

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
VETERINARSKI FAKULTET

**Josipa Burić**

**POBAČAJI U KUJA**

**Diplomski rad**

Zagreb, 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

VETERINARSKI FAKULTET

KLINIKA ZA PORODNIŠTVO I REPRODUKCIJU

PREDSTOJNIK: prof. dr. sc. Marko Samardžija

MENTORI: izv. prof. dr. sc. Martina Lojkić

izv. prof. dr. sc. Nino Maćešić

ČLANOVI POVJERENSTVA ZA OBRANU DIPLOMSKOG RADA:

1. doc. dr. sc. Ivan Folnožić

2. izv. prof. dr. sc. Nino Maćešić

3. izv. prof. dr. sc. Martina Lojkić

Zamjena: prof. dr. sc. Marko Samardžija

## **Zahvala**

Veliku zahvalnost prije svega dugujem svojim mentorima izv. prof. dr. sc. Martini Lojkić i izv. prof. dr. sc. Ninu Maćešiću koji su mi omogućili svu potrebnu literaturu, pomogli svojim savjetima i vremenom kojeg su uložili u izradu ovog diplomskog rada.

Nadalje, zahvaljujem se prijateljicama Mariji Karađole, Ani Jeličić, Kristini Vujić i Dajani Buljan za nesebičnu potporu i sve nezaboravne trenutke tijekom studija.

Najveću zahvalnost dugujem svojim roditeljima i bratu, koji su me uvijek podržavali i bez kojih ništa od ovog ne bi bilo moguće.

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. PREGLED REZULTATA DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA</b> .....	2
<b>2.1. Fiziološka gravidnost</b> .....	2
<b>2.2. Dijagnostika gravidnosti</b> .....	4
<b>2.3. Prekid gravidnosti</b> .....	5
<b>2.3.1. Rana embrionalna smrtnost i resorpcija embrija</b> .....	5
<b>2.3.2. Gravidnost u tijelu maternice</b> .....	6
<b>2.3.3. Smanjena lutealna aktivnost jajnika</b> .....	6
<b>2.3.4. Pobačaj</b> .....	7
<b>2.3.5. Mumifikacija</b> .....	7
<b>2.4. Anamneza, klinički pregled i opće smjernice dijagnostike</b> .....	8
<b>2.4.1. Anamneza</b> .....	8
<b>2.4.2. Klinički pregled</b> .....	9
<b>2.4.2. Laboratorijski podatci</b> .....	10
<b>2.5. Etiologija i patogeneza prekida gravidnosti kod kuja</b> .....	11
<b>2.5.1. Pobačaji virusne etiologije</b> .....	12
<b>2.5.2. Pobačaji bakterijske etiologije</b> .....	16
<b>2.5.3. Pobačaji parazitarne etiologije</b> .....	18
<b>2.6. Liječenje i prevencija prekida gravidnosti</b> .....	21
<b>3. ZAKLJUČCI</b> .....	22
<b>4. POPIS LITERATURE</b> .....	23
<b>5. SAŽETAK</b> .....	29
<b>6. SUMMARY</b> .....	30
<b>7. ŽIVOTOPIS</b> .....	31

## 1. UVOD

Prekid skotnosti u kuja može se dogoditi u bilo kojem stadiju gravidnosti. Posljedično, može doći do djelomične ili potpune resorpcije embrija ili ploda, djelomičnog ili potpunog pobačaja, mumifikacije, maceracije plodova i mrtvorodenja štenadi. Ishod prvenstveno ovisi o uzroku embrionalnog, odnosno fetalnog uginuća i stadiju gravidnosti. Pojavnost pobačaja je mala u odnosu na druge oblike prekida gravidnosti, a definira se kao gubitak jednog ili više plodova koji ne mogu samostalno živjeti izvan maternice, neovisno jesu li pobačeni živi ili mrtvi. Pobačaj je često teško dijagnosticirati jer kuja rijetko pokazuje jasne kliničke znakove, no može predstavljati i hitno stanje sa životnom ugrozom. Prekid skotnosti često ostaje nedijagnosticiran i zbog nepostojanja rane dijagnostike gravidnosti, nesuradnje od strane vlasnika koji uglavnom pobačenu i mrtvorođenu štenad uklanja bez slanja na pretragu i činjenice da kuje često proždiru ili sakrivaju mrtvorođenu i pobačenu štenad. Postavljanje dijagnoze prekida gravidnosti uključuje potpunu anamnezu, detaljan klinički pregled i korištenje specifičnih metoda dijagnostike, ovisno o sumnji na uzrok.

Cilj ovog diplomskog rada je opisati moguće uzroke pobačaja, njihovu patogenezu, dijagnostiku, liječenje i prevenciju ponovnog pojavljivanja u slijedećim gravidnostima.

## 2. PREGLED REZULTATA DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA

### 2.1. Fiziološka gravidnost

Gravidnost kuje traje između 62 i 64 dana. Ovo se vrijeme uzima kao interval između ovulacije i poroda. U literaturi se spominju velike varijacije u duljini skotnosti kuja, ovisno o načinu računanja prvog dana skotnosti. Računajući duljinu skotnosti od prvog dana pripusta ili osjemenjivanja, podaci se kreću rasponu od 57 do 72 dana (CONCANNON, 1986.). Navedeni raspon posljedica je dugotrajnog preživljavanja spermija u spolnim organima kuje i dugom periodu prijemljivosti jajne stanice. Određujući duljinu skotnosti temeljem vaginalne citologije od prvog dana diestrusa, 80% kuja oštenit će se 57. dana diestrusa. Računajući pak od predovulatornog porasta luteinizirajućeg hormona (LH), period skotnosti traje  $65 \pm 1$  dan (CONCANNON i sur., 1983.). Do ovulacije dolazi dva dana nakon predovulatornog LH vala. Ovulacija traje prosječno 12 sati, a okot nastupa  $63 \pm 1$  dan od dana ovulacije (CONCANNON i sur., 1989, ENGLAND, 1996.). Dan okota se može predvidjeti promjenama koje se događaju tijekom estrusa.

Jajnici, s funkcionalnim žutim tijelom, neophodni su za održavanje skotnosti. Koncentracija progesterona je visoka kroz cijelu gravidnost, a 24 do 36 sati prije poroda njegova koncentracija pada ispod 2 ng/mL (CONCANNON i sur. 1989.). Mjerenjem koncentracije progesterona može se predvidjeti sam početak porođaja (GRACIN i sur., 2017.). Progesteron se naziva hormon čuvar trudnoće, iz razloga što je njegovo djelovanje neophodno za normalan tijek gravidnosti. On igra važnu ulogu u zatvaranju cerviksa, sprječavanju kontrakcija uterusa, razvoju endometrija, povećanju njegove glandularne sekrecije i razvoju mliječne žlijezde. Od ostalih hormona, bitno je izdvojiti estrogen čija uloga u gravidnosti nije u potpunosti jasna, ali je bitan u pripremi reproduktivnog trakta pred sam okot i u razvoju mliječne žlijezde. Estrogeni podržavaju funkciju žutog tijela stimulirajući i povećavajući sekreciju progesterona i broj receptora (HOFFMANN i sur., 2004.). Njegova koncentracija raste tijekom gravidnosti, a svoj vrhunac dostiže pred sam okot. Nakon poroda vrijednosti se vraćaju na normalne. Uloga prolaktina je poticanje proizvodnje mlijeka. Prolaktin je luteotropan, što znači da sudjeluje u stvaranju progesterona. Njegova koncentracija raste u drugoj polovici gravidnosti, kada dolazi do smanjenja koncentracije progesterona. Na taj način prolaktin održava njegovu koncentraciju, s obzirom na luteotropne osobine. Slične promjene događaju se kod kuja koje su pseudogravidne, ali je koncentracija prolaktina niža. Kada koncentracija progesterona padne prije poroda, koncentracija prolaktina je najviša, dok tijekom laktaciju njegove vrijednosti

variraju (OKKENS i sur., 1990.). Za omekšavanje struktura porođajnog kanala zaslužan je i relaksin. Njegovo izlučivanje započinje 25. dana gravidnosti, a 40.-50. dana koncentracija mu je najviša, nakon čega postepeno pada do samog porođaja (KLONISCH i sur. 1999.). Relaksin se luči iz placente, pa se njegovim mjerenjem može potvrditi gravidnost.

Oplodnja se odvija u jajovodu, a oplodena jajna stanica se naziva zigota. Ona započinje razvoj nizom uzastopnih mitotičkih dioba. Petog dana nakon oplodnje zametak započinje proces kompakcije i nastaje morula, koja se spušta u maternicu 6. dana nakon oplodnje. Unutar morule nastaje šupljina, blastocel. U ranoj blastocisti razlikujemo dvije populacije stanica: vanjske epitelne diferencirane stanice (trofoblast) i unutarnje nediferencirane stanice zametnog čvorića (embrioblast). Stanice embrioblasta su pluripotentne i od njih će, uz neka izvanembrionalna tkiva nastati i sam zametak. Iz stanica trofoblasta nastat će korion. Blastocista počinje naglo rasti zbog rasta blastocela i mitotičkih dioba blastomera. Ovaj proces je poznat kao ekspanzija blastociste (LOJKIĆ, 2017.). Nakon izlaska iz zone pelucide, zametak započinje svoj rast. Zametci rastu i premještaju se u rogove maternice, a tek 21. dan nakon oplodnje se prihvaćaju za endometrij. Od 21.- 40. dana zametci u amnionu su okruglog oblika i odvojeni jedni od drugih, nakon čega uslijedi njihovo međusobno približavanje i spuštanje maternice ventralno u abdomen. Oko 35. dana završava organogeneza i embrij postaje fetus. Količina plodove tekućine se smanjuje s rastom fetusa jer oni postaju otporniji na vanjske utjecaje, te samim time im je potrebno manje zaštite. Mala količina plodove tekućine koja ostane služi za podmazivanje porođajnog kanala.

Razvoj placente započinje nakon 21. dana, kada se zametak prihvaća za endometrij. Taj proces se naziva nidacija. Placenta je spoj vanjske ovojnice embrija (alantokorion) i endometrija maternice. Na alantokorionu se nalaze resice koje se prihvaćaju za kripte endometrija te kod kuja tvore zonarnu placentu. Njena karakteristika je da obuhvaća svaki zametak poput vrpce po sredini, dok na polovima izostaje. U području cijele placente dolazi do gubitka epitela endometrija. Resice alantokoriona izravno su povezane na kapilarni sustav majke, a takav se spoj naziva endoteliokorijalnim. Na njenim rubovima se nalazi područje ruptur majčinih krvnih žila koje se naziva marginalni hematoma. On služi za opskrbu zametka željezom (Fe), a raspadom hemoglobina iz krvi koja se nalazi unutar hematoma nastaje pigment uteroverdin. On uzrokuje zeleno obojenje plodnih tekućina kada dođe do odvajanja placente tijekom poroda. Poznavanje fiziologije gravidnosti bitno je kako bi se mogle utvrditi nepravilnosti i uzroci koji bi mogli dovesti do gubitka plodova (ENGLAND, 2013.).

