

HIPOADRENOKORTICIZAM U PASA

Borošak, Veronika

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:178:697210>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-22**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
VETERINARSKI FAKULTET

Veronika Borošak

HIPOADRENOKORTICIZAM U PASA

Diplomski rad

Zagreb, 2020.

KLINIKA ZA UNUTARNJE BOLESTI

Predstojnica: Izv. prof. dr. sc. Ivana Kiš

Mentor: Doc. dr. sc. Jelena Gotić

Komentor: Doc. dr. sc. Marin Torti

Članovi Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. Doc. dr. sc. Iva Šmit
2. Doc. dr. sc. Marin Torti
3. Doc. dr.sc. Jelena Gotić
4. Doc. dr. sc. Darko Grden (zamjena)

POJAŠNENJE KRATICA U RADU

ER – endoplazmatski retikulum

Na – natrij

K – kalij

ACTH – adrenokortikotropni hormon

CRH – kortikotropin-oslobađajući hormon

HHA-os – osovina hipotalamus-hipofiza-adrenalna žlijezda

RAAS – renin-angiotenzin-aldosteron sustav

H – vodik

Cl – klor

Ca – kalcij

i.v. – intravenska

i.m. – intramuskularna

CAR – *cortisol-to-ACTH ratio*

EKG – elektrokardiogram

RTG - rendgenografija

UZV- ultrazvuk

ODS – sindrom osmotske demijelinizacije

p.o. – peroralno

DOCP - dezoksikortikosteronov pivalat

s.c. - subkutano

ZAHVALA

Ovim putem bih se najprije zahvalila mentorici doc. dr. sc. Jeleni Gotić na profesionalnim savjetima i stručnom vodstvu tijekom pisanja ovog diplomskog rada. Zahvaljujući njenom strpljenju i vremenu za moje upite, pisanje diplomskog rada mi je uvelike olakšano.

Zahvalila bih svim kolegama i profesorima koji su podijelili svoje znanje tokom mog studija i otvorili mi vrata veterine.

Također, veliku zahvalnost dugujem svojim prijateljima, posebno Petri i Vale, obitelji, te dečku Tinu što su mi bili podrška tokom cijelog studija i gurali me naprijed u ostvarenju svojih ciljeva.

Najveće hvala mojoj sestri, mami, i tati bez kojih ne bi danas bila tu gdje jesam. Tokom cijelog života ste mi bili podrška, motivacija i ljubav. I na kraju, htjela bi posvetiti svoj diplomski rad mom psu Kori zbog koje sam i upisala veterinu.

Iskreno hvala svima.

POPIS PRILOGA

- Slika 1. Regionalna i vaskularna anatomija parnih nadbubrežnih žlijezdi u pasa (preuzeto i prilagođeno prema ADIN i NESLON, 2016.).
- Slika 2. Makroskopske značajke lijeve nadbubrežne žlijezde zdravog, odraslog psa, 2 godine stara ženka bigla, poprečni presjek (trostruko bojanje po Malloryu, 15x; preuzeto i prilagođeno prema EVANS i DE LAHUNTA, 2013.).
- Slika 3. Mehanizam nadzora lučenja glukokortikoida. ACTH, adrenokortikotropni hormon; CRH, hormon koji osoblada kortikotropin (preuzeto i prilagođeno prema GUYTON i HALL, 2017.).
- Slika 4. Atrofija kore nadbubrežne žlijezde, nabubrežna žlijezda, pas. Bilateralna atrofija sva tri sloja u kori (strelice) je karakteristična za hipoadrenokorticism. Hipofiza (glava strelice) makroskopski je normalnog izgleda s mikroskopski vidljivom kortikotropnom hiperplazijom (preuzeto i prilagođeno prema McGAVIN i ZACHARY, 2017.).
- Slika 5. Atrioventrikulska (AV) disocijacija s AV blokom drugog stupnja kod psa s hipoadrenokorticismom i hiperkalijemijom ($K^+ = 12,1 \text{ mEq/L}$). Ventrikulska frekvencija iznosi 130 otkucaja u minuti, brzina papira 25 mm/s, 1 mV/ 1 cm (preuzeto i prilagođeno prema TAG i DAY, 2008.).
- Slika 6. Desni lateralni rendgenogram abdomena tri godine stare sterilizirane ženke bijelog zapadnoškotskog terijera s potvrđenim hipoadrenokorticismom. Primijetite kranioventralni pomak osi želučane kurvature i premještaj pilorusa. Kaudoventralna granica jetre je okrugla i smještena je više kranialno, leži duboko unutar rebrenog luka (preuzeto i prilagođeno od MELIAN i sur., 1999.).
- Slika 7. Miokardija kod pasa s Addisonovom bolesti (hipoadrenokorticism). Obratite pažnju na uski i šiljasti izgled srčane siluete (preuzeto i prilagođeno od JOHNSON i sur., 2008.).
- Slika 8. Ultrazvučni prikaz (a) lijeve i (b) desne nadbubrežne žlijezde kod zdravog psa (ljubaznošću doc. dr. sc. Martine Crnogaj).

Tablica 1. Klinički znakovi povezani s glukokortikoidnom i mineralokortikoidnom deficijencijom (preuzeto i prilagođeno prema KERL, 2018.).

Tablica 2. Učestalost laboratorijskih promijena u krvnoj slici pasa s hipoadrenokorticismom (2007-2017) (preuzeto i prilagođeno prema CAMILO i sur., 2020.).

Tablica 3. Učestalost biokemijskih promjena u pasa s hipoadrenokorticismom (2007-2019) (preuzeto i prilagođeno prema CAMILO i sur., 2020.).

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. ANATOMIJA	2
2.1. Makroskopske karakteristike	2
2.2. Embrionalni razvoj	2
2.3. Histološka građa kore nadbubrežne žlijezde	3
3. FIZIOLOGIJA KORE NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE	5
3.1. Regulacija i stvaranje hormona	5
3.2. Transport i eliminacija hormona.....	7
3.3. Mineralokortikoidi.....	8
3.4. Glukokortikoidi	9
3.5. Androgeni hormoni nadbubrežne žlijezde.....	11
4. ETIOLOGIJA	12
4.1. Primarni hipoadrenokorticism	12
4.2. Sekundarni hipoadrenokorticism	14
4.3. Pojavnost	14
5. PATOFIZIOLOGIJA	15
6. KLINIČKA SLIKA	17
6.1. Adisonska kriza	17
6.2. Kronični hipoadrenokorticism	19
7. DIJAGNOSTIKA	21
7.1. Hematologija, biokemijski profil i analiza urina	21
7.2. ACTH stimulacijski test i ostali endokrinološki testovi	25
7.3. Elektrokardiografija.....	27
7.4. Rendgenografija i ultrasonografija	28
8. LIJEČENJE	31
8.1. Akutni oblik.....	31
8.2. Kronični oblik.....	33
9. PROGNOZA I PRAĆENJE BOLESTI	35
10. ZAKLJUČAK	37
11. POPIS LITERATURE	38
12. SAŽETAK	46
13. SUMMARY	48
14. ŽIVOTOPIS	50

1. UVOD

Hipoadrenokorticism je rijetka endokrinološka bolest kore nadbubrežnih žlijezdi kojeg karakterizira smanjeno izlučivanje adrenalnih hormona. Poremećaj se još naziva Addisonova bolest po dr. Thomas Addisonu koji je 1885. godine prvi opisao ovu bolest u ljudi (HESS, 2017.). Kora nadbubrežnih žlijezdi podijeljena je u tri zone, od kojih svaka izlučuje različite steroidne hormone koji su pod nadzorom kortikotropin-oslobađajućeg hormona (CRH) i adrenokortikotropnog hormona (ACTH) podrijetlom iz hipotalamusa i adenohipofize. Glukokortikoidi sudjeluju u metabolizmu ugljikohidrata, proteina i masti, te imaju protuupalno djelovanje. S druge strane, mineralokortikoidi su najvažniji regulatori koncentracije elektrolita u plazmi. Oni održavaju normovolemiju i fiziološki krvni tlak. Androgeni spolni hormoni se izlučuju u izrazito malim koncentracijama, pa kao takvi nemaju bitnu funkciju u organizmu (GUYTON i HALL, 2012.).

Bolest je podijeljena na primarni i sekundarni hipoadrenokorticism, a primarni hipoadrenokorticism je još podijeljen na tipični i atipični oblik. Tipična Addisonova bolest se pojavljuje najčešće, a karakterizira ju neadekvatno lučenje glukokortikoida i mineralokortikoida. S druge strane, kod atipičnog oblika i sekundarnog hipoadrenokorticizama, lučenje mineralokortikoida je intaktno. Najčešći uzrok oštećenja i atrofije kore nadbubrežne žlijezde je imunosno-posredovane etiologije, iako i drugi čimbenici mogu uzrokovati njenu destrukciju poput tumora, koagulopatija, upala i sl. Međutim, oštećenje hipotalamusa i adenohipofize također će rezultirati atrofijom adrenalne kore, pa samim time i neadekvatnim izlučivanjem glukokortikoida (EVANS i DE LAHUNTA, 2013.). Incidencija je veća u ženki, te također u nekih pasmina pasa zbog nasljednih svojstva ovog poremećaja. Klinički znakovi su nespecifični i oscilirajući, te se bolest pojavljuje u akutnom i kroničnom obliku. Isto tako, laboratorijski nalazi mogu oponašati druge poremećaje, zbog čega je bolest prozvana „*the great pretender*“ (hrv. „veliki varalica“) (KLEIN i PETERSON, 2010.). Zbog kompleksnosti kliničke slike i laboratorijskih nalaza, njeno dijagnosticiranje velik je izazov veterinarima diljem svijeta.

Cilj ovog diplomskog rada je približiti ovaj rijedak, ali teško prepoznatljiv poremećaj pasa opisujući anatomiju i fiziologiju kore nadbubrežne žlijezde, te razmatrajući etiologiju, patofiziologiju, kliničku sliku, te načine liječenja i dijagnostike u svrhu poboljšanja i produljenja kvalitete života pasa.

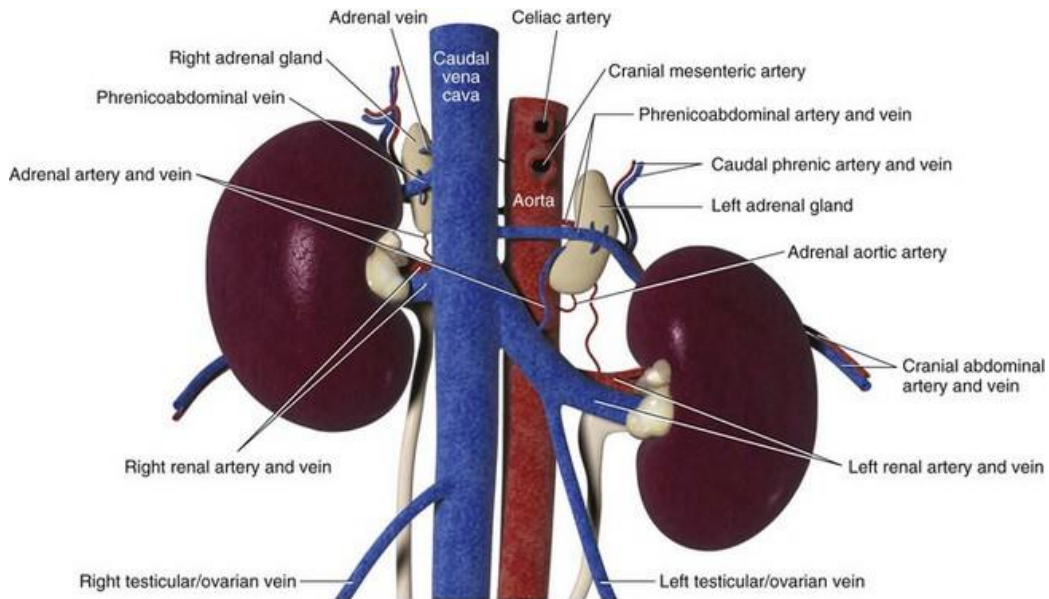
2. ANATOMIJA

2.1. Makroskopske karakteristike

Nadbubrežne žlijezde (lat. *glandulae adrenales seu suprarenales*) su parne žlijezde i sastoje se od dva funkcionalno i strukturno različita tkiva koja imaju jedinstvenu povijest razvoja (EVANS i DE LAHUNTA, 2013.). Njihov naziv potječe iz njihova anatomskog položaja, te nemaju nikakav funkcionalni odnos s bubrezima. Smještene su kranio-medijalno, nedaleko od prednjeg pola odgovarajućeg bubrega u retroperitonealnom prostoru na dorzalnom dijelu trbušne stijenke. Obje nadbubrežne žlijezde sastoje se od vanjske, radijalno prugaste, svijetlije kore (*cortex*) i unutarnje tamnije srži (*medulla*). Izgled im je nepravilan i asimetričan, a lijeva nadbubrežna žlijezda je veća od desne. U pasa je desna žlijezda oblika brojke jedan, a lijeva oblika brojke osam (KOENIG i LIEBICH, 2009.). Kranijalni dio lijeve nadbubrežne žlijezde je dorzoventralno spljošten, a obris joj je ovalan, dok je kaudalni dio cilindričan. Nalazi se kaudalnije od desne nadbubrežne žlijezde. Smještena je ventralno od poprečnog nastavka (*processus transversus*) drugog lumbalnog kralješka i leži uz abdominalnu aortu bliže kranijalnom polu lijevog bubrega (BUDRAS i sur., 2007.). Kaudalnu granicu žlijezde čine lijeva bubrežna arterija i vena. Desna žlijezda ima nagli zavoj čiji kranijalni dio strši. Smještena je ventralno od poprečnog nastavka zadnjeg prsnog kralješka. Dulji segment desne žlijezde projicira se kaudalno i leži uz kaudalnu šuplju venu, dok se kraći segment projicira prema kranijalnom polu desnog bubrega, no bliže hilusu (slika 1.). Obje nadbubrežne žlijezde leže u retroperitonealnoj masti i obavijene su vezivnotkivnom ovojnicom.

2.2. Embrionalni razvoj

Kora i srž nadbubrežne žlijezde imaju različito embrionalno podrijetlo. Najprije se razvija kora čije mezenhimalne stanice potječu od celomskog mezoderma (BUDRAS i sur., 2007.). Nakupina ovih stanica pokazuje radijalan raspored površinskih staničnih tračaka, dok su unutarnji tračci mrežasto isprepleteni i čine osnovu *zone reticularis*. Srž nadbubrežne žlijezde nastaje iz stanica živčanog grebena odnosno iz osnove simpatikusa koje kasnije migriraju i prodiru u središte mezodermalnog korteksa. Sam proces migracije ektodermalnih stanica neuralnog grebena se nastavlja i nakon rođenja psa. Posljedica različitog embrionalnog podrijetla kore i srži nadbubrežne žlijezde je njihova funkcionalna odvojenost (KOZARIĆ, 1997.).

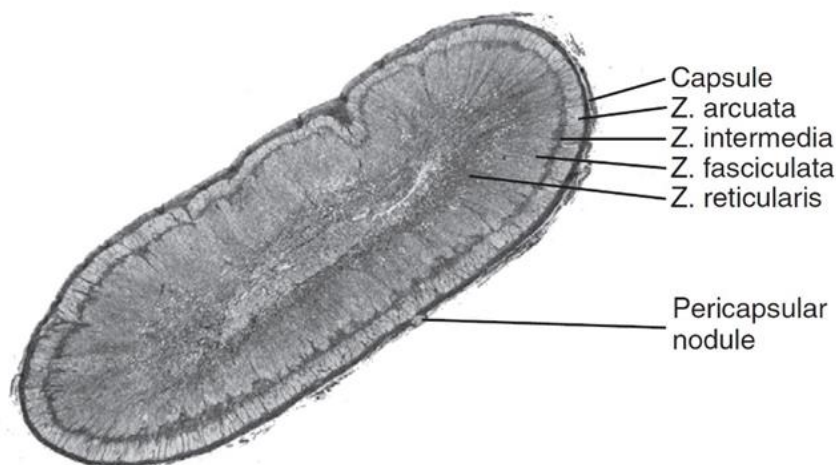


Slika 1. Regionalna i vaskularna anatomija parnih nadbubrežnih žlijezdi u pasa (preuzeto i prilagođeno prema ADIN i NESLON, 2016.).

2.3. Histološka građa kore nadbubrežne žlijezde

Nadbubrežna žlijezda je okružena vezivnotkivnom ovojnicom (kapsulom) iz koje se u parenhim šire vezivnotkivne trabekule. U usporedbi s drugim endokrinim organima, kapsula ove žlijezde je posebno izražena. Sastavljena je od gustog, nepravilnog kolagenog vezivnog tkiva, te za razliku od drugih životinja, u pasa nisu pronađena vlakna glatkih mišića (BLOODWORTH i POWERS, 1968.). Također, prisutna je i mreža kolagenih vlakana između kore i srži, a naziva se *septum corticomedullare*. Za razliku od kore, parenhim srži ne može se podijeliti na zone prema staničnim ili tkivnim morfološkim karakteristikama. U kori se žljezdane stanice jasno razlikuju, te su odvojena u 3 različita područja (slika 2.) (BUDRAS i sur., 2007.):

1. *Zona arcuata* (*zona multiformis*, *zona glomerulosa*)
2. *Zona fasciculata*
3. *Zona reticularis*.



Slika 2. Makroskopske značajke lijeve nadbubrežne žlijezde zdravog, odraslog psa, 2 godine stara ženka bigla, poprečni presjek (trostruko bojanje po Malloryu, 15x; preuzeto i prilagođeno prema EVANS i DE LAHUNTA, 2013.).

