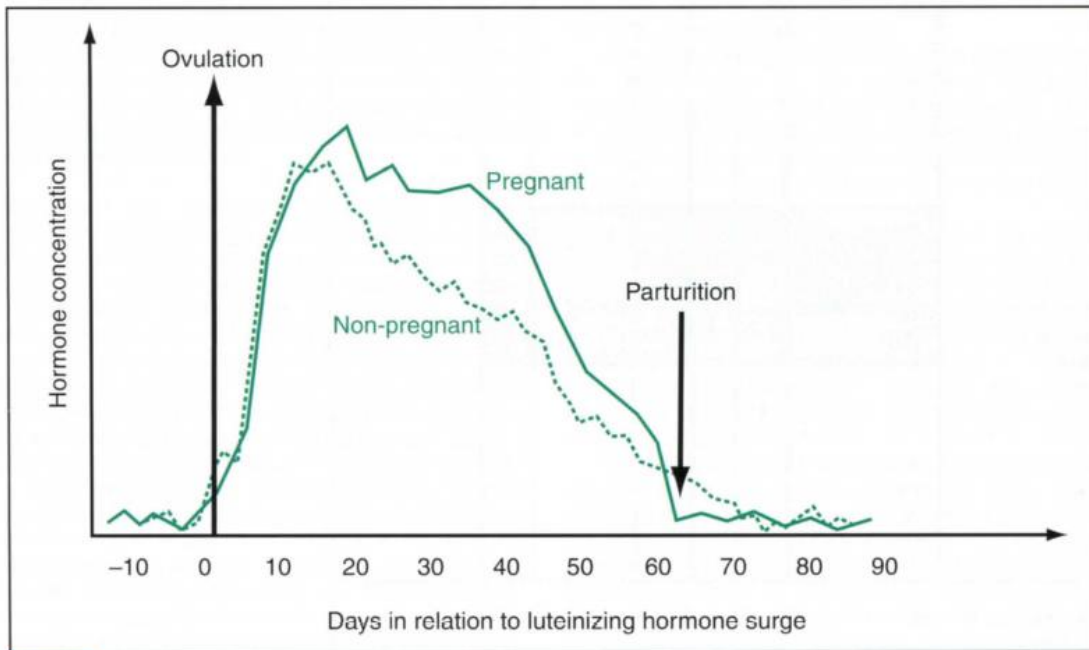
graviditeta od  $65 \pm 1$  dan od porasta LH vala (MIR i sur., 2011.). Interval od prvog parenja do poroda može varirati između 56 i 71 dana. Veličina legla i pasmina utječu na duljinu trajanja graviditeta (ELITS i sur., 2005.). Kod legla sa manje od tri šteneta dulje je trajanje graviditeta u odnosu na veća legla. Dulje trajanje graviditeta uočeno je i u većih pasmina u odnosu na manje pasmine pasa (MIR i sur., 2011.).

Jajnici su neophodni za održavanje graviditeta kuje. Progesteron tijekom graviditeta u kuja podrijetlom je isključivo iz žutog tijela. Za održavanje graviditeta u svih sisavaca nužan je progesteron. Progesteron stimulira razvoj, diferencijaciju žlijezda endometrija i njihovu sekreciju specifičnih tvari potrebnih za razvoj embrija kao i njegovu implantaciju. Uz to, smanjuje kontraktilnost miometrija i potiče razvoj i opstanak posteljice (WANKE i sur., 2002.). Za održavanje graviditeta u kuje, razina progesterona u plazmi mora biti  $\geq 2$  ng/mL (VERSTEGEN-ONCLIN i VERSTEGEN, 2008.). Do porasta razine progesterona dolazi od kraja proestrusa, sa vrhuncem približno 20 do 30 dana nakon LH vala te potom slijedi pad do bazalnih koncentracija oko 60. do 70. dana u gravidnih i negravidnih životinja (Slika 4.). Koncentracija progesterona u perifernoj cirkulaciji gravidnih kuja podjednaka je koncentraciji progesterona kod kuja u diestrusu (TAVERNE i NOAKES, 2019.).

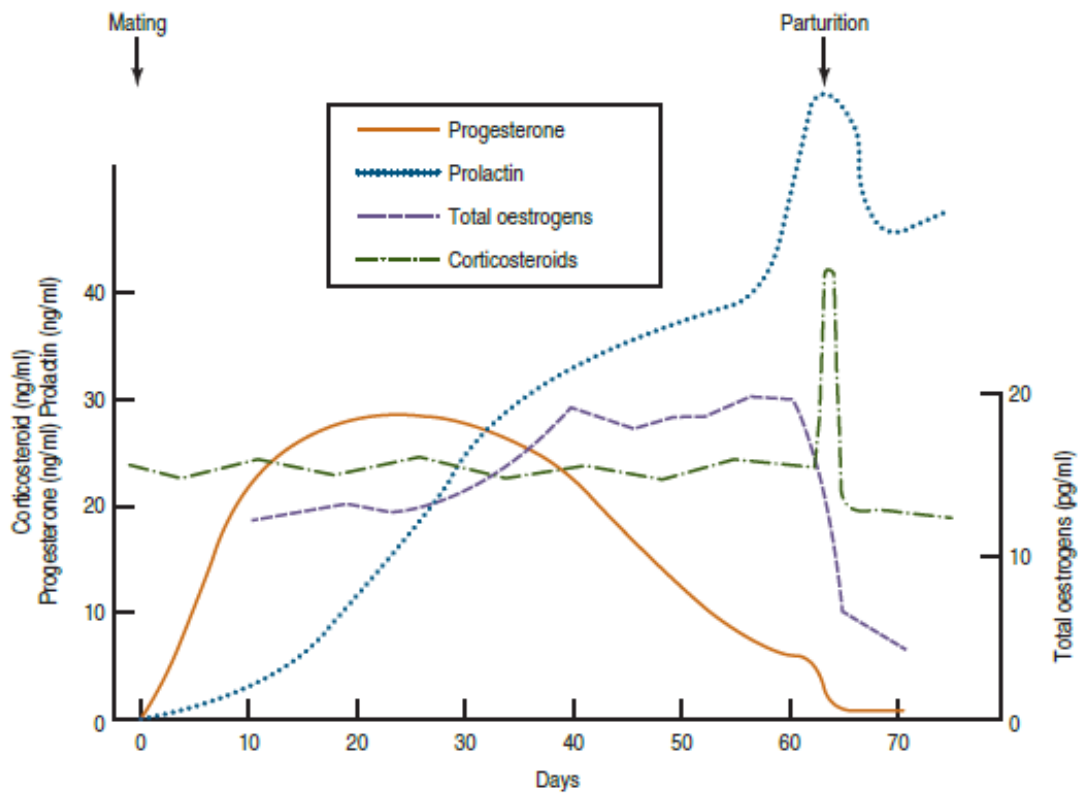
U prvoj polovici diestrusa, od dana ovulacije do 25. dana, žuto tijelo neovisno je o luteotropnom djelovanju prolaktina i LH. U potpunosti je ovisno o luteotropnom djelovanju LH i prolaktina od 25.-og dana graviditeta pri čemu je prolaktin glavni luteotropni hormon (CONCANNON, 2009). Prolaktin je glavni hormon hipofize koji podržava steroidogenezu odnosno lučenje progesterona u žutom tijelu, posebice u drugoj polovici graviditeta. Postepeni rast prolaktina od druge polovice graviditeta završava sa naglim porastom neposredno prije poroda uz istovremeni nagli pad progesterona (Slika 5.) (VERSTEGEN-ONCLIN i VERSTEGEN, 2008). Uloga LH kao luteotropnog faktora je kontroverzna pri čemu različita istraživanja potvrđuju ili opovrgavaju njegovu ulogu u održavanju funkcije žutog tijela (VERSTEGEN-ONCLIN i VERSTEGEN, 2008.). Uklanjanje LH iz cirkulacije tijekom druge polovice diestrusa i graviditeta nije dovelo do skraćanja životnog vijeka žutog tijela. Međutim, zabilježeno je da LH povećava razinu prolaktina u cirkulaciji tijekom graviditeta te time djeluje neizravno kao luteotropni čimbenik (PAPA i KOWALEWSKI, 2020.).



**Slika 4.** Razina progesterona u krvi tijekom lutelane faze u gravidne i negravidne kuje.  
(Izvor: ENGLAND, 2010.)

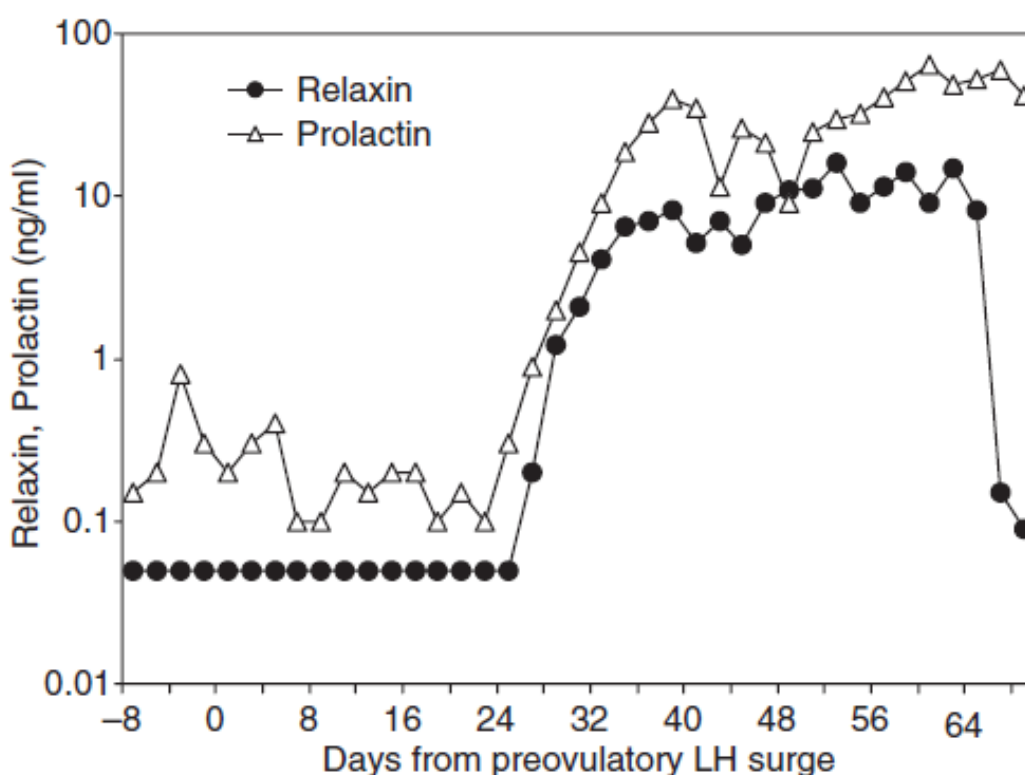


**Slika 5.** Shematski prikaz kretanja koncentracije hormona u perifernoj cirkulaciji kuje za vrijeme graviditeta i poroda. (Izvor: TAVERNE i NOAKES, 2019.)



Relaksin je jedini specifični hormon vezan uz graviditet u kuja. Koncentracija relaksina u krvi povišena je nakon 21 do 24 dana od LH vala do kraja graviditeta. Glavni izvor relaksina je placenta stoga se ne luči u negravidnih kuja. U gravidnih, najvišu koncentraciju od 5 ng/ml doseže 40. – 50. dan graviditeta. (VERSTEGEN-ONCLIN i VERSTEGEN, 2008.). Relaksin se započinje lučiti neposredno prije ili istovremeno sa lučenjem prolaktina između 25. i 30. dana (Slika 6.). Smatra se relaksin ima ulogu u poticanju i održavanju lučenja prolaktina (CONCANNON, 2009.).

**Slika 6.** Prosječna koncentracija relaksina i prolaktina za vrijeme graviditeta u kuje. (Izvor: CONCANNON, 2009.)



Tijekom graviditeta dolazi do povećane proizvodnje progesterona od strane žutog tijela u odnosu na negravidni ciklus iako je razina progesterona u krvi podjednaka u oba slučaja. Značajan porast metabolita progesterona u fecesu gravidnih kuja upućuje na pojačan metabolizam progesterona tijekom graviditeta (VERSTEGEN-ONCLIN i VERSTEGEN, 2008.). Hepatobilijarni klirens progesterona gotovo je dvostruko veći u gravidne nego u negravidne kuje nakon 25.og dana što dovodi do povećane koncentracije metabolita progesterona u fecesu (CONCANNON, 2009.). Dodatno, povećana aktivnost placente i mamarnih kompleksa uklanja veće količine progesterona iz cirkulacije nego što se događa u negravidnih ciklusa. Unatoč povećanom metabolizmu i ekskreciji progesterona te

povećanom volumenu plazme koncentracija progesterona u krvi podjednaka je između gravidnih i negravidnih kuja (CONCANNON, 2009.). Procjena fekalnih metabolita progesterona jasno razlikuje gravidne od negravidnih kuja (VERSTEGEN-ONCLIN i VERSTEGEN, 2008.).

Nakon progresivnog ali sporog porasta razine prostaglandina F<sub>2α</sub> u gravidnih kuja od 30. do 60. dana slijedi nagli porast njihove koncentracije pred porod (VERSTEGEN-ONCLIN i VERSTEGEN, 2008.) Sazrijevanje fetoplacentarne jedinice dovodi do otpuštanja prostaglandina prije termina poroda do luteolitičkih koncentracija. Uslijed povećane razine prostaglandina 24-36 sati pred porod dolazi do naglog pada progesterona ispod 2 ng/ml 8 do 12 sati prije poroda (CONCANNON, 2009.). U negravidnih kuja tijekom istog intervala nije uočen porast koncentracije PGF<sub>2α</sub>. U njih do regresije žutog tijela dolazi bez prethodnog povećanja razine PGF<sub>2α</sub> (LUZ i sur., 2006.).

Praćenje pada razine progesterona može biti korisna metoda kod kuja sa sumnjom na produljeno trajanje graviditeta i u svrhu provođenja elektivnog carskog reza. Pad razine progesterona uklanja supresivni učinak progesterona na razinu prolaktina odnosno na laktaciju. Navedeno potkrepljuje činjenica da ovarijektomija tijekom lutealne faze ciklusa može izazvati porast prolaktina kao i klinički pseudograviditet (CONCANNON, 2009.).

### **3.1. Pseudograviditet**

Pseudograviditet je čest sindrom koji se opaža kod negravidnih kuja krajem diestrusa ili tijekom rane faze aestrusa. Znakovi pseudograviditeta pojavljuju se krajem lutealne faze negravidnog ciklusa kada poraste razina prolaktina (GOBELLO, 2021.). Klinički znakovi koji prate pseudograviditet uključuju različit stupanj povećanja mliječnih žlijezda, majčinsko ponašanje te laktaciju (GOBELLO, 2021.). Kod divljih kanida, učestala je pojava laktacije u podređenih ženki u čoporu koje obično doje štenad dominantne ženke. Ono što je nekad bilo fiziološki korisno, u kuja se sada smatra atavizmom (GOBELLO, 2021.).