## 2.2. Dijagnostika gravidnosti

Dijagnostika gravidnosti temelji se na anamnezi, kliničkoj slici, a konačna dijagnoza se postavlja ultrazvučnom ili rendgenološkom metodom. Iz anamneze se saznaje je li kuja bila u estrusu i kada se parila, ako je to poznato. Neke kuje pokazuju promjene u ponašanju na samom početku gravidnosti, počinju više jesti i praviti gnijezda. Mala količina sluzavog vaginalnog iscjetka pojavljuje se mjesec dana nakon parenja. Oko 35. dana kuje počinju dobivati na težini i dolazi do očitog povećanja mliječne žlijezde. Povećanje abdomena postaje vidljivo nakon 40. dana.

Manualna palpacija ploda može se učiniti od 21.-35. dana. Dvadeset prvog dana zametci u promjeru imaju oko 15 mm te ih se može napipati u samim rogovima maternice. Okrugli su, razdvojeni jedan od drugoga i čvrsti, a maternica je položena dorzalno u abdomenu. Nakon 28. dana postaju ovalnog oblika i u promjeru iznose 25 mm. Još uvijek su razdvojeni, a maternica se zbog težine polako spušta ventralno. Plodovi postaju mekši zbog nakupljana plodovih voda, ovalni po obliku i veličine 30-35 mm u promjeru nakon 35. dana. Palpacija nakon ovog razdoblja više nije moguća zbog položaja maternice u abdomenu, njene veličine i nakupljanja sve veće količine plodovih voda. Dodatno otežavajuće okolnosti za ovu metodu dijagnostike su pretile i nemirne životinje.

Rendgenom se može utvrditi točan broj plodova, ali tek nakon 42. dana kada nastupa kalcifikacija kostiju plodova (RENDANO, 1983.). Ova metoda se ne koristi za dokaz gravidnosti iz razloga što su plodovi vidljivi tek u poodmakloj fazi gravidnosti. Koristeći rendgenološku dijagnostiku u praćenju tijeka gravidnosti tijekom zadnja dva tjedna skotnosti možemo pouzdanije pratiti sazrijevanje ploda. Lubanja ploda i kralježnica postaju vidljivi 44. do 46. dana nakon porasta razine LH, zdjelica ploda od 53. do 57. dana nakon porasta LH, a zubi ploda nakon 58. do 61. dana. Radiološka procjena korisna je za određivanje okvirnog broja štenadi i optimalnog vremena za pristupanje carskom rezu te daje vrijedne podatke za predviđanje problema u okotu (CONCANNON i RENDANO, 1983.).

Od dodatnih metoda pouzdano je mjerenje progesterona čija koncentracija tijekom gravidnosti iznosi 12-15 mmol/L (4-5 ng/L), a pada na koncentraciju od 6 mmol/L (2 ng/kg), 24 sata prije poroda. Dostupni su brzi ELISA testovi za ovakva mjerenja, što vlasnicima omogućuje da se pripreme za okot. Razina hormona relaksina koji je specifičan hormon gravidnosti, mjeri se nakon 25. dana brzim ELISA testovima i može ukazati na postojeću gravidnost (FORSBERG i DAVIDSON, 2010.).



Metoda izbora dijagnostike je ultrazvuk kojim se može potvrditi gravidnost već nakon 15. dana. Prvi znak gravidnosti je otkrivanje gestacijske vreće (ŠEHIĆ i sur., 2006.). Tada je vidljivo anehogeno područje gestacijske vreće sferičnog oblika i promjera 2 mm. Nakon 20. dana gestacijska vreća naraste na veličinu od 7 mm u promjeru, 15 mm po dužini i sam embrij postaje vidljiv. U to vrijeme dolazi do razvoja alantoisne membrane koja obuhvaća žumanjčanu vreću i embrij. Otkucaji srca vidljivi su 23. do 25. dan od porasta LH. Aktivnost srca prepoznatljiva je kao malo, brzo lepršanje eha. Broj otkucaja otprilike je dva puta veći nego kod odrasle jedinke (ŠEHIĆ i sur., 2006.). Brzi rast ploda događa se između 32. i 55. dana, kada u ultrazvučnom prikazu možemo razlikovati udove, trup i glavu ploda, a postaje vidljiva i placenta. Nakon 40. dana kosti kalcificiraju i vide se kao hiperehogena područja. U istom razdoblju srce, pluća i jetra se mogu prepoznati na ultrazvučnom prikazu. Mokraćni mjeruh je vidljiv nakon 45. dana. U zadnjih 20 dana pokreti plodova postaju izraženiji te se bubrezi mogu jasno razaznati (ENGLAND, 2013.).

## **2.3. Prekid gravidnosti**

### **2.3.1. Rana embrionalna smrtnost i resorpcija embrija**

Rana embrionalna smrtnost s posljedičnom resorpcijom nastupa u prvim danima gravidnosti te se odvija bez vanjskih znakova. Vlasnici životinja često ne znaju da su one bile gravidne, a veterinari ne mogu biti sigurni kada je resorpcija nastupila. Naime, ne postoje testovi kojima se može utvrditi rana gravidnost (1 do 2 tjedna), a smrtnost embrija najčešće nastupa od 15. do 17. dana gravidnosti (ANDERSEN i SIMPSON, 1973.). Embriji odumiru tijekom prolaska kroz jajovod te u fazi slobodnog migriranja u maternici, prije implantacije. Razlozi odumiranja mogu biti infektivne i neinfektivne prirode. Kao jedan od razloga navodi se i nepravilnost u razvoju embrija (CONCANNON i sur., 2001., GUNZEL-APEL, 2003.).

Resorpcija embrija predstavlja smrt embrija i resorpciju tekućih komponenti vezanih uz skotnost, a javlja se kod uginuća embrija u prvoj polovici gravidnosti, do 35 dana. Resorbirati se mogu svi embriji ili neki od njih, dok se drugi mogu u potpunosti razviti. Djelomična resorpcija događa se kod mnogobrojnih legala. Istraživanja su pokazala da u čak 10% gravidnosti dolazi do resorpcije (CONCANNON i sur., 2001., GUNZEL-APEL, 2003.). Resorbirani plodovi zaostaju u razvoju, imaju nepravilne obrise, dolazi do odvajanja placente od endometrija, a žumanjčana vreća se vidi kao ehogeno područje na ultrazvučnom prikazu. Tekućina će se reapsorbirati u majčin krvotok, dok će tkivo fetusa postati dehidrirano i kasnije

autolizirano (ENGLAND, 2013.). Najčešći razlozi resorpcije su hormonalna neravnoteža, poremećaji placente i endometrija maternice, intoksikacije te infekcije. Najčešći uzročnici su pseći herpes virus (CHV-1) i bakterija *Brucella canis* (CONCANNON i sur., 2001, GUNZEL-APEL, 2003.). Kuje bi trebali biti testirane na CHV-1 ukoliko dođe do kompletne resorpcije plodova te cijepjene za nadolazeću sezonu parenja, kako bi se smanjio rizik od ponovnog gubitka legla (ENGLAND, 2013.).

### **2.3.2. Gravidnost u tijelu maternice**

Razvoj ploda normalno se odvija u materničnim rogovima, no ponekad se može dogoditi da jedan ili više embrija ne migrira u rogove, nego se ostanu razvijati u tijelu maternice. Placenta se tada razvija jako blizu cerviksa, što dovodi do pojave hematoma i posljedičnih krvarenja. To se događa u prvih 30 dana gravidnosti. Krvarenja su uglavnom mala i ne uzrokuju pobačaj. Ukoliko su ona opsežna i broj plodova koji se razvijaju u tijelu maternice je veći, preporuča se prekid skotnosti ili ovariohisterektomija. Kod nekih kuja dolazi do spontanog izbacivanja plodova iz tijela maternice, dok se ostali nastavljaju normalno razvijati. Kod kuja koje su prethodno imale ovakav oblik gravidnosti, preporuča se praćenje razvoja plodova ultrazvučnom dijagnostikom (ENGLAND, 2013.).

### **2.3.3. Smanjena lutealna aktivnost jajnika**

Smanjena lutealna aktivnost jajnika smatra se jednim od mogućih uzroka pobačaja. Eksperimentalna istraživanja su pokazala da je za održavanje gravidnosti potrebna minimalna koncentracija progesterona od 2-3 ng/mL, te da niže koncentracije kroz period duži od 24-48 sati rezultiraju prekidom skotnosti (ONCLIN i sur., 2000.). Postavljanje ovakve dijagnoze kao uzroka pobačaja je teško iz razloga što bi trebala postojati dokumentacija o koncentraciji progesterona prije parenja, a svi drugi uzroci moraju biti isključeni. Izmjerena snižena koncentracija progesterona prije pobačaja nije siguran pokazatelj da se radi o smanjenoj lutealnoj aktivnosti jajnika. Ukoliko se isključe svi drugi mogući uzroci pobačaja, pristupa se terapiji za ovaj poremećaj. Terapija se sastoji od davanja sintetskih derivata progesterona peroralno i prirodnog progesterona parenteralno. Uljna suspenzija progesterona u dozi od 2 mg/kg i.m. se daje jednom u 72 h, dok se sintetski derivat altrenogest daje u dozi od 0,088 mg/kg p.o, svakih 12- 24 h. Ovi preparati se primjenjuju kroz cijelu gravidnost, uz prekid 24 h

prije očekivanog okota ukoliko se koriste sintetski pripravci ili 72 h ako se koriste prirodni pripravci. Potrebno je znati točan dan očekivanog poroda, što se postiže određivanjem vremena ovulacije temeljem porasta razine progesterona, a porod bi trebao uslijediti nakon 64-66 dana. Druga metoda je određivanje prvog dana diestrusa na temelju vaginalne citologije, nakon kojeg bi porod trebao nastupiti nakon 54-58 dana (FORSBERG i DAVIDSON, 2010.).