U pasa, unutarnja *zona reticularis* čini 25% kore nadbubrežne žlijezde, te je pregledom golim okom najtamnija zona. Ova pojava je posljedica relativno veće količine sinusoida u parenhimu ove zone i manje količine skladištenih lipida u citoplazmi stanica. Žljezdane stanice su poligonalne ili kubične, a jezgra i citoplazma im je tamnije obojana. Osnovnu ultrastrukturnih obilježja ovih stanica čine dobro razvijen glatki endoplazmatski retikulum (ER) i brojni lizosomi (KOZARIĆ, 1997.).

Središnja zona kore je *zona fasciculata*, te je ujedno i najveća zona koja obično čini 50% ili više kore nadbubrežne žlijezde. Nazvana je zbog svog tipičnog dvodimenzionalnog izgleda, a zapravo se sastoji od anastomozirajućih pločica koje zrače prema periferiji (ELIAS i PAULY, 1956.). Navedene pločice odvojene su složenim sustavom sinusoida i nježnog retikularnog vezivnog tkiva. Bitno obilježje stanica ove zone je prisutnost velike količina kapljicnih masti i kolesterola u većini zone što je u skladu s njihovom funkcijom. Poznato je da je vanjska trećina *zone fasciculata* najbogatija mastima te su žljezdane stanice veće za razliku od unutarnjih dviju trećina ove zone. U donjoj trećini navedene zone, stanice ne posjeduju kapljice masti, a citoplazma im je bazofilnija (KOZARIĆ, 1997.). Neki autori navode *zonu intermedia cocorticalis* kao vanjsku usku *zonu fasciculatae*. To je tamnije obojena zona koja sadrži male poligonalne stanice s malim količinama citoplazme u mreži kolagenih i retikulinskih vlakana. Stanice su izgledom nediferencirane i pretpostavlja se da se radi o blastemičnoj populaciji stanica odnosno da je ta stanična skupina zapravo pomaknuti unutarnji stanični sloj kapsule

nadbubrežne žlijezde (HULLINGER i GETYY, 1971.). Ova zona nije prisutna u svih životinja, dok u pasa jest. Prilikom akutnog zatajenja kore nadbubrežne žlijezde, cijela kora se može regenerirati iz spomenutih stanica ove zone.

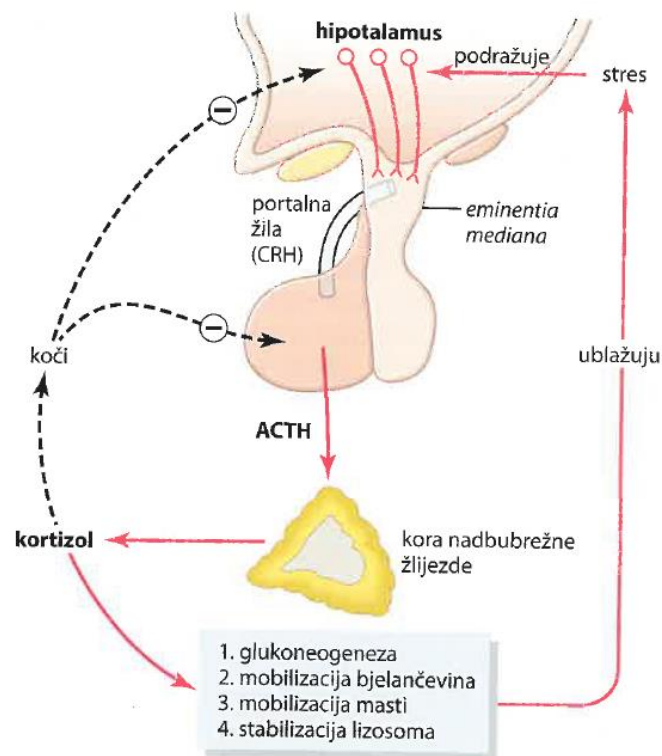
Zadnja, vanjska zona naziva se *zona arcuata* ili *zona gomerulosa* i *zona multiformis*. Ona čini oko 25% kore nadbubrežne žlijezde i sastoji se od stanica prizmatičnog oblika raspoređenih u lukove. Strukturna diferencijacija ove zone javlja se većim dijelom tek nakon rođenja psa, odnosno, već u 6. tjednu starosti u većine pasa vidljiva je kora s izrazitim morfološkim značajkama (EVANS i DE LAHUNTA, 2013.). Stanice imaju acidofilnu citoplazmu i tamnu jezgru, a u citoplazmi se opažaju brojne kapljice masti kod pojačane aktivacije navedene zone. Mitohondriji su rijetki, glatki i hrapavi ER su slabo razvijeni, dok je količina slododnih ribosoma velika (KOZARIĆ 1997.).

3. FIZIOLOGIJA KORE NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE

3.1. Regulacija i stvaranje hormona

U regulaciji lučenja hormona nadbubrežne žlijezde važnu ulogu ima osovina hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HHA-os). Hipotalamus je sastavni dio središnjeg živčanog sustava koji putem autonomnih živaca i djelovanjem na hipofizu upravlja radom ostalih endokrinih žlijezdi (GUYTON i HALL, 2012.). On prima informacije koje pristižu iz živčanog sustava i mehanizmom negativne povratne sprege odlučuje o količini sekrecije hormona. Luči mnoge oslobađajuće hormone od kojih (CRH) ima ulogu u HHA-osi. CRH je hormon polipeptidne strukture koji nastaje u paraventrikularnim jezgrama hipotalamusa, a kontrolira lučenje (ACTH) preko receptora povezanih s G proteinom. CRH se transportira preko aksonalnih izdanaka do medijane eminencije hipotalamusa, gdje se otpušta u kapilare, te preko hipotalamus-hipofiznog portalnog sustava dolazi do specifičnih stanica adenohipofize (McGAVIN i ZACHARY, 2008.). Kao odgovor na CRH, ove stanice najprije luče prohormon proopiomelanokortin, a zatim iz njega nastaje polipeptidni ACTH čija je funkcija povećanje broja receptora i enzima za oslobađanje kolesterola. Naime, kolesterol je ishodišna točka biosinteze svih steroidnih hormona te potječe iz cirkulirajućeg lipoproteina male gustoće (LDL), a mala količina je lokalno sintetizirana iz acetata (BROOK i MARSHALL, 2001.). Najprije se uz pomoć enzima citokrom P450 oksidaze uklanja postrani lanac kolesterola, pri

čemu nastaje pregnenolon. Ovu reakciju, koja se odvija u mitohondrijima, regulira ACTH i ona je ograničavajući stupanj sinteze svih adrenokortikalnih hormona (MILINKOVIĆ TUR i ŠIMPRAGA 2017.). Zatim se u svakoj zoni kore nadbubrežne žlijezde odvijaju različite reakcije hidroksilacije u mitohondrijima i ER koje rezultiraju nastankom adrenokortikalnih hormona iz pregnenolona. Najvažniji enzim u ovim reakcijama je 21-hidroksilaza. Stoga, može se zaključiti da ACTH izravno djeluje na povećanje lučenja glukokortikoida i adrenalnih androgena u nadbubrežnoj žlijezdi (Slika 3.).



Slika 3. Mehanizam nadzora lučenja glukokortikoida. ACTH, adrenokortikotropni hormon; CRH, hormon koji osoblada kortikotropin (preuzeto i prilagođeno prema GUYTON i HALL, 2017.).

Hormoni nadburežnih žlijezda kontroliraju prednji režanj hipofize i hipotalamus mehanizmom povratne sprege dugog luka. Također, ACTH može direktno kontrolirati hipotalamus putem povratne sprege kratkog luka. Naime, povećanje plazmatske koncentracije hormona nadbubrežne žlijezde dovest će do smanjenja proizvodnje ACTH u adenohipofizi rezultirajući smanjenom proizvodnjom navedenih hormona. Na taj se način plazmatska koncentracija hormona nadbubrežnih žlijezdi normalizira jer je brzina uklanjanja hormona iz krvi veća od brzine njihova izlučivanja u krv (MILINKOVIĆ TUR i ŠIMPRAGA, 2017.).

Koncentracija CRH i ACTH u krvi nije stalna tokom dana nego pokazuje cirkadijani ritam pri čemu je njihova razina veća u jutarnjim satima, a smanjuje se pri završetku dana. Naime, ACTH se luči i u stanjima pojačanog stresa što za posljedicu ima povećanje koncentracije kortizola u krvi. Kortizol preko mehanizma negativne povratne sprege pak smanjuje lučenje ACTH i CRH, no taj učinak je uvijek prevladan stresnim podražajima (GUYTON i HALL, 2012.).

Za razliku od glukokortikoida i androgenih hormona, regulacija lučenja mineralokortikoida nije samo ovisna o hormonima hipotalamusa i hipofize, već ovisi i o drugim faktorima. Njihova sekrecija je stimulirana padom razine natrijevih iona u cirkulaciji ispod praga, padom volumena krvi ili krvnog tlaka, te porastom kalijevih iona u izvanstaničnoj tekućini (TARTAGLIA i WAUGH, 2002.). Veliku ulogu u sekreciji mineralokortikoida ima i renin-angiotenzin-aldosteron sustav (RAAS) koji će kasnije biti detaljnije opisan. ACTH iz adenohipofize nužan je za lučenje aldosterona, ali u nadzoru nad lučenjem nema veliko značenje u većini fizioloških stanja. Stoga se kaže da ACTH i CRH imaju „permissivnu“ ulogu u izlučivanju mineralokortikoida.

3.2. Transport i eliminacija hormona

Svi hormoni kore nadbubrežnih žlijezda lako su topivi u mastima, te iz endokrinih stanica izlaze difuzijom odmah nakon što budu sintetizirani. Budući da su hidrofobni, u plazmi moraju biti vezani za prijenosne bjelančevine. Oko 80% cirkulirajućeg kortizola je vezano sa specifičnim kortikosteroid-vezajućim globulinom (transkortin), a još 15% vežu plazmatski albumini (BROOK i MARSHALL, 2001.). Koncentracija transkortina može biti promijenjena uslijed mnogih fizioloških, ali i patofizioloških stanja (CUNNINGHAM i KLEIN, 2007.). Kortizol vezan za transkortin zaštićen je od metabolizma i inaktivacije u jetri te njegovo poluvrijeme života iznosi oko 100 minuta. Suprotno, mineralokortikoidi i androgeni hormoni nisu u tolikoj mjeri vezani za transkortin nego su slobodni u plazmi, te posljedično imaju i kraći životni vijek od otprilike 20-30 minuta. Potrebno je napomenuti da se sintetički glukokortikoid deksametazon ne može povezati s transkortinom. Zbog lipofilnih obilježja hormona nadbubrežne žlijezde, oni prolaze difuzijom kroz stanične membrane i povezuju se sa specifičnim receptorima u citoplazmi. Takav kompleks prenosi se do jezgre stanice gdje dolazi do transkripcije određenih gena što rezultira sintezom specifičnih proteina koji utječu na biološko djelovanje nadbubrežnih hormona. Budući da su steroidni hormoni vezani za

prijenosne bjelančevine, sporo se metaboliziraju, a mogu biti pohranjeni i u masnom tkivu. To im daje prednost zbog mogućnosti njihove mobilizacije iz depoa i otpuštanja od prijenosnih bjelančevina kada dođe do snižavanja koncentracije slobodnih hormona u plazmi. Metabolizam nadbubrežnih hormona prvenstveno se odvija u jetri, gdje se procesom konjugacije s glukuronskom kiselinom prevode u tvari topljive u vodi (MILINKOVIĆ TUR i ŠIMPRAGA, 2017.). Kao takvi, konjugirani hormoni nadbubrežne žlijezde ponovno ulaze u krv i mogu se izlučivati putem bubrega, odnosno mokraćom, a manji dio se izlučuje žuči.

3.3. Mineralokortikoidi

U vanjskoj *zoni arcuati* nadbubrežne žlijezde izlučuje se skupina hormona nazvana mineralokortikoidi od kojih je najznačajniji aldosteron. On čini 95% ukupne mineralokortikoidne aktivnosti, a ostali hormoni s manjim učinkom su deoksikortikosteron, kortikosteron, 9 α -fluorokortizol, kortizol, te kortizon. Mineralokortikoidni receptori u ciljnim stanicama jednakim afinitetom vežu kortizol i aldosteron. Unatoč većoj koncentraciji kortizola, aldosteron je dominantni mineralokortikoid jer su ciljne stanice zaštićene efektom enzima 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaza, koji konvertira kortizol u kortizon, a on nema učinka na mineralokortikoidne receptore (BROOK i MARSHALL, 2001.).

Kao što je već prije navedeno, RAAS i koncentracija kalijevih iona u izvanstaničnoj tekućini najvažniji su regulatori lučenja aldosterona. Kada padne arterijski krvni tlak ili dođe do pojačane aktivnosti simpatičkih vlakana koja inerviraju bubreg, dolazi do povećanja sekrecije enzima renina iz jukstaglomerularnih stanica bubrega. Ove stanice okružuju aferentnu arteriolu glomerula i zajedno sa stanicama makule dense čine jukstaglomerularni aparat. Jukstaglomerularne stanice pohranjuju renin u granulama, te na podražaj smanjenog tlaka u aferentnoj arterioli dolazi do egzocitote granula. Difuzijom ulaze u lumen arteriola te dalje u cirkulaciju, gdje im je poluvrijeme života oko 20 minuta (BROOK i MARSHALL, 2001.). Prekursor angiotenzinogen je protein kojeg je sintetizirala jetra. Njega aktivira renin u angiotenzin I, te on nema biološku aktivnost. On se zatim transformira u angiotenzin II uz pomoć angiotenzin konvertirajućeg enzima koji je primarno lociran u endotelnim stanicama pluća. Angiotenzin II ima brojne funkcije u svrhu povećanja minutnog volumena srca i volumena krvi, a neke od njih su aktivacija unosa veće količine natrija u proksimalne tubule i sabirne kanale bubrega, te također stimulira oslobađanje ADH iz hipofize i aldosterona iz nadbubrežne žlijezde (CUNNINGHAM i KLEIN, 2007.). Izlučeni aldosteron zatim povisuje krvni tlak povećavajući

volumen plazme i povećavajući senzitivnost arteriola na vazokonstriktivne agense (BROOK i MARSHALL, 2001.). Radi se o mehanizmu negativne povratne sprege jer se aktivnost RAAS-a opet vraća se na normalnu vrijednost (slika 4).

Nadalje, aldosteron ima glavnu funkciju u održavanju fiziološke razine minerala u organizmu po čemu su ti hormoni i dobili naziv mineralokortikoidi. Ciljne stanice aldosterona nalaze se u završnim distalnim kanalićima i sabirnim cijevima bubrega. Ima ulogu u povećanju reapsorpcije Na i klorida, te povećanju sekrecije K putem sinteze specifičnih bjelančevina odnosno enzima. Mehanizam njihova djelovanja temelji se na stimulaciji natrij/kalij-ATPazne pumpe u bazolateralnoj membrani završnog distalnog kanalića i sabirnoj cjevi (GUYTON i HALL, 2017.). Također, aldosteron povećava količinu enzima koji tvore epitelne natrijske kanale smještene na luminalnoj membrani ciljnih stanica. One pak dopuštaju brzu difuziju Na iona iz lumena kanalića nefrona u tubularne stanice. Nakon toga, Na se pomoću Na/K-ATPazne pumpe smještene na bazolateralnoj membrani izbacuje iz stanice u međustaničnu tekućinu. Kalijevi ioni se prenose istodobno s natrijem, ali u suprotnom smjeru. Dakle, uz pomoć Na/K-ATPazne pumpe na bazolateralnoj membrani K izlazi iz stanica, a zatim kroz luminalnu membranu niz koncentracijski gradijent izlazi iz stanica u tubularnu tekućinu. Također, mineralokortikoidi u umetnutim stanicama kortikalnih sabirnih cijevi potiču sekreciju vodikovih iona (H) u zamjenu za kalij. Time dolazi do smanjenja koncentracije H iona u izvanstaničnoj tekućini što uzrokuje metaboličku alkalozu, te smanjenje pH urina. Mineralokortikoidi su zapravo katalizatori svih gore opisanih reakcija, tj. one se odvijaju i bez njih, ali znatno manjom brzinom (McGAVIN i ZACHARY, 2008.).

3.4. Glukokortikoidi

Glukokortikoidi se izlučuju iz *zone fasciculata* nadbubrežne žlijezde i imaju najviše učinaka na organizam od svih hormona. Reguliraju metabolizam glukoze, bjelančevina i masti kako bi pospješili glukoneogenezu (CHURCH, 2004.). Sama činjenica da sve stanice s jezgrom imaju receptore za glukokortikoide, govori kako su ovi hormoni esencijalni za život. Najvažniji i najčešći glukokortikoid u pasa je kortizol koji čini 95% ukupne aktivnosti ove skupine hormona. Kortikosteron ima slabiji učinak, a čini 4% ukupne glukokortikoidne aktivnosti u organizmu. Kortizol se ne skladišti u organizmu, odnosno sintetizira se trenutno pri njegovoj potražnji u pasa što često nije dovoljno, pogotovo u akutnom stresu. Zbog toga, jetra ima ulogu u konvertiranju kortizola u njegov neaktivni, skladišni oblik kortizon, koji je u plazmi

pričvršćen za globuline i ne može se osloboditi. Po potrebi se nazad transformira u aktivni oblik koji se može osloboditi i tako izazvati svoj biološki učinak. Omjer kortizola i kortizona u plazmi otprilike iznosi 1:2 (BROOK i MARSHALL, 2001.).