U razvoju pseudograviditeta ključnu ulogu ima prolaktin iako patogeneza nije u potpunosti razjašnjena (GOBELLO 2021.). Simptomi pseudograviditeta obično se manifestiraju u vrijeme visoke razine prolaktina uz istovremeni pad razine progesterona, kao što je slučaj pri kraju diestrusa i graviditeta (Slika 5.) (ROMAGNOLI, 2009.). Dokazi koji podupiru ključnu ulogu prolaktina u nastanku pseudograviditeta proizlaze iz uspješne terapije dopaminskim agonistima, pripravcima koji inhibiraju lučenje prolaktina (GOBELLO, 2021.).

U lutealnoj fazi ciklusa kod kuja dominira djelovanje progesterona tijekom dva mjeseca nakon ovulacije, neovisno o tome jesu li gravidne. Za održavanje žutog tijela i lučenje progesterona u kuja u drugoj polovici lutealne faze neophodno je luteotropno djelovanje prolaktina (TAVERNE i NOAKES, 2019.). Lučenje prolaktina, peptidnog hormona hipofize, pod direktnom je kontrolom hipotalamusa koji putem dopamina inhibira lučenje prolaktina dok serotonin indirektno potiče lučenje prolaktina inhibicijom lučenja dopamina (GOBELLO, 2021.). Inhibitorno djelovanje endogenog dopamina glavni je kontrolni mehanizam je u lučenju prolaktina (WANKE i sur., 2002.). Tijekom rane lutealne faze progesteron potiče lučenje hormona rasta u mliječnoj žlijezdi koji potiče proliferaciju epitela mliječne žlijezde dok tijekom kasne lutealne faze prolaktin potiče rast i razvoj mliječne žlijezde te početak sinteze mlijeka. Prolaktin je također uključen u majčinsko ponašanje kuja (GOBELLO, 2021.). Pad koncentracije progesterona krajem lutealne faze praćen je porastom koncentracije prolaktina koje ostaje povišena između 40. i 90. dana lutealne faze ciklusa (GOBELLO, 2021.).

Razina progesterona, lučenje prolaktina i duljina trajanja lutealne faze podjednaka je u negravidnih i gravidnih kuja stoga se može smatrati kako su sve negravidne kuje zapravo pseudogravidne (ARUS MARTI i FERNANDEZ, 2010.), odnosno da je pseudograviditet fiziološka pojava. To dodatno potvrđuje činjenica da se u većine kuja simptomi pseudograviditeta spontano povlače (ROMAGNOLI, 2009.). Iako se smatra da sve kuje krajem diestrusa očituju u određenoj mjeri simptome pseudograviditeta, intenzitet tih simptoma je izrazito varijabilan među kujama (GOBELLO, 2021.).

Klinički se razlikuje manifestni oblik (eng. overt pseudopregnancy) i prikriveni oblik (eng. covert pseudopregnancy). Manifestni oblik podrazumijeva povećanje mamarnih kompleksa uz lučenje mlijeka te promjene u ponašanju tipične za graviditet i laktaciju poput inapetence, agresije, stvaranja gnijezda i prisvajanja neživih predmeta. Uvećanje mamarnih kompleksa najočitiije u području kaudalnih abdominalnih i ingvinalnih kompleksa (GOBELLO, 2021.). Mlijeko se luči u malim količinama i najčešće samo iz ingvinalnih i abdominalnih mamarnih kompleksa (ROMAGNOLI, 2009.). Iako je općeprihvaćena središnja uloga prolaktina u nastanku pseudograviditeta, nije jasno zašto se kod nekih kuja javlja manifestni oblik, a kod drugih ne. Jedinostveni prag prolaktina za razvoj pseudograviditeta nije utvrđen, no različita osjetljivost na prolaktin u pojedinih kuja mogla bi objasniti razliku u intenzitetu simptoma (GOBELLO, 2021.). Kuje koje su predisponirane razvoju pseudograviditeta očituju simptome nakon svakog estrusa te oni u starijoj dobi postaju sve teži i ozbiljniji. Utjecaj opetovanih epizoda pseudograviditeta na razvoj tumora mliječne žlijezde nije razjašnjen.

Iako ne postoji patofiziološka povezanost između pseudograviditeta i piometre, mogu se pojaviti istovremeno s obzirom da je njihova pojava vezana uz period diestrusa (GOBELLO, 2021.).

Anamnestički podaci upućuju na pojavu estrusa prije 6 do 12 tjedana, nakon čega nije uslijedio graviditet. Kod prikrivenog oblika kuja ne očituje nikakve znakove te se samo detaljnim pregledom mamarnih kompleksa mogu otkriti otečene bradavice ili mamarni kompleksi veći nego što su tijekom anestrusa. Ukoliko ne dođe do pojave komplikacija, simptomi pseudograviditeta povlače se spontano nakon 2 do 4 tjedna s obzirom da se simptomi pseudograviditeta većinom spontano povlače, blagi slučajevi ne zahtijevaju liječenje (GOBELLO, 2021.). Ukoliko su opisani simptomi izraženi, u liječenju se uspješno koriste dopaminski agonisti koji kroz 5-7 dana dovode do njihovog povlačenja (ENGLAND, 2010.). Istovremeno treba izbjegavati bilo kakvu vrsta stimulacije mliječnih žlijezda poput lizanja i sisanja te u tu svrhu postaviti Elizabetanski ovratnik. Kratkoročno ograničenje hrane može pridonijeti bržem povlačenju simptoma pseudograviditeta (GOBELLO, 2021.).

Kod kroničnih i rekurentnih slučajeva pseudograviditeta treba se pristupiti kirurškom liječenju odnosno ovarijektomiji tijekom anestrusa (GOBELLO, 2021.) Ovarijektomija bi se trebala provesti tijekom anestrusa jer kastracija tijekom diestrusa može uzrokovati pojavu simptoma pseudograviditeta 3 do 7 dana nakon operacije. Također, koliko se kastrira kuja koja pokazuje simptome pseudograviditeta, simptomi se mogu pogoršati (GOBELLO i sur., 2001.).

#### **4. PIOMETRA**

Piometra je često oboljenje u starijih kuja koje se javlja tijekom diestrusa. Prosječna dob za razvoj piometre je 8 godina. Piometra je primarno bolest lutealne faze ciklusa te većina kuja razvije kliničke simptome između 5. i 80. dana od završetka estrusa (ENGLAND, 2019.). Patogeneza piometre nije u potpunosti utvrđena. Ulogu u njenom nastanku imaju spolni hormoni odnosno stimulacija maternice estrogenom nakon čega slijedi produljeni period djelovanja progesterona tijekom lutealne faze ciklusa (FIENI i sur., 2014.). Estrogen povećava broj receptora za progesteron na endometriju čime povećava njegovu osjetljivost na djelovanje progesterona. Uloga progesterona u patogenezi piometre zasniva se na supresiji lokalne imunosti i stimulaciji sekrecije žlijezda endometrija čime se osigurava prikladan okoliš za rast i razvoj bakterija (VERSTEGEN i sur., 2008.). Osim što dovodi do proliferacije endometrija, progesteron smanjuje kontraktilnost miometrija te uzrokuje

zatvaranje cerviksa maternice čime se onemogućava drenaža eventualnog sadržaja (FIENI i sur., 2014.).

Kumulativno djelovanje progesterona kroz svaki ciklus doprinosi razvoju patoloških promjena. Tijekom života kuje razvija se progresivna hiperplazija endometrija koja rezultira razvojem cistične hiperplazije endometrija (eng. cystic endometrial hyperplasia – CEH). Degenerativne promjene u obliku CEH-a javljaju se u dvije trećine kuja starijih od 9 godina (FONTBONNE, 2010.). odnosno sve kuje razviju CEH u starijoj dobi (VERSTEGEN i sur., 2008.). Razvoj CEH-a predlaže se kao početna lezija za razvoj piometre u kuja. Temeljna teza je da degenerativne promjene kod CEH-a pružaju povoljne uvjete za razvoj bakterija odnosno da omogućuju komenzalnim bakterijama iz rodnice da proliferiraju u maternici pri kraju estrusa (VERSTEGEN i sur., 2008.).

Iako temeljna teza nalaže kako CEH prethodi razvoju piometre, jasno je da CEH ne progredira u piometru u svih kuja. Osim endokrinoloških promjena ulogu u razvoju piometre imaju i infektivni uzročnici (ENGLAND, 2019.). Nedavna istraživanja sugeriraju kako je prisutnost bakterija inicirajući faktor u razvoju piometre. Subklinička infekcija maternice može se razviti krajem estrusa ili u prvoj polovici diestrusa što djeluje kao poticaj za pretjeranu hipertrofiju i hiperplaziju endometrija (VERSTEGEN i sur. 2008.). Najčešće izolirana bakterija iz sadržaja maternice kod piometre je *Escherichia coli*. Ostale izolirane bakterije čine dio mikroflore rodnice zdravih kuja. Dakle, piometra se trenutno smatra posljedicom interakcije između potencijalno patogenih bakterija i djelovanja progesterona na endometrij, u slijedu koji još treba biti utvrđen (VERSTEGEN i sur., 2008.).

Krvavi do gnojni vaginalni iscjedak neugodnog mirisa najočitiiji je znak kod piometre. U nekih kuja opaža se minimalna količina iscjetka, posebice ako učestalo ližu područje stidnice. Količina vaginalnog iscjetka također ovisi o stupnju prohodnosti cerviksa. Mnoge kuje sa zatvorenim piometrom i manje očitim vaginalnim iscjetkom na pregled dolaze u uznapređovalom stadiju bolesti te težem kliničkom stanju. (VERSTEGEN i sur., 2008.). Piometra sa zatvorenim cerviksom hitno je stanje te zahtjeva brzu medicinsku intervenciju kako bi se spriječilo uginuće kuje kao posljedica toksemije ili peritonitisa uslijed rupture maternice (ENGLAND, 2019.). Sumnja na piometru treba se postaviti u svih kuja koje nekoliko tjedana nakon tjeranja očituju simptome vaginalnog iscjetka, inapetence, letargije, poliurije/polidipsije, povraćanja i/ili vrućice. Ultrazvučni pregled maternice sigurna je i pouzdana metoda za postavljanje konačne dijagnoze piometre (VERSTEGEN i sur., 2008.). U slučaju piometre vidljivo je povećanje promjera maternice odnosno zadebljanje stijenke

maternice te proširenje lumena maternice heterogenom tekućinom. Ultrazvuk se također može koristiti za praćenje slučajeva piometre tijekom liječenja (ENGLAND, 2019.).

Ovariohisterektomija je najčešća metoda liječenja piometre, nakon što je kuja prethodno stabilizirana. Ova metoda liječenja se i dalje preporučuje kod kuja koje se ne koriste u uzgoju te nemaju reproduktivnu vrijednost. Glavna prednost ovariohisterektomije je uklanjanje mogućnosti recidiva (VERSTEGEN i sur., 2008.). Tijekom posljednjih 10 godina razvijeni su različiti protokoli za farmakološko liječenje piometre (Tablica 3.) Temeljni ciljevi konzervativnog liječenja piometre s obzirom na djelovanje na maternicu su sljedeći:

- 1) sprječavanje djelovanja progesterona indukcijom luteolize ili sprječavanjem vezanja progesterona na receptore, samostalnom primjenom prostaglandina ili u kombinaciji sa dopaminskim agonistima ili antiprogestinima,
- 2) poticanje opuštanja cerviksa kod zatvorene piometre što omogućuje izbacivanje sadržaja maternice, primjenom prostaglandina ili antiprogestina,
- 3) poticanje kontrakcija maternice izravno korištenjem prostaglandina ili neizravno antiprogestinima,
- 4) inhibicija rasta bakterija primjenom antibiotika širokog spektra,
- 5) poticanje regeneracije maternice u kuja sa degenerativnim procesima maternice produljenjem anestruza korištenjem mibolona (VERSTEGEN i sur., 2008.).

Tijekom primjene bilo kojeg protokola liječenja potrebno je primijeniti terapiju antibiotikom širokog spektra. VERSTEGEN i sur., 2008., navode kako je antibiotik prvog izbora sa dobrim rezultatima amoksicilin ili amoksicilin-klavulonska kiselina. Konačna odluka o vrsti antibiotika treba se temeljiti na kulturi i osjetljivosti bakterija izdvojenih iz vaginalnog iscjetka prije početka antimikrobne terapije. Preporučuje se upotreba antibiotika 10 do 14 dana nakon ultrazvučne potvrde povlačenja piometre te povratka nalaza kompletne krvne slike unutar referentnih vrijednosti (VERSTEGEN i sur., 2008.).

## 5. HORMONI KORIŠTENI U REPRODUKCIJI PASA

### 5.1. Prostaglandini

Prostaglandini su metaboliti arahidonske kiseline, sastavnog dijela fosfolipida staničnih membrana. Djelovanje prostaglandina uzrokuje vazodilataciju, pojačanu sekreciju sluzi te kontrakciju glatke muskulature. Nastaju u svim tkivima, a njihovo djelovanje očituje se u krvožilnom, gastrointestinalnom, respiratornom i reproduktivnom sustavu (ELITS, 2002.).

Prostaglandin  $F2\alpha$  dovodi do regresije žutog tijela s posljedičnim padom razine progesterona. Egzogeni aplikacija  $PGF2\alpha$  prekinuti će lutealnu fazu diestrusa, a u gravidnih kuja dovesti do prekida graviditeta (ENGLAND, 2010.). Pad razine progesterona dovodi do otvaranja cerviksa, a prostaglandini potiču kontrakcije miometrija te dovode do izbacivanja sadržaja maternice. Ukoliko se koriste visoke doze prostaglandina, postoji rizik od rupture maternice, posebice u slučaju zatvorene piometre (VERSTEGEN i sur., 2008.). Zbog snažnog djelovanja na glatku muskulaturu nuspojave nakon njihove primjene uključuju povraćanje, hipersalivaciju, defekaciju, tremor i mokrenje. Nuspojave su ovisne o dozi, samolimitirajuće i prolazne, javljaju se odmah po aplikaciji i ne traju dulje od 2 sata od aplikacije (FONTBONNE, 2010., FIENI i sur., 2014.). Nuspojave su najjače pri prvim aplikacijama  $PGF2\alpha$  te se njihov intenzitet smanjuje pri slijedećim aplikacijama. Kako bi se smanjila pojavnost nuspojava, preporučuje se započeti terapiju sa nižim dozama te ih postepeno povećavati kao što je prikazano u Tablici 2. (WANKE i sur., 2002.). Prostaglandini se primjenjuju potkožnom ili intramuskularnom injekcijom (VERSTEGEN i sur., 2008.).

$PGF2\alpha$  dostupan je na tržištu u dva oblika, kao prirodni  $PGF2\alpha$  (dinoprost) i sintetski analog  $PGF2\alpha$  (kloprostenol). Prirodni  $PGF2\alpha$  imaju kratko poluvrijeme u plazmi zbog čega je potrebna njihova višekratna aplikacija (2-3 puta dnevno) te su češće praćeni nuspojavama. Sintetski analozi  $PGF2\alpha$  imaju jače luteolitičko djelovanje i duže poluvrijeme zbog čega se daju u nižim dozama (Tablica 2.) te su rjeđe praćeni nuspojavama. (FONTBONNE, 2010., ŠPOLJARIĆ i sur., 2018.). Na našem tržištu nema dostupnih proizvoda  $PGF2\alpha$  registriranih za primjenu u kuja te je kod njihove primjene potrebno prethodno dobiti suglasnost vlasnika (VERSTEGEN i sur., 2008.).