#### **2.3.4. Pobačaj**

Pobačaj je izbacivanje jednog ili više plodova koji ne mogu samostalno živjeti i razvijati se u vanjskom svijetu, neovisno jesu li pobačeni živi ili mrtvi (VERSTEGEN i sur., 2008.). Pobačaji u kuja su rijetki i čine mali udio svih gubitaka gravidnosti. Većina je pobačaja infektivne etiologije (JOHNSTON i sur., 2001.). Do pobačaja dolazi zbog izravnog učinka na fetus, pa smrt fetusa nastupi radi viremije, bakretijemije, septikemije ili toksemije, ili pak indirektno kao posljedica placentitisa (VERSTEGEN i sur., 2008.).

#### **2.3.5. Mumifikacija**

Ukoliko plod ugine nakon 50. dana gravidnosti, nakon što je počela osifikacija kostiju, doći će do mumifikacije (ROBINSON i sur., 2013.). Uginuli plodovi ostaju unutar maternice nerazgrađeni, iz razloga što se koža fetusa osuši i formira membranu koja ne dozvoljava daljnju razgradnju i resorpciju. Zatvorena maternica razlog je da mikroorganizmi ne mogu dospjeti u maternicu iz vana. Mumificirani fetusi ostaju u neinficiranoj maternici duže vrijeme, a kuja ne pokazuje simptome. Lubanja i kostur fetusa ostaju nepromjenjeni, pa se lako prepoznaju ultrazvučno ili rendgenski. Mumifikacija zahvaća pojedine fetuse, dok se ostali nastavljaju normalno razvijati. Mumificirani fetusi mogu tijekom okota biti izbačeni iz maternice ili ostati unutar nje. Ukoliko dođe do infekcije, dolazi do kompletne razgradnje mumificiranog fetusa, što može utjecati na zdravstveno stanje kuje. Iako je ovo stanje opisano u literaturi, smatra se da nije učestalo (ROBERTS, 1986.).

## **2.4. Anamneza, klinički pregled i opće smjernice dijagnostike**

Prekid gravidnosti lako se prepoznaje u kuja kojima je rano postavljena dijagnoza gravidnosti, a izostao je okot. Većinom vlasnici dolaze veterinaru na dan očekivanog poroda ili par dana kasnije iz razloga što ne vide naznake da bi porod trebao krenuti. Pobačaj najčešće prolazi bez kliničkih znakova, a ako se pojave nisu specifični i ne odnose se samo na reproduktivni sustav. Najčešći simptomi koji mogu ukazati na pobačaj su gnojni ili krvavi vaginalni iscjedak, bolnost u abdomenu, proljev, povraćanje, dehidracija, povišena tjelesna temperatura i depresija. Kuje postaju mirnije, odbijaju jesti i piti.

Kada dođe do pobačaja, životinju treba što prije odvesti veterinaru na kompletan klinički pregled i uzimanje materijala za daljnje dijagnostičke pretrage. Dijagnostika pobačaja temelji se na anamnezi, kliničkoj slici, epizootiološkim podacima i dodatnim pretragama poput ultrazvučne i patohistološke pretrage te seroloških i molekularnih metoda dijagnostike. Ukoliko se do dijagnoze dođe na vrijeme, veće su šanse za uspješnost terapije i prevenciju pobačaja u sljedećim gravidnostima. Vlasnike treba prethodno upozoriti na financijski izdatak iz razloga što su dijagnostičke metode i liječenje u većini slučajeva skupi (VERSTEGEN i sur., 2008.).

### **2.4.1. Anamneza**

Anamnestički podatci izrazito su bitni za dijagnostiku i prevenciju prekida gravidnosti. Oni bi trebali sadržavati podatke o životinji, hranidbi i načinu držanja. Od podataka o samoj životinji, vlasnik bi trebao voditi zapisnik o točnim datumima svakog estrusa, počevši od prvog, kako bi se lakše moglo utvrditi točno vrijeme kada je došlo do reproduktivnog poremećaja. Bitno je saznati koliko je puta bila gravidna te je li došlo do nekih problema u prethodnim gravidnostima. Također, bitno je znati s kojim se mužjakom kuja parila, je li uvijek isti ili se promijenio, te je li parenje bilo planirano. Treba priložiti nalaze prethodnih dijagnostičkih postupaka poput nalaza vaginalnih briseva, vaginoskopije i mjerenja koncentracije progesterona. Ovi podatci pružaju objektivne informacije o ciklusu i pomažu u postavljanju definitivne dijagnoze. Osim ovih podataka, bitno je znati podatke o vakcinaciji ženke i mužjaka s kojim se parila da bi se postavila ili isključila sumnja na neku od zaraznih bolesti koje uzrokuju pobačaje. Od epizootioloških podataka važno je saznati je li se u uzgajivačnici ili u susjedstvu ranije pojavljivao pobačaj, kod kojih životinja i što ga je uzrokovalo. Isto tako, bitno je saznati gdje kuje borave i s kojim vrstama životinja su u doticaju (ENGLAND, 2013.).

Ukoliko je došlo do promjene hrane, treba se provjeriti što hrana sadrži iz razloga što tvari poput fitoestrogena imaju utjecaj na ciklus. Vlasnici i uzgajivači često posežu za suplementima u hrani, čije djelovanje nije znanstveno dokazano, a moguće je i štetno djelovanje na reproduktivni sustav. Zaključno sa podacima o hranidbi, treba se provjeriti i način držanja životinja te opće higijenske mjere. Ako se životinje drže u neprihvatljivim uvjetima, to će se odraziti i na njihovu reproduktivnu sposobnost.

Kada dođe do prekida gravidnosti, pozornost treba obratiti na prethodno postojanje metaboličkih poremećaja (dijabetesa melitusa, hipotireoidizma i hiperadrenokorticism) i lijekova koji se koriste u njihovom liječenju, pogotovo ukoliko je riječ o terapiji koja uključuje glukokortikoide i anaboličke steroide (VERSTEGEN i sur., 2008.). U obzir treba uzeti i mogućnost traume.

#### **2.4.2. Klinički pregled**

Kod životinja koje dolaze sa sumnjom na reproduktivni poremećaj ili prekid skotnosti, potrebno je obaviti potpuni klinički pregled. Pozornost se treba obratiti na specifične bolesti koje mogu uzrokovati probleme u reproduktivnom traktu. Uz opći klinički pregled, životinju treba pregledati ginekološki, što uključuje transabdominalnu palpaciju uterusa, pregled stidnice i vagine te rektalnu palpaciju vagine i kostiju zdjelice. Ostali dijagnostički postupci poput rendgena, ultrazvuka, seroloških i mikrobioloških pretraga izvode se uz pristanak vlasnika, ovisno u uzroku na koji se sumnja (VERSTEGEN i sur., 2008.).

Ultrazvučna dijagnostika je glavna metoda izbora za praćenje svih promjena tijekom gravidnosti (VERSTEGEN i sur., 2008.). Ako smrt nastupi prije 25. dana nakon ovulacije, embrij će se u potpunosti resorbirati. Ultrazvučnim praćenjem embrionalne resorpcije prati se smanjenje veličine embrija u odnosu na susjedni. Plodna tekućina postaje anehogena do hipoehogena, a prisutni su i male ehogene čestice koji slobodno plutaju u tekućini. Ne bilježe se otkucaji srca. Embrionska masa počinje se razlagati, gestacijska vreća kolabira, a susjedna stijenka maternice postaje hipoehogena (ŠEHIĆ i sur., 2006.). Resorpciju embrija teško je dijagnosticirati jer se odvija u vrijeme kada vlasnici većinom niti ne znaju da je kuje gravidna.

Smrt fetusa nakon 35. dana skotnosti rezultira pobačajem. Smrtnost ne pogađa uvijek sve fetuse. Uginuli fetusi brzo gube normalnu sonografsku strukturu. Volumen amnijske tekućine se smanjuje, otkucaji srca prestaju, a fetalno tkivo je nejasno zbog ehogenog materijala koje

pluta u amnionskoj i alantoisnoj šupljini. Dan do dva nakon smrti fetusa vidljiva je samo struktura skeleta koja je prepoznatljiva po hiperehogenosti i akustičnim sjenama. Može se vidjeti i intrauterini ili intrafetalni plin (ŠEHIĆ i sur., 2006.).

Nakon pobačaja, ultrazvučni izgled maternice je sličan onome nakon okota (ŠEHIĆ i sur., 2006.), ali mogu biti prisutne žarišne zone ili nakupine tekućeg sadržaja nekoliko dana nakon pobačaja (ENGLAND, 1998.).

Ovisno o sumnji na uzrok pobačaja, uzima se materijal za patohistološku i mikrobiološku pretragu. Uzimaju se pobačeni plodovi, organi poput pluća, jetre, bubrega, crijeva i srca, plodove vode i posteljica. Pobačeni fetusi i posteljice pohranjuju se na 4 °C i šalju na pretragu unutar 24 sata od pobačaja. Uzeti uzorci idu na daljnju dijagnostiku, posebice imunohistokemiju i izravnu izolaciju uzročnika.

#### **2.4.2. Laboratorijski podatci**

Nalazi laboratorijskih pretraga pružaju uvid u zdravstveno stanje životinje i neophodni su za postavljanje točne dijagnoze. U slučaju sumnje na reproduktivne poremećaje, od izrazite važnosti su nalaz vaginalne citologije, vaginoskopije, ultrazvuka i rendgena. Od endokrinoloških testova najbitniji su nalazi slobodnog tiroksina, progesterona i estradiola. Osim toga važan je i nalaz hemograma i biokemijske pretrage krvi.

Pomoću vaginalnog brisa može se odrediti faza spolnog ciklusa, a osim karakterističnih stanica, mogu pronaći eritrociti i bakterije koji mogu upućivati na probleme u reproduktivnom sustavu, prvenstveno upalu. Malo je vjerojatno da će vaginitis uzrokovati prekid gravidnosti, osim kada je usko povezan sa nekim drugim poremećajem. Infekcije maternice ne mogu se dokazati s vaginalnim brisevima jer mikroflora vagine ostaje nepromjenjena kod takvih infekcija (BJURSTROM i LINDE-FORSBERG, 1992.). Dijagnostičke metoda izbora kod infekcija maternice su dijagnostička laparotomija i transcervikalna endoskopija pomoću kojih se uzima uzorak tkiva biopsijom i brisevi za dokaz uzročnika (WATTS i sur., 1997., WATTS i WRIGHT 1995.). Ove metode su pouzdane, ali zahtijevaju stručnost i opremu koja se može pronaći u specijalističkim klinikama.