Glukokortikoidi imaju brojne funkcije u organizmu, a najpoznatija je poticanje glukoneogeneze u jetri da bi se povisila koncentracija glukoze u plazmi. Naime, kortizol mobilizira aminokiseline iz ekstrahepatičnih tkiva, uglavnom iz mišića te se samim time, u plazmi povećava količina aminokiselina, koje su prekursori u procesu glukoneogeneze (GUYTON i HALL, 2017.). Sve to rezultira pojavom hiperglikemije, međutim ne dolazi do iskorištavanja glukoze. Kortizol se suprotstavlja učincima inzulina tako što smanjuje izražaj inzulinskih receptora na staničnim membranama što s vremenom može dovesti do inzulinske rezistencije. Isto tako, kortizol u jetri povećava sintezu i skladištenje glikogena, te potiče stvaranje novih aminokiselina potrebnih organizmu. Kao što je već prije navedeno, glukokortikoidi se izlučuju u stanjima pojačanog stresa, bilo zbog traume, infekcije, kirurških zahvata, iscrpljujuće bolesti i dr. U takvim stanjima, a pogotovo onima koja traju duže vrijeme, glukokortikoidi imaju inhibitorno djelovanje na rast time što inhibiraju sintezu DNK u mnogim tkivima. (MILINKOVIĆ TUR i ŠIMPRAGA, 2017.). Cilj ove prilagodbe je olakšati preživljavanje i omogućiti podmirenje samo osnovnih potreba organizma. Kortizol smanjuje sintezu bjelančevina u stanicama i potiče njihove kataboličke reakcije, što je najviše izraženo u limfnome tkivu i mišićima. Posljedično može uzrokovati atrofiju mišića i njihovu slabost. Osim što utječu na metabolizam glukoze i bjelančevina, glukokortikoidi interferiraju i s mastima. Naime, visoka koncentracija glukokortikoida potiče razgradnju masti čime se povećava koncentracija masnih kiselina u plazmi. Na taj način masne kiseline služe kao glavni izvor energije perifernim tkivima, a glicerol se upotrebljava kao supstrat u procesu glukoneogeneze.

I prirodni i sintetski glukokortikoidi imaju protuupalni učinak tako što prekidaju rane stadije upale i prije nego što se upala razvije, te ukoliko je upala već započela, uzrokuju njeno povlačenje i ubrzavaju cijeljenje (GUYTON i HALL, 2017.). Ovi hormoni stabiliziraju lizosomske membrane što uvelike smanjuje otpuštanje proteolitičkih enzima iz oštećenih stanica. Također, kortizol smanjuje propusnost kapilara pa time sprječava protjecanje plazme izvan krvnih žila i razvitak edema. Smanjena je i migracija leukocita u upalno područje, te fagocitoza. Glukokortikoidi reduciraju diobu limfocita i stvaranje protutijela, što za posljedicu ima limitiran humoralni i stanični odgovor na upalu. Posebno su zakinuti T limfociti i eozinofili, te prostaglandini i leukotrieni. U jako velikim koncentracijama, mogu čak i smanjiti veličinu

limfnih čvorova ili uzrokovati involuciju timusa (BROOK i MARSHALL, 2001.). Isto tako, kortizol je antipiretik jer smanjuje oslobađanje interleukina 1, koji je jedan od glavnih poticatelja sustava za nadzor tjelesne temperature u hipotalamusu. Također, kortizol ima ulogu i u inhibiciji alergijske reakcije tako što smanjuje oslobađanje biogenih amina u granulama mastocita (CUNNINGHAM i KLEIN, 2007.).

Kortizol ima permisivno djelovanje u nekim reakcijama koji pokreću drugi hormoni, tj. njegova prisutnost neophodna je za njihovo odvijanje (MILINKOVIĆ TUR i ŠIMPRAGA, 2017.). Na primjer, kortizol senzibilizira arteriole na noradrenalin pa tako sudjeluje u vazokonstrikciji i sprječavanju pada krvnog tlaka. Isti, mora biti prisutan u plazmi kako bi glukagon očitao svoju biološku aktivnost. U velikim koncentracijama, kortizol ima i mineralokortikoidno djelovanje pa tako sudjeluje u održavanju ekstracelularne tekućine i poboljšava perfuziju tkiva. Glukokortikoidi su važni u održavanju želučane sluznice koja sprječava štetna djelovanja želučane kiseline. Oni također, i povećavaju stvaranje eritrocita mehanizmom koji još nije u potpunosti razjašnjen, zato pri nedostatnom izlučivanju posljedično mogu uzrokovati anemiju. Isto tako, kortizol inhibira funkciju osteoblasta što pri visokim koncentracijama može uzrokovati gubitak koštanog tkiva (SHAMLEY i GIFFORD, 2005.). Svi gore navedeni učinci glukokortikoida ukazuju na njihovu presudnu važnost u održavanju života.

3.5. Androgeni hormoni nadbubrežne žlijezde

Naziv, androgen hormon označava bilo koji hormon koji ima maskulinizirajući učinak (GUYTON i HALL, 2017.). *Zona reticularis* je odgovorna za njihovo izlučivanje, te osim u nadbubrežnoj žlijezdi, adrenalni hormoni se proizvode i drugdje u organizmu psa, a najviše u gonadama. Oni se stvaraju u malim količinama za vrijeme života odraslog psa, dok se za vrijeme fetalnog života izlučuju u većim količinama. Koncentracije ovih hormona su preniske da bi imale utjecaj na spolne karakteristike psa, te njihova svrha nije u potpunosti razjašnjena (TARTAGLIA i WAUGH, 2002.). Najvažniji androgeni hormoni su hidroepiandrosteron i androstendion, te se nazivaju i preandrogeni. U *zoni reticularis* u kuja se u iznimno maloj količini proizvode ženski spolni hormoni tj. estrogeni i progesteroni. Iako se tijekom normalnih uvjeta proizvodi vrlo mala količina spomenutih hormona u nadbubrežnoj žlijezdi, u nekim patološkim stanjima može doći do njihove znatno povećane sinteze, te posljedično i kliničkih manifestacija bolesti (CUNNINGHAM i KLEIN, 2007.). Ženski spolni hormoni utječu na

koncentraciju mineralokortikoida u plazmi tako što povećavaju sintezu hormon-vezajućih proteina u jetri. Navedeno objašnjava zašto je koncentracija aldosterona veća u spolno intaktnih kuja za razliku od kastriranih (JAVADI i sur., 2006.).

4. ETIOLOGIJA

Hipoadrenokorticism, odnosno adrenokortikalna insuficijencija, rijetka je bolest pasa, no iznimno važna jer može biti životno ugrožavajuća. Nastaje kao rezultat smanjene sinteze glukokortikoida i/ili mineralokortikoida, a uzroci nastanka bolesti su mnogi. Dijeli se na primarni i sekundarni hipoadrenokorticism, gdje je primarni značajno češći, dok se prema tijeku može podijeliti na akutni i kronični oblik (ĐURĐEVIĆ i ĐURIČIĆ, 1990.). Da bi bolest bila klinički uočljiva u pasa u nestresnim situacijama, 85-90% kore nadbubrežne žlijezde mora biti uništeno (VAN LANEN i SANDEN, 2014.).

4.1. Primarni hipoadrenokorticism

Primarna adrenokortikalna insuficijencija ili Addisonova bolest nastaje atrofijom ili oštećenjem tkiva sve tri zone kore nadbubrežne žlijezde (slika 4.) što rezultira neadekvatnim lučenjem i mineralokortikoida i glukokortikoida. Ukoliko dođe do smanjenog lučenja glukokortikoida, dok je lučenje mineralokortikoida nepromijenjeno, govorimo o atipičnoj Addisonovoj bolesti. Ovakav oblik bolesti zastupljen je u oko 24% pasa s Addisonovom bolesti, te predstavlja dijagnostički izazov zbog svojih izrazito nespecifičnih kliničkih znakova (THOMPSON i sur., 2007.). Treba napomenuti da s vremenom atipičan oblik bolesti može prijeći u tipičan uslijed atrofije kore nadbubrežne žlijezde, dok se u nekih životinja koncentracija mineralokortikoida ostaje zauvijek unutar fizioloških granica.

U pasa se primarni hipoadrenokorticism najčešće kvalificira kao idiopatska bolest jer uzrok njena nastanka često nije očit. Tek se obdukcijom i histopatološkom pretragom najčešće uočavaju brojni limfociti, plazma stanice i fibroza koji ukazuju na to da je Addisonova bolest imunosno-posredovane etiologije (NELSON i COUTO, 2014.). Posljedično dolazi do adrenokortikalne atrofije ili limfoplazmatičnog adrenalitisa. Često se radi o stvaranju antitijela na enzim 21-hidroksilazu. Naime, ovaj enzim je ključan u stvaranju adrenalnih hormona, no najmanje ga ima u *zoni arcuati*. Stoga se sinteza mineralokortikoida nesmetano odvija, pa psi

razvijaju atipičan oblik bolesti. Addisonova bolest se često javlja i u sklopu drugih endokrinih bolesti (najčešće hipotireoza), što podržava koncept da ova bolest može nastati i kao posljedica sistemskog imunološki posredovanog procesa (HESS, 2017.). Također, bolest može imati nasljedne karakteristike. Rijetko uzroci destrukcije kore mogu biti i granulomatozne upale kao što su histoplazmoza, blastomikoza, tuberkuloza i sl. (FELDMAN i PETERSON, 1984.). Između ostalog, tumori, metastaze, infarkti, amiloidoza i koagulopatije mogu biti uzročni čimbenici za destrukciju kore, pa time i nastanak primarnog hipoadrenokorticisma. Bez obzira koji je uzrok atrofije kore nadbubrežne žlijezde, adenohipofiza će i dalje izlučivati visoke količine ACTH kako bi pokušala nadomjestiti manjak adrenalnih hormona u plazmi (slika 4.).



Slika 4. Atrofija kore nadbubrežne žlijezde, nabubrežna žlijezda, pas. Bilateralna atrofija sva tri sloja u kori (strelice) je karakteristična za hipoadrenokortizam. Hipofiza (glava strelice) makroskopski je normalnog izgleda s mikroskopski vidljivom kortikotropnom hiperplazijom (preuzeto i prilagođeno od McGAVIN i ZACHARY, 2017.).

Utvrđeni su slučajevi jatrogenog hipoadrenokorticisma uzrokovani prevelikim dozama lijekova u liječenju hiperadrenokorticisma ovisnog o hipofizi. Naime, mitotan ima selektivni i citotoksični učinak na koru nadbubrežne žlijezde, pa dolazi do atrofije *zone fasciculata* i *zone reticularis*. Klinički znakovi nastali zbog pretjeranog kortizola se povlače, dok istovremeno nastaje atrofija kore, te nemogućnost normalne sinteze i izlučivanja hormona (KLEIN i PETERSON, 2010.). Ovi psi zahtijevaju doživotnu terapiju mineralokortikoida i glukokortikoida. U novije vrijeme, za liječenje hiperadrenokorticisma ovisnog o hipofizi, koristi se trilostan s manjim toksičnim učinkom na adrenalno tkivo. Ipak, zabilježeno je kako 25% pasa liječeno trilostanom doživi barem jednu epizodu hipoadrenokorticisma tijekom

razdoblja liječenja (ALENZA i sur., 2006.). Drugo istraživanje pak navodi kako jedna četvrtina pasa terapijana trilostanom razvije hipoadrenokorticism u vremenu od 4 godine od početka liječenja. Doduše, zaključilo se kako je pojava epizode hipoadrenokorticisma u ovih pasa prolazna (KING i MORTON, 2017.). Mnogi drugi lijekovi mogu nespecifično inhibirati proizvodnju adrenokortikalnih steroida kao što su etomidat, većina skupina lijekova imidazola i razna sredstva kao što je meterapon, aminoglutetimid i mifepriston. Međutim, njihovo biološko djelovanje je općenito relativno kratko, te će zato rijetko rezultirati klinički značajnim simptomima (CHURCH, 2004.). Osim lijekova, jatrogeni hipoadrenokorticism je uzrokovan i kirurškim otklanjanjem nadbubrežne žlijezde, odnosno adenektomijom.

4.2. Sekundarni hipoadrenokorticism

Sekundarni hipoadrenokorticism rijetka je bolest uzrokovana nedostatnim lučenjem ACTH iz hipofize ili nedostatnim lučenjem CRH iz hipotalamusa. Budući da je sekrecija mineralokortikoida većinom regulirana koncentracijom Na i K u plazmi, te RAAS, u ovom obliku hipoadrenokorticisma ne dolazi do njihove promijene u koncentraciji. Zbog toga je prisutna samo atrofija *zone reticularis* i *zone fasciculata*, dok je *zona arcuata* intaktna. Neoplazije, upale, infarkti, infekcije i traume uzrokuju destrukciju tkiva hipotalamusa i hipofize, te samim time i neadekvatno lučenje njihovih hormona (HESS, 2017.). Često su prisutni samo endokrinološki poremećaji pri ozljedama navedenih dijelova mozga, dok neurološki klinički znakovi nisu zamijećeni. Ipak, najčešći uzrok sekundarnog hipoadrenokorticisma je visoka i dugotrajna terapija egzogenim glukokortikoidima što će dovesti do atrofije kore nadbubrežne žlijezde. Ovisno o dozi, supresija HHA-os može biti prisutna tjednima, pa i mjesecima nakon terapije egzogenim glukokortikoidima (CHURCH, 2004.). Klinički znakovi adrenokortikalne insuficijencije biti će vidljivi nakon naglog povlačenja psa s terapije (FELDMAN i PETERSON, 1984.). Stoga je iznimno važno postepeno povećavati i smanjivati dozu terapije glukokortikoidima čime će doći do povrata normalne funkcije stanica, kako hipotalamusa i hipofize, tako i nadbubrežne žlijezde.

4.3. Pojavnost

Hipoadrenokorticism je zabilježen u pasa u dobi od 2 mjeseca do 14 godina, no najčešće se pojavljuje u mladim i srednje starih pasa starosti 2 do 7 godina (HERAK-PERKOVIĆ i sur., 2012.). Dokazano je kako su psi koji su razvili samo glukokortikoidnu

supresiju starije dobi za vrijeme postavljanja dijagnoze od pasa sa istovremenom mineralokortikoidnom i glukokortikoidnom supresijom (NELSON i COUTO, 2014.). Također je ustanovljeno da ženke obolijevaju češće od mužjaka u omjeru od 2,3:1 (CHURCH, 2004.). Koncept da hipoadrenokorticism ima nasljedna obilježja podržava činjenica kako se češće javlja u rizičnih pasmina pasa. Princip nasljeđivanja se razlikuje ovisno u pasmini, pa je tako kod portugalskih vodenih pasa bolest autosomno recesivna i ovisi o jednom lokusu (OBERBAUER i sur., 2006.). Kod bradatih kolija je pak više gena uključeno u patofiziologiju bolesti (HESS, 2017.), dok je kod novoškotskih retrivera lovaca na patke Addisonova bolest povezana s jednim autosomnim genom s recesivnim načinom nasljeđivanja (HUGES i sur., 2007.). Još neke pasmine predisponirane za Addisonovu bolest su njemačka doga, pomeranac, leonberger, koker španijel, labrador retriever, zapadnoškotski bijeli terijer, standardna pudlica, rotvajler i drugi. Zaključno, iako postoji nasljedna predispozicija, sve pasmine pasa mogu oboliti od hipoadrenokorticisma.

5. PATOFIZIOLOGIJA

Insuficijencija kore nadbubrežne žlijezde rezultira smanjenim izlučivanjem adrenalnih hormona što za posljedicu ima širok spektar poremećaja koji narušavaju homeostazu organizma. Pas koji boluje od tipične Addisonove bolesti imat će normalnu razinu CRH i ACTH u krvi jer je funkcija hipotalamusa i adenohipofize očuvana. Suprotno, kora nadbubrežne žlijezde nije u stanju izlučivati adrenalne hormone zbog oštećenja ili atrofije. Zato će, uz glukokortikoide, biti smanjena sinteza i sekrecija mineralokortikoida što dovodi do znatnih promjena u koncentraciji minerala u krvnoj plazmi.

U distalnim tubulima bubrega izlučuje se manje kalija što rezultira hipokaliurijom i teškom hiperkalijemijom. Isto tako, resorbiraju se manje količine natrija i klorida, te će doći do različitih stupnjeva hiponatriurije i hiperkloridurije, te posljedično i smanjene koncentracije tih iona u plazmi (McGAVIN i ZACHARY, 2008.). Najveći negativan učinak ima smanjena koncentracija K koja može uzrokovati značajne kardiovaskularne poremećaje, tj. konstantnu bradikardiju koja se ne mijenja s fizičkom aktivnosti psa. Zbog toga je životinja predisponirana za slabost, sinkope i cirkularni kolaps, čak i nakon minimalnih napora.

