

# IZRADA PROGNOŠTIČKOG SUSTAVA BODOVANJA S OBZIROM NA KLINIČKE ZNAKOVE, LABORATORIJSKE POKAZATELJE I ISTODOBNO PRISUTNE BOLESTI U PITOMIH VRETICA (MUSTELA PUTORIUS FURO) OBOLJELIH OD ADRENOKORTIKALNE BOLESTI

---

Jurkić Krsteska, Gabriijela

Doctoral thesis / Disertacija

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:178:868144>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-02**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu

VETERINARSKI FAKULTET

GABRIJELA JURKIĆ KRSTESKA

**IZRADA PROGNOŠTIČKOG SUSTAVA  
BODOVANJA S OBZIROM NA KLINIČKE  
ZNAKOVE, LABORATORIJSKE  
POKAZATELJE I ISTODOBNO  
PRISUTNE BOLESTI U PITOMIH  
VRETICA (*MUSTELA PUTORIUS FURO*)  
OBOLJELIH OD ADRENOKORTIKALNE  
BOLESTI**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2021.



University of Zagreb

FACULTY OF VETERINARY MEDICINE

GABRIJELA JURKIĆ KRSTESKA

**DEVELOPMENT OF A PROGNOSTIC  
SCORING SYSTEM CONSIDERING  
CLINICAL SIGNS, LABORATORY  
PARAMETERS AND PREVALENCE OF  
CONCURRENT DISEASES FOR  
ASSESSMENT OF OUTCOME IN  
FERRETS (*MUSTELA PUTORIUS FURO*)  
SUFFERING FROM ADRENOCORTICAL  
DISEASE**

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2021.



Sveučilište u Zagrebu

VETERINARSKI FAKULTET

GABRIJELA JURKIĆ KRSTESKA

**IZRADA PROGNOŠTIČKOG SUSTAVA  
BODOVANJA S OBZIROM NA KLINIČKE  
ZNAKOVE, LABORATORIJSKE  
POKAZATELJE I ISTODOBNO  
PRISUTNE BOLESTI U PITOMIH  
VRETICA (*MUSTELA PUTORIUS FURO*)  
OBOLJELIH OD ADRENOKORTIKALNE  
BOLESTI**

DOKTORSKI RAD

Mentor:

izv. prof. dr. sc. Ivana Kiš

Zagreb, 2021.



University of Zagreb

FACULTY OF VETERINARY MEDICINE

GABRIJELA JURKIĆ KRSTESKA

**DEVELOPMENT OF A PROGNOSTIC  
SCORING SYSTEM CONSIDERING  
CLINICAL SIGNS, LABORATORY  
PARAMETERS AND PREVALENCE OF  
CONCURRENT DISEASES FOR  
ASSESSMENT OF OUTCOME IN  
FERRETS (*MUSTELA PUTORIUS FURO*)  
SUFFERING FROM ADRENOCORTICAL  
DISEASE**

DOCTORAL THESIS

Supervisor:

associate professor Ivana Kiš

Zagreb, 2021.



Sveučilište u Zagrebu

VETERINARSKI FAKULTET

## IZJAVA

Ja, Gabrijela Jurkić Krsteska, potvrđujem da je moj doktorski rad izvorni rezultat mojega rada te da se u njegovoj izradi nisam koristila drugim izvorima do onih navedenih u radu.

---

(potpis studenta)

Zagreb, 2021.

*Iskreno i od srca zahvaljujem mentorici izv. prof. dr. sc. Ivani Kiš na pomoći i srdačnosti pri izradi doktorskog rada.*

*Velika zahvala prijateljicama Mirni, Vesni, Nadi na sugestijama, savjetima, vremenu, podršci, bezgraničnom razumijevanju, strpljenju u ispravcima, dopunama i pomoći pri izradi doktorskog rada.*

*Zahvaljujem svim djelatnicima Klinike za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta koji su mi svojim radom u ambulanti, omogućili nesmetanu izradu doktorskog rada.*

*Zahvaljujem svim prijateljima na podršci, bodrenju i razumijevanju. Velika zahvala prijatelju i kolegi dr. sc. Ivanu Butkoviću na savjetima, potpori i svakodnevnoj pomoći.*

*Iskrena i velika zahvala prijatelju dr. sc. Krunoslavu Bojaniću s instituta Ruđer Bošković na strpljivoj pomoći pri statističkoj obradi podataka.*

*Velika zahvala prijateljici Petri Logožar Mlinarić, voditeljici udruge ljubitelja tvorova-Tvorum na susretljivosti i pomoći u bilo koje doba dana i noći.*

*Od srca se zahvaljujem studentici Ivani Bukal na vremenu i trudu uloženom u izradi slika.*

*Najveća zahvala mojem Mariju, na razumijevanju, strpljenju, ljubavi i životnoj inspiraciji.*

*Doktorski rad posvećujem svojim roditeljima, bratu Tomislavu i njegovoj ženi Leli.*

## SAŽETAK

Pitome vretice (lat. *Mustela putorius furo*) su mali sisavci koji pripadaju u porodicu kuna, te su uz pse i mačke jedna od tri pripitomljene vrste mesojeda. Prvotno su korištene za lov, a kasnije kao laboratorijski modeli. Njihov uzgoj kao kućnih ljubimaca započinje u ranim 80-tim godinama prošlog stoljeća, a popularnost im je u velikom porastu zadnjih četrdeset godina. U Republici Hrvatskoj pitome vretice postaju sve popularniji kućni ljubimci te im broj iz godine u godinu značajno raste. Endokrinološke bolesti smatraju se jednom od najčešćih skupina bolesti, a pojava endokrinoloških novotvorina kod pitomih vretica mnogo je veća nego u drugih vrsta domaćih životinja, među kojima su najčešće novotvorine gušterače i nadbubrežnih žlijezda. Glavnim uzrokom pojave adrenokortikalne bolesti (AKB) smatra se gonadektomija, koja ima za posljedicu izostanak supresije hipotalamusa i hipofize putem mehanizma negativne povratne sprege pri čemu dolazi do kontinuiranog lučenja gonadotropin oslobađajućeg hormona (GnRH) iz hipotalamusa koji stimulira hipofizu na lučenje luteinizirajućeg hormona (LH). Mogući utjecaj na pojavu AKB-a imaju genetski čimbenici, melatonin, fotoperiod i onkogeni putevi. Dijagnostika AKB-a uključuje karakterističnu kliničku sliku, mjerenje porasta koncentracije prekursora spolnih hormona u serumu, ultrazvučnu pretragu abdomena i patohistološku analizu uzoraka nadbubrežnih žlijezda. Budući da je AKB kroničnog karaktera, a da su istodobno prisutne bolesti (komorbiditeti) vrlo česte, bilo ih je potrebno uključiti u istraživanje.

Ciljevi ovog istraživanja bili su utvrditi pojavnost AKB-a u pitomih vretica u Republici Hrvatskoj, utvrditi kliničke manifestacije AKB-a, utvrditi prisutnost komorbiditeta i njihov značaj te usporediti kliničke, laboratorijske i ultrazvučne nalaze s ciljem da se utvrdi prognostički značaj.

U istraživanje je bilo uključeno 70 pitomih vretica zaprimljenih na Kliniku za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u razdoblju od 20. travnja 2012. do 4. travnja 2018. godine. Ulazni kriteriji za istraživanje bili su slijedeći: da su sve jedinice gonadektomirane, da im je postavljena dijagnoza AKB-a na temelju prisutnosti simptoma i povišene koncentracije prekursora spolnih hormona (estradiol i/ili androstenedion), da je obavljena ultrazvučna pretraga abdomena, te da su prikupljeni



uzorci krvi za hematološke i biokemijske pretrage. Svim pitomim vreticama po postavljanju dijagnoze AKB-a se jednom godišnje potkožno postavljao implantat (Suprelorin®, Virbac, Francuska) koji sadrži 4,7 mg deslorelin acetata. U istraživanoj populaciji je bila podjednaka zastupljenost oba spola. Pacijenti su pri postavljanju dijagnoze bili u dobi 2-8 godina, a najveći broj pacijenata je bio u dobi od 4 godine. Istraživana populacija podijeljena je u dvije dobne skupine, odrasle (mlađe od navršenih 5 godina) i stare pitome vretice (starije od 5 godina).

Najčešći simptom AKB-a je bila alopecija (80%), a zatim su po učestalosti slijedili promijenjeno ponašanje (21,4%), pruritus (18,6%), oteknuće stidnice (14,7%), strangurija (11,1%), urofagija (5,7%) i prisutan spolni nagon (4,3%). Hematološki i biokemijski nalazi pokazali su se korisnim u dijagnostici komorbiditeta i komplikacija AKB-a. Ultrazvučna pretraga abdomena je bila korisna za potvrdu definitivne dijagnoze AKB-a i za utvrđivanje komorbiditeta u trbušnoj šupljini. Komorbiditet je zabilježen u 53, a višestruki komorbiditeti u 8 pacijenata. Početni komorbiditet je zabilježen u 32, a naknadni u 29 pacijenata. Početni i naknadni komorbiditet bio je prisutan u 8 pacijenata. Na vjerojatnost preživljenja nije utjecao spol, ali je postojala značajnost u preživljenju s obzirom na dob i prisutnost komorbiditeta (početni i/ili naknadni komorbiditet). Medijan preživljenja u skupini odraslih pitomih vretica iznosio je 1183 dana (95% CI 984-1411), a u skupini starih pitomih vretica 408 dana (95% CI 256-655). Medijan preživljenja skupine pacijenata bez početnog komorbiditeta iznosio je 1120 dana (95% CI 779-1273), a u onih s početnim komorbiditetom 509 dana (95% CI 267-762). Medijan preživljenja u skupini bez naknadnog komorbiditeta iznosio je 990 dana (95% CI 581-1278), a u onih s naknadnim komorbiditetom 600 dana (95% CI 199-984). Smrt posljedično komorbiditetima bila je više zastupljena (71%) nego smrt posljedično AKB-u, dok je kod pojedinih pacijenata s komorbiditetima uzrok smrti ipak bio AKB. Analizom Kaplan-Meier krivulje preživljenja izrađen je nomogram vjerojatnosti preživljenja pitomih vretica u odabranim vremenskim intervalima, s obzirom na dob i prisutnost početnog i naknadnog komorbiditeta koji će se rabiti u prognozi ishoda bolesti za pojedinačne pacijente.

**Ključne riječi:** pitoma vretica, adrenokortikalna bolest, prognostički sustav bodovanja, komorbiditet, ishod

## ABSTRACT

The domestic ferret (lat. *Mustela putorius furo*) belongs to the *Mustelida* family and is one of the three domesticated carnivore species along with dogs and cats. Ferrets have most probably been domesticated in southern Europe more than 2000 years ago. Initially they were used for hunting and later as laboratory models. In biomedical researches ferrets have been used since the beginning of the 20<sup>th</sup> century, mostly due to the similarities with humans and susceptibility to many human pathogens and diseases.

Nowadays ferrets are popular as companion animals worldwide, and their popularity is remarkably increasing in the last decades. In Croatia, ferrets are also popular pets since 1990's with intense increase in their number during the last two decades. The number of ferrets presenting as patients has also doubled, posing new challenges to small animal clinicians due to their unique species-specific pathology which imposes species-oriented approach in diagnostic and treatment techniques. Endocrinological diseases are frequently seen in ferrets, notably more frequent than in other domestic animal species. Endocrinopathies are the most common non-infectious diseases affecting middle-aged and older ferrets with pancreatic and adrenocortical neoplasms being predominant. Diet, gonadectomy and genetics may predispose ferrets to an increased incidence of these endocrinopathies. It is also suggested that not only genetic factors but also melatonin, duration of photoperiod and oncogenic pathways play an underlying role in the development of adrenocortical disease (ACD).

The main cause of the ACD is gonadectomy which disrupts negative feedback mechanism on hypothalamus and pituitary gland and results in secretion of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) which ensues and subsequently stimulates pituitary gland to release luteinizing hormone (LH). The disease itself is characterized by unilateral or bilateral neoplasia or hyperplasia of adrenocortical tissue that expresses the LH receptors. These receptors are found in clear cells of the *zona glomerulosa* and *zona fasciculata* in the adrenal glands of healthy ferrets and those with the ACD. However, it seems that the LH receptors are functional only in the adrenal glands of affected ferrets because plasma concentrations of adrenal androgens do not increase after intravenous injection of gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonist in healthy ferrets. The adrenal cortices of affected ferrets produce a variety of sex hormones such as estradiol, androstenedione

and 17  $\alpha$ -hydroxyprogesterone. The clinical features of the ACD include symmetrical alopecia, pruritus, vulvar swelling and seromucous discharge in neutered females, prostatomegaly and cysts in males that can lead to stranguria, dysuria, pollakisuria and tenesmus during defecation. Trauma and preputial dermatitis can also be present. Behavioural changes encompass recurrence of sexual behaviour and aggression after neutering, mainly in males. A diagnosis of the ACD is usually based on combination of typical clinical signs, diagnostic imaging, complete blood count and blood chemistry analysis and is confirmed on the basis of elevations in plasma estradiol, androstenedione and/or 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone. Results of complete blood count and biochemical parameters are usually normal and unremarkable. An abdominal ultrasonography is the method of choice for demonstrating changes in the adrenal gland size and echogenicity.

There are two treatment options for the ACD in ferrets, surgical and medical, both aimed towards reduction in sex steroid concentrations. The aim of the surgery is to remove or debulk the tumour (adrenalectomy). On the other hand, even though medical treatments do not affect the tumour and thus are not curative, they prevent surgical risks and cause longer remission. The most effective drugs at this moment are the GnRH-analogue depot Suprelorine® and the GnRH-agonist depot leuprolide acetate Lupron Depot®. The decision whether to choose medical or surgical treatment is individual and based on various factors (which gland is affected, severity of clinical signs, patient's age, concurrent diseases, surgeon's experience and owner's finances). The goal of the treatment is to provide longest possible life span with a good life quality. As the ACD is a chronic disease, with proper and early treatment, affected ferrets can survive for a long time and therefore can acquire many comorbidities (which can be life threatening).

The aim of this study was to determine the incidence and clinical manifestations of the ACD in ferrets in Croatia, as well as the presence of comorbidities with their significance, and to compare the clinical, laboratory and ultrasonographic results in order to determine their prognostic significance.

The study included 70 ferrets admitted to the Clinic for internal medicine, Faculty of veterinary medicine of the University of Zagreb, during the period between April 20<sup>th</sup> 2012 and April 4<sup>th</sup> 2018. Inclusion criteria were the following:

- 1) previously performed gonadectomy,
- 2) confirmed diagnosis of ACD based on clinical symptoms and increased concentration of at least one of the sex hormone precursors (estradiol and/or androstenedion),
- 3) abdominal ultrasound performed and
- 4) blood samples for haematology and biochemistry obtained.

After establishing the diagnosis, all ferrets were subcutaneously implanted with Suprelorin® (Virbac, France) containing 4.7 mg of deslorelin acetate once a year. For the purposes of this study, two age groups were defined: adult ferrets (younger than 5 years of age) and old ferrets (older than 5 years at the time of diagnosis of the ACD). In order to monitor survival and outcome it was necessary to include comorbidities in this study. Hence, potentially life-threatening diseases that frequently occur in ferrets (insulinoma, lymphoma, heart disease, pneumonia, renal disease, liver disease) were investigated. The term “preliminary comorbidity” was considered as the comorbidity that was present at the time of the ACD diagnosis while the term “additional comorbidity” was considered as comorbidity that occurred after ( $\geq 14$  days) the diagnosis of the ACD. Survival and the causes of death were investigated with possible outcomes (for each individual patient) as death due to the ACD or death due to comorbidity. Censored patients were those whose death was not caused by either the ACD or comorbidity, or the ones that were alive at the end of the study, lost to follow-up, or died due to other causes (e.g. trauma).

There was an equal representation of both genders aging from 2 to 8 years with highest incidence of the ACD occurring at the age of 4. The most common clinical symptom of the ACD was alopecia (80%) followed by changed behaviour (21,4%), pruritus (18,6%), vulvar swelling (14,7%), stranguria (11,1%), urophagia (5,7%) and sex instinct drive (4,3%). There were 75,7% of patients with comorbidity noted and 11,4% with multiple comorbidities. Preliminary comorbidity existed in 45,7% of the patients while additional comorbidity was developed in 41,4% of the rest. Both preliminary and additional comorbidities were present in 11,4% of patients. The results showed that the probability of survival was not influenced by gender, but that there was significance in survival with respect to the age as well with the presence of comorbidity (preliminary

and/or additional). The median survival in the group of adult ferrets was 1183 days (95% CI 984-1411) and in the group of old ferrets 408 days (95% CI 256-655). The median survival in the group of patients without preliminary comorbidity was 1120 days (95% CI 779-1273) and in those with preliminary comorbidity it was 509 days (95% CI 267-762). The median survival in ferrets without additional comorbidity was 990 days (95% CI 581-1278) and in those with additional comorbidity it was 600 days (95% CI 199-984). The results showed that death due to comorbidity (71%) was prevalent in comparison with death due to the ACD. A nomogram of the survival probability in ferrets affected with the ACD at selected time intervals, given the age and the presence of preliminary and additional comorbidity, was created by Kaplan-Meier survival curve analysis in order to be used in the prognosis of the ACD outcome for individual patient.

Statistical and exploratory data analyses were performed using R v4.0.4 (R: A language and environment for statistical computing, R Core Team (2021.), R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>). Exploratory analyses included standard measures of the central tendency and dispersion, and normality of the data were evaluated using Shapiro-Wilk's test. Normal data were analysed using ANOVA for comparisons of more than 2 groups and using student's t test for 2 groups (including F test of homogeneity of variance for application of Welch's correction of degrees of freedom). Non-normally distributed data were analysed using Kruskal-Wallis test for more than 2 groups, and Mann-Whitney test for 2 groups. In case of multiple comparisons post hoc tests included pairwise t test and Dunn's test for normally and non-normally distributed data, respectively. Categorical data were explored using counts and proportions, and analysed using Chi square and Fisher's test as indicated by cell sizes of contingency tables. Analysis of survival data were performed using log-rank tests of Kaplan-Meier survival curves and Cox proportional hazards regression models. Models were built using the forward step procedure and selected based on ANOVA tests. Cox regression model diagnostics included evaluation of coefficients as a function of time using scaled Schoenfeld residuals for assumption of constant proportional hazards, dfbeta residuals for influential observations, and martingale residuals for functional form of covariates. Demographic variables not observed significant in univariate tests were evaluated as strata in multivariate analyses. The analysis of cause of death was performed using logistic regression with modelling

performed as for Cox regression models. The diagnostics of logistic regression models included evaluation of residuals, influence and leverage points and model validation using 100 *bootstrap* replicates. Model's confusion matrix was analysed using receiver-operating characteristics for evaluation of diagnostic performance characteristics. For correlation analyses of haematological and biochemical data Spearman's correlation test was used. All tests used alpha error set at  $< 0,05$ .

Adrenocortical disease is frequent disease in ferrets in Croatia affecting middle-aged and old ferrets without sex predisposition. Alopecia is the most frequent clinical sign which can be present in either localized or generalized form. Haematological and biochemical parameters are helpful in investigation of comorbidities but not for the ACD diagnostics. Measurement of hormone precursors concentrations represents a golden standard for the ACD confirmation, with the increase, of at least one, being sufficient. Abdominal ultrasound is useful in diagnostics of both, the ACD and comorbidities. The most common comorbidity was insulinoma with incidence of 38,6%. Patient's age, preliminary and additional comorbidity were significant for survival time of ferrets affected with the ACD. In conclusion, elderly patients with both preliminary and additional comorbidities had shortest survival times. A nomogram adapted to ACD shows good results in predicting the probability of survival in ferrets suffering from ACD.

