

# Primjena hormonskih preparata u liječenju i kontroli reprodukcije kuja - nove spoznaje

---

Ševerdija, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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:178:004101>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-24**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

VETERINARSKI FAKULTET

**Ana Ševerdija**

**Primjena hormonskih preparata u liječenju i kontroli reprodukcije kuja  
- nove spoznaje**

Diplomski rad

Zagreb, 2021.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

VETERINARSKI FAKULTET

KLINIKA ZA PORODNIŠTVO I REPRODUKCIJU

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za porodništvo i reprodukciju Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod stručnim vodstvom mentora izv. prof. dr. sc. Silvija Vince i doc. dr. sc. Branimire Špoljarić.

Klinika za porodništvo i reprodukciju

Predstojnik: prof. dr. sc. Marko Samardžija

Mentori rada:

izv. prof. dr. sc. Silvijo Vince

doc. dr. sc. Branimira Špoljarić

Članovi Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. izv. prof. dr. sc. Ivan Folnožić
2. doc. dr. sc. Branimira Špoljarić
3. izv. prof. dr. sc. Silvijo Vince
4. prof. dr. sc. Goran Bačić (zamjena)

## ZAHVALA

Prvo i najveće hvala mojim roditeljima, sestri, Mici i Felixu, svakom na njegovom načinu poticanja i neodustajanju kroz ovih kratkih 8 godina!

Hvala najboljoj ekipi porodiljaca, profesorima, asistentima, bolničarima i volonterima, na prilici za volontiranje, operacijama, dežurstvima i svom trudu da nas nauče i nasmiju.

Jedna velika pseća zahvala ide Piji, koja je sigurno naučila za svaki ispit bolje od nas jer je sve slušala po duplo, i njenoj vlasnici Nei za sve ove godine koje su nam brzo i zabavno prošle.

Hvala i uvijek veseloj ekipi veterinarske ambulante More.

Hvala mojoj mentorici doc.dr.sc. Branimiri Špoljarić, na pomoći pri izboru teme rada i njenoj izradi, svim smjernicama i idejama.

Na kraju, ako naiđete na kakve greške u ovom radu, a moglo bi ih biti, one su vjerojatno krivica mog mentora koji me trebao naučiti bolje. Šalu na stranu, posebno hvala najdražem profesoru i mentoru izv.prof.dr.sc. Silviju Vince. Hvala na prvom operiranju, najviše na lekcijama o pravilnom oblačenju rukavica, i ponekoj rijetkoj, ali vrijednoj pohvali.

## **POPIS KORIŠTENIH KRATICA**

CMA- klormadinon acetat

CNS- centralni živčani sustav

DMA- delmadinon acetat

eCG hormon- korionski gonadotropni hormon kobilica

FSH- folikulostimulirajući hormon

GnRH- gonadotropin otpušajući hormon

hCG- humani korionski gonadotropin

hMG- humani menopauzalni gonadotropin

LH- luteinizirajući hormon

PGE- prostaglandin tipa E

PGF $2\alpha$ - prostaglandin F $2\alpha$

PGS- proligeston

PMSG- serumski gonadotropin ždrebnih kobilica

MA- megestrol acetat

MIB- miboleron

MPA- medroksiprogesteron acetat

# Sadržaj

1. UVOD .....	1
2. PREGLED DOSADAŠNJIH SPOZNAJA .....	3
<b>2.1. Fiziologija spolnog ciklusa kuja</b> .....	3
2.1.2. Proestrus .....	4
2.1.3. Estrus .....	5
2.1.4. Diestrus .....	7
2.1.1. Anestrus.....	9
<b>2.2. Fiziologija gravidnosti kuja</b> .....	9
<b>2.3. Kontrola reprodukcije kuja</b> .....	11
2.3.1. Indukcija i sinkronizacija estrusa .....	11
2.3.2. Manipulacija estrusa - kontracepcija.....	12
2.3.3. Indukcija pobačaja.....	12
2.3.4. Liječenje neplodnosti .....	13
<b>2.4. Hormoni</b> .....	14
2.4.1. GnRH analozi .....	14
2.4.2. Prostaglandini.....	16
2.4.3. Progestini.....	19
2.4.4. Antiprogesteroni.....	20
2.4.5. Dopaminski agonisti.....	22
2.4.6. Gonadotropini.....	24
2.4.7. Androgeni.....	26
<b>2.5. Ostali farmakološki pripravci</b> .....	27
2.5.1. Sensiblex - denaverin hidroklorid .....	27
2.5.2. Laktogeni lijekovi .....	27
3. RASPRAVA .....	29
<b>3.1. GnRH analozi</b> .....	29
<b>3.2. Prostaglandini</b> .....	32
<b>3.3. Progestini</b> .....	35
<b>3.4. Antiprogesteroni (Aglepriston)</b> .....	37
<b>3.5. Dopaminski agonisti</b> .....	38
4. ZAKLJUČCI .....	40
5. LITERATURA.....	41

6. SAŽETAK.....	52
7. SUMMARY.....	53
8. ŽIVOTOPIS.....	54

## 1. UVOD

U posljednjih desetak godina postignut je značajni napredak u terapijskim mogućnostima vezanim uz reprodukciju kuja. Zbog prekida proizvodnje nekih starijih proizvoda pokazala se potreba za novijim lijekovima s manje nuspojave i poboljšanom učinkovitosti. Mnogi hormoni koji su se prije koristili u reprodukciji su ili zabranjeni (estrogen u Europskoj Uniji) ili nedostupni (gonadotropni hormoni). Iako je korištenje estrogena prvotno zabranjeno zbog stvaranja rezidua u mlijeku i mesu domaćih životinja, u kućnih ljubimaca upotreba ovih hormona pokazala se opasna zbog supresije koštane srži, trombocitopenije, aplastične anemije, alopecija, cista na jajnicima, cistične hiperplazije endometrija, neoplazija mliječnih žlijezda, piometre, neplodnosti itd. Ostali steroidni hormoni poput progesterona i sintetskih progestina iako nisu zabranjeni za upotrebu u kuja, rijetko se koriste zbog svojih štetnih učinaka kao npr. nastanka cistične hiperplazije endometrija, supresije nadbubrežne žlijezde, dijabetesa melitusa i razvoja mliječne žlijezde. Neki hormoni postaju sve teže dostupni na tržištu poput eCG hormona (ekstrahipofizarni hormon – korionski gonadotropni hormon kobila). Budući da se eCG dobiva od gravidnih kobila, nekoliko je organizacija za zaštitu životinja izrazilo zabrinutost zbog držanja i stanja gravidnih kobila. Kod nekih kobila uzrokuje se i pobačaj za što veću proizvodnju ovog hormona što dovodi do problema dobrobiti konja. Neki drugi proizvodi se zbog smanjene korištenosti rijetko registriraju u pojedinim zemljama te zbog toga nisu dostupni. Upravo zbog prestanka proizvodnje starijih farmakoloških proizvoda i ograničene dostupnosti novijih lijekova smanjile su se terapijske mogućnosti nekih područja u kontroli reprodukcije poput kontracepcije.

Noviji lijekovi poput dopaminskih agonista, GnRH agonista i antagonista progesterona proširili su terapijske mogućnosti. Poboljšali su liječenje nekih bolesti koje su prethodno mogle biti riješene jedino kirurškom intervencijom poput piometre kuja. To je posljedica toga što su znanstvenici ubrzo novije lijekove počeli koristiti i za neka druga stanja od onih za koja su prvotno bili namijenjeni. Prednosti takvih lijekova su i izrazito rijetke nuspojave. Navedeni su pojedini slučajevi za GnRH agoniste poput cista na jajnicima, perzistentnog estrusa, laktacije i promjena u ponašanju životinje. Vađenjem implantata u većini slučajeva problemi su uspješno riješeni. Razvojem znanosti i neki ostali lijekovi koji ne spadaju u skupinu hormonskih lijekova, počeli su se koristiti u reprodukciji kuja poput dopaminskih agonista koji smanjuju izlučivanje prolaktina te se koriste kod lažne gravidnosti



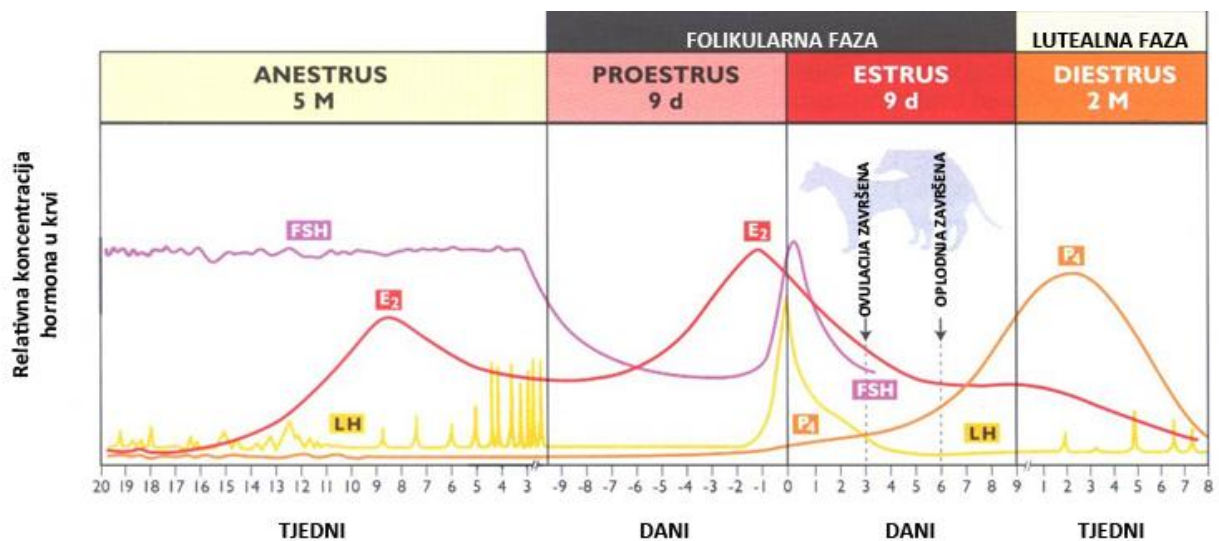
i u protokolima izazivanja pobačaja, ali i dopaminskih antagonista (antiemetici) koji pak pojačavaju izlučivanje prolaktina pa se koriste kod agalakticije i hipogalakticije kuja.

Novije spoznaje u liječenju i kontroli reprodukcije kuja koje će biti prikazane u ovom diplomskom radu pomoći će u rješavanju sve češćih zahtijeva vlasnika pasa. Za razliku od prije 10 do 20 godina povećana popularnost čistokrvnih pasmina pasa te zbog financijskih, ali i sentimentalnih razloga ovaj dio veterinarske medicine postaje sve popularniji i traženiji.

## 2. PREGLED DOSADAŠNJIH SPOZNAJA

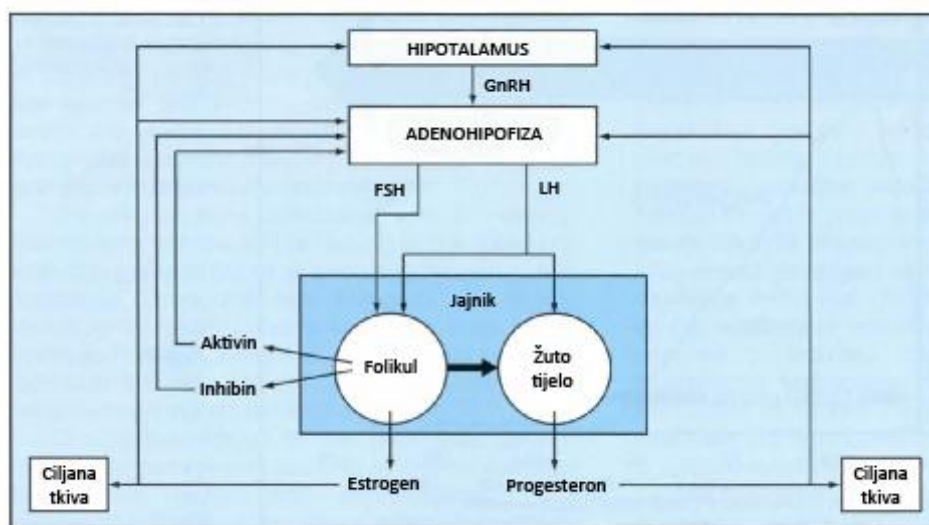
### 2.1. Fiziologija spolnog ciklusa kuja

Kuje su nesezonalne monoestrične životinje, što znači da se tjeraju jednom ili dva puta godišnje te se ovulacija može javiti u bilo kojem dijelu godine. Spolni ciklus kuja ili interestrusni interval uključuje proestrus, estrus, diestrus ili lutealnu fazu i obavezno anestrusno razdoblje. To je vrijeme od početka jednog do početka sljedećeg proestrusa (KUTZLER, 2007.), može trajati od 5 do 12 mjeseci ovisno o pasmini te se zavisno od kuje do kuje ciklički ponavljati u pravilnim ili različitim razmacima (CONCANNON, 2011.). Prosječno trajanje interestrusnog intervala kod većine pasa je oko 7 mjeseci (ENGLAND, 2010.), ali postoje i iznimke kao npr. Basenji pasmina kod kojih uvijek traje 12 mjeseci (FULLER, 1956.) i njemački ovčar kod kojeg često traje 4 do 5 mjeseci.



Slika 1. Shematski prikaz hormonalnih promjena u reproduktivnom ciklusu kuja (izvor: modificirano iz JOHNSTON i sur., 2001.)

Spolni ciklus pod kontrolom je regulacijskog mehanizma između CNS-a (centralnog živčanog sustava), hipotalamusa, hipofize i reproduktivnih organa. Hipotalamus luči neurohormone GnRH (gonadotropni otpuštajući hormoni), koji hipofiznim portalnim sistemom dolaze u adenohipofizu koju stimuliraju na oslobađanje gonadotropina FSH (folikulostimulirajući hormon) i LH (luteinizirajući hormon). Oni djeluju na jajnike tijekom njihovog folikularnog razvoja, ovulacije i lutealne faze na način da potiču folikule ili žuto tijelo na lučenje estrogena ili progesterona, ovisno o trenutnoj fazi ciklusa (ENGLAND, 2010.).



Slika 2. Shematski prikaz osi hipotalamus-hipofiza-jajnici (izvor: ENGLAND, 2010.)

### 2.1.2. Proestrus

Proestrus je početna faza spolnog ciklusa koja je karakterizirana izrazitim povećanjem aktivnosti reproduktivnog sustava. Posredstvom gonadotropnih hormona FSH i LH na jajnicima dolazi do sazrijevanja folikula, njih oko 2-8 po jajniku, iz čijih se granulosa stanica luče estrogeni. Estrogeni su steroidni hormoni odgovorni za pojavu vanjskih znakova to jest početka “tjeranja”, na način da povećavaju aktivnost žljezdanog epitela, potiču vaskularizaciju i edem reproduktivnog sustava. Posljedično tome stidnica postaje edematozna i hiperemična, a nabori vagine edematozni i brojniji (ENGLAND, 2010.). Unutar maternice krv i plazma stanice procesom dijapedeze prolaze kroz kapilare mukoze u

lumen. To se očituje jednim od prvih znakova tjeranja, pojavom serosangvinoznog iscjetka koji se sastoji od intaktnih i liziranih eritrocita i njihovog hemoglobina (CONCANNON, 2011.). Javljaju se i promjene u ponašanju, kuje postaju atraktivnije muškim psima, ali im ne dozvoljavaju parenje, pojačano obilježavaju teritorij uriniranjem te su sklone lutanju (ENGLAND, 2010.).

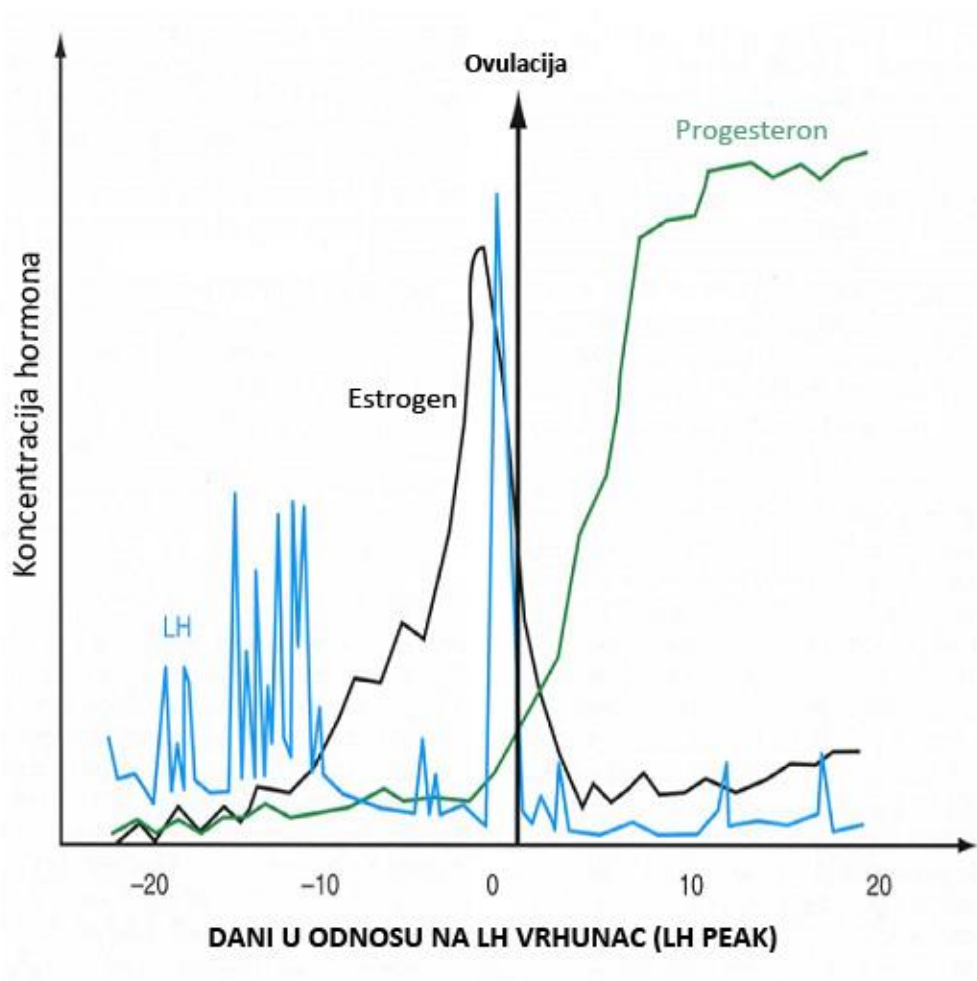
Prosječno trajanje proestrusa je 9 dana (1-27) (CONCANNON, 2011.), a ako se pri računanju koristimo LH najvišim pikom (preovulatornim LH valom) kao referentnom točkom (nulti dan), može se javiti bilo kada od -25. do -3. dana (HOWARD i WIEBE, 2009.). Završava kada kuje krenu prihvaćati mužjake, što je obično oko pola do 3 dana nakon vrhunca razine estrogena, to jest danom u kojem se javlja preovulatorni LH val i započinje estrus (CONCANNON, 2011.).