Za razliku od K, Na često neće uzrokovati značajne probleme u pasa s kroničnim hipoadrenokorticismom. Naime, ako pas svakodnevno unosi adekvatne količine Na u organizam, smanjena sinteza i sekrecija aldosterona imati će minimalne ili nikakve posljedice na organizam (FELDMAN i PETERSON 1984.). S druge strane, ukoliko je kora nadbubrežne žlijezde toliko uništena da se aldosteron luči u vrlo malim količinama, manjak Na uzrokovati će značajne poremećaje koji će biti klinički izraženi. Voda se izlučuje mokraćom u obilnim količinama što rezultira smanjenjem volumena izvanstanične tekućine i volumena plazme. Dolazi do relativnog povećanja hematokrita, dok se srčani minutni volumen i krvni tlak smanjuju. U kombinaciji s bradikardijom uzrokovanu hiperkalijemijom, pas ima velike mogućnosti ući u cirkulacijski šok (GUYTON i HALL, 2017.). S obzirom da je prisutna sistemska hipotenzija, slijedi vazokonstrikcija aferentnih arteriola u nefronima. Time se smanjuje perfuzija bubrežnih stanica što dovodi do razvoja azotemije i smanjenog lučenja renina. Zbog toga se često Addisonova bolest može diferencijalno dijagnostički zamijeniti s akutnim zatajenjem bubrega.

Smanjeno lučenje mineralokortikoida ima za posljedicu i razvitak blage metaboličke acidoze zbog nemogućnosti zadržavanja bikarbonatnih i kloridnih iona, kao i zbog neuspjeha izlučivanja metaboličkih otpadnih tvari i H iona (DiBARTOLA, 2012.). Isto tako, može se razviti i hiperkalcijemija. Istraživanjem se pokazalo kako je od 36 pasa sa hipoadrenokorticismom 42% imalo povišen ukupni kalcij, dok je samo 22% imalo povišene vrijednosti i ukupnog i ioniziranog kalcija (ADAMANTOS i BOAG, 2008.).

Nedostatna sekrecija glukokortikoida javlja se u pasa s primarnim i sekundarnim hipoadrenokorticismom. „Izolirani“ hipoadrenokorticism, odnosno nedostatak izlučivanja mineralokortikoida s normalnom sekrecijom glukokortikoida, zabilježen je u pasa, no iznimno je rijedak poremećaj (HESS, 2017.). Manjak kortizola uobičajeno rezultira kliničkim znakovima vezanim uz gastrointestinalni trakt, te promjenama u mentalnom statusu. Naime, manjak kortizola uzrokuje loše održavanje gastrointestinalne sluznice, te posljedično ne može sudjelovati u zaštiti iste od kiselog sadržaja. Također, smanjena koncentracija glukokortikoida u plazmi pogoršava već niski tlak u krvnim žilama zbog manjka mineralokortikoida. Time se značajno narušava sposobnost kardiovaskularnog sustava u održavanju perfuzije tkiva. Nadalje, kad nema kortizola smanjuje se mobilizacija bjelancevina i masti iz tkiva, pa se samim time potiskuju mnoge druge metaboličke funkcije u organizmu psa (GUYTON i HALL, 2017.). To ima direktnu posljedicu na aktivnost mišića i ponašanje psa. Isto tako, dolazi do

hiperpigmentacije kože uslijed povećane sinteze pigmenta u melanocitima. Uzrok tome je nedostatak negativne povratne sprege između adenohipofize i povećanog otpuštanja ACTH i melanin-stimulirajućeg hormona.

Glukokortikoidi igraju važnu ulogu u odgovoru životinje na stres, te su neophodni za normalno funkcioniranje imunološkog sustava (MILINKOVIĆ TUR i ŠIMPRAGA, 2017.). Psi s razvijenom Addisonovom bolesti teško reagiraju na bilo kakav stres. U nemogućnosti su lako oporaviti se od infekcija, kirurških zahvata i sl. zbog nedostatka protuupalnog djelovanja kortizola. Manjak kortizola uzrokovat će smanjeno stvaranje vezivnog tkiva, što će za posljedicu imati i teže zarastanje rana (CUNNINGHAM i KLEIN, 2007.). Kad se životinja nađe u stresu, nedostatak ovih hormona značajno će smanjiti i vaskularnu osjetljivost na katekolamine otpuštene iz srži nadbubrežne žlijezde. Također, psi oboljeli od hipoadrenokorticismusa bit će predisponirani na zarazne i parazitarne bolesti zbog izostanka normalnog odgovora imunološkog sustava.

6. KLINIČKA SLIKA

Hipoadrenokorticismus je bolest s mnogim kliničkim očitovanjima, te se zato često uvrštava u kliničke diferencijalne dijagnoze. Klinički se prezentira kao i mnoge druge bolesti pa je nužno isključiti je, iako je njena pojavnost zapravo rijetka (SPENCE i sur., 2018.). Može se manifestirati poput akutnog kolapsa s generaliziranom hipoperfuzijom tkiva (adisonaska kriza) do raznolikih blagih, nejasnih i nespecifičnih znakova (kronični oblik). Iznimno je teško postaviti dijagnozu Addisonove bolesti samo na temelju kliničkih znakova, pa stoga su potrebni daljnji testovi za njeno potvrđivanje.

6.1. Adisonaska kriza

Adrenalna ili adisonaska kriza rijetka je manifestacija nedovoljnog lučenja hormona nadbubrežne žlijezde, no iznimno važna jer je životno ugrožavajuće stanje. Javlja se u otprilike 30% slučajeva hipoadrenokorticismusa u pasa (VAN LANEN i SANDE, 2014.). Psi s kroničnim oblikom Addisonove bolesti mogu razviti akutno pogoršanje uslijed stresa kao što je selidba, izložbe, promjena načina života, putovanje i sl. Čak i klinički znakovi adisonske krize mogu

znatno varirati ovisno radi li se o deficitu samo glukokortikoida ili deficitu glukokortikoida s mineralokortikoidima.

Zbog izrazite hiperkalijemije, hiponatrijemije i hipoglikemije dolazi do akutnog kolapsa s generaliziranom hipovolemijom i dehidracijom životinje, zajedno s poremećajima gastrointestinalnog sustava i hipotermijom (CHURCH, 2004.). Iznimno je lako zamijeniti ovu endokrinu bolest s akutnim zatajenjem bubrega, bolestima probavnog sustava, ili bilo kojim kardiovaskularnim, metaboličkim, neurološkim ili mišićnim poremećajem koji se očituje povremenom epizodom slabosti i akutnim kolapsom. Naime, zbog niskog tlaka u krvnim žilama i nemogućnosti normalnog rada srca dolazi do smanjene perfuzije tkiva. Posljedično se javlja hipotermija, produljeno vrijeme punjenja kapilara (CRT), te slabi puls (MACINTIRE i sur., 2004.). Vanjskim pregledom uočavaju se i blijede sluznice. Auskultacijom nad srcem zamjećuje se bradikardija (manje od 70 otkucaja po minuti) kao rezultat visoke koncentracije K iona u krvi zbog manjka aldosterona i neadekvatnog odgovora na endogene katekolamine zbog nedostatka kortizola. Sve navedeno može dovesti do cirkulatornog šoka i smrti životinje.

Osim kliničkih znakova povezanih s kardiovaskularnim sustavom, javlja se i niz drugih poremećaja. Naime, zbog izrazite vazokonstrukcije aferentnih arteriola u nefronima bubrega dolazi do smanjene opskrbe bubrega krvlju, te nekroze stanica. Bubrež nije u stanju filtrirati otpadne produkte organizma, pa posljedično dolazi do prerenalne azotemije (GRECO, 2007.). Poznato je kako su dušikovi razgradni produkti štetni za mukozne sluznice, pa posljedično pas povraća i ima proljev. Također, zbog manjka glukokortikoida nema adekvatne zaštite integriteta sluznica što pridonosi težini kliničkih znakova. Česti su enteritisi i gastritisi, te se zbog toga može javiti bol prilikom palpacije abdomena. Nadalje, radi izrazite male količine glukoze u krvi, mozak ne može funkcionirati, pa se javlja značajna mentalna depresija. Isto tako, zbog manjka energije, javlja se drhtanje i slabost dubokih mišića (GRECO, 2007.). Adisonska kriza se češće javlja u pasa koji imaju deficit glukokortikoida i mineralokortikoida suprotno onima koji imaju samo manjak glukokortikoida. Naime, 9 od 34 pasa (26,5%) s nedostatkom obje skupine hormona razvilo je akutnu kliničku sliku, dok je samo 1 pas od njih 9 (11,1%) s deficitom kortizola razvio navedenu kliničku manifestaciju (THOMPSON i sur., 2007.). Adisonsku krizu potrebno je razlikovati od drugih po život ugrožavajućih poremećaja poput dijabetičke ketoacidoze, nekrotizirajućeg pankreatitisa, septičkog peritonitisa, akutnog zatajenja bubrega, akutnog pankreatitisa i drugih (NELSON i COUTO, 2014.). Ovakvi pacijenti klinički su nestabilni i predstavljaju hitan slučaj koji zahtijeva adekvatnu i brzu stabilizaciju.

6.2. Kronični hipoadrenokorticismam

Bitna značajka kroničnog hipoadrenokorticismama je velika varijabilnost kliničkih znakova koja ovisi o koncentraciji adrenalnih hormona u plazmi, brzini gubitka istih, te proteklom vremenu do potvrđivanja dijagnoze (KERL, 2018.). Klinički znakovi su nejasni i nespecifični, te su najčešće povezani s oštećenjem gastrointestinalnog, bubrežnog i neurološkog sustava. U anamnezi vlasnici nerijetko navode kako su klinički znakovi prisutni već par tjedana, pa čak i mjeseci. Razlog tome je što se vidljivi znakovi hipoadrenokorticismama uglavnom javljaju povremeno, nestabilni su i fluktuiraju, odnosno teško ih je zapaziti i povezati s jednom patologijom. Također, klinička slika može se razvijati i progresivno. Sve navedeno otežava kliničaru prepoznavanje ove bolesti.

U većini slučajeva bolest se manifestira poremećajima probavnog sustava i promjenama u mentalnom stanju koje uključuju letargiju, povraćanje, anoreksiju i progresivan gubitak na težini (NELSON i COUTO, 2014.). U 90% slučajeva psi s hipoadrenokorticismom razvijaju mentalnu depresiju koja je nastala kao rezultat slabe perfuzije mozga, nedostatkom minerala ili hipoglikemijom. Štoviše, pri većoj fizičkoj aktivnosti ili kod vrlo stresnih situacija, glukoza u krvi može pasti na toliko nisku razinu da pas razvija napadaje i gubi svijest (SYME i SCOTT-MONCRIEFF, 1998.). Isto tako, posljedično disbalansu elektrolita i lošoj perfuziji, u 70% pasa prisutna je slabost zbog lošeg mišićnog tonusa (MACINTIRE i sur., 2004.). Također, moguća je i pojava bolnih grčeva u ekstremitetima u trajanju od par sekundi. Naime, ovi grčevi zabilježeni su u standardnih pudli u trajanju od par sekundi tokom aktivnosti i mirovanja u epizodama kroz 3-4 mjeseca (SAITO i sur., 2002.). Poremećaji probavnog sustava nastaju kako zbog neadekvatnog lučenja glukokortikoida, tako i zbog nakupljanja razgradnih dušikovih spojeva u krvi uslijed slabe opskrbe bubrega kisikom. Vlasnici navode kako psi odbijaju jesti, povraćaju i imaju proljev. Kod izrazitog oštećenja sluznice gastrointestinalnog trakta, psi mogu razviti melenu, hemetemzu, hematohezij i bol u području abdomena (VAN LANEN i SANDE, 2014.).

Nadalje, radi povećanog gubitka Na i vode u distalnim tubulima bubrega, javlja se poliurija. Želeći kompenzirati gubitak tekućine, psi uzimaju veću dnevnu količinu vode, odnosno razvijaju polidipsiju. Naime, ovi simptomi se zapažaju u 17-25% pasa, te se mogu javiti samo u pasa s deficitom mineralokortikoida (KLEIN i PETERSON, 2010.). Posljedično povećanom gubitku vode, psi su dehidrirani i hipovolemični. Kao i kod akutnog oblika bolesti,

srce je u nemogućnosti normalno obavljati svoju funkciju zbog suviška K iona u plazmi i manjka intravaskularne tekućine. Dolazi do smanjenja koncentracijskog gradijenta između izvanstanične i unutarstanične tekućine zbog nakupljanja K iona izvan stanica. Zbog toga se K zadržava unutar srčanih stanica, te se posljedično smanjuje akcijski potencijal što dovodi do bradikardije (HESS, 2017.). Međutim, treba biti oprezan pri prepoznavanju hipoadrenokorticisma jer neki psi mogu imati normalnu frekvenciju rada srca (NELSON i COUTO, 2014.).

KLINIČKI ZNAKOVI KOD NEDOSTATKA GLUKOKORTIKOIDA	KLINIČKI ZNAKOVI KOD NEDOSTATKA MINERALOKORTIKOIDA
Gubitak na težini	Poliurija/polidipsija
Letragija	Hipovolemija/hipovolemični šok
Povraćanje	Srčana aritmija
Proljev (često hemoragični)	Bradikardija
Loše mentalno stanje	Dehidracija
Anoreksija	Mentalna depresija
Slabost	Hipotenzija
Drhtanje	Mišićna slabost

Tablica 1. Klinički znakovi povezani s glukokortikoidnom i mineralokortikoidnom deficijencijom (preuzeto i prilagođeno prema KERL, 2018.).

Pored ostalog, zabilježeni su klinički slučajevi pasa s Adissonovom bolesti koji su razvili megaezofagus. Naime, ovakvi psi često regurgitiraju i pojačano sline, te zbog toga i gube na težini. Razvija se uslijed slabosti glatkih mišića jednjaka, te se kao posljedica hrana često nakuplja i time izaziva kliničke simptome (WHITLEY, 1995.). Zbog obrazložene kompleksnosti i promjenjivosti kliničke slike hipoadrenokorticisma (tablica 1.), bolest je prozvana „*the great pretender*“ („veliki varalica“) (MACINTIRE, 2002.).

7. DIJAGNOSTIKA

7.1. Hematologija, biokemijski profil i analiza urina

Kompletna krvna slika životinje koja boluje od hipoadrenokorticisma često je nejasna, te može znatno varirati (tablica 2.). Iako je životinja dehidrirana i hipovolemična, čest nalaz je blaga do umjerena anemija koja se tumači kao anemija nastala zbog kronične bolesti, odnosno manjka izlučivanja eritropoetina. Rjeđa pojavnost anemije je posljedica značajnog gubitka krvi putem probavnog trakta (SKELLY, 2007.). Anemija se klasificira kao neregenerativna, normocitna i normokromna. Katkad, ipak nadvlada smanjena količina tekućine u krvi, pa je nalaz hematokrita u fiziološkim granicama ili je čak povišen. U istraživanju MELIAN i PETERSON (1996.) anemija je zabilježena u samo 15% istraživanih pasa s adrenalnokortikotropnom insuficijencijom, dok je eritrocitoza bila prisutna u čak 24% pasa.

U bijeloj krvnoj slici odsutan je stresni leukogram, tj. nema očekivanih tipičnih promjena u leukocitima uslijed pojačanog stresa u pasa (neutofilija, limfopenija i eozinopenija). Najčešći nalaz bijele krvne slike je limfocitoza čija je pojavnost rezultat smanjenog izlučivanja glukokortikoida. Eozinofilija ili odsutnost eozinopenije može indicirati hipoadrenokorticism, kao i niska razina neutrofila (SETH i sur., 2011.). Anemija je zabilježena samo u oko 25% slučajeva pasa s Addisonovom bolesti, a limfocitoza i eozinofilija u samo 10-20% pasa (PETERSON i sur., 1996.). Može se zaključiti kako su parametri u crvenoj i bijeloj krvnoj slici nedovoljno osjetljivi indikatori hipoadrenokorticism, no mogu poslužiti u postavljanju sumnje na ovu endokrinu bolest.

AUTORI I RELATIVNE FREKVENCije (%)

LABORATORISJKE PROMJENE	GRECO 2007.	KLEIN; PETERSON 2010.	GUNN i sur. 2016.	HAVILAND i sur. 2016.	WAKAYAMA i sur. 2017.
Anemija	25	21-25	25	16	28
Hemokoncentracija			7	26	
Limfocitoza	13-20	10-20	3	18	21
Neutofilija	10	10-13	2	12	33
Limfopenija				3	26
Neutropenija			7	3	5
UKUPNI PSI (n)	225	?	30	82	40

Tablica 2. Učestalost laboratorijskih promjena u krvnoj slici pasa s hipoadrenokorticismom (2007.-2017.) (preuzeto i prilagođeno prema CAMILO i sur., 2020.).

Povišeni jetreni enzimi, također mogu navesti kliničara da posumnja na hipoadrenokortizam. Naime, u 30-50% pasa javlja se povećana koncentracija serumske alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST). Najvjerojatniji uzroci tome su smanjena perfuzija jetrenih stanica zbog neadekvatnog srčanog rada ili prijašnje liječenje glukokortikoidima prije postavljanja dijagnoze (MELIAN i PETERSON, 1996.). Psi mogu razviti i hiperbilirubinemiju, te povišenu alkalnu fosfatazu povezanu sa smanjenim protokom žuči tj. kolestazom. U biokemijskom profilu često se uočava povišenje ureje i kreatinina. Azotemija može biti blaga do teška i obično je prerenalna, te se dijagnostički nerijetko zamjenjuje s akutnim zatajenjem bubrega. Manjak kortizola uzrokuje smanjenje glukoneogenetskih procesa i ograničava trošenje zaliha glikogena. Zajedno s anoreksijom, psi lako razvijaju hipoglikemiju. U krvnim nalazima moguća je prisutnost hipoalbuminemije koja nastaje kao rezultat gubitka krvi probavnim sustavom, smanjenjem crijevne apsorpcije hranjivih tvari, te limitiranom sintezom albumina u jetri (SPENCE i sur., 2018.).