**Key words:** ferret, adrenocortical disease, prognostic scoring system, comorbidity, outcome

# SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. PREGLED DOSADAŠNJIH SPOZNAJA.....	4
2.1. ANATOMIJA I HISTOLOGIJA NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE .....	4
2.2. SPOLNI CIKLUS PITOMIH VRETICA .....	6
2.2.1. SPOLNI CIKLUS MUŽJAKA.....	7
2.2.2. SPOLNI CIKLUS ŽENKI.....	8
2.3. ADRENOKORTIKALNA BOLEST .....	8
2.3.1. PREDISPOZICIJA BOLESTI.....	9
2.3.1.1. GONADEKTOMIJA .....	9
2.3.1.2. FOTOPERIOD .....	9
2.3.1.3. GENETSKI ČIMBENICI I ONKOGENI PUTEVI.....	10
2.3.2. ETIOPATOGENEZA ADRENOKORTIKALNE BOLESTI.....	10
2.3.3. KLINIČKI ZNAKOVI ADRENOKORTIKALNE BOLESTI .....	11
2.3.4. POSTAVLJANJE DIJAGNOZE ADRENOKORTIKALNE BOLESTI. 15	
2.3.4.1. HORMONSKI TESTOVI.....	15
2.3.4.2. ULTRAZVUČNA PRETRAGA ABDOMENA.....	16
2.3.4.3. ANALIZE KRVI.....	17
2.3.4.4. POMOĆNI DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI .....	17
2.3.5. LIJEČENJE ADRENOKORTIKALNE BOLESTI.....	18
2.4. PRISUTNOST DRUGIH BOLESTI (KOMORBIDITETA) .....	20
2.4.1. INZULINOM .....	20
2.4.1.1. ETIOPATOGENEZA INZULINOMA.....	21
2.4.1.2. KLINIČKI ZNAKOVI INZULINOMA .....	23
2.4.1.3. DIJAGNOSTIKA INZULINOMA .....	24
2.4.1.4. LIJEČENJE INZULINOMA.....	26
2.4.2. LIMFOM .....	28
2.4.2.1. ETIOLOGIJA LIMFOMA.....	28
2.4.2.2. OBLICI LIMFOMA.....	30
2.4.2.3. KLASIFIKACIJA LIMFOMA .....	30
2.4.2.4. KLINIČKI ZNAKOVI LIMFOMA .....	31
2.4.2.5. DIJAGNOSTIKA LIMFOMA.....	31
2.4.2.6. LIJEČENJE .....	32

2.4.3.	UPALA PLUĆA.....	33
2.4.3.1.	ETIOLOGIJA UPALE PLUĆA.....	33
2.4.3.2.	KLINIČKA SLIKA UPALE PLUĆA.....	34
2.4.3.3.	DIJAGNOSTIKA UPALE PLUĆA.....	34
2.4.3.4.	LIJEČENJE UPALE PLUĆA .....	35
2.4.4.	BOLESTI JETRE .....	35
2.4.4.1.	ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA .....	36
2.4.4.2.	NAJČEŠĆE BOLESTI JETRE .....	36
2.4.4.3.	KLINIČKI ZNAKOVI BOLESTI JETRE.....	38
2.4.4.4.	DIJAGNOSTIKA BOLESTI JETRE.....	39
2.4.4.5.	LIJEČENJE BOLESTI JETRE .....	40
2.4.5.	BOLESTI BUBREGA.....	40
2.4.5.1.	ETIOLOGIJA.....	41
2.4.5.2.	KLINIČKA SLIKA.....	42
2.4.5.3.	DIJAGNOSTIKA BOLESTI BUBREGA .....	42
2.4.5.4.	LIJEČENJE .....	44
2.4.6.	BOLESTI SRCA .....	44
2.4.6.1.	ETIOLOGIJA BOLESTI SRCA.....	44
2.4.6.2.	KLINIČKI ZNAKOVI BOLESTI SRCA .....	46
2.4.6.3.	DIJAGNOSTIKA BOLESTI SRCA.....	47
2.4.6.4.	LIJEČENJE BOLESTI SRCA .....	48
3.	OBRAZLOŽENJE TEME.....	50
4.	MATERIJAL I METODE .....	51
4.1.	ISTRAŽIVANA POPULACIJA, OSOBITOSTI DRŽANJA I PREHRANE .	51
4.2.	PRIKAZ ISTRAŽIVANJA I POSTUPCI SA ŽIVOTINJAMA .....	52
4.3.	OPĆI KLINIČKI PREGLED.....	54
4.4.	POSTUPCI PRIKUPLJANJA I ANALIZE UZORAKA KRVI .....	55
4.4.1.	FIKSACIJA ŽIVOTINJE, POSTUPAK I MJESTO VENEPUNKCIJE .	55
4.4.2.	HEMATOLOŠKA ANALIZA KRVI .....	55
4.4.3.	BIOKEMIJSKA ANALIZA KRVI.....	55
4.4.4.	PREKURSORI SPOLNIH HORMONA.....	56
4.5.	ULTRAZVUČNA PRETRAGA ABDOMENA .....	56
4.6.	OSTALI DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI .....	57
4.6.1.	RENDGENSKA PRETRAGA .....	57
4.6.2.	ULTRAZVUČNA PRETRAGA SRCA.....	58
4.6.3.	CITOLOŠKA PRETRAGA UZORAKA .....	58



4.7.	POSTAVLJANJE IMPLANTATA DESLORELIN ACETATA.....	58
4.8.	STATISTIČKA OBRADA PODATAKA.....	58
5.	REZULTATI.....	60
5.1.	OSNOVNI PRIKAZ ISTRAŽIVANE POPULACIJE PITOMIH VRETICA	60
5.1.1.	PRISUTNOST I TRAJANJE KLINIČKIH ZNAKOVA AKB-a PRIJE POSTAVLJANJA DIJAGNOZE .....	62
5.1.2.	PRIKAZ REZULTATA ODREĐIVANJA KONCENTRACIJE PREKURSORA SPOLNIH HORMONA TE HEMATOLOŠKIH I BIOKEMIJSKIH POKAZATELJA U ISTRAŽIVANOJ POPULACIJI .....	64
5.1.3.	PRIKAZ REZULTATA ULTRAZVUČNE PRETRAGE TRBUŠNIH ORGANA U ISTRAŽIVANOJ POPULACIJI .....	66
5.2.	PRIKAZ UČESTALOSTI KOMORBIDITETA U ISTRAŽIVANOJ POPULACIJI.....	68
5.3.	UZROCI SMRTI .....	69
5.4.	PREŽIVLJENJE PITOMIH VRETICA .....	71
5.5.	ISTRAŽIVANI POKAZATELJI S OBZIROM NA UKUPNU SMRTNOST U ISTRAŽIVANOJ POPULACIJI .....	72
5.6.	ISTRAŽIVANI POKAZATELJI S OBZIROM NA SMRTNI ISHOD POSLJEDIČNO AKB-u.....	82
6.	RASPRAVA.....	88
6.1.	OSNOVNI PRIKAZ ISTRAŽIVANE POPULACIJE PITOMIH VRETICA	88
6.1.1.	PRISUTNOST I TRAJANJE KLINIČKIH ZNAKOVA AKB-a PRIJE POSTAVLJANJA DIJAGNOZE .....	89
6.1.2.	PREKURSORI SPOLNIH HORMONA TE HEMATOLOŠKI I BIOKEMIJSKI POKAZATELJI U ISTRAŽIVANOJ POPULACIJI.....	91
6.1.3.	ULTRAZVUČNA DIJAGNOSTIKA TRBUŠNIH ORGANA U ISTRAŽIVANOJ POPULACIJI .....	92
6.1.4.	KOMORBIDITETI U ISTRAŽIVANOJ POPULACIJI.....	93
6.1.5.	UZROCI SMRTI I UKUPNO PREŽIVLJENJE.....	97
6.2.	ČIMBENICI KOJI UTJEČU NA UKUPNO PREŽIVLJENJE .....	98
6.2.1.	SPOL .....	98
6.2.2.	DOB.....	98
6.2.3.	KOMORBIDITETI (POČETNI I NAKNADNI).....	99
6.2.4.	NOMOGRAM.....	99
7.	ZAKLJUČCI .....	101
8.	POPIS LITERATURE.....	102
9.	POPIS KRATICA .....	125
10.	POPIS SLIKA .....	127

11.	POPIS TABLICA.....	128
12.	ŽIVOTOPIS .....	129
12.1.	POPIS RADOVA.....	132
12.1.1.	Udžbenik.....	132
12.1.2.	Radovi u časopisima/znanstveni i pregledni radovi .....	132
12.1.3.	Stručni radovi.....	133
12.1.4.	Radovi u zbornicima skupova/znanstveni radovi u zbornicima skupova 133	
12.1.5.	Stručni radovi u zbornicima skupova .....	135
12.1.6.	Sažeci sa skupova/sažeci u zbornicima i časopisima.....	135
12.1.7.	Druga sudjelovanja na skupovima.....	139
13.	PRILOZI.....	140

# 1. UVOD

Pitome vretice (lat. *Mustela putorius furo*) su mali sisavci koji pripadaju u porodicu kuna. Latinski naziv vrste je *Mustela putorius furo* (lat. *mustela, ae, f.* = lasica; *putor, oris, m.* = smrad; *fur, is, m.* = lopov). U hrvatskom se jeziku pitome vretice naziva još i domaćim ili afričkim tvorovima. Ubrajaju se u carstvo životinja (lat. *Regnum: Animalia*), koljeno kralješnjaka (lat. *Vertebrata*), razred sisavaca (lat. *Mamalia*), red mesoždera (lat. *Carnivora*), te u porodicu kuna (lat. *Mustelidae*) - koje se još nazivaju i psolikim zvijerima. Porodica *Mustelidae* se razvila u oligocenu prije 40-ak milijuna godina i danas obuhvaća brojne vrste sisavaca. Osnovna je karakteristika pripadnika ove porodice da se međusobno razlikuju po građi tijela, zubalu i obliku nogu znatno više nego što je to slučaj unutar drugih porodica u redu mesoždera. Porodica *Mustelidae* obuhvaća 8 potporodica, a pitome vretice pripadaju potporodici *Mustelinae* zajedno s kunama, zerdavima i lasicama. Fizička obilježja pripadnika ove potporodice su da su tjelesno relativno maleni i niski, da imaju zdepaste noge s po pet prstiju te da im glava ima duguljastu lubanjsku šupljinu i kratki nosni dio (FOX, 2014.). U rodu *Mustela* nalazi se pet podrodova: lasice (lat. *Mustela*), europske kune (lat. *Lutreola*), američke kune (lat. *Vison*), tvorovi/vretice (lat. *Putorius*) i južnoameričke lasice (lat. *Grammogale*).

Pitome su vretice uz pse i mačke jedna od tri pripitomljene vrste mesojeda. U znanstvenoj i stručnoj literaturi postoje kontradiktorne informacije o točnom vremenu domestikacije pitomih vretica, prvenstveno radi općenito vrlo oskudnih zapisa iz tog razdoblja razvoja ljudskog društva, tako da je većina zaključaka o domestikaciji donesena na osnovi materijalnih dokaza u arheološkim nalazima. Također, nedostaju detaljni opisi životinja iz kojih bi se moglo zaključiti da li se stvarno radilo o pitomim vreticama ili nekim drugim malim mesojedima. Jedan od prvih takvih zapisa je i Aristotelov iz otprilike 350. godine prije Krista koji spominje da je postojala životinja koja je mogla postati vrlo pitoma i blaga, vjerojatno je da se radilo o pitomoj vretici. Usprkos nedostatnim dokazima, većina autora smatra da su pitome vretice domesticirane prije više od dvije tisuće godina (FOX, 2014.). Prvi poznati pouzdani zapisi su oni Straba između 63. i 24. godine prije Krista, te Plinija (nepoznate godine) poslije Krista, iz čijih opisa se sa sigurnošću može prepoznati da se radi o pitomim vreticama te da su se one rabile u lovu na zečeve (FOX, 2014.). Iz

navedenih zapisa, ali i drugih starih izvješća, današnji istraživači pretpostavljaju da su pitome vretice prvotno domesticirane na područjima današnjih južноеuropskih zemalja koje graniče s Mediteranom (LEWINGTON, 2007a.). Današnje pitome vretice najvjerojatnije potiču od divlje europske vretice ili tvora.

Opisni, doslovni prijevod njihovog latinskog imena bi bio „smrdljiva lopovska lasica“ koji označava da se radi o malom predatoru, izrazito muškarnog mirisa tijela, spretnom i sposobnom u lovu plijena koja nije prezala da svoj plijen pronađe među drugim malim domaćim sisavcima i peradi. Pitome vretice su prvotno korištene za lov na glodavce koji je imao dva važna cilja. S jedne strane smanjivanje broja glodavaca je bilo korisno na farmama i mjestima gdje su se skladištile zalihe poljoprivrednih proizvoda (npr. žitarica) jer su te mjere rezultirale sprječavanjem nastanka i smanjivanjem financijskih šteta. Drugi cilj je bio tamanjenje štakora koji su bili prenositelji uzročnika kuge. Znatno kasnije, počinje uporaba pitomih vretica kao laboratorijskih modela. U biomedicinskim istraživanjima se koriste od 1900. godine, no tijekom cijele svoje povijesti držane su u suživotu s čovjekom, a njihova popularnost kao kućnih ljubimaca je u velikom porastu zadnjih četrdesetak godina (BOYCE i sur., 2001.; FOX, 2014.). Povijest njihovog uzgoja kao kućnih ljubimaca započinje u ranim osamdesetim godinama prošlog stoljeća, a prvi je znanstveni rad objavljen 1981. pod nazivom „Aplastic anemia associated with estrus in pet ferrets“ (HUYNH i sur., 2017.). Porastom njihove popularnosti raste stručni i znanstveni interes te se počinju objavljivati znanstveni radovi, ali njihov broj ni približno ne doseže brojeve istraživanja u pasa i mačaka. U Hrvatskoj pitome vretice postaju sve popularniji kućni ljubimci i broj im iz godine u godinu značajno raste. Shodno navedenom, dolazi i do porasta njihovog broja kao pacijenata u veterinarskoj maloj praksi s vrsno specifičnim različitim bolestima.

Bolest kore nadbubrežne žlijezde ili adrenokortikalna bolest (AKB) povezana s novotvorinama nadbubrežne žlijezde, prvi put je opisana u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) u pitomih vretica 1987. godine (BAKTHAVATCHALU i sur., 2016.). Prva istraživanja povezanosti novotvorina i AKB-a objavljena su krajem prošlog stoljeća na područjima SAD-a i Japana, a u novim istraživanjima utvrđena je prevalecija oko 2,2 % u SAD-u, oko 1,1 % u Japanu te oko 0,5 % u Nizozemskoj (HUYNH i sur., 2017.).

Bolesti koje se javljaju s visokom prevalencijom u pitomih vretica, uz AKB, su inzulinom, limfom te srčane i bubrežne bolesti (SCHOEMAKER i sur., 2017.; MORRISEY i MALAKOFF, 2021.).

U nastanku AKB-a sinergistički učestvuju s jedne strane specifičnost embrionalnog razvoja i fiziologija nadbubrežnih žlijezda, a s druge strane utjecaj čovjeka direktnim intervencijama poput gonadektomije i stvaranja neprirodnog okruženja (produženi period svjetla tijekom dana).

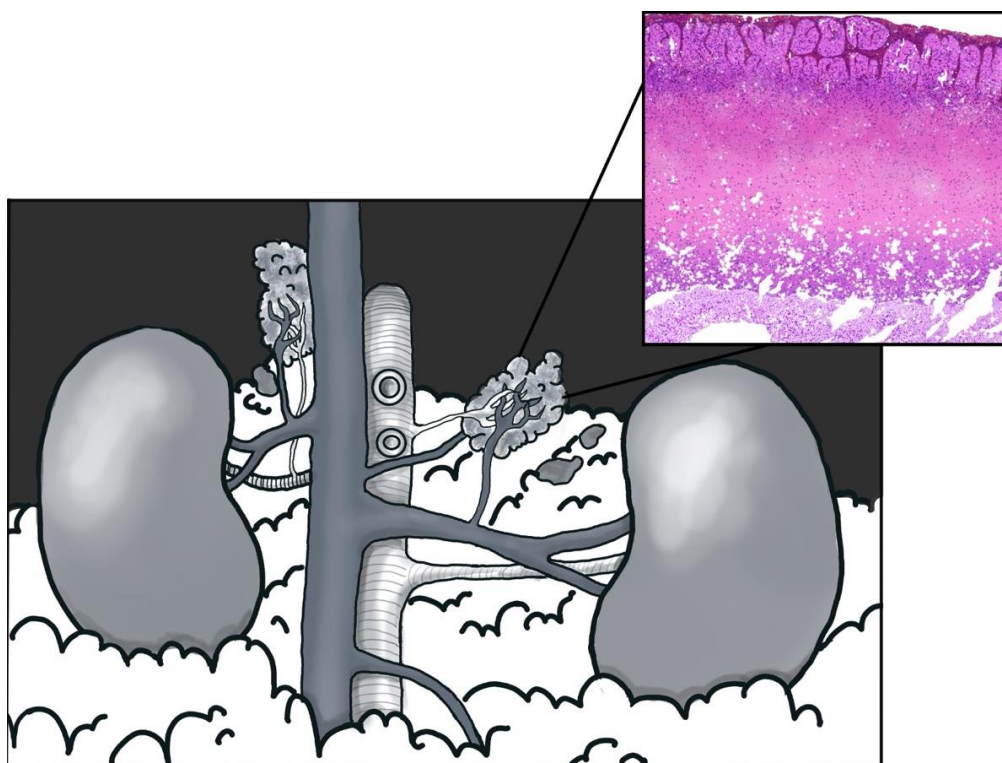
Iako AKB primarno zahvaća nadbubrežne žlijezde, patogeneza bolesti je raznolika te uključuje brojne organe i organske sustave što dovodi do različitih simptoma, od kojih su neki (poput pancitopenije) opasni po život.

U radu Klinike za unutarnje bolesti svakodnevno se susrećemo sa slučajevima pitomih vretica oboljelih od AKB-a te drugih bolesti kao što su inzulinom, limfom, srčane, bubrežne i jetrene bolesti, upale pluća i druga teža oboljenja, koja se mogu javljati samostalno ili istovremeno s AKB-om. Često smo u prilici da vlasnicima trebamo objasniti stupnjeve težine pojedine bolesti ili prisustva više istovremenih bolesti kao i njihove moguće ishode. Obzirom na dosadašnje znanje o specifičnim manifestacijama i mehanizmima nastanka spomenutih bolesti i različitim mogućnostima liječenja koje su nam na raspolaganju, od velike pomoći bio bi vlastiti sustav bodovanja za procjenu stanja svakog pojedinog pacijenta. Iz ovakvog bi se bodovanja mogle dobiti detaljnije procjene prognoze i pomoć u odabiru optimalnog načina liječenja. Većina navedenih bolesti ima svoj kronični tijek i neizlječive su te stoga takve pacijente najčešće vodimo kroz njihov preostali životni vijek, pri čemu je važno održavanje odgovarajuće kvalitete života. U Hrvatskoj dosada nisu istraživane ni specifičnosti manifestacije AKB-a niti istodobno prisutne bolesti. Također, nije poznata uspješnost liječenja AKB-a kao ni utjecaj istodobno prisutnih bolesti (komorbiditeta) na ishod jer su se do sada istraživane i u literaturi opisivane pojedinačno.

## 2. PREGLED DOSADAŠNJIH SPOZNAJA

### 2.1. ANATOMIJA I HISTOLOGIJA NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE

Nadbubrežne žlijezde smještene su kranio-medijano od lijevog i desnog bubrega, odnosno prilježu uz njihov kranijalni pol ili uz gornju medijalnu granicu oba bubrega. Točan položaj nadbubrežnih žlijezda varira od jedinke do jedinke. Obje nadbubrežne žlijezde su prekrivene različitom količinom masnog tkiva, pri čemu je desna nadbubrežna žlijezda prekrivena u većoj mjeri nego lijeva te su sveobuhvatno prekrivene i tankim peritoneumom. Oblik svake nadbubrežne žlijezde može se razlikovati, od izduljenog do nepravilno okruglog (HOLMES, 1961.; EVANS i QUOC AN, 2014.), pri čemu je desna, češće, više izduljenog oblika, dok je lijeva više ovalna (slika 1.).