### 2.1.3. Estrus

Estrus je druga faza spolnog ciklusa koja slijedi nakon proestrusa i zajedno s njim predstavlja "tjeranje". U ovoj fazi kuja postaje spremna za parenje i prihvaća mužjake. Edem stidnice postepeno se smanjuje, a iscjedak je manje sangvinozan i oskudniji (NOAKES i sur., 2019.). U vremenu između preovulatornog LH vala i ovulacije folikuli dostignu svoju maksimalnu veličinu. Nekoliko sati ili tijekom preovulatornog LH vala (ENGLAND, 2010.) počinje rasti koncentracija progesterona u krvnoj plazmi iznad bazalne razine ( $>1$  ng/ml), što potvrđuje postojanje preovulatorne luteinizacije zrelih folikula 60 do 70 sati prije ovulacije. Estrogen čija koncentracija intenzivno raste tijekom proestrusa, doseže svoju maksimalnu koncentraciju oko 1 dan prije LH preovulatornog vala (NOAKES i sur., 2019.), a zatim krene opadati. Pad razine estrogena i porast razine progesterona stimuliraju LH preovulatorni val i početak estrusa te su odgovorni za promjene u seksualnom ponašanju kuja (ENGLAND, 2010.).

Ovulacija nastupa spontano 48 do 60 sati nakon preovulatornog LH vala (CONCANNON, 2011.), a prema WIEBE i HOWARDU (2009.) 38 do 58 sati nakon LH vala. Smatra se da je povećanje razine folikularnog progesterona koja iznosi oko 4-10 ng/ml, kritični faktor za nastanak ovulacije. Razina progesterona nastavlja rasti i na kraju estrusa je na 10-25 ng/ml (ENGLAND, 2010.). Doseže svoj vrh oko 25. dana od ovulacije, a nakon toga pada i ostaje ispod 1,5 ng/ml do 70. dana. Zajedno s nastankom preovulatornog LH vala, raste i koncentracija FSH koja je isto tako najviša na početku estrusa te zatim postepeno opada kao i LH, ali sporijim tijekom (NOAKES i sur., 2019.), pod utjecajem negativne

povratne sprege estrogena i inhibina. Preovulatorni LH val mijenja proizvodnju steroida u granuloza stanicama iz estrogena u progesteron i pomaže pretvorbu folikula u žuto tijelo. Granuloza stanice se hipertrofijom pretvaraju u velike lutealne stanice, a teka stanice proliferacijom u male lutealne stanice (ENGLAND, 2010.). Prosječno trajanje estrusa je 9 dana (4-24), to jest može se javiti bilo kada od -3 do +6 dana ako koristimo preovulatorni LH val kao referentnu točku (HOWARD I WIEBE, 2009.).

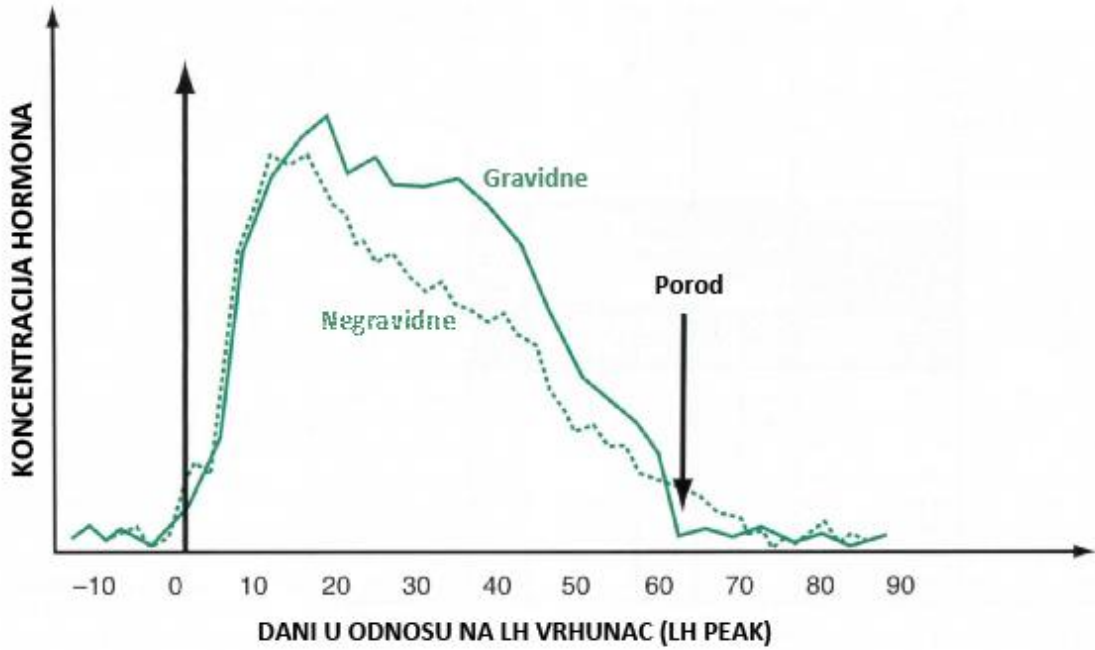


Slika 3. Preovulatorne promjene u serumskim koncentracijama estrogena, LH i progesterona (izvor: ENGLAND, 2010.)

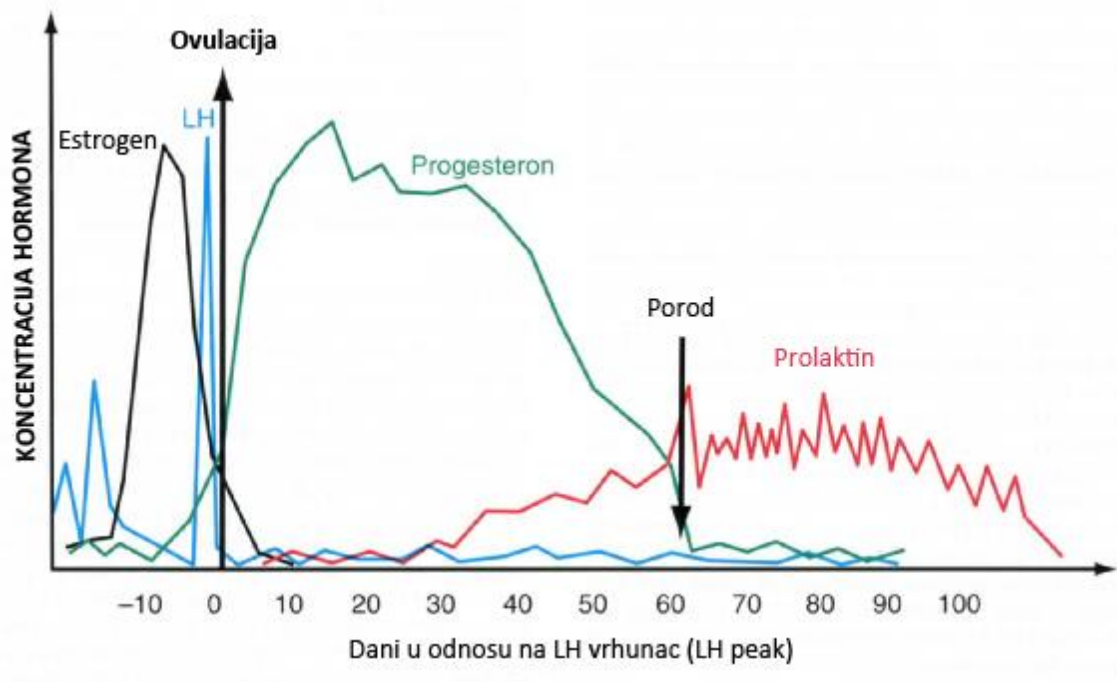
#### 2.1.4. Diestrus

Nakon proestrusa i estrusa slijedi duga lutealna faza ili diestrus, neovisno o tome je li kuja ostala gravidna ili nije (ENGLAND, 2010.). Započinje naglim promjenama u ponašanju kuje to jest nedopuštanjem parenja (CONCANNON, 2011.; NOAKES i sur., 2019.), a edem stidnice postepeno opada i gubi se iscjedak. Folikul koji je puknuo tijekom ovulacije ubrzo formira žuto tijelo koje luči progesteron, a ono ima ulogu u pripremi i održavanju graviditeta (ENGLAND, 2010.). Progesteron je najviši u cijelom ciklusu 2.-4. tjedna diestrusa i od tada naglo opada. Estrogen također opada kroz cijelu lutealnu fazu (CONCANNON, 2011.). Kod gravidnih kuja diestrus prosječno traje oko 63 dana, a kod negravidnih oko 66 dana (ENGLAND, 2010.). Završava kada razina progesterona padne ispod 1 ili 2 ng/ml i više ne raste i kada dođe do regresije žutog tijela (CONCANNON, 2011.; NOAKES i sur., 2019.).

Prolaktin je hormon koji je potreban za održavanje funkcije žutog tijela i negativnom povratnom spregom je u korelaciji s progesteronom od oko 25. dana nakon ovulacije. Njegova koncentracija raste bez obzira da li je životinja gravidna, ali se tijekom graviditeta izlučuje u većem intenzitetu (NOAKES i sur., 2019.). Kod nekih negravidnih kuja razina prolaktina visoka je kao i kod gravidnih te se kod njih pod njegovim utjecajem mogu javiti fizičke i psihičke značajke karakteristične za stanje koje se naziva pseudograviditet (ENGLAND, 2010.). U njemu dolazi do razvitka mliječnih žlijezda, laktogeneze, laktopezije te ponekad i laktacije, u kombinaciji s promjenama u ponašanju tipičnim za predporodajno razdoblje (obrambeno ponašanje, nervoza, agresivnost, smanjeni apetit) (CONCANNON, 2011.; ENGLAND, 2010.). Prije se vjerovalo da je za nastanak pseudograviditeta odgovoran progesteron, ali se brojnim novijim studijama utvrdilo da je razina progesterona jednaka kod kuja sa i bez znakova pseudograviditeta te da je stoga najvjerojatnije samo prolaktin taj koji izaziva njegov nastanak (NOAKES i sur., 2019.).



Slika 4. Koncentracija progesterona u plazmi tijekom lutealne faze kod gravidnih i negravidnih kuja (izvor: ENGLAND, 2010.)



Slika 5. Endokrinološke promjene tijekom graviditeta i laktacije kuja (izvor: ENGLAND, 2010.)

### 2.1.1. Anestrus

Anestrus je razdoblje spolne neaktivnosti u kojem reproduktivni trakt uglavnom miruje. Folikularni razvoj je minimalan, a žuta tijela iako ih je moguće identificirati kao smeđe i žute točke regresirana su i nefunkcionalna (NOAKES i sur., 2019.). Obavezno se javlja nakon svake lutealne faze ili diestrusa, a traje od kraja diestrusa (ENGLAND, 2010.) nakon što razina progesterona padne ispod 1-2 ng/ml (CONCANNON, 2011.), do ulaska životinje u sljedeći proestrus. To je obično duljina od minimalno 7 tjedana, a prosječno 18 do 20 tjedana (ENGLAND, 2010.). Kao najkraći i najduži vremenski raspon navedeni su od 2 do 10 mjeseci (NOAKES i sur., 2019.). Tijekom ove faze vanjski i unutarnji spolni organi, uključujući i mliječne žlijezde, su u svojoj najmanjoj veličini, to jest životinja ne pokazuje nikakve karakteristične fizičke promjene ili promjene u ponašanju. Ako je posljednji ciklus bio ciklus graviditeta početak anestrusa obuhvaćen je laktacijom te se na taj način produljuje njeno trajanje nakon poroda, tako da kuja neće ući u sljedeći proestrus dok je u laktaciji (ENGLAND, 2010.).

Tijekom anestrusa većina hormona u svojim je bazalnim koncentracijama (ENGLAND, 2010.), ali prelaskom iz ranog u kasni anestrus sve je veći broj GnRH impulsa iz hipotalamusa koji su sve većih amplituda (TANI i sur., 1996.). Povećava se osjetljivost hipofize na GnRH (VAN HAAFTEN i sur., 1994.) te se posljedično povećava aktivnost jajnika kao odgovor na djelovanje LH i FSH iz hipofize (JEFFCOATE, 1993.). Estrogen značajno poraste 10-20 dana prije početka sljedećeg proestrusa (ENGLAND, 2010.), progesteron ostaje ispod 1 ng/ml kroz cijeli anestrus, LH je nizak s prisutnim sporadičnim pulsiranjima različitih intenziteta, dok je FSH visok sa isto tako sporadičnim pulsiranjima malo viših koncentracija od njegove srednje vrijednosti (CONCANNON, 2011.).

## 2.2. Fiziologija gravidnosti kuja

Povećani metabolički zahtjevi tijekom graviditeta uzrokuju neke promjene u fiziologiji kuja. Ukupni volumen krvi povećava se za 40%, što omogućuje dovoljne rezerve za velike količine krvi i tekućina koje se gube tijekom poroda. Preporuča se prvi klinički pregled kuje napraviti 45. dana graviditeta, pri kojem se utvrđuje njeno opće zdravstveno stanje, može se prebrojati koliko je plodova prisutno i utvrditi očekivani termin poroda. Prosječno trajanje graviditeta je 63 dana, ali može varirati od 56-72 dana ako se računa od prvog parenja, a takva velika razlika uzrokovana je dugim trajanjem estrusa u kojem kuja



prima mužjaka i dugim životnim vijekom oocita i spermija (ENGLAND, 2010.). Trajanje gravidnosti točnije se odredi ako se početak računa od preovulatornog LH vala (65 +/-dana), od dana ovulacije (63 +/- dana) ili od dana oplodnje (60 +/- dana). Na duljinu graviditeta utječu i veličina kuje i broj štenaca. Kod kuja manjih pasmina je dulji, a kod onih sa većim brojem štenaca kraći. Svako dodatno štene iznad prosjeka broja plodova za određenu pasminu rezultira skraćivanjem graviditeta za 0,25 dana. Kod kuja uspostavu i održavanje graviditeta zahtjeva održavanje funkcije žutog tijela i visoke razine progesterona. Progesteron se izlučuje većinom iz žutog tijela i njegove razine su prosječno malo više kod gravidnih kuja za razliku od negravidnih. Još dva prisutna hormona s luteotropnim djelovanjem su prolaktin i relaksin. Koncentracija prolaktina kreće rasti oko 30 dana od ovulacije, a relaksina oko 25 dana od ovulacije (ENGLAND, 2010.). Prolaktin je glavni luteotropni hormon koji osigurava izlučivanje progesterona te na taj način podržava funkciju žutog tijela (NOAKES i sur., 2019.; ENGLAND, 2010.).

Graviditet se dijeli u tri faze, što je bitno znati zbog načina djelovanja lijekova na različite stadije embrionalnog razvoja. Prva faza traje od oplodnje do nekoliko dana nakon implatacije (WIEBE i HOWARD, 2009.). U njoj još nije moguće sa sigurnošću dijagnosticirati gravidnost (VALIENTE i sur., 2009.) te je teško provesti indukciju pobačaja, jer je žuto tijelo refrakerno na egzogene kemikalije i lijekove tijekom prvih 30 dana. Do implatacije dolazi oko 18 dana nakon preovulatornog LH vala. Dominira progesteron, hormon potreban za nastanak i održavanje graviditeta, na način da održava integritet endometrija i vezivanje posteljice te inhibira kontraktilnost miometrija. Za održavanje graviditeta potrebna je koncentracija progesterona od minimalno 2 ng/ml. Druga faza traje od implatacije (18. dana) do okoštavanja fetusa, koje se javlja 40 do 42 dana nakon preovulatornog LH vala. Tijekom nje se sa sigurnošću može potvrditi graviditet, oko 25.-30. dana ultrazvučno te provesti indukcija pobačaja ako je potrebno na način da dođe do ekspulzije ili resorpcije ploda. Dolazi do izrazite embriogeneze i fetalnog rasta i razvoja, stoga izloženost egzogenim kemikalijama ili lijekovima može dovesti do deformiteta u koštanom sustavu, udovima, organima ili neurološkom sustavu. Tijekom ove faze prolaktin je glavni hormon hipofize koji sprječava steroidogenezu žutog tijela. Treća faza traje od fetalne osifikacije do poroda (kalcifikacijom fetalnih koštanih struktura), fetus je dobro razvijen i indukcija pobačaja će u ovom stadiju vjerojatno izazvati njegovo protjerivanje. Prostaglandini su prirodni inhibirajući faktor koji uzrokuju funkcionalni lutealni zastoj prije poroda i djeluju na žuto tijelo tako da mu smanjuju opskrbu krvlju. Nakon 50 do 55 dana od

preovulatornog LH vala inducirani pobačaj vjerojatno će dovesti do prijevremenog poroda živih štenaca (WIEBE i HOWARD, 2009.).