Hematološke i biokemijske pretrage daju uvid u zdravstveno stanje životinje, te u slučaju prekida gravidnosti mogu potvrditi ili isključiti metaboličke poremećaje koji su doveli do toga. Najveća pozornost se obraća na parametre koji ukazuju na promjene na nadbubrežnoj žlijezdi, bubrezima i jetri. U nekim slučajevima, kod kuja koje imaju cistične promjene na

jajnicima, u nalazima se može primjetiti neregenerativna anemija. Uz ove pretrage radi se i pretraga urina kojom se mogu dokazati infekcije (npr. leptospiroze) i metabolički poremećaji (npr. dijabetes melitus) koji mogu izazvati prekid gravidnosti. Kod infektivnih pobačaja prisutna je neutrofilija i limfopenija kod bakterijskih uzroka i eozinofilija kod parazitaranih. Najpouzdanije metode kod pobačaja zarazne i parazitarne etiologije su serološke i molekularne metode dijagnostike. Od njih se najčešće koriste mikroaglutinacija (MAT), imunoenzimski test (ELISA), indirektna imunofluorescencija (IIF), inhibicija hemaglutinacije (IHA), virus neutralizacijski test (VN-test) i lančana reakcija polimerazom (PCR). Za svakog uzročnika postoje metode kojima se dobiva sigurna dijagnoza (ENGLAND, 2013., AZEVEDO de PAULA ANTUNES i sur., 2016.).

Životinje koje se prevoze iz područja u kojima su infekcije *Brucellom canis*, psećim herpesvirusom 1 i leptospirozom endemične, treba serološki pretražiti na te iste bolesti, a s ciljem sprječavanja širenja u populaciji pasa, pogotovo u područjima gdje takve bolest nisu uobičajene. Zbog sve učestalije međunarodne trgovine pasa, ovo se smatra izrazito potrebnim (VERSTEGEN i sur., 2008.).

Osim spomenutih metoda dijagnostike, treba uključiti i mjerenja koncentracije hormona važnih za gravidnost poput progesterona i relaksina. Od hormona koji nisu usko vezani uz reproduktivni sustav, pozornost treba usmjeriti na mjerenje slobodnog i ukupnog tiroksina (T4) i time isključiti ili potvrditi hipotireoidizam kao uzrok pobačaja (SHAFER-SOMI i sur., 2007.).

## **2.5. Etiologija i patogeneza prekida gravidnosti kod kuja**

Održavanje gravidnosti ovisno je o mnogim biološkim poveznicama između embrija ili plodova i majke. Kod kuja, razvitak embrija u prvih 12 dana nakon oplodnje ovisi o okolišu u kojem se oni nalaze. Prvih 3-5 dana oni ovise o stanju unutar jajovoda, a sljedećih 4-6 dana o stanju unutar maternice (CONCANNON i sur., 2001.). Ukoliko u ovom razdoblju postoji naznaka infekcije reproduktivnog trakta, hormonalnog disbalansa ili deficitarne hranidbe, može doći do uginuća embrija. Embrionalna smrtnost u ranoj u gestaciji prolazi nezapaženo, a embriji podliježu resorpciji. Najčešća je u ovoj fazi gravidnosti ili tijekom implantacije (YANG i CHO, 2007., JAUNIAUX i BURTON, 2005.). Nakon implantacije embriji su u potpunosti metabolički ovisni o majci, pa u slučaju deficitarne prehrane može doći do gubitka embrija (GUPTA i sur., 2007.). Zarazne bolesti najčešći su uzročnici pobačaja kod kuja (JOHNSTON, 2001.). Do pobačaja dolazi zbog izravnog učinka na fetus, pa smrt fetusa nastupi radi viremije,

bakterijemije, septikemije ili toksemije, ili pak neizravno kao posljedica placentitisa, čime onemogućuju izmjenu tvari između majke i ploda (VERSTEGEN i sur., 2008.).

## **2.5.1. Pobačaji virusne etiologije**

### **2.5.1.1. Herpesvirusna infekcija**

Infekcija pasa s herpes virusom tipa 1 proširena je po cijelom svijetu. Očituje se promjenama u dišnom sustavu, uginućem novorođene štenadi i pobačajem. CARMICHAEL i sur. (1965.) proveli su istraživanje u kojem su dokazali da CHV-1 uzrokuje fatalnu hemoragijsku bolest štenadi. Pseći herpes virus 1 pripada porodici *Herpesviridae*, potporodici *Alphaherpesviridae* i rodu *Varicellovirus*. Sastoji se od dvostruke DNK zavojnice te uzrokuje infekciju pasa i stanica psećeg podrijetla. Specifičnost infekcije psećih stanica određena je glikoproteinskim receptorima na površini stanice (glikoprotein D - hemaglutinin) (AZEVEDO de PAULA ANTUNES i sur., 2016.). U dosadašnjim istraživanjima dokazana je prisutnost virusa u populaciji pasa diljem Europe te se smatra da infekcija s CHV-1 ima enzootski karakter. Utvrđeno je da je virus nestabilan pri visokim temperaturama te da životinje oboljevaju uglavnom zimi, što bolesti pridaje i sezonski karakter (RONSSE i sur., 2004.). Prisutnost virusa u uzgoju ovisi o načinu držanja životinja i higijeni kotilišta. Veća pojavnost protutijela u serumu izmjerena je u registriranim uzgajivačicama, zbog prisutnosti većeg broja životinja, u odnosu na životinje držane u kućanstvima. Pseći herpes virus nije jedini virusni uzročnik pobačaja kod kuja, ali je najzastupljeniji. Infekcija ovim virusom tijekom gravidnosti može dovesti do rane embrionalne smrtnosti, resorpcije embrija, pobačaja, rođenja avitalne i mrtvorodne štenadi te do uginuća štenadi par dana nakon okota. Posljedično, infekcija s CHV-1 dovodi do neplodnosti kuja, a problemi poput mumifikacije plodova i rođenja avitalne štenadi mogu biti prisutni i u sljedećoj gravidnosti. Virus se prenosi horizontalno i vertikalno. Horizontalni prijenos je direktan i indirektan. Direktno se prenosi oronazalnim putem i veneralno, dok se indirektno prenosi kontaminiranom opremom i okolišem. Virus se nalazi u sekretu gornjih dišnih puteva i sjemenu. Vertikalni prijenos sa majke na štenad odvija se putem placentе. Transplacentarna infekcija opisana je u zadnje 2/3 gravidnosti (HASHIMOTO i sur., 1983.), a moguća je i tijekom embrionalnog stadija (POST i KING, 1971.).

Infekcija odraslih životinja prolazi nezapaženo, odnosno ima subklinički oblik. Nakon infekcije virus ostaje u tonzilama i genitalnom limfnom tkivu doživotno, a do razvoja kliničkih znakova dolazi uz prisutnost drugih čimbenika poput gravidnosti, bolesti, pada imuniteta, stresa



i primjene kortikosteroida (MIYOSHI i sur., 1999.). Virus uzrokuje pojavu papula i vezikula na sluznici vagine i usne šupljine kod ženki, dok se slične promjene kod mužjaka mogu naći na penisu i prepuciju. Patohistološkom pretragom jetre, bubrega i pluća uginulih odraslih životinja nalazimo krvarenja, fokalne nekroze te intranuklearne uklopine. U gravidnih kuja infekcija se očituje pobačajem, djelomičnim pobačajem (resorpcijom plodova, nerazvijenim plodovima ili mrtvorodenom štenadi) ili izostankom koncepcije (HASHIMOTO i sur., 1982., HASHIMOTO i sur., 1983.).

Za razliku od odraslih životinja, kod štenadi imamo simptome infekcije te dolazi do razvoja fatalne hemoragijske bolesti i meningoencefalitisa. Upala moždanih ovojnica se razvija nakon što virus uđe u organizam novorođene štenadi oronazalnim putem (AZEVEDO de PAULA ANTUNES i sur., 2016.). Virus se povezuje sa sindromom kašlja legla (RONSSE i sur., 2004.). Najviše obolijeva štenad starosti 1-2 tjedna. Posmortalnom pretragom pronalazimo eksudat u pleuralnoj i peritonealnoj šupljini, te se uzimaju uzorci za daljnju dijagnostiku. Patohistološkom pretragom nalazimo nekrotična žarišta po svim organima, a koja ovise o vremenu infekcije, odnosno u kojem je stadiju gravidnosti došlo do razvoja infekcije. Najveća koncentracija virusa se nalazi u nadbubrežnoj žlijezdi, bubrezima, plućima, jetri i slezeni. U slučaju pobačaja dolazi do mumifikacije i kalcifikacije plodova. Na maternici i placenti možemo pronaći multifokalna nekrotična žarišta.

Dijagnozu postavljamo na temelju rezultata seroloških (ELISA, VN test, IIF, IHA) i molekularnih metoda (PCR) dijagnostike zaraznih bolesti. U svrhu dijagnostike uzimaju se obrisci sluznice vagine i gornjih dišnih prohoda, dok se za posmortalnu pretragu uzimaju uzorci parenhimskih organa uginulih životinja (GREENE i CARMICHAEL, 2006.). PCR je jedina metoda izbora za dokaz infekcije *post mortem*.

Liječenje oboljele štenadi u većini slučajeva nije moguće, jer je bolest uznapredovala do razvoja prvih simptoma.

Profilaksa se temelji na vakcinaciji rasplodnih kuja i mužjaka, te u sanitaciji objekata i okoliša u kojem životinje borave (AZEVEDO de PAULA ANTUNES i sur., 2016.). Kako do infekcije može doći intrauterino, logično je cijepiti kuje kako bi pasivnom imunizacijom zaštitili nerođenu i novorođenu štenad. Imunoprofilaksa se provodi u estrusu ili 10 dana nakon parenja te 55. dan gravidnosti. Preporuča se revakcinacija za svaku sljedeću planiranu skotnost (ENGLAND, 2013.).

### 2.5.1.2. Parvovirusna infekcija

Pseći parvovirus 1 (CPV-1) poznat je kao jedan od mogućih uzorka pobačaja kod kuja. Naziva se još i pseći minutni virus (CnMV). Pripada porodici *Parvoviridae* i rodu *Bocavirus*. Po dimenzijama spada u mikroviruse, promjera je 22 nm te je sastavljen od jednostruke DNK zavojnice bez glikoproteinske ovojnice. Ima tropizam prema limfoidnom i embrionalnom tkivu, miokardu, koštanoj srži i crijevnom epitelu. Virus uzrokuje imunosupresiju i posljedično onemogućava sposobnost fagocitoze makrofaga. U slučaju infekcije tijekom gravidnosti dovodi do resorpcije embrija, pobačaja i rođenja mrtvorodne i avitalne štenadi. Kod živorođene štenadi uzrokuje respiratorne i kardiovaskularne poremećaje te enteritis.