### 5.1.1. Indukcija pobačaja

Prostaglandin F<sub>2α</sub> u gravidnih kuja uzrokuje luteolizu, stimulira kontrakcije miometrija i dovodi do dilatacije cerviksa. Od navedenih djelovanja u prekidu graviditeta kuja najznačajnije je njegovo luteolitičko djelovanje (WANKE i sur.2002.).

Izvor progesterona u kuja tijekom cijelog graviditeta je žuto tijelo. Djelovanjem PGF<sub>2α</sub> na žuto tijelo dolazi do pada razine progesterona i prekida graviditeta (WANKE i sur. 2002.). Kontrakcije miometrija i dilatacija cerviksa pospješuju izbacivanje plodova. Žuto tijelo u prvoj trećini graviditeta refraktorno je na djelovanje PGF<sub>2α</sub> (ŠPOLJARIĆ i sur., 2018., ENGLAND, 2019.), pa upotreba PGF<sub>2α</sub> u toj fazi rijetko dovodi do luteolize. Veća učinkovitost PGF<sub>2α</sub> i brža luteoliza postiže se kasnijim korištenjem tijekom sredine graviditeta (WANKE i sur, 2002.). U kuja je za indukciju pobačaja potrebna višekratna aplikacija PGF<sub>2α</sub> (Tablica 1.) intramuskularno ili potkožno tijekom 4 do 6 dana ili dulje (WANKE i sur., 2002.).

Preporučena upotreba PGF<sub>2α</sub> je između 25. i 35. dana graviditeta kako bi se osigurala resorpcija plodova uz manju količinu vaginalnog iscjetka. Neovisno koji se protokol koristi i u kojoj fazi graviditeta liječenje se treba nastaviti do ultrazvučne potvrde pobačaja (WANKE i sur., 2002.). Ukoliko je liječenje prerano prekinuto može doći do parcijalnog pobačaja plodova (ROMAGNOLI, 2017.). Preporučeno je stacionirano liječenje gravidnih kuja zbog praćenja nuspojava i uspješnosti terapije (WANKE i sur., 2002.). Terapija u prosjeku traje 5 do 7 dana iako može biti potrebno 9 i više dana do potpunog pobačaja, neovisno o korištenim dozama (WANKE i sur., 2002.). Korištenje PGF<sub>2α</sub> u kombinaciji sa dopaminskim agonistima ili aglepristonom (Tablice 4. i 5.) omogućuje korištenje nižih doza PGF<sub>2α</sub> uz manje pratećih nuspojava (FONTBONNE, 2010.).

**Tablica 2.** Protokoli korištenja PGF<sub>2α</sub> za indukciju pobačaja od sredine graviditeta (>25 dana) u kuje (Prema FONTBONNE, 2010.)

PRIPRAVAK	DOZA	TRAJANJE LIJEČENJA
<b>Prirodni PGF<sub>2α</sub></b>	25 μg/kg s.c. q8-12h	1. i 2. dan
	50 μg/kg s.c. q8-12h	3. i 4. dan
	100 μg/kg s.c. q8-12h	> 4. dan do potvrde prekida graviditeta
<b>Kloprostenol (analog PGF<sub>2α</sub>)</b>	2.5 μg/kg s.c.	1., 3. i 5. dan

### 5.1.2. Medikamentna terapija piometre

Piometra se javlja u lutealnoj fazi ciklusa, a glavnu ulogu u njenom nastajanju ima djelovanje progesterona. Tradicionalan pristup terapiji piometre je ovariohisterektomija no takav radikalni oblik terapije sprječava daljnju reprodukciju te nije poželjan u rasplodnih kuja. Glavna prednost kirurške terapije je kurativno i preventivno djelovanje za ponovni nastanak piometre (FIENI i sur., 2014.). Osnovni cilj medikamentne terapije piometre je uklanjanje djelovanja progesterona (VERSTEGEN i sur., 2008.) i poticanje pražnjenja sadržaja maternice (GOGNY i FIENI, 2016.). Konzervativno liječenje preporučuje se isključivo u kuja dobrog općeg stanja ili nakon stabilizacije s obzirom da je kod medikamentne terapije potrebno nekoliko dana do učinka. Dakle, konzervativno liječenje ne preporučuje se kod stanja opasnih po život poput peritonitisa zbog rupture maternice, insuficijencije bubrega ili teškog poremećaja elektrolita (GOGNY i FIENI, 2016.).

Prostaglandini se u ponovljenim dozama koriste u terapiji piometre zahvaljujući njihovom uterotoničnom i luteolitičkom djelovanju. Indicirani su kod metritisa i otvorene piometre u mladih kuja bez poremećaja u funkciji jetre i bubrega (FIENI i sur., 2014.). U slučaju zatvorene piometre njihova je upotreba kontraindicirana zbog moguće rupture maternice ili ulaska gnojnog sadržaja u jajovode i posljedičnog peritonitisa (ROMAGNOLI, 2017.). Ukoliko ih se koristi samostalno, doza prirodnih PGF $2\alpha$  je 10-50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 3 do 5 puta dnevno, uz prethodno postupno povećanje doze kroz 3 dana (VERSTEGEN i sur., 2008.), ili 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  kloprostenola jednom dnevno. Trajanje liječenja je između 5-7 dana sa kontrolom 10 dana od početka terapije. Ukoliko je potrebno, ponavlja se navedeni ciklus terapije (FIENI i sur., 2014.). Navedenu terapiju prati korištenje antibiotika širokog spektra te je preporučena hospitalizacija kuja zbog evakuacije sadržaja maternice. Obavezna je intravenska nadoknada tekućine (FIENI i sur., 2014.)

ROMAGNOLI i sur., 2006. istraživali su djelovanje mizoprostola u kuja sa piometrom. Mizoprostol, sintetički analog prostaglandina E, koristi se u humanoj medicini za zaštitu želučane sluznice tijekom dugotrajnog liječenja nesteroidnim protuupalnim lijekovima U preporučenoj dozi od 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dva puta dnevno mizoprostol inducira snažne kontrakcije miometrija i opuštanje cerviksa maternice stoga se pokazao učinkovitim u evakuaciji sadržaja maternice ali bez luteolitičkog djelovanja. Romagnoli navodi kako je prednost upotrebe mizoprostola izostanak nuspojava nakon primjene te dostupnost u obliku tableta koje vlasnik može primjenjivati kod kuće. Iz navedenih razloga, Romagnoli preporučuje zamjenu PGF $2\alpha$  sa mizoprostolom kod liječenja kuja sa piometrom. I u slučaju mizoprostola,

preporučuje postupno povećanje doze kroz prvih 2 do 3 dana terapije. U Republici Hrvatskoj mizoprostol je registriran u humanoj medicini za medikamentozni prekid razvoja intrauterine trudnoće (pod imenom Misopregol®, Nordic Pharma) i poticanje poroda (Angusta®, Piramal Healthcare (UK) Limited) u dozi od 400 odnosno 25 mikrograma.

Dopaminski agonist kabergolin u kombinaciji sa prostaglandinima također se koristi u medikamentnoj terapiji piometre. S obzirom da je prolaktin glavni luteotropni hormon, ponovljena primjena dopaminskih agonista nakon 25. dana od ovulacije dokida lučenje prolaktina i njegovo djelovanje na žuto tijelo što rezultira padom razine progesterona (VERSTEGEN i sur., 2008.). Dopaminski agonisti ne djeluju na kontraktilnost maternice stoga se često kombiniraju sa prostaglandinima kao što se vidi u Tablici 3. (ENGLAND i sur., 2007.). Njihovom kombinacijom ubrzava se luteoliza te dolazi do bržeg pada razine progesterona (za 24 do 48 sati) u odnosu na samostalnu primjenu prostaglandina kada je potrebno 3 do 4 dana. Poboljšanje općeg stanja praćeno je povećanjem količine vaginalnog iscjetka unutar 48 sati od početka terapije kao posljedica pada razine progesterona (VERSTEGEN i sur., 2008.).

Najučinkovitiji protokol terapije piometre sa minimalnim nuspojavama (Tablica 3.) je ponovljena aplikacija aglepristona kombinirana sa niskim dozama PGF<sub>2</sub> $\alpha$  (FIENI i sur., 2014.). Kod zatvorene piometre jedina alternativa ovariohisterektomiji je aplikacija aglepristona koju prati aplikacija PGF<sub>2</sub> $\alpha$  nakon početka evakuacije sadržaja (ROMAGNOLI, 2017.). Aglepriston kompetitivno sprječava vezanje progesterona na receptore i očitovanje njegova biološkog učinka. Postoje oprečna stajališta o djelovanju aglepristona na kontraktilnost maternice. VERSTEGEN i sur. 2008., preporučuju korištenje aglepristona u kombinaciji sa prostaglandinima za postizanje najboljih rezultata liječenja.

Pokazatelji uspješnosti medikamentozne terapije piometre su: poboljšanje općeg stanja kuje unutar 48 sati, smanjenje promjera lumena maternice, minimalno za 50% osmog dana terapije, pad broja leukocita u prvom tjednu terapije (FONTBONNE, 2010.). Uspješnost terapije najbolje je pratiti ultrazvučnom kontrolom maternice i smanjenjem njenog lumena. Kontradiktorni su rezultati o učestalosti recidiva piometre nakon medikamentnog liječenja. VERSTEGEN i sur., 2008., navode kako je zakašnjeli odgovor na terapiju povezan za većom vjerojatnošću recidiva piometre. Ukoliko nema poboljšanja nakon 5. dana liječenja, preporučuju promjenu korištenog protokola ili ovariohisterektomiju. Recidivi su najčešći tijekom idućeg diestrusa pa se stoga preporučuje parenje u idućem estrusu kako bi graviditet spriječio ponovnu piometru (FONTBONNE, 2010.). Plodnost nakon oporavka od piometre je očuvana (VERSTEGEN i sur., 2008.). Upotreba androgenog receptora poput miboleron

može pomoći oporavku endometrija produženjem faze anestrusa (VERSTEGEN i sur., 2008.).

**Tablica 3.** Objavljeni protokoli medikamentnog liječenja piometre u kuje (Prema: FONTBONNE, 2010.)

<b>PRIPRAVAK</b>	<b>DOZA</b>	<b>IZVOR</b>
<b>Aglepriston</b>  <b>U slučaju zatvorene piometre, gnojni iscjedak iz stidnice pojavljuje se unutar 48 sati od početka liječenja, obično praćen znatnim poboljšanjem općeg stanja kuje.</b>	10 mg/kg s.c. dan 1., 2, i 7. dan  52 kuje Uspješnost terapije: 92,3%	TRASCH i sur., 2003.
<b>Aglepriston+ prostaglandini</b>	Aglepriston 10 mg/kg s.c. 1., 2., 8. dan te prema potrebi 14. i 28. dan  Kloprostenol 1 µg/kg s.c. q24h od 3. do 7. dana  Dodatak kloprostenola u terapiju aglepristonom, uspoređujući sa monoterapijom aglepristonom, povećao je uspješnost terapije piometre u kuja: 84,4% prema 60% kod monoterapije aglepristonom	FIENI, 2006.
	Aglepriston 10 mg/kg s.c. 1.,2. i 8. dan Misoprostol 10 µg/kg p.o., q12h, od 3. do 12. dana	ROMAGNOLI i sur., 2006.

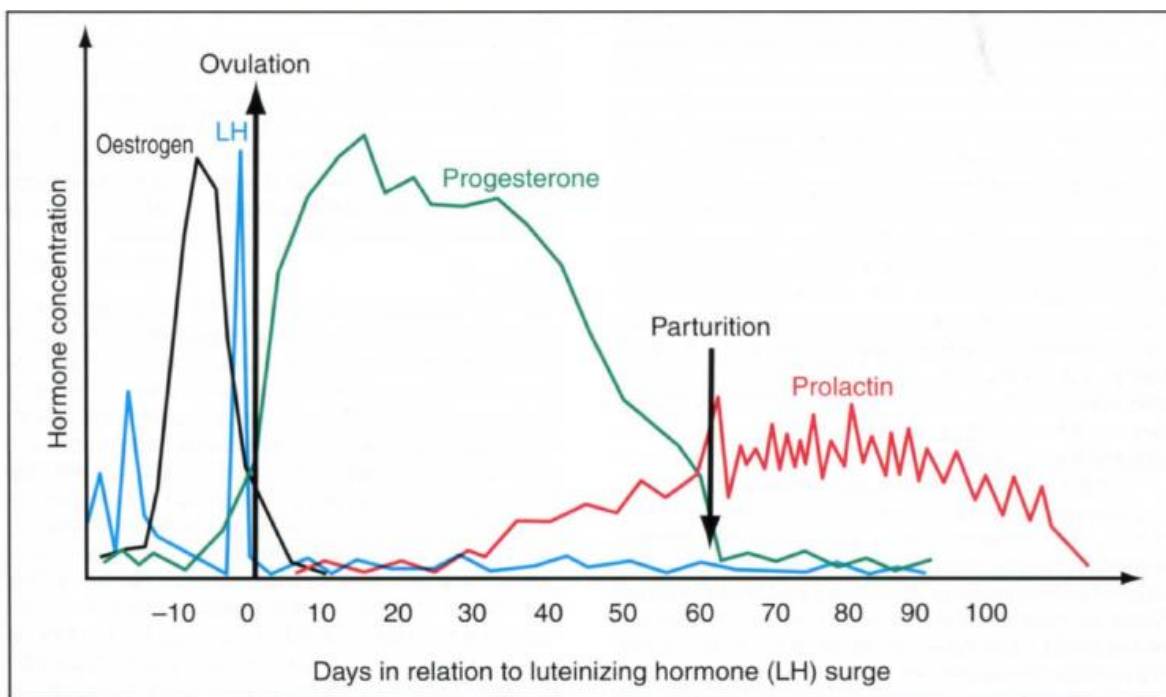
	Uspješnost terapije: Značajno poboljšanje u 75% slučajeva.	
<b>Kabergolin + prostaglandini</b>	Kabergolin 5 µg/kg p.o. q24h + kloprostenol 1 µg/kg s.c., 7 do 14 dana  29 kuja Uspješnost terapije: 82.8% do 14. dana	CORRADA i sur. 2006.
	Kabergolin 5 µg/kg p.o. q24h + kloprostenol 5 µg/kg s.c. svaki 3. dan  22 kuje Uspješnost terapije: 90.5% unutar 10 dana	ENGLAND i sur., 2007.
<p><b>Napomena:</b></p> <p><b>Navedeni protokoli uključuju upotrebu antibiotika širokog spektra (npr. amoksicilin-klavulonska kiselina) do ultrazvučne potvrde smanjenja lumena maternice i povratka razine leukocita u fiziološke granice.</b></p> <p><b>Preporučeno je korištenje Elizabetanskog ovratnika kako bi se spriječilo lizanje i ingestija vaginalnog iscjetka.</b></p>		

## 5.2. Dopaminski agonisti

U kuja je prolaktin glavni luteotropni hormon tijekom lutealne faze diestrusa i graviditeta. Nužan je za održavanje funkcije žutog tijela i izlučivanje progesterona od 30. dana od ovulacije (WANKE i sur. 2002.). Do porasta koncentracije prolaktina (Slika 7.) u kuja dolazi od 25. dana graviditeta (ROMAGNOLI, 2017.). Prolaktin je peptidni hormon kojeg luče laktotrofne stanice prednjeg režnja hipofize. Lučenje prolaktina (ARUS MARTI i FERNANDEZ, 2010.) pod utjecajem je čimbenika koji inhibiraju oslobađanje prolaktina (eng. prolactin inhibitory factors – PIF) i čimbenika koji potiču oslobađanje prolaktina (eng.

prolactin releasing factors – PRF). Inhibitorno djelovanje endogenog dopamina glavni je kontrolni mehanizam je u lučenju prolaktina (WANKE i sur., 2002.). Upotreba dopaminskih agonista, poput kabergolina i bromokriptina, u drugoj polovici graviditeta dovodi do smanjenog lučenja prolaktina, a time i pada razine progesterona što rezultira prekidom graviditeta (FONTBONNE, 2010.). Metergolin kao serotoniniski antagonist potiče lučenje endogenog dopamina što stoga indirektno dovodi do pada razine prolaktina u krvi (WANKE i sur., 2002.).