## **2.3. Kontrola reprodukcije kuja**

### **2.3.1. Indukcija i sinkronizacija estrusa**

Postoji mnogo indikacija za indukciju estrusa kod kuja. Klinički je korisna zajedno s rutinskim uzgojnim menadmentom kada se propuste prilike za parenje ili dođe do neuspjeha koncepcije (KUTZLER, 2005.) ili kada određeno parenje treba biti tempirano prema raspoloživosti matičnog psa (KUTZLER, 2007.). Isto tako poboljšava se upravljanje rasplodnim kolonijama (broj legala godišnje), posebno u objektima u kojima je potrebna kontinuirana opskrba štencima (npr. industrija pasa za usluge). Korisna je i za istraživanje određenih reproduktivnih poremećaja pasa i fiziologije estrusnog ciklusa (KUTZLER, 2007.). Indukcija estrusa može se koristiti i u liječenju primarnog ili sekundarnog anestrusa. Kod primarnog anestrusa kuje zakašnjelo ulaze u pubertet, a kod sekundarnog interestrusni intervali trajanja su dužeg od 12 mjeseci (KUTZLER, 2005.; NOAKES i sur., 2019.). Početak puberteta kod kuja veoma je varijabilan, prosječno se javlja sa 9 mjeseci, ali može i od 6. do 14. mjeseca. Kod nekih kuja može se dogoditi da se ne javi čak do starosti od 24 do 30 mjeseci. Njegov početak obično nastupa kada kuja dosegne oko 80% težine koju će imati u odrasloj dobi, te je između ostalog povezan i s veličinom pasmine. Veće pasmine dostignu svoju punu težinu kasnije nego manje pasmine (ENGLAND, 2010.). Odsutnost početka prvog estrusnog ciklusa do 24. mjeseca starosti može ukazivati na neispravnost osi hipotalamus-hipofiza-jajnik te zahtjeva detaljnu reproduktivnu procjenu. Indukcija i sinkronizacija estrusa koriste se i neophodne su i za sinkronizaciju ovulacije kod programa transfera zametaka.

Preparati koji se koriste za indukciju estrusa kod kuja su sintetski estrogini (diethylstilbesterol), dopaminski agonisti (bromokriptin i kabergolin), GnRH agonisti (lutrelin, buserelin, fertirelin, deslorelin, luprelolid) i egzogeni gonadotropini (LH, FSH, hCG - humani korionski gonadotropin, eCG - korionski gonadotropni hormon kobilica, hMG - humani menopauzalni gonadotropin) (KUTZLER, 2005.). Važnu ulogu u indukciji estrusa predstavlja i inhibicija prolaktina koji ima utjecaja na izlučivanje gonadotropina i odgovor jajnika na njih. Njegovom supresijom skraćuje se razdoblje anestrusa i inducira estrus (ARBEITER i sur., 1988.; JOCHLE i sur., 1989.).

### 2.3.2. Manipulacija estrusa - kontracepcija

Većina upravljanja reproduktivnim ciklusom kuja uključuje uz indukciju estrusa i kontracepciju (ENGLAND, 2010.). U mjere kontracepcije ubrajaju se reverzibilna i ireverzibilna prevencija estrusa, supresija estrusa i prevencija graviditeta nakon neželjenog parenja (CONCANNON, 2004.). Parenteralna primjena progestagena, androgena i GnRH agonista je primarna metoda kontracepcije u većini zemalja. Progestageni i androgeni djeluju na način da izazivaju supresiju aktivnosti jajnika negativnom povratnom spregom na os hipotalamus-hipofiza (ENGLAND, 2010.). Tako preveniraju porast u izlučivanju GnRH i gonadotropina te ne može doći do nastanka nove folikularne faze i proestrusa. Progestageni još proizvode umjetnu lutealnu fazu to jest cirkulirajući progesterin oponaša normalni post estrusni profil progesterona. Tijekom tog razdoblja neće doći do pojave novog ciklusa jajnika već do perioda anestrusa (CONCANNON, 2004.). Progestageni su dostupni u različitim oblicima na tržištu, dok je izbor androgena manji zbog njihove manje upotrebe (ENGLAND, 2010.). GnRH agonisti suprimiraju estrus na način da smanjuju razine LH i FSH. Progesteron se također primjenjuje u svrhu kontracepcije kuja, u obliku subkutanih implantata (CONCANNON, 2011.).

### 2.3.3. Indukcija pobačaja

Iako je danas reprodukcija većine kuja pod kontrolom svojih vlasnika (ENGLAND, 2010.) postkoitalna kontracepcija i indukcija pobačaja čest su zahtjev u veterinarskoj medicini. Razlozi zbog kojih se vlasnici odlučuju na prekid skotnosti su brojni, a uključuju neželjeno sparene kuje čije leglo nema uzgojnu vrijednost (GRACIN CRNKOVIĆ, 2009.; REDDY i sur., 2014.), uzgojno vrijedne kuje sparene sa krivim mužjakom (druge pasmine, pogrešan mužjak u uzgajivačnici), zbog veličine kada se manja kuja parila s puno većim mužjakom, zbog dobi (prerano, npr. u prvom estrusu ili prekasno, npr. kuje starije od 8 godina) gdje je prisutan veći rizik od distocije i hipogalakcije, medicinske indikacije kao npr. neka endokrina stanja (diabetes), metabolički problemi (ketoza u graviditetu) ili bilo koja bolest koja bi se mogla pogoršati tijekom graviditeta (npr. zatajivanje bubrega, srčana insuficijencija), visok rizik od distocije ili carskog reza (kod kuja sa vaginalnim abnormalnostima, prethodnim frakturama zdjelice, infantilizam) (ENGLAND, 2010.).

Najsigurnije i trajno rješenje neželjene skotnosti je kirurška sterilizacija, ali ona nije prihvatljiva kod rasplodnih kuja. Kao alternativa postoje farmakološke metode koje

uključuju pripravke koji se mogu koristiti ovisno o stadiju gravidnosti (ŠPOLJARIĆ i sur., 2018.). Svaki lijek ima svoje primarno mjesto djelovanja, koje može biti maternica, jajnici ili hipofiza (ENGLAND, 2010.). U prvoj trećini gravidnosti teško je provesti indukciju pobačaja, jer je žuto tijelo refrakterno na egzogene kemikalije i lijekove tijekom prvih 30 dana (HOWARD I WIEBE, 2009.). Moguće je koristiti estrogene, prostaglandine i inhibitore progesterona, ali većina pripravaka ima jake nuspojave ili nisu dostupni na tržištu. U drugoj trećini gravidnosti indukcija pobačaja može se provesti, bilo s resorpcijom ili ekspulzijom plodova (VALIENTE i sur., 2009.). Izloženost egzogenim kemikalijama ili lijekovima može dovesti do deformiteta u koštanom sustavu, udovima, organima ili neurološkom sustavu (HOWARD I WIEBE, 2009.). Koriste se prostaglandini, dopaminski agonisti, njihove kombinacije i inhibitori progesterona. U trećoj trećini gravidnosti indukcija pobačaja izazvati će ekspulziju plodova, koji s obzirom na varijacije u određivanju trajanja gravidnosti, mogu biti i živi. Može se koristiti samo jedan preparat (tamoksifen, aglepriston, deksametazon, mifepriston itd.) ili kombinacija dvaju preparata (kabergolin i kloprostenol, aglepriston i kloprostenol itd.) (FELDMAN I NELSON, 2004.).

Za indukciju pobačaja kod kuja neki se lijekovi više ne koriste zbog opsežnih nepoželjnih nuspojava koje izazivaju (npr. estrogene, antiestrogene) ili im djelovanje nije dovoljno istraženo (npr. GnRH antagonisti), dok neki nisu dostupni na hrvatskom tržištu iako su prihvatljivi za korištenje i učinkoviti (npr. aglepriston). Kao najuspješnija terapija pokazala se kombinacija kabergolina i PGF $2\alpha$ , prirodnog ili sintetičkog analoga, uz redovite ultrazvučne kontrole do potvrde pobačaja (ŠPOLJARIĆ i sur., 2018.).

#### 2.3.4. Liječenje neplodnosti

Neplodnost se može definirati kao smanjena mogućnost dobivanja mladih, a potpuna nemogućnost reprodukcije naziva se sterilnost (ENGLAND, 2010.). U posljednjih nekoliko godina podigla se svijest o problemu neplodnosti pasa te se od veterinara sve češće traži da rješavaju nastale izazove, ponajviše zbog sve veće popularnosti čistokrvnih pasa, ali i zbog sentimentalnih ili financijskih razloga (NOAKES i sur., 2011.; FONTBONNE, 2011.). U normalnim okolnostima postotak plodnosti je oko 80-90% (NOAKES i sur., 2011.), a po jednom istraživanju rađenom u Francuskoj, postotak plodnosti kuja čistokrvnih pasmina parenih u kontroliranim uvjetima iznosio je 75,4% (FONTBONNE, 2011.). Međutim, te se brojke ne mogu uzeti kao potpuno vjerni prikaz stanja, jer se kuje relativno rijetko pare u

usporedbi s drugim životinjama te su u to ubrojana i osobna očekivanja vlasnika. Postotak također ovisi o dobi i pasmini, s najvećom reproduktivnom učinkovitosti u trećoj godini života, koja opada nakon sedme godine (NOAKES i sur., 2011.).

Neplodnost može biti uzrokovana brojnim čimbenicima koji se mogu podijeliti u nekoliko kategorija, ovisno o tome je li uzrok strukturalni što uključuje kongenitalne (displazija jajnika, ageneza jajovoda ili rogova maternice, segmentalna aplazija Milerovih kanala, interseksualnost), stečene (stečena atrofija genitalija, hiperplazija endometrija, piometra i vaginalna hiperplazija) i neoplastične bolesti (tumori jajnika, maternice i cerviksa); funkcionalan (odgođeni pubertet i produljeni anestrus, tihi estrus, split estrus, nepredvidivo vrijeme ovulacije, produljeni proestrus/estrus, neuspješna ovulacija, ciste na jajnicima, preuranjeno zatajenje jajnika); infektivan ili uzgojni (greške u menadmentu). Infektivni uzročnici dijele se po kategorijama na one koji imaju specifičan patogeni učinak na reproduktivni trakt, na one koji su fiziološki prisutni u reproduktivnom traktu, ali pod određenim uvjetima mogu postati oportunistički patogeni i na one koji uzrokuju sistemske bolesti i indirektno djeluju na reproduktivni trakt. U oportunističke patogene ubrajaju se neki sojevi *Escherichie Coli*, *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*, neki *Streptokoki*, Mikoplazme, Ureaplazme. Kao specifični uzročnici navedene su *Brucella Canis*, *Toxoplasma Gondii*, *Canine Herpesvirus*, *Canine parvovirus*, *Canine adenovirus*, *Canine distemper virus* (NOAKES i sur., 2019.). Lijekovi koji mogu prouzročiti hormonalne defekte u razdoblju prije puberteta i odrasloj dobi su steroidni hormoni i antifungalni spojevi, a lijekovi koji induciraju pobačaj kao prostaglandini, antiprogestini i antiprolaktini bi se trebali izbjegavati tijekom graviditeta (FONTBONNE, 2011.). Uvijek se treba uzeti u obzir i utjecaj mužjaka te provjeriti kvaliteta spermija (NOAKES i sur., 2019.).

## **2.4. Hormoni**

### **2.4.1. GnRH analozi**

Gonadotropin-otpuštajući hormon je važan hormon hipotalamusa odgovoran za otpuštanje LH i FSH iz hipofize koji potom stimuliraju gonade za proizvodnju steroidnih hormona. U reprodukciji kuja danas se umjesto nativnih pripravka koriste GnRH analozi i to u prvom redu GnRH agonisti te potom i GnRH antagonisti. Agonistički oblici GnRH hormona su danas dosta u upotrebi i opisani u literaturi. To su dekaeptidi koji zahtijevaju parenteralnu upotrebu, a preparati korišteni u reprodukciji kuja su lutrelin, buserelin,

fertirelin, deslorelin i leuprolide. Njihova potencija u odnosu na nativni GnRH je za 15-30 puta veća kod buserelina (CINONE i sur., 1996.) te čak za 150 puta veća kod deslorelina (KUTZLER i sur., 2002.) i 160-180 puta veća kod lutrelina i nafarelina (CONCANNON, 2002.). Prva istraživanja su koristila injekcioni oblik za intravenoznu ili potkožnu aplikaciju, ali zbog kratkog poluživota i potrebe za svakodnevnom aplikacijom ovog hormona radi postizanja kliničkog uspjeha, njihova primjena nije izašla dalje iz okvira znanstvenog istraživanja (DUBE´ i sur., 1987.). Da bi se mogli koristiti u kliničke svrhe, razvijeni su oblici s produženim otpuštanjem poput depo injekcija leuprolida (INABA i sur., 1998.) i deslorelina (KUTZLER, 2005.) koji imaju djelovanje u prosjeku jedan mjesec te u obliku implantata (Deslorelin; Suprelorin<sup>®</sup>) koji djeluju prosječno 3-12 mjeseci (RUBION i sur., 2006.). Djelovanje GnRH agonista odvija se u dvije faze. Prvo, uzrokuju brzo otpuštanje gonadotropnih hormona iz hipofize što je popraćeno i s porastom koncentracije steroidnih hormona te je taj efekt poznat pod nazivom "flare-up efekt". Zbog toga u većini kuja dolazi do pojave estrusa nakon primjene GnRH agonista bez obzira na stadij anestrusa (FONTAINE i FONTBONNE, 2010.). Uglavnom će sve kuje imati isti odgovor na aplikaciju bez obzira na svoju veličinu i starost, no odgovor se može razlikovati zavisno o fazi ciklusa (FONTAINE i FONTBONNE, 2011.). Drugo djelovanje GnRH agonista nakon konstantne svakodnevne primjene ili nakon depo injekcije te implantata uzrokuje supresiju izlučivanja gonadotropina zbog desenzibilizacije hipofize. Taj pojam je poznat kao kemijska kastracija i dešava se otprilike 15. dan nakon primjene GnRH agonista (TRIGG i YEATES, 2008.). Upravo zbog ova dva efekta GnRH analozi se koriste u indukciji estrusa u kuja, ali i u kontracepciji odnosno kemijskoj kastraciji kuja i mužjaka. Da bi se uspješno koristili u kontracepciji kuja potrebno je izbjeći "flare-up" efekt. Zato se koriste različiti protokoli korištenjem progestina (megestrol acetat) prije GnRH agonista (WRIGHT i sur., 2001.; CORRADA i sur., 2006.), GnRH antagonista (acyline) u prvim danima nakon GnRH agonista (VALIENTE i sur., 2009.), inhibitora aromataze (anastrozole) isti dan s aplikacijom GnRH agonista (FONTAINE i sur., 2011.) i antiestrogena (clomiphene acetat) isti dan s aplikacijom GnRH agonista (FONTAINE i sur., 2011.).

Budući da su receptori za GnRH osim na hipofizi prisutni na genitalnim organima (jajnici, mliječna žlijezda, endometrij, jajovodi, prostata) (CHEUNG i WONG, 2008.), mokraćnom mjehuru (COIT i sur., 2009.), crijevima (HO i sur., 1996.) te koži i krvnim žilama (WELLE i sur., 2006.), upotreba GnRH agonista može utjecati na te organske sustave. Iako takvi učinci nisu jasno razjašnjeni sumnja se da su neke od nuspojava upravo

učinci na urinarnu funkciju i pojavu tumora na mliječnim žlijezdama (REICHLER i sur., 2006.; PAGNINI i sur., 2002.).

Od GnRH antagonista u reprodukciji kuja najviše se koristi preparat naziva acyline koji spada u peptide te isto tako nije namjenjen za oralnu upotrebu već samo kao injekcija za potkožnu aplikaciju. Koristi se u svrhu pobačaja te u protokolima za sprečavanje „flare-up“ efekta kod kontracepcije uz primjenu GnRH agonista (CORRADA i sur., 2005.; VALIENTE i sur., 2009.). U Hrvatskoj za upotrebu u veterinarskoj medicini nije registriran niti jedan od navedenih pripravaka.



Slika 6. Različiti oblici GnRH agonista

#### 2.4.2. Prostaglandini

Prostaglandini su prirodni prostanoidi derivirani iz arahidonske kiseline s regulacijskom ulogom na biokemijske aktivnosti krvožilnog, gastrointestinalnog, respiratornog i reproduktivnog sustava (EILTS, 2002.). Djeluju na način da liziraju žuto tijelo i smanjuju razinu progesterona tako da prekidaju njegovu sintezu u žutom tijelu te uzrokuju kontrakcije maternice i dilataciju cerviksa, što u kombinaciji dovodi do ekspanzije intrauterinog fetalnog sadržaja. S obzirom da je žuto tijelo kod kuja izrazito otporno na prostaglandine potrebno je ponavljati tretmane za postizanje učinka, ali se doze trebaju oprezno određivati, jer su kuje veoma osjetljive na kontrakcije glatke muskulature koje oni

izazivaju (ENGLAND, 2010.). Osim za indukciju pobačaja što im je osnovna svrha, mogu se koristiti i za liječenje luteinskih cisti (LOPATE i FOSTER, 2010.). Isto tako koriste se i za liječenje otvorene piometre na način da izazivaju luteolizu i evakuaciju sadržaja iz maternice, dok se kod zatvorene piometre ne bi smjeli koristiti zbog rizika od nastanka rupture maternice. Prije same administracije PGF2 $\alpha$  može se intravaginalno aplicirati PGE, da se postigne dodatno opuštanje cerviksa (WIEBE i HOWARD, 2009.). Kombinacija prostaglandina i aglepristona za indukciju pobačaja kod kuja u kasnom graviditetu pokazala se učinkovitom pa se kao takva često prakticira (ROMAGNOLI, 2017.).

Dostupni su kao prirodni PGF2 $\alpha$  koji se proizvodi u obliku dinoprost trometamina. On ima kratko vrijeme poluraspada, pogotovo nakon intramuskularne aplikacije i zahtijeva dvije ili tri aplikacije dnevno. Subkutana aplikacija može blago produžiti njegovo djelovanje (ENGLAND, 2010.). Nuspojave prirodnih prostaglandina koje se javljaju nikada ne traju duže od 2 sata (ENGLAND, 2010.), a jačina im ovisi o primjenjenoj dozi (ONCLIN i sur., 1995.). Imaju tendenciju biti najizraženije prvom primjenom, ali se smanjivati intenzitetom svakom sljedećom dozom, jer većina kuja s vremenom sve slabije reagiraju na njih (ENGLAND, 2010.). Uzevši u obzir da prostaglandini imaju izrazit učinak na glatku muskulaturu maternice, javlja se identičan učinak i na glatku muskulaturu ostalih organskih sustava (LEIN i sur., 1989.), stoga su najčešće nuspojave one gastrointestinalnog sustava kao hipersalivacija, povraćanje, refleksna defekacija ili uriniranje. Mogu se javiti i nuspojave kardiovaskularnog sustava bradikardija (ENGLAND, 2010.) i cirkulatorni kolaps (WIEBE i HOWARD, 2009.) ili respiratornog sustava kao npr. bronhokonstrikcija (ENGLAND, 2010.). Prema nekim istraživanjima nije preporučena njihova uporaba kod brahiocefaličnih pasmina, posebice engleskog buldoga, jer može doći do iznenadne smrti (WANKE i sur., 2002.).