Slika 1. Anatomski i histološki prikaz nadbubrežnih žlijezda i akcesornih tijela u pitomih vretica. (izvor: izradila i ustupila Ivana Bukal)

Također, ovisno o fazi spolnog ciklusa, njihova masa se razlikuje te, osobito u ženki, značajno varira (BAKTHAVATCHALU i sur., 2016.). Lijeva nadbubrežna žlijezda obično je smještena u blizini lijeve strane trbušne aorte, duljine je 6-8 mm i mase 50-80 mg (BAKTHAVATCHALU i sur., 2016.). Ukoliko se promatra u odnosu na gornju trećinu bubrega nalazi se kaudalno do kranijalne mezenterijalne arterije i rostralno prema lijevoj bubrežnoj arteriji. Na ventralnu stranu nadbubrežne žlijezde priliježe adrenolumbarna vena koja potom ulazi u šuplju venu (HOLMES, 1961.). Desna nadbubrežna žlijezda duljine je 8-11 mm i mase 60-80 mg (BAKTHAVATCHALU i sur., 2016.) te se nalazi u blizini desne strane trbušne aorte. Također, u odnosu na lijevu nadbubrežnu žlijezdu, smještena je više kranijalno te je uvijek ventralno povezana s površinom stražnje šuplje vene koja prekriva žlijezdu u cijelosti ili u njezinom medijalnom dijelu. Isto tako, na mjestu gdje je u dodiru sa šupljom venom, njezina površina je spljoštena ili udubljena. Usporedno s proporcijom veličine nadbubrežne žlijezde, njezin gornji pol je često veći od donjeg. Desna nadbubrežna žlijezda je bliže kaudalnoj šupljoj veni.

Glavna opskrba krvlju nadbubrežnih žlijezda omogućena je putem bubrežnih arterija i aorte. Naime, za opskrbu krvlju kranijalnog pola odgovorna je grana iz aorte, a za kaudalni pol odgovorne su grane iz bubrežne arterije (HOLMES, 1961.; EVANS i QUOC AN, 2014.).

Nadbubrežna žlijezda sastoji se od srži i kore koje su različitog embrionalnog podrijetla i različitih funkcija (slika 1.).

Srž (*medulla*) je ektodermalnog podrijetla, a kora (*cortex*) sadrži tri glavne zone i mezodermalnog je podrijetla.

Glavne zone kore nadbubrežne žlijezde identične su kao i u ostalih sisavaca i jednakog rasporeda promatrano od kapsule prema srži: *zona glomerulosa*, *zona fasciculata* i *zona reticularis* (NEWELL-PRICE i AUCHUS, 2020.). Međutim, u pitomih vretica postoji i *zona intermedia* koja se nalazi između *zona glomerulosa* i *zona fasciculata* (HOLMES, 1961.).

*Zona glomerulosa* odgovorna je za proizvodnju mineralokortikoida (prvenstveno aldosterona), uvijek je dobro razvijena, a histološki se sastoji od pojedinačnih ili dvostrukih stupaca stanica koje stvaraju petlje ispod vanjske vezivno tkivne kapsule. Stanice se razlikuju po obliku (nisu uniformne), a svaka sadrži jednu okruglu jezgru.

*Zona intermedia* čini vrlo uski pojas stanica koje su manje od onih u susjednim zonama i nejasnih su granica, a zona je uočljiva zbog gusto stisnutih jezgri (HOLMES, 1961.). Stanice u ovoj zoni se smatraju progenitornim stanicama susjednih slojeva kore nadbubrežne žlijezde (NEWELL-PRICE i AUCHUS, 2020.).

*Zona fasciculata* sastoji se od vanjskog i unutarnjeg dijela, premda između njih ne postoji dobro definirana granica. Ova zona proizvodi glukokortikoide i androgene. Stanice u vanjskom dijelu najveće su stanice u kori, sadrže centralno smještenu jezgru te obilnu, spužvastu ili vakuoliziranu citoplazmu. Stanice unutarnjeg dijela su manje i tamnije te obično poredane u stupce.

*Zona reticularis* je unutarnja zona koja je izrazito promjenjiva u staničnom sastavu (i po vrsti i po obliku), a sadrži najmanje stanice kore nadbubrežne žlijezde (ukoliko iz usporedbe isključimo stanice u *zona intermedia*) (HOLMES, 1961.). Ova zona proizvodi prvenstveno androgene (McKENNA i sur., 1997.).

Zanimljiva je značajka opisana od strane HOLMESA (1961.) da se među stanicama srži nalaze otoci kortikalnih stanica nalik onima u unutarnjem dijelu *zona fasciculata*.

Akcesorna tijela (slika 1.) sastoje se od kortikalnog tkiva i sadrže sve tipične slojeve, a mogu se naći u masnom tkivu oko nadbubrežnih žlijezda te u kori i/ili srži. Ponekad se uočava jedan ili više odvojenih čvorova (otoka) akcesornog tkiva, često inkapsuliranih koji se sastoje od kortikalnih stanica.

Srž sadrži velike stanice, izgledom blijedo obojene sa znatom citoplazmom i jednom velikom okruglom jezgrom. Stanice su obično izdužene i smještene u dvostrukim redovima ili otočićima koji se nalaze između kapilara i tankih zidova sinusoida. Ponekad se mogu primijetiti skupine velikih ganglijskih stanica na granici kore i srži ili u samoj srži (HOLMES, 1961.).

## 2.2. SPOLNI CIKLUS PITOMIH VRETICA

Početak sezone parenja uvjetovan je produljenjem trajanja dnevnog svjetla (fotoperioda) u proljeće. Naime, aktivnost spolnih žlijezda ovisi o ciklusu izmjene svjetlosti i mraka, odnosno o izmjenama perioda duljeg i kraćeg trajanja dnevnog svjetla (dugi i kratki dani). U prirodnim uvjetima, spolna zrelost mužjaka nastupa u dobi od četiri



do dvanaest mjeseci, ovisno o godišnjem dobu u kojem su rođeni, a spolna zrelost u ženki nastupa u dobi od osam do dvanaest mjeseci. Za spolno sazrijevanje oba spola nužno je trajanje svjetlosti 12-14 sati dnevno (RISI, 2014.; JEKL i HAUPTMAN, 2017.).

Melatonin (antigonadotropni hormon) je hormon epifize koji ima središnju ulogu u regulaciji spolnog ciklusa pitomih vretica, inhibirajući sekreciju gonadotropin-oslobađajućeg hormona (GnRH) iz hipotalamusa. Razina melatonina u epifizi i plazmi znatno je viša tijekom perioda mraka. Za vrijeme sezone razmnožavanja GnRH potiče proizvodnju gonadotropnih hormona, luteinizirajućeg hormona (LH) i folikulostimulirajućeg hormona (FSH) koji stimuliraju spolne žlijezde na proizvodnju estradiola ili testosterona. Testosteron i estradiol utječu na hipotalamus i hipofizu putem negativne povratne sprege i na taj način sprječavaju prekomjerno lučenje GnRH-a, LH-a i FSH-a (RISI, 2014.). Tijekom zime (period izvan sezone parenja), duljina dnevnog svjetla se smanjuje čime se potiče lučenje melatonina iz epifize što se očituje na kvaliteti dlake (postaje gusta i duga), koži (nije više masna i gubi miris), tjelesnoj masi (porast čak i do 40 %) i prestanku agresivnog seksualnog ponašanja među mužjacima. Kako se povećava trajanje dnevnog svjetla, tako se melatonin manje luči, a gonadotropini preuzimaju funkciju ulaska u novu sezonu parenja. Pritom, u ženki dolazi do otekuća stidnice, promjena u sluznici vagine i maternice, a kod oba spola mijenja se kvaliteta dlake i pada tjelesna masa. Da bi se u uzgojima ženke pripremile za estrus, smanjuje se izloženost svjetlu (do osam sati dnevno) tijekom barem šest tjedana te se potom izloženost svjetlu produljuje na 16 sati. U mužjaka, međutim, ovakav režim stimulirane regulacije ne potiče plodnost (FOX i sur., 2014.).

### 2.2.1. SPOLNI CIKLUS MUŽJAKA

Odrasli mužjaci u spolni ciklus, odnosno sezonu parenja, ulaze krajem siječnja, nešto ranije nego ženke. Pubertet i reprodukciju sezonalnost mužjaka regulira negativna povratna sprega između hipotalamusa i sekrecije GnRH-a te inhibicije testosterona. Zbog niske koncentracije testosterona u serumu izvan sezone parenja veličina testisa se smanjuje (FOX i sur., 2014.; JEKL i HAUPTMAN, 2017.).

### 2.2.2. SPOLNI CIKLUS ŽENKI

Ženke pitomih vretica su sezonski poliestrične, ovulacija je potaknuta koitalnim podražajem, odnosno parenjem, a ukoliko ne dođe do parenja, ženke ostaju u stalnom estrusu od ožujka do kolovoza. Estradiol je odgovoran za razvoj sekundarnih spolnih obilježja kao i za kontrolu spolnog ciklusa. Početak estrusa nije u vezi s povećanjem razine FSH-a u serumu (JEKL i HAUPTMAN, 2017.). Budući da je za pokretanje ovulacije potreban koitalni podražaj, parenje u ženki prati otpuštanje i porast koncentracije LH-a što rezultira ovulacijom, odnosno otpuštanjem jajnih stanica iz zrelih folikula (LINDEBERG, 2008.).

Tjedan dana nakon oplodnje ženke ulaze u anestrus. Ukoliko se oplodnja ne dogodi, nastavlja se kontinuirana hormonska stimulacija estrogenom iz jajnika što rezultira hiperestrogenizmom te po život opasnim stanjem koje se naziva post estrusna anemija (LEWINGTON, 2005.).

### 2.3. ADRENOKORTIKALNA BOLEST

Endokrinološke bolesti općenito se smatraju značajnim medicinskim problemom današnjice. Pojava endokrinoloških poremećaja kod pitomih vretica mnogo je veća nego u drugih vrsta domaćih životinja (SCHOEMAKER i van ZEELAND, 2013.; MILLER i sur., 2014.), a najčešće su novotvorine gušterače (inzulinom) i nadbubrežnih žlijezda (ANTINOFF i HAHN, 2004.). Adrenokortikalna bolest obično se pojavljuje oko navršene četvrte godine života i podjednako u oba spola. Zabilježeni su pojedinačni slučajevi obolijevanja jedinki mlađih od jedne godine, kao i onih starijih od osam godina (MILLER i sur., 2014.).

### 2.3.1. PREDISPOZICIJA BOLESTI

#### 2.3.1.1. GONADEKTOMIJA

Iako se prethodno smatralo da rana gonadektomija povećava mogućnost razvoja AKB-a, kasnija istraživanja dokazala su da je svaka gonadektomija predisponirajući čimbenik za razvoj AKB-a (BIELINSKA i sur., 2006.; CHEN, 2010.; HUYNH i sur., 2017.). Naime, prijašnja opažanja pridonijela su činjenici da je gonadektomija zaista čimbenik rizika u razvoju AKB-a jer su gonadektomirane pitome vretice u Sjedinjenim Američkim Državama i Nizozemskoj češće oboljevale od AKB-a u odnosu na one iz zemalja u kojima gonadektomija nije bila rutinski postupak (ROSENTHAL, 1997.; SCHOEMAKER i sur., 2000.). U istraživanju provedenom u Nizozemskoj, uočena je značajna povezanost između dobi u kojoj je provedena gonadektomija i početka razvoja AKB-a. U navedenom istraživanju srednji vremenski interval između gonadektomije i dijagnoze AKB-a iznosio je 3,5 godine (SCHOEMAKER i sur., 2000.).

#### 2.3.1.2. FOTOPERIOD

Držanje pitomih vretica u zatvorenom prostoru smatra se čimbenikom rizika u razvoju AKB-a zbog produljenog izlaganja umjetnom svjetlu (fotoperiod) u trajanju duljem od 12 sati dnevno. Naime, pri produljenoj izloženosti svjetlu dolazi do smanjenja zalihe melatonina, a time i pada njegove koncentracije u krvi s posljedičnim rastom koncentracije GnRH-a. Porast koncentracija navedenog hormona u plazmi kroz dulji vremenski period prati povećano stvaranje i otpuštanje LH-a (CHEN, 2010.; SCHOEMAKER i van ZEELAND, 2021.). Oko i optički dijelovi živčanog sustava funkcionalno su povezani s dijelom epifize uključenim u regulaciju spolnog ciklusa. Navedena činjenica je otkrivena kada se ustanovilo da ženke koje su slijepa ne ulaze u estrus, a slijepi mužjaci ne postaju spolno aktivni (LEWINGTON, 2005.). Shodno navedenome za pretpostaviti je da je predisponirajući čimbenik u razvoju AKB-a u pitomih vretica kombinacija gonadektomije i produljenog fotoperioda.

### 2.3.1.3. GENETSKI ČIMBENICI I ONKOGENI PUTEVI

Genetski utjecaj smatra se temeljnim čimbenikom u razvoju AKB-a. Dokazane su promjene specifičnih gena vezano uz novotvorine nadbubrežnih žlijezda, ali su potrebne dodatne studije koje bi objasnile njihovu etiopatogenezu (SCHOEMAKER i van ZEELAND, 2021.).

DE JONG i sur. (2014.) ustanovili su da novotvorine kore nadbubrežnih žlijezda u pitomih vretica preuzimaju ulogu gonada pri čemu dolazi do ekspresije gena za stvaranje androgena. Ekspresija aromataze i inhibina ukazuje da je diferencijacija gonada izraženija u odnosu na nadbubrežne žlijezde što potvrđuje da su gonade i nadbubrežne žlijezde potekle iz zajedničkih urogenitalnih primordijalnih stanica. WAGNER i sur. (2008.) utvrdili su u novotvorini kore nadbubrežne žlijezde prisutnost pojačane ekspresije citokroma B5 čija se ekspresija smatra vodećim biljgom povećane proizvodnje androgena. Stoga se može zaključiti da stanice novotvorina kore nadbubrežne žlijezde pokazuju pojačanu ekspresiju biljega za proizvodnju steroida stanica gonada (GALAC i WILSON, 2015.).

### 2.3.2. ETIOPATOGENEZA ADRENOKORTIKALNE BOLESTI

Adrenokortikalna bolest u pitomih vretica uglavnom je neovisna o hipofizi što potvrđuje i fiziološka koncentracija adrenokortikotropnog hormona i  $\alpha$  (alfa) hormona koji stimulira melanocyte u plazmi (SCHOEMAKER i sur., 2002a.). Kako je već navedeno, u intaktnih pitomih vretica, u vrijeme sezone parenja u prirodnim uvjetima, dolazi do stimulacije hipotalamusa što rezultira oslobađanjem različitih hormona, uključujući LH koji potiče proizvodnju spolnih hormona iz jajnika ili testisa (WILLIAMS i WYRE, 2021.). Za razliku od spomenutog, u gonadektomiranih pitomih vretica, nedostatak gonada dovodi do izostanka supresije fiziološkim mehanizmom negativne povratne sprege na hipotalamus. Shodno navedenom, prestaje i kontinuirano lučenje GnRH-a i stimulacija hipofize (na lučenje LH-a i FSH-a), što u konačnici rezultira stimulacijom kore nadbubrežnih žlijezda umjesto gonada. Budući da u *zona reticularis* nadbubrežne žlijezde postoje eksprimirani LH receptori koji su kontinuirano stimulirani putem LH, zajednički rezultat je pojačano stvaranje spolnih steroida estradiola,

androstenediona i  $17\alpha$  hidroksiprogesterona (i dr. spolnih steroida) u serumu što potiče razvoj hiperplazije ili novotvorina nadbubrežnih žlijezda (SCHOEMAKER i sur., 2002a.; SCHOEMAKER i sur., 2002b.; BAKTHAVATCHALU i sur., 2016.). Dakle, zbog povećane koncentracije cirkulirajućih gonadotropina dolazi do kontinuirane stimulacije, a time i rasta kore nadbubrežnih žlijezda. Utvrđivanje navedenih promjena provedli su u istraživanju SCHOEMAKER i sur. (2002b.) i potvrdili da u patogenezi AKB-a posebnu ulogu ima LH uključen u stvaranje androstenediona i  $17\alpha$  hidroksiprogesterona. Navedeno su potvrdili stimulacijom GnRH-om u pitomih vretica oboljelih od AKB-a pri čemu je nakon stimulacije došlo do porasta koncentracije androstenediona i  $17\alpha$  hidroksiprogesterona. Potonje potvrđuje da su LH receptori (prisutni u zdravih i bolesnih jedinki) funkcionalni samo u jedinki oboljelih od AKB-a. Uočeno je da se prvi simptomi AKB-a javljaju tijekom sezone parenja (ROSENTHAL, 1997.) pri visokim koncentracijama gonadotropnih hormona u krvi (JALLAGEAS i sur., 1994.). Da je AKB uistinu posredovana djelovanjem gonadotropina potvrdili su i WAGNER i sur. (2001.) istraživanjem pozitivnih učinaka liječenja agonistima GnRH- a.

### 2.3.3. KLINIČKI ZNAKOVI ADRENOKORTIKALNE BOLESTI

Najčešće zabilježen simptom AKB-a je progresivna i često simetrična alopecija različitog stupnja, no ponekad se uočava samo stanjenost dlake (SCHOEMAKER, 2013.). Bezdlučna područja se javljaju u preko 90% pitomih vretica (CHEN i sur., 2014.). Područja alopecije mogu zahvaćati bilo koju regiju tijela, ali najčešća lokalizacija obuhvaća područje od repa (slika 2.) preko bokova do lumbosakralnog područja (MILLER i sur., 2014.). Česta je i progresija alopecije kranijalno od kukova pa sve do dorzuma i ventralne strane tijela (slika 3.) (SCHOEMAKER i van ZEELAND, 2021.).



Slika 2. Lokalizirana alopecija u pitome vretice (rep). (Izvor: vlastita arhiva)



Slika 3. Generalizirana alopecija u pitome vretice. (Izvor: vlastita arhiva)

Treba istaknuti da se alopecija pojavljuje najčešće u proljeće te da ima karakter sezonskog recidiva. Stoga, pitome vretice mogu proći kroz nekoliko epizoda gubitka te ponovnog rasta dlake, prije nego gubitak postane ireverzibilan. Na temelju ove razlike u dinamici gubljenja dlake moguće je razlikovati sezonski proces od hiperandrogenizma (SCHOEMAKER, 2013.; MILLER i sur., 2014.). Trajni gubitak dlake javlja se zbog telogenizacije te atrofije dlačnih folikula i adneksnih žlijezda, folikularne keratoze,

epidermalnog stanjivanja i ortokeratotske hiperkeratoze (BAKTHAVATCHALU i sur., 2016.).

Svrbež se javlja u oko 40 % slučajeva te najčešće zahvaća područje dorzuma u visini ramenog pojasa, a uz samu alopeciju često se uočava laka epilacija, crvenilo kože i ekzorijacija. Pojava svrbeža bez alopecije je rijetka pojava (ROSENTHAL, 1997.; BAKTHAVATCHALU i sur., 2016.).