**Slika 7.** Endokrinološke promjene u vrijeme graviditeta i laktacije u kuja (Izvor: ENGLAND, 2010.)



Kabergolin, za razliku od bromokriptina, ima visok afinitet prema dopaminskim receptorima, učinkovit je u nižim dozama i rjeđe je praćen blagim nuspojava (WANKE i sur., 2002.). Ne prolazi hematoencefalnu barijeru stoga ne izaziva povraćanje (GOBELLO, 2021.). Ima dugo poluvrijeme razgradnje u plazmi što zahtjeva primjenu jednom dnevno (ROMAGNOLI, 2017., ŠPOLJARIĆ i sur., 2018.). Dugo ostaje vezan na receptore hipofize stoga se njegovo djelovanje nastavlja i nekoliko dana nakon završetka liječenja (GOBELLO, 2021.). Bromokriptin zbog brzog poluvremena razgradnje (4-6 sati) zahtjeva češću primjenu, a česta nuspojava bromokriptina je povraćanje zbog sposobnosti lijeka da prođe hematoencefalnu barijeru i interakcije sa dopaminergičnim receptorima u centru za povraćanje (WANKE i sur., 2002.). Metergolin zbog kraćeg poluvremena razgradnje

također zahtjeva češću primjenu. Njegova antiserotoninska svojstva induciraju jake nuspojave od strane središnjeg živčanog sustava poput depresije, agresije, nervoze, uzbuđenosti i promjena u apetitu (ROMAGNOLI, 2017.).

Dopaminski agonisti u kuja mogu se koristiti kod pseudograviditeta, u svrhu indukcije pobačaja i indukcije estrusa (ROMAGNOLI, 2017.). U veterinarskoj medicini u Republici Hrvatskoj dostupan je kabergolin u obliku peroralnog tekućeg pripravka za liječenje pseudograviditeta u kuja (Finilac®, Dechra Pharmaceuticals).

### **5.2.1. Pseudograviditet**

Dopaminski agonisti trenutno se smatraju lijekom izbora za liječenje pseudograviditeta (ROMAGNOLI, 2017.). U prošlosti su se u tu namjenu koristili steroidni spolni hormoni, androgeni i progestini, no zbog nuspojava kod njihove primjene te razvoja dopaminskih agonista navedeni više nisu u upotrebi (GOBELLO, 2021.). Pseudograviditet je uzrokovan porastom razine prolaktina koji započinje oko 25. dana graviditeta. Dnevna peroralna terapija kabergolinom kroz 4-6 dana učinkovita je u gotovo svim slučajevima. Ubrzo po početku terapije dolazi do pada razine prolaktina te se smanjuje proizvodnja mlijeka, a povlače se i prateći simptomi pseudograviditeta (ROMAGNOLI, 2017.). Slučajevi kod kojih nije došlo do potpunog povlačenja simptoma zahtijevaju produljenje terapije u trajanju od ukupno 7-10 dana (ENGLAND, 2019.). Doza kabergolina je 5µg/kg jednom dnevno, peroralno, kroz 5 do 7 dana. Upotreba fenotijazina (npr. acepromazin) i metoklopramida kontraindicirano je kod pseudograviditeta zbog njihova djelovanja kao antagonista dopamina (GOBELLO, 2021.).

### **5.2.2. Indukcija pobačaja**

Jedini izvor progesterona u kuja tijekom graviditeta je žuto tijelo (WANKE i sur., 2002.). Prolaktin ima luteotropno djelovanje te odgovoran za povišenu koncentraciju progesterona nakon 25. do 28. dana graviditeta (ŠPOLJARIĆ i sur., 2020.). Dnevna primjena kabergolina nakon 30. dana graviditeta rezultira gubitkom luteotropnog djelovanja prolaktina i padom razine progesterona, a time i prekidom graviditeta. Upotreba kabergolina nakon 40. dana graviditeta u dozi od 5 µg/kg, peroralno, jednom dnevno kroz 5 dana učinkovita je u indukciji pobačaja kod svih liječenih kuja (WANKE i sur., 2002.). Indukcija pobačaja u kasnoj fazi graviditeta (nakon 40. dana) dovodi do pobačaja i ekspulzije fetusa stoga je preporučena

hospitalizacija kuje. Liječenje se provodi do ultrazvučne potvrde prekida graviditeta (FONTBONNE, 2010.).

U svrhu indukcije pobačaja kabergolin se najčešće koristi u kombinaciji sa prostaglandinima (Tablica 4.) zbog njihova sinergijskog djelovanja (ROMAGNOLI, 2017., ENGLAND, 2019.). Egzogeno primijenjen PGF2 $\alpha$  izravno uzrokuje regresiju žutog tijela dok kabergolin izaziva luteolizu neizravno, inhibicijom lučenja prolaktina (ŠPOLJARIĆ i sur., 2020.). Nuspojave koje se pojave pri njihovoj kombinaciji posljedica su nespecifičnog djelovanja PGF2 $\alpha$  na glatku muskulaturu. Ta se kombinacija pokazala učinkovitom alternativom za indukciju pobačaja u državama na čijem tržištu nije dostupan aglepriston (ŠPOLJARIĆ i sur., 2020.). ŠPOLJARIĆ i sur. 2020. koristili su različite protokole kombinacije aglepristona i dinoprostu za indukciju pobačaja te su zaključili kako su svi protokoli učinkoviti u prekidu graviditeta bez značajnih razlika u trajanju liječenja i pojavi nuspojava.

**Tablica 4.** Protokoli korištenja kloprostenola i dopaminskih agonista za prekid srednje i posljednje trećine graviditeta kuje (Prema: FONTBONNE, 2010.)

<b>KLOPROSTENOL</b>	<b>DOPAMINSKI AGONIST</b>
1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ s.c. svaki drugi dan (do 9. dana)	Kabergolin: 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (0.1 ml/kg) p.o. q24h (do 9 dana)
1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ s.c. 1. i 5. dan	Kabergolin: 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (0.1 ml/kg) p.o. q24h (10 dana)
2.5. $\mu\text{g}/\text{kg}$ s.c. 1. dan	Kabergolin: 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (0.1 ml/kg) p.o. q24h (10 dana)

### 5.2.3. Indukcija estrusa

Primjena dopaminskih agonista povezana je sa inhibicijom oslobađanja prolaktina i skraćanjem interestrusnog intervala. Inhibicijom oslobađanja prolaktina skraćuju lutealnu fazu ciklusa (OKKENS i KOOISTRA, 2006.). Mehanizam djelovanja tijekom dopaminskih agonista anestrusa nije u potpunosti razjašnjen. Unatoč tome, dopaminski agonisti primijenjeni tijekom anestrusa učinkoviti su u indukciji estrusa (KUTZLER, 2005.).

Tijekom anestrusa fiziološki je niska razina prolaktina te nema promjene u njegovoj koncentraciji na prijelazu iz anestrusa i proestrus (OKKENS i KOOISTRA, 2006.). Smatra se da indukcija estrusa nije posljedica pada razine prolaktina već porasta razine FSH nakon primjene dopaminskih agonista i indukcije razvoja folikula (SPATTINI i sur., 2007.). U



prilog tome ide to što primjena metergolina tijekom anestrusa uzrokuje pad razine prolaktina ali ne i skraćenje trajanja anestrusa (OKKENS i KOOISTRA, 20006.).

U svrhu indukcije estrusa, potrebno je i do 30 dana svakodnevne primjene 5 µg/kg kabergolina do pojave proestrusa, ovisno u kojoj se fazi anestrusa započne sa liječenjem. Ukoliko se sa primjenom kabergolina započne u ranoj fazi anestrusa potreban je dulje razdoblje do pojave proestrusa u odnosu na primjenu tijekom kasne faze anestrusa. Kod primjene sredinom anestrusa (125 do 158 dana od ovulacije), potrebno je u prosjeku 14 dana od početka liječenja do pojave proestrusa (VERSTEGEN i sur., 1999.). Primjena kabergolina za indukciju estrusa ne utječe na plodnost kuje (KUTZLER, 2005.), a veći se postotak graviditeta postiže primjenom u kasnoj fazi anestrusa (MAENHOUDT i sur., 2018.).

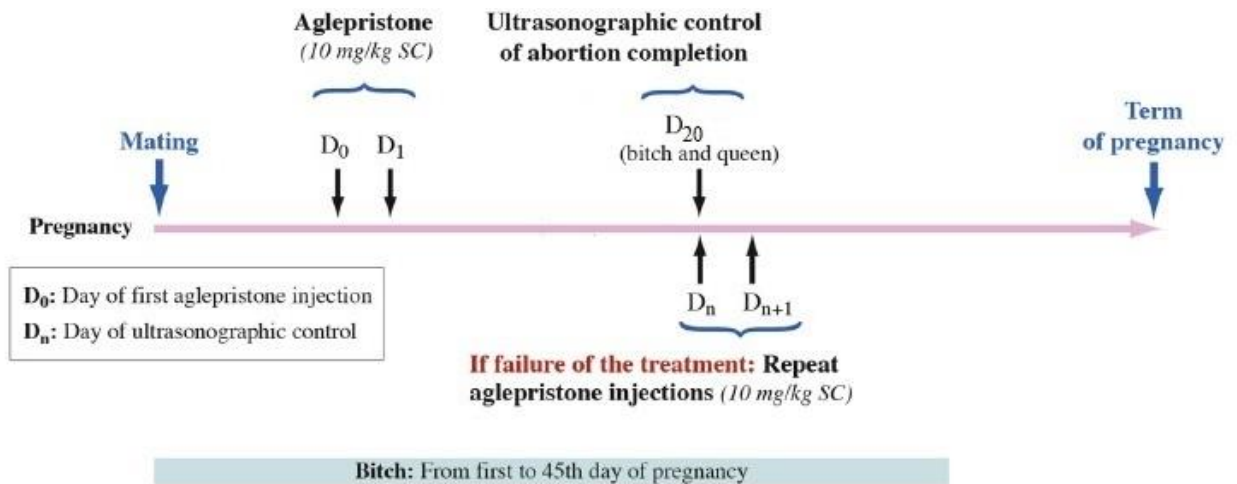
### **5.3. Antagonisti progesterona**

Antagonisti progesterona su sintetički steroidi koji djeluju kao kompetitivni antagonisti progesterona na progesteronskim receptorima. Afinitet vezanja antagonista progesterona za progesteronske receptore maternice tri puta je veći od afiniteta samog progesterona (GOGNY i FIENI, 2016.). Uspješno sprječavaju djelovanje progesterona bez utjecaja na njegovu koncentraciju u serumu (FONTBONNE, 2010.). Zbog njihova učinka, indicirani su kod različitih fizioloških i patoloških stanja ovisnih o progesteronu (GOGNY i FIENI, 2016.). S obzirom da je progesteron nužan za održavanje graviditeta, upotrebom njegovih antagonista prekida se graviditet ili inducira porođaj. Zbog svog djelovanja koriste se i u liječenju piometre, najčešće u kombinaciji sa prostaglandinima koji pospešuju evakuaciju gnojnog sadržaja (Tablica 3.) (ENGLAND, 2019.).

Antagonist progesterona aglepriston registriran je za upotrebu u veterinarskoj medicini za indukciju pobačaja u kuje do 45. dana graviditeta (ŠPOLJARIĆ i sur., 2018.). Dostupan je i na hrvatskom tržištu pod nazivom Alizin<sup>®</sup> (Virbac). Primjenjuje se potkožno, u dozi od 10 mg/kg dvokratno u razmaku od 24 sata (Slika 8.). Učinkovit je i siguran kod prekida graviditeta, a njegova učinkovitost dokazana je i kod ostalih stanja ovisnih o progesteronu. Može se koristiti za indukciju poroda, bez negativnih učinaka na zdravlje štenadi ili laktaciju kuje. Kada se koristi za planiranje elektivnog carskog reza, aglepriston se smatra sigurnim za kuje i štenad pod uvjetom da se precizno utvrdi vrijeme ovulacije prije parenja. Neovisno kada je primijenjen, aglepriston nema negativnih učinaka na buduću plodnost (GOGNY i FIENI, 2016.). Aglepriston je također siguran za liječenje piometre. Međutim, s obzirom na

visok rizik razvoja septičnog šoka i naglog pogoršanja općeg stanja, terapija aglepristonom ne preporučuje se kod kritičnih pacijenata (GOGNY i FIENI, 2016.).

**Slika 8.** Preporučeni protokol indukcije pobačaja kod kuja sa aglepristonom (Prema: GOGNY i FIENI, 2016.)



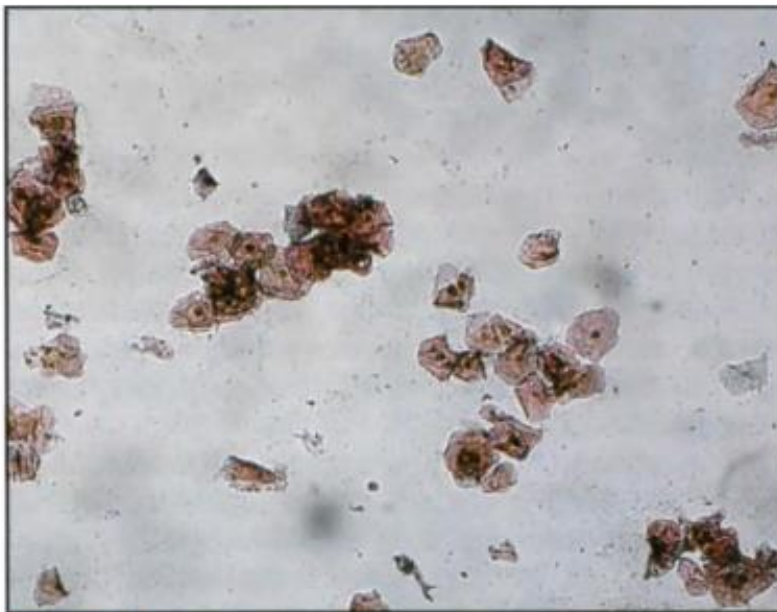
#### 5.4.1. Indukcija pobačaja

Učinkovitost aglepristona u prevenciji graviditeta u prvih 25 dana od parenja gotovo je 100%, a učinkovitost od 95% postiže se od 26. do 45. dana graviditeta uz resorpciju ili pobačaj fetusa (FONTBONNE, 2010., ROMAGNOLI, 2017.). S obzirom na njegovu učinkovitost i izostanak težih nuspojava kod njegove upotrebe, aglepriston je prvi lijek izbora u prevenciji ili prekidu graviditeta do 45. od parenja (WANKE i sur., 2002., PAPA i KOWALEWSKI, 2020.).