Promjene u koncentraciji elektrolita u plazmi uzrokovane su manjkom sinteze i sekrecije mineralokortikoida, te zato nisu prisutne u pasa s atipičnom Addisonovom bolesti i sekundarnim hipoadrenokorticismom. Suprotno, u pasa s tipičnom adrenokortikalnom insuficijencijom, tipična odstupanja elektrolita od fizioloških granica mogu kliničaru poslužiti kao smjernica za postavljanje navedene dijagnoze (tablica 3.). Ipak, treba pripaziti jer nedostatak odstupanja elektrolita od fizioloških vrijednosti ne isključuje mogućnost da pas uistinu boluje od ove bolesti (NESLON i COUTO, 2014.). Najčešće dolazi do hiperkalijemije i hiponatrijemije, te se mogu mjeriti kao samostalne koncentracije Na i K, ili kao njihov omjer. Fiziološki omjer Na : K u pasa je ≥ 32 (MACINTIRE i sur., 2004.), dok omjeri koji bi poslužili u dijagnostici hipoadrenokorticisma mogu biti različiti. Naime, neki autori navode kako je za ovu bolest karakterističan omjer $< 23:1$, dok drugi navode omjer $< 27:1$ ili čak $< 28:1$. Omjer koji će kliničar koristiti u dijagnostici, ovisiti će o tome želi li veću specifičnost ili osjetljivost ovog testa, no najčešće je u upotrebi omjer Na:K $< 27:1$ (ADLER i sur., 2007.). U novije vrijeme, sve češće se mjere samostalne koncentracije elektrolita jer se niski omjer Na:K može javiti u sklopu drugih bolesti kao što su neke bubrežne, gastrointestinalne, jetrene i druge bolesti. Pacijenti oboljeli od Addisonove bolesti najčešće imaju koncentraciju cirkulirajućeg natrija < 135 mmol/l, te > 5.5 mmol/l cirkulirajućeg kalija. Koncentracija klorida također je smanjena zbog zajedničkog transporta Na i Cl iz krvi u urin. Javlja se u 40-60% pasa s hipoadrenokorticismom, te najčešće iznosi < 100 mmol/l (HESS, 2017., CHURCH, 2004.).

Mjerenjem parametra acidobazne ravnoteže u krvi nalazi će pokazati prisutnost metaboličke acidoze, odnosno povećanu koncentraciju H iona, a smanjenje bikarbonatnih iona. Glukokortikoidi imaju ulogu i u kalcijurezi, pa njihov nedostatak može uzrokovati retenciju kalcija (Ca) i hiperkalcijemiju. Postoji mogućnost da acidoza pridonosi povećanju ioniziranog Ca jer višak pozitivno nabijenih H iona se natječe za ista vezna mjesta na albuminima i tako istiskuju pozitivno nabijene Ca ione (HESS, 2017.). Između ostalog, neki psi s insuficijencijom kore nadbubrežne žlijezde pokazuju abnormalnosti u koncentraciji magnezija (hipermagnezijemija) i fosfora (hiperfosfatemija), a uzrok njihovog odstupanja nije dovoljno razjašnjen. Prilikom uzimanja uzorka krvi za mjerenje elektrolita posebno je važno obratiti pažnju da se ne koriste epruvete s antikoagulansom EDTA jer će doći do kontaminacije krvi i promjena u nalazima (NIELSEN i sur., 2008.). Isto tako, krv uvijek treba biti uzeta prije davanje tekućinske ili bilo kakve druge terapije.

LABORATORIJSKE PROMJENE	GRECO 2007.	KLEIN; PETERSON 2010.	GUNN i sur. 2016.	HAVILAND i sur. 2016	WAKAYAMA i sur. 2017.
Hiponatrijemija	80	86	85	63	
Hiperkalijemija	95	95	59	76	
Hipokloremija	40	40	81	35	
Hiperfosfatemija	85	66-85	55	58	
Hiperkalcijemija	30	30	16	36	
Acidoza	40	50	50		
Povišeni kreatinin	85	66-95	59	71	
Povišena ureja			66	83	10
Hipoglikemija	17	22		9	35
Hipoalbuminemija		17-39	7	26	87
Hipokolesterolemija		17.5	22	29	76
Povišeni ALT	30	30-50			
UKUPNI PSI (n)	225	?	27	78	40

Tablica 1. Učestalost biokemijskih promjena u pasa s hipoadrenokorticismom (2007-2019). (preuzeto i prilagođeno prema CAMILO i sur., 2020.).

Između ostalog, u postavljanju dijagnoze uvelike pomaže mjerenje specifične težine urina jer psi oboljeli od hipoadrenokorticismom imaju oslabljenu sposobnost koncentriranja mokraće što ju čini izostenuričnom. U pasa s prerenalnom azotemijom specifična težina urina trebala bi biti unutar fizioloških vrijednosti ili povećana (>1.030). Suprotno, pacijenti s primarnim zatajenjem bubrega (renalnom azotemijom) pokazuju specifičnu težinu urina između 1.008 i 1.020. Specifično za Adissonovu bolest je to što je uzrok azotemije prerenalni, ali je specifična težina urina ipak smanjena (KLEIN i PETERSON, 2010.). Spomenute promjene javljaju se u otprilike 50% pasa s adrenalnom insuficijencijom posljedično pojačanom

gubitku vode i Na, te smanjenog medularnog protoka krvi (GRECO, 2008.). Osim specifične težine, analiza urina pokazat će povećane koncentracije ureje i kreatinina (KNITZER i PETERSON, 1997.).

7.2. ACTH stimulacijski test i ostali endokrinološki testovi

Objektivna dijagnoza hipoadrenokorticisma ne može se postaviti samo na temelju anamneze, kliničkog pregleda i prije navedenih promjena u krvi, te je stoga nužno izmjeriti koncentracije određenih hormona kako bi se postavila objektivna dijagnoza. Za postavljanje iste, u svijetu je prihvaćena izvedba ACTH stimulirajućeg testa koji je ujedno i zlatni standard za dijagnozu adrenokortikalne insuficijencije zbog svoje visoke osjetljivosti i specifičnosti. Test se smije izvoditi na psima koji nisu u bližoj budućnosti bili terapiрани egzogenim glukokortikoidima, kao što su prednizolon, prednizon ili hidrokortizon, jer bi došlo do lažnih rezultata (CHURCH, 2004.). Suprotno, deksametazon ne interferira s rezultatima testa, iako direktno inhibira endogenu sintezu kortizola. Za ACTH stimulacijski test najprije se uzima uzorak krvi kako bi se odredila koncentracija bazalnog kortizola u serumu, nakon čega se intravenski (i.v.) ili intramuskularno (i.m.) odmah aplicira egzogeni hormon ACTH. Potrebno je pričekati 30 minuta do 2 sata (ovisno o tipu egzogenog ACTH), te ponovno vaditi krv kako bi se očitala koncentracija kortizola. U zdravih pasa očekivana koncentracija bazalnog kortizola iznosi 0,5-6 mcg/dl (13,8-137,9 nmol/l), a nakon primjene ACTH trebala bi biti veća od 2 mcg/dl (55,2-469 nmol/l) (HESS, 2017.). Psi oboljeli od hipoadrenokorticisma imaju uništenu ili atrofiranu nadbubrežnu žlijezdu koja nije u mogućnosti adekvatno odgovoriti na stimulacijski učinak ACTH-a, te su samim time hormoni nadbubrežne žlijezde ispod fizioloških vrijednosti. Većina pasa prije davanja ACTH-a ima nemjerljivu bazalnu koncentraciju kortizola, odnosno <1 mcg/dl. Ako je nakon ACTH-a stimulacije kortizol ispod 2 mcg/dl (55,2 nmol/l), može se postaviti objektivna dijagnoza hipoadrenokorticisma (NELSON i COUTO, 2014.). Međutim, ACTH stimulacijski test ne može razlučiti pse oboljele od primarnog ili sekundarnog hipoadrenokorticisma. Vrijednosti kortizola nakon ACTH mogu biti nešto više u pasa sa sekundarnim hipoadrenokorticismom, odnosno između 2-4 mcg/dl (55-110 nmol/l). Isto tako, slične vrijednosti su prisutne u pasa s relativnom adrenalnom insuficijencijom koja se javlja kao sindrom povezan s neadekvatnom proizvodnjom glukokortikoida za vrijeme problematičnih stanja za organizam poput sepse (NELSON i COUTO, 2014.).

Postoje više tipova ACTH koji se primjenjuju u dijagnozi hipoadrenokorticismusa uključujući sintetički ACTH, kortikotropni gel pripremljen od purificiranog ekstrakta svinjske adenohipofize, te ACTH u obliku gela (KLEIN i PETERSON, 2010.). Najčešće korišteni ACTH je sintetski kortikotropin pod nazivom kosinotropin, te tetrakozaktrin. Doza za aplikaciju može varirati, a najčešće iznosi 250 mcg za pacijente teže od 15 kg, dok kod pasa lakših od 15 kg doza iznosi 125 mcg (SKELLY, 2007.), odnosno 5 mcg/kg tjelesne težine. Nakon njegove aplikacije potrebno je sačekati sat vremena kako bi se ponovno očitala koncentracija kortizola u plazmi. Intramuskularna i intravenska aplikacija ACTH-a dati će iste rezultate testa. Ipak, istraživanjem se pokazalo kako kod pasa u adisonskoj krizi može biti usporena intramuskularna apsorpcija ACTH zbog izrazite dehidracije i hipovolemije što može znatno promijeniti krajnji rezultat testa (VAN LANEN i SANDE, 2014.). U novije vrijeme koristi se ACTH stimulacijski test s niskim dozama ACTH zbog visoke tržišne cijene. Naime, sve češće upotrebljavana doza od 5 mcg/l daje iste rezultate kao i standardna doza od 250 tj. 125 mcg/l (LATHAN i sur., 2008.). U najnovijim istraživanjima, dokazano je da je doza ACTH-a od samo 1 mcg/kg tjelesne težine psa dovoljna za stimulaciju nadbubrežne žlijezde, pa samim time i za objektivne rezultate ovog testa (BORSFORD i sur., 2018.).

Iako je ACTH stimulacijski test zlatni standard u dijagnostici hipoadrenokorticismusa, on ne može diferencirati primarni od sekundarnog oblika bolesti. Zbog navedenog, potrebno je mjerenje koncentracije endogenog ACTH u plazmi. U pasa s primarnim hipoadrenokorticismom hipotalamus i adenohipofiza izlučuju visoke koncentracije hormona zbog negativne povratne sprege, odnosno kako bi kompenzirali manjak glukokortikoida i mineralokortikoida. Suprotno, sekundarni hipoadrenokorticismus se razvija zbog uništenja ili atrofije stanica navedenih dijelova mozga, što za posljedicu ima smanjeno izlučivanje CRH i ACTH, te samim time i glukokortikoida. Koncentracija ACTH u pasa s primarnim hipoadrenokorticismom iznosi više od 200 pmol/l, dok u pacijenata sa sekundarnim hipoadrenokorticismom ne doseže vrijednosti iznad 5 pmol/l (CHURCH, 2004.). Zbog izbjegavanja supresije ACTH, uzorak krvi mora biti uzet prije terapije egzogenim glukokortikoidima.

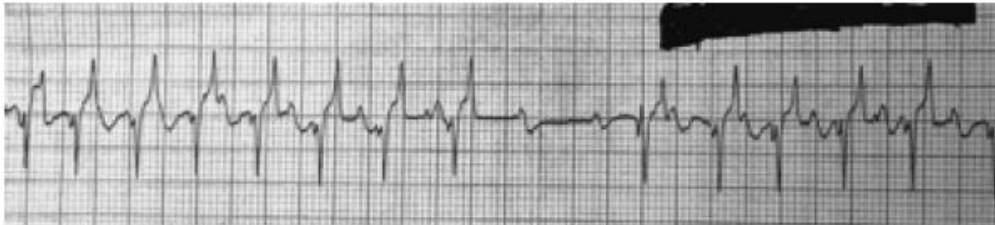
U razlikovanju tipične Addisonove bolesti od atipičnog oblika i sekundarnog hipoadrenokorticismusa može poslužiti mjerenje koncentracije aldosterona u krvi. U pasa s primarnim hipoadrenokorticismom, koncentracija aldosterona nakon ACTH stimulacijskog testa je viša od onih u zdravih pasa. Ipak, kliničar treba imati na umu da količina

mineralokortikoida može znatno varirati, odnosno da koncentracija elektrolita može, ali i ne mora biti promijenjena pri manjku aldosterona (BAUMSTARK i sur., 2014.). Pri sumnji na hipoadrenokorticism, veterinar najprije može očitati samo vrijednosti bazalnog kortizola kako bi isključio ovu bolest. Vrijednost kortizola ispod 5,5 nmol/l zajedno sa abnormalnim koncentracijama elektrolita ima 100% specifičnost da se radi o hipoadrenokorticismu (GOLD i sur., 2016.). Međutim, da bi postavili dijagnozu ili isključili navedenu bolest potrebno je napraviti ACTH stimulacijski test jer tokom dana koncentracija kortizola znatno fluktuiraju, pa je i mogućnost dobivanja lažnih rezultata poprilično visoka (BOVENS i sur., 2014.). U novije vrijeme koristi se mjerenje omjera kortizola i ACTH (eng. *cortisol-to-ACTH ratio*, tj. CAR). Budući da je potreban samo jedan uzorak krvi iz kojeg se mogu odrediti dva navedena parametra, ovaj test je vrlo praktičan za izvođenje. Psi s Addisonovom bolesti imaju niže vrijednosti CAR-a od zdravih pasa. Istraživanjem je utvrđen medijan CAR-a 2,27 u 8 zdravih pasa, dok je u 18 pasa s adrenokortikalnom insuficijencijom on iznosio samo 0,000714. Premda je ovaj test vrlo osjetljiv i specifičan, njegovo korištenje rijetko se prakticira jer je ACTH stimulacijski test dostupniji i jeftiniji (LATHAN i sur., 2014., BORETTI i sur., 2015.).

7.3. Elektrokardiografija

Nedostatak sinteze i izlučivanja mineralokortikoida uzrokuje značajne promjene u koncentracijama elektrolita u plazmi životinje. Uz hiponatrijemiju, hiperkalijemija je najznačajniji disbalans minerala koja se javlja kod tipične insuficijencije kore nadbubrežne žlijezde. Višak K iona uzrokuje smanjeni koncentracijski gradijent u kardijomijocitima, te samim time je onemogućen izlazak K iona iz stanica za vrijeme repolarizacije srčanog mišića. Posljedično, stanice sporije dostižu prag električnog potencijala, što rezultira njegovim produljenjem i promjenama u elektrokardiogramu (EKG) (VAN LANEN i SANDE, 2014.). Progresivna sinusna bradikardija najčešća i najuočljivija je promjena u stvaranju podražaja. Dolazi i do značajnih promjena u QRS kompleksu gdje je amplituda T vala povećana, uska i šiljasta. Suprotno, prisutno je progresivno smanjenje amplitude R vala. Amplituda P vala je smanjena ili nedostaje, a nastaje uslijed usporenog provođenja impulsa kroz atrijske sinuse. Sporiji atrioventrikularni prijenos također će rezultirati produživanjem PR-intervalu (FELDMAN i PETERSON, 1984.). QRS kompleks je proširen, a mogu se javiti i ventrikulska fibrilacija, asistole i mirovanje atrija (MARTIN, 2007.) (slika 5). Opisane promjene u EKG-u, odnosno njihova značajnost, ne daje pouzdane informacije o razini K iona u krvi. Naime, psi s Addisonovom bolesti mogu imati povišenu koncentraciju Ca iona koji imaju zaštitni učinak na

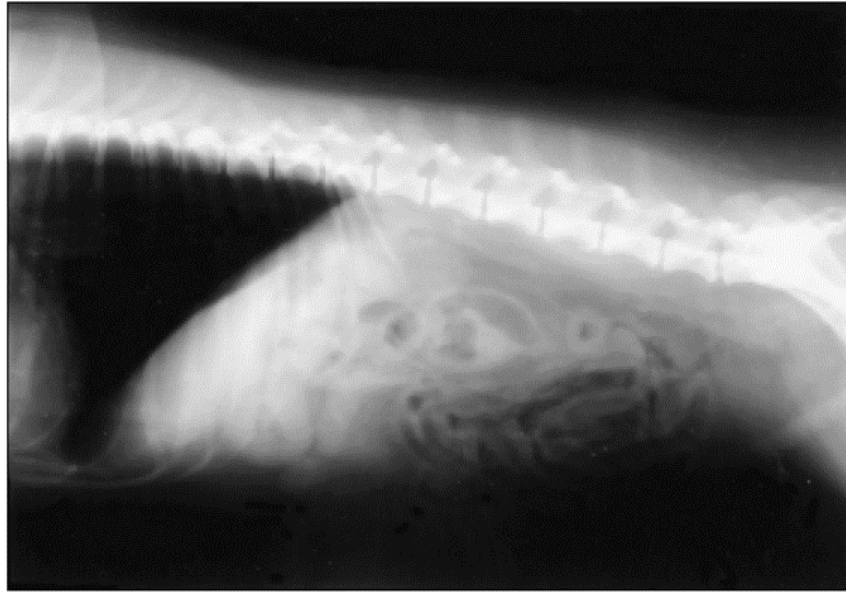
srce. Suprotno, acidoza može uzrokovati povišenje izvanstanične razine kalija, pa samim time i pogoršava elektrokardiografski i klinički nalaz (SPENCE i sur., 2018.). Vrlo je bitno da kliničar nikad ne interpretira nalaz elektrokardiografije prije napravljenog elektrolitskog profila plazme psa (DAY, 2005.).