Klinički znakovi kod ove infekcije mogu biti prikriiveni, a ako su prisutni onda se očituju kao respiratorni, probavni i reproduktivni poremećaji. Kod štenadi u dobi do mjesec dana očituje se depresija, manjak apetita, akutni miokarditis, enteritis i simptomi koji odgovaraju problemima u respiratornom sustavu. Transplacentarim prijenosom virusa dolazi do subkliničkog oblika infekcije, pobačaja i deformacije fetusa. Posljedice infekcije ovise o vremenu u kojem je ona nastupila. Ukoliko do nje dođe u prvoj polovini gravidnosti dolazi do resorpcije embrija i mrtvorodenosti, a ako se ona dogodi u kasnijoj fazi dovodi do rođenja avitalne štenadi.

Od postmortalnih promjena na štenadi nalazimo pneumoniju, enteritis, miokarditis, edem i atrofiju timusa. Patohistološki nalazimo promjene na epitelnim stanicama kripti crijeva i miokardu, u vidu hiperplazije stanica kripti i nekroze kardiomiocita. Na plućima su promjene karakteristične za pneumoniju virusne etiologije, dok u timusu i ostalim limfnim tkivima nailazimo na depleciju limfocita.

Dijagnostiku temeljimo na izravnom dokazu uzročnika, imunohistokemijom, serološkom pretragom (ELISA, IHA) i molekularnim metodama (PCR i RT-PCR). Materijal koji se uzima za pretrage je feces zaživotno i uzorci promijenjenih tkiva posmortalno. Detekciju intranuklearnih uklopina izvodimo imunohistokemijskom metodom ili bojanjem hemalaun-eozinom uz pomoć elektronskog mikroskopa.

Liječenje parvoviroze se temelji na rehidraciji životinje infuzijskim otopinama i primjenom antibiotika za sprječavanje sekundarnih bakterijskih infekcija.

Profilaksa se temelji na imunoprofilaksi u kojoj se koriste atenuirana i inaktivirana cjepiva. Inaktivirana cjepiva se smatraju sigurnijima zbog manje opasnosti od izbijanja cijepne

bolesti, ali za razliku od atenuiranih, izazivaju slabiji imunski odgovor (AZEVEDO de PAULA ANTUNES i sur., 2016.). U nekim slučajevima, jedna doza atenuiranog cjepiva može osigurati jaki imunski odgovor koji može potrajati doživotno (ENGLAND, 2013.).

Uz dva najučestalija virusna uzročnika, u literaturi se spominju i virus štenecaka, adenovirus te virus bolesti plavog jezika (AZEVEDO de PAULA ANTUNES i sur., 2016.).

### **2.5.1.3. Štenecak**

Uzročnik pripada porodici *Paramixoviridae* i rodu *Morbilivirus*. Infekcija ovim virusom očituje se promjenama u respiratornom i gastrointestinalnom traktu. Kod nekih životinja dolazi do razvoja neuroloških simptoma, te hiperkeratoze mekušci i nosa. Eksperimentalnom inokulacijom virusa gravidnim kujama, dokazano je da virus uzrokuje pobačaje i klinički oblik bolesti kod kuje, te rođenje avitalne štenadi sa znakovima bolesti.

Dijagnostika se temelji na postmortalnom nalazu, patohistološkoj pretrazi, a ponajviše na izravnoj izolaciji uzročnika.

Liječenje za transplacentarno izazvanu infekciju zasada nije uspješno.

Profilaksa se provodi jedanput godišnje u vidu imunoprofilakse, upotrebom atenuirane vakcine (ENGLAND, 2013.).

### **2.5.1.4. Adenovirusna infekcija**

Uzročnik pripada porodici *Adenoviridae* i rodu *Mastadenovirus* i uzrokuje kontagiozni hepatitis pasa. Ukoliko do infekcije dođe u zadnjoj trećini gravidnosti, dolazi do oboljenja štenadi koja nakon rođenja očituje slične znakove bolesti kao i kod odraslih jedinki (ENGLAND, 2013.). Uz tipične kliničke znakove bolesti u štenadi starosti od mjesec dana razvija se i teška pneumonija. Ponekad dolazi do pobačaja i mrtvorodenosti, s tim da kuje mogu pobaciti bez obzira je li fetus inficiran. Naime, kod kliničkog oblika bolesti, do pobačaja dolazi zbog stresa oboljelih kuja (AZEVEDO de PAULA ANTUNES i sur., 2016.).

Dijagnostika se temelji na kliničkom pregledu i izolaciji uzročnika.

Profilaksa adenovirusnih infekcija se temelji na imunoprofilaksi inaktiviranim vakcinama (ENGLAND, 2013.).

### 2.5.1.5. Bolest plavog jezika

Uzročnik pripada porodici *Reoviridae* i rodu *Orbivirus* i uzrokuje bolest plavog jezika, od koje obolijevaju sve vrste domaćih životinja. Psi se zaraze ingestijom zaraženog mesa i to najčešće podrijetlom od ovaca. U slučaju infekcije može uzrokovati pobačaj kod gravidnih kuja (AZEVEDO de PAULA ANTUNES i sur., 2016.).

## 2.5.2. Pobačaji bakterijske etiologije

### 2.5.2.1. Bruceloza

Bakterija *Brucella canis* (*B. canis*) je najznačajniji uzročnik spolno prenosivih bolesti kod pasa. *B. canis* je mali, aerobni, nesporulirajući, gram negativni kokobacil. Kao mogući uzročnici takvih oboljenja navode se i *B. abortus*, *B. melitensis* i *B. suis*, ali su rijetko izolirani. Pretraga na *B. canis* bi se trebala provesti u slučaju pobačaja, pogotovo u državama u kojima se već pojavljivala. Izolira se iz sjemene tekućine, lohija, pobačenih plodova, placente i mlijeka jer oni predstavljaju glavni izvor infekcije za životinje. Urin koji sadrži sjeme isto tako može biti izvor infekcije. Prenosi se primarno spolnim putem i oralno ingestijom infektivnog materijala. Prijenos aerosolom je moguć u slučajevima prenapučenosti u uzgajivačnicama. U okolišu preživljava kratko, a uobičajena dezinfekcijska sredstva poput 1% natrij hipoklorita, 70% etanola i formaldehida je uništavaju.

Kod gravidnih kuja uzrokuje teški nekrotizirajući placentitis, koagulacijsku nekrozu koriona i vaskulitis koji dovodi do uginuća ploda. Nekrotizirajući vaskulitis kod mužjaka, dovodi do granulomatozne upale epididimisa i testisa.

Psi su prirodni nositelji *B. canis*. Pojavljuje se najčešće u velikim uzgajivačnicama, rijetko kod životinja koje se drže kao kućni ljubimci (GYURANECZ, 2011.). Najveća pojavnost bolesti je u južnom dijelu SAD-a, Meksiku, središnjem i južnom dijelu Afrike, Kini i Japanu. U Europi se pojavljuje rijetko.

*B. canis* ima zoonotski karakter i može uzrokovati oboljenje ljudi. U literaturi se navodi 40 zabilježenih slučajeva u različitim zemljama. Bolest često prođe nezapaženo, jer se ne dijagnosticira ili se ne prijavi. Ljudi se mogu zaraziti kontaktom s inficiranim sjemenom, vaginalnim iscjetkom, pobačenim plodovima i placentom, te u laboratorijima za dijagnostiku.

Bruceloza pasa ima visok morbiditet, ali nizak mortalitet. Klinički znakovi su slabije izraženi te se očituju kao smanjena sportska aktivnost, bolnost u lumbalnom području, šepavost i letargija. Primarni klinički znak bruceloze je pobačaj. Pobačaj može uslijediti u obliku rane embrionalne smrtnosti prvih 20 dana gravidnosti, a češće je zabilježen u drugoj polovici gravidnosti, u periodu od 45. do 60. dana. Kuje kod kojih je došlo do pobačaja u prvih 20 dana, često se smatra da nije životinja gravidna, ukoliko se prethodno nije potvrdio graviditet ultrazvukom. Kod negravidnih kuja infekcija je latentna dok u pojedinim slučajevima nalazimo blagu limfadenopatiju, osobito faringealnih limfnih čvorova. Kronične infekcije se očituju uveitisom, granulomatoznom upalom slezene, meningoencefalitisom, nefritisom, diskospondilitisom i granulomatoznim dermatitisom. Bakterijemija je prisutna godinama te psi ostaju kliconoše. Nakon pobačaja kuje ostaju kliconoše 4 do 6 tjedana, a bakterije se nalaze u vaginalnom iscjedku, kontaminiranom urinu i u mlijeku. Spontani oporavak od infekcije traje 1-5 godina. Kuje u tom periodu mogu ostati gravidne ali prenose uzročnika na potomstvo (ENGLAND, 2013., von HEIMENDAHL, 2010.).

Dijagnostika se temelji na izolaciji bakterije *B. canis* iz periferne krvi u kojoj se uzročnik može izdvojiti nekoliko mjeseci nakon infekcije. Najbolji rezultati se postižu u slučajevima kada se uzorak krvi uzima u prvih 60 dana od infekcije. Uzročnik se ne može izolirati 27 do 64 mjeseca nakon infekcije. Dijagnostika se provodi pretragom seruma gel imunodifuzijskim testom (AGID), dok se od molekularnih metoda koristi polimerazna lančana reakcija (AZEVEDO de PAULA ANTUNES i sur., 2016.).

Zaražene pse i kuje treba kastrirati i ukloniti iz uzgoja. Antibiotička terapija se može provesti, a uspjeh ovisi o trajanju terapije. Naime, bakterijemija je periodična. Uzročnik se smješta intracelularno te se povremeno pojavljuje u krvi i zbog toga je upitna uspješnost primjene antibiotika. Antibiotici snižuju titar protutijela, ali uglavnom ne dolazi do bakteriološkog izlječenja. Primjena tetraciklina (doksiciklin ili miociklin u dozi od 25 mg/kg p.o., svakih 12 sati u trajanju od 4 tjedna) i dihidrostreptomicina (10-20 mg/kg i.m., s.c. svakih 12 sati u trajanju 2 tjedna) ili aminoglikozida (gentamicin 2.5 mg/kg i.m., s.c. svakih 12 sati u trajanju 2 tjedna) se pokazala kao najučinkovitija kombinacija. Terapija enrofloksacinom (5 mg/kg p.o. svakih 12 sati u trajanju od 4 tjedna) se preporučuje za izolirane slučajeve bruceloze kod životinja koje nisu uzgojno vrijedne.

Prevenција se temelji na ranom otkrivanju uzročnika i izlučivanju životinja iz uzgoja. Imunoprofilaksa ne postoji (ENGLAND, 2013., von HEIMENDAHL, 2010.).