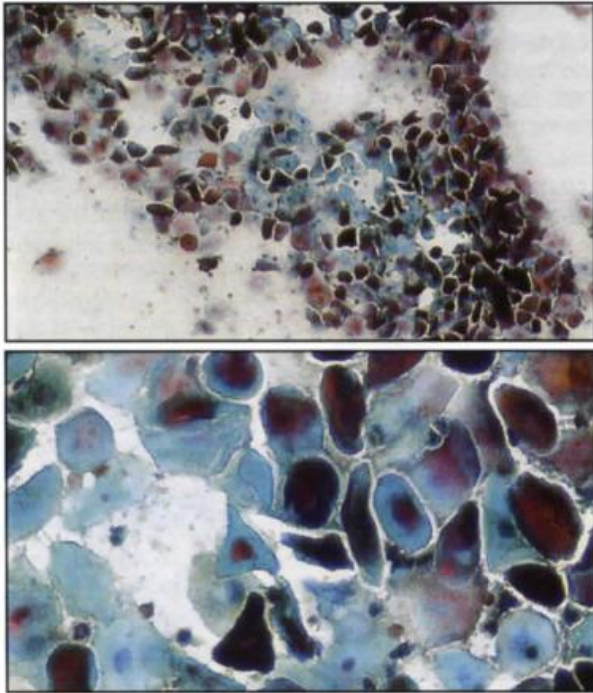
Aglepriston je učinkovit od nultog dana graviditeta bez utjecaja na buduću plodnost kuje (FONTBONNE, 2010.). Rana primjena od 0. do 25. dana od parenja rezultira prevencijom implantacije odnosno graviditeta u svih kuja (GOGNY FIENI, 2016.). U slučaju neželjenog parenja važno je utvrditi da je kuja u fazi diestrusa prije aplikacije aglepristona (FONTBONNE, 2010., ROMAGNOLI, 2017.). Naime, aglepriston je djelotvoran u organizmu u prosjeku 6 dana od aplikacije (PLUMB, 2008.). Ukoliko se započne sa terapijom kada kuja još nije ovulirala, njegova koncentracija u cirkulaciji počinje opadati kada započne lučenje progesterona (ROMAGNOLI, 2017.). Dakle, postoji mogućnost da kuja ostane gravidna ukoliko je parena neposredno pred ovulaciju, kada je koncentracija progesterona i dalje niska, unatoč tome što je isti dan primijenjen aglepriston. Uz to, ako je

aglepriston primijenjen prije ovulacije, kuja se može ponovno pariti te koncipirati. Iz navedenih razloga, aglepriston se treba koristiti krajem estrusa odnosno u diestrusu koji je potvrđen vaginalnom citologijom (Slika 9. i 10.) (FONTBONNE, 2010.) ili mjerenjem progesterona u serumu kako bi se potvrdila prisutnost žutog tijela (Tablica 1.) (ROMAGNOLI, 2017.). Važno je utvrditi učinkovitost primjene aglepristona u ranoj fazi graviditeta ultrazvučnom kontrolom maternice 20 dana nakon parenja. Neuspješan ishod terapije u ranoj fazi graviditeta je rijedak, ali ipak moguć. U slučaju neuspjeha, potrebno je ponoviti opisani protokol terapije aglepristonom sa Slike 8. (GOGNY i FIENI, 2016.).

**Slika 9.** Vaginalni bris uzet za vrijeme estrusa. Prisutan je visok postotak orožnjalih epitelnih stanica. Ne preporučuje se korištenje antagonista progesterona do rane faze diestrusa povećanje: x100 (Autor: FONTBONNE, 2010.)



**Slika 10.** Vaginalni bris uzet u ranoj fazi diestrusa. Vidljive su brojne intermedijarne i parabazalne stanice s jezgrom te neutrofilni. Ovo je najbolje vrijeme za korištenje antagonista progesterona za indukciju pobačaja (Povećanje: x100 - gornja slika, x400 - donja slika). (Autor: FONTBONNE, 2010.)



Primjena aglepristona od 25. do 45. dana od parenja uzrokuje resorpciju ili pobačaj u 95% kuja (ROMAGNOLI, 2017.). Primjena između 25. i 35. dana rezultira resorpcijom plodova, a nakon 35. dana ekspulzijom plodova (GOGNY i FIENI, 2016.). Do izbacivanja plodova dolazi unutar 4 dana od početka terapije u 50% kuja, dok preostale pobace unutar 7 dana. Zbog mogućnosti nepotpunog pobačaja, važno je utvrditi učinkovitost i ishod liječenja ultrazvučnom kontrolom maternice 8 dana nakon terapije u sredini graviditeta (FIENI i sur., 2001b). U slučaju neuspješne terapije preporučena je hospitalizacija kuje sa novim ciklusom terapije aglepristonom u kombinaciji sa prostaglandinima (Tablica 5.) koji se koriste sve do UZV potvrde pobačaja svih plodova (FONTBONNE, 2010.). U svrhu uspješnije evakuacije sadržaja maternice, autori predlažu kombinaciju sa prostaglandinima u svim slučajevima provođenja terapije nakon 35. dana graviditeta (ROMAGNOLI, 2017., ENGLAND 2019.). Primjena aglepristona u prvoj polovici graviditeta praćena je blagim nuspojavama poput sluzavog vaginalnog iscjetka, blage letargije, prolazne inapetence te lokalne reakcije na mjestu injekcije. Najčešća nuspojava primjene aglepristona u sredini graviditeta je pojava

smeđeg, mukoidnog vaginalnog iscjetka vidljivog 24 sata prije ekspulzije fetusa odnosno unutar dva dana od aplikacije aglepristona. Isjcedak može potrajati idućih tjedna dana kao posljedica evakuacije sadržaja iz maternice (GOGNY i FIENI, 2016.). Upotreba aglepristona nema utjecaja na buduću plodnost kuje, ali dovodi do skraćanja idućeg interestrusnog intervala sa pojavom estrusa 1 do 3 mjeseca od induciranog pobačaja (FIENI i sur., 2001b).

**Tablica 5.** Protokoli kombinacije aglepristona i prostaglandina u liječenju kuja kod neuspješnog prekida gravidnosti monoterapijom aglepristonom u sredini graviditeta (Prema: FONTBONNE, 2010.)

<b>PRIPRAVAK 1</b>	<b>PRIPRAVAK 2</b>
<b>Aglepriston 10 mg/kg s.c. dva puta u razmaku 24 sata</b>	Prirodni PGF2 $\alpha$ (dinoprost) 50 $\mu$ g/kg s.c. 2x/dan do potpunog pobačaja
<b>Aglepriston 10 mg/kg s.c. dva puta u razmaku od 24 sata</b>	Kloprostenol 1.5 $\mu$ g/kg s.c. 1x/dan do potpunog pobačaja

Upotreba aglepristona nakon 45. dana graviditeta ne preporuča se zbog mogućnosti retencije mrtvih fetusa *in utero* ili izbacivanja živih fetusa koji ubrzo po porodu ugibaju (FONTBONNE, 2010., ROMAGNOLI, 2017.).

#### **5.4.2. Indukcija porođaja**

Kada se koristi blizu termina poroda, aglepriston inducira porod u 100% kuja. Primjena aglepristona u indukciji poroda je u dozi od 15 mg/kg supkutano, 58. i 59. dan od ovulacije (ROMAGNOLI, 2017.). Prije indukcije porođaja važno je precizno utvrditi očekivani datum štenjenja kako bi se izbjegao prijevremeni porod. Trajanje faze istiskivanja plodova kao i perioda između dva ploda usporedivo je sa onima kod spontanog porođaja (GOGNY i FIENI, 2016.). Preživljavanje štenadi pri porodu i 48 sati od poroda jednak je u štenadi kod induciranog i spontanog poroda. Uz to, prosječni prirast štenadi tijekom prvog mjeseca života nije se razlikovao u odnosu na prirast štenadi kod spontanog poroda što dovodi do zaključka da aglepriston ne interferira sa laktacijom. Velike i gigantske pasmine sporije reagiraju na primjenu aglepristona te imaju produljenu fazu izbacivanja plodova (GOGNY i FIENI, 2016.). Moguća je kombinacija aglepristona sa PGF2 $\alpha$  ili oksitocinom kako bi se smanjio interval između dvaju plodova. U Tablici 6. prikazani su različiti protokoli. Prema njima, vrijeme između prve injekcije i izbacivanja prvog šteneta iznosi u prosjeku 32 sata.

**Tablica 6.** Indukcija porođaja aglepristonom u kuje (Prema: GOGNY i FIENI, 2016.)

<b>PROTOKOL INDUKCIJE PORODA</b>	<b>IZVOR</b>
Aglepriston (15 mg/kg s.c.) 58. i 59. dan (0. dan: ovulacija) + alfaprostol (0.08 mg/kg s.c.) svaka 2 sata od 59. dana do završetka poroda	FIENI i sur., 2001a
Aglepriston (15 mg/kg s.c.) 58. i 59. dan (0. dan: ovulacija) + oksitocin (0.15 IU/kg s.c.) svaka 2 sata od 59. dana do završetka poroda	FIENI i sur., 2001a
Aglepriston (15 mg/kg s.c.) između 59. i 61. dana (0. dan: parenje) + oksitocin (0.15 IU/kg) 24 sata kasnije, svaka 2 sata do završetka poroda	FONTBONNE i sur., 2009.

#### **5.4.3. Medikamentna terapija piometre**

Aglepriston jedan je od najvažnijih lijekova kod konzervativnog pristupa u liječenju piometre (FONTBONNE, 2010.). Kao kompetitivni inhibitor progesterona, visokim afinitetom veže se za progesteronske receptore maternice te tako dokida njegovo djelovanje na maternicu. Za razliku od prostaglandina, može se koristiti kod zatvorene piometre zbog izostanka uterotoničnog djelovanja (FIENI, 2014.). Medikamentna terapija piometre preporučuje se isključivo u kuja dobrog općeg stanja s obzirom da je potrebno nekoliko dana do potpunog učinka terapije (GOGNY i FIENY, 2016.).

U terapiji piometre aglepriston se primjenjuje u dozi od 10 mg/kg s.c. u razmaku od 24 sata te potom svaki tjedan do potpunog oporavka. Različita istraživanja pokazuju različitu učinkovitost aglepristona u liječenju piometre, a veća se učinkovitost postiže kombinacijom sa prostaglandinima (GOGNY i FIENI, 2016.). Aglepriston sprječava djelovanje progesterona te, u slučaju zatvorene piometre, potiče otvaranje cerviksa dok prostaglandini potiču kontrakcije maternice i pražnjenje njenog sadržaja (VERSTEGEN i sur., 2008.). U svrhu povećanja uspješnosti liječenja preporučuje se kombinacija aglepristona sa niskim dozama prostaglandina u obliku kloprostenola 1 µg/kg s.c. od 3. do 7. dana (tablica 3.) (FIENI, 2014.). Kako bi se postigla zadovoljavajuća učinkovitost terapije odnosno izlječenje, protokol terapije treba biti prilagođen svakoj kuji. Od 8. dana svakoj aplikaciji agleprestonu prethodi kontrola uspješnosti liječenja što podrazumijeva smanjen promjer lumena maternice na ultrazvučnom pregledu i smanjenu količinu vaginalnog iscjetka. Terapija završava kada više nema prisutnog vaginalnog iscjetka, a lumen maternice je

fiziološkog promjera (FIENI, 2014.). Kod korištenja aglepristona sa prostaglandinima do oporavka najčešće dolazi unutar 14 dana (GOGNY i FIENI, 2016.).

Kod svih korištenih protokola dolazi do otvaranja cerviksa i pojave vaginalnog iscjetka kod zatvorene piometre te povećane količine iscjetka kod otvorene piometre unutar 4 - 38 sati od prve injekcije aglepristona (GOGNY i FIENI, 2016.). Upotreba aglepristona značajna je u terapiji zatvorene piometre s obzirom da dovodi do otvaranja cerviksa i posljedične evakuacije gnojnog sadržaja iz maternice (FIENI, 2006.). Povećana količina vaginalnog iscjetka povezana je sa sprječavanjem djelovanja progesterona te padom njegove razine u krvi (VERSTEGEN i sur., 2008.). Pražnjenje maternice praćeno je značajnim poboljšanjem općeg stanja. Osim što terapija aglepristonom može postati alternativa kirurškoj terapiji zatvorene piometre također se može koristiti prije same operacije, uz tekućinsku terapiju i primjenu antibiotika, kako bi se poboljšalo opće stanje kuje (FIENI, 2006.).

Ponovna pojava piometre česta je unutar 24 mjeseca od terapije, posebno u starijih kuja. Prisutnost cista na jajniku povećava rizik od ponovne pojave piometre (GOGNY i FIENI, 2016.). FIENI, 2006., je utvrdio ciste na jajniku u 6 od 10 kuja u kojih je provedena ovariohisterektomija zbog neuspješne konzervativne terapije aglepristonom. Aglepriston nema utjecaja na buduću plodnost te većina kuja ostane gravidna tijekom prvog estrusa nakon terapije (GOGNY i FIENI, 2016.). Preporučeno je parenje rasplodnih kuja u idućem estrusu kako bi graviditet spriječio ponovnu pojavu piometre (FIENI, 2014.).

#### **5.4. Laktogeni lijekovi**

Agalakcija ili hipoagalakcija kuje u puerperiju predstavlja značajan rizik za zdravlje štenadi. Ukoliko štenad ne unese dovoljnu količinu kolostruma unutar prvih 16 do 24 sata nakon poroda, dolazi do nedovoljnog prijenosa pasivne imunosti koji utječe na njihov rast i preživljavanje. Primarna agalakcija ili hipoagalakcija je iznimno rijetka. Kod sekundarne hipoagalakcije proizvodnja mlijeka smanjena kao posljedica drugih bolesti poput metritisa. Nadalje, hipokalcemija, stres (npr. carski rez), prijevremeni porod ili pothranjenost mogu dovesti do nedovoljne proizvodnje i lučenja mlijeka odnosno sekundarne hipoagalakcije (KELLER i sur., 2018.). Prolaktin je polipeptidni hormon prednjeg režnja hipofize neophodan za rast i razvoj mliječne žlijezde (mamogeneza), početak (laktogeneza) i održavanje sinteze mlijeka (galaktopoeza) (ALADROVIĆ, 2018., GOBELLO, 2021.).

Antiemetici i sedativi potiču oslobađanje prolaktina što je opisano i dokazano u humanoj medicini gdje se koriste u liječenju agalakcije i hipogalakcije. U veterinarskoj medicini je

njihova primjena u tu svrhu anegdotalna, bez provedenih istraživanja njihove učinkovitosti (ROMAGNOLI, 2017.).

### **5.3.1. Fenotijazini**

Fenotijazini (klorpromazin, acepromazin) djeluju kao antagonisti dopaminskih receptora što dovodi do oslobađanja prolaktina. U veterinarskoj medicini koriste se u premedikaciji, kao sedativi i antiemetici. Djeluju i kao antagonisti adrenergičnih, histaminskih i muskarinskih receptora zbog čega uzrokuju hipotenziju, hipotermiju i relaksaciju glatke muskulature. Koriste se *off-label* u humanoj medicini u svrhu poticanja laktacije. Njihova upotreba u poticanju laktacije u kuja nije dovoljno istražena. (ROMAGNOLI, 2017.).