Slika 5. Atrioventrikulska (AV) disocijacija s AV blokom drugog stupnja kod psa s hipoadrenokorticizmom i hiperkalijemijom ($K^+ = 12,1$ mEq/L). Ventrikulska frekvencija iznosi 130 otkucaja u minuti, brzina papira 25 mm/s, 1 mV/ 1 cm (preuzeto i prilagođeno prema TAG i DAY, 2008.).

7.4. Rendgenografija i ultrasonografija

U pasa s adrenokortikalnom insuficijencijom dijagnoza se najčešće postavlja na temelju kliničkih i laboratorijskih nalaza, dok rendgenografska i ultrazvučna pretraga mogu poslužiti kao potvrda dijagnoze. Rendgenografija (RTG) nadbubrežnih žlijezdi vrlo je ograničena jer je njihovo tkivo teško razlučivo zbog superponiranja ostalih tkiva. Na rendgenogramu se nadbubrežne žlijezde ne mogu vidjeti osim ako su kalcificirane ili povećane, a u tom slučaju lijeva je češće uočljivija od desne. Razlog tome je što desna žlijezda leži u neposrednoj blizini jetre (TIDWELL i sur., 1997.). Unatoč ograničenjima, RTG može dati korisne informacije o sekundarnim promjenama nastalim uslijed Addisonove bolesti, kao i o potencijalnim metastazama. Najčešća promjena u abdomenu vidljiva na RTG-u je smanjena jetra koja nastaje uslijed hipovolemije, tj. smanjene jetrene perfuzije (slika 6.) (MELIAN i sur., 1999.). U prsnom košu dolazi do fizičkog smanjenja srca (mikrokardije) zbog kroničnih abnormalnosti u koncentraciji elektrolita u krvi, kao i zbog smanjenog volumena krvi u krvnim žilama i hipotenzije (slika 7.). Uvijek treba imati na umu o kojoj se pasmini psa radi jer veličina i pozicija njihovih srca može znatno varirati. Istodobno se na RTG-u mogu uočiti izrazito uska kaudalna šuplja vena, smanjen promjer silaznog luka aorte, kao i uske pulmonalne arterije i vene, te megaezofagus nastao zbog slabosti mišića uslijed manjka kortizola. Također, neadekvatna opskrba plućnih reznjeva krvlju rezultirat će vidljivom povećanom prozračnošću pluća na RTG-u (JOHNSON i sur., 2008.).

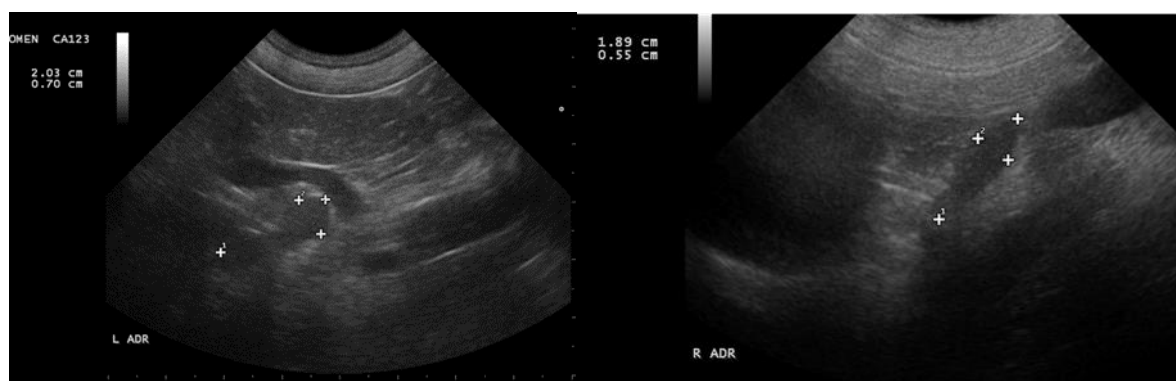


Slika 6. Desni lateralni rendgenogram abdomena tri godine stare sterilizirane ženke bijelog zapadnoškotskog terijera s potvrđenim hipoadrenokorticismom. Vidljiv kranioventralni pomak osi žučane kurvature i premještaj pilorusa. Kaudoventralna granica jetre je okrugla i smještena je više kranialno, ležeći duboko unutar rebrenog luka (preuzeto i prilagođeno prema MELIAN i sur., 1999.).



Slika 7. Mikrocardija kod pasa s Addisonovom bolesti. Vidljiv uzak i šiljasti izgled srčane siluete (preuzeto i prilagođeno prema JOHNSON i sur., 2008.).

Budući da je relativno jeftina i neinvazivna metoda, te ne zahtijeva korištenje opće anestezije, ultrasonografija je najpraktičnija metoda snimanja nadbubrežnih žlijezdi. Ultrazvuk (UZV) je poželjan kada se želi procijeniti njihova veličina, oblik i unutarnja struktura, što RTG ne može zadovoljiti. Izvodi se na životinji koja leži na leđima ili na boku, a najčešće korištena frekvencija u pasa iznosi 5-7,5 MHz (BENIGNI, 2011.). Ukoliko pas leži na desnom boku, ultrazvučna sonda se postavlja ispod lumbalne muskulature, kaudalno od posljednjeg rebra, u razini lijevog bubrega. U tom slučaju, lijeva žlijezda se lako može uočiti između lijevog bubrega i masnog tkiva koji okružuje abdominalnu aortu. U lijevom bočnom položaju sonda se postavlja iza 13. rebra ili intrakostalno u većih pasmina s dubokim prsnim košem. U tom slučaju kliničar može lako vizualizirati desnu nadbubrežnu žlijezdu koja leži između desnog bubrega i kaudalne šuplje vene (BENIGNI, 2011.) (slika 8.). Isti anatomske kriteriji se koriste kod pasa u dorzalnom ležećem položaju. Adrenalne žlijezde su u pravilu jednolično hipoehogene i lako se zamjenjuju s regionalnim krvnim žilama, te je u tom slučaju indicirano napraviti kolor doppler UZV. Psi s Addisonovom bolesti imaju nadbubrežne žlijezde smanjene širine i dužine uslijed atrofije stanica. Rijetko kad su iste veličine kao u zdravih pasa ili povećane uslijed metastaza, parazitarne i gljivične infekcije, amiloidoze, upala i sl. (WENGER i sur., 2010.). Istraživanje HOERAUF i REUSCH (1999.) pokazalo je kako nema korelacije između veličine psa i debljine adrenalne žlijezde, dok su uočene duže i veće žlijezde u većim pasmina pasa. Zbog toga je debljina žlijezde precizniji parametar u dijagnostici hipoadrenokortizma. U pasa se nadbubrežne žlijezde smatraju smanjenima ako je lijeva uža od 3 mm, a desna uža od 3,4 mm. Zbog prije navedenih razlika u veličini žlijezdi i teškoća u pronalaženju istih, kod pasa s adrenokortikalnom insuficijencijom, sam UZV nalaz ne može se koristiti u postavljanju objektivne dijagnoze ove endokrine bolesti (BENIGNI, 2011.).



Slika 8. Ultrazvučni prikaz (a) lijeve i (b) desne nadbubrežne žlijezde kod zdravog psa (ljubaznošću doc. dr. sc. Martine Crnogaj, Klinika za unutanje bolesti Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu)

8. LIJEČENJE

8.1. Akutni oblik

Adisonska kriza je hitno stanje koje zahtijeva što bržu stabilizaciju i liječenje pacijenta. Glavni cilj je nadoknaditi izgubljenu tekućinu, ispraviti elektrolitske abnormalnosti u plazmi, poboljšati vaskularni integritet, te nadomjestiti nedostatak glukokortikoida. Do smrti psa s hipoadrenokorticismom doći će zbog cirkulacijskog kolapsa i šoka, pa je zato korekcija hipovolemije i hipotenzije uvijek prvi i najvažniji korak u stabilizaciji pacijenta (NELSON i COUTO, 2014.).

Na temelju stupnja dehidracije i kliničkog stanja pacijenta, veterinar procjenjuje kojom brzinom i koliko tekućinske terapije treba dati pacijentu. Tijekom prvih 1-2 sata adisonske krize preporuča se davanje velikog volumena infuzije (oko 80 ml/kg/h) kako bi se kompenzirao nastali šok. Pritom treba obratiti pažnju na kvalitetu pulsa, brzinu otkucaja srca, boju sluznica, CRT, te visinu krvnog tlaka. Ukoliko je pacijentu bolje, brzina infuzije smanjuje se na 20-40 ml/kg/h tokom slijedećih nekoliko sati, a zatim na 5 ml/kg/h (MACINTIRE i sur., 2004.). Pri stabilizaciji pacijenta s akutnim oblikom hipoadrenokortizma, preporučena je 0,9% otopina NaCl zbog više iona Na, a manje K iona. Iako imaju više K iona, Hartmannova otopina, Ringerova otopina i druge kristaloidne otopine nisu kontraindicirane i mogu se koristiti u stabilizaciji jer će pas biti klinički bolje zbog nadoknade izgubljene tekućine, dok će se K ioni diluirati u plazmi. Međutim, psi s izrazitim hemoragijskim gastroenteritisom razvijaju ozbiljnu anemiju, hipoproteinemiju i hipoalbuminemiju. U takvih pacijenata preporuča se korištenje koloidnih otopina ili čak transfuzija krvi kako bi se povećao koloidno-osmotski tlak u krvnim žilama. Pri korekciji hipovolemije iznimno je važno da kliničar obrati pažnju na koncentraciju iona Na u plazmi. Naime, psima koji imaju koncentraciju Na nižu od 120 mmol/l ne smije se naglo povećati koncentracija istih u krvi jer će razviti sindrom osmotske demijelinizacije (ODS). Naime, ODS karakterizira gubitak neuronske mijelinske ovojnice unutar ponsa i drugih dijelova mozga (MacMILLAN, 2003.). Takvi pacijenti će u roku nekoliko dana razviti neurološke simptome poput ataksije, disfagije, depresije, slabosti, kvadripareze i smanjene senzorne percepcije. Zbog prevencije razvijanja ODS-a u pasa s izrazitom hiponatrijemijom, preporuča se unošenje tekućina s nižom koncentracijom Na, te izbjegavanje korištenja lijekova koji naglo smanjuju koncentraciju ovih elektrolita (MEEKING, 2007.).

Korekcija hiperkalijemije lijekovima tijekom adisonske krize najčešće nije potrebna jer se davanjem tekućinske terapije plazma dovoljno razrijedi da klinički simptomi nastali zbog viška K nestanu. Međutim, psi s koncentracijom kalija u krvi većom od 7,5 mmol/l najčešće imaju ozbiljnu bradikardiju i zahtijevaju trenutno liječenje (SKELLY, 2007.). Postoji više opcija terapije, a jedna od njih je aplikacija 10% kalcijevog glukonata u dozi od 0,5-1,5 ml/kg. On ne smanjuje koncentraciju K u plazmi nego podiže potencijal srčanog praga, odnosno smanjuje ekscitabilnost kardijomijocita. Iako se kardiovaskularno stanje pacijenta popravi u roku od par minuta, učinak kalcijevog glukonata traje svega oko sat vremena. Stoga se on koristi u iznimno hitnim slučajevima gdje je njegovo djelovanje dovoljno dugo dok tekućinska terapija i ostali lijekovi ne počnu djelovati (LATHAN i THOMPSON, 2018.). Ukoliko pas ima veće koncentracije glukoze u krvi od 11.1 mmol/, također se koristi i.v. primjena inzulina (0,2-0,5 i.j./kg) s ciljem smanjivanja koncentracije K iona. Budući da su psi s hipoadrenokorticismom predisponirani na razvitak hipoglikemije, inzulin se često daje u kombinaciji s dekstrozom koja se dodaje u i.v. tekućinu kako bi se dobila njena 1,25-2,5 % otopina (1-2 g 25% dekstroze na 1 i.j. inzulina). Inzulin djeluje na transport K iz izvanstaničnog prostora u stanice, te posljedično smanjuje njegovu koncentraciju u plazmi (HESS, 2017.).

Psi s akutnom adrenokortikalnom insuficijencijom obično su u blagoj metaboličkoj acidozi koju nije potrebno liječiti. Naime, tekućinska terapija je dostatna jer korigira acidozu smanjenjem hipovolemije i povećanjem perfuzija tkiva, kao i popravljanjem brzine glomerularne filtracije. Ipak, ako je ukupna koncentracija ugljikovog dioksida u krvi veća od 12 mmol/l, indicirana je terapija bikarbonatima koja će istovremeno smanjiti i koncentraciju serumskog kalija. Količina bikarbonata se izračunava prema formuli: $\frac{1}{4} \times [\text{tjelesna masa (kg)} \times 0,3 \times \text{dnevna potrošnja bikarbonata (mmol/l)}]$ i daje se tokom 2-4 sata (KLEIN i PETERSON, 2010.).

Za naknadu kortizola u pasa u adisonskoj krizi koriste se sintetski glukokortikoidi poput deksametazona, prednizolona i hidrokortizona. Krv za ACTH stimulacijski test treba uzeti prije davanja glukokortikoida psu kako ne bi došlo do pogrešnih rezultata. Jedini sintetski glukokortikoid koji ne interferira s ovim testom je deksametazonov natrijev sulfat, te se daje u širokim dozama. GRECO (2008.) preporuča dozu od 2-4 mg/kg i.v., dok s druge strane, NELSON i COUTO (2014.) smatraju prikladnom inicijalnu dozu 0,5-1 mg/kg koju treba ponoviti za 12h sati, ali u manjoj dozi (0,05-0.1 mg/kg). Hidrokortizonov natrijev sukcinat je glukokortikoid koji jedini ima i kratki mineralokortikoidni učinak. Iako ima 40 puta slabije

djelovanje od deksametazona i ne smije ga se dati prije izvođenja ACTH stimulacijskog testa, veterinari ga učestalo koriste u terapiji jer je efikasan i jeftin u liječenju akutnog oblika Addisonove bolesti. Primjenjuje se u infuziji u dozi od 0,5 do 0,625 mg/kg/sat (GUNN i sur., 2016.). Nadalje, prednizolonov natrijev sukcinat se također pokazao kao učinkovit glukokortikoid u terapiji ove endokrine bolesti. Također ima jače djelovanje od hidrokortizona, no mana mu je nedostatak mineralokortikoidne aktivnosti. Doza za i.v. aplikaciju je široka, te iznosi od 0,5-1 mg/kg, pa sve do 15-20 mg/kg (SKELLY, 2007.; GRECO, 2008.). Budući da psi s hipoadrenokorticismom često nemaju dovoljno glukokortikoida da bi se održala normoglikemija u organizmu, potrebno je sporo i.v. primjeniti 5% otopinu dekstroze (0,5-1,0 ml/kg).

Osim nadoknade tekućine, ispravljanja elektrolitskih abnormalnosti i korigiranja hormonskog deficita, veterinar također mora simptomatski liječiti pacijenta. Mnogi psi u adisonskoj krizi povraćaju ili imaju mučninu, pa su antiemetici poput metoklopramida ili maropitantovog citrata nužni za njihovu stabilizaciju. Isto tako, česte su komplikacije poput gastrointestinalnih ulceracija, te time i gubitka krvi. Zbog toga su protektanti sluznice probavnog trakta (sukralfat, famotidin, omeprazol) neophodni u liječenju. Kod vrlo teških oštećenja probavnog sustava nastalih zbog cirkulatornog šoka, moguća je bakterijska translokacija iz crijeva i nastanak sepse. Radi toga se preventivno daju antibiotici širokog spektra poput ampicilina (KLEIN i PETERSON, 2010.). Većina pasa s akutnom nadbubrežnom insuficijencijom pokazuje izvrsno kliničko i biokemijsko poboljšanje u roku od 24 do 48 sati. Tijekom sljedeća 2 do 4 dana, životinja bi trebala biti postupno prebačena s i.v. tekućine na dijetnu oralnu hranu, te vodu. Istodobno, pacijenta treba uvesti na doživotnu terapiju glukokortikoida i, po potrebi, mineralokortikoida (MEEKING 2007.).

8.2. Kronični oblik

Kroničnu terapiju hipoadrenokorticisma treba započeti kada je pacijent nakon adisonске krize hidriran, ima normalne vrijednosti elektrolita, ne povraća, nema proljev i samostalno jede. Neki psi ne razviju akutni oblik bolesti, pa se u tih pacijenata započinje sa kroničnom terapijom odmah nakon postavljanja dijagnoze ACTH stimulacijskim testom. Terapija se sastoji od sintetskih glukokortikoida, te mineralokortikoida u pasa s nefiziološkim koncentracijama Na i K (HESS, 2017.). Nužno je napraviti više krvnih testova kako bi se odredila točna doza lijekova, te napomenuti vlasnicima da se terapija mora davati kontinuirano.