### 2.5.2.2. Ostale bakterije i rikecije

Bakterije *Ehrlichia canis* i *Anaplasma platys* izolirane su kod pacijenata u klinikama Brazila (CARVALHO i sur., 2008.). U inficiranih kuja, važni klinički znaci su anemija i trombocitopenija. Anemija je najčešći klinički znak infekcije. Navedene mikroorganizme ne može se direktno povezati sa pobačajima jer ih uzrokuje primarno anemija koja može biti različite etiologije.

*Escherichia coli* (*E.coli*) je najčešće izolirana bakterija iz rodnice i maternice kuja koje imaju metritis i piometru. Endotoksini *E.coli* glavni su uzrok pobačaja kod kuja.

*Streptococcus* spp. je skupina bakterija koja je fiziološki prisutna na koži i sluznicama kod pasa i mačaka. Neki mikroorganizmi iz ove skupine su povezani sa pojavljivanjem neonatalne septikemije, pobačaja i placentitisa. Beta-hemolitički streptokok je najznačajniji uzročnik ove skupine, a poznato je da uzrokuje metritis, piometru, placentitis, pobačaj i neonatalnu smrt. Novorođena štenad se zarazi prolazeći kroz porođajni kanal, preko pupčane vrpce, rijetko preko mlijeka iz sisa zahvaćenih mastitisom (AZEVEDO de PAULA ANTUNES i sur., 2016.).

### 2.5.3. Pobačaji parazitarne etiologije

#### 2.5.3.1. Toksoplazmoza

*Toxoplasma gondii* je protozoa koja invadira sve toplokrvne životinje. Ona je obligatni intracelularni parazit, prvenstveno kod mačaka. Mačke su glavni prijenosnici, jer je potpuni razvoj ove protozoe moguć jedino u probavnom traktu mačke. Izlučuje se fecesom koji sadrži oociste sa dva sporozoita, koji predstavljaju glavni izvor infekcije za ostale životinje i ljude. U organizmu ostalih vrsta životinja prisutna je u obliku tahizoita i bradizoita i invadira tkiva reproduktivnog sustava, centralnog živčanog sustava, visceralnih organa i mišića.

Proširena je po cijelom svijetu i najznačajnija je parazitarne zoonoze. Na ljude se prenosi hranom životinjskog podrijetla jer *T. gondii* nakon invazije dugo ostaje u mišićima i tkivima životinja koji nisu primarni domaćin. Prenosi se i kongenitalno, transplantacijom tkiva i organa, transfuzijom i dojenjem. Kongenitalni prijenos je najznačajniji kod žena, ovaca i koza. Dosadašnja istraživanja su dokazala da u slučaju invazije gravidne kuje ovim parazitom može doći do pobačaja 45. do 56. dana gravidnosti. Poznato je da tijekom razvoja u privremenom domaćinu parazit invadira različita tkiva, pa tako i reproduktivne organe ženki. Slijedom

navedenog dolazi do pobačaja, a kasnije i do ostalih reproduktivnih smetnji. Kod pasa isto invadira reproduktivni sustav i postoji mogućnost prijenosa spolnim putem. U istraživanju provedenom na četiri kuje (BRESCIANI I SUR., 1999.) koje su osjemenjene sjemenom koje je sadržavalo tahizoite, utvrđeno je kod dvije kuje da je došlo do resorpcije embrija, a kod potomaka od druge kuje protozoe su pronađene u mozgu. Zaključak provedenih istraživanja je da postoji mogućnost spolnog i kongenitalnog prijenosa. Nadalje, prijenos tahizoita s majke na štenad mlijekom rijetko je moguć u prvim danima života.

Klinički znakovi invazije kod pasa su većinom skriveni, te se bolest teško prepoznaje. Psi često obole, ali se bolest ne manifestira, osim kod mladih imunokompromitiranih životinja ili kod onih koji već imaju infekciju poput štenećaka, lišmanioze, neosporoze i erlihioze. Klinički znakovi su nespecifični i vide se u obliku raznih gastroenteroloških, respiratornih i neuromuskularnih poremećaja. Pojedine životinje imaju ataksiju, proljev, dispneju, fokalne nekroze pluća, jetre i mozga. U slučaju invazije reproduktivnog sustava gravidnih kuja uočava se rana embrionalna smrtnost, pobačaj i rana neonatalna smrt.

Dijagnoza se temelji na anamnezi i kliničkoj slici kojom se moraju isključiti ostale zarazne bolesti. Ako se postavi sumnja na ovu bolest, potrebno je uključiti ostale metode dijagnostike zaraznih i parazitarnih bolesti. Identifikacija *T. gondii* izvodi se izravnim dokazom uzročnika, patohistološkom pretragom, imunohistokemijskom, serološkom i PCR metodom. Serološke dijagnostičke metode su mikroaglutinacija i neizravna imunoflorescencija. Životinje su često pozitivne serološkom pretragom, a nemaju kliničkih znakova bolesti, što u većini slučajeva znači da su dokazana protutijela ostala od prijašnje invazije, stoga je potrebno provesti Sabin – Fieldman test (SF) i ELISA metodu. Životinju je potrebno ponovno testirati nakon 15 - 21 dan da se utvrdi akutna faza invazije ili da se isključi toksoplazmoza. U slučaju pobačaja, na pretragu se šalje placenta i pobačeni plodovi. Patohistološkom pretragom kod pobačenih plodova nalazimo fokalne nekroze jetre i pluća, pulmonalnu kongestiju i ishemiju srčanog mišića. Prisutna je i kongestija velikog i malog mozga. Kod životinja koje su u akutnoj fazi bolesti, hematološkom pretragom nalazimo neregenerativnu anemiju, neutrofiliju, limfocitozu, monocitozu i eozinofiliju. Od biokemijskih parametara najvažniji je nalaz povišene koncentracije alanin aminotransferaze (ALT) i alkalne fosfataze (ALP), koja je povećana uslijed nekrotičnih promjena na jetri. Koncentracija kreatin kinaze (CK) je povišena u slučaju nekroze mišićnog tkiva.

Liječenje se temelji na sprječavanju razmnožavanja uzročnika, a lijek izbora je klindamicin. Klinički znakovi bolesti bi se trebali povući za 24 do 48 sati od početka terapije.

U slučajevima kada je klindamicin nedostupan ili se ne može primijeniti kod određene životinje, koristi se kombinacija sulfonamida i pirimetamina. Prevencija ima veliki značaj kod toksoplazmoze, jer treba spriječiti kontakt životinja sa oocistama. Osobito treba obratiti pozornost na dezinfekcijske i opće higijenske mjere jer imunoprofilaksa nije dostupna (AZEVEDO de PAULA ANTUNES i sur., 2016.).

### **2.5.3.2. Neosporoza**

Neospora je protozoa koja pripada koljenu *Apicomplexa*, razredu *Sporozora*, redu *Eucoccidiida*, porodici *Sarcocystidae*. *Neospora caninum* je obligatni intracelularni parazit od kojeg obolijevaju psi i goveda. U rodu *Neospora* postoje dvije vrste: *N. caninum* koja se izolira iz mozga psa i *N. hughesi* iz mozga i leđne moždine konja. Navedene protozoe ne invadiraju ljude. Psi, kojoti, dingo i sivi vukovi su primarni domaćini i glavni prijenosnici za druge vrste životinja. Bolest je proširena po cijelom svijetu. *N. caninum* ima tri razvoja oblika, od kojih su tahizoiti i bradizoiti prisutni intracelularno u privremenom domaćinu. Tahizoiti su odgovorni za akutnu fazu bolesti, dok su bradizoti u latentnoj fazi. Oni se inkapsuliraju, ostaju u tkivima u obliku cisti i otporni su na želučanu kiselinu. Oociste su invazivni stadij, izlučuju se fecesom kanida i primarni su izvor zaraze za ostale životinje. One se invadiraju putem kontaminirane hrane i vode. Uzrokuje pobačaje kod kuja i kod goveda, na farmama gdje su prisutni psi. Veća je pojavnost pobačaja kod kuja na farmama iz razloga što psi pojedju pobačene fetuse i placentu od goveda koje je prethodno bilo invadirano ovom protozom. Kod pasa neosporidoza uzrokuje neuromuskularne, srčane, dišne i kožne promjene u vidu kardiomiozitisa, pneumonije i dermatitisa. Vertikalni prijenos je moguć kod kuja koje su latentno invadirane, pa prenose uzročnika na plodove. Takva štenad odmah pokazuje znakove bolesti te je kod njih ona najizraženija. Pokazuju znakove paralize stražnjih udova i nekoordinirani su.

Dijagnosticira se na temelju epizootioloških podataka, kliničke slike i dodatnih dijagnostičkih testova. Imunohistokemijska metoda se koristi za identifikaciju tahizoita i cisti unutar tkiva, a materijal za dijagnostiku se uzima biopsijom mišićnog tkiva. Hematološki i biokemijski parametri nisu dovoljni za postavljanje dijagnoze. Dodatno se rade serološki testovi i PCR. Neizravna imunofluorescencija, ELISA i aglutinacijski test za Neosporu (NAT) su serološke metode izbora. U fecesu psa floatacijom se pronalaze oociste.

Liječenje nije u potpunosti učinkovito, a lijekovi koji se koriste su kombinacija klindamicina, sulfonamida i pirimetamina.



Prevenција se temelji na izlučivanju pozitivnih pasa iz uzgoja i u sprječavanju kontakta s pobačenim plodovima, posteljicom i sirovom hranom, pogotovo crijevima. Imunoprofilaksa nije raspoloživa (AZEVEDO de PAULA ANTUNES i sur., 2016.).

## **2.6. Liječenje i prevencija prekida gravidnosti**

Kuje u kojih se dogodio prekid gravidnosti treba klinički pregledati kako bi se procijenilo njihovo zdravstveno stanje, potvrdio pobačaj i eventualno utvrdio uzrok. Kuju treba staviti na tekućinsku terapiju i uzeti uzorke krvi, urina, obriske sluznice vagine i vaginalni iscjedak te poslati na daljnje pretrage. Ako je hemogramu prisutna leukocitoza i ukoliko je rektalna temperatura povišena, treba primijeniti i antibiotsku terapiju. Ultrazvukom i rendgenom treba utvrditi je li došlo do parcijalnog ili potpunog pobačaja, a ako su neki od plodova preostali treba ih pokušati spasiti. Kod potpunog gubitka plodova mora se pristupiti evakuaciji sadržaja iz maternice. Ako kuja nije za uzgoj, može se predložiti ovariohisterektomija ili se može pristupiti konzervativnom liječenju, uz primjenu prostaglandina i ultrazvučno praćenje stanja maternice. Pozornost treba obratiti na količinu i izgled iscjetka. Hematološki i biokemijski parametri trebaju se pratiti redovito zbog mogućnosti komplikacija poput piometre, bubrežnih oboljenja i diseminirane intravaskularne koagulopatije (DIK) koja često prati kronične upale (STOKOL, 2003.).