Danas postoje i sintetski PGF2 $\alpha$  analozi kloprostenol, luprostiol, alfaprostol i fluprostenol koji su potentniji i pokazuju bolji luteolitički efekt. Imaju duže vrijeme poluraspada i dovoljna je jedna njihova aplikacija dnevno, doza je značajno niža nego kod prirodnog PGF2 $\alpha$ , a trajanje liječenja kraće (ENGLAND, 2010.; EILTS, 2002.; WIEBE i HOWARD, 2009.). Nuspojave kod primjene sintetskih prostaglandina su malobrojnije i slabije izražene pa se njihova upotreba preporučuje nad upotrebom prirodnih prostaglandina (WIEBE i HOWARD, 2009.).





Slika 7. Različiti oblici sintetskih PGF<sub>2</sub> $\alpha$  analoga

Osim PGF<sub>2</sub> $\alpha$  u kontroli reprodukcije kuja koriste se i PGE (prostaglandini tipa E). Najčešće korišten PGE je misoprostol, koji se prodaje pod različitim imenima kao npr. Cytotec™, Misodex™, Menpros™, u obliku tableta od 200  $\mu$ g. Djeluje na način da uzrokuje snažne kontrakcije maternice što kod kuja s piometrom izaziva evakuaciju sadržaja iz maternice, iako nema nikakva luteolitička svojstva. Nikako se ne bi smio koristiti kod kuja sa zatvorenim piometrom zbog rizika nastanka rupture maternice, a moguće je i da se nakupljeni gnoj krene potiskivati retrogradno u rogove maternice te tim putem na kraju i u abdomen. Prostaglandini tipa E sve više zamjenjuju PGF<sub>2</sub> $\alpha$  zbog praktičnosti svoje primjene u obliku tableta, zbog čega ga vlasnici mogu davati svojim ljubimcima kod kuće. Pozitivno svojstvo je i da ne izazivaju nikakve nuspojave (ROMAGNOLI, 2017.).

### 2.4.3. Progestini

Progestini ili progestageni su sintetski analozi progesterona koji se kod kuja uglavnom koriste za prevenciju estrusa (ENGLAND, 2010.). Strukturno su slični progesteronu i oponašaju njegov biološki učinak (MOLDAVE i RHODES, 2013.) na način da proizvode umjetnu lutealnu fazu (WIEBE i HOWARD, 2009.). Cirkulirajući progestin oponaša normalan post-estrusni profil progesterona, stoga tijekom njegove primjene neće doći do novog ciklusa već će ponovno započeti razdoblje anestrusa. Djeluju tako da sprječavaju proizvodnju i otpuštanje GnRH iz hipotalamusa, a time i gonadotropina iz hipofize, koji bi inače bili poticaj za nastanak sljedeće folikularne faze i proestrusa (MOLDAVE i RHODES, 2013.; ENGLAND, 2010.). Također, ometaju kretanje spermija i jajašca do mjesta oplodnje i sprječavaju implantaciju.

Progestinski kontraceptivi na tržištu postoje u obliku tableta, sporo otpuštajućih depo injekcija i implantata (ASA, 2018.), u obliku spojeva medroxyprogesteron acetata (MPA), megestrol acetata (MA), delmadinon acetata (DMA), klormadinon acetata (CMA) i proligestona (PGS) (ENGLAND, 2010.).

Nuspojave koje se javljaju uz primjenu progestina ovisne su o fazi ciklusa u kojoj su dani, a uključuju nastanak cistične hiperplazije maternice i piometre, povećanu incidenciju nastanka tumora mliječne žlijezde, promjene u dlačnom pokrivaču (gubitak dlake i diskoloracije), povećan apetit i dobivanje na težini, letargiju, supresiju imunološkog sustava, izmjenjen metabolizam šećera koji se može povezati s diabetes mellitusom (ASA, 2018.; MOLDAVE i RHODES, 2013.). Kontraindikacije njihove primjene uključuju doba prije puberteta, graviditet, jer mogu uzrokovati maskulinizaciju ženskih fetusa ili distociju zbog neuspješnog otvaranja cerviksa uzrokovanog efektom progesterona i bilo koju povijest bolesti vezanu uz reproduktivni sustav, mliječnu žlijezdu ili jetru (CONCANNON, 2004.; MAENHOUDT i sur., 2018.). Preporuča se koristiti ih isključivo pod veterinarskim nadzorom te bi se svako ponavljanje tretmana trebalo s oprezom uzeti u obzir. Trebala bi se provesti supresija maksimalno dva ciklusa nakon čega se preporuča da kuja ima spontani ciklus. Prema idealnim standardima progestini se daju u uznapredovalom anestrusu ili nekoliko tjedana prije očekivanog proestrusa. Njihovo korištenje tijekom proestrusa moglo bi rezultirati skotnosti, u kojem slučaju bi liječenje trebalo biti prekinuto, ili povećanim rizikom od razvitka bolesti maternice (MAENHOUDT i sur., 2018.).



Slika 8. Različiti oblici progestina (progestagena)

#### 2.4.4. Antiprogesteroni

Blokatori progesterona (gestagenski antagonisti) mifepriston i aglepriston su sintetički steroidi koji djeluju kao kompetitivni inhibitori progesterona (ŠPOLJARIĆ i sur., 2018.) te su se pokazali kao veoma učinkoviti (do 100%) u prekidu graviditeta bez ozbiljnijih nuspojava. Ne utječu na dugoročnu plodnost i brzo djeluju. Nedostaci su im cijena i slaba dostupnost na našem tržištu, ali oni se poboljšavaju te bi ovi lijekovi mogli postati prvi izbor u liječenju mnogobrojnih stanja vezanih uz reproduktivni sustav (WIEBE i HOWARD, 2009.).

Mifepriston je gestagenski antagonist za humanu uporabu (ŠPOLJARIĆ i sur., 2018.), a unatoč njegovoj učinkovitosti u prekidu skotnosti i kod svih vrsta životinja (CONCANNON i sur., 1990., WANKE i sur., 2002.), njegova primjena nije zaživjela u

veterini zbog visoke cijene tretmana (EILTS, 2002.). Prodaje se pod tvorničkim imenom Mifeprex Danco Laboratories (WIEBE i HOWARD, 2009.). Aglepriston se nalazi u prodaji pod tvorničkim imenom Alizine ©, Virbac, 30 mg/ml (CONCANNON, 2004.). Kompetitivni je antagonist progesterona koji se koristi u liječenju različitih fizioloških ili patoloških stanja koja su ovisna o djelovanju progesterona. S obzirom da je progesteron glavni hormon za uspostavu i održavanje graviditeta (GOGNY i FIENI, 2016.), jer omogućuje razvoj endometrija i implantaciju kao i blokadu kontraktilnosti (VERSTEGEN-ONCLIN i VERSTEGEN, 2008.), antagonisti progesterona prekidaju graviditet ili izazivaju porod na način da se vežu na progesteronske receptore na maternici (GOGNY i FIENI, 2016.). Time se sprječava djelovanje progesterona, dolazi do luteolize i pobačaja (GALAC i sur., 2000.) zbog otpuštanja luteolitičkih doza PGF $2\alpha$  (CONCANNON i sur., 1990.).

Aglepriston se može koristiti za prekid skotnosti sve do 45. dana gravidnosti (FIENI i sur., 2001.). Iako se navodi da ne uzrokuje značajne nuspojave, njegovim korištenjem može doći do pojave mukoidnog vaginalnog iscjetka, skraćanja interestrusnog intervala i otpuštanja prolaktina, s posljedičnim oticanjem mliječnih žlijezda (GALAC i sur., 2000., BAAN i sur., 2005., UPADHYAY i sur., 2017.). Ima primjenu i u liječenju otvorene i zatvorene piometre (ROMAGNOLI, 2017.). Prema JURKA i sur. (2010.) kuje koje su mlađe od 5 godina imaju manji rizik od pojave relapsa piometre. Kod starijih kuja postotak pojavnosti relapsa je oko 85% te prisutnost cisti na jajnicima ili cistične hiperplazije endometrija obično povećava stopu recidiva, premda ovo nije zabilježeno u svim studijama (JURKA i sur., 2010.; ROS i sur., 2014.). U kombinaciji sa kloprostenolom uspješnost tretmana bila je 84,4-100%, a istodobnim korištenjem intrauterinih antibiotika 81%. Korištenjem bilo kojeg od poznatih protokola došlo je do opuštanja cerviksa i pojave vaginalnog iscjetka u slučaju zatvorene piometre ili do povećanja njegove količine kod otvorene piometre, unutar 4 do 38 sati od prve aplikacije (GOGNY i FIENI, 2016.). Po jednoj studiji zabilježeno je odgođeno opuštanje cerviksa koje je započelo 38 +/- 6,92 sati nakon prve aplikacije (DOMOSLAWSKA i sur., 2010.). Stanje životinje obično se popravlja nakon pražnjenja sadržaja iz maternice, a potpuni oporavak javlja se unutar 14 do 90 dana (GOGNY i FIENI, 2016.). Ovakvo medikamentozno liječenje piometre ne utječe na plodnost životinje te je zabilježen postotak koncepcije od 69-85%, ali je viši kod kuja mlađih od 5 godina što ukazuje na to da dob ipak ima određeni utjecaj na uspješnost koncepcije (JURKA i sur., 2010.; ROS i sur., 2014.). Primjena aglepristona utječe na duljinu interestrusnog intervala koji se skratio kod 19 do 43% kuja, a produžio kod njih 20%. Uspješnost liječenja prema istraživanju provedenom od strane ROS i suradnika 2014. godine

bila je 75% (21/28 tretiranih kuja). Koristi se i u indukciji porođaja sa uspješnosti od 100% ako se primjeni blizu predviđenog termina, koji je bitno prethodno odrediti da plod ne bi ostao nedovoljno razvijen. Veličina štenaca, postotak preživljavanja pri porodu i 48 sati po porodu, duljina poroda i vrijeme poroda između štenaca slični su onima kod kuja koje se spontano porode. Kombinacija aglepristona sa uterokineticima moguće smanjuje odgodu poroda prvog štenca, a kombinacija aglepristona i oksitocina smanjuje vrijeme poroda između štenaca u usporedbi sa tretmanima kod kojih je korišten samo aglepriston (GOGNY i FIENI, 2016.). Može se koristiti i kod planiranja elektivnog carskog reza koji se treba napraviti zbog fiziološkog prekida graviditeta zbog smrti plodova ili u slučaju produljenog graviditeta sa samo jednim plodom (ROMAGNOLI, 2017.).



Slika 9. Aglepriston - Alazine ©, Virbac

#### 2.4.5. Dopaminski agonisti

Dopaminski agonisti mogu se podijeliti na prave dopaminske agoniste i lijekove sa antagonističkim djelovanjem na serotonin receptore. Pravi dopaminski agonisti bromokriptin i kabergolin imaju afinitet za D2 dopaminske receptore, a lijek antagonist serotonin receptora metergolin posjeduje dopaminski efekt kada se koristi u visokim dozama (ENGLAND, 2010.). Tijekom druge polovice graviditeta dopaminski agonisti suprimiraju sekreciju prolaktina (CONCANNON i sur., 1987.), glavnog luteotropnog hormona hipofize koji je najznačajniji za održavanje lutealne funkcije od sredine graviditeta (30. dan) na dalje (VERSTEGEN-ONCLIN i VERSTEGEN, 2008.; ENGLAND, 2010.). Posljedično pada razina progesterona i dolazi do luteolize i prekida graviditeta (CONCANNON i sur., 1987.).

Supresija prolaktina skraćuje vrijeme trajanja anestrusa i inducira estrus kod životinja s prolongiranim anestrusom (WIEBE i HOWARD, 2009.).

Bromokriptin uzrokuje prekid skotnosti poslije 30. dana. Na tržištu se može naći za primjenu kod ljudi, ali nije registriran u veterinarskoj medicini (CONCANNON i sur., 1987.). Kabergolin se koristi za liječenje pseudogravidnosti ili prekid skotnosti sredinom graviditeta ili kasnije, a učinkovitiji je u usporedbi s bromokriptinom zbog niže potrebnih doza i manje zabilježenih nuspojava. Nuspojave su mu blaže vjerojatno jer ima manju sposobnost prelaska hematoencefalne barijere od drugih dopaminskih agonista (ENGLAND, 2010.; ONCLIN i sur., 1993.; ONCLIN i sur., 1995.). Na tržištu se može naći kao Galastop®, Finilac® i Dostinex®, a služi za liječenje pseudogravidnosti u kuja (ENGLAND, 2010; WIEBE i HOWARD, 2009.). Bromokriptin kod većine kuja uzrokuje povraćanje odmah nakon primjene (ENGLAND, 2010.) i ataksiju, zbog svog snažnog agonističkog djelovanja na dopaminske receptore. Do povraćanja dolazi vjerojatno zbog interakcije s dopaminergičnim elementima u centru za povraćanje u mozgu i sposobnosti lijeka da prijeđe hematoencefalnu barijeru, a može smanjiti apsorpciju ukupno propisane doze te narušiti učinkovitost lijeka. Stoga treba životinje hospitalizirati te pratiti nuspojave i učinkovitost liječenja (GRACIN CRNKOVIĆ, 2009.). Postoje neki kontradiktorni rezultati u liječenju samo dopaminskim agonistima kod izazivanja pobačaja, što se pretpostavlja da je uzrokovano placentalnom sekrecijom progesterona na kraju graviditeta te tretman zakaže nakon 45. dana (ENGLAND, 2010.). Dopaminski agonisti većinom se koriste u kombinaciji sa PGF<sub>2</sub> $\alpha$  ili PGF<sub>2</sub> $\alpha$  analogima, koja se pokazala veoma učinkovita u indukciji pobačaja, smanjuju se potrebne količine lijekova i minimaliziraju nuspojave (WANKE i sur., 2002.).



Slika 10. Različiti oblici dopaminskih agonista

#### 2.4.6. Gonadotropini

Gonadotropini koji se koriste mogu biti hipofizarni (FSH i LH) te ekstrapitofizarni koji su porijeklom iz posteljice tijekom gravidnosti (eCG, hCG) ili ekstrahirani iz urina žena u postmenopauzi (hMG - menotrophin). Oba hormona (LH i FSH) kod kuja imaju folikulotropan učinak, stoga njihova primjena izaziva indukciju estrusa (SHILLE i sur., 1984.). Ipak, protokoli dizajnirani korištenjem kombinacije doza FSH i LH hormona, osmišljenim da oponašaju postupno povećanje endogenog FSH istovremeno s povećanjem LH hormona tijekom proestrusa, nisu bili učinkoviti (SHILLE i sur., 1984.). Razlog može biti u tome što je u spolnom ciklusu kuja uočeno povećanje koncentracije estrogena prije početka proestrusa odnosno 30 dana do početka estrusa koji može potaknuti osvinu hipotalamus-hipofiza-jajnik i tako inicirati povećanu frekvenciju oslobađanja LH u pulsevima (JEFFCOATE, 1993.). Zbog toga se u protokolima indukcije estrusa uveo estrogen (dietilstilbestrol) samostalno ili u kombinaciji s FSH dok je još bilo dozvoljeno

korištenje estrogena u kuja (BOUCHARD i sur., 1993.; SHILLE i sur., 1989.; CONCANNON i sur., 1997.). Hipofizarni gonadotropini uglavnom su se upotrebljavali samo za znanstvena istraživanja zbog visoke cijene preparata, Osim cijene, još jedna negativna osobina hipofizarnih gonadotropina je interferencija LH u pročišćenom ili djelomično pročišćenom FSH pripravku s endogenim LH hormonom, a takva LH unakrsna reaktivnost može trajati do 48 sati nakon aplikacije pripravka (BOUCHARD i sur., 1991.). Isto tako, prijavljene su i nuspojave u obliku akutnih alergijskih reakcija kuja nakon intravenozne aplikacije hipofizarnog LH hormona (BARDENS, 1971.). Zbog ovih razloga, danas se najviše upotrebljavaju ekstrahipofizarni gonadotropini, a ponajviše eCG koji je općenito uspješniji u indukciji estrusa od FSH. Takvi protokoli koristili su dnevne ili tjedne aplikacije eCG hormona subkutano ili intramuskularno. Iako sam eCG osim folikulogeneze može izazvati i spontanu ovulaciju kod kuja, neke životinje ipak neće ovulirati pogotovo nakon jednokratne aplikacije (STORNELLI i sur., 2012.). Zbog toga se uz eCG često koristi i hCG upravo radi poticanja ovulacije. Uobičajene doze za eCG su bile od 20 I.J./kg s.c. ako se davao kroz 5 dana ili 50 I.J./kg i.m. ako se davao samo jedanput dok se hCG davao samo jedanput nakon 5-7 dana od početka davanja eCG-a u dozi od 500 I.J. po kuji s.c. ili i.m. Ipak neki autori daju kontroverzni značaj hCG hormona te prema njihovim istraživanjima aplikacija hCG zbog ovulacije je bila neuspješna ili popraćena značajnim nuspojavama. CIRIT i sur., (2007.) su objavili da aplikacija hCG hormona nije imala pozitivan efekt na postotak ovulacije, postotak gravidnosti i broj štenaca. Najčešći komercijalni proizvod s eCG hormonom je Folligon, no postoji i proizvod naziva PG600 koji ima kombinaciju eCG i hCG hormona (80 I.J. eCG + 40 I.J. hCG u mL). Ovaj potonji proizvod isto je korišten u indukciji estrusa kod kuja te isto ima varijabilni učinak. NICKSON i sur., (1992.) su nakon jednokratne injekcije PG600 (5 mL) imali dobar odaziv glede ulaska kuja u proestrus, ali je postotak ovulacije bio nizak. Drugi autori su izvjestili 50 do 84 posto oštećenih kuja nakon kombinacije hCG i eCG hormona u indukciji estrusa (SCROGIE, 1939.; TAKEISHI i sur., 1976.). Korištenje eCG hormona ima i dosta nedostataka, od imunskih reakcija do iznenadnog uginuća kuje (CARTER, 1980.; GREENBLATT i PUND, 1941), a najveći problem predstavlja nepredvidljivi individualni odgovor kuje i prerana luteoliza žutih tijela (WEILENMANN i sur., 1993.).