Povećana stidnica (čije povećanje može biti zastupljeno u manjem ili većem opsegu) javlja se u više od 70% oboljelih ženki (CHEN, 2010.). Stidnica ženki postaje edematozna i nalik na stidnicu intaktnih ženki u estrusu što može biti i simptom tzv. sindroma ostatka jajnika. Koža okoline stidnice može biti tamnije pigmentirana s mogućom pojavom hematoma. Također, može biti prisutan seromukozni iscjedak, koji citološki odgovara nalazu vaginitisa (ROSENTHAL i WYRE, 2012.; MILLER i sur., 2014.), a u nekim slučajevima postoji i mogućnost razvoja upale batrljka maternice (LEWINGTON, 2005.). Promjene u ponašanju, poput seksualnog ili agresivnog ponašanja u gonadektomiranih pitomih vretica javljaju se kod oba spola (CHEN i sur., 2014.), ali su češće u mužjaka. Navedeno se može manifestirati agresivnošću (uglavnom među mužjacima), posebno ukoliko u istom kućanstvu boravi više jedinki, a stanje često prati pojačani miris koji je produkt lojnih žlijezda. Mužjaci mogu pribjegavati obilježavanju mokraćom, dok neke pitome vretice znaju konzumirati vlastitu mokraću (LEWINGTON, 2007b.; SCHOEMAKER, 2013.).

Pojava prostatomegalije, prostatitisa te apscesa i/ili cisti na/u prostati obično je povezana s AKB-om (ORCUTT, 2003.). Urogenitalne cistične strukture ili anomalije opisane su prvi puta u istraživanju LI i sur. (1996.) u kojem su bile uključene gonadektomirane pitome vretice oba spola (šest slučajeva). U svih pitomih vretica, osim u jedne, utvrđene su lezije nadbubrežne žlijezde. Također, opisane su i cistične promjene na vratu mokraćnog mjehura i u prostati. Opisane ciste sadržavale su epitelne stanice, keratin, neutrofilne stanice i povremeno bakterije. Također, opisana je moguća komunikacija cisti s mokraćnim mjehurom što može rezultirati sekundarnom bakterijskom infekcijom. Autori su zaključili da ciste nastaju ili posljedično djelovanju spolnih hormona (posebice u ženki) ili prirođenim anomalijama (LI i sur., 1996.). Pretpostavlja se da višak androgena iz tkiva nadbubrežne žlijezde potiče proliferaciju žljezdanog tkiva prostate što rezultira djelomičnom ili potpunom ektramuralnom opstrukcijom uretre (ORCUTT, 2003.). Zbog

stimulacije estrogena i androgena prostata se povećava i postaje hiperplastična s cistama i skvamoznim stanicama, a pod utjecajem estrogena dolazi do metaplazije, nakupljanja keratina, stanica pločastog epitela i staničnog detritusa što uzrokuje sekundarnu upalu i opstrukciju (COLEMAN i sur., 1998a.; ORCUTT, 2003.). Opisani fenomen uretralne opstrukcije koji nastaje kao posljedica povećane prostate uslijed povišene razine spolnih hormona, odnosno kroničnog hiperestrogenizma, opisan je i u drugih vrsta, naročito u pasa, a uzrokovan je metaplazijom pločastih stanica (CUNHA i sur., 2004.; FOSTER, 2016.). Novotvorine prostate jako su rijetke. Budući da prostata komunicira s mokraćnim mjehurom, stvoreni gnojni materijal klinički oponaša ili pak uzrokuje bakterijski cistitis, što može rezultirati opstrukcijom uretre (ORCUTT, 2003.). Progresivna kompresija uretre može rezultirati potpunom opstrukcijom, po život opasnom komplikacijom koja zahtijeva hitnu intervenciju (NOLTE i sur., 2002.). Simptomi, posljedično promjenama na prostati, su disurija, strangurija, oligurija, polakisurija i tenezmi pri defekaciji (zbog pritiska povećane prostate na crijevo). Također, moguće su ozlijede i dermatitis prepucija posljedično automutilaciji zbog bola (JEKL i HAUPTMAN, 2017.).

Sindrom poliurije i polidipsije (PU/PD) se može javiti kao simptom AKB-a, ali također može biti posljedica bubrežnih bolesti koje se javljaju istovremeno uz AKB. Isto tako za PU/PD u malom broju slučajeva, može biti odgovoran hiperkortizolizam ovisan o LH (SCHOEMAKER, 2017.).

Letargija, atrofija miškulature, proširen abdomen, oteknuće mliječnih žlijezda, anoreksija i mršavljenje su nespecifični simptomi koji se javljaju kod AKB-a (SWIDERSKI i sur., 2008.; MIWA i sur., 2008.). SMITH i SCHULMAN (2007.) su kod dvije ženke uočili novotvorine nalik nadbubrežnim žlijezdama kao slučajni nalaz ventralno u potkožju abdomena (u području kirurškog reza).

Neregenerativna anemija te pancitopenija s kliničkom manifestacijom petehija i ekhimoza u oba spola može se javiti kao rezultat toksičnog djelovanja estrogena na koštanu srž kod AKBa- a. Međutim, jednake kliničke manifestacije javljaju se i u intaktnih ženki u stalnom estrusu (BAKTHAVATCHALU i sur., 2016.; CHEN, 2010.).



### 2.3.4. POSTAVLJANJE DIJAGNOZE ADRENOKORTIKALNE BOLESTI

U veterinarskoj maloj praksi veliki broj kliničara smatra prisutnost specifičnih kliničkih znakova patognomoničnima za AKB. Međutim, za potvrđivanje AKB-a potrebni su i drugi dijagnostički postupci (CHEN i sur., 2014.). Postavljanje sumnje na AKB temelji se na anamnezi, simptomima i isključenju ostalih bolesti sa sličnim manifestacijama (ROSENTHAL i WYRE, 2012.). U potvrđivanju bolesti, potrebno je utvrditi/provesti slijedeće:

- prisutnost specifičnih simptoma bolesti (ranije opisanih)
- hormonski testovi, odnosno dokazivanje povećane razine jednog ili više spolnih hormona u serumu
- ultrazvučna pretraga abdomena
- hematološke i biokemijske analize krvi
- pomoćni dijagnostički postupci (npr. nativno rendgensko snimanje)

#### 2.3.4.1. HORMONSKI TESTOVI

Hormonsko testiranje podrazumjeva određivanje koncentracije spolnih hormona u krvi, pri čemu se za potvrdu bolesti određuje koncentracija estradiola, androstenediona i/ili 17  $\alpha$  hidroksiprogesterona. Porast koncentracije jednog ili više navedenih androgena ide u prilog postavljanju dijagnoze AKB-a (LEWINGTON, 2007b.; SCHOEMAKER i sur., 2008.). Koncentracija spolnih hormona povišena je i u pitomih vretica s AKB-om kao i u gonadektomiranih ženki sa zaostalim jajnikom. U diferencijalnoj dijagnostici spomenutih bolesti koristi se ultrazvučna pretraga abdomena (SCHOEMAKER, 2017.).

SCHOEMAKER i sur. (2008.) ustanovili su da je stimulacijski test s humanim korionskim gonadotropinom (hCG), agonistom LH receptora koristan pri razlikovanju zdravih gonadektomiranih jedinki od onih s AKB-om. Koncentracija androstenediona mjerena je prije i 60 minuta nakon primjene 100 IJ hCG-a u mišić. Porast koncentracije androstenediona zabilježen je samo u pitomih vretica oboljelih od AKB-a (čak i u onih u kojih su početne koncentracije bile ispod granice detekcije), za razliku od zdravih gonadektomiranih jedinki u kojih je koncentracija androstenediona prije i poslije

primjene ostala ispod granice detekcije. Osnovni ulazni kriterij pritom je bio da su spolne žlijezde bile uklonjene u cjelosti. Shodno navedenom, hormonsko testiranje korisno je ne samo u dijagnostici već i pri praćenju liječenja i napredovanja bolesti (SCHOEMAKER i van ZEELAND, 2021.).

#### 2.3.4.2. ULTRAZVUČNA PRETRAGA ABDOMENA

U ultrazvučnim opisima veličine i izgleda nadbubrežnih žlijezda do 2007. godine nije postojao jedinstveni princip vizualizacije nadbubrežnih žlijezda što je rezultiralo smanjenom uspješnošću njihove identifikacije. Pojedini su autori stoga smatrali da ultrazvučna pretraga nema značaj u dijagnostici AKB-a (ROSENTHAL, 1997.). Prilikom opisivanja uočenih ultrazvučnih promjena na nadbubrežnim žlijezdama različiti autori im pridaju različit stupanj značajnosti. KUIJTEN i sur. (2007.) predložili su promjenu oblika, heterogenu strukturu i povećanu ehogenost kao najsigurnije znakove potvrde abnormalnosti nadbubrežnih žlijezda. Stoga se ultrazvučnim kriterijima za utvrđivanje AKB-a smatraju: zaobljeni izgled, povećanje kranijalnog/kaudalnog pola, heterogena ehosuktura, promjena ehogenosti i/ili znakovi mineralizacije (KUIJTEN i sur., 2007.). Činjenica da ne mora postojati razlika u ehogenosti između normalnih i hiperplastičnih nadbubrežnih žlijezda kao i da se ne mogu razlikovati adenomi od karcinoma predstavlja ograničenje ultrazvučne pretrage u dijagnostici AKB-a (NEUWIRTH i sur. 1997.; BESSO i sur. 2000.).

Ultrazvučna pretraga abdomena se koristi za utvrđivanje promjena na nadbubrežnim žlijezdama, za praćenje učinkovitosti medikamentoznog liječenja AKB-a, kao i za utvrđivanje mogućih promjena na drugim trbušnim organima u okviru AKB-a (povećanje prostate, cistične promjene na prostati). Također, koristi se i za utvrđivanje promjena na drugim organima koje se javljaju posljedično komorbiditetima AKB-a (promjene na limfnim čvorovima, slezeni, bubrezima i jetri) te za isključivanje diferencijalnih dijagnoza poput zaostalog jajnika (ROSENTHAL, 1997.; KUIJTEN i sur., 2007.). Međutim, ultrazvučnu pretragu treba smatrati pomoćnim dijagnostičkim alatom zbog niske osjetljivosti u ranom stadiju AKB-a (KUIJTEN i sur., 2007.). SWIDERSKI i sur. (2008.) također spominju poteškoće u ultrazvučnoj dijagnostici AKB-a. Naime, od 18 ultrazvučno pregledanih pitomih vretica samo u 7 se točno identificirala zahvaćena

nadbubrežna žlijezda. U 5/18 slučajeva uopće nije detektirana promjena prisutna tijekom kirurškog zahvata na jednoj ili obje nadbubrežne žlijezde, a u 6/18 je ultrazvučno identificirana pogrešna nadbubrežna žlijezda. Temeljem iznesenog, može se zaključiti da lažno pozitivne kao i lažno negativne promjene ovise o iskustvu osobe koja provodi ultrazvuk te o kvaliteti ultrazvučnog uređaja.

#### 2.3.4.3. ANALIZE KRVI

Hematološka i biokemijska analiza krvi korisne su pretrage čiji rezultati daju bitne informacije. Rjeđe se u rezultatima kompletne krvne slike mogu otkriti promjene povezane s primarnom bolesti kao što je pancitopenija (neregenerativna anemija, trombocitopenija i leukopenija) kao sekundarni odgovor koštane srži na hiperestrogenizam ili promjene konzistentne s komorbiditetima AKB-a. Rezultati analiza krvi najčešće su unutar granica fizioloških vrijednosti, osim ako postoje komplikacije AKB-a (npr. hiperkalijemija i azotemija kod opstrukcije uretre zbog povećane prostate) te ukoliko nisu prisutni komorbiditeti AKB-a (CHEN, 2010.).

#### 2.3.4.4. POMOĆNI DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI

U vrlo rijetkim slučajevima, prilikom znatnog povećanja nadbubrežne žlijezde, pri kliničkom pregledu moguće je palpirati lijevu povećanu nadbubrežnu žlijezdu, dok je palpacija desne puno teža jer ju prekriva kaudalni režanj jetre (SCHOEMAKER, 2017.). Međutim, u većini slučajeva, povećanje nadbubrežne žlijezde je vrlo blago do umjereno što onemogućuje palpaciju, a rendgensku dijagnostiku čini korisnom jedino za otkrivanje drugih promjena karakterističnih za komorbiditete. Naime, rendgenskom pretragom nije moguća vizualizacija ni mineralizacije niti povećanja žlijezde osim u slučajevima izrazitog povećanja pri čemu se može uočiti masa ili pomak drugih trbušnih organa (ROSENTHAL i WYRE, 2012.).

### 2.3.5. LIJEČENJE ADRENOKORTIKALNE BOLESTI

Najčešće korištene metode liječenja AKB-a su kirurška i medikamentozna koja uključuje dugotrajnu uporabu analoga GnRH u obliku implantata (CHEN i sur., 2014.). Izbor metode ovisi o brojnim čimbenicima kao što su: rizik od operacijskog zahvata zbog prisutnosti drugih bolesti (npr. zatajenje bubrega, limfom, srčane bolesti), poodmakla dob ili financijsko ograničenje vlasnika, kao i ponovno javljanje kliničkih znakova bolesti nakon kirurškog uklanjanja nadbubrežne žlijezde.

Medikamentozno liječenje je općenito usmjereno prema kontroli pojave simptoma AKB-a kroz regulaciju učinaka spolnih hormona, a lijekovi koji će biti spomenuti ne utječu na rast novotvorina. Prosječno razdoblje bez simptoma AKB-a kod medikamentozne terapije je oko 16,5 mjeseci kod, a kod kirurške 13,6 mjeseci (CHEN, 2010.; LENNOX i WAGNER, 2012). U medikamentoznom liječenju najčešće se koriste agonisti hormona koji oslobađaju gonadotropin:

(1) Leuprolid acetat agonist je LH oslobađajućeg hormona, koji je dugo bio najčešće korišten agonist GnRH. Princip njegovog djelovanja je inhibicija oslobađanja LH i FSH (negativno povratnom spregom) iz hipofize i posljedičnog smanjivanja koncentracije estrogena i ostalih spolnih hormona u serumu. Preporučene doze primjene kao i učestalost davanja su raznolike. Za početnu učinkovitost potrebna je učestalost primjene lijeka u dozi od 100 µg u mišić svakih 4-6 tjedana uz adekvatno kontroliranje kliničkih znakova bolesti. Međutim, s vremenom u pojedinim pitomih vretica, uočena je pojava tahifilakse. Također, spominju se štetni učinci poput slabosti i otežanog disanja te iritacije i/ili nekroze mišića na mjestu primjene ukoliko se lijek ne diluira. Također, leuprolid pokazuje veću učinkovitost u liječenju simptoma povezanih kod hiperplazije ili adenoma nadbubrežne žlijezde nego kod adenokarcinoma (PLUMB, 2011a.; CHEN i sur., 2014.).

(2) Deslorelin acetat ili sintetski analog gonadorelina je češće upotrebljavan implantat jer se pokazao uspješnijim u odgađanju recidiva bolesti. Isto tako, uspješno se koristi za kemijsku kastraciju različitih životinjskih vrsta oba spola, za poticanje ovulacije kobilu u estrusu te liječenja bolesti prostate i inkontinencije u pasa. Bez obzira na činjenicu da ne postoje nedvosmisleni dokazi njegovog utjecaja na rast tumora ili nastanak metastaza u usporedbi s kirurškim pristupom, radi sigurnosti i jednostavne primjene smatra se prvom

linijom liječenja. Pri uporabi su zabilježeni manji štetni učinci poput razvoja edema na mjestu primjene implantata u trajanju od 1-2 tjedna, letargije i povećanja tjelesne mase, a iznimno hromosti prednjih ekstremiteta zbog otekline na mjestu primjene (PLUMB, 2011b.; CHEN i sur., 2014.).

U svojem istraživanju WAGNER i sur. (2005.) evidentirali su da je vrijeme pojave recidiva bilo značajno duže u pitomih vretica podvrgnutih kirurškom uklanjanju nadbubrežne žlijezde kombiniranom s postavljanjem implantata deslorelin acetata u odnosu na pitome vretice liječene samo kirurški.

Točan mehanizam djelovanja melatonina nije dovoljno razjašnjen, a vjeruje se da uključuje regulaciju GnRH i moguće izlučivanje prolaktina putem melatoninskih receptora u hipofizi (RAMER i sur., 2006.). Melatonin nastaje pod utjecajem fotoperioda, budući da se proizvodi tijekom mračne faze dana.

Općenito, melatonin ima široku primjenu u potpornom liječenju različitih poremećaja brojnih životinjskih vrsta. Primjerice, koristi se u liječenju dermatoloških bolesti pasa, pri uzgoju ovaca i koza pospješuje ovulaciju, a u mladih svinja koristi za kontrolu suzbijanja pojave želučanih čireva. Također, opisano je i korištenje melatonina u liječenju poremećaja spavanja pasa i mačaka (PLUMB, 2011c.), potiče rast dlake (posebno zimske dlake) što ide u prilog direktnom učinku djelovanja na folikul dlake. S druge strane, može dovesti do promjene u lučenju prolaktina (povećava razinu u serumu) i/ili hormona koji stimulira melanocyte. Dugotrajna primjena može utjecati na smanjenu proizvodnju LH-a. Melatonin ne utječe na rast ili metastaze novotvorina, a njegov pozitivni učinak biti će vjerojatniji u pitomih vretica s adenomom ili hiperplazijom nadbubrežne žlijezde nego u onih s adenokarcinomom. Melatonin se u liječenju AKB-a najčešće kombinira s ostalim lijekovima (PLUMB, 2011c.). Melatonin je također uključen u neuroendokrinu stimulaciju rasta dlake u razdobljima smanjenog dnevnog svjetla (CHEN i sur., 2014.). Postoje različite doze, principi i formulacije kako slijedi:

- 0,5 mg na usta jednom dnevno (RAMER i sur., 2006.)
- povlačenje simptoma AKB-a (alopecije, oteknuća stidnice i prostate, svrbeža, letargije, inapetencije)
- pad koncentracije spolnih hormona (ali samo privremeno, minimalno tijekom prvih 8 mjeseci)

- 0,5-1 mg po jedinki jednom dnevno na usta, 7-9 sati nakon izlaska sunca (LEWINGTON, 2007b.; PLUMB, 2011c.)
- ublažavanje kliničkih znakova alopecije, agresivnog ponašanja, otečenja stidnice i povećanja prostate
- 1-2 mg po jedinki jednom dnevno na usta (LEWINGTON, 2007b.; PLUMB, 2011c.)
- 5,4 mg implantat potkožno između lopatica (LEWINGTON, 2007b.; PLUMB, 2011c.)
- dovodi do oslobađanja melatonina tijekom 3-4 mjeseca
- smatra se da ima bolje djelovanje od melatonina primjenjenog na usta
- može dovesti do pospanosti u pitomih vretica tjelesne mase ispod 600 grama
- povlačenje kliničkih znakova (otečenja stidnice tijekom 1-2 tjedna, zamjetan rast dlake uočen za 6-8 tjedana)
- letargija u prvih 3-5 dana od primjene implantata jedini je negativan učinak (CHEN, 2010.)

## 2.4. PRISUTNOST DRUGIH BOLESTI (KOMORBIDITETA)

### 2.4.1. INZULINOM

Inzulinom je novotvorina beta stanica otočića gušterače koji uzrokuje hipoglikemijski sindrom pitomih vretica. Pripada u najčešće novotvorine pitomih vretica s prevalencijom od 20-25%. Podjednako obolijevaju jedinke oba spola u dobi od dvije do osam godina. U trenutku postavljanja dijagnoze inzulinomi su često malih dimenzija (do 2 mm u promjeru), dobro ograničeni u odnosu na okolno tkivo te rijetko metastaziraju (za razliku od npr. inzulinoma u pasa) (SCHOEMAKER i van ZEELAND, 2021.).