### 3. ZAKLJUČCI

1. Prekid skotnosti može se dogoditi u bilo kojem stadiju gravidnosti.
2. Rana embrionalna smrtnost s posljedičnom resorpcijom nastupa u prvoj polovici gravidnosti te se odvija bez vanjskih znakova.
3. Uzroci resorpcije embrija su hormonalna neravnoteža, poremećaji placente i endometrija maternice, intoksikacije te infekcije.
4. Pobačaj je izbacivanje jednog ili više plodova koji ne mogu samostalno živjeti i razvijati se u vanjskom svijetu, neovisno jesu li pobačeni živi ili mrtvi.
5. Većina pobačaja je infektivne etiologije, a mogu biti uzrokovani virusima, bakterijama i parazitima
6. Najčešći uzročnici infekcije su pseći herpes virus (CHV-1) i bakterija *Brucella canis*

#### 4. POPIS LITERATURE

1. ANDERSEN, A. C., M. E. SIMPSON (1973): Introduction in *The Ovary and Reproductive Cycle of the Dog (Beagle)*. Los Altos, CA, Geron-X, 11.
2. ARANTES, T. P., W. D. Z. LOPES, R. M. FERREIRA, J. S. P. PIERONI, V. M. R. PINTO, C. A. SAKAMOTO, A. J. COSTA (2009): *Toxoplasma gondii*: Evidence for the transmission by semen in dogs. *Exp. Parasitol.* 123, 190–194.
3. AZEVEDO DE PAULA ANTUNES, J. M., D. ALVES DE CARVALHO FREIRE, I. V. PRISTO DE MEDEIROS OLIVEIRA, G. H. FERREIRA MOURA, L. DE CASTRO DEMONER, H. I. PEREIRA FERREIRA (2016): Infectious Causes of Abortion, Stillbirth and Neonatal Death in Bitches. *Intech.* 3, 56-67.
4. BJURSTROM, L., C. Linde-Forsberg (1992): Long-term study of aerobic bacteria of the genital tract in breeding bitches. *Am. J. Vet. Res.* 53, 665-669.
5. BRESCIANI, K. D., A. J., G. J. TONIOLLO, G. A. SABATINI, F. R. MORAES, A. C. PAULILLO, A. S. FERRAUDO (1999): Experimental toxoplasmosis in pregnant bitches. *Vet. Parasitol.* 86, 143-145.
6. BUONAVOGLIA, C., V. MARTELLA (2007): Canine respiratory viruses. *Vet. Res.* 30, 355– 373.
7. CARMICHAEL, L. E., R. A. SQUIRE, L. KROOK (1965): Clinical and pathologic features of a fatal viral disease of newborn pups. *Am. J. Res.* 26, 803–814.
8. CARVALHO, F. S., A. A. , R. S. CARLOS, G. R. ALBUQUERQUE (2008): Epidemiological and molecular study of *Ehrlichia canis* in dogs in Bahia, Brazil. *Genet. Mol. Res.* 7, 657-662.
9. CONCANNON P. W., S. WHALEY, D. LEIN, R. WISSLER (1983): Canine gestation length: variation related to time of mating and fertile life of sperm. *Am. J. Vet. Res.* 44, 1819-1821.
10. CONCANNON P. W., V. RENDANO (1983): Radiographic diagnosis of canine pregnancy: Onset of fetal skeletal radiopacity in relation to times of breeding, preovulatory luteinizing hormone release and parturition. *Am. J. Vet. Res.* 44, 1506.
11. CONCANNON, P. W. (1986): Canine pregnancy and parturition. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 16, 453–475.
12. CONCANNON, P. W., J. P. McCANN, M. TEMPLE (1989): Biology and endocrinology of ovulation, pregnancy and parturition in the dog. *J. Reprod. Fertil.* 39, 3-25.

13. CONCANNON, P. W., T. TSUTSUI, V. SCILLE (2001): Embryo development, hormonal requirements and maternal responses during canine pregnancy. J. Repr. Fert. Ltd, Cambridge University Press.
14. DA SILVA, R. C., A. V. DA SILVA (2016): Toxoplasmosis in domestic animals. U: Infectious diseases in production and companion animals. (Megid, J., M. G. Ribeiro, A. C. Paes. Ur.). Rio de Janeiro, Roca, pp. 1040–1053.
15. DAHLBOM, M., M. JOHNSON, V. MYLLYS, J. TAPONEN, M. ANDERSSON (2009): Seroprevalence of canine herpesvirus-1 and *Brucella canis* in Finnish breeding kennels with and without reproductive problems. Repr. Dom. Anim. 44, 128–131.
16. DALIMI, A., A. ABDOLI (2013): *Toxoplasma gondii* and male reproduction impairment. A new aspect of toxoplasmosis research. Jundishapur J. Microbiol. 6, e7184.
17. DECARO, N., A. M. ALTAMUR, A. PRATELLI, M. PEPE, A. TINELLI, CASALE, V. MARTELLA, A. TAFARO, M. CAMERO, G. ELIA, M. TEMPESTA, E. JIRILLO, C. BUONAVOGLIA (2002): Evaluation of the innate immune response in pups during canine parvovirus type 1 infection. New Microbiol. 25, 291–298.
18. DECARO, N., L. E. CARMICHAEL, C. BUONA VOGLIA (2012): Viral reproductive pathogens of dogs and cats. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 42, 583–598.
19. DUBEY, J. P. (1993): *Toxoplasma*, *Neospora*, *Sarcocystis* and other tissue cyst-forming coccidia of humans and animals. U: Parasitic Protozoa. (Krier J. P., ur.), Academic press, San Diego, pp. 87.
20. DUBEY, J. P., M. R. LAPPIN (2015): Toxoplasmosis and neosporosis. U: Infectious diseases of dogs and cats. (Green, E. D. ur.), Rio de Janeiro, Guanabara Koogan. pp. 842–864.
21. ENGLAND, G. C. W. (1992): Ultrasound evaluation of pregnancy and spontaneous embryonic resorption in the bitch. J. Small. Anim. Pract. 33, 430–436.
22. ENGLAND, G. C. W. (1992): Ultrasound evaluation of pregnancy and spontaneous embryonic resorption in the bitch. J. Small Anim. Pract. 33, 430–436.
23. ENGLAND, G. C. W. (2013): Prepregnancy and lactation. Prepregnancy diagnosis. Abnormal pregnancy. U: Dog Breeding, whelping and puppy care. (England, G. C. W. ur.). WB, West Sussex, UK, pp. 120-137, 223-232.
24. ENGLAND, G. C. W., J. P. VERSTEGEN (1996): Prediction of parturition in the bitch using semi-quantitative ELISA measurement of plasma progesterone concentration. Vet. Rec. 139, 496–497.

25. EVERMANN, J. F., E. C. LEDBETTER, R. K. MAES (2011): Canine reproductive, respiratory, and ocular diseases due to canine herpesvirus. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 41, 1097–1120.
26. FORSBERG, C. L., A. DAVIDSON (2010): Pregnancy diagnosis, normal pregnancy and parturition in the bitch. *Clinical approach to abnormal pregnancy*. U: *Canine and Feline Reproduction and Neonatology*. (England, G. C. W., A. von Heimendhal, ur.). BSAVA, Cambridge, UK, pp. 89-98, 115-121.
27. FREIRE, D. A. C. (2016): Abortion and fetal death in bitches with infectious anemia (Dissertation). Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Brazil. 49.
28. GIVENS, M. D., M. S. D. MARLEY (2008): Infectious causes of embryonic and fetal mortality. *Theriogenology*. 70, 270–285.
29. GRACIN, K., M. LOJKIĆ, V. STEVANOVIĆ (2017): Quick prepartal hormonal overturn in young primiparous Labrador retriever bitches: from high level of serum progesterone today to the healthy litter tomorrow. *Proceedings of XX<sup>th</sup> EVSSAR Congress: Reproduction and Pediatrics in Dogs, Cats and Small Companion Animals*. Vienna, Austria, pp. 120-120.
30. GRAHAM, E. M., D. J. TAYLOR (2012): Bacterial reproductive pathogens of cats and dogs. *Vet. Clin. Small Anim.* 42, 561–582.
31. GREENE, C. E. (2015): Infecção pelo Herpes-vírus Canine herpesvirus infection. U: *Infectious diseases in dogs and cats*. (Greene, C. E., Ur.), ELSEVIER, São Paulo, Roca, pp. 50–56.
32. GREENE, C. E., CARMICHAEL, L. E. (2006): Canine herpesvirus infection. U: *Greene, C. E. (3<sup>rd</sup> Ed.): Infectious Diseases of the Dog and Cat*. MO: Elsevier, St. Louis, pp. 47-53.
33. GREENE, C. E., N. DECARO (2015): Enterite viral canina U: *Infectious diseases in dogs and cats*. (Greene, C. E., ur.), ELSEVIER, São Paulo, Roca, pp. 69–79.
34. GUNZEL APEL, A. R. (2003): Noninfectious causes of pregnancy loss/ abnormal pregnancy in the bitch. U: *Pathology of canine and feline reproduction, physiology and pathology of the neonate* (Feldman, E. C., R.W. Nelson). ELSEVIER, Hannover, Germany, 2, 17.1-17.11.
35. GYURANECZ, M., L. SZEREDI, Z. RÓNAI, B. DÉNES, L. DENCISO, A. DÁN, N. PÁLMAI, Z. HAUSER, E. LAMI, L. MAKRAI, K. ERDÉLYI, S. JÁNOSI (2011): Detection of *Brucella canis*-induced reproductive diseases in a kennel. *J. Vet. Diagn. Invest.* 23, 143-147.