#### 2.4.7. Androgeni

Slično kao i kod progestagena, androgeni djeluju na način da negativnom povratnom spregom suprimiraju stvaranje i izlučivanje GnRH iz hipotalamusa te posljedično gonadotropnih hormona iz hipofize. Utvrđeno je i postojanje androgenih receptora u „oestrogen target tissues“, stoga će njihova primjena izazvati opadanje u funkcionalnom odgovoru tkiva na estrogen. Postoje prirodni i sintetski androgeni koji se koriste u kontroli estrusa kod kuja. Kao i kod progestagena liječenje androgenima trebalo bi započeti kada je životinja u prvoj polovici anestrusa, jer bi se odgađanjem do kasnog anestrusa moglo pokazati neuspješnim. Testosteron i njegovi esteri mogu se primjenjivati putem injekcija intramuskularno u obliku testosteron propionata u dozi od 110 mg po psu ili oralnim putem u obliku metiltestosterona u dnevnoj dozi 0,25-0,5 mg/kg ili tjednoj dozi od 25 mg po psu. Miboleron (MIB) je sintetski androgen koji se koristi za prevenciju estrusa (ENGLAND, 2010.) na način da negativnom povratnom spregom blokira lučenje LH i sprječava nastanak preovulatornog LH vala (ASA, 2018.) te tako produljuje razdoblje anestrusa. Koristi se i za liječenje pseudograviditeta kuja (MOLDAVE i RHODES, 2013.). Ima sposobnost osigurati prevenciju estrusa i do 5 godina, ali njegova se upotreba ipak ne preporuča duže od 2 godine (ENGLAND, 2010.). Ne preporuča se za korištenje kod uzgojnih kuja i prije nego što nastupi prvi estrus, jer može zaustaviti razvitak kuje, kod gravidnih kuja kod kojih može izazvati maskulinizaciju ženskih fetusa i kod kuja koje imaju probleme s jetrom ili predispoziciju za njih, jer se metabolizam steroida odvija kroz jetru. Izrazito je kontraindicirano njihovo korištenje kod bedlington terijera koji imaju pasminsku predispoziciju za razvitak kroničnog hepatitisa. Liječenje bi trebalo započeti namanje 30 dana prije početka sljedećeg estrusa da bi bilo učinkovito (MOLDAVE i RHODES, 2013.; MAENHOUDT i sur., 2018.; ROOT KUSTRITZ, 2012.). Miboleron se primjenjuje oralnim putem jednom dnevno, a doza ovisi o pasmini i težini kuje. Za kuje svih pasmina težine 12-50 kg, preporučena je doza 30-180 µg/dan (ENGLAND, 2010.) ili 16 µg/kg (ROOT KUSTRITZ, 2012.). Jedina iznimka su kuje pasmine njemačkog ovčara za koje je predviđena maksimalna doza. Nakon zadnjeg liječenja do pojave prvog spontanog estrusa treba od 7 do 200 dana (ENGLAND, 2010.). Zbog svog anaboličkog steroidnog učinka oba proizvoda više nisu dostupna na tržištu većine zemalja kao proizvod za upotrebu u veterinarskoj medicini (MAENHOUDT i sur., 2018.). Dokazane su njegove brojne nuspojave (KUTZLER i WOOD, 2006.) i ne bi se smio primjenjivati istodobno sa progestinima ili estrogenima. Najčešće nuspojave koje se javljaju njihovom primjenom kod kuja prije puberteta su hipertrofija klitorisa, vaginitis i prerano zatvaranje

koštanih zona rasta epifiza, a kod odraslih kuja umjerena hipertrofija klitorisa, vulvovaginitis, viskozno mukozni vaginalni iscjedak, maskulinizacija (agresija, dublje glasanje, naskakivanje na druge kuje, povećanje mišićne mase i snage), intenzivniji tjelesni miris, urinarna inkontinencija, epifora (suzenje), povećanje težine bubrega bez prisutne patologije (ASA, 2018.; MOLDAVE i RHODES, 2013.; MAENHOUDT i sur., 2018.), povećan hematokrit, supresija funkcije nadbubrežne žlijezde i perzistentni anestrus (CONCANNON, 2004). Kao prednost njihovog korištenja navodi se manji utjecaj na uterus i jajnike kakav se javlja kod terapije progestinima (MAENHOUDT i sur., 2018.).

## **2.5. Ostali farmakološki pripravci**

### **2.5.1. Sensiblex - denaverin hidroklorid**

Denaverin klorid je derivat benzilne kiseline i induktor mikrosomalnih enzima fenobarbitalnog tipa. Djeluje na način da relaksira maternicu prije poroda i istodobno povećava rastezljivost mekog dijela porođajnog kanala, a posjeduje i umirujući, antipiretski i površinski anestetikski efekt. U veterinarskoj medicini se koristi za regulaciju kontrakcija maternice tijekom poroda (INXIGHT: Drugs, 2018.). Kod kuja se primjenjuje i.m. ili s.c. u dozi od 0,5-1,5 ml (20-60 mg/životinja). Nakon aplikacije spazmolitički učinak nastupi unutar 15-30 minuta, traje nekoliko sati, a analgetski učinak najviše 90 minuta (UPRAVA ZA VETERINARSTVO I SIGURNOST HRANE, 2011.).

### **2.5.2. Laktogeni lijekovi**

Antiemetici i antipsihotici posjeduju svojstvo da utječu na izlučivanje prolaktina, stoga se u humanoj medicini koriste za liječenje agalaksije ili hipogalaksije, a isti je efekt primjećen i kod kuja. Jedan od njih je metoklopramid, antiemetik antagonist D2 receptora CNS-a. Djeluje antagonistički na dopamin (inhibitor prolaktina) te na taj način uzrokuje snažan poticaj za sekreciju prolaktina. Kod kuja se primjenjuje oralno u 2 ili 3 doze od 0,2-0,4 do 1-2 mg/kg, ali po nekim protokolima i do 5 mg/kg, iako se visoke doze ne preporučuju. Do poboljšanja u proizvodnji mlijeka obično dolazi tijekom 24 do 48 sati. Da bi se izbjegle neželjene nuspojave, preporuča se započeti liječenje dozom od 0,5-2 mg/kg/dnevno TID tijekom prvih 24-48 sati, a ako nisu uočena poboljšanja, postepeno

povećavati dozu svaki drugi dan do postizanja željenog učinka i tada smanjiti dozu na početnu ili prekinuti terapiju.

Drugi lijek u ovoj skupini je klorpromazin, antagonist D2 dopaminskih receptora hipotalamusa. U humanoj medicini ima primjenu u liječenju psihoza kao npr. shizofrenije i depresije. Koristi se kao lijek drugog izbora, kada izostane djelovanje metoklopramida. Njegov utjecaj na dopaminske receptore uzrokuje oslobađanje prolaktina, a preporučena doza je 0,2-0,5 mg/kg svakih 6-8 sati. Neki autori preporučuju i korištenje acepromazina u dozi od 0,125-0,5 ili 0,5-2 mg/kg s.c. 2 do 3 puta dnevno (ROMAGNOLI, 2017.).

## 3. RASPRAVA

### 3.1. GnRH analozi

Budući da GnRH agonisti imaju stimulirajući, ali i inhibirajući efekt na hipofizu, mogu se koristiti u indukciji estrusa i ovulacije, ali i u kontracepciji kuja. Indukcija estrusa u kuja može se postići i kratkodjelujućim prirodnim GnRH ili GnRH agonistima, samo takvi protokoli zahtijevaju hospitalizaciju kuje zbog konstantnog davanja GnRH intravenski putem infuzijske pumpe. Doze korištene kod takvih kratkodjelujućih GnRH bile su 0,015-0,50 µg/kg i.v. svakih 90 minuta kroz 7-9 dana (CONCANNON i sur., 1997.), 0,096-0,139 µg/kg i.v. svakih 90 minuta kroz 11-13 dana (CAIN i sur., 1988.), 0,040-0,430 µg/kg i.v. svakih 87 minuta kroz 9 dana (VANDERLIP i sur., 1987.) (Tablica 1.). Rezultati su bili različiti te je otprilike 72-100% kuja ušlo u proestrus, 56-62% u estrus, 44-87,5% kuja je ovuliralo te 33-87,5% kuja je ostalo gravidno. Ovi protokoli se danas više ne koriste jer je došlo do usavršavanja preparata GnRH agonista koji su potentniji te imaju produženo vrijeme otpuštanja. Tako su ROTA i sur., (2003.) za indukciju estrusa u kuja koristili buserelin u dozi od 1,5 µg/kg s.c. tri puta dnevno kroz 11 dana te potom smanjili dozu na 0,75 µg/kg kroz 3 dana. Uspjeh ovog protokola bio je slabiji od prethodnih te je samo 30% kuja ušlo u estrus s prosječnim vremenom ulaska u proestrus od 18,6±4,7 dana. Autori su u istraživanju imali samo 20% ovuliranih kuja te isti postotak gravidnih. Korištenjem potentnijih preparata poput lutrelina, leuprolida i deslorelina postigao se puno bolji postotak kuja u estrusu, ovuliranih i gravidnih. CONCANNON (1989.) u svom istraživanju koristi lutrelin u dozi od 1,7 do 2,5 µg/kg s.c. svaki dan kroz 14-28 dana te je 87,5% kuja ušlo u estrus, 75% je ovuliralo i 37,5% je ostalo gravidno. Manji postotak gravidnosti, autor je pripisao preranoj luteolizi žutih tijela. Isti autor je sa suradnicima 2006. godine istraživao različite doze lutrelina te je najbolju gravidnost postigao sa 0,6 do 2,4 µg/kg s.c. svaki dan kroz 12-14 dana. Tada je ostvario skoro 90%-tnu pojavu estrusa, ovulaciju i gravidnost. Pravi uspjeh u postotku kuja koje su ušle u estrus i ovulirale postignut je preparatima koji imaju sporo otpuštajuće djelovanje. INABA i sur., (1998.) su jednokratnom aplikacijom leuprolida od 0,10 mg/kg s.c. imali 100% kuja u estrusu, 83% ovuliranih i 78% gravidnih. Implantati deslorelina pojednostavnili su primjenu bilo da su davani subkutano ili subvulvarno. Tako se primjenom implantata od 2,1 mg uspjelo postići da 100% kuja uđe u proestrus i to već za 5 do 10 dana, ovuliralo ih je 80 do 100% te ih je ostalo gravidno između

11% i 70%. (KUTZLER i sur., 2001.; KUTZLER i sur., 2002.; VOLKMANN i sur., 2006.a). Upotrebom implantata od 2.1 mg, estrus se javi općenito za 3– 5 dana nakon postavljanja (KUTZLER, 2005.). Slični rezultati dobiveni su upotrebom Deslorelina od 4,7 mg (Suprelorin®). Tako su FONTAINE i sur., (2011.) aplikacijom suprelorina podkožno kod umbilikalne regije uspjeli postići estrus kod svih kuja, 62,5%-87,5% ovuliranih kuja te 25% do 78,3% gravidnosti. Slične rezultate imali su BORGES i sur., (2015.) koji su postigli 36,8% do 70,6% gravidnost u kuja nakon primjene suprelorina. Iako je napravljen veliki napredak u indukciji estrusa ipak odgovor je dosta različit u postignutoj gravidnosti. To je ponajviše zbog prerane luteolize žutih tijela kao posljedica gonadotropne insuficijencije. Neki autori su zbog toga preporučili prestanak davanja injekcija ili vađenje implantata kod LH vrhunca ili pak nakon ovulacije. Ipak, VOLKMANN i sur., (2006.b) su primjetili da se većina implantata od 2,1 mg deslorelina absorbira nakon 10 dana pa smatraju da je vađenje implantata od male važnosti. Isto tako uočena je smanjena efikasnost GnRH agonista kod većih doza (24-48 mg/kg dnevno) zbog nedostatka ili slabog LH vala pri kraju proestrusa (CONCANNON i sur., 2006.). Ono što je sigurno je da ako se estrus inducira 150 dana nakon završetka lutealne faze, postigne se najbolja plodnost kuja. Iako je prvotna namjena GnRH agonista (deslorelin implantata) bila postizanje privremene infertilnosti u muških pasa te je kao takav preparat i registriran, upravo se zbog svoje učinkovitosti sve više koristi u kontracepciji kuja. Bez obzira koji agonist se koristi ako se primjenjuje tijekom anestrusa prije postizanja kontracepcije kuje će ući u estrus (FONTAINE i FONTBONNE 2010.). Zato se kako je već navedeno za sprječavanje tzv “flare-up” efekta mogu koristiti različiti protokoli korištenjem progestina, GnRH antagonista (acyline), inhibitora aromataze (anastrozole) i antiestrogena (clomiphene acetat). Međutim, postignuti rezultati su dosta kontroverzni pa su CORRADA i sur., (2006.) upotrebom progestagena nakon GnRH implantata primjetili estrus u nekoliko kuja te u 10% kuja kada su progestogen dali 4 dana prije implantata. Niti kombinacija GnRH antagonista (acyline) s deslorelinom nije uspjela spriječiti estrus u 25% kuja (VALIENTE i sur., 2009.). Budući da nema zadovoljavajućeg protokola koji bi spriječio pojavu estrusa smatra se kako je to prepreka pri korištenju GnRH agonista u svrhu kontracepcije. No, bez obzira na to McRAE i sur., (1985.) su korištenjem nafarelina u dozi od 32 µg dnevno uspjeli postići kontracepciju od 18 mjeseci nakon početne indukcije estrusa. Nakon prestanka davanja nafarelina kuje su imale estrus nakon 2-18 tjedana. Međutim, ovakvi protokoli nisu bili praktični pa se danas uglavnom koriste implantati deslorelina. Tako je u istraživanju TRIGG i sur., (2001.) nakon primjene 3 mg deslorelina u kuja estrus pojavio  $13.9 \pm 1.9$  mjeseci, ako je implantat postavljen tijekom

anestrusa,  $14.6 \pm 3.5$  mjeseci ako je implantat postavljen tijekom metestrusa i  $20.4 \pm 3.4$  mjeseci ako je implantat postavljen tijekom gravidnosti. ROMAGNOLI i sur., (2015.) su korištenjem implantata deslorelina od 4,7 mg (suprelorin<sup>®</sup>) u nekoliko kuja supresirali estrus samo 5 mjeseci, ali su korištenjem suprelorina od 9,4 mg odgodili estrus za 11-14 mjeseci. Isti autori su u nekoliko kuja ponavljanjem aplikacije deslorelina od 4,7 ili 9,4 mg uspjeli odgoditi estrus od 1 do 4 godina. Općenito uspjeh odgode estrusa nakon primjene deslorelin implantata je dosta nepredvidljiv te može trajati od 2 do 27 mjeseci (MAENHOUDT i sur., 2014.; TRIGG i sur., 2001.). Tako se za najčešće korišteni implantat deslorelina od 4,7 mg predviđa supresija estrusa u prosjeku od  $10,2 \pm 5,1$  mjeseci (MAENHOUDT i sur., 2012.). Za iste implantate utvrđeno je da se nakon supresije estrusa u kuja normalno vratio estrus te su čak ostale gravidne na prvo tjeranje (FONTAINE i FONTBONNE, 2010.). U istu svrhu implantati deslorelina od 4,7 mg i 9,4 mg se mogu koristiti i za odgodu puberteta u kuja (FONTAINE i FONTBONNE, 2012.). U svom istraživanju koristili su kuje stare 6 mjeseci te su nakon korištenja 4,7 mg implantata deslorelina kuje prvi puta ušle u estrus za 13 do 25 mjeseci. Kod jačeg preparata estrus nije primjećen niti u jedne kuje do kraja istraživanja (najmanje 8 do 15 mjeseci).

Osim u indukciji i supresiji estrusa LOPATE i FOSTER (2010.) koristili su GnRH analoge za indukciju luteinizacije folikularnih cisti u kuja, ali neki drugi autori nisu imali uspjeha u tome.

O korištenju GnRH antagonista nema puno podataka. Preparat pod nazivom acyline kako je već spomenuto koristio se za supresiju „flare-up“ efekta GnRH analoga kod kontracepcije u dozi od  $330 \mu\text{g}/\text{kg}$  s.c., ali je uspjeh bio mali. Ipak, CORRADA i sur., (2005.) koristili su acyline u dozi od  $110 \mu\text{g}/\text{kg}$  s.c. za prekid skotnosti kuja gravidnih između 30 i 35 dana. Imali su 100%-tni uspjeh pobačaja u prosjeku za  $7 \pm 1.9$  dana nakon aplikacije.

Tablica 1. Prikaz različitih protokola u korištenju GnRH i njihovih analoga.