#### 2.4.1.1. ETIOPATOGENEZA INZULINOMA

Gušterača pitomih vretica sastoji se od egzokrinog i endokrinog dijela kao i kod ostalih mesojeda. Endokrini dio sastoji se od neuroendokrinih stanica koje tvore skupine koje se nazivaju Langerhansovi otočići (CHEN, 2008.). Unutar otočića nalaze se četiri vrste stanica koje luče različite peptide: alfa stanice luče glukagon, beta stanice luče inzulin, delta stanice luče somatostatin, a stanice koje luče polipeptid gušterače nazivamo P ili F stanice. Gušterača ostvaruje važnu ulogu u metabolizmu glukoze, lipida i bjelančevina zahvaljujući ravnoteži u lučenju inzulina i glukagona. Normalna fiziološka kontrola koncentracije glukoze u organizmu odvija se tako da povećana koncentracija glukoze u krvi, brzo i naglo dovodi do povećanja koncentracije inzulina što rezultira brzim unosom glukoze u periferna tkiva i njezinim skladištenjem u mišiće i jetru u obliku glikogena. Izlučeni inzulin inhibira glukoneogenezu u stanicama jetre i glikogenolizu te potiče pretvaranje viška glukoze u masne kiseline. Glukagon izaziva učinke potpuno suprotne učincima inzulina te je stoga njegovo lučenje odgovor na stanja smanjene koncentracije glukoze u krvi. Glukagon povećava koncentraciju glukoze poticanjem glukoneogeneze i glikogenolize.

U fiziološkim uvjetima, kod većine sisavaca inzulin igra puno veću ulogu u održavanju fiziološke koncentracije glukoze u krvi od glukagona. Međutim, u stanjima pojačanog iskorištavanja glukoze kao što su intenzivna tjelesna aktivnost ili gladovanje, glukagon značajnije doprinosi održavanju normoglikemije. Somatostatin, još jedan od hormona koji se proizvodi u Langerhansovim otočićima, oslobađa se kao odgovor porast koncentracije glukoze, aminokiselina i masnih kiselina u krvi te inhibira lučenje inzulina i glukagona i smanjuje pokretljivost želuca i dvanaesnika. Smatra se da polipeptid gušterače, koji se luči iz F stanica ima različite učinke na gastrointestinalni sustav poput lučenja želučane kiseline, pokretljivosti organa probavnog sustava i vremena pražnjenja želuca (REUSCH i sur., 2010.; HALL, 2016.).

Kod inzulinoma, promijenjene beta stanice samostalno stvaraju inzulin unatoč prisutnoj hipoglikemiji (NELSON, 2015.), odnosno, inzulin se luči neselektivno i ne prestaje se lučiti na fiziološki inhibitorne podražaje poput niske koncentracije glukoze u krvi ili povišene razine inzulina. Podražaji, poput brzo rastuće koncentracije glukoze, ipak mogu

potaknuti prekomjerno lučenje inzulina iz ovih novotvorina što rezultira izrazitom povratnom hipoglikemijom (CHEN i CAMPBELL-WARD, 2013.).

Iako se smatra da genetski čimbenici imaju ulogu u razvoju inzulinoma, točan uzrok pojave ove novotvorine nije poznat (CHEN, 2008.). Također, smatra se da nepravilna prehrana, bogata ugljikohidratima, pridonosi razvoju inzulinoma, a da pravilno balansirana prehrana (s obzirom da su pitome vretice prirodni mesojedi) može biti od velike pomoći u spriječavanju pojave ove bolesti. Pod pravilnom prehranom smatra se ona bogata bjelančevinama i mastima, a siromašna ugljikohidratima i vlaknima (tablica 1.).

Tablica 1. Preporuka sastava hrane za prehranu pitomih vretica s inzulinomom.

(Preuzeto i prilagođeno iz: FINKLER, 2004.)

Udio suhe tvari	
Bjelančevina	42-55%
Masti	18-30%
Ugljikohidrata	8-15%
Vlakna	1-3%

Preporučena balansirana prehrana može se sastojati od cijelih životinja (meso, kosti, iznutrice) ili od komercijalne hrane koja sadrži niski udio ugljikohidrata. Do sada nisu provedena istraživanja koja bi potvrdila koja je od ove dvije hrane bolja za svakodnevnu prehranu pitomih vretica (SCHOEMAKER i van ZEELAND, 2021.). Prekomjerni unos ugljikohidrata potiče pojačano lučenje inzulina što pogoduje razvoju hiperplazije i novotvorina gušterače (LEWINGTON, 2007b.). Prehrana s velikim udjelom ugljikohidrata u mačaka rezultira većom sklonošću razvoja šećerne bolesti, a ne inzulinoma kao što je slučaj u pitomih vretica. Ove se razlike objašnjavaju činjenicom da mačke na takvoj prehrani u početku dosegnu stanje visoke koncentracije inzulina u krvi, što je praćeno atrofijom beta stanica otočića gušterače što pak dovodi do šećerne bolesti, za razliku od pitomih vretica u kojih s vremenom dolazi do hiperplastičnih promjena, a



ne do atrofije (BUCHANAN i BELOTE, 2003.; LEWINGTON, 2007b.; ZINI i sur., 2016.).

#### 2.4.1.2. KLINIČKI ZNAKOVI INZULINOMA

U ranom stadiju bolesti klinički znakovi su blagi i često neprimjetni, a pojavljuju se epizodno. Ukoliko se bolest ne dijagnosticira i liječi, simptomi postaju sve izraženiji i učestaliji. Neki od prvih simptoma koji se mogu uočiti su: smanjenje uobičajene aktivnosti, gubitak na tjelesnoj masi i/ili teško buđenje pitomih vretica iz sna. Dinamika pojave i razvoja simptoma je varijabilna, a ovisi poglavito o brzini i stupnju pada koncentracije glukoze u krvi.

Snižene koncentracije glukoze u krvi posljedično inzulinomu često se slučajno otkriju prilikom sistematskog pregleda ili pregleda zbog druge akutne problematike (WOLF, 2009.; CHEN, 2010.). Pri kliničkom pregledu ne moraju se uočiti odstupanja, ukoliko životinja nije u hipoglikemijskoj krizi. Simptomi su najupečatljiviji ako životinja nije jela neko vrijeme, a mogu trajati od nekoliko minuta (češće) do nekoliko sati te nestaju nakon hranjenja ili davanja glukoze. Također, trajanje simptoma do postavljanja dijagnoze iznosi od nekoliko dana pa i do nekoliko mjeseci (SCHOEMAKER i van ZEELAND, 2021.).

Od vrlo čestih do manje zastupljenih simptoma javljaju se: opća slabost i depresija, slabost stražnjeg kraja odnosno stražnjih ekstremiteta (pareza, ataksija), tzv. pogled u prazno (WOLF, 2009.), ptijalizam i guranje šapa u usnu šupljinu (vjerojatno zbog osjećaja mučnine) (ORCUTT, 1998.; CHEN, 2010.). Posljednja dva simptoma nisu zabilježena u drugih životinjskih vrsta ni općenito kod hipoglikemije niti kod inzulinoma (MILLER i sur., 2014.). Guranje šapa u usta najčešće pobuđuje sumnju (od strane vlasnika) na strano tijelo u usnoj šupljini te je glavni razlog posjeta veterinaru. Sinusna bradikardija se javlja kao posljedica hipoglikemije i uobičajen je klinički nalaz tijekom pregleda (SCHOEMAKER i van ZEELAND, 2021.).

Kako bolest napreduje, ukoliko se ne liječi, dugotrajne epizode izrazite hipoglikemije mogu rezultirati stvaranjem lezija u kori velikog mozga zbog neuroglikopenije (CHEN, 2010.) što se očituje generaliziranim napadajima i sniženjem stupnja svijesti sve do stupora i kome (SCHOEMAKER i van ZEELAND, 2021.). Ipak, generalizirani napadaji,

vrlo česti kod pasa, obično nisu prisutni kod pitomih vretica (ORCUTT, 1998.) što se može objasniti činjenicom da pitome vretice, za razliku od pasa, imaju puno kraća razdoblja i općenito manji stupanj dnevne fizičke aktivnosti. Također, pitome vretice imaju stalni pristup hrani, jaču toleranciju na hipoglikemiju, a pad koncentracije glukoze u krvi je sporiji (BATHAVATCHALU i sur., 2016.).

#### 2.4.1.3. DIJAGNOSTIKA INZULINOMA

Postavljanje dijagnoze temelji se na anamnezi, kliničkoj slici i potvrđivanju niskih koncentracija glukoze u krvi, pri čemu je potrebno isključiti druge moguće bolesti koje dovode do hipoglikemije kao što su bolesti jetre, gladovanje, hipoadrenokroticizam i septična stanja (WOLF, 2009.). Prilikom postavljanja dijagnoze, kako bi se potvrdilo da su klinički znakovi rezultat hipoglikemije, potrebno je utvrditi prisustvo Whippleove trijade: 1. potvrditi pojavu simptoma istovremeno s pojavom hipoglikemije; 2. utvrditi nisku koncentraciju glukoze u krvi u vrijeme trajanja simptoma; 3. utvrditi da dolazi do povlačenja simptoma nakon korekcije hipoglikemije nadoknadom glukoze (CRYER i ARBELÁEZ, 2020.). Daljnji postupci potvrđivanja dijagnoze su dijagnostička laparotomija s histološkom pretragom uzoraka gušterače ili obdukcija (MILLER i sur., 2014.). Većina autora smatra da je koncentracija glukoze niža od 3,3 mmol/l (SCHOEMAKER i van ZEELAND, 2017.), odnosno 3,9 mmol/l (LEWINGTON, 2007b.) indikativna za inzulinom u pitomih vretica prethodno ispoštenih tijekom četiri sata. Ukoliko je koncentracija glukoze u krvi između 3,3-5,0 mmol/l, većina autora preporuča daljnji post tijekom još dva sata pod strogim nadzorom, odnosno tijekom dodatnih 3-4 sata, jer bi u tom vremenu kod jedinke oboljele od inzulinoma, koncentracija glukoze u krvi trebala pasti ispod 3,3 mmol/l (CHEN, 2010.; SCHOEMAKER i van ZEELAND, 2017.). Kao brzi dijagnostički test za mjerenje koncentracije glukoze u krvi može se koristiti prijenosni aparat za mjerenje glukoze (glukometar), čija je prednost u korištenju da mu je dovoljan jako mali volumen svježe krvi (manje od jedne kapi), a negativna strana je manja preciznost u odnosu standardne biokemijske autoanalizatore koji se obično koriste u laboratorijima (PETRITZ i sur., 2013.). Osim određivanja koncentracije glukoze u krvi, može se mjeriti i koncentracija inzulina u plazmi, pri čemu njegove vrijednosti u prisustvu hipoglikemije mogu biti povišene ili čak u rasponu

referentnih vrijednosti zbog pulzatilnog izlučivanja, a da pritom pacijent ipak ima inzulinom.

Budući da se fiziološki pri hipoglikemiji ne bi trebao lučiti inzulin, kod pacijenata s niskom koncentracijom glukoze u krvi, istovremena visoka ili pak normalna (unutar referentnog raspona) koncentracija inzulina predstavlja temeljitu sumnju na inzulinom (CHEN, 2008.). Određivanje omjera koncentracija glukoze i inzulina prethodno korištenih u dijagnostici inzulinoma, zbog visoke učestalosti lažno pozitivnih rezultata, više se ne preporučuje. Fiziološkom koncentracijom inzulina u pitomih vretica smatra se raspon od 35-250 pmol/l. Međutim, treba uzeti u obzir referentne vrijednosti svakog pojedinog laboratorija, ovisno o metodi ispitivanja koja se koristi (CHEN, 2010.). Niske koncentracije fruktozamina nađene su u pasa koji boluju od inzulinoma (POLTON i sur., 2007.), ali u studiji provedenoj od strane DUHAMELLE i sur. (2018.) nije dokazana značajna razlika između koncentracije fruktozamina u zdravih pitomih vretica i onih u hipoglikemiji te se ova pretraga nije pokazala korisnom u dijagnostici inzulinoma.

Ultrazvučna pretraga abdomena može biti korisna dijagnostička metoda u potvrđivanju prisutnosti lezija na gušterači prije provođenja dijagnostičke laparotomije u jedinki s kliničkim znakovima inzulinoma. WU i sur. (2017.) navode ultrazvučne značajke 28 čvorića gušterače, pri čemu je u 8/28 patohistološki potvrđen inzulinom. U navedenom istraživanju čvorići su bili hipoehogeni (89%) ili homogeni (46%) s glatkim rubovima (79%).

Međutim, kako su promjene na gušterači vrlo često mikroskopske brojni autori smatraju da je ultrazvučna pretraga kod inzulinoma u većini slučajeva nedijagnostička (CHEN, 2010). Benigna nodularna hiperplazija gušterače ponekad se može zamijeniti s inzulinomom (PENNINCK i D'ANJOU, 2015.).

Tipičnih promjena u krvnim nalazima nema, osim niske vrijednosti glukoze te nespecifičnog porasta aktivnosti alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST) kao rezultat kronične hipoglikemije i moguće bolesti masne jetre (hepatička lipidoza) (CHEN, 2008.). Ostale promjene u krvi i mokraći često su povezane s drugim bolestima koje se javljaju uz inzulinom (npr. AKB i limfom) i ekstramedularnom eritropoezom u starijih jedinki (MILLER i sur., 2014.).

#### 2.4.1.4. LIJEČENJE INZULINOMA

Inzulinom se liječi kirurški i/ili medikamentozno pri čemu odabir liječenja ovisi o dobi životinje, prisustvu drugih bolesti i financijskim mogućnostima/ograničenjima vlasnika (SCHOEMAKER i van ZEELAND, 2017.). Međutim, niti jedna metoda ne dovodi do potpunog izlječenja već samo usporava napredovanje bolesti (CHEN i CAMPBELL-WARD, 2013.). Kirurško liječenje smatra se u većini slučajeva metodom izbora, a podrazumijeva dijagnostičku laparotomiju pri kojoj se, ovisno o proširenosti procesa na gušterači, mogu ukloniti čvorići, djelomično ukloniti gušterača (parcijalna pankreatektomija) ili oboje. Pokazalo se da parcijalna pankreatektomija pri kojoj se uklanja 25-50% tkiva gušterače daje bolje rezultate od uklanjanja pojedinačnih čvorića. Kirurški pristup često se kombinira s medikamentoznim liječenjem, posebno u slučajevima kada pacijent nakon operacije i dalje ima prisutnu hipoglikemiju ili se ista javi nakon određenog vremena poslije operacije (WEISS i sur., 1998.). U slučaju pojave hipoglikemije nakon operacije, za uspostavljanje normoglikemije, najčešće su potrebne niže doze lijekova od onih preporučenih pacijentima koji se liječe samo medikamentozno. Kod pacijenata koji su klinički stabilno, pri svijesti i urednog apetita, liječenje se može provoditi kod kuće, dok je hospitalizacija nužna kod pacijenata u kolapsu ili s napadajima (hipoglikemija koja nema odgovarajući terapijski učinak lijekova primijenjenih na usta) (POLLOCK, 2007.). U slučaju hipoglikemijskog kolapsa ili krize, što predstavlja hitno stanje, pacijenta je potrebno stabilizirati kako slijedi:

1. Postavljanje intravenskog katetera (omogućuje pristup davanju tekućine i lijekova u venu).
2. Primjena sporog bolusa 40% ili 50% glukoze diluirane fiziološkom otopinom ili ringer laktatom u omjeru 1:1 u dozi 0,5-2 ml po jedinki, tijekom 10-15 minuta do vidljivog učinka. Davanje glukoze putem brzog bolusa dovodi do stimulacije novotvorine i posljedičnog naglog porasta koncentracije inzulina što rezultira još jačom hipoglikemijom.
3. Nadoknada tekućine uz konstantnu nadoknadu 2,5-5% glukoze brzinom od 10 mg/kg/h (DI GIROLAMO i SELLERI, 2016.).
4. Potkožna primjena prednizolona u dozi od 0,2-2 mg/kg inhibira apsorpciju glukoze od strane perifernog tkiva i potiče glukoneogenezu. Pritom je važno uvijek početi s najnižom dozom te ukoliko se simptomi ne povuku, doza se postepeno povećava ili se može

primijeniti deksametazon natrij fosfat u dozi od 0,1 mg/kg intravenski (olakšava unos glukoze u stanicu).

5. Pri dugotrajnoj hipoglikemiji koristi se trajna infuzija deksametazona u dozi od 0,5-1 mg/kg tijekom 6 sati koja se po potrebi može ponoviti svakih 12-24 sata.

6. Ukoliko se neurološki simptomi u obliku napadaja nastave unatoč nadoknadi glukoze i primjeni glukokortikoida, potrebno je primijeniti antikonvulzijsko liječenje diazepamom (intravenski bolus) u dozi od 1-2 mg/kg ili trajnom infuzijom u dozi 0,5-1,5 mg/kg/h ili midazolamom (intravenski bolus) u dozi od 0,2-0,5 mg/kg do učinka ili trajnom infuzijom u dozi od 0,3 mg/kg/h. Diazepam i midazolam također se po potrebi mogu dati i rektalno u dozi od 0,5 mg/kg (POLLOCK, 2007.; CHEN, 2008; DI GIROLAMO i SELLERI, 2016.).

U slučaju da se napadaji ne mogu zaustaviti spomenutim lijekovima uvodi se fenobarbiton u dozi 4 mg/kg intravenski dvokratno s razmakom od 20 minuta, a potom na usta u dozi od 2 mg/kg svakih 12 sati do 6 tjedana, nakon čega se doza postupno smanjuje tijekom 2 tjedna (POLLOCK, 2007.; DI GIROLAMO i SELLERI, 2016.).

BENNET i sur. (2015.) navode da se u liječenje može uvesti i glukagon u trajnoj infuziji u dozi od 15 ng/kg/min.

Medikamentozno liječenje odnosi se na stanja izvan hipoglikemijskog kolapsa i predstavlja palijativni oblik liječenja, a cilj mu je smanjiti učestalost i težinu simptoma korekcijom hipoglikemije. Budući da simptomi inzulinoma s vremenom napreduju, često su potrebne korekcije doza lijekova kao i kombiniranje više lijekova.

Glukokortikoidi (prednizolon ili prednizon) su prvi korak u liječenju stabilnog pacijenta, a koriste se samostalno ili u kombinaciji s diazoksidom (u slučajevima gdje unatoč povećanju doze glukokortikoida izostaje povlačenje simptoma).

Glukokortikoidi koče unos glukoze u periferna tkiva te potiču glukoneogenezu i glikogenolizu (MELEO i PETERSON, 2014.). Preporučuje se niža početna doza lijeka s postepenim povećanjem, ovisno o kontroli simptoma. Doza od 0,2-2 mg/kg svakih 12 sati na usta (MILLER i sur., 2014.), odnosno 0,5-2 mg/kg svakih 12 sati na usta smatra se učinkovitom u blažim do srednje teškim slučajevima s time da je potreban oprez kod bubrenih pacijenata (PLUMB, 2011d.). Iako je većina pitomih vretica rezistentna na imunosupresijske učinke glukokortikoida, kod dugotrajne primjene moguće su nuspojave poput poliurije, polidipsije, usporenog rasta dlake te povećanja tjelesne mase (CHEN,

2008.). Shodno navedenom, preporučuje se kontrola glukoze u krvi 5-7 dana po uvođenju terapije glukokortikoidom (CHEN i CAMPBELL-WARD, 2013.), a po uspostavi normoglikemije, svakih 3 mjeseca (MILLER i sur., 2014.).

Diazoksid ili nediuretčki benzotiadiazid smanjuje lučenje inzulina, potiče glukoneogenezu i glikogenolizu, te koči stanično uzimanje glukoze. Moguće nuspojave su mučnina, povraćanje, proljev, anoreksija, pa se preporučuje davanje lijeka u hrani. Nadalje, moguće nuspojave su i hiperglikemija, supresija koštane srži, zadržavanje natrija (oprez u korištenju kod srčanih i bubrežnih bolesnika). S obzirom na to da se metabollira u jetri, treba biti na oprezu kod pacijenata s bolestima jetre. Diazoksid se koristi (u kombinaciji s glukokortikoidima) u dozi od 5-30 mg/kg na usta svakih 12 sati, također počevši od minimalne doze koja se prema potrebi postepeno povećava (PLUMB, 2011e.; MELEO i PETERSON, 2014.).