36. HASHIMOTO, A., K. HIRAI, T. YAMAGUCHI, Y. FUJIMOTO (1982): Experimental transplacental infection of pregnant dogs with canine herpesvirus. *Am. J. Vet. Res.* 43, 844–850.
37. HASHIMOTO, A., K. HIRAI, Y. SUZUKI, Y. FUJIMOTO (1983): Experimental transplacental transmission of canine herpesvirus in pregnant bitches during the second trimester of gestation. *Am. J. Vet. Res.* 44, 610–614.
38. HILL, D. E., J. P. DUBEY (2002): *Toxoplasma gondii*: Transmission, diagnosis and prevention. *Clin. Microbiol. Inf.* 8, 634–640.
39. HOFFMANN, B., F. BUSGES, E. ENGEL, M. P. KOWALEWSKI, P. PAPA (2004): Regulation of corpus luteum-function in the bitch. *Reprod. Domest. Anim.* 39, 232–40.
40. JAUNIAUX, E., G. J. BURTON (2005): Pathophysiology of histological changes in early pregnancy loss. *Placenta.* 26, 114–23.
41. JOHNSTON S., M. ROOT-KUSTRITZ, P. OLSON (2001): Canine pregnancy. U: Johnston S, Root-Kustritz M, Olson P. (ur.): *Canine and feline theriogenology*. Philadelphia: WB Saunders, pp. 66–104.
42. KLONISCH, T., S. HOMBACH-KLONISCH, C. FROEHLICH, J. KAUFFOLD, K. STEGER, B. G. STEINETZ (1999): Canine preprorelaxin: nucleic acid sequence and localization within the canine placenta. *Biol. Reprod.* 60, 551–557.
43. KOCH, M. O. (2014): Isolamento *In vitro* isolation of *Neospora caninum* and *Toxoplasma gondii* in semen of naturally infected dogs. Dissertation. Universidade Federal do Paraná. 25-31.
44. KRAKOWKA, S., E. A. HOOVER, A. KOESTNER, K. KETRING (1977): Experimental and naturally occurring transplacental transmission of canine distemper virus. *Am. J. Vet. Res.* 38, 919–922.
45. LACHERETZ, A., S. COGNARDE (1998): Pide ´miologie et diagnostic se ´rologique de l'herpe `svirose canine. *Rev. Med. Vet.* 149, 853–6.
46. LOJKIĆ, M. (2016): Oogeneza, folikulogeneza, oplodnja i rani embrionalni razvoj. [http://www.vef.unizg.hr/doc-sec/porodnistvo/lojkic\\_m-folikulogeneza\\_i\\_oogeneza.pdf](http://www.vef.unizg.hr/doc-sec/porodnistvo/lojkic_m-folikulogeneza_i_oogeneza.pdf) (Pristup: 25.05.2018.)
47. MANTEUFEL, J., U. TRUYEN (2008): Animal bocaviruses. *Intervirolog.* 51, 328– 334.
48. MEGID, J., T. D. SOUZA (2016): Herpes vírus Canine herpesvirus. U: *Infectious diseases in companion animals*. (Megid J., M. G. Ribero, A. C., ur.), ISCAID, Sao Paulo, Roca, pp. 700-707.7

49. MIYOSHI, M., Y. ISHII, M. TAKIGUCHI, A. TAKADA, J. YASUDA, A. HASHIMOTO, K. OKAZAKI, H. KIDA (1999): Detection of canine herpesvirus DNA in the ganglionic neurons and the lymph node lymphocytes of latently infected dogs. *J. Vet. Med. Sci.* 61, 375-379.
50. MONTEIRO, F. L., J. F. CARGNELUTTI, M. MARTINS, D. ANZILIERO, M. M. M. ERHARDT, R. WEIBLEN, E. F. FLORES (2016): Detection of respiratory viruses in shelter dogs maintained under varying environmental conditions. *Braz. J. Microbiol.*
51. OKKENS, A. C, M. M. BEVERS, S. J. DIELEMAN, A. H. WILLEMSE (1990): Evidence for prolactin as the main luteotrophic factor in the cyclic dog. *Vet. Quart.* 12, 193–201.
52. POSTE, G., N. KING (1971): Isolation of a herpesvirus from the canine genital tract: association with infertility, abortion and stillbirths. *Vet. Rec.* 88, 229–233.
53. READING, M. J., H. J. FIELD (1998): A serological study of canine herpes virus-1 infection in the English dog population. *Arch. Virol.* 143, 1477–88.
54. RENDANO, V. T. (1983): Radiographic evaluation of fetal development in the bitch and fetal death in the bitch and queen. U: Kirk RW (ur): *Current Veterinary Therapy VIII*. Philadelphia, WB Saunders, p 947.
55. RIJSEWIJK, F. A. M., E. J. LUITEN, F. J. DAUS, R. W. VAN DER HEIJDEN, J. T. VAN OIRSCHOT (1999): Prevalence of antibodies against canine herpesvirus 1 in dogs in The Netherlands in 1997–1998. *Vet. Microbiol.* 65, 1–7.
56. RONSSE, V., J. VERSTEGEN, E. THIRY, K. ONCLIN, C. AEBERLÉ, S. BRUNET, H. POULET (2004): Canine herpesvirus-1 (CHV-1): Clinical, serological and virological patterns in breeding colonies. *Theriogenology.* 64, 61–74.
57. RONSSE, V., J. VERSTEGEN, K. ONCLIN, A. L. GUIOT, C. AEBERLE, H. J. NAUWYNCK (2002): Seroprevalence of canine herpesvirus-1 in the Belgian dog population in 1997–1998. *Repr. Dom. Anim.* 37, 299–304.
58. SCHAFER-SOMI, S., O. A. AKSOY, H. B. BECERIKLISOY, A. EINSPANIER, H. O. HOPPEN, S. ASLAN (2007): Repeated induction of abortion in bitches and the effect on plasma concentrations of relaxin, progesterone and estradiol-17beta. *Theriogenology.* 68, 889–895.
59. ŠEHIĆ, M., D. STANIN, V. BUTKOVIĆ (2006): Ultrasonografija abdomena i toraksa psa i mačke. *Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu*, 155-164.
60. STOKOL, T. (2003): Plasma D-dimer for the diagnosis of thromboembolic disorders in dogs. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 33, 1419–1435.

61. WATTS, J. R., P. J. WRIGHT (1995): Investigating uterine disease in the bitch: uterine cannulation for cytology, microbiology and hystero-scopy. *J. Small. Anim. Pract.* 36, 201–206.
62. WATTS, J. R., P. J. WRIGHT, C. S. LEE, K. G. WHITHEAR (1997): New techniques using transcervical uterine cannulation for the diagnosis of uterine disorders in bitches. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 51, 283-293.
63. WILMUT, I., D. I. SALES, C. J. ASHWORTH (1986): Maternal and embryonic factors associated with prenatal loss in mammals. *J. Reprod. Fertil.* 76, 851–864.
64. YANG, Y., G. CHO (2007): Factors concerning early embryonic death in Thoroughbred mares in South Korea. *J. Vet. Med. Sci.* 69,787–792.
65. ROBERTS, S. J. (1986): *Veterinary Obstetrics and Genital Diseases.* (Roberts S. J. Ur.). Woodstock, pp 44- 49.
66. ARTHUR, G. H, D. E. NOAKES, H. PEARSON, T. J. PARKINSON (2001): *Veterinary Reproduction and Obstetrics.* (Noakes, D., T. J. Parkinson, G. C. England Ur.), SAUNDERS. London. UK. pp 137.
67. ONCLIN, K., J. P. VERSTEGEN, P. W. CONCANNON (2000): Time related changes in canine luteal regulation: In vivo effects of LH on progesterone and prolactin during pregnancy. *J. Reprod. Fertil.* 118, 417-424.



## 5. SAŽETAK

Gravidnost kuje traje između 62 i 64 dana, računajući od dana ovulacije. Prekid skotnosti može se dogoditi u bilo kojem stadiju gravidnosti. Rana embrionalna smrtnost s posljedičnom resorpcijom nastupa u prvoj polovici gravidnosti te se odvija bez vanjskih znakova. Vlasnici životinja često ne znaju da su one bile gravidne, a veterinari ne mogu biti sigurni kada je resorpcija nastupila. Za razliku od resorpcije, pobačaj je izbacivanje jednog ili više plodova koji ne mogu samostalno živjeti i razvijati se u vanjskom svijetu, neovisno jesu li pobačeni živi ili mrtvi. Većina pobačaja je infektivne etiologije, a mogu biti uzrokovani virusima, bakterijama i parazitima. Do pobačaja dolazi zbog izravnog učinka na fetus, pa smrt fetusa nastupi radi viremije, bakterijemije, septikemije ili toksemije, ili pak indirektno kao posljedica placentitisa. Najznačajniji virusni uzročnici pobačaja kod kuja su herpes virus tipa 1 i pseći parvovirus tipa 1. Herpesvirusna infekcija se očituje promjenama u dišnom sustavu, uginućem novorođene štenadi i pobačajem, dok kod parvovirusne infekcije glavno obilježje je imunosupresija. Uz virusne uzročnike značajna je i *Brucella canis* od bakterijskih i *Toksoplasma gondii* te *Neospora caninum* od parazitarnih. Pobačaj je često teško dijagnosticirati jer kuja rijetko pokazuje jasne kliničke znakove. Postavljanje dijagnoze prekida gravidnosti uključuje potpunu anamnezu, detaljan klinički pregled i korištenje specifičnih metoda dijagnostike, ovisno o sumnji na uzrok.

**Ključne riječi:** kuja, gravidnost, pobačaj, embrionalna smrtnost, herpesvirus,

## 6. SUMMARY

### Abortion in bitches

Pregnancy in the bitch normally ranges from 62 and 64 days, counting from the day of ovulation. Pregnancy loss may occur at any stage of pregnancy. Early embryonic death with resorption occurs in the first half of pregnancy, without clinical signs. Dog owners often do not know that the bitch is pregnant, and veterinarians cannot be sure when resorption occurred. Unlike resorption, abortion is delivery of one or more fetuses that cannot survive outside the uterus, whether they are alive or dead at the time of delivery. Infectious agents are the most common causes of canine abortion. Fetal losses are due to direct effect on the fetus, as in fetal death by either viremia, bacteriemia, septicemia or toxemia, or indirect effect on fetal development following placental infection. The most significant viral causes of abortion are herpes virus type 1 and canine parvovirus type 1. Canine herpesvirus causes mild upper respiratory infection, death of newborn pups and abortion, while parvovirus causes immunosuppression. In addition to viral infections, the most common bacterial cause of abortion is *Brucella canis*. *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum* are the main parasitic causes. Abortion is often difficult to diagnose as the bitch rarely show well defined clinical signs. Diagnosis of abortion includes obtaining a complete history, performing a detailed clinical examination, and the use of specific diagnostic methods, depending on the suspected cause.

Keywords: bitch, pregnancy, abortion, embryonic loss, herpes virus

## **7. ŽIVOTOPIS**

Rođena sam 19. ožujka 1992. godine u Šibeniku, Republika Hrvatska. Osnovnu školu sam pohađala u Šibeniku, po čijem sam završetku upisala Medicinsko-kemijsku školu, smijer farmaceutski tehničar. Istu sam završila 2010. godine kada upisujem Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Stručnu praksu sam odradila u sklopu Erasmus + programa, u Tierarztpraxis Heinrich u Kandernu, Savezna Republika Njemačka.