PREPARAT	SVRHA	DOZA	USPJEH	IZVOR
Nativni GnRH	Indukcija estrusa	0,015-0,50 µg/kg i.v. svakih 90 minuta kroz 7-9 dana	33% gravidnih	CONCANNON i sur., 1997.
Nativni GnRH	Indukcija estrusa	0,096-0,139 µg/kg i.v. svakih 90 minuta kroz 11-13 dana	87,5% gravidnih	CAIN i sur., 1988.
Nativni GnRH	Indukcija estrusa	0,040-0,430 µg/kg i.v. svakih 87 minuta kroz 9 dana	50% gravidnih	VANDERLIP i sur., 1987.
Buserelin	Indukcija estrusa	1,5 µg/kg s.c. tri puta dnevno kroz 11 dana	20% gravidnih	ROTA i sur., 2003.
Lutrelin	Indukcija estrusa	1,7 do 2,5 µg/kg s.c. svaki dan kroz 14-28 dana	37,5% gravidnih	CONCANNON 1989.
Lutrelin	Indukcija estrusa	0,6 do 2,4 µg/kg s.c. svaki dan kroz 12-14 dana	89% gravidnih	CONCANNON i sur., 2006.
Leuprolid	Indukcija estrusa	0,10 mg/kg s.c.	78% gravidnih	INABA i sur., 1998.
Deslorelin	Indukcija estrusa	2,1 mg implantat s.c. ili s.v.	11% do 70% gravidnih	KUTZLER i sur., 2001.; KUTZLER i sur., 2002.; VOLKMANN i sur., 2006.a
Deslorelin	Indukcija estrusa	4,2 mg implantat s.c. umilikalno područje	25% do 78,3% gravidnih	FONTAINE i sur., 2011.
Deslorelin	Indukcija estrusa	4,2 mg implantat s.c. umilikalno područje	36,8% do 70,6% gravidnih	BORGES i sur., 2015.
Nafarelin	Kontracepcija	32 µg dnevno	18 mjeseci supresija estrusa	McRAE i sur., 1985.
Deslorelin	Kontracepcija	3 mg imlantat s.c.	U prosjeku 12-24 mjeseca supresija estrusa	TRIGG i sur., 2001.
Deslorelin	Kontracepcija	4,7 mg i 9,4 implantat s.c.	U prosjeku 5 do 14 mjeseci supresija estrusa	ROMAGNOLI i sur., 2015.
Deslorelin	Kontracepcija	4,7 mg i 9,4 mg implantat s.c.	Od 2 do 27 mjeseci supresija estrusa	MAENHOUDT i sur., 2014.; TRIGG i sur., 2001.
Deslorelin	Kontracepcija	4,7 mg implantat s.c.	Prosječno 10,2±5,1 mjeseci supresija estrusa	MAENHOUDT i sur., 2012.
Deslorelin	Odgoda puberteta	4,7 mg i 9,4 mg implantat s.c.	Pojava prvog estrusa za 13 do 25 mjeseci nakon primjene	FONTAINE i FONTBONNE, 2012.
Acyline	Supresija estrusa nakon primjene GnRH analoga	330 µg/kg s.c.	U 25% kuja došlo je do supresije estrusa	VALIENTE i sur., 2009.
Acyline	Pobačaj (30-35 dana gravidnosti)	110 µg/kg s.c.	100% kuja imalo pobačaj	CORRADA i sur., 2005.

### 3.2. Prostaglandini

Na tržištu su danas dostupni prirodni i sintetski prostaglandini. U svrhu indukcije pobačaja prirodnim PGF $2\alpha$  koriste se protokoli s dozama koje se kreću od 30 do 250 µg/kg (ENGLAND, 2010.) ili 20-30 µg/kg do 50-100 µg/kg (WANKE i sur., 2002.). Preporučuje se započeti liječenje dvokratnom aplikacijom (CONCANNON, 2004.) polovice uobičajene doze te ju postepeno povećavati do pune doze kroz prvih 2 do 3 dana (WANKE i sur., 2002.; ROMAGNOLI, 2017.) ili koristiti premedikaciju, čime se postiže minimaliziranje nuspojava

u 58% slučajeva (FIENI i sur., 1997.). Optimalan početak terapije je od 25. do 35. dana skotnosti uz resorpciju plodova i zanemarivu količinu vaginalnog iscjetka (WANKE i sur., 2002.), a traje sve do potvrde pobačaja ultrazvučnim pregledom (CONCANNON, 2004.), što je obično od 5 do 7 dana, a ako učinak izostane može se produžiti i preko 9 dana (ROMAGNOLI i sur., 1993., ROMAGNOLI i sur., 1996.). Tijekom trajanja liječenja bilo bi najbolje da kuje budu hospitalizirane (WIEBE i HOWARD, 2009.). Aplikacija se može provoditi i u prvih 15 dana gravidnosti, subkutano ili intramuskularno, 2-3 puta dnevno kroz 4 dana ili dulje, ali na taj način će se rijetko uspjeti inducirati luteoliza (LEIN i sur., 1989.). Niske doze ne mogu inducirati luteolizu kod svih kuja prije 25. dana (ŠPOLJARIĆ i sur., 2018.), a visoke doze mogu biti učinkovite ako se primjene neposredno prije implatacije 22. dana poslije predovulacijskog vrhunca LH (ROMAGNOLI i sur., 1993.; ROMAGNOLI i sur., 1996.). Postoji nekoliko istraživanih protokola na koji način bi bilo najbolje provoditi liječenje. Prema FELDMANU i sur. (1993.) PGF<sub>2α</sub> trebao bi se početi primjenjivati između 30. i 35. dana od parenja. Istraživana su tri protokola, doza od 100 µg/kg subkutano svakih 8 sati, 250 µg/kg supkutano svakih 12 sati i 100 µg/kg subkutano svakih 8 sati prva dva dana, potom 200 µg/kg svakih 8 sati. Korištenjem trećeg protokola postignuti su najbolji rezultati uz najslabije nuspojave. Prema ROMAGNOLI i sur. (1993., 1996.) prirodni PGF<sub>2α</sub> koriste se injekcijski intramuskularno ili subkutano, 2-3 puta dnevno, kroz 4-6 dana ili dulje. Rani pobačaj može se postići terapijom počevši od 5 do 15 dana od početka metestrusa uz visoke doze (150-250 µg/kg) kroz 4 do 5 dana. Učinkovite doze su: a) niske (30-50 µg/kg kroz 5-9 dana); b) rastuće (počinje s 30-50, i raste na 100-200 µg/kg nakon nekoliko dana), c) visoke (200-250 µg/kg). Više doze prije će prouzročiti prekid skotnosti, i to 22. dana poslije najviše razine LH (ROMAGNOLI i sur., 1993., ROMAGNOLI i sur., 1996.).

Doze za primjenu sintetskih PGF<sub>2α</sub> u svrhu izazivanja kontrakcija maternice kreću se od 2-10 µg/kg, ovisno o tome koji je PGF<sub>2α</sub> analog korišten (ENGLAND, 2010.; ELITS, 2002.; WIEBE I HOWARD, 2009.). Prema ROMAGNOLI (2017.) kloprostamol se za rani prekid skotnosti koristi u dozi od 1µg/kg jednom dnevno svaka 24-48 sati, a alfaprostol u dozi od 20 µg/kg dva puta dnevno. Kloprostamol je korišten i u kombinaciji sa dopaminskim agonistima gdje se liječenje započelo oko 23. dana od ovulacije, dozom nižom od 2,5 µg/kg. Za izazivanje kasnog prekida skotnosti kloprostamol se primjenjuje u dozi od 2,5 µg/kg s.c., tri puta dnevno u intervalima od 48 sati. Terapija se započinje 30. danom graviditeta i pokazala je 100% učinkovitost (ROMAGNOLI, 2017.). Kod korištenja doze od 2,5 µg/kg nuspojave su jače izražene, dok su kod korištenja doze od 1 µg/kg zanemarive (WANKE i sur., 2002.).



Za liječenje piometre prirodni prostaglandini se primjenjuju u dozi od 50-80 µg/kg dva puta dnevno s.c. (ROMAGNOLI, 2017.), a prije njih kujama se za dodatno opuštanje cerviksa može dati PGE (misoprostol) intravaginalno u dozi od 1-3 µg/kg svakih 12-14 sati (WIEBE i HOWARD, 2009.). Od sintetskih prostaglandina za liječenje piometre kloprostenol se primjenjuje u dozi od 1 µg/kg jednom dnevno s.c., alfaprostol u dozi od 20 µg/kg dva puta dnevno s.c., a PGE (misoprostol) u dozi od 10 µg/kg dva puta dnevno p.o. (1/2 tablete na 10 kg) (ROMAGNOLI, 2017.).

Tablica 2. Prikaz različitih protokola korištenjem prirodnih i sintetskih prostaglandina.

PREPARAT	SVRHA	DOZA	USPJEH	IZVOR
PGF2 $\alpha$	Indukcija pobačaja (25.-35.dan)	Dvokratno polovica uobičajene doze, povećavati do pune (50-100 µg/kg) kroz 2-3 dana. Trajanje th 5-7 dana (do 9 dana)	Resorpcija plodova, zanemariva količina vaginalnog iscjeka	WANKE i sur., 2002.; ROMAGNOLI, 2017.
PGF2 $\alpha$	Indukcija pobačaja	100 µg/kg s.c. svakih 8 sati	Učinkovito	FELDMAN i sur., 1993.
PGF2 $\alpha$	Indukcija pobačaja	250 µg/kg s.c. svakih 12 sati	Učinkovito	FELDMAN i sur., 1993.
PGF2 $\alpha$	Indukcija pobačaja	100 µg/kg s.c. svakih 8 sati prva 2 dana, potom 200 µg/kg svakih 8 sati	Najbolji rezultati uz najslabije nuspojave	FELDMAN i sur., 1993.
PGF2 $\alpha$	Indukcija pobačaja	30-50 µg/kg kroz 5-9 dana i.m., s.c.	Učinkovito	ROMAGNOLI i sur., 1993.; ROMAGNOLI i sur., 1996.
PGF2 $\alpha$	Indukcija pobačaja	30-50 µg/kg, za par dana 100-200 µg/kg, 2-3 puta na dan, kroz 4-6 dana ili dulje, i.m., s.c.	Učinkovito	ROMAGNOLI i sur., 1993.; ROMAGNOLI i sur., 1996.
PGF2 $\alpha$	Indukcija pobačaja	200-250 µg/kg, 2-3 puta na dan, kroz 4-6 dana ili dulje, i.m., s.c.	Prekid skotnosti 22. dana poslije najviše razine LH	ROMAGNOLI i sur., 1993.; ROMAGNOLI i sur., 1996.
PGF2 $\alpha$	Indukcija pobačaja (rana - 5 do 15 dana od početka metestrusa)	150-250 µg/kg) kroz 4-5 dana	Učinkovito	ROMAGNOLI i sur., 1993.; ROMAGNOLI i sur., 1996.
Sintetski PGF2 $\alpha$ (kloprostenol)	Indukcija pobačaja (rana)	1µg/kg 1 dnevno svaka 24-48 sati	Nuspojave slabije izražene	ROMAGNOLI, 2017.
Sintetski PGF2 $\alpha$ (alfaprostol)	Indukcija pobačaja (rana)	20 µg/kg 2 puta dnevno	Učinkovito	ROMAGNOLI, 2017.
Sintetski PGF2 $\alpha$ (kloprostenol) + dopaminski agonisti	Indukcija pobačaja (rana - 23. dana odo ovulacije)	Manje od 2,5 µg/kg	Nuspojave slabije izražene	ROMAGNOLI, 2017.
Sintetski PGF2 $\alpha$ (kloprostenol)	Indukcija pobačaja (kasna - 30 dana gravidnosti)	2,5 µg/kg s.c., 3 puta dnevno u intervalima od 48 sati	100% učinkovitost, nuspojave slabije izražene	ROMAGNOLI, 2017.
PGF2 $\alpha$ (+ PGE)	Liječenje piometre	50-80 µg/kg dva puta dnevno s.c. (+1-3 µg/kg svakih 12-14 sati intravag.)	Učinkovito	ROMAGNOLI, 2017. ; WIEBE i HOWARD, 2009.
Sintetski PGF2 $\alpha$ (kloprostenol)	Liječenje piometre	1 µg/kg 1 dnevno s.c.	Učinkovito	ROMAGNOLI, 2017.
Sintetski PGF2 $\alpha$ (alfaprostol)	Liječenje piometre	20 µg/kg 2 puta dnevno s.c.	Učinkovito	ROMAGNOLI, 2017.
PGE (misoprostol)	Liječenje piometre	10 µg/kg 2 puta dnevno p.o. (1/2 tbl na 10 kg)	Učinkovito	ROMAGNOLI, 2017.

### 3.3. Progestini

Široko dostupan dugodjelujući progestagen MPA može se naći u dva oblika, oralnom za supresiju estrusa i depo injekcijskom obliku za odgodu ciklusa (ENGLAND, 2010.). Od svih sintetskih progestina MPA je najadrogeniji i najimunosupresivniji oblik (ASA, 2018.). Minimalna učinkovita parenteralna doza iznosi oko 2,5-3 mg/kg, a minimalna učinkovita oralna doza oko 1-2 mg/kg/dan tijekom 4 dana, a zatim 0,5-1 mg/kg/dan tijekom sljedećih 12 dana. Doze više od 3 mg/kg nisu preporučljive jer povećavaju mogućnost nastanka neželjenih nuspojava. Najbolji način primjene MPA je tijekom anestrusa i njeno trajanje ne bi smjelo biti duže od 2 godine. Do pojave prvog spontanog estrusa dolazi od 1,5 do 26 mjeseci od zadnje aplikacije lijeka (ENGLAND, 2010.).

Najčešće propisivani kratkodjelujući progestagen koji bolje odgovara za korištenje kod supresije estrusa ili privremene odgode ciklusa je MA (WIEBE i HOWARD, 2009.). Dostupan je u oralnom obliku, ali može se naći i u parenteralom, a doza ovisi o fazi ciklusa u kojoj se kuja nalazi. Kreće se od 0,55 mg/kg/dan p.o. tijekom 32 dana za kuje u anestrusu za dugotrajniju odgodu ciklusa, do maksimalne doze od 2,2 mg/kg/dan p.o. tijekom 8 dana za kuje u ranom proestrusu za supresiju estrusa to jest kratkotrajnu odgodu ciklusa. Do pojave prvog spontanog estrusa dolazi 1-7 mjeseci od zadnje aplikacije lijeka (ENGLAND, 2010.). Dugi niz godina MA se koristio i u obliku implantanata kod egzotičnih mesoždera držanih u zoološkim vrtovima, ali zbog učestalog rezultiranja bolestima maternice smanjio se interes za njihovu uporabu. Kod kuja implantati su pokazali sposobnost prekida ciklusa, ali nije dovoljno testirana njihova sigurnost primjene (CONCANNON, 2004.).

Sintetski progestageni DMA i CMA pokazali su se učinkoviti u dugotrajnoj odgodi ciklusa ako se primjene u obliku injekcije svaka 4 mjeseca. Preporučene doze su 1,5-2 mg/kg za kuje do 10 kg tjelesne težine, 1-1,5 mg/kg za one od 10-20 kg, te 1 mg/kg za kuje teže od 20 kg. Estrus se pojavi nakon prosječno 8 mjeseci od zadnje primjene DMA i do 2 godine od primjene CMA (ENGLAND i sur., 2010.).

Najnoviji tip progestagena PGS djeluje selektivno na os hipotalamus-hipofiza-jajnici (ENGLAND i sur., 2010.) i supresijom LH sprječava ovulaciju (ASA, 2018.), ali ima manju progesteronsku aktivnost od drugih sintetskih progestagena (KUTZLER i WOOD, 2006.). Primjenjuje se za odgodu ciklusa i supresiju estrusa kod kuja i liječenje lažnog graviditeta (KUTZLER i WOOD, 2018.). Zabilježen je širok spektar nuspojava koje se javljaju njegovom primjenom (ENGLAND, 2010.). Dolazi u obliku injekcija (ASA, 2018.), a preporučene doze su 10-33 mg/kg s.c. koja se ponovi nakon 3-4 mjeseca, a zatim svakih 5

mjeseci (ENGLAND, 2010.). Koristi se tijekom anestrusa, a sljedeći estrus nastupi za 9 do 12 mjeseci (KUTZLER i WOOD, 2018.).

Tablica 3. Prikaz različitih protokola korištenjem progestagena.

PREPARAT	SVRHA	DOZA	USPJEH	IZVOR
MPA	Supresija estrusa, odgoda ciklusa	2,5-3 mg/kg i.m. ili 1-2 mg/kg/dan p.o. kroz 4 dana, zatim 0,5-1 mg/kg/dan sljedećih 12 dana	Pojava prvog estrusa 1,5-26 mjeseci nakon zadnje primjene	ENGLAND, 2010.
MA	Odgoda ciklusa (dugotrajna)	0,55 mg/kg na dan p.o. kroz 32 dana	Pojava prvog estrusa 1-7 mjeseci nakon zadnje primjene	ENGLAND, 2010.; KUTZLER i WOOD, 2006.
MA	Supresija estrusa (kratkotrajna)	2,2 mg/kg na dan p.o. kroz 8 dana	Pojava prvog estrusa 1-7 mjeseci nakon zadnje primjene	ENGLAND, 2010.; KUTZLER i WOOD, 2006.
DMA/CMA	Odgoda ciklusa (dugotrajna) - kuje do 10 kg	1,5-2 mg/kg	Pojava prvog estrusa 8 mjeseci nakon zadnje primjene DMA / 2 godine CMA	ENGLAND, 2010.
DMA/CMA	Odgoda ciklusa (dugotrajna) - kuje 10-20 kg	1-1,5 mg/kg	Pojava prvog estrusa 8 mjeseci nakon zadnje primjene DMA / 2 godine CMA	ENGLAND, 2010.
DMA/CMA	Odgoda ciklusa (dugotrajna) - kuje od 20 kg	1 mg/kg	Pojava prvog estrusa 8 mjeseci nakon zadnje primjene DMA / 2 godine CMA	ENGLAND, 2010.
PGS	Odgoda ciklusa, supresija estrusa, liječenje lažnog graviditeta	10-33 mg/kg s.c., ponoviti nakon 3-4 mj., a zatim svakih 5 mj.	Pojava sljedećeg estrusa za 9 do 12 mjeseci	ENGLAND, 2010.; KUTZLER i WOOD, 2018

### 3.4. Antiprogesteroni (Aglepriston)

Jedan od najčešće korištenih kompetitivnih inhibitora progesterona na tržištu je aglepriston. Njegova rana primjena od 0. do 25. dana je oko 99% učinkovita u prevenciji graviditeta te je preporučeni protokol dvokratna subkutana aplikacija doze od 10 mg/kg u razmaku od 24 sata (ROMAGNOLI, 2017.). Treba se obavljati oprezno da bi bila učinkovita, jer aglepriston zahtijeva prisutnost progesterona u serumskoj koncentraciji, stoga se preporuča da se potvrdi prisutnost žutog tijela i testira serumski P4. Primjena od 26. do 45. dana uzrokuje resorpciju ili pobačaj fetusa u 95% slučajeva unutar 7 dana od početka terapije. Bilo bi poželjno izbjegavati tretiranje kuja koje su gravidne više od 35. dana, jer neki fetusi nakon 45. dana povremeno mogu preživjeti te se roditi živi oko 53.-55. dana ili uginuti i ne biti izbačeni iz maternice (ROMAGNOLI, 2017.; GOGNY i FIENI, 2016.). Preporuča se raditi kontrolne ultrazvučne preglede 8 dana nakon tretmana u sredini gravidnosti, odnosno 20 dana nakon početka tretmana u ranoj gravidnosti (FIENI i sur., 2001., BAČIĆ i sur., 2009.).