Prednizon, prednizolon i fludrokortizonov acetat izbor su lijekova za nadomjestak glukokortikoida u pasa s kroničnom Addisonovom bolesti. Odmah nakon akutnog očitovanja ove bolesti, prednizon ili prednizolon se daje u višim koncentracijama tj. u dozi od 0,5 mg/kg peroralno (p.o.) svakih 12 sati kroz 2-3 dana. Zatim se doza smanjuje na fiziološke potrebe od 0,1-0,2 mg/kg p.o. svaka 12 do 24 sata ovisno o individualnosti svakog slučaja (HESS, 2017.). U pasa kojima su dovoljne vrlo male koncentracije sintetskih glukokortikoida, moguće je korištenje kortizonovog acetata kao alternative. Uz glukokortikoidne učinke, istodobno ima i mineralokortikoidna svojstva, a doza iznosi 0,5-1,0 mg/kg p.o. 1-2 puta dnevno. Kortizonov acetat ima kraći poluživot i nižu biološku aktivnost, te je stoga manje vjerojatno da pacijenti razviju jatrogeni hiperadrenokorticism uz dugotrajnu primjenu (CHURCH, 2004.). Poznate su štetne nuspojave glukokortikoida poput polifagije, dobivanja na težini, poliurije/polidipsije, lošeg dlačnog pokrivača i sl. Zbog toga se uvijek preporuča davanje najmanje moguće doze za održavanje normalnih koncentracija glukokortikoida u krvi (SPENCE i sur., 2018.). Ako pas postane letargičan, ima proljev i povraća, veterinar mora povećati dozu glukokortikoida. Također, vlasnici pasa uvijek moraju imati dostupnu višu dozu prednizona/prednizolona (0,5 mg/kg) ukoliko se pas nađe u stresnoj situaciji poput putovanja, selidbe, i sl.

Fludrokortizonov acetat također ima glukokortikoidna i mineralokortikoidna svojstva. Njegova doza se uglavnom povećava tokom prvih 6-18 mjeseci terapije zbog daljnjeg uništavanja kore nadbubrežne žlijezde imunoposredovane etiologije (ETTINGER, 2000.). Varira između 0,01-0,03 mg/kg, a daje se p.o. jednom ili dva put dnevno. Doza se određuje na temelju mjerenja koncentracija Na i K svakih 5 dana. Sve dok je omjer Na:K ispod 28, veterinar povećava dozu (HESS, 2017.). Najčešće se koristi u ispravljanju elektrolitskih abnormalnosti zajedno s glukokortikoidima poput kortizon acetata ili prednizolona čija se doza mora smanjiti za 50%. Budući da je zbog toga teško odrediti pravilnu dozu, odnosno često dolazi do pojave simptoma hipoadrenokorticisma ili hiperadrenokorticisma, preporuča se korištenje učinkovitijih mineralokortikoida. Istodobna primjena oralne soli može ublažiti poremećaje elektrolita u pacijenata kod kojih fludrokortizonov acetat sam po sebi nije u potpunosti djelotvoran (KNIZER i PETERSON, 1997.).

Dezoksikortikosteronov pivalat (DOCP) je sporo apsorbirajući mineralokortikoid koji se aplicira supkutano (s.c.) ili intramuskularno svakih 21-28 dana. Uobičajena doza je 2,2 mg/kg, iako je istraživanjem dokazano da su i niže doze jednako učinkovite (BATES i sur., 2013.). Nakon što se prvi puta aplicira doza od 2,2 mg/kg s.c., potrebno je izmjeriti Na i K

četnaestog i dvadesetpetog dana nakon terapije. Ako je omjer Na:K iznad 32 četnaestog dana, slijedeća doza se može smanjiti za 10%, odnosno na 2 mg/kg. Ako je navedeni omjer iznad 32 dvadesetpetog dana, aplikacija DOCP-a se mora odgoditi. Nakon što koncentracija Na počne padati, a koncentracija K povećavati, veterinar smije ponovno aplicirati DOCP psu (HESS, 2017.). Zaključno, interval između aplikacije DOCP-a se smanjuje ili produljuje ovisno koliko iznosi omjer Na:K srednjeg i zadnjeg dana od njegove aplikacije. Ovaj proces treba ponoviti nekoliko puta prvih par mjeseci kako bi kliničar odredio najefikasniju dozu za svakog pacijenta individualno. Nerijetko, psi nakon 7-10 dana od aplikacije DOCP-a razviju poliuriju/polidipsiju koja nastaje zbog lakšeg predoziranja ovim lijekom. Ova nuspojava se rješava smanjivanjem slijedeće doze navedenog mineralokortikoida (SPENCE i sur., 2018.). Budući da DOCP nema glukokortikoidna svojstva, nužno je osigurati njihovu primjenu.

9. PROGNOZA I PRAĆENJE BOLESTI

Bez obzira koje lijekove prima pas s kroničnom Addisonovom bolesti, cilj terapije je zdrav kućni ljubimac s normalnim krvnim parametrima. Jednom kad se odredi doza lijekova, učestalost ponovnih laboratorijskih provjera se može smanjiti na 2-3 puta godišnje. Mjerenje aktivnosti plazmatskog renina pokazalo se kao učinkovita metoda u praćenju terapije mineralokortikoida. Naime, psi s primarnim hipoadrenokorticismom imaju više koncentracije renina za razliku od zdravih pasa. Također, terapija DOCP-om učinkovitije suprimira aktivnost renina u odnosu na fludrokortizonov acetat, stoga se preferira korištenje DOCP-a u liječenju primarne adrenokortikalne insuficijencije (BAUMSTARK i sur., 2014.). Ako se pri rutinskoj provjeri krvi pasa odrede elektrolitske abnormalnosti, neophodno je ponovno prilagoditi terapiju mineralokortikoidima. Isto tako, povraćanje, proljev, letargija i smanjena aktivnost sugeriraju da dozu glukokortikoida treba povećati.

Hipoadrenokortizam je bolest s izvrsnom prognozom ukoliko se terapija daje kontinuirano i doživotno. Pacijenti na adekvatnoj terapiji mogu očekivati normalan život bez poteškoća pri izvođenju uobičajenih aktivnosti. Međutim, iznimno je važno naglasiti vlasnicima da će psi ostati zdravi i stabilni jedino ukoliko i dalje dobivaju odgovarajuće glukokortikoide i mineralokortikoide. Ako se preskoči terapija ili produlji interval liječenja za DOCP, postoji povećana mogućnost razvitka adisonske krize (LATHAN i THOMPSON, 2018.). Budući da psi s Addisonovom bolesti nemaju rezerve hormona nadbubrežne kore, bilo

koja neadrenalna bolest ili stresni događaj zahtijevati će odgovarajuće povećanje količine sintetskih glukokortikoida (VAN LANEN i SANDE, 2014.). Pacijenti s akutnom adrenalnom insuficijencijom također imaju dobru prognozu ako dobiju odgovarajuću nužnu stabilizaciju praćenu s prepisivanjem kroničnih lijekova i potrebnom veterinarskom skrbi. Od 205 istraživanih pasa u razdoblju od 1979. - 1993., medijan vremena preživljavanja iznosio je 4,7 godine, a mnogi od tih pasa su još uvijek bili živi do završetka istraživanja; 80% pasa je odlično odgovorilo na liječenje, a 12,5% zadovoljavajuće. Od 124 pasa koja su uginula, smrt 120 pasa je bilo nevezano uz hipoadrenokorticism (KNITZER i PETERSON, 1997.). Pse s atipičnom adrenokortikalnom insuficijencijom treba pažljivo nadzirati jer se njihova *zona arcuata* naduburežne žlijezde može naknadno oštetiti i time uzrokovati nedostatak mineralokortikoida koji do tada nije bio prisutan. Isto tako, veterinari su dužni informirati vlasnike o troškovima liječenja jer se radi o doživotnoj terapiji koja može biti izrazito skupa pogotovo za velike pasmine pasa (MACINITIRE i sur., 2004.).

10. ZAKLJUČAK

Hormoni su proizvodi endokrinih žlijezdi, a njihova funkcija je održavanje homeostaze organizma. Nadbubrežne žlijezde su parni organi koji luče esencijalne hormone za normalno funkcioniranje organizma. Glukokortikoidi se pojačano luče u stanjima pojačanog stresa, te sudjeluju u metabolizmu ugljikohidrata, bjelančevina i masti, dok su mineralokortikoidi nužni u održavanju normovolemije i krvnog tlaka, kao i fizioloških koncentracija elektrolita u plazmi i mokraći. Najznačajniji glukokortikoid u pasa je kortizol, a aldosteron je hormon s najvažnijim mineralokortikoidnim učinkom.

Hipoadrenokorticism ili Addisonova bolest rijetka je endokrina bolest pasa koju karakterizira nedostatak lučenja hormona nadbubrežne žlijezde. Uzroci bolesti su mnogi, a dijeli se na primarni i sekundarni hipoadrenokorticism ovisno radi li se o neadekvatnom lučenju hormona hipotalamusa i hipofize ili adrenalnih hormona. Vlasnici pasa moraju imati na umu koju pasminu pasa posjeduju, jer je u nekih pasmina učestalost razvijanja hipoadrenokorticism veća. Naime, pasmine poput portugalskog vodenog psa, pomeranca, njemačke doge i bradatog kolija su predisponirane na ovu bolest. Također, ove informacije su korisne kliničaru za lakše postavljanje sumnje na ovu bolest.

Addisonova bolest je karakteristična po izrazito varijabilnoj kliničkoj slici, kao i krvnim parametrima. Posljedično je veterinarima diljem svijeta veliki izazov povezati simptome i laboratorijske promjene s jednom patologijom, te je stoga ova bolest veliki izazov u dijagnostici. Razumijevanjem fizioloških procesa hormona nadbubrežne žlijezde, kao i raznolikosti kliničke slike i krvnih parametra, uvelike se olakšava veterinaru postavljanje sumnje na hipoadrenokorticism. U postavljanju objektivne dijagnoze Addisonove bolesti koristi se ACTH stimulacijski test koji je ujedno i zlatni standard za ovu bolest.

Budući da psi koji boluju od hipoadrenokorticism nisu sposobni za održavanje normalnog života bez poteškoća, nužna je pravilna kronična terapija egzogenim glukokortikoidima i mineralokortikoidima. Neophodno je da veterinar napomene vlasnicima kako doživotno i kontinuirano davanje terapije ujedno znači izvrsnu prognozu za psa s hipoadrenokorticismom. Ipak, ovakva terapija može biti veliki trošak vlasniku, pogotovo za velike pasmine pasa, pa je potrebno o tome informirati vlasnika.

11. POPIS LITERATURE

1. ADAMANTOS, S., A. BOAG (2008.): Total and ionised calcium concentrations in dogs with hypoadrenocorticism. *Veterinary Record*, 163 (1), srpanj, pp: 25-26.
2. ADLER, J. A., J. D. KENNETH, R. S. HESS (2007.): Abnormalities of serum electrolyte concentrations in dogs with hypoadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21 (6), studeni/prosinac, pp: 1168-1173.
3. ALENZA, D. P., C. A. ARENAS, M. L. LOPEZ, C. MELIAN (2006.): Long-term efficacy of trilostane administered twice daily in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 42 (4), srpanj/kolovoz, pp: 269-275.
4. BATES, J. A., S. SHOTT, W. D. SCHALL (2013.): Low initial dose desoxycorticosterone pivalate for treatment of canine primary hypoadrenocorticism. *Australian Veterinary Journal*, 91 (3), ožujak, pp: 77-82.
5. BAUMSTARK, M. E., J. NUSSBERGER, F. S. BORETTI, M. W. BAUMSTARK, B. RIOND, C. E. REUSCH, N. S. SIEBER-RUCKSTUHL (2014.): Use of plasma renin activity to monitor mineralocorticoid treatment in dogs with primary hypoadrenocorticism: desoxycorticosterone versus fludrocortisone. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28 (5), rujan/listopad, pp: 1471-1478.
6. BAUMSTARK, M. E., N. S. SIEBER-RUCKSTUHL, C. MULLER, M. WENGER, F. S. BORETTI, C. E. REUSCH (2014.): Evaluation of aldosterone concentration in dogs with hypoadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28 (1), siječanj/veljača, pp: 154-158.
7. BENIGNI, L. (2011.): Adrenal glands. U: *BSAVA manual of canine and feline ultrasonography* (Barr F. i L. Gaschen). British Small Animal Veterinary Association, Quedgenly, UK, pp: 147-149, 153.
8. BLOODWORTH, J. M., K. L. POWERS (1968.): The ultrastructure of the normal dog adrenal. *Journal of Anatomy*, 102 (3), ožujak, pp: 457-456.

9. BORETTI, F. S., F. MEYER, W. A. BURKHARDT, B. RIOND, R. HOFMANN-LEHMANN, C. E. REUSCH, N. S. SIEBER-RUCKSTUHL (2015.): Evaluation of the cortisol-to-ACTH ratio in dogs with hypoadrenocorticism, dogs with diseases mimicking hypoadrenocorticism and in healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29 (5), rujan/listopad, pp: 1335-1341.
10. BOTSFORD, A., E. N. BEHREND, R. J. KEMPPAINEN, P. R. GAILLARD, F. OPRANDY, H. P. LEE (2018.): Low-dose ACTH stimulation testing in dogs suspected of hypoadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32 (6), studeni, pp: 1886-1890.
11. BOVENS, C., K. TENNANT, J. REEVE, K. F. MURPHY (2014.): Basal serum cortisol concentrations as a screening test for hypoadrenocorticism in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28 (5), rujan/listopad, pp: 1541-1545.
12. BROOK, C. G. D., N. J. MARSHALL (2001.): *Essential Endocrinology*, 4th edition. Wiley-Blackwell, s. 1., pp: 57-74.
13. BUDRAS, K. D., P. H. McCARTHY, W. FRICKE, R. RICHTER (2007.): *Anatomy of the dog*, 5th, revised edition. Schlutersche, Hannover, Germany, pp: 70, 152, 194-195.
14. CAMILO, C. P., M. J. C. CARDOSO, P. N. De MARCHI, F. G. RICCI, M. S. ROMIERO (2020.): Canine hypoadrenocorticism: A bibliographic review. *Open Journal of Veterinary Medicine*, br. 10, rujan, pp: 164-171.
15. CHURCH, D. B. (2004.): *Canine hypoadrenocorticism*. U: *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology* (Mooney C. T., Peterson M. E.), 3rd edition. British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, pp: 172-179.
16. CUNNINGHAM, J. G., B G. KLEIN (2007.): *Textbook of Veterinary Physiology*, 4th edition. Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, pp: 410-426, 436-445.
17. DAY, T. K. (2005.): *ECG interpretation in the critically ill dog and cat*. Blackwell Publishing, Ames, Iowa, pp: 75-76.

18. DiBARTOLA, S. P. (2012.): Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice, 4. edition. Elsevier, St. Louis, Missouri, pp: 143, 252.
19. ĐURĐEVIĆ, Đ., I. ĐURIČIĆ (1990.): Patološka fiziologija domaćih životinja: Nadbubrežne žlezde – glanudulae suprarenales. Naučna knjiga, Beograd, pp: 387-392.
20. ELIAS, H., J. E. PAULY (1956.): The structure of the human adrenal cortex. Endocrinology, br. 58, pp: 714-789.
21. ETTINGER, S. J. (2000.): Hypoadrenocorticism. U: Pocket companion to textbook of veterinary internal medicine, 3rd edition (Ettinger S. J.). W. B. Saunders, Philadelphia, Pennsylvania, pp: 578- 584.
22. EVANS, H. E., A. DE LAHUNTA (2013.): Miller's Anatomy of the Dog: The Endocrine System, 4th edition. Elsevier, St. Louis, Missouri, pp: 407-411, 417-421.
23. FELDMAN, E. C., M. E. PETERSON (1984.): Hypoadrenocorticism. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 14 (4), srpanj., pp: 751-765.
24. GOLD, A. J., D. K. LANGLOIS, K. R. REFSAL (2016.): Evaluation of basal serum or plasma cortisol concentrations for the diagnosis of hypoadrenocorticism in dogs. Journal of Veterinary Internal Medicine, 30 (6), studeni, pp: 1798-1805.
25. GRECO, D. S. (2008.): Diseases of the adrenal gland. U: Handbook of small animal practice, 5th edition (Morgan R.). Elsevier, St. Louis, Missouri, pp: 478-480.
26. GRECO, D. S. (2007.): Hypoadrenocorticism in small animals. Clinical techniques in small animal practice, 22 (1), veljača, pp: 32- 35.
27. GUNN, E., R. E. SHIEL, C. T. MOONEY (2016.): Hydrocortisone in the management of acute hypoadrenocorticism in dogs: a retrospective series of 30 cases. Journal of Small Animal Practice, 57 (5), svibanj, pp: 227-233.
28. GUYTON, A. C., J. E. HALL (2017.): Medicinska fiziologija - udžbenik, 13. izdanje. Medicinska naklada, Zagreb, pp: 389- 405, 939-942, 965-980.

29. HERAK-PERKOVIĆ, V., Ž. GRABAREVIĆ, J. KOS (2012.): Hipoadrenokorticizam. U: Veterinarski priručnik, 6. izdanje. Medicinska naklada, Zagreb, pp: 2077-2078.
30. HESS, R. S. (2017.): Hypoadrenocorticism. U: Textbook of Veterinary Internal Medicine (Ettinger S. J., Feldman E. C., Cote E.), 8th edition. Elsevier, Amsterdam, pp: 4423-4435.
31. HOERAUF, A., C. REUSCH (1999.): Ultrasonographic evaluation of the adrenal glands in six dogs with hypoadrenocorticism. Journal of the American Animal Hospital Association, 35 (3), svibanj/lipanj, pp: 214-218.
32. HULLINGER, R. L., R. GETTY (1971.): The genesis and maintenance of the canine adrenal cortex from birth to one year of age. XIX Congreso Mundial de Medicina Veterinaria y Zootecniz, 2:563.
33. HUGES, A. M., R. W. NELSON, T. R. FAMULA, D. L. BANNASCH (2007.): Clinical features and heritability of hypoadrenocorticism in Nova Scotia Duck Tolling Retrievers: 25 cases (1994-2006). Journal of the American Veterinary Medical Association, 231 (3), kolovoz, pp: 407-412.
34. JAVADI, S., S. GALAC, P. BOER., J. H. ROBBEN, E. TESKE, H. S. KOOISTRA (2006.): Aldosterone-to-renin and cortisol-to-adrenocorticotropic hormone ratios in healthy dogs and dogs with primary hypoadrenocorticism. Journal of Veterinary Internal Medicine, 20 (3), svibanj/lipanj, pp: 556-561.
35. JOHNSON, V., K. HANSSON, W. MAI, J. DUKES-McEWAN, N. LESTER, T. SCHWARZ, P. CHAMPMAN, F. MORANDI (2008.): The heart and major vessels. U: BSAVA manual of canine and feline thoracic imaging (Schwarz T., V. Johnson), British Small Animal Veterinary Association, Quedgeley UK, pp: 100-108.
36. KERL, M. E. (2018.): Hypoadrenocorticism Updates. Southwest Veterinary Symposium 2018, Los Angeles, California, pp: 1-4.
37. KING, J. B., J. M. MORTON (2017.): Incidence and risk factors for hypoadrenocorticism in dogs treated with trilostane. The veterinary journal, br. 230, prosinac, pp: 24-28.