## 2.4.2. LIMFOM

Limfom je primarna novotvorina limfoidnog tkiva, karakterizirana proliferacijom limfoidnih stanica. Smatra se najčešćom novotvorinom hematopoetskog sustava u pitomih vretica, s incidencijom 10-15 % od ukupnog broja svih novotvorina u populacijama pitomih vretica s područja Europe i Amerike (MAYER i sur., 2014.). HUBER i sur. (2017.) su u svojem istraživanju uočili da je prevalencija multicentričnog limfoma u Hrvatskoj bila najveća uspoređujući je s ostalim novotvorinama. Bez obzira što je limfom česta bolest u pitomih vretica, na žalost, i dalje predstavlja dijagnostički izazov. U područjima veterinarske patologije i patofiziologije postoje još uvijek otvorena pitanja oko klasifikacije i mogućih uzroka limfoma u pitomih vretica (MAYER i sur., 2014.). U etiologiju su uključeni zarazni, genetski i okolišni čimbenici.

### 2.4.2.1. ETIOLOGIJA LIMFOMA

Proučavajući uzroke koji dovode do pojave različitih oblika limfoma u pitomih vretica sa sigurnošću se može zaključiti da za pojedine oblike postoji veza s uzročnicima infekcija. Naime, zabilježene su pojave izbijanja pravih epidemija u pitomih vretica na određenom usko ograničenom području s posljedičnom pojavom limfoma, neovisno o

dobi. Postojanje horizontalnog prijenosa potaknulo je razmišljanje da određeni oblici limfoma mogu biti posljedica retrovirusne infekcije (ERDMAN i sur., 1995.).

BATCHELDER i sur. (1996.) opisuju pojavu tri slučaja medijastinalnog limfoma u mladih jedinki iz iste populacije, kao i ERDMAN i sur. (1996.) koji opisuju populaciju pitomih vretica u zajedničkom suživotu u skupini u kojoj je više od pola populacije oboljelo od multicentričnog limfoma. Ovi su istraživači pretpostavili da kao najvjerojatnije objašnjenje u obzir dolaze virusi poput parvovirusa, virusa leukemije mačaka te retrovirusa. Ipak, virusna etiologija nije bila potvrđena u tim istraživanjima. Također, opisana je pojava limfoma i leukemije u jedinki istovremeno zaraženih parvovirusom i virusom leukemije mačaka, te je za virus leukemije mačaka predloženo da ga se svrsta u moguće uzroke limfoma pitomih vretica.

Kao mogući uzrok limfoma želuca u pitomih vretica opisana je gastrointestinalna infekcija s gram negativnom bakterijom *Helicobacter mustelae*, kod koje postoji sličnost s limfomom želučane sluznice (*eng. mucosa associated lymphoid tissue, MALT*) i s infekcijom *Helicobacter pylori* u ljudi, pri čemu je dokazano da kada uzročnik kolonizira sluznicu želuca istovremeno uzrokuje aktivaciju B-stanica i proliferaciju limfoidnih folikula. U kroničnim slučajevima limfoidni folikuli se mogu povećati i napredovati do MALT limfoma. Čini se da je navedena pojava MALT limfoma u ljudi djelomično potaknuta i genetskim te okolišnim čimbenicima uz istovremenu prisutnost infekcije. Kronična infekcija želučane sluznice u pitomih vretica s *H. mustelae* može uzrokovati upalu sluznice i razvoj limfoma niskog i visokog stupnja malignosti, slično kao što je opisano u ljudi s infekcijom *H. pylori*. Otkriće da se želučani limfom može razviti kod pitomih vretica zaraženih s *H. mustelae* izloženih drugim pitomim vreticama s limfomom sugerira da, kao i kod ljudi, pogodovni čimbenici poput retrovirusne infekcije također mogu pridonijeti razvoju ove novotvorine. Genom *H. mustelae* ispitan je i sekvencioniran kao patogen u nastanku čireva i novotvorina želuca, no specifični geni nisu identificirani (ERDMAN i sur, 1997.; HESS, 2005.; MAYER i sur., 2014.).

#### 2.4.2.2. OBLICI LIMFOMA

Povijesno, u literaturi su opisana dva različita, primarna oblika limfoma obzirom na dob jedinke i anatomsku lokalizaciju:

Juvenilni (limfoblastični) oblik, zahvaća pitome vretice mlađe od tri godine, a karakteriziran je akutnim, agresivnim početkom s multicentričnom distribucijom zbog čega brzo dovodi do smrti. Kod ovog oblika bolesti dolazi do infiltracije visceralnih organa velikim limfoblastima te do pojave limfocitoze.

Adultni (limfocitni) oblik, zahvaća populaciju pitomih vretica starijih od tri godine, a ima kronični tijek karakteriziran sporijim nastankom i sporijom progresijom simptoma. Ovaj oblik limfoma vrlo često prati povećanje perifernih limfnih čvorova koji sadrže populaciju malih zrelih limfocita, a mogu biti zahvaćeni i trbušni organi (ERDMAN i sur. 1992.; ERDMAN i sur. 1996.; COLEMAN i sur., 1998b.; MAYER i BURGESS, 2012.). Nova su istraživanja pokazala da se limfoblastični oblik limfoma javlja u pitomih vretica svih dobnih skupina, te da je nalaz periferne limfadenopatije i limfocitoze u krvi rijedak (AMMERSBACH i sur., 2008.; ONUMA i sur., 2008.).

#### 2.4.2.3. KLASIFIKACIJA LIMFOMA

Budući da je limfom vrlo kompleksna bolest, za ispravno postavljanje dijagnoze te odabir optimalne strategije liječenja nije dovoljan jednostavan sustav klasifikacije temeljen samo na dobi životinje i anatomske lokalizaciji. Svjetska zdravstvena organizacija objavila je 2002. godine revidiranu europsku američku klasifikaciju limfoma za domaće životinje preuzetu iz humane medicine (*eng.* Revised European American Lymphoma, REAL) s ciljem standardizacije u postavljanju dijagnoze, davanja pouzdane prognoze i odabira optimalnog načina liječenja. Prema navedenoj shemi, potpunu klasifikaciju limfoma predstavlja kombinacija sljedećih elemenata: *razred* (histološki), *stadij* (obzirom na širenje te opis anatomskeg mjesta pojavljivanja), *fenotipizacija* (diferencijacija između T ili B stanica) (MAYER i BURGESS, 2012.).



#### 2.4.2.4. KLINIČKI ZNAKOVI LIMFOMA

Klinički znakovi su nespecifični i razlikuju se u ovisnosti o zahvaćenom organu ili organskom sustavu. Raznolikost simptoma uključuje gubitak tjelesne mase, letargiju, otežano disanje, proljev, gubitak apetita, crvenilo kože s pojavom edema (najčešće na ekstremitetima). Također, bitno je naglasiti kako su mogući i asimptomatski slučajevi. Pri kliničkom pregledu se može palpirati povećana slezena i/ili jetra te povećani periferni i/ili abdominalni limfni čvorovi. Bitno je naglasiti da niti jedan klinički znak nije patognomoničan te su potrebni daljnji dijagnostički postupci pri čemu baš ta raznolikost i nespecifičnost simptoma može otežati i usporiti postavljanje dijagnoze (SWISHER i LENNOX, 2017.; WILLIAMS i WYRE, 2021.).

#### 2.4.2.5. DIJAGNOSTIKA LIMFOMA

##### 2.4.2.5.1. CITOLOŠKA I PATOHISTOLOŠKA PRETRAGA

Potvrda dijagnoze limfoma moguća je jedino putem citološke i/ili patohistološke pretrage promijenjenih organa i/ili povećanih limfnih čvorova te koštane srži. U tu svrhu dijagnostika se provodi uzimanjem uzoraka aspiracijom tankom iglom (*eng.* fine needle aspiration, FNA) ili biopsijom zahvaćenog organa, limfnog čvora i/ili punkcijom koštane srži. Svi navedeni postupci provode se jednako kao u pasa i mačaka (GRINDEM i sur., 2008.; MESSICK, 2008.).

##### 2.4.2.5.2. ANALIZA KRVI

Najčešće evidentiran abnormalni pokazatelj u krvnoj slici je neregenerativna anemija različitog stupnja. Ostali promijenjeni pokazatelji su neutropenija, limfocitoza i trombocitopenija. Prisustvo promijenjenih biokemijskih pokazatelja ovisi o zahvaćenim organima ili organskom sustavu. Tako se kod T staničnog limfoma može u krvi detektirati hiperproteinemija i hiperglobulinemija, a ukoliko je zahvaćeno tanko crijevo često je

prisutna hipoalbuminemija. Hiperkalcijemija se javlja vrlo rijetko (AMMERSBACH i sur., 2008.).

#### 2.4.2.6. LIJEČENJE

U većini slučajeva limfom se smatra sistemskom bolešću u čijem liječenju se koriste kemoterapijski protokoli, osim u iznimnim slučajevima, kod limfoma koji su lokalizirani (poput kožnih) gdje kirurško uklanjanje predstavlja osnovu terapije (SWISHER i LENNOX, 2017.). Pitome vretice s limfomom u probavnom sustavu, jetri ili pak u solitarnom limfnom čvoru, slabo su reagirale na kemoterapijsko liječenje (WILLIAMS i WYRE, 2021.). U liječenju limfoma kod ljudi, pasa i mačaka postoje različiti kemoterapijski protokoli i različiti kemoterapeutici koji se mogu koristiti i u pitomih vretica, ali ne postoje studije koje bi pokazale njihovu učinkovitost. Cilj liječenja je usmjeren na poboljšanje kvalitete života i ublažavanje simptoma. Kao i u pasa i mačaka, tako i u pitomih vretica, mogu se upotrebljavati CHOP (*eng.* Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin, Oncovin, Prednison) protokoli kemoterapije kao i njihove kombinacije, posebno u pitomih vretica oboljelih od limfoma srednjeg do visokog stupnja malignosti. Za razliku od CHOP protokola, za liječenje limfoma malih stanica ili indolentnog limfoma, može se koristiti protokol sličan onom u mačaka u čijem se liječenju koriste kemoterapeutici klorambucil i prednizolon. Za primjenu kemoterapeutika potrebna je sigurna i ponavljajuća intravenska primjena, što u pitomih vretica predstavlja izazov zbog veličine jedinice i tankih krvnih žila kao i zbog moguće potrebe za opetovanim sedacijama potrebnim za postavljanje intravenskog katetera. Shodno navedenom, u pitomih vretica se često rabe protokoli pri kojima se lijekovi daju na usta ili potkožno. Ovakvi protokoli nisu prošli stroga ispitivanja, ali daju anegdotalnu učinkovitost u produljenju života. Palijativno liječenje koristi se u ublažavanju simptoma bolesti, u neoperabilnim, diseminiranim i/ili recidivirajućim slučajevima. U palijativnom liječenju koriste se (samostalno ili kombinirano) prednizolon (na usta), klorambucil (na usta) i L-asparaginaza (potkožno) (SWISHER i LENNOX, 2017.; WILLIAMS i WYRE, 2021.).

### 2.4.3. UPALA PLUĆA

Upala pluća u pitomih vretica nije česta bolest, ali u težim slučajevima, ukoliko se liječenje ne započne na vrijeme, može imati smrtni ishod. Kao i u drugih domaćih životinja može biti uzrokovana različitim uzročnicima poput virusa, bakterija i gljivica (KENDRICK, 2000.; PERPIÑÁN, 2021.).

#### 2.4.3.1. ETIOLOGIJA UPALE PLUĆA

Bakterijska upala pluća može se razviti posljedično unosu uzročnika inhalacijom, aspiracijom i/ili hematogenim širenjem, a težina bolesti ovisi o uzročniku, njegovoj brojnosti i brzini razmnožavanja pri čemu jedinke sniženog imuniteta imaju veću predispoziciju za obolijevanje. Primarni ili sekundarni uzročnici koji uzrokuju bakterijsku upalu pluća su *Streptococcus zooepidemicus* i ostale vrste streptokoka, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas luteola*, *Bordetella bronchiseptica*, *Listeria monocytogenes* te različite vrste mikobakterija (RICHARDSON i PERPIÑÁN, 2017.). Infekcija uzročnikom *P. luteola* povezana je s razvojem gnojne upale poplućnice, povećanjem limfnih čvorova u grudnom košu te razvojem bijelih čvorića u tkivu pluća (MARTÍNEZ i sur., 2012.). Rijetko se upala pluća može javiti kao dio sistemske infekcije, odnosno kao posljedica infekcije parvovirusom ili koronavirusom, ili pak uslijed aspiracije stranog materijala (aspiracijska upala pluća). Virusna upala pluća često može biti uzrokovana i virusom štenećaka ili se razviti kao posljedica influence (KENDRICK, 2000.; UNE i sur., 2000.; GARNER i sur., 2008.). Plućne mikoze su vrlo rijetke jer većina pitomih vretica živi u zatvorenim prostorima pa nisu često izložene sporama. Međutim, jedinke koje su liječene kortikosteroidima zbog inzulinoma ili limfoma mogu biti podložnije razvoju plućnih mikoza. Najčešći uzročnici u ovom slučaju su *Pneumocystis carinii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* i *Cryptococcus bacillisporus* (PERPIÑÁN, 2021.). Endogena lipidna upala pluća smatra se idiopatskom bolešću koja se najčešće dijagnosticira pri obdukciji, a rijetko samostalno uzrokuje respiratorne simptome i uginuće. Trenutno se smatra da je njezina pojava

sekundarna, posljedično prisustvu drugih primarnih uzročnika poput koronavirusa. Karakterizirana je pjenastim nakupljanjem makrofaga u parenhimu pluća (PERPIÑÁN i RAMIS, 2011.). U svom radu KIUPEL i sur. (2012.) opisali su pojavu mikoplazmatske upale pluća koja se pojavila u mladim pitomih vretica u dobi od šest do osam tjedana s visokim morbiditetom (95%), ali uz nisku stopu smrtnosti.

#### 2.4.3.2. KLINIČKA SLIKA UPALE PLUĆA

U početku bolesti klinički su znakovi nespecifični (letargija, mršavljenje, vrućica), ali s napredovanjem bolesti dolazi do pojave i progresije simptoma od strane dišnog sustava (otežano, ubrzano i plitko disanje, kašalj, pojačan respiratorni napor, iscjedak iz nosa, cijanoza vidljivih sluznica) i mogućeg uginuća (RICHARDSON i PERPIÑÁN, 2017.; PERPIÑÁN, 2021.). Mikoplazmatska upala pluća karakteristična je po simptomima kroničnog, neproduktivnog kašlja, iskašljavanja krvi, kihanja, otežanog disanja i konjunktivitisa, dok su kod gljivične upale pluća karakteristični slijedeći simptomi: jednostran ili obostran, serozan do gnojni iscjedak iz nosa (koji vodi u kronični rinitis), kašalj te otežano i plitko disanje (KIUPEL i sur., 2012.; RICHARDSON i PERPIÑÁN, 2017.).

#### 2.4.3.3. DIJAGNOSTIKA UPALE PLUĆA

Dijagnostika se temelji na karakterističnim simptomima od strane dišnog sustava, tipičnom auskultacijskom nalazu pri pregledu prsnog koša i slikovnoj dijagnostici (rendgen). Na rendgenogramima su obično vidljive promjene čija se lokalizacija i izgled mogu dobro opisati, s mogućim prisustvom izljeva i/ili povećanja limfnih čvorova u prsnom košu. Nadalje, u dijagnostici ove bolesti može se provesti uzimanje uzoraka iz dušnika metodom bronho-alveolarne lavaže kao i u ostalih vrsta domaćih životinja. Dobiveni se uzorci analiziraju citološkom pretragom koja će potvrditi (ili isključiti) prisustvo upalnog procesa uz istovremenu izolaciju uzročnika (mikrobiološka pretraga) nužnu za provedbu ciljanog liječenja (HAWKINS i sur., 1990.; CREEVY, 2009.; CAREY, 2017.; PERPIÑÁN, 2021.).

#### 2.4.3.4. LIJEČENJE UPALE PLUĆA

Pristup liječenju upale pluća ovisi o kliničkom stanju pacijenta, pri čemu je u težim slučajevima obavezno potrebno i potporno liječenje u obliku nadoknade tekućine infuzijom, liječenje kisikom kod hipoksije posljedično smanjenju respiratorne površine te pomoć pri hranjenju. Naravno, uvijek se, ovisno o izoliranom uzročniku, provodi i specifično antimikrobno liječenje kojem najčešće prethodi empirijsko (do rezultata izolacije uzročnika te ispitivanja osjetljivosti na pojedine lijekove) koje se po potrebi prilagođava. U teškim slučajevima, empirijsko liječenje uključuje parenteralnu primjenu antimikrobnih lijekova s učinkovitošću prema gram pozitivnim, gram negativnim, aerobnim i anaerobnim bakterijama (tzv. terapija sva četiri kvadranta). U blažim slučajevima bolesti, empirijsko liječenje podrazumijeva primjenu lijekova na usta, bilo kombinacijom antimikrobnih lijekova ili monoterapijom. U kombiniranoj antimikrobnoj terapiji najčešće se koriste amoksicilin klavulanska kiselina i fluorokinoloni, dok se u monoterapiji najčešće koriste amoksicilin klavulanska kiselina ili cefalosporini ili trimetoprim sulfa preparati. Od fluorokinolona se najčešće koriste enrofloksacin ili marbofloksacin. Trajanje liječenja antimikrobnim lijekovima ovisi o stanju pacijenta, a načelno se uz svakodnevne dnevne kontrole kliničkog stanja i trenda laboratorijskih nalaza, provodi kompletna evaluacija zdravstvenog stanja (sa slikovnom dijagnostikom) 10-14 dana od početka liječenja kako bi se donijela odluka o završetku ili nastavku antimikrobne terapije (COHN, 2017.; PERPIÑÁN, 2021.).

#### 2.4.4. BOLESTI JETRE

Bolesti jetre su česte u pitomih vretica ali zbog subkliničkog tijeka bolesti bivaju dijagnosticirane relativno kasno tj. u uznapredovaloj fazi. Najčešće se javljaju u srednjoj do starijoj dobi (BURGESS, 2007.; HUYNH i LALOI, 2013.).

#### 2.4.4.1. ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA

Jetra je relativno velik organ obzirom na tjelesnu masu pitomih vretica. Anatomija i fiziologija bilijarnog sustava slične su kao i u drugih sisavaca. Jetra se sastoji od šest režnjeva: lijevi lateralni, lijevi medijalni, četvrtasti, repasti, desni medijalni i desni lateralni.

Papilarni dio repastog režnja i desni lateralni režanj čine fisuru za *v. portae* i žučni kanal. Spomenuta fisura sadrži jetrenu arteriju, granu celijačne arterije te portalnu venu koja dovodi krv iz želuca, crijeva, žučnih kanala, gušterače i slezene. Uz dorzomedijalni dio repastog režnja duboko je usađena *v. cava caudalis* koja se nastavlja kranijalno. Žučni mjehur je kruškolikog oblika (kao i u ostalih sisavaca), a nalazi se u jami koju tvore četvrtasti režanj s lijeve strane i desni medijalni režanj. Vrat žučnog mjehura je uzak te se nastavlja kao cistični kanal koji se spaja s tri jetrena kanala (desni, središnji i lijevi) u jedinstveni žučni kanal koji se na velikoj papili duodenuma zajedno s kanalom gušterače otvara u lumen dvanaesnika. Žuč sudjeluje u probavi masti te izlučuje bilirubin, ima baktericidno djelovanje te pomaže u puferiranju želučane kiseline. Kako je jetra ključni organ u mnogim metaboličkim procesima te sudjeluje u detoksikaciji i imunoregulaciji, krvotokom je povezana s većinom organa trbušne šupljine, a obzirom na njezinu ukupnu metaboličku aktivnost i stupanj prokrvljenosti svaka sistemska bolest može imati potencijalne štetne učinke na njezinu funkciju (HUYNH i LALOI, 2013.; EVANS i QUOC AN, 2014.).