U liječenju otvorene i zatvorene piometre koristi se na način da se kujama daje doza od 10 mg/kg 1., 2. i 8. dan, te 15. i 28. ovisno o kliničkom stanju kuje (ROMAGNOLI, 2017.). Po potrebi se provode i ostale mjere liječenja kao terapija antibioticima, tekućinska terapija, liječenje probavnih problema (GOGNY i FIENI, 2016.). Protokoli se mogu provoditi samo koristeći aglepriston ili u kombinaciji sa kloprostenolom (PGF $2\alpha$  analog). GOGNY i FIENI navode da protokol u kojem se aplikacija provodi 1., 3., 6. i 9. dana ima uspješnost od 100% , ali se javlja relaps unutar 24 mjeseca od liječenja. Zato navode modificirani protokol u kojem se aglepriston aplicira 0., 2., 5. i 8. dana kod kojeg se ne javljaju relapsi unutar 24 mjeseca (GOGNY i FIENY, 2016.).

Korištenje aglepristona u indukciji porođaja pokazalo se uspješnim njegovom primjenom 58. dana graviditeta dozom od 15 mg/kg (ROMAGNOLI, 2017.). FONTBONNE i njegovi suradnici koristili su kombinaciju aglepristona i oksitocina na način da su aplicirali jednu dozu 15 mg/kg aglepristona 59.-61. dana, 24 sata nakon oksitocin 0.15 IJ/kg svaka 2 sata. Porod je započeo oko 30 sati nakon aplikacije aglepristona i svi štenci su bili vitalni.

Kod planiranja elektivnog carskog reza koristi se u dozi od 15 mg/kg 59.- 60. dana od ovulacije. Carski rez se izvede 20-24 sata nakon tretmana te nisu zabilježene post operativne komplikacije ili znakovi nerazvijenosti štenaca (ROMAGNOLI, 2017.).

Tablica 4. Prikaz različitih protokola korištenjem antiprogesterona

PREPARAT	SVRHA	DOZA	USPJEH	IZVOR
Aglepriston	Indukcija pobačaja (0.-25. dan)	10 mg/kg dvokratno s.c., u razmaku od 24 sata	99% učinkovito	ROMAGNOLI, 2017.
Aglepriston	Indukcija pobačaja (26.-45. dan)	10 mg/kg dvokratno s.c., u razmaku od 24 sata	95% učinkovito unutar 7 dana od početka	ROMAGNOLI, 2017.; GOGNY i FIENI, 2016.
Aglepriston	Indukcija pobačaja (nakon 35. dana)	10 mg/kg dvokratno s.c., u razmaku od 24 sata	Neki fetusi mogu preživjeti - izbjegavati	ROMAGNOLI, 2017.; GOGNY i FIENI, 2016
Aglepriston	Liječenje piometre	1.,3.,6. i 9. dana, s.c.	100% uspješnost, relaps unutar 24 mjeseca	GOGNY i FIENI, 2016.
Aglepriston	Liječenje piometre	0.,2.,5. i 8. dana	100% uspješnost, nema relapsa	GOGNY i FIENY, 2016.
Aglepriston	Liječenje piometre	10 mg/kg 1.,2.,8.,15. i 28.dan	Učinkovito	ROMAGNOLI, 2017.
Aglepriston	Indukcija porođaja (58. dana)	15 mg/kg	Učinkovito	ROMAGNOLI, 2017.
Aglepriston + Oksitocin	Indukcija porođaja	15 mg/kg (59.-61. dan) + nakon 24 sata 0.15 IU/kg svaka 2 sata	Porod 30 sati nakon aplikacije aglepristona, štenci vitalni	FONTBONNE i sur., 2009.
Aglepriston	Elektivni carski rez	15 mg/kg, 59.- 60. dana od ovulacije	Carski rez 20-24 sata nakon, nema post op. komplikacija, štenci vitalni	ROMAGNOLI, 2017.

### 3.5. Dopaminski agonisti

Od dopaminskih agonista najčešće se koristi kabergolin, zbog manjih prisutnih nuspojava. U primjeni dopaminskih agonista s ciljem prekida skotnosti bromokriptin se koristi poslije 30. dana, u dozi od 100 µg/kg peroralno ili intramuskularno, dnevno kroz 6 dana, po potrebi i 9 do 10 dana, do potvrde prekida graviditeta (CONCANNON i sur., 1987.).

Kabergolin je učinkovit u prekidu graviditeta kod većine kuja tretiranih nakon 30. dana (ONCLIN i sur., 1993.; ONCLIN i sur., 1995.), a stopostotno učinkovit primijenjen 40 dana nakon LH vala peroralno u dozi od 5µg/kg tijekom 5 dana ili subkutano 1,7 µg/kg svaki drugi dan, kroz 6 dana (WANKE i sur, 2002.; WIEBE i HOWARD, 2009.). Prije 30. dana ne pokazuje skoro nikakav učinak u prekidu graviditeta (ENGLAND, 2010.).

U indukciji estrusa kod kuja, učinkovitost bromokriptina prva je istraživana, ali je rezultirala značajnim povraćanjem. Kabergolin se pokazao neusporedivo boljim izborom,

jer inducira estrus kod većine kuja, uz manje prisutnih nuspojava. Primjenjuje se u dozi od 0,005 mg/kg p.o. dnevno, do 3-8 dana od nastupa proestrusa ili do 40. dana ciklusa (WIEBE i HOWARD, 2009.).

Tablica 5. Prikaz različitih protokola korištenjem dopaminskih agonista.

PREPARAT	SVRHA	DOZA	USPJEH	IZVOR
Bromokriptin	Indukcija pobačaja (poslije 30. dana)	100 µg/kg p.o. ili i.m dnevno., kroz 6 dana (9-10 dana)	Učinkovito	CONCANNON i sur., 1987.
Kabergolin	Indukcija pobačaja (prije 30. dana)		Skoro nikakav učinak	ENGLAND, 2010.
Kabergolin	Indukcija pobačaja (poslije 30. dana)		Učinkovit kod većine kuja	ONCLIN i sur., 1993.; ONCLIN i sur., 1995.
Kabergolin	Indukcija pobačaja (poslije 40. dana)	5µg/kg p.o. tijekom 5 dana	100% učinkovit	WIEBE i HOWARD, 2009.
Kabergolin	Indukcija pobačaja (poslije 40. dana)	1,7 µg/kg s.c.svaki drugi dan, kroz 6 dana	100% učinkovit	WANKE i sur., 2002.
Bromokriptin	Indukcija estrusa	0,3 mg/živ. 3 dana, zatim 0,6-2,5mg/živ. p.o. 3-6 dana nakon nastupa estrusa	83% gravidnih	ZOLDAG i sur., 2001.
Kabergolin	Indukcija estrusa	0,005 mg/kg p.o. dnevno, do 3-8 dana nakon početka proestrusa ili do 40. dana	Učinkovit kod većine kuja (60-100% gravidnih)	WIEBE i HOWARD, 2009.

## 4. ZAKLJUČCI

Iako nema idealnog farmakološkog pripravka, pogotovo za indukciju i prevenciju estrusa, danas postoji nekoliko opcija kojima se može pristupiti u dogovoru s veterinarom. Većina tih pripravaka nije registrirana za korištenje u navedene svrhe, ali istraživanja pokazuju da imaju zadovoljavajući učinak. Njihova prednost je u tome što imaju rijetke nuspojave, poboljšali su liječenje nekih stanja koja su zahtijevala kiruršku intervenciju te su zbog produženog djelovanja i načina aplikacije praktični za vlasnike i manje stresni za životinje.

## 5. LITERATURA

ARBEITER, K., W. BRASS, R. BALLABIO et al (1988): Estrus induction and fertility with cabergoline, a prolactin inhibitor, in the bitch. *J. Small Anim. Pract.* 29, 781-788.

ASA, C. S. (2018): Contraception in Dogs and Cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 48, 733–742.

BAAN, M., M. A. M. TAVERNE, H. S. KOOISTRA, J. de GRIER, S. J. DIELEMAN and A. C. OKKENS (2005): Induction of parturition in the bitch with the progesterone-receptor blocker aglepristone. *Theriogenology* 63, 1958-1972.

BAČIĆ, G., T. KARADJOLE, N. MAČEŠIĆ, M. KARADJOLE, V. GJURCEVIC KANTURA and A. BAKMAZ (2009): Trächtigkeitsabbruch bei Hündinnen während der frühen Graviditätsphase mit Antiprogestin (Aglepristone – Alizine®). *Tierarztl. Umschau* 64, 92-95.

BARDENS, J.W. (1971): Hormonal therapy for ovarian and testicular dysfunction in the dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 159, 1405.

BORGES, P., E. FONTAINE, C. MAENHOUDT, et al. (2015): Fertility in adult bitches previously treated with a 4.7 mg subcutaneous deslorelin implant. *Reprod. Domest. Anim.* 50(6), 965–71.

BORGES, P., E. FONTAINE, C. MAENHOUDT, R. PAYAN-CARREIRA, N. SANTOS, E. LEBLOND, C. FONTAINE and A. FONTBONNE (2015): Fertility in Adult Bitches Previously Treated with a 4.7 mg Subcutaneous Deslorelin Implant. *Reprod. Dom. Anim.* 50, 965–971.

BOUCHARD, G., R.S. YOUNGQUIST, B. CLARK, et al. (1991): Estrus induction in the bitch using a combination diethylstilbestrol and FSH-P. *Theriogenology*, 36(1), 51–65.



BOUCHARD, G.F., S. GROSS, V.K. GANJAM, R.S. YOUNGQUIST, P.W. CONCANNON, G.F. KRAUSE, et al. (1993): Oestrus induction in the bitch with the synthetic oestrogen diethylstilboestrol. *J. Reprod. Fertil.* 47, 515–516.

CAIN, J.L., G.R. CAIN, E.C. FELDMAN, B.L. LASLEY, G.H. STABENFELDT (1988): Use of pulsatile intravenous administration of gonadotropin-releasing hormone to induce fertile estrus in bitches. *Am. J. Vet. Res.* 49, 1993–1996.

CARTER, J.G. (1980): Hormone treatment for nonproductive bitches. *Can. Vet. J.* 21, 185.

CHEUNG, L., A. WONG (2008): Gonadotrophin-releasing hormone: GnRH receptor signaling in extrapituitary tissues. *FEBS. J.* 275, 5479–5495.

CINONE, M., P. MINOIA, G. LACALANDRA, M. DELL'AQUILLA (1996): Oestrus induction in the bitch with buserelin implant. In: *Reproduction in Dogs and Other Carnivores* (P Concannon, ed.). Proc. Satell. Mtg. 13th ICAR, Sydney, 32.

CIRIT, U., S. BACINOGLU, I.T. CANGUL, et al. (2007): The effects of a low dose of cabergoline on induction of estrus and pregnancy rates in anestrus bitches. *Anim. Reprod. Sci.* 101, 134–144.

COIT, V., F. DOWELL, N. EVANS (2009): Neutering affects mRNA expression levels for the LH and GnRH-receptors in the canine urinary bladder. *Theriogenology*, 71, 239-247.

CONCANNON, P.W. (1989): Induction of fertile oestrus in aneestrus dogs by constant infusion of GnRH agonist. *J. Reprod. Fertil.* 39, 149–160.

CONCANNON, P.W. (2002): Methods for Induction of Estrus in Dogs Using Gonadotropins, GNRH or Dopamine Agonists. WSAVA 2002 Congress.

CONCANNON, P.W. (2004): Contraception in dogs and cats. WSAVA, 1-6.

CONCANNON, P. W. (2011): Reproductive cycles of the domestic bitch, *Anim. Reprod. Sci.* 124, 200-210.

CONCANNON, P., A. YEAGER, D. FRANK and A. IYAMPILLAI (1990): Termination of pregnancy and induction of premature luteolysis by the antiprogesterone, mifepristone, in dogs, *J. Reprod. Fertil.* 88, 99-104.

CONCANNON, P., B. LASLEY, S. VANDERLIP (1997): LH release, induction of oestrus and fertile ovulations in response to pulsatile administration of GnRH to anoestrous dogs. *J. Reprod. Fertil.* 51, 1–54.

CONCANNON, P.W., M. TEMPLE M, A. MONTANEZ A, L. NEWTON (2006): Effects of dose and duration of continuous GnRH-agonist treatment on induction of estrus in beagle dogs: competing and concurrent up-regulation and down-regulation of LH release. *Theriogenology* 66, 1488–96.

CONCANNON, P., P. WEINSTEIN, S.WHALEY, D. FRANK (1987): Suppression of luteal function in dogs by luteinizing hormone antiserum and by bromocriptine. doi: 10.1530/jrf.0.0810175.

CORRADA, Y., G. HERMO, D. ARIAS, M. TORTORA, C. ESQUIVEL, C. GOBELLO (2005): Use of the GnRH Antagonist, Acyline, on Pregnancy Termination in the Bitch. *World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings*, poster, abstracts. Faculty of Veterinary Medicine. National University of La Plata, Argentina

DOMOSLAWSKA, A., JANOWSKI T., JURCZAK A. (2010): Course of uterine involution and the level of progesterone in bitches with endometritispyometra complex treated with aglepristone. *Bull Vet. Inst. Pulawy* 54, 19–23.

DUBE', D., A. ASSAF, G. PELLETIER, F. LABRIE (1987): Morphological study of the effects of an GnRH agonist on the canine testis after 4 months of treatment and recovery. *Acta Endocrinol (Copenh.)*, 116, 413–417.

EILTS, B. E. (2002): Pregnancy termination in the bitch and queen. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.* 17, 116-123.

ENGLAND, G. C. W. (2010a): Physiology and Endocrinology of the Female. U: BSAVA Manual of Canine and Feline Reproduction and Neonatology, second edition. (England, G., A. von Heimendahl, eds.). BSAVA. London. 1-8.

ENGLAND, G. C. W. (2010b): Prevention of the breeding in the Female. U: BSAVA Manual of Canine and Feline Reproduction and Neonatology, second edition. (England, G., A. von Heimendahl, eds.). BSAVA. London. 23-25.

ENGLAND, G. C. W. (2010c): Clinical approach to unwanted mating and pregnancy termination. U: BSAVA Manual of Canine and Feline Reproduction and Neonatology, second edition. (England, G., A. von Heimendahl, eds.). BSAVA. London. 107-112.

FELDMAN, E. C. and R. W. NELSON (2004): Canine and feline endocrinology and reproduction. 3rd ed. Elsevier Science, Missouri, USA. 593.

FELDMAN, E. C., A. P. DAVIDSON, R. W. NELSON T. G. NYLAND and C. MUNRO (1993): Prostaglandin induction of abortion in pregnant bitches after misalliance. JAVMA 202, 1855-1858.

FIENI, F., J. F. BRUYAS, I. BATTUT and D. TAINURIER (2001): Clinical use of anti-progestins in the bitch. In: Concannon, P. W., G. England, J. Verstegen III, C. Linse Forsberg: Recent Advances in Small Animal Reproduction. International Veterinary Information Service, Ithaca New York. (www.ivis.org). A1219.0201.

FIENI, F., C. DUMON , D. TAINURIER and J. F. BRUYAS (1997): Clinical protocol for pregnancy termination in bitches using prostaglandin F2 $\alpha$ . J. Reprod. Fertil. 51, 245-250.

FONTAINE, E., A. FONTBONNE (2010): Use of deslorelin to control fertility in the bitch. In 7<sup>th</sup> European Veterinary Society Small Animal Reproduction (EVSSAR) Congress, Louvain-la- Neuve, Belgium, 9-10, 15-17.

FONTAINE. E., A. FONTBONNE (2011): Clinical use of GnRH agonist in canine and feline species. Reprod. Domest. Anim. 46, 344-353.

FONTAINE, E., A. FONTBONNE (2012): Postponement of Puberty Using GnRH Agonists Implants in Bitches of Different Breeds. In: ISCFR & EVSSAR Symposium - Canada, 2012 by International Symposium on Canine and Feline Reproduction. 07.29, 2012.

FONTAINE, E., F. MIR, F. VANNIER, A. GERARDIN, M. ALBOUY, C. NAVARRO, A. FONTBONNE (2011): Induction of fertile oestrus in the bitch using deslorelin, a GnRH agonist. *Theriogenology* 76, 1561–1566.

FONTBONNE, A. (2011): Infertility in bitches and queens: recent advances. *Rev. Bras. Reprod. Anim.* 35, 202-209.

FONTBONNE, A., E. FONTAINE, X. LEVY, R. BACHELLERIE R, F. BERNEX F, S. ATAM-KASSIGDAOU, et al. (2009): Induction of parturition with aglepristone in various sized bitches of different breeds. *Reprod. Domest. Anim.* 44, 170–173.

FULLER, J. L. (1956): Photoperiodic control of estrus in the Basenji. *J Hered.* 47, 179–80.

GALAC, S., H. S. KOOISTRA, J. BUTINAR, M. M. BEVERS, S. J DIELEMAN, G. VOORHOUT and A. C. OKKENS (2000): Termination of midgestation pregnancy in bitches with aglepristone, a progesterone receptor antagonist. *Theriogenology* 53, 941-950.

GOGNY, A. and F. FIENI (2016): Aglepriston: A review on its clinical use in animals. *Theriogenology* 85, 555-566.

GRACIN CRNKOVIĆ, K. (2009): Uporaba dopaminskih agonista i prostaglandina F<sub>2α</sub> za indukciju pobačaja kuja u drugoj trećini gravidnosti. Specijalistički rad. Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

GREENBLATT, R.B., E.R. PUND (1941): The gonadotrophins: a clinical and experimental study. *South Med. J.* 36, 730–742.