38. KLEIN, S. C., M. E. PETERSON (2010.): Canine hypoadrenocorticism: Part I. Canadian Veterinary Journal, 51 (1), siječanj, pp: 63-69.
39. KLEIN, S. C., M. E. PETERSON (2010.): Canine hypoadrenocorticism: Part II. Canadian Veterinary Journal, 51 (2), veljača, pp: 179-184.
40. KNITZER, P. P., M. E. PETERSON (1997.): Primary and secondary canine hypoadrenocorticism. Veterinary clinics of North America: Small animal practice, 27 (2), ožujak, 349- 365.
41. KNITZER, P. P., M. E. PETERSON (1997.): Treatment and long-term follow up of 205 dogs with hypoadrenocorticism. Journal of Veterinary Internal Medicine, 11 (2), ožujak/travanj, pp: 43-49.
42. KOEING, H. E., H. LIEBICH (2009.): Fiziologija domaćih sisavaca: Endokrine žlijezde (glandulae endocrinae). Naklada Slap, Zagreb, pp: 581-583, 587-590.
43. KOZARIĆ, Z. (1997.): Veterinarska histologija: Endokrini sustav. Naklada Karolina, Zagreb, pp: 139-143, 145-147.
44. LATHAN, P., A. L. THOMPSON (2018.): Management of hypoadrenocorticism (Addison's disease) in dogs. Veterinary Medicine: Research and Reports (Auckl.), br. 9, veljača, pp: 1-10.
45. LATHAN, P., G. E. MOORE, S. ZAMBON, J. C. SCOOT-MONCRIEFF (2008.): Use of a low-dose ACTH stimulation test for diagnosis of hypoadrenocorticism in dogs. Journal of Veterinary Internal Medicine, 22 (4), srpanj/kolovoz, pp: 1070-1073.
46. LATHAN, P., J. C. SCOTT-MONCRIEFF, R. W. WILLS (2014.): Use of the cortisol-to-ACTH ratio for diagnosis of primary hypoadrenocorticism in dogs. Journal of Veterinary Internal Medicine, 28 (5), rujan/listopad, pp: 1546-1550.
47. MACINTIRE, D. K. (2002.): Endocrine disorders: Adrenal dysfunction. U: The veterinary ICU book (Wingfield W. E., M. R. Raffe). Teton NewMedia, Jackson, Wyoming, pp: 835-843.

48. MACINTIRE, D. K., K. J. DROBATZ, S. C. HASKINS, W. D. SAXON (2004.): Manual of small animal emergency and critical care medicine, 1st edition. Wiley-Blackwell, Ames, Iowa, pp: 309-311.
49. MacMILLAN, K. L. (2003.): Neurologic complications following treatment of canine hypoadrenocorticism. Canadian Veterinary Journal, 44 (6), lipanj, pp: 490-492.
50. MARTIN, M. (2007.): Small animal ECGs: An introductory guide, 2nd edition. Blackwell Publishing, s. l., pp: 55.
51. McGAVIN, M. D., J. F. ZACHARY (2008.): Specijalna veterinarska patologija, prema četvrtom američkom izdanju. Stanek, Varaždin, pp: 313-322, 393-398.
52. MEEKING, S. (2007.): Treatment of acute adrenal insufficiency. Clinical Techniques in Small Animal Practice, 22 (1), veljača, pp: 36-39.
53. MELIAN, C., M. E. PETERSON (1996.): Diagnosis and treatment of naturally occurring hypoadrenocorticism in 42 dogs. Journal of Small Animal Practice, 37 (6), lipanj, pp: 268-275.
54. MELIAN, C., J. STEFANACCI, M. E. PETERSON, P. P. KNITZER (1999.): Radiographic findings in dogs with naturally-occurring primary hypoadrenocorticism. Journal of the American Animal Hospital Association, 35 (3), svibanj/lipanj, pp: 208-212.
55. MILINKOVIĆ-TUR, S., M. ŠIMPRAGA (2017.): Fiziologija domaćih životinja, prema 2. izdanju. Naklada Slap, Zagreb, pp: 219-235, 242-252, 479-504.
56. NELSON, R., C. G. COUTO (2014.): Small animal internal medicine: Hypoadrenocorticism, 5th edition. Elsevier, St. Louis, Missouri, pp: 849-855.
57. NIELSEN, L., R. BELL, A. ZOIA, D. J. MELLOR, R. NEIGER, I. RAMSEY (2008.): Low ratios of sodium to potassium in the serum of 238 dogs. The Veterinary Record, 162 (14), travanj, pp: 431-435.

58. OBERBAUER, A. M., J. S. BELL, T. R. FAMULA (2006.): Genetic evaluation of Addison`s disease in the Portuguese Water Dog. *BMC Veterinary Research*, 2 (15), svibanj, pp: 1-7.
59. PETERSON, M. E., P. P. KINTZER, P. H. KASS (1996.): Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with hypoadrenocorticism: 225 cases (1979-1993). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 208 (1), pp: 85-91.
60. SAITO, M., N. J. OLBY, L. OBLEDO, J. L. GOOKIN (2002.): Muscle cramps in two standard poodles with hypoadrenocorticism. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 38 (5), rujan-listopad, pp: 437- 443.
61. SETH, M., K. J. DROBATZ, D. B. CHURCH, R. S. HESS (2011.): White blood cell count and the sodium to potassium ratio to screen for hypoadrenocorticism in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25 (6), studeni/prosinac, pp: 1351-1356.
62. SHAMLEY, D. (2005.): *Pathophysiology: An essential text for the allied health professions*. Elsevier, s. l., pp: 105-106.
63. SKELLY, B. J. (2007.): *Endocrine emergencies*. U: *BSAVA Manual of canine and feline emergency and critical care* (King L., Boag A.), 2nd edition. British small animal veterinary Association, Gloucester, pp: 245-247.
64. SPENCE, S., E. GUNN, I. RAMSEY (2018.): Diagnosis and treatment of canine hypoadrenocorticism. *In practice*, 40 (7), pp: 281-290.
65. SYME, H. M., J. C. SCOTT-MONCRIEFF (1998.): Chronic hypoglycaemia in a hunting dog due to secondary hypoadrenocorticism. *Journal of Small Animal Practice*, 39 (7), srpanj, pp: 348-351.
66. TAG, T. L., T. K. DAY (2008.): Electrocardiographic assessment of hyperkalemia in dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 18 (1), veljača, pp: 61-67.
67. TARTAGLIA, L., A. WAUGH (2002.): *Veterinary Physiology and Applied Anatomy: A textbook for veterinary nurses and technicians*. Butterworth-Heinemann, s. l., pp: 70-71.

68. THOMPSON, A. L., J. C. SCOOT-MONCRIEFF, J. D. ANDERSON (2007.): Comparison of classic hypoadrenocorticism with glucocorticoid-deficient hypoadrenocorticism in dogs: 46 cases (1985-2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 230 (8), travanj, pp: 1190-1940.
69. TIDWELL, A. S., D. G. PENNING, J. G. BESSO (1997.): Imaging of adrenal gland disorders. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 27 (2), ožujak, pp: 237-254.
70. VAN LANEN, K., A. SANDE (2014.): Canine Hypoadrenocorticism: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Topics in Companion Animal Medicine*, Elsevier, 29 (4), prosinac, pp: 88-95.
71. WENGER, M., C. MUELLER, P. H. KOOK, C. E. REUSCH (2010.): Ultrasonographic evaluation of adrenal glands in dogs with primary hypoadrenocorticism or mimicking diseases. *Veterinary Record*, 167 (6), kolovoz, pp: 207-210.
72. WHITLEY, N. T. (1995.): Megaesophagus and glucocorticoid-deficient hypoadrenocorticism in a dog. *Journal of the Small Animal Practice*, 36 (3), ožujak 1995., pp: 132-135.

12. SAŽETAK

Hipoadrenokorticism, odnosno Addisonova bolest, endokrini je bolest ljudi i životinja koju karakterizira smanjeno izlučivanje hormona kore nadbubrežne žlijezde. Ovo je rijetka, no po život opasna bolest pasa koja zahtijeva doživotnu terapiju. Kora nadbubrežne žlijezde je funkcionalno i strukturalno odvojena od srži, a dijeli se na tri različite zone od kojih svaka izlučuje različitu skupinu hormona. *Zona arcuata* sintetizira mineralokortikoide, *zona fasciculata* glukokortikoide, dok *zona reticularis* izlučuje androgene hormone. Funkciju kore nadbubrežne žlijezde reguliraju CRH i ACTH podrijetlom iz hipotalamusa i adenohipofize.

Hormoni kore nadbubrežnih žlijezdi imaju niz funkcija koje pomažu u održavanju homeostaze. Glukokortikoidi, tj. kortizol, sudjeluju u metabolizmu ugljikohidrata, proteina i masti, te sudjeluju u održavanju krvnog tlaka. Također imaju imunosupresivno i protuupalno djelovanje. S druge strane, mineralokortikoidi, tj. aldosteron, ima glavnu ulogu u održavanju fizioloških vrijednosti elektrolita u plazmi. Istodobno, pridonosi održavanju normalnog volumena krvi i krvnog tlaka povezanog s RAAS sustavom.

Addisonovu bolest karakterizira djelomični ili potpuni gubitak funkcije kore nadbubrežne žlijezde. Bolest se dijeli na primarni i sekundarni hipoadrenokorticism, a primarni se dijeli na češći tipičan i rjeđi atipičan oblik. Primarni hipoadrenokorticism najčešće je imunoposredovane etiologije, no i tumori, infekcije, upale i sl. mogu biti uzroci nastanka oštećenja kore nadbubrežne žlijezde. Tipičan oblik karakterizira nedostatak glukokortikoida i mineralokortikoida, dok je za atipičnu Addisonovu bolest karakteristično samo manjak glukokortikoida. Sekundarni hipoadrenokorticism nastaje zbog oštećenja tkiva hipotalamusa ili adenohipofize što posljedično rezultira atrofijom adrenalne kore. Određene pasmine pasa su predisponirane za razvoj adrenalne insuficijencije zbog nasljednih svojstva bolesti, te je pojavnost veća u ženki.

Klinička slika izrazito je promjenjiva i nespecifična, a uključuje znakove gotovo svih organskih sustava. Dijeli se na akutni oblik (adisonska kriza) i češći kronični oblik. Najčešći simptomi uključuju letargiju, proljev s ili bez krvi, povraćanje, slabost mišića, anoreksiju, gubitak na težini, poliuriju/polidipsiju, bradikardiju i dehidraciju/hipovolemiju. U laboratorijskim nalazima može biti prisutna anemija, neprisutnost „stresnog leukograma“, hiponatrijemija, hipokloremija, hipoglikemija, hipoproteinemija, acidoza, povišena ureja i

kreatinin, povišeni određeni jetreni enzimi itd. Objektivna dijagnoza se postavlja na temelju ACTH stimulacijskog testa. Drugi testovi poput određivanja koncentracija Na i K, omjera Na:K, koncentracija bazalnog kortizola, aldosterona i dr. mogu poslužiti kliničaru u postavljanju sumnje na hipoadrenokorticizam.

Pacijentima u adisonskoj krizi potrebno je korigirati hipovolemiju, riješiti elektrolitske abnormalnosti u plazmi, te osigurati nadomjestak glukokortikoida. Također je iznimno važna i simptomatska terapija. Kronični hipoadrenokorticizam se liječi doživotnom terapijom glukokortikoida i mineralokortikoida. Najvažniji sintetski mineralokortikoidi koji se koriste u terapiji su DOCP i fludrokortizon acetat, dok su najčešći glukokortikoidi prednizon, prednizolon, hidrokortizon i deksametazon. Prognoza pacijenata s Addisonovom bolesti je odlična ukoliko je doza lijekova pravilno određena za svakog psa individualno, te ukoliko vlasnici kontinuirano daju psu terapiju i dovode istog na redovite pretrage.

Ključne riječi: pas, Addisonova bolest, hipoadrenokorticizam, kora nadbubrežne žlijezde, glukokortikoidi, mineralokortikoidi

13. SUMMARY

Hypoadrenocorticism in dogs

Hypoadrenocorticism, also known as Addison's disease, is an endocrine disease affecting both humans and animals alike, characterized by a decreased secretion of hormones by the adrenal gland. It is a rare, but a life-threatening disease in dogs that requires a lifelong therapy. The adrenal cortex is functionally and structurally separated from the marrow. It is divided into three different zones, each of which secretes a different group of hormones. The *zona arcuata* synthesizes mineralocorticoids, the *zona fasciculata* glucocorticoids, while the *zona reticularis* secretes androgen hormones. The function of the adrenal cortex is regulated by CRH and ACTH, originating from the hypothalamus and adenohipophysis.

The hormones of the adrenal cortex have a number of functions that help maintain homeostasis. Glucocorticoids, i.e. cortisol, are involved in the metabolism of carbohydrates, proteins and fats, and are also involved in maintaining blood pressure. Alongside that, they also have immunosuppressive and anti-inflammatory effects. On the other hand, mineralocorticoids, i.e. aldosterone, play a major role in maintaining the physiological values of plasma electrolytes. At the same time, they contribute to the maintenance of normal blood volume and blood pressure associated with the RAAS system.

Addison's disease is characterized by partial or complete loss of function of the adrenal cortex. The disease is divided into primary and secondary hypoadrenocorticism, having the primary one divided into the more common typical and the less common atypical form. Primary hypoadrenocorticism is most often of immune-mediated etiology, but at the same time, tumors, infections, inflammation, etc. can be the cause of damage to the adrenal cortex. The typical form is characterized by a deficiency of glucocorticoids and mineralocorticoids, while atypical Addison's disease is characterized only by a deficiency of glucocorticoids. Secondary hypoadrenocorticism occurs due to damage to the tissue of the hypothalamus or adenohipophysis, resulting in atrophy of the adrenal cortex. Certain breeds of dogs are predisposed to develop adrenal insufficiency due to hereditary traits of the disease, with the incidence being higher in females.

The clinical picture is markedly variable and nonspecific, and includes signs of almost all organ systems. It is divided into the acute form (Addisonian crisis) and the more common chronic form. The most common symptoms include lethargy, diarrhea with or without blood, vomiting, muscle weakness, anorexia, weight loss, polyuria/polydipsia, bradycardia, and dehydration/hypovolemia. Laboratory findings may include anemia, absence of "stress leukogram", hyponatremia, hypochloremia, hypoglycemia, hypoproteinemia, acidosis, elevated urea and creatinine, elevated certain liver enzymes, etc. Objective diagnosis is made based on ACTH stimulation test. Other tests such as determining Na and K concentrations, Na: K ratios, basal cortisol, aldosterone concentrations, etc. may serve the clinician in raising the suspicion of hypoadrenocorticism.

Patients in an Addisonian crisis need to have their hypovolemia corrected, resolve their plasma electrolyte abnormalities, and they need a glucocorticoid replacement. Symptomatic therapy is also extremely important. Chronic hypoadrenocorticism is treated with lifelong glucocorticoid therapy and mineralocorticoids. The most important synthetic mineralocorticoids used in therapy are DOCP and fludrocortisone acetate, while the most common glucocorticoids are prednisone, prednisolone, hydrocortisone, and dexamethasone. The prognosis of patients with Addison's disease is excellent if the dose of medication is correctly determined for each dog individually, as well as if the owners continuously give therapy to the dog and bring them to regular examinations.

Key words: dog, Addison's disease, hypoadrenocorticism, adrenal gland, glucocorticoids, mineralocorticoids

14. ŽIVOTOPIS

Veronika Borošak rođena je 30.03.1996. u Zagrebu. Završila je osnovnoškolsko obrazovanje u „Osnovnoj školi Vrbani“ u Zagrebu od 2002. do 2010. godine. Srednju školu pohađala je u Zagrebu u „Ženskoj općoj gimnaziji Družbe sestara milosrdnica“ u razdoblju od 2010. do 2014. Iste godine postala je studentica integriranog preddiplomskog i diplomskog studija veterinarske medicine na Veterinarskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Težinski prosjek ocjena s kojim je završila studij je 4.1. Stručnu praksu odradila je u „Specijalitičkoj veterinarskoj praksi Veterina Branimir“. Tijekom srednje škole i studija, volontirala je u „Specijalitičkoj veterinarskoj praksi za male životinje Dr. Pezo“ i „Veterinarskoj ambulanti za kućne ljubimce Vet Point“. Služi se engleskim jezikom u govoru i pismu.