#### 2.4.4.2. NAJČEŠĆE BOLESTI JETRE

Primarne hepatopatije rijetke su u pitomih vretica, odnosno promjene koje se javljaju u jetri najčešće su posljedica napredovanja bolesti drugih organa ili organskih sustava. Iako rijetko, od primarnih bolesti najčešće se javlja masna jetra, dok je steroidna hepatopatija vrlo rijetka pojava, čak i u slučaju dugotrajne primjene visokih doza kortikosteroida (HOEFER, 2021.). U čestu patologiju jetre ubrajaju se hepatitis (upalni, zarazni ili toksični), vakuolarna hepatopatija (kao posljedica endokrinološke bolesti nadbubrežne žlijezde ili kao posljedica kortikosteroidnog liječenja) i masna jetra (BURGESS, 2007.; HUYNH i LALOI, 2013.). Kronični limfocitno-plazmacitni portalni

hepatitis obično je subkliničkog tijeka, a njegova prevalencija u biopsatima jetre čest je histološki nalaz. Limfocitno-plazmacitni hepatitis povezan je s bolestima probavnog sustava, a direktni uzrok mu je nepoznat (HOEFER, 2021.). GARCÍA i sur. (2002.) su u svojem istraživanju jetrenih bolesti ukazali na moguću zaraznu etiologiju proučavajući grupu od 34 genetski različite pitome vretice u zajedničkoj koloniji tijekom razdoblja od sedam godina. Unutar grupe, osam pitomih vretica u dobi od pet do osam godina imalo je kronični kolangiohepatitis zbog stanične proliferacije, hiperplazije ili novotvorine. U uzorcima uzetim od tri pitome vretice dokazane su argirofilne bakterije, pri čemu su dvije pitome vretice imale karcinom. U jedne pitome vretice lančanom reakcijom polimeraze (*eng.* Polymerase Chain Reaction, PCR) iz fekalnih bakterija dokazana je 98% i 97% sličnost s *Helicobacter cholecystus* i *Helicobacter sp.* sojevima. Istraživanje je ukazalo na moguću značajnu ulogu vrsta iz roda *Helicobacter* (ali i drugih bakterija) za pojavu bolesti jetre poput hepatitisa i novotvorina, no potrebna su daljnja istraživanja za razumijevanje uloge ovih uzročnika. Također, otkriven je novi virus hepatitisa E (*eng.* Hepatitis E Virus, HEV) u pitomih vretica u Nizozemskoj i Japanu (uvezene iz SAD-a), pri čemu su pitome vretice iz Japana pokazivale trajnu subkliničku infekciju ili akutni hepatitis (RAJ i sur. 2012.; LI i sur. 2016.; HOEFER, 2021.). Iako je poznato da HEV uzrokuje akutni hepatitis u ljudi te da ima zoonotski potencijal, do danas nije dokazano da je pojava ove bolesti u ljudi posljedica izloženosti zaraženim pitomim vreticama (MENG, 2010.; HOEFER, 2021.). FOX i sur. (1994.) su histološki dijagnosticirali jetrenu toksikozu bakrom u dvije mlade pitome vretice koje su bile u užem srodstvu te je postavljena sumnja na genetski uzrokovanu predispoziciju toksikoze bakrom. Naime, autori su dokazali da su obje pitome vretice imale istu fenotipsku boju dlake, a nisu bili identificirani izvori bakra u okolini. Zahvaljujući svojoj centralnoj poziciji jetra je organ u kojem se često javljaju metastaze novotvorina (limfom, karcinom kore nadbubrežne žlijezde, inzulinom, hemangiosarkom), iako se javljaju i primarne novotvorine (limfom, adenokarcinom, hepatobilijarni cistadenom, bilijarni adenokarcinom, hepatocelularni karcinom, hepatom, te znatno rjeđe i hemangiosarkom) (DARBY i NTAVLOUROU, 2006.; HOEFER, 2021.; WILLIAMS i WYRE, 2021.). Bilijarni cistadenomi su česte i dobroćudne novotvorine koje svojim rastom razmiču i komprimiraju okolne anatomske strukture pa uslijed rasta, zbog veličine koju dosegnu, mogu postati invazivni (HUYNH i LALOI, 2013.). HALL i KETZ-RILEY (2011.) su evidentirali slučaj kolestaze i

kolelitijaze u jedne gonadektomirane ženke pitome vretice kod koje su utvrdili visoke aktivnosti jetrenih enzima ALT-a, alkalne fosfataze (AP) i povišenu koncentraciju bilirubina tijekom rutinskog pregleda prije anestezije. Pritom pitoma vretica nije pokazivala kliničke simptome bolesti jetre ni žučnog mjehura. Ultrazvučnim nalazom je evidentirano proširenje žučnog kanala bez ultrazvučno vidljive opstrukcije. Tijekom dijagnostičke laparotomije pronađena je velika količina sedimenta u žučnom mjehuru koji je remetio fiziološku prohodnost žučnog kanala. Nakon operacijskog zahvata, aktivnosti povišenih jetrenih enzima su se vratile unutar fizioloških vrijednosti u razdoblju od pet dana. Rezultati biopsije i bakteriološke pretrage kulture nisu dali odgovor na pitanje što je bio uzrok opstrukcije. Kolestaza se u pitomih vretica općenito javlja rijetko, a najčešće je povezana s novotvorinama ili parazitizacijom. HAUPTMAN i sur. (2011.) su opisali ekstrahepatičnu bilijarnu opstrukciju u dvije pitome vretice koje su pokazivale simptome letargije, kaheksije, dehidracije, žutice i abdominalne bolnosti. Laboratorijski nalazi su pokazali porast aktivnosti jetrenih enzima (ALT, AST, AP) i koncentracije bilirubina te bilirubinuriju. Ultrazvučnim pregledom abdomena uočeno je zadebljanje stjenke žučnog mjehura i žučnog kanala. Tijekom dijagnostičke laparotomije pronađeni su želatinozni čepovi u žučnom kanalu koji su uzrokovali intraluminalnu opstrukciju. Njihovom daljnjom analizom utvrdio se proteinski sastav, a u materijalu nije bilo bakterija. Histopatološkim pregledom jetre utvrđeno je da se radi o difuznom steatitisu i nespecifičnom kolangiohepatitisu.

#### 2.4.4.3. KLINIČKI ZNAKOVI BOLESTI JETRE

Klinički znakovi bolesti jetre u pitomih vretica (ako se pojave) nespecifičnog su karaktera i uključuju anoreksiju, mršavljenje, povišenu tjelesnu temperaturu te probavne simptome. Jedino je pojava žutice simptom koji specifično ukazuje na zahvaćenost jetre. Žutica u ovih životinja nije često vidljiv simptom, s obzirom na mogućnost brzog izlučivanja bilirubina putem bubrega, a javlja se kod ciroze jetre, opstrukcije žučnih kanala ili toksikoze bakrom. Pojava akutne bolnosti abdomena javlja se u slučajevima rupture žučne vrećice ili ekstrahepatičke opstrukcije žučnog kanala. Izljev u abdomen, osobito hemoragični, obično se javlja kao posljedica novotvorina jetre (HUYNH i sur., 2014.).



#### 2.4.4.4. DIJAGNOSTIKA BOLESTI JETRE

##### 2.4.4.4.1. ANALIZA KRVI

Rezultati biokemijske analize krvi ukazuju na stupanj oštećenja parenhima jetre i bilijarnog sustava. Porast aktivnosti ALT-a i AST-a prisutan je u jačem stupnju pri stazi žuči dok je kod nekroze jetre porast aktivnosti manje izraženo. Aktivnost AP-a je povišena u serumu u slučajevima staze žuči, opstrukcije žučovoda i masne jetre. Kod ciroze jetre, ekstrahepatičke opstrukcije žučovoda i kolangiohepatitisa gama glutamil transferaza (GGT) je puno osjetljiviji enzim u procjeni navedenih stanja. Povišena koncentracija bilirubina u serumu odgovor je na promjene u funkciji stanica jetre i bilijarnog sustava. Snižena koncentracija albumina također može biti indikator teškog oštećenja jetre. Ostali krvni pokazatelji koji mogu biti promijenjeni uslijed oštećenja jetrene funkcije su povišene koncentracije žučnih kiselina i kolesterola u slučaju žučnih kamenaca (HUYNH i LALOI, 2013.). Međutim, vrlo često pitome vretice s probavnim poremećajima, mogu imati promjene u jetrenim pokazateljima kao rezultat problema u probavnom sustavu, a ne posljedično primarnoj patologiji jetre. Zato je za potvrdu da su jetrene bolesti primarni uzrok porasta vrijednosti jetrenih pokazatelja potrebno imati porast njihove koncentracije ili aktivnosti u krvi prisutan kroz dulji vremenski period (HOEFER, 2021.). Na prisustvo upalnih bolesti jetre u hematološkim nalazima najčešće ukazuje leukocitoza (HUYNH i LALOI, 2013.).

##### 2.4.4.4.2. ULTRAZVUČNA PRETRAGA JETRE

Ultrazvučna pretraga jetre omogućava vizualizaciju parenhima jetre, žučnog mjehura i žučnih kanala te pruža mogućnost procjene veličine (jetra može biti povećana ili smanjena). Ultrazvučnim pregledom promatra se ehogenost parenhima jetre te njegove abnormalnosti koje se mogu kretati od difuzne hiperehoičnosti ili hipoehoičnosti (i njihovih kombinacija) do uočavanja pojedinih lezija poput cističnih promjena, apscesa ili novotvorina. Nadalje, može se vizualizirati žučni mjehur pri čemu se promatra njegova proširenost i punjenost te debljina stijenke, izgled sadržaja u žučnoj vrećici, kao i da li je proširen cistični kanal. Ultrazvučna pretraga je također korisna u otkrivanju mogućih

tvorbi (izvan jetre) koje mogu stvarati ekstraluminalnu kompresiju na žučni kanal. Također, u prisutnosti kardiomiopatija kao posljedice desnostranog zatajenja srca, jetra je obično ultrazvučno povećana i difuzno hipoehoična što ukazuje na njezinu punokrvnost (HUYNH i LALOI, 2013.). U ostale dijagnostičke postupke pripadaju dijagnostička laparotomija i biopsija jetre s patohistološkom analizom uzorka (HOEFER, 2021.).

#### 2.4.4.5. LIJEČENJE BOLESTI JETRE

Specifično liječenje je usmjereno na uzrok bolesti koja je dovela do promjena u jetrenom parenhimu ili bilijarnom sustavu jetre. Kod opstrukcije žučnog mjehura se provodi kirurškim uklanjanjem opstrukcije uz potpuno liječenje. Kod hepatičke lipidoze i hepatitisa potrebno je liječiti osnovnu bolest, uz primjenu antibiotika širokog spektra kako bi se inhibirao prekomjerni rast bakterija iz probavnog sustava. Najčešća kombinacija antibiotika koja se primjenjuje je enrofloksacin u dozi od 5 mg/kg na usta svakih 12 sati uz amoksicilin u dozi od 10 mg/kg na usta svakih 12 sati. Ako se radi o hepatitisu uzrokovanom bakterijama iz roda *Helicobacter*, koristi se amoksicilin u dozi od 20 mg/kg na usta svakih 12 sati u kombinaciji s metronidazolom 20 mg/kg na usta svakih 12 sati. Kako bi se smanjio bilijarni zastoj može se koristiti ursodeoksikolna kiselina u dozi od 15 mg/kg na usta jednom dnevno. U slučaju novotvorina koje nisu diseminirane već su prisutne u obliku solitarnih masa indicirano je primijeniti kirurški pristup. Potporna terapija se sastoji od osiguravanja unosa dovoljne količine pravilno izbalansirane hrane, nadoknade tekućine, nadoknade vitamina B kompleksa te silimarina. Za redukciju želučane sekrecije i sprječavanje nastanka čireva na želucu upotrebljavaju se antagonisti H<sub>2</sub> receptora, uz analgeziju po potrebi (PERPIÑÁN i JOHNSON-DELANEY, 2017.; HOEFER, 2021.).

#### 2.4.5. BOLESTI BUBREGA

Bubrežna oboljenja nisu rijetka pojava u pitomih vretica, uzrokuju ih razni procesi poput degenerativnih, infekcijskih (bakterije, virusi), metaboličkih, nutritivnih i toksičnih, a mogu se razviti i posljedično prisustvu novotvorina (FISHER, 2006.).

#### 2.4.5.1. ETIOLOGIJA

Različiti stupnjevi kroničnog intersticijskog nefritisa u starijih pitomih vretice najčešće se otkriju tek pri obdukciji. Kronično zatajenje bubrega manifestira se kao i kod pasa i mačaka sa sličnim simptomima i prognozom (FOX i BELL, 2014.; DI GIROLAMO i HUYNH, 2021.). Cistična bolest bubrega također je čest slučajni ultrazvučni ili obdukcijski nalaz (FOX i BELL, 2014.). U svojem istraživanju JACKSON i sur. (2008.) utvrdili su bubrežne ciste kod 69% pitomih vretica i primarnu cističnu bolest (policistična ili glomerulocistična bubrežna bolest) u 26%. Sekundarne policistične lezije utvrđene su u 20% dok su u 22% utvrđene izolirane tubularne ciste kao slučajni nalaz pri obdukciji.

Hidronefroza bubrega se povremeno javlja te je najčešće uzrokovana slučajnim podvezivanjem uretera tijekom gonadektomije u ženki. Palpacijski nalaz kod hidronefroze je povećanje zahvaćenog bubrega pri čemu je vrlo bitno isključiti istovremenu bakterijsku infekciju mokraćnog sustava. Vrlo rijetko se hidronefroza može javiti i kao posljedica drugih uzroka opstrukcije uretera (FISHER, 2006.; FOX i BELL, 2014.). Dijagnoza hidronefroze se lako postavlja ultrazvučno, no utvrđivanje uzroka hidronefroze može biti dijagnostički izazov (KIŠ i sur., 2020.).

Zatajenje bubrega može se javiti kao posljedica uznapredovalog intersticijskog nefritisa, pijelonefritisa, glomerulonefritisa i glomerulonefropatije posredovane odlaganjem imunoloških kompleksa (npr. parvovirusna infekcija). Akutno zatajenje bubrega može se pojaviti u različitim okolnostima poput postoperacijskog zatajenja bubrega uzrokovanog jakim hipotenzijom za vrijeme anestezije. Također, različita stanja opstrukcije poput stenoze uretera, povećane prostate i urolitijaze mogu dovesti do akutnog zatajenja bubrega. Nadalje, različite zarazne bolesti, izloženost toksinima i otrovima mogu također dovesti do akutnog poremećaja bubrežne funkcije. Rizik izloženost otrovima, kemikalijama i lijekovima je općenito veći (zbog velike znatiželje pitomih vretica, a istovremeno iznimno malog organizma) pri čemu je dovoljna vrlo mala količina škodljive tvari (npr. antifriz, ibuprofen, acetaminofen) da bi se postigla toksična doza (FISHER, 2006.; DUNAYER, 2008.; DI GIROLAMO i HUYNH, 2021.). U svom istraživanju NWAOKORIE i sur. (2011.) su utvrdili da su u pitomih vretica struviti dominantni tip mokraćnih kamenaca s prevalencijom od 66% te da prehrana igra važnu ulogu u

prevenciji i kontroli bolesti. Sljedeći po učestalosti su cistinskih kamenci s prevalencijom od 16%, ali nije provedena analiza utjecaja genetskih čimbenika kao što je to učinjeno u pasa i ljudi (NWAOKORIE i sur., 2013.).

Od novotvorina, najčešće se javlja karcinom prijelaznih stanica (*eng.* transitional cell carcinoma, TCC) koji, kao primarna novotvorina bubrega, obično nastaje u bubrežnoj zdjelici što za posljedicu može rezultirati hidronefrozom uslijed opstrukcije ili pak stanice novotvorine mogu potpuno zamijeniti normalno tkivo bubrega. Od ostalih su novotvorina zabilježeni karcinomi i adenomi, spororastuće, najčešće jednostrane novotvorine s niskim metastatskim potencijalom te limfomi (BELL i MOELLER, 1990.; LI i sur. 1998.; FISHER, 2006.).

#### 2.4.5.2. KLINIČKA SLIKA

Klinički znakovi zatajenja bubrega mogu biti vrlo nespecifični (anoreksija, slabost, mršavljenje, ataksija) ali mogu se javiti i nešto specifičniji klinički znakovi poput melene i povraćanja posljedično nastanka čireva. Kronična bubrežna bolest može rezultirati nefrotskim sindromom u kojem proteinurija i hipoalbuminemija dovode do pojave perifernih edema i/ili ascitesa.

Poliurija i polidipsija su simptomi najčešće povezani s kroničnom bubrežnom bolešću, dok oligurija ili anurija obično karakteriziraju akutno zatajenje bubrega (DI GIROLAMO i HUYNH, 2021.). Naglo proširenje obujma abdomena najčešće je zamijećeni klinički znak koji se viđa kod hidronefroze, dok se u uznapredovalim slučajevima kroničnog intersticijskog nefritisa mogu javiti sindrom poliurije/polidipsije te mršavljenje (FOX i BELL, 2014.).

#### 2.4.5.3. DIJAGNOSTIKA BOLESTI BUBREGA

##### 2.4.5.3.1. ANALIZA KRVI

Promjene u serumu obično uključuju porast koncentracije ureje i kreatinina, a mogu biti prisutne i hiperfosfatemija, hiperkalijemija ili hipokalijemija. Azotemiju treba tumačiti vrlo pažljivo, jer npr. čirevi u želucu i prehrana temeljena na mesu mogu povisiti

razinu ureje u krvi. Porast koncentracije kreatinina obično je umjeren. Simetrični dimetilarginin (*eng.* symmetric dimethylarginine, SDMA), marker bubrežne funkcije kod malih životinja mogao bi biti koristan alat u ranoj dijagnostici bubrežnih bolesti pitomih vretica, ali je potreban veći broj studija (DI GIROLAMO i HUYNH, 2021.). Kod kroničnog zatajenja bubrega mogu se javiti mikrocitna, hipokromna i neregenerativna anemija, hiperfosfatemija, hipokalcemija i metabolička acidoza (ANTINOFF, 1998.; ORCUTT, 2003.).

#### 2.4.5.3.2. ANALIZA URINA

Za sada su objavljene samo djelomične referentne vrijednosti i to za mlade zdrave pitome vretice (ESHAR i sur., 2012.). Referentne vrijednosti omjera proteina/kreatinina u urinu nisu utvrđene (DI GIROLAMO i HUYNH, 2021.). Blaga proteinurija se može uočiti kao fiziološka pojava. Smanjena specifična težina urina može ukazivati na nemogućnost bubrega da koncentrira urin. Promjene u analizi urina mogu uključivati znakove izostenurije, povećan broj leukocita ili eritrocita, prisutnost bakterija, kristala, višak proteina ili prisutnost neoplastičnih stanica. U pitomih vretica s nalazom upalnog sedimenta urina indicirano je provesti cistocentezu te bakteriološku pretragu urina i ispitivanje osjetljivosti (ANTINOFF, 1998.; ORCUTT, 2003.; DI GIROLAMO i HUYNH, 2021.).

#### 2.4.5.3.3. ULTRAZVUČNA PRETRAGA

Budući da je prisutnost istodobno prisutnih različitih bolesti česta u pitomih vretica, ultrazvučna pretraga je postala jedan od najvrjednijih dijagnostičkih alata u procjeni mokraćnog sustava (arhitekture bubrega, mjehura, prostate, ali i svih drugih trbušnih organa). Na temelju analize krvi i urina postavlja se sumnja na bubrežnu bolest čiji se uzrok potom utvrđuje ultrazvučnim pregledom. Gubitak razlike između kore i srži, žarišne i multifokalne promjene u parenhimu, proširenje bubrežne zdjelice, prisutnost cista i hidronefroze su ultrazvučne abnormalnosti koje se mogu otkriti u pitomih vretica s nefropatijama. U konačnici, kronična bubrežna bolest u nekih jedinki može dovesti do bubrežne atrofije. Nadalje, nakon ultrazvučne dijagnostike se prema potrebi provodi

dodatna dijagnostika u vidu kontrastne pretrage mokraćnog sustava, uzimanja aspirata promjena uočenih tijekom ultrazvučne pretrage te biopsata (ANTINOFF, 1998.; DI GIROLAMO i HUYNH, 2021.).