### **5.3.2. Metoklopramid**

Antiemetik metoklopramid u središnjem živčanom sustavu djeluje kao antagonist dopaminskih receptora te neizravno potiče lučenje prolaktina (ROMAGNOLI, 2017.). Unatoč tome što u literaturi postoje preporuke za njegovu primjenu kod poticanje laktacije, klinička učinkovitost metoklopramida nedovoljno je istražena. KELLER i sur. 2018., su istraživanjem kod 20 kuja sa štenadi utvrdili da oralna terapija metoklopramidom u zdravih kuja nakon poroda uzrokuje prolazno povećanje koncentracije prolaktina u serumu od nultog do prvog dana laktacije. Zaključili su kako bi kuje sa nedovoljnom ili odgođenom proizvodnjom mlijeka mogle imati koristi od terapije metoklopramidom. Preporučena doza metoklopramida je 0.2 mg/kg, svakih 6 sati tijekom 6 dana. Istovremeno je važno poticati štenad da sišu kako bi došlo do razvoja refleksa sisanja i oslobađanja oksitocina (ARUS MARTI i FERNANDEZ, 2010.).

Metoklopramid je dostupan na hrvatskom tržištu (Geneclopram<sup>®</sup>, Genera d.d., Metomotyl, Dechra Pharmaceuticals) za ublažavanje simptoma poput učestalog povraćanja, dilatacije želuca, kroničnog gastritisa, gastroduodenalnog refluksa i proljeva povezanog sa smanjenom pokretljivošću želučano-crijevnog sustava.

## **5.5. Estrogeni**

U prošlosti su se estrogeni, posebno estradiol benzoat, često koristili u prekidu graviditeta kuja neposredno nakon neželjenog parenja (ENGLAND, 2019.). Oplođena jajna stanica ulazi iz jajovoda u lumen maternice 8 do 9 dana nakon ovulacije. Estrogeni produljuju boravak embrija u jajovodu i preveniraju njegovu migraciju u maternicu zatvaranjem tubo-



uterinog spoja. Nemogućnost prolaska embrija u maternicu dovodi do njegove degeneracije pa stoga možemo reći da estrogeni imaju direktan embriotoksični učinak (WANKE i sur., 2002.). Učinkoviti su od 6 do 10 dana poslije parenja dok je oplodena jajna stanica još u jajovodu. Trenutno ne postoji objektivna metoda kojom bi se ustanovila ovako rana gravidnost stoga su mnoge kuje slijepo tretirane (ŠPOLJARIĆ i sur., 2018.) što dovodi u pitanje samu etičnost ovog postupka.

Opisani su različiti protokoli terapije estrogenima od kojih je najčešći korišten protokol terapija estradiolom u dozi od 0.01 mg/kg 3., 5. i 7. dan nakon parenja (FONTBONE, 2010., ROMAGNOLI, 2017.). Potreba za primjenom neposredno nakon parenja te česte nuspojave smanjile su njihovu upotrebu posebno nakon dolaska aglepristona na tržište (FONTBONNE, 2010.).

Upotreba estrogena za prevenciju graviditeta neposredno nakon neželjenog parenja u kuja nije preporučena iz nekoliko razloga:

- 1) Ne ostaju sve kuje gravidne nakon parenja
- 2) Nijedna doza estrogena nije dokazana istovremeno učinkovitom i sigurnom
- 3) Dostupni su ostali pripravci za indukciju pobačaja u ranoj fazi graviditeta kao i tijekom sredine graviditeta
- 4) Upotreba estrogena povezana je sa pojavom bolesti maternice
- 5) Doze estrogena koje su sigurne nisu u potpunosti učinkovite, a one koje doze koje su učinkovite uzrokuju bolesti maternice (WANKE i sur., 2002.).
- 6) Povećan je rizik nastanka piometre nakon terapije estrogenima posebice ukoliko se koristi u fazi diestrusa (ELITS, 2002.).

Estrogeni povećavaju broj progesteronskih receptora na maternici te tako pojačavaju djelovanje progesterona ključnog za nastanak piometre (ELITS, 2002., FONTBONNE, 2010.). Zbog „slijepog“ tretiranja neželjeno sparenih kuja, visoke incidencije pojave piometre nakon liječenja i dostupnosti ostalih lijekova učinkovitih u prekidu graviditeta, ne preporučuje se njihova upotreba u praksi (FONTBONNE, 2010., ŠPOLJARIĆ i sur., 2018.). U većini zemalja i u čitavoj EU zabranjena je njihova primjena za ovu svrhu.

## **5.6. Anti-Müllerov hormon**

Najpoznatija funkcija anti-Müllerovog hormona (AMH) je supresija razvoja Müllerovih kanala za vrijeme embriogeneze u mužjaka. U ženki, iz Müllerovih kanala razvijaju se jajovod, maternica, cerviks i kranijalni dio rodnice (WALTER, 2020.).

U mužjaka AMH izlučuju Sertolijeve stanice testisa te se njegova koncentracija smanjuje nakon puberteta, dok u ženki AMH izlučuju granulosa stanice jajnika tijekom života u niskim koncentracijama. U jajnicima, AMH inhibira djelovanje aromataze, a time transformaciju androgena u estrogene (WALTER, 2020.). U posljednjih nekoliko godina, brojna su istraživanja provedena u svrhu razmatranja primjenjivosti AMH u pasa i mačaka za dijagnostiku različitih stanja. Utvrđeno je nekoliko područja gdje se AMH može koristiti kao sredstvo dijagnostike (WALTER, 2020.).

Značajne promjene u koncentraciji AMH zamijećene su u kuja tijekom estrusa (NAGASHIMA i sur., 2016., WALTER i sur., 2019.). Glavni nalaz je značajno povećanje koncentracije AMH od kasnog anestrusa do 6 dana prije ovulacije sa značajnim padom koncentracije 3 dana prije same ovulacije. Ipak, velike varijacije u koncentraciji AMH zabilježene su među istraživanim kujama (WALTER, 2020.).

Mjerenje AMH je pouzdana metoda za dijagnostiku prethodne ovariohisterektomije odnosno razlikovanje kastriranih i nekastriranih kuja. Značajan pad koncentracije zabilježen je unutar 10 dana nakon kastracije kuja (PIR YAGCI i sur., 2016., THEMMEN i sur., 2016.). Mjerenje koncentracije AMH može se koristiti i u dijagnostici sindroma zaostalog jajnika (eng. ovarian remnant syndrome – ORS) neovisno o stadiju ciklusa (PLACE i sur., 2011., TURNA YILMAZ i sur., 2015.). Značajno više vrijednosti AMH zabilježene su u kuja sa tumorom granulosa stanica nego u zdravih kuja ili kuja sa ostalim tumorima jajnika (WALTER i sur., 2018.).

U svrhu razlikovanja intaktnih od kastriranih kuja kao i za otkrivanje sindroma zaostalog jajnika, određivanje koncentracije anti-Müllerovog hormona može biti od koristi (WALTER, 2020.).

### **5.7. Analizi progesterona (progestini)**

Korištenje sintetičkih analoga progesterona (progestina ili progestogena) najstarija je i najčešća korištena metoda prevencije estrusa u kuja (MAENHOUDT i sur., 2018.). Primjenjuju se u svrhu privremene ili produljene odgode pojave estrusa, ovisno u kojoj su fazi spolnog ciklusa primijenjeni (Tablica 7.) te za supresiju estrusa (ROMAGNOLI i SONTAS, 2010.).

Kontraceptivni učinak progestina zasniva se na djelovanju negativnom povratnom spregom na otpuštanje GnRH iz hipotalamusa čime se sprječava otpuštanje LH i FSH u valovima tijekom ciklusa. Mijenjanjem dinamike izlučivanja LH i FSH progestini sprječavaju razvoj folikula i posljedičnu ovulaciju. Navedeno uključuje i inhibiciju predovulatornog vala LH

ukoliko se progestini primjene prije porasta koncentracije estrogena tijekom proestrusa (ROMAGNOLI i CONCANNON, 2003.). Na tržištu se nalaze različiti pripravci progesterona (Tablica 8.) uključujući medroksiprogesteron acetat (MPA), megestrol acetat (MA), delmadinon acetat (DMA), klormadinon acetat (CMA) i proligeston (PGS). Doze i način primjene navedene su u Tablici 8. Progestine je najbolje primijeniti tijekom anestrusa ili nekoliko tjedana prije početka proestrusa. Najviše dva uzastopna ciklusa mogu biti suprimirana, nakon čega bi trebalo obustaviti primjenu do spontanog estrusa (MAENHOUDT i sur., 2018.). Na tržištu Republike Hrvatske bio je dostupan proligeston (Covinan®, Intervet International) do isteka odobrenja 2020. godine.

**Tablica 7.** Ovisno u fazi ciklusa u kojoj su primijenjeni, razlikuje se trajanje liječenja kao i duljina trajanja kontraceptivnog učinka (Prema: ROMAGNOLI i CONCANNON, 2003.)

UČINAK	VRIJEME APLIKACIJE	TRAJANJE LIJEČENJA	TRAJANJE UČINKA
<b>akutna supresija tjeranja</b>	na početku proestrusa	dani	tjedni
<b>privremeno odgađanje tjeranja</b>	prije početka proestrusa	tjedni	tjedni do mjeseci
<b>trajno odgađanje tjeranja</b>	u anestrusu	mjeseci	više ciklusa

**Tablica 8.** Predložene doze različitih progestina za kontrolu ciklusa u kuja (Prema: ROMAGNOLI i SONTAS, 2010.)

LIJEK	DOZA
<b>Medroksiprogesteron acetat</b>	Parenteralno: 2.5 do 3 mg/kg i.m. svakih 3-5 mjeseci
<b>Megestrol acetat</b>	<b>U proestrusu:</b> $\leq 2$ mg/kg/dan p.o. $\leq 2$ tjedna
<b>Prevenција estrusa 4 do 5 mjeseci u 90% slučajeva.</b>	<b>U anestrusu:</b> 0.5 mg/kg/dan p.o. najviše 40 dana
<b>Delmadinon acetat</b>	0.25 – 5 mg/kg p.o. svakih 24 sata

	<10 kg tj. mase. 1.5-2 mg/kg i.m. ili s.c. svakih 6 mjeseci 10-20 kg tj. mase: 1- 1.5 mg/kg i.m ili s.c. svakih 6 mjeseci >20 kg tj. mase: 1 mg/kg i.m. ili s.c. svakih 6 mjeseci
<b>Proligeston</b>	10-33 mg/kg s.c. u anestrusu, ponoviti za 3 do 4 mjeseca, potom svakih 5 mjeseci

Upotreba progestina ima brojne nuspojeve, ovisno o pripravku, dozi, učestalosti primjene i fazi spolnog ciklusa u kojem su primijenjeni (MAENHOUDT i sur., 2018.). Progestini imaju izraženo djelovanje na reproduktivni i endokrini sustav te njihova upotreba može dovesti do hiperplazije endometrija, hiperplazije parenhima mliječne žlijezde, povećanog lučenja hormona rasta te rezistencije na inzulin. Navedeni učinci su reverzibilni te se rijetko pojavljuju u zdravih, odraslih kuja koje su na terapiji preporučenim dozama kroz kraći period od nekoliko tjedana (ROMAGNOLI i CONCANNON, 2003.). Prije korištenja progestina potrebno je iz anamnestičkih podataka provjeriti je li se kuja tjerala u posljednja 2 mjeseca, provesti klinički pregled sa palpacijom mliječne žlijezde te vaginalnom citologijom i/ili mjerenjem razine progesterona utvrditi u kojoj je fazi ciklusa (ROMAGNOLI, 2003.). U kuja sa prisutnim bolestima poput diabetes mellitusa, tumora mliječne žlijezde ili cistične hiperplazije endometrija korištenje progestina može pogoršati navedena stanja. U gravidnih kuja progestini mogu uzrokovati maskulinizaciju ženskih fetusa ukoliko su primijenjeni tijekom ranog graviditeta (za vrijeme organogeneze) ili odgodu porođaja sa posljedičnim uginućem fetusa kod primjene u kasnoj fazi graviditeta (ROMAGNOLI, 2003.). Kod dugotrajne primjene progestina (više od 6 mjeseci) u većine kuja rijetko se javljaju nuspojave ukoliko je primjena progestina započela u vrijeme anestrusa (ROMAGNOLI i CONCANNON, 2003.).

Iz navedenog proizlazi da se progestini ne smiju upotrebljavati u gravidnih kuja, kod kuja sa promjenama na maternici, kod pseudograviditeta, za vrijeme diestrusa te u kuja sa diabetes mellitusom. Moguće nuspojave, posebice kod visokih doza, produljene terapije ili prisutnih bolesti, uključuju benigne i maligne tumore mliječne žlijezde, piometru, akromegaliju, diabetes mellitus i hiperadrenokorticism (ROMAGNOLI i SONTAS, 2010.). Kako bi se umanjio rizik od bolesti maternice, liječenje bi trebalo biti provedeno tijekom anestrusa (MAENHOUDT i sur., 2018.).

## 5.8. Androgeni

Androgeni su muški spolni hormoni steroidne strukture. Negativnom povratnom spregom na hipotalamus sprječavaju otpuštanje gonadotropina, LH i FSH, te na taj način suprimiraju aktivnost jajnika. Upotreba androgena uzrokovat će atrofiju mliječne žlijezde i endometrija te prekinuti laktaciju. U kuja su najučinkovitiji kod primjene tijekom prve polovice anestrusa (ROMAGNOLI, 2003.). Prednost androgena u kontracepciji kuja je izostanak učinka na maternicu koji je opisan kod upotrebe progestina (MAENHOUDT i sur., 2018.).

Miboleron, sintetski androgen, dostupan je na tržištu za prevenciju estrusa u odraslih kuja, ali ne i na hrvatskom tržištu. Primjenjuje se jednom dnevno, peroralno u dozi od 30-180 µg/kg ovisno o težini kuje. Prevencija pojave estrusa postiže se sa početkom liječenja minimalno 30 dana prije pojave očekivanog estrusa (ROMAGNOLI, 2003.). Iako pri dnevnoj primijeni omogućuje dugoročnu prevenciju pojave estrusa nije preporučena njegova upotreba dulje od dvije godine (ROMAGNOLI i SONTAS, 2010.). Povratak u estrus nakon prestanka terapije zabilježen je za 1 do 7 mjeseci, u prosjeku za 70 dana (ROMAGNOLI, 2003.).

Ne preporučuje se njegova upotreba u rasplodnih kuja i kuja mlađih od 7 mjeseci (ROMAGNOLI i SONTAS, 2010.). te je kontraindiciran u gravidnih kuja zbog moguće maskulinizacije fetusa. Najčešća nuspojava kod upotrebe mibolerona je hipertrofija klitorisa i vulvovaginitis (ROMAGNOLI, 2003.). Ostale nuspojave su skakanje na ostale pse, agresivno ponašanje, impakcija analnih žlijezda, neugodan miris dlake i urinarna inkontinencija (ROMAGNOLI i SONTAS, 2010.). Nuspojave se povlače po prestanku terapije. U kuja u laktaciji dovodi do prestanka lučenja mlijeka. S obzirom da se metabolizam steroida odvija u jetri, u kuja sa bolestima jetre nije preporučena upotreba mibolerona (MAENHOUDT i sur., 2018.).