HO, J. , G. NAGLE, J. MATHIAS, M. CLENCH, X. FAN, G. KALMAZ, J. SALLUSTIO, E. EAKER, (1996): Presence of gonadotrophinreleasing hormone (GnRH) receptor mRNA in rat myenteric plexus cell. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*, 113, 817–821.

INABA, T., H. TANI, M. GONDA, A. NAKAGAWA, M. OHMURA, J. MORI, R. TORII, H. TAMADA, T. SAWADA (1998): Induction of fertile estrus in bitches using a sustained-release formulation of aGnRH agonist (leuprolide acetate). *Theriogenology*, 49, 975–982.

INXIGHT: Drugs (2018): <https://drugs.ncats.io/drug/2AFK8FCD4R> [31.08.2021.]

JEFFCOATE, I.A. (1993): Endocrinology of anestrus bitches. *J. Reprod. Fertil.* 47, 69–76.

JOCHLE, W., K. ARBEITER, R. POST et al (1989): Effects on pseudopregnancy, pregnancy and interoestrous intervals of pharmacological suppression of prolactin secretion in female dogs and cats. *J. Reprod. Fertil.* 39, 199-207.

JOHNSTON, S.D., M.V.ROOT KUSTRITZ, P.S. OLSON (2001): Canine and feline theriogenology.

JURKA, P., A. MAX, K. HAWYNSKA, M. SNOSCHOWSKI (2010): Age-related pregnancy results and further examination of bitches after aglepristone treatment of pyometra. *Reprod. Domest. Anim.* 45, 525–529.

KUTZLER, M. (2002): Canine estrus induction using deslorelin (Ovuplant). *Proc. Annual Meeting Eur. Vet. Soc. Sm. Anim. Reprod., Liege, Belgium. Abstract.*

KUTZLER, M. A. (2005): Induction and synchronization of estrus in dogs. *Theriogenology* 64, 766-775.

KUTZLER, M. A. (2007): Estrus induction and synchronization in canids and felids. *Theriogenology* 68, 354-374.

KUTZLER, M., A. WOOD (2006): Non-surgical methods of contraception and sterilization. *Theriogenology* 66, 514-525.

KUTZLER, M., R. WHEELER, DH. VOLKMANN (2001): Canine estrus induction using the GnRH agonist, deslorelin. *Proc Ann Meet Eur Vet Soc Small Anim Reprod Milan*, 147–8 [abstract].

KUTZLER, M., R. WHEEER, S. LAMB, DH. VOLKMANN. Deslorelin implant administration beneath the vulvar mucosa for the induction of synchronous estrus in bitches. Proc Ann Meet Eur Vet Soc Small Anim Reprod Liege 2002 [abstract].

LEIN, D. H., P. W. CONCANNON and W. E. HORNBUCKLE (1989): Termination of pregnancy in bitches by administration of prostaglandin F<sub>2α</sub>. J. Reprod. Fertil. 39, 231-240.

LOPATE, C. , R. FOSTER (2010): Ovarian disease in the dog: perspectives and treatment options. Clinical Theriogenology 3, 169-176.

MAENHOUDT, C., N.R. SANTOS, A. FONTBONNE (2014). Suppression of fertility in adult dogs. Reproduction in Domestic Animals 49, 58–63.

MAENHOUDT, C., R. N. SANTOS, A. FONTBONNE (2018): Manipulation of the oestrus cycle of the bitch - what works for now. Reprod. Dom. Anim. 53, 44-52.

MAENHOUDT, C., N.R. SANTOS, E. FONTAINE, R. MIR, K. REYNAUD, C. NAVARRO, A. FONTBONNE (2012). Results of GnRH implants in oestrus induction and oestrus suppression in bitches and Queens. Reproduction in Domestic Animals 47, 393-397.

MOLDAVE, K., L. RHODES (2013): Contraception and fertility control in dogs and cats. A report of the Alliance for contraception in cats and dogs, 55-58.

NICKSON, D., J.P. RENTON, M.J.A. HARVEY, et al. (1992): Oestrus induction in the bitch. Proc 12th International Congress Anim Reprod held at The Hague (The Netherlands), August 23–27, vol. 4. 1799–1801.

NOAKES, D. E., T. J. PARKINSON, G. C. W. ENGLAND (2019): Veterinary reproduction and obstetrics, 10th ed. United Kingdom, 2-31.

ONCLIN, K., L. D. M. SILVA and J. P. VERSTEGEN (1995): Termination of unwanted pregnancy in dogs with the dopamine agonist, cabergoline, in combination with a synthetic analog of PGF<sub>2α</sub>, either cloprostenol or alphaprostol. Theriogenology 43, 813-822.

ONCLIN, K., L. D. M. SILVA , I. DONNAY and J. P. VERSTEGEN (1993): Luteotrophic action of prolactin in dogs and the effects of a dopamine agonist, cabergoline. *J. Reprod. Fertil.* 47, 403-409.

PAGNINI, U., S. FLORIO, L. CRISPINO, G. PAGNINI, D. COLANGELO, D. ROCCO, C. PACILIO, M. PACILIO, M. MACALUSO, A. GIORDANO (2002): Direct effect of a gonadotropin-releasing hormone agonist on the growth of canine mammary tumour cells. *J. Cell Biochem.* 85, 470–481.

REDDY, Y. V. P., K. YOTHI, B. SUDHAKARA REDDY, S. SIVAJOTHI and L. S. V. VARAPROSAD REDDY (2014): Termination of pregnancy in bitch by mifepristone. *Research* 1, 1002-1003.

REICHLER, I., A. BARTH, C. PICHE´ , W. JOCHLE, M. ROOS, M. HUBLER, S. ARNOLD (2006): Urodynamic parameters and plasma LH in spayed beagle bitches before and 8 weeks after GnRH depot analogue treatment. *Theriogenology*, 66, 2127–2136.

ROMAGNOLI, S. (2017): Practical use of hormones in small animal reproduction. *Rev. Bras. Reprod. Anim.* 41, 59-67.

ROMAGNOLI, S., C. STELETTA, 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 (Suppl. 2), 36–39 (2009); doi: 10.1111/j.1439-0531.2009.01441.x

ROMAGNOLI, S. E., F. CAMILLO, M. CELA, S. D. JOHNSTON, F. GRASSI, M. FERDEGHINI and G. ARIA (1993): Clinical use of prostaglandin F2 alpha to induce early abortion in the bitch: serum progesterone, treatment outcome and interval to subsequent oestrus. *J. Reprod. Fertil.* 47, 433-438.

ROMAGNOLI, S. E., F. CAMILLO, S. NOVELLINI, S. C. JOHNSTON and M. CELA (1996): Luteolytic effects of prostaglandin F2- alpha on day 8 to 19 corpora lutea in the bitch. *Theriogenology* 45, 397-403.

ROOT KUSTRITZ, M. V. (2012): Managing the reproductive cycle in the Bitch. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 42, 423–437. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2012.01.012>.

ROS, L., B. S. HOLST, R. HAGMAN (2014): A retrospective study of bitches with pyometra, medically treated with aglepristone. *Theriogenology* 82, 1281-1286.

ROTA, A., A. MOLLO, L. MARINELLI, G. GABAI, L. VINCENTI (2003): Evaluation of cabergoline and buserelin efficacy for oestrous induction in the bitch. *Reprod. Dom. Anim.* 38, 440–443.

RUBION, S., P. DESMOULINS, E. RIVIE`RE-GODET, M. KINZIGER, F. SALAVERT, F. RUTTEN, A. FLOCHAY-SIGOGNAULT, M. DRIANCOURT (2006): Treatment with a subcutaneous GnRH agonist containing controlled release device reversibly prevents puberty in bitches. *Theriogenology*, 66, 1651–1654.

SCROGIE, N.J. (1939): The treatment of sterility in the bitch by use of gonadotrophic hormones. *Vet. Rec.* 51, 265–268.

SHILLE, V.M., M.J. THATCHER, M.L. LLOYD, D.D. MILLER, D.F. SEYFERT, J.D. SHERROD (1989): Gonadotrophic control of follicular development and the use of exogenous gonadotrophins for induction of oestrus and ovulation in the bitch. *J. Reprod. Fertil.* 39, 103–113.

SHILLE, V.M., M.J. THATCHER, K.J. SIMMONS (1984): Efforts to induce estrus in the bitch, using pituitary gonadotropins. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 184, 1469–1473.

STORNELLI, M.C., M.C. GARCIA MITACEK, F. GIMENEZ et al. (2012): Pharmacokinetics of eCG and induction of fertile estrus in bitches using eCG followed by hCG. *Theriogenology* 78, 1056–64.

ŠPOLJARIĆ, B., D. SVODOBA, S. VINCE, J. GRIZELJ, D. ŠPOLJARIĆ, I. STOLIĆ, , M. POPOVIĆ, I. FOLNOŽIĆ (2018): Farmakološke metode indukcije pobačaja u kuja. *Veterinarska stanica.* 49, 441-453.



TAKEISHI, M., Y. KODOMA, T. MIKAMI, et al (1976): Studies on reproduction in the dog. XI. Induction of estrus by hormonal treatment and results of the following insemination. *Jap. J. Anim. Reprod.* 22(2), 71–75.

TANI, H, INABA T, TAMADA H, SAWADA T, MORI J, TORII R. (1996): Increasing gonadotropin-releasing hormone release by perfused hypothalamus from early to late anestrus in the beagle bitch. *Neurosci. Lett.* 207, 1–4.

TRIGG, T., P. WRIGHT., A. ARMOUR, P.E. WILLIAMSON, A. JUNAIDI, G.B. MARTIN, J. WALSH (2001). Use of a GnRH analogue implant to produce reversible long-term suppression of reproductive function in male and female domestic dogs. *Journal of Reproduction and Fertility* 57, 255–261.

TRIGG, T., K. YEATES (2008): The development and use of deslorelinimplants to suppress fertility- a synopsis and further advances. 6th International Symposium on Canine and Feline Reproduction. Vienna, Austria, 9th–11th July. 265–266.

UPADHYAY, A., M. S. KUSHWAH and G. S. DHAKAD (2017): Termination of pregnancy in bitches. *GJBB* 6, 687-692.

UPRAVA ZA VETERINARSTVO I SIGURNOST HRANE (2011): <http://www.veterinarstvo.hr/UserDocsImages/vetMedPro/Upute/SENSIBLEX%20-%20uputa.pdf> [01.09.2021.]

VALIENTE, C., Y. CORRADA, P. E. de la SOTA, P. G. BLANCO, D. ARIAS and C. GOBELLO (2009): Comparison of two doses of the GnRH antagonist, ayaciline, for pregnancy termination in bitches. *Reprod. Domest. Anim.* 44, 156-159.

VALIENTE, C., J. D. DIAZ, D. E. ROSA, G. MATTIOLI, G. GARCIA ROMERO, C. GOBELLO (2009): Effect of a GnRH antagonist on GnRH agonist-implanted anestrus bitches. *Theriogenology* doi: 10.1016/j.theriogenology.2009.06.011.

VAN HAAFTEN, B., M.M. BEVERS, W.E. VAN DEN BROM, A.C. OKKENS, F.J. VAN SLUIJS, A.H. WILLEMSE et al. (1994): Increasing sensitivity of the pituitary to GnRH from early to late anoestrus in the beagle bitch. *J. Reprod. Fertil.* 101, 221–5.

VANDERLIP, S.L., A.E. WING, P. FELT, D. LINKIE, J. RIVIER, P.W. CONCANNON, et al. (1987): Ovulation induction in anestrous bitches by pulsatile administration of GnRH. *Lab. Anim. Sci.* 27, 459–68.

VERSTEGEN-ONCLIN, K. and J. VERSTEGEN (2008): Endocrinology of pregnancy in the dog: A review. *Theriogenology* 70, 291-299.

VOLKMANN, D., M. KUTZLER, R. WHEELER, N. KREKELER (2006a): The use of deslorelin implants for the synchronization of estrous in diestrous bitches. *Theriogenology* 66, 1497–501.

VOLKMANN, D., M. KUTZLER, R. WHEELER, N. KREKELER, J. KLEWITZ, S. LAMB, (2006b): Failure of hCG to support luteal function in bitches after estrus induction using deslorelin implants. *Theriogenology* 66, 1502– 1506.

WANKE, M. M., S. ROMAGNOLI, J. VERSTEGEN 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: Concannon, P. W., G. England, J. Verstegen III, C. Linse Forsberg: *Recent Advances in Small Animal Reproduction*. International Veterinary Information Service, Ithaca New York. ([www.ivis.org](http://www.ivis.org)). A1223.0802

WIEBE, J.V. and J.P. HOWARD (2009): Pharmacologic advances in canine and feline reproduction. *Elsevier Inc.* 24, No. 2, 71-99.

## 6. SAŽETAK

Upravljanje spolnim ciklusom kuja postao je uobičajen zahtjev vlasnika ljubimaca u svrhu optimiziranja rasplodivanja, kontracepcije i indukcije pobačaja. Isto tako, mnogi uzgajivači rasplodnih kuja zahtijevaju liječenje stanja poput upala maternice (piometra) bez kirurške intervencije. Zbog toga su znanstvenici u svojim istraživanjima počeli raditi na lijekovima koji nisu bili registrirani izravno za korištenje u te svrhe. Iako je većina tih istraživanja pokazala zavidne rezultate, još uvijek je potrebno uložiti dodatni napor radi utvrđivanja eventualnih nuspojava, a pogotovo nakon višekratnog korištenja ili nakon kombiniranja različitih farmakoloških pripravaka. Iz tog razloga, u mnogim zemljama noviji lijekovi poput deslorelina ili aglepristona nisu registrirani jer je njihovo korištenje suženo samo na određena stanja ili samo za određenu vrstu, dob i spol životinja. Puno je primjera gdje su se određeni lijekovi počeli koristiti i u druge svrhe osim one za koju su registrirani. Najbolji primjer je dopaminski agonist kabergolin koji je prvotno registriran radi smanjivanja i zaustavljanja laktacije, a ubrzo se počeo koristiti i za indukciju estrusa u kuja. Tako je preparat naziva Galastop<sup>®</sup> (kabergolin) nakon dosta istraživanja danas registriran u Europi i za indukciju estrusa u kuja. Danas se za indukciju estrusa u kuja koriste i GnRH agonisti, pogotovo u obliku implantata zbog svoje praktičnosti, rijetkih nuspojava, kratkog perioda potrebnog za pojavu tjeranja i smanjenog stresa za životinju. Tako se preparat Suprelorin<sup>®</sup> (4,7 mg, implantat deslorelina) koji je registiran samo za indukciju privremene neplodnosti u muških pasa, već dulje vremena koristi u mnogim veterinarskim ambulantomama za indukciju estrusa, ali i za kontracepciju kuja. Isto tako, preparat antiprogesterona naziva Alizin<sup>®</sup> (30 mg/mL aglepristona), čija je indikacija izazivanje pobačaja u kuja do 45. dana gravidnosti, već se dulje vremena koristi kod liječenja i prevencije piometre te indukcije porođaja. Korištenje takvih preparata za druge svrhe nije idealno te je uspjeh njihova korištenja u nekim područjima poput indukcije i prevencije estrusa dosta varijabilan. Upravo iz tog razloga, ali i mogućih nuspojava, za svakog pacijenta potreban je poseban pristup radi donošenja konačnog protokola koji će zadovoljiti vlasnika i neće ugroziti zdravstveno stanje životinje.

Ključne riječi: kuje, indukcija estrusa, kontracepcija, indukcija pobačaja, piometra, dopaminski agonisti, GnRH agonisti, antiprogesteron

## 7. SUMMARY

### **Ševerdija, A.: Application of hormonal preparations in the treatment and control of bitch's reproduction - new findings**

Managing the sexual cycle of bitches has become a common requirement of pet owners to optimize reproduction, contraception and abortion induction. Likewise, many breeders require treatment for conditions, such as inflammation of the uterus (pyometra) without surgical intervention. As a result, scientists in their research began working on drugs that were not registered directly for use for those purposes. Most of these studies have shown excellent results, but additional efforts are necessary to identify possible side effects, especially after repeated use or post combining different pharmacological preparations. Hence, newer drugs such as deslorelin or aglepristone have not been certified in many countries. Their usage has been restricted to certain conditions or only to certain species, ages and sexes of animals. There are numerous cases in which certain drugs have been used for purposes other than ones registered for. The best example is the dopamine agonist cabergoline, which was initially registered to reduce and stop lactation, and was soon used to induce estrus. Therefore, after thorough research, a preparation called Galastop® (cabergoline) is now registered in Europe for induction of estrus in bitches. Today, GnRH agonists are also used to induce estrus in bitches, especially in the form of implants due to their practicality, rare side effects, the short period required for the onset of urges, and reduced stress in animals. Accordingly, the preparation called Suprelorin® (4.7 mg, deslorelin implant), which is registered only for the induction of temporary infertility in male dogs, has been used for a long time in many veterinary clinics for the estrous induction and contraception of bitches. Likewise, an antiprogesterone preparation Alizin® (30 mg / mL aglepristone), is supposed to be used to induce abortion in bitches, yet for a while, it has also been used when treating and preventing pyometra or inducing labour. The use of such preparations for other purposes is not ideal and the outcome of their use in areas such as induction and prevention of estrus is quite variable. Taking that into consideration, along with potential side effects, an individual approach should be applied to each patient to adopt a final protocol that will satisfy the owner and will not endanger the well-being of the animal.

Keywords: bitches, estrus induction, contraception, abortion induction, pyometra, dopamine agonists, GnRH agonists, antiprogesterone

## **8. ŽIVOTOPIS**

Rođena sam 23.11.1994. u Splitu. Završila sam Osnovnu školu u Vodicama, i srednju klasičnu gimnaziju “Antuna Vrančića” u Šibeniku. Državnu maturu sam položila 2013. godine te sam iste godine upisala Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Od 2019. godine volontirala sam na Klinici za Porodništvo i reprodukciju na Veterinarskom fakultetu, gdje sam na šestoj godini sudjelovala u nastavi kao demonstrator. Sudjelovala sam na SIVEMAP kongresu pod vodstvom SASAP-a, u Beogradu 2019. godine. Stručnu praksu i volontiranje odradila sam u veterinarskoj ambulanti “More” u Šibeniku.