Kako bi se izbjegla ponovna pojava piometre, posebice u kuja sa znakovima CEH-a. preporučuje se upotreba mibolerona kako bi se produljilo razdoblje regeneracije maternice tijekom idućeg anestrusa. Odgađanje idućeg ciklusa za nekoliko mjeseci, omogućiti će dodatno vrijeme za oporavak maternice. Primjenjuje se preporučena doza započevši jedan mjesec nakon prestanka medikamentne terapije piometre (VERSTEGEN i sur., 2008.).

## 5.9. Agonisti GnRH

Hormon koji oslobađa gonadotropine (eng. gonadotropin releasing hormone, GnRH) ključni je hormon u reprodukciji pasa i ostalih sisavaca. Hipotalamus izlučuje GnRH koji putem

hipotalamus-hipofiznog portalnog sustava stimulira oslobađanje gonadotropina (FONTAINE i FONTBONNE, 2011.). Agonisti GnRH djeluju u dvije faze: početno djelovanje na hipofizu dovodi do povećanog oslobađanja LH i FSH u cirkulaciju (eng. flare-up effect) sa posljedičnom stimulacijom aktivnosti jajnika i povećanjem razine steroidnih spolnih hormona. Trajna izloženost hipofize agonistima GnRH dovesti će do njene desenzibilizacije odnosno do smanjenja broja receptora za GnRH (eng. down regulation), a time i smanjenog oslobađanja gonadotropina (LUCAS, 2014.). Ovo dvojako djelovanje agonista GnRH koristi se u kontroli reprodukcije kuja (FONTAINE i FONTBONNE, 2011.). Biološka raspoloživost kod peroralne primjene je minimalna stoga upotreba agonista GnRH zahtjeva parenteralnu primjenu (FONTAINE i FONTBONNE, 2011.). Prvi pripravci bili su namijenjeni za intravenoznu ili potkožnu primjenu, imali su kratko poluvrijeme u plazmi te je bila potrebna njihova svakodnevna aplikacija za postizanje učinka. Razvoj implantata koji kontinuirano otpuštaju niske doze potentnih agonista GnRH poput deslorelina omogućio je njihovu raširenu upotrebu u praksi. Deslorelin, dugodjelujući GnRH agonist u obliku implantata, najčešće je korišten (ROMAGNOLI i SONTAS, 2010.). Iako su implantati deslorelina na području Europske Unije odobreni isključivo za primjenu u muških pasa, provedena su mnoga istraživanja kod kuja u svrhu kontracepcije ili indukcije estrusa (LUCAS, 2014.).

Deslorelin je dostupan i na hrvatskom tržištu pod nazivom Suprelorin® (Virbac) koji sadrži implantat od 4.7 mg deslorelina ili od 9.4 mg deslorelina. Registriran je za indukciju privremene neplodnosti u zdravih, spolno zrelih mužjaka pasa, a njegova je upotreba u kuja neodobrena. Aplikacija implantata GnRH agonista dovodi do početnog povećanog otpuštanja FSH i LH što stimulira aktivnost jajnika i dovodi do pojave estrusa tijekom kojeg je očuvana plodnost kuje. Nakon početnog povećanja razine FSH i LH dolazi do smanjenog lučenja gonadotropina (eng. down-regulation), a time i supresije estrusa (ROMAGNOLI i SONTAS, 2010., ENGLAND, 2019.). Potrebno je 2 do 4 tjedna od aplikacije agonista GnRH do smanjenog lučenja gonadotropina (ENGLAND, 2019.).

Upotreba agonista GnRH rijetko je praćena nuspojavama. Agonisti GnRH uklanjaju endogene steroide iz cirkulacije, a time uklanjaju i potencijalni rizik od pojave bolesti povezanih sa njihovim djelovanjem (ROMAGNOLI i SONTAS, 2010.).

### **5.9.1. Kontracepcija kuja**

Deslorelin nije registriran za prevenciju estrusa u kuje, unatoč njegovoj učinkovitosti u supresiji spolnog ciklusa u kuja. Kontraceptivni učinak zasniva se na kontinuiranom

oslobađanju desloreline iz implantata koji dovodi do smanjenog broja receptora hipofize za GnRH (MAENHOUDT i sur., 2018.)

Najznačajnija nuspojava pri korištenju agonista GnRH u kontracepciji kuja je indukcija estrusa unutar 2 tjedna od početka liječenja. U svrhu kontracepcije kuje deslorelin je najbolje aplicirati unutar 60 dana od posljednjeg estrusa. (KUTZLER i WOOD, 2006.). Indukcija estrusa nije zamijećena nakon aplikacije desloreline tijekom diestrusa (ROMAGNOLI i SONTAS, 2010.). Trajanje učinka ovisi o dozi desloreline te je izrazito varijabilno među pojedinim kujama, od 2 do 27 mjeseci (LUCAS, 2014., MAENHOUDT i sur., 2018.). ROMAGNOLI i sur., 2009., predlažu primjenu implantata od 4,7 mg desloreline tijekom diestrusa svakih 4,5 mjeseca ili 9,4 mg desloreline svakih 10 mjeseci.

Ukoliko dođe do parenja tijekom induciranog estrusa kuja može koncipirati ali će do 30. dana doći do prekida graviditeta. Zbog pada razine LH u vrijeme kada je žuto tijelo i dalje ovisno o lučenju gonadotropina, dolazi do luteolize te resorpcije ili izbacivanja plodova (ROMAGNOLI i sur., 2009.). Plodnost kuje očuvana je nakon duže primjene agonista GnRH te kuje ostaju gravidne tijekom idućeg spontanog estrusa (FONTAINE i FONTBONNE, 2011.). Nuspojave su rijetko opisane pri upotrebi desloreline, dok je najveći nedostatak njegove upotrebe u kontracepciji kuja neželjena indukcija estrusa, Predloženi su različiti protokoli u svrhu sprječavanja ove pojave, no dosada nije razvijen siguran i učinkovit protokol (MAENHOUDT i sur., 2018.).

### **5.9.2. Indukcija estrusa**

Primjena implantata desloreline u kuja tijekom anestrusa dovodi do indukcije estrusa zbog povećane sinteze i oslobađanja gonadotropina (LUCAS, 2014.). Znakovi proestrusa započinju unutar tjedan dana od postavljanja implantata od 4,7 mg desloreline (MAENHOUDT i sur., 2018.). Do ovulacije dolazi u prosjeku 11 dana od postavljanja implantata, sa rasponom od 8 do 16 dana (FONTAINE i sur., 2011.). Faza anestrusa u kojoj se postavi implantat utječe na vjerojatnost pojave ovulacije. FONTAINE i sur., 2011., zabilježili su veći postotak ovulacije u kuja kojima je implantat postavljen u kasnom anestrusu (87,5%) nego u ranom anestrusu (62,5%). Postotak graviditeta nakon estrusa induciranog deslorelinom razlikuje se među istraživanjima sa prosječnom stopom od 60%. Čimbenik koji značajno doprinosi većoj stopi graviditeta je minimalno trajanje interestrusnog intervala od 135 dana kako bi se omogućila potpuna regeneracija endometrija (MAENHOUDT i sur., 2018.). Prednosti indukcije estrusa deslorelinom potrebno je

razmotriti s vlasnikom, jer iako će sve kuje ući u estrus, s obzirom na stopu ovulacije i graviditeta, vjerojatnost da će kuja ostati gravidna je oko 50% (MAENHOUDT i sur., 2018.). Potrebno je ukloniti implantat deslorelina korištenog za indukciju estrusa kako bi se izbjegla trajna izloženost hipofize agonistu GnRH i negativan utjecaj na žuto tijelo s obzirom da je LH važan luteotropan faktor (LUCAS, 2014.). Implantat je najbolje ukloniti nakon ovulacije na temelju razine progesterona (Tablica 1.) kako bi se smanjila mogućnost anovulatornog ciklusa (FONTAINE i sur., 2011.). Radi lakšeg uklanjanja, FONTAINE i sur., 2011. predlažu postavljanje implantata potkožno u području pupka umjesto između lopatica zbog manje mogućnosti migracije i lakše lokalizacije pri uklanjanju.



## 6. ZAKLJUČAK

Opisani pripravci, unatoč njihovoj učinkovitosti, nisu registrirani za sve mogućnosti njihove primjene. Nema registriranih prostaglandina za primjenu u kuja. Kabergolin (Finilac®) registriran je za liječenje pseudograviditeta u kuja. Dopaminski agonisti doprinijeli su učinkovitoj terapiji pseudograviditeta, te je moguće proširenje područja njihove primjene u terapiji piometre te indukciji estrusa. Aglepriston (Alizin®) registriran je za izazivanje pobačaja do 45 dana nakon parenja. Dostupnost aglepristona dovela je do napretka u farmakološkom prekidu graviditeta zbog visoke učinkovitosti te izostanka težih nuspojava. Njegova učinkovitost izdvaja ga od ostalih lijekova korištenih u tu svrhu. Također, dostupnost aglepristona otvara mogućnost medikamentnog liječenja zatvorene piometre u kombinaciji sa prostaglandinima ili u svrhu stabilizacije kuje prije kirurškog zahvata. Implantat deslorelina (Suprelorin®) registriran je za indukciju privremene neplodnosti u zdravih, spolno zrelih mužjaka pasa. U kuja dovode do supresije spolnog ciklusa nakon prethodne indukcije estrusa. Nije odobrena upotreba deslorelina u kuja. Na našem tržištu nema dostupnih androgena niti progestina čiju upotrebu prate brojne nuspojave.

Opisane indikacije za primjenu navedenih lijekova obuhvaćaju manji dio moguće upotrebe u liječenju kuja. Iako se mogu koristiti u druge svrhe, potrebno je prethodno zajedno sa vlasnikom razmotriti uspješnost terapije te mogućnost nuspojava.

## 7. LITERATURA

1. ALADROVIĆ, J. (2018): Odabrana poglavlja endokrinologije domaćih životinja. Veterinarski fakultet, Sveučilište u Zagrebu.
2. ARUS MARTI, J., S. FERNANDEZ (2010): Clinical approach to mammary gland disease. U: BSAVA Manual of Canine and Feline Reproduction and Neonatology (England, G., A. von Heimendahl). British Small Animal Veterinary Association, Gloucester. 155-165.
3. CONCANNON, P. W. (2009): Endocrinologic Control of Normal Canine Ovarian Function. *Reprod. Dom. Anim.* 44 (2). 3–15.
4. CONCANNON, P. W. (2011): Reproductive cycles of the domestic bitch. *Animal Reproduction Science* 124. 200-210.
5. CORRADA Y. , D. ARIAS, R. RODRIGUEZ, M. TORTORA, C. GOBELLO (2006) Combination dopamine agonist and prostaglandin agonist treatment of cystic endometrial hyperplasia complex in the bitch. *Theriogenology* 66 (6-7). 1557-1559.
6. ELITS, B. E. (2002): Pregnancy Termination in the Bitch and Queen. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.* 17(3).116-23.
7. ELITS, B. E., A. P. DAVIDSON, G. HOSGOOD, D. L. PACCAMONTI, D. G. BAKER (2005): Factors affecting gestation duration in the bitch. *Theriogenology* 64. 242–251.
8. ENGLAND, G. C. W. (2007): Treatment of spontaneous pyometra in 22 bitches with a combination of cabergoline and cloprostenol. *Vet. Rec.* 160 (9), 293-6.
9. ENGLAND, G. C. W.(2019): Pharmacological Control of Reproduction in the Dog and Cat. U: *Veterinary Reproduction & Obstetrics* (Noakes, D.E., T.J. Parkinson, G. C. W. England). Elsevier. 613-617.
10. ENGLAND, G. C.W. (2010): Physiology and endocrinology of the female. U: *BSAVA Manual of Canine and Feline Reproduction and Neonatology* (England, G., A. von Heimendahl). British Small Animal Veterinary Association, Gloucester. 1-12.
11. ENGLAND, G.C.W. (2019): Infertility in the Bitch and Queen. U: *Veterinary Reproduction & Obstetrics* (Noakes, D.E., T.J. Parkinson, G. C. W. England). Elsevier. 593-612.
12. FIENI F., P.G. MARNET, J. MARTAL, B. SILIART, N.TOUZEAU, J. F. BRUYAS, D. TAINTURIER (2001a): Comparison of two protocols with a progesterone

- antagonist aglepristone (RU534) to induce parturition in bitches. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* (57).237-42.
13. FIENI, F. (2006): Clinical evaluation of the use of aglepristone, with or without cloprostenol, to treat cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in bitches. *Theriogenology* 66 (6-7). 1550-1556.
  14. FIENI, F., E. TOPIE, A. GOGNY (2014.): Medical Treatment for Pyometra in Dogs. *Reprod. Dom. Anim.* 49 (2). 28–32.
  15. FIENI, F., J.F. BRUYAS, I. BATTUT and D. TAINTURIER (2001b): Clinical Use of Anti-Progestins in the Bitch. U: *Recent Advances in Small Animal Reproduction* (Concannon P.W.,G. England, J. III Verstegen III. And C. Linde Forsberg). International Veterinary Information Service. <https://www.ivis.org/library/recent-advances-small-animal-reproduction/clinical-use-of-anti-progestins-bitch> (7. rujna 2021.)
  16. FONTAINE, E., F. MIR, F. VANNIERA, A. GÉRARDINA, M. ALBOUYB, C. NAVARROB, A. FONTBONNE (2011): Induction of fertile oestrus in the bitch using Deslorelin, a GnRH agonist. *Theriogenology* 76 (8). 1561–1566.
  17. FONTAINE, E., FONTBONNE, A. (2011): Clinical Use of GnRH Agonists in Canine and Feline Species. *Reprod. Dom. Anim.* 46 (2). 344–353.
  18. FONTBONNE A., E. FONTAINE, X. LÉVY, R. BACHELLERIE, F. BERNEX, S. ATAM-KASSIGADOU, M. GUFFROY, E. LEBLOND, E. BRIANT (2009): Induction of Parturition with Aglepristone in Various Sized Bitches of Different Breeds. *Reprod. Domest. Anim.* 44 (2). 170-173.
  19. FONTBONNE, A. (2010.): Clinical approach to unwanted mating and pregnancy termination. U: *BSAVA Manual of Canine and Feline Reproduction and Neonatology* (England, G., A. von Heimendahl). British Small Animal Veterinary Association, Gloucester. 106-114.
  20. FONTBONNE, A. (2010): Clinical approach to conditions of the non-pregnant and neutered bitch. U: *BSAVA Manual of Canine and Feline Reproduction and Neonatology* (England, G., A. von Heimendahl). British Small Animal Veterinary Association, Gloucester. 166-184.
  21. GOBELLO C., CONCANNON P.W.,VERSTEGEN III J. (2001): Canine Pseudopregnancy: A Review. U: *Recent Advances in Small Animal Reproduction* (Concannon P.W.,G. England, J. III Verstegen III. And C. Linde Forsberg). International Veterinary Information Service. [https://www.ivis.org/library/recent-](https://www.ivis.org/library/recent-advances-small-animal-reproduction/clinical-use-of-anti-progestins-bitch)

- advances-small-animal-reproduction/canine-pseudopregnancy-a-review-0#read (30. rujna 2021.)
22. GOBELLO, C. (2021): Revisiting canine pseudocyesis. *Theriogenology* 167. 94-98.
  23. GOGNY, A., FIENI F. (2016): Aglepristone: A review on its clinical use in animals. *Theriogenology* 85 (4).555-566.
  24. KELLER, S., Z. ABONYI-TÓTH, N. SPRENGER, S. AUSTIN, B. WICHERT, A.LIESEGANG, C. OEI, O.BALOGH, I. REICHLER (2018): Effect of metoclopramide treatment of bitches during the first week of lactation on serum prolactin concentration, milk composition, and milk yield and on weight gain of their puppies. *Am. J. Vet. Res.*79(2).233-241.
  25. KUTZLER, M. A. (2005): Induction and synchronization of estrus in dogs. *Theriogenology* 64. 766–775.
  26. KUTZLER, M., WOOD A. (2006): Non-surgical methods of contraception and sterilization. *Theriogenology* 66 (3). 514-25.
  27. LUCAS, X. (2014): Clinical Use of Deslorelin (GnRH agonist) in Companion Animals: A Review. *Reprod. Dom. Anim.* 49 (4). 64–71.
  28. LUZ, M. R., C. M. BERTAN, M. BINELLI, M. D. LOPES (2006):Plasma concentrations of 13,14-dihydro-15-keto prostaglandin F<sub>2</sub>-alpha (PGFM), progesterone and estradiol in pregnant and nonpregnant diestrus cross-bred bitches. *Theriogenology* 66. 1436–1441.
  29. MAENHOUDT, C., N. R. SANTOS, A. FONTBONNE (2018): Manipulation of the oestrous cycle of the bitch—what works...for now. *Reprod Dom Anim.* 53. 44-52.
  30. MIR, F., C. BILLAULT, E. FONTAINE, J. SENDRA, A. FONTBONNE (2011): Estimated Pregnancy Length from Ovulation to Parturition in the Bitch and its Influencing Factors: A Retrospective Study in 162 Pregnancies. *Reprod. Dom. Anim.* 46. 994–998.
  31. NAGASHIMA, J. B., B.S. HANSEN, N. SONGSASEN, A. J. TRAVIS, and N. J. PLACE (2016): Anti-Müllerian hormone in the domestic dog during the anestrus to oestrous transition. *Reproduction in Domestic Animals*, 51 (1).158–164.
  32. OKKENS, A.C., KOOISTRA, H.S. (2006): Anoestrus in the Dog: a Fascinating Story. *Reprod Dom Anim* 41. 291–296.
  33. PAPA, P. C., KOWALEWSKI, M. P. (2020): Factors affecting the fate of the canine corpus luteum: Potential contributors to pregnancy and non-pregnancy. *Theriogenology* 150. 339-346.

34. PIR YAGCI, I., M. PEKCAN, I. M. POLAT, H. KALENDER, H.C. MACUN (2016): Does serum anti-Müllerian hormone levels always discriminate presence of the ovaries in adult bitches? Comparison of two ELISA kits. *Reproduction in Domestic Animals*, 51 (6). 910–915.
35. PLACE, N. J., B. S. HANSEN, J. L. CHERASKIN, S. CUDNEY, J. FLANDERS, A. NEWMARK, B. BARRY, J. SCARLETT (2011). Measurement of serum anti-Müllerian hormone concentration in female dogs and cats before and after ovariohysterectomy. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 23 (3). 524–527.
36. ROBINSON, B., NOAKES, D. E. (2019): *Reproductive Physiology of the Female*. U: *Veterinary Reproduction & Obstetrics* (Noakes, D.E., T.J. Parkinson, G. C. W. England). Elsevier. 2-33.
37. ROMAGNOLI S., CONCANNON P.W. (2003): Clinical Use of Progestins in Bitches and Queens: A Review. U: *Recent Advances in Small Animal Reproduction* (Concannon P.W., G. England, J. Verstegen III and C. Linde Forsberg). International Veterinary Information Service. <https://www.ivis.org/library/recent-advances-small-animal-reproduction/clinical-use-of-progestins-bitches-and-queens-a-0> (11. rujna 2021).
38. ROMAGNOLI, S. (2003): Control of Estrous Cycle in the Bitch and Queen (Including the Use of Progestins and GnRH Agonists). *World Small Animal Veterinary Association Congress Proceedings*, 24-27 October. Bangkok, Thailand. <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?pId=8768&catId=18828&id=3850258>
39. ROMAGNOLI, S. (2009): An Update on Pseudopregnancy. *World Small Animal Veterinary Association Congress Proceedings*, 21-24 July, São Paulo, Brazil. <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?pId=11290&catId=33338&id=4252731>
40. ROMAGNOLI, S. (2017): Practical use of hormones in small animal reproduction. *Rev. Bras. Reprod. Anim.* 41 (1), 59-67.
41. ROMAGNOLI, S., C. STELLETTA, C. MILANI, D. GELLI, M.E. FALOMO and A. MOLLO (2009): Clinical Use of Deslorelin for the Control of Reproduction in the Bitch. *Reprod. Dom. Anim.* 44 (2). 36–39.
42. ROMAGNOLI, S., F. FIENI, A. PRATS, L. GARDEY, I. VANNOZZI, A. ROTA (2006.): Treatment of canine open-cervix and closed-cervix pyometra with combined

- administration of aglepristone and misoprostol. Proceedings of the 5th Biannual EVSSAR Congress, 7-9 April. Budapest, Hungary. 287.
43. ROMAGNOLI, S., SONTAS, H. (2010): Prevention of breeding in the female. U: BSAVA Manual of Canine and Feline Reproduction and Neonatology (England, G., A. von Heimendahl). British Small Animal Veterinary Association, Gloucester. 23-33.a
  44. SPATTINI, G., V. BORGHI, J. THUROCZY, L. BALOGH, R..J. SCARAMUZZI, F. DE RENSIS (2007): Follicular development and plasma concentrations of LH and prolactin in anestrus female dogs treated with the dopamine agonist cabergoline. *Theriogenology* 68. 826–833.
  45. ŠPOLJARIĆ, B., D. SVOBODA, D. GEREŠ, S.VINCE, D. ŠPOLJARIĆ, M. POPOVIĆ, D. ŽUBČIĆ, I. BUTKOVIĆ, I. ŠAVORIĆ, J. GRIZELJ, M.SAMARDŽIJA (2020): Combination of dopamine agonist and prostaglandin administration for pregnancy termination in bitches – a novel approach. *Journal of applied animal research*, 48 (1). 402-405.
  46. ŠPOLJARIĆ, B., D. SVOBODA, S. VINCE, J. GRIZELJ, D. ŠPOLJARIĆ, I. STOLIĆ, M. POPOVIĆ, I. FOLNOŽIĆ, T. DOBRANIĆ, K. GRACIN, D. GEREŠ I M. SAMARDŽIJA (2018): Farmakološke metode indukcije pobačaja u kuja. *Veterinarska stanica* 49 (6), 441-453.
  47. TAVERNE, M., NOAKES, D. E. (2019): *Pregnancy and Its Diagnosis*. U: *Veterinary Reproduction & Obstetrics* (Noakes, D.E., T.J. Parkinson, G. C. W. England). Elsevier. 78-114.
  48. THEMMEN, A. P. N., B. KALRA, J. A. VISSER, A., KUMAR, G. SAVJANI, J. DE GIER and S. JAQUES (2016). The use of anti-Müllerian hormone as diagnostic for gonadectomy status in dogs. *Theriogenology*, 86 (6). 1467–1474.
  49. TRASCH K., A. WEHREND and H. BOSTEDT (2003): Follow-up examinations of bitches after conservative treatment of pyometra with the antigestagen aglepristone. *J. Vet. Med. A Physiol. Pathol. Clin. Med.* 50 (7). 375-379
  50. TURNA YILMAZ, Ö., T.S.F. TOYDEMIR, I. KIRSAN, Z. G. UCMAK, E.C. KARACAM (2015): Anti-Müllerian hormone as a diagnostic tool for ovarian remnant syndrome bitches. *Veterinary Research Communications*, 39 (3). 152–162.
  51. VERSTEGEN J., G. DHALIWAL, K. VERSTEGEN-ONCLIN (2008): Mucometra, cystic endometrial hyperplasia and pyometra in the bitch: advances in treatment and assessment of future reproductive success. *Theriogenology* 70, 364-374.

52. VERSTEGEN J., K.ONCLIN, L.D.M. SILVA, P.W. CONCANNON (1999): Effect of stage of anestrus on the induction of estrus by the dopamine agonist cabergoline in dogs. *Theriogenology* 51. 597–611.
53. VERSTEGEN-ONCLIN, K., VERSTEGEN J. (2008): Endocrinology of pregnancy in the dog: A review. *Theriogenology* 70. 291–299.
54. VON HEIMENDAHL, A., ENGLAND, G.C.W. (2010): Determining breeding status. U: *BSAVA Manual of Canine and Feline Reproduction and Neonatology* (England, G., A. von Heimendahl). British Small Animal Veterinary Association, Gloucester. 44-55.
55. WALTER B. (2020): Anti-Müllerian hormone in dogs and cats reproduction. *Reprod. Dom. Anim.*,55 (2).26-31.
56. WALTER, B., A. COELFEN, K. JAEGER, S. REESE, A. MEYER-LINDENBERG, and H. AUPPERLE-LELLBACH (2018): Anti-Muellerian hormone concentration in bitches with histopathologically diagnosed ovarian tumours and cysts. *Reproduction in Domestic Animals*, 53 (3). 784–792.
57. WALTER, B., H. FEULNER, C. OTZDORFF, R. KLEIN, S. REESE, and A. MEYER-LINDENBERG (2019): Changes in anti-Müllerian hormone throughout the oestrous cycle. *Theriogenology*, 127. 114–119.
58. WANKE, M.M., S. ROMAGNOLI, J. VRSTEGEN III and P. W. CONCANNON (2002): *Pharmacological Approaches to Pregnancy Termination in Dogs and Cats Including the Use of Prostaglandins, Dopamine Agonists, and Dexamethasone*. U: *Recent Advances in Small Animal Reproduction* (Concannon P.W., G. England, J. Versteegen III and C. Linde Forsberg). International Veterinary Information Service. <https://www.ivis.org/library/recent-advances-small-animal-reproduction/pharmacological-approaches-to-pregnancy-0> (3. rujna 2021.)

## 8. SAŽETAK

Prostaglandini se uspješno koriste u indukciji pobačaja i liječenju piometre, najčešće u kombinaciji sa dopaminskim agonistima ili antagonistima progesterona. Njihovo djelovanje zasniva se na luteolizi i padu razine progesterona te poticanju kontrakcija miometrija. Upotreba prostaglandina praćena je nuspojavama koje je moguće izbjeći ili umanjiti korištenjem sintetskih analoga PGF $2\alpha$ . Najveći doprinos dopaminskih agonista je u liječenju pseudograviditeta. Djelovanje dopaminskih agonista zasniva se na inhibitornom djelovanju na oslobađanje prolaktina koji je neophodan za održavanje funkcije žutog tijela u drugoj polovici lutealne faze. Učinkoviti su u indukciji pobačaja u kombinaciji sa prostaglandinima ali i samostalno ukoliko se koriste nakon 40. dana graviditeta. Dopaminski agonisti dovode do skraćanja interestrusnog intervala i indukcije estrusa. Mehanizam kojim dovode do indukcije estrusa nije u potpunosti razjašnjen ali se smatra da potiču oslobađanje gonadotropina. Upotreba lijekova za poticanje laktacije u kuja nedovoljno je istražena. Aglepriston je sintetički antagonist progesterona registriran za indukciju pobačaja do 45 dana od parenja kuje. Aglepriston je zbog svog učinka djelotvoran u liječenju zatvorenog i otvorenog oblika piometre i ostalih stanja ovisnih o progesteronu. Analози progesterona, androgeni i agonisti GnRH koriste se u sprječavanju pojave spolnog ciklusa kuje. Implantat deslorelina, agonista GnRH, registriran je za upotrebu u zrelih muških pasa za indukciju privremene neplodnosti. Primjena deslorelina u kuja dovodi do indukcije estrusa, a potom do supresije spolnog ciklusa. Prilikom indukcije estrusa deslorelinom, povećan je udio anovulatornih ciklusa uz smanjenu plodnost.

Ključne riječi: kuje, piometra, pseudograviditet, indukcija pobačaja, kabergolin, aglepriston, deslorelin, indukcija estrusa, kontracepcija



## 9. SUMMARY

### **The use of sex hormones in the reproduction of dogs**

Prostaglandins have been used successfully in the induction of abortion and in the treatment of pyometra, most often in combination with dopamine agonists or progesterone antagonists. They cause luteolysis followed by a decline in progesterone levels, and have a stimulatory effect on myometrial contractions. Prostaglandin use has been associated with side effects that can be avoided or reduced using synthetic PGF<sub>2</sub> $\alpha$  analogues. Dopamine agonists have contributed to the effective treatment of pseudopregnancy. Dopamine agonists inhibit prolactin secretion which is necessary for the maintenance of corpus luteum in the second half of luteal phase. They are effective in inducing abortion in combination with prostaglandins, but also on their own if used after the 40th day of pregnancy. Dopamine agonists lead to shortening of the interestrus interval and induction of estrus. The mechanism by which estrus induction is achieved is not fully understood but is thought to stimulate gonadotropin secretion. The use of lactogenic drugs and their effect has not been widely studied in bitches. Aglepristone is a competitive progesterone antagonist registered for induction of abortion up to 45 days after mating. Aglepristone is effective in the treatment of closed and open pyometra and in the treatment of other progesterone-dependent physiological or pathologic conditions. Progestins, androgens and GnRH agonist are used for prevention of estrus cycle in the bitch. Deslorelin implant as GnRH agonist is registered for the induction of temporary infertility in healthy, intact, sexually mature male dogs. Primary effect of deslorelin implant in bitches is estrus induction followed by inhibitory effect on estrous cycle. The use of deslorelin is related to higher rate of anovulatory cycles and reduced pregnancy rates after estrus induction.

Key words: bitches, pyometra, pseudopregnancy, abortion induction, cabergoline, aglepristone, deslorelin, estrus induction, contraception

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 23.04.1997. u Puli. Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2015. godine, nakon završetka gimnazijskog usmjerenja u Gimnaziji i strukovnoj školi Jurja Dobrile u Pazinu. Još od srednje škole, radila sam za vrijeme ljetnih praznika preko Student servisa. Tijekom studiranja, izmjenjivao se moj interes za veliku i malu praksu. Od VIII. semestra bila sam demonstrator na Zavodu za uzgoj životinja i stočarsku proizvodnju. Tijekom ljeta 2019. boravila sam na Erasmus+ stručnoj praksi u Klinici za preživače i svinje („*Klinik für Klauentiere*“), Veterinarskog fakulteta Slobodnog sveučilišta u Berlinu. Na 5. godini fakulteta postala sam stipendist tvrtke Genera d.d. U kolovozu 2020. radila sam na govedarskoj farmi Vrana d.o.o. Stručnu praksu obavljala sam u Veterinarskoj ambulanti za male životinje Benčić u Pazinu gdje sam i volontirala. U jesen 2021. upisujem apsolventsku godinu tijekom koje odlazim na Erasmus+ stručnu praksu u Veterinarsku kliniku San Marco u Padovi.