#### 2.4.5.4. LIJEČENJE

Iako bi liječenje zatajenja bubrega trebalo biti usmjereno na osnovni uzrok, potporno liječenje je također nužno u vidu terapije tekućinama, unosa vitamina i željeza, suplementacije omega-3 masnih kiselina i potpore bubrežnom hranom sa smanjenim udjelom fosfora. Dodatno liječenje uključuje primjenu lijekova koji vežu fosfor u probavnom sustavu, antioksidansa, antihipertenzivnih lijekova (ACE inhibitori), eritropoetina (u slučaju anemije), te antibiotika (na osnovi nalaza bakteriološke kulture i osjetljivosti) (DI GIROLAMO i HUYNH, 2021.). Eritropoetin u obliku epoetina alfa daje se u dozi od 50-150 IJ/kg potkožno svakih 48-72 sata dok se ne postigne ciljni hematokrit, a zatim se učestalost davanja smanjuje na svakih 7 dana tijekom 4 tjedna te se nadalje prilagođava kontrolnim vrijednostima hematokrita (MEREDITH, 2015.).

#### 2.4.6. BOLESTI SRCA

Kardiovaskularne bolesti su vrlo česte bolesti u pitomih vretica, a javljaju se u dobi od treće godine s jednakom učestalošću u mužjaka i ženki. U najzastupljenije bolesti srca ubrajaju se dilatativna kardiomiopatija, endokarditis, aritmije, novotvorine, infekcija srčanim crvom i stečene bolesti srčanih zalistaka (LEWINGTON, 2007c.; WAGNER, 2014.).

##### 2.4.6.1. ETIOLOGIJA BOLESTI SRCA

Od svih bolesti srca, najčešće se u pitomih vretica javljaju kardiomiopatije, bolesti koje primarno zahvaćaju srčani mišić. Kardiomiopatije su nepoznatog uzroka, ali se smatra da genetska predispozicija može imati ulogu u razvoju ovih bolesti. U ljudi se smatra da većina slučajeva hipertrofične kardiomiopatije kao i 40% slučajeva dilatativne kardiomiopatije ima genetsku osnovu (LEWINGTON, 2007c.; WAGNER, 2009.).

Određene pasmine pasa poput dobermana i boksera imaju genetsku predispoziciju za razvoj dilatacijske kardiomiopatije (*eng.* Dilative Cardiomyopathy, DCM) (DUTTON i LÓPEZ-ALVAREZ, 2018.), a genetska mutacija je također utvrđena i kod hipertrofične kardiomiopatije (*eng.* Hypertrophic Cardiomyopathy, HCM) u mačaka pasmina Maine Coon i Regdoll (KITTLESON i sur., 2015.). Smatra se da bi idiopatska kardiomiopatija mogla imati sličnu genetsku povezanost i kod pitomih vretica (WAGNER, 2009.). Kardiomiopatije vrlo često rezultiraju kongestivnim zatajenjem srca. Među njima je u pitomih vretica najčešća DCM koja čini 80% svih srčanih oboljenja (WAGNER, 2014.). Kod DCM-a dolazi do volumnog opterećenja jer radi slabosti srčanog mišića, zbog njegove smanjene kontraktilnosti, nije moguće fiziološko sistoličko pražnjenje zahvaćenog lijevog ventrikula. Zbog posljedičnog proširenja lijeve srčane komore dolazi do funkcionalnih promjena u radu srca (smanjeno frakcijsko skraćivanje, povećanje krajnjeg sistoličkog i dijastoličkog volumena, smanjena debljina stijenke predkomora i komora srca i povećanje čitavog srca). U konačnici dolazi do remodeliranja srca koje rezultira kongestivnim zatajenjem (WAGNER, 2014.).

Jedan od podoblika DCM-a (koji se može javiti bez ikakvih fizičkih promjena ili uz minimalno proširenje ventrikula) je aritmogeni oblik kardiomiopatije u kojem je primarno mjesto patoloških promjena provodni sustav zahvaćen degeneracijom i fibrozom. Smatra se da dodatak taurina u prehrani pitomih vretica, kao i kod mačaka, smanjuje incidenciju kardiomiopatija no za sada to nije znanstveno dokazano. Neki autori pretpostavljaju da bi se u pitomih vretica, kao i u pasa, dodatkom karnitina u hranu moglo poboljšati stanje (SANDERSON, 2006.; LEWINGTON, 2007c.; WAGNER, 2009.).

Kardiomiopatije u pitomih vretica se, kao i u ljudi, mogu javiti posljedično endokrinološkim i virusnim bolestima (WAGNER, 2014.).

Urođene srčane greške javljaju se rijetko, a do sada su utvrđene: atrijski septalni defekt kojeg su u svojem istraživanju opisali VAN SCHAIK-GERRITSEN i sur. (2013.), ventrikulski septalni defekt kojeg su opisali DI GIROLAMO i sur. (2012.) te Fallotova tetralogija koju su opisali WILLIAMS i sur. (2011.).

Upalne srčane bolesti posljedično toksoplazmozi, parvovirozi, gljivičnim i bakterijskim septikemijama rijetko se javljaju u pitomih vretica. Također, rijetko se javljaju novotvorine na srcu, a od njih su najčešće maligne proliferacije limfoidnog tkiva (limfosarkomi) (WAGNER, 2014.). Izljevi u perikard ili hlozni izljevi u prsni koš

posljedično novotvorinama zabilježeni su u tek nekoliko zapisa u literaturi (WAGNER, 2014.).

Nebakterijski trombotski endokarditis povezan s miksomatoznom degeneracijom zalistaka aorte opisali su KOTTWITZ i sur. (2006.) u muške pitome vretice u dobi od četiri godine.

Pitome vretice mogu biti domaćini za *D. immitis* (srčani crv) o čemu uvijek treba voditi brigu u endemičnim područjima ovog uzročnika. S obzirom na malu veličinu srca u pitomih vretica, dovoljna su dva srčana crva koja mogu dovesti do smrtonosne srčane insuficijencije (WAGNER, 2009.; WAGNER, 2014.).

Bolest srčanih zalistaka češće se javlja u starijih jedinki, slična je endokardiozi u pasa, u kojih zbog fibroze i zadebljanja atrioventrikulskih zalistaka dolazi do njihovog propuštanja i posljedičnog kongestivnog zatajenja srca. Miokarditis se može javiti posljedično različitim stanjima poput toksoplazmoze s nekrozom srčanog mišića, parvovirusne infekcije, septičnih stanja, novotvorina i dirofilarioze. Nadalje, neki metabolički poremećaji kao posljedica novotvorina mogu se manifestirati kao kardiovaskularna bolest. Hipoglikemija uzrokovana inzulinomom, jetrenim bolestima ili gladovanjem može uzrokovati bradikardiju u pitomih vretica (WAGNER, 2009.). Funkcionalni feokromocitom može uzrokovati sinusnu tahikardiju, hipertenziju i opću slabost. Hipoadrenokorticism koji se javlja kod pitomih vretica nakon bilateralne adrenalektomije dovodi do srčanih aritmija zbog hipotenzije i hiperkalijemije. Hipotermija posljedično zatajenju bubrega, trovanju ili izloženosti hladnoći može uzrokovati tešku bradikardiju i srčani blok (LEWINGTON, 2007c.; WAGNER, 2009.).

#### 2.4.6.2. KLINIČKI ZNAKOVI BOLESTI SRCA

Klinički znakovi bolesti srca se javljaju s različitim intenzitetom i u različitim kombinacijama, te su nerjetko slučajni nalaz u asimptomatskih jedinki. Simptomi koji se javljaju su slični kao i kod srčanih bolesti drugih životinjskih vrsta, a to su opća slabost, mršavljenje, promjena uzorka spavanja, netolerancija fizičke aktivnosti, letargija, otežano disanje, blijede i cijanotične sluznice, slaba pulzacija femoralnih arterija, povećana slezena i jetra, izljevi u trbušnu i/ili prsnu šupljinu, snižena tjelesna temperatura te ponekad i iznenadna smrt. Brojni od navedenih simptoma mogu biti posljedica bolesti



drugih organa, a ne samo bolesti srca. Za vrijeme razvoja plućnog edema ili infekcije srčanim crvom, pitome vretice povremeno kašlju zbog pritiska povećanog srca na glavni ogranak bronha. Slabost stražnjih ekstremiteta može se javiti samostalno ili biti povezana s općom slabošću zbog hipoperfuzije uslijed kongestivnog zatajenja srca. Kod kongestivnog zatajenja lijeve strane srca čujna su pucketanja pri auskultaciji pluća uslijed razvoja edema, dok je pri zatajenju desne strane srca često stišani dišni šum zbog pleuralnog izljeva. Frekvencija disanja može biti ubrzana, posebno u slučajevima pleuralnih izljeva. Srčani šum prati DCM-a i insuficijenciju srčanih zalistaka, a rijetko je čujan kod HCM-a. Po svojim karakteristikama šum je najčešće sistolički. Holosistolički šum je najčešće uzrokovan regurgitacijom posljedočno popuštanju srčanih zalistaka. Anemija također može uzrokovati pojavu srčanog šuma. Sinusna aritmija može dovesti do značajnog pada frekvencije srčanog rada, s čestim pauzama što se ne smije zamjeniti s patološkom bradikardijom. Povišena frekvencija rada srca s galopnim ritmom česta je kod DCM-a i HCM-a. Tahiaritmije se mogu javljati uz kardiomiopatije ili uz stečene bolesti srčanih zalistaka. Kod drugog ili trećeg stupnja srčanog bloka aritmije poslijedično preuranjenim kontrakcijama ventrikula mogu biti jedini nalaz tijekom pregleda. Sinusni ritam, sinusna tahikardija i bradikardija zbog srčanog bloka drugog stupnja mogu se otkriti kod asimptomatskih i simptomatskih jedinki. U slučaju srčanog bloka trećeg stupnja klinički znakovi su uvijek prisutni. Kod bolesti srčanih zalistaka klinički znakovi su različiti, ali najčešće je prisutan šum za vrijeme cijele sistole te vlažni hropci (LEWINGTON, 2007c.; MALLAKOF i sur., 2012.; WAGNER, 2014.).

#### 2.4.6.3. DIJAGNOSTIKA BOLESTI SRCA

Slikovnom dijagnostikom može se uočiti povećana silueta srca, ali i povećanje nekog od limfnih čvorova (medijastinalni limfom), izljevi i promjene na plućnom parenhimu (edem pluća) te povećanje slezene i jetre.

Anatomski, srce se nalazi između 6. i 8. rebra s vrhom smještenim lijevo od sredine, te oko 1 cm ispred ošita (promatrano u lateralnoj projekciji). Kod povećanja siluete srca vrh srca dodiruje ošit. Karakteristika DCM-a je transparentno područje između srca i sternuma te izgled „lebdećeg srca“.

Kao i u pasa i mačaka, tako se i u pitomih vretica elektrokardiografija (EKG) koristi za utvrđivanje aritmija i poremećaja u sprovodnom sustavu srca. Sličnosti u elektrokardiografiji pitomih vretica s obzirom na pse i mačke su: P-val je malen kao u mačaka, a visina i širina QRS-kompleksa te fiziološka prisutnost sinusne aritmija su jednake kao u pasa. Promjene karakteristične za DCM su promjene u sinusnom ritmu, odnosno aritmije poput preuranjenih kontrakcija srčanih komora i različitih stupnjeva atrioventrikulskog bloka (AV blok). Pitome vretice sa srčanom bolešću češće pokazuju znakove sinusne tahikardije nego bradikardije. (LEWINGTON, 2007c.).

Ehokardiografija se smatra najboljom metodom pregleda srca, pri čemu se B prikaz koristi za pregled srčanih šupljina i zalistaka, a M prikaz se koristi za određivanje kontraktilnosti i veličine srca, srčanih komora, debljine srčane stijenke što daje uvid u sistoličku funkciju (JOHNSON-DELANEY, 2007.).

U svojem istraživanju utjecaja spola i tjelesne mase pitomih vretica na promjene u mjerenjima M prikaza, VASTENBURG i sur. (2004.) su utvrdili da ne postoji značajna korelacija između istraživanih varijabli.

Kod srčanih bolesti kao što su DCM i HCM karakteristično je proširenje lijevog atrija, a u DCM-u je pristuna smanjena kontraktilnost i stanjena stijenka lijevog ventrikula (uključujući i interventrikulski septum). Kod HCM-a je zadebljala lijeva slobodna stijenka ventrikula i/ili interventrikulski septum te je normalna do pojačana ventrikulska kontraktilnost, a bazalni dio interventrikulskog septuma je zadebljao te bi mogao opstruirati lijevu klijetku tijekom sistole ventrikula (LEWINGTON, 2007c.). Kod bolesti srčanih zalistaka, ovisno o tome koji zalisci su zahvaćeni promjenama, ehokardografija pokazuje lijevostrano ili desnostrano povećanje atrija uz proširenje zahvaćene komore. Doppler pretragom uočava se trikuspidalna i/ili mitralna regurgitacija posljedično različitim stupnjevima insuficijencije atrioventrikulskih zalistaka. Navedene promjene javljaju se u 50-60 % jedinki (LEWINGTON, 2007c.).

#### 2.4.6.4. LIJEČENJE BOLESTI SRCA

Budući da DCM često rezultira kongestivnim zatajenjem srca, liječenje se provodi s ciljem smanjenja volumskog opterećenja srca uvođenjem diuretika i usmjereno je na poboljšanje oksigenacije terapijom kisikom na način (kavez s kisikom). Najčešće

korišteni diuretik je furosemid kojeg pitome vretice dobro podnose u dozi od 1-4 mg/kg intravenski ili u mišić svakih 8 do 12 sati. Nadalje, uvođenje inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima, primjenjuje se u svrhu smanjenja opterećenja srca, a dozu je potrebno titrirati 0,5 mg/kg svakih 48 sati na usta (početna doza) s postupnim povećavanjem zbog mogućeg razvoja hipotenzije i letargije. Budući da je azotemija moguća neželjena posljedica liječenja, potrebne su redovne kliničke i laboratorijske kontrole.

Kod neodgovarajućeg odgovora na terapiju diureticima uvodi se liječenje diuretikom u obliku trajne infuzije furosemida u dozi od 0,7-1 mg/kg/h kojoj prethodi intravenski bolus furosemida (1-4mg/kg). Kod sistoličke disfunkcije, u liječenje se uključuju i pozitivni inotropni lijekovi poput pimobendana u dozi od 0,5 mg/kg svakih 12 sati na usta. Pimobendan, osim svojeg pozitivnog inotropnog učinka ima i pozitivne neurohormonalne učinke, odnosno smanjuje razinu upalnih citokina i epinefrina u plazmi. Jednak princip liječenja se primjenjuje i kod bolesti srčanih zalistaka. U slučaju HCM-a liječenje je usmjereno na poboljšanje diastoličke funkcije lijevog ventrikula i ublažavanje znakova kongestivnog zatajenja srca. Primjenom beta adrenergičnih blokatora poput atenolola (3,125- 6,25 mg po pitomoj vretici na usta svakih 24 sata ili 3-6 mg/kg na usta svakih 24 sata) ili uvođenjem blokatora kalcijevih kanala poput diltiazema (1,5-7,5 mg/kg na usta svakih 12 sati) postiže se bolje punjenje lijevog ventrikula. Nuspojave navedenih lijekova su letargija, gubitak apetita, bradikardija i hipotenzija. Liječenje miokarditisa je usmjereno na uklanjanje uzroka sistemskog poremećaja (WAGNER, 2009.; MEREDITH, 2015.; MORRISEY i MALAKOFF, 2021.). Kod izljeva u prsnu i/ili trbušnu šupljinu, potrebna je evakuacija te analiza tekućine. Punkciju se provodi uz kontrolu ultrazvuka po istom principu kao i kod ostalih mesojeda (WYRE i HESS, 2005.; CHITTY, 2017.).

### 3. OBRAZLOŽENJE TEME

Prema autoričnim spoznajama do sada nije provedeno sustavno istraživanje u kojem se utvrdila prevalencija AKB-a u pitomih vretica u Republici Hrvatskoj. Naime, iako se radi o bolesti koja je česta, do sada ne postoje istraživanja o incidenciji, kliničkoj slici, dijagnostici, liječenju ni istodobno prisutnim bolestima.

Shodno navedenom, hipoteze ovog istraživanja su sljedeće: 1) da je AKB učestala bolest u pitomih vretica u Republici Hrvatskoj, 2) da su istodobno prisutne bolesti česte u pitomih vretica i da značajno utječu na kliničku manifestaciju, nalaze i ishod AKB-a, 3) da među pojedinačnim nalazima postoji kombinacija kriterija koja bi mogla korelirati s ishodom AKB-a, te 4) da je za ishod AKB-a prisustvo istodobno prisutnih bolesti (komorbiditeta) značajnije od pojedinačnih kriterija, ali manje značajno od kombinacije kriterija.

Ciljevi istraživanja su sljedeći: 1) utvrditi pojavnost AKB-a u pitomih vretica u Republici Hrvatskoj, 2) utvrditi kliničke manifestacije AKB-a u istraživanoj populaciji, 3) utvrditi prisutnost komorbiditeta i njihov značaj te 4) usporediti kliničke, laboratorijske i ultrazvučne nalaze s ciljem da se utvrdi prognostički značaj.

## 4. MATERIJAL I METODE

### 4.1. ISTRAŽIVANA POPULACIJA, OSOBITOSTI DRŽANJA I PREHRANE

Istraživanje je provedeno na pitomim vreticama sa suglasnošću Fakultetskog vijeća Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu prema prijedlogu Povjerenstva za etiku u veterinarstvu izdanog na 16. redovitoj sjednici održanoj 21. veljače 2018. godine (Ur. broj odluke: 251-61-44-18-02).

Pri izradi ove disertacije korišteni su uzorci krvi pitomih vretica i ostatni uzorci drugih tkiva (aspirati limfnih čvorova, organa i uzorci urina), prikupljeni u okviru provođenja neeksperimentalnog kliničkog rada. U istraživanje je uključeno 70 pitomih vretica, oba spola, različite dobi koje su zaprimljene u Kliniku za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu radi prisustva kliničkih simptoma koji se javljaju kod bolesti nadbubrežnih žlijezda. Sve pitome vretice držane su (kombinirano: u nastambama i slobodno) u kućama ili stanovima vlasnika, s mogućnošću regulacije trajanja duljine dnevne svjetlosti. Prostori u kojima su boravile bili su osvijetljeni prirodnim svjetlom, ali i izvorima umjetne svjetlosti. U svrhu regulacije trajanja dnevne svjetlosti, zamračivale su se nastambe u kojima su spavale kako bi se duljina izloženosti dnevnoj svjetlosti prilagodila onoj u prirodnim uvjetima. Za sve pitome vretice bile su osigurane fiziološki potrebne dnevne aktivnosti (najmanje 2 puta dnevno su puštane iz nastambi). Prehrana pitomih vretica ovisila je o prehranbenim navikama i dobi svake jedinke, a provodila se prema jednom od dva principa: 1) prehrana bazirana na sirovoj hrani (princip mrtvog plijena) ili 2) prehrana sirovom hranom kombinirana s peletiranom hranom bez žitarica. Količina i učestalost hranjenja ovisila je o vrsti prehrane. Sve informacije o smještaju, aktivnosti i prehrani dobivene su od vlasnika prilikom uzimanja anamnestičkih podataka.

## 4.2. PRIKAZ ISTRAŽIVANJA I POSTUPCI SA ŽIVOTINJAMA

Svakoj su pitomj vretici u sklopu standardne kliničke obrade uzeti podaci o dobi, spolu, tjelesnoj masi, broju, težini i trajanju simptoma te o prisutnosti simptoma istodobno prisutnih drugih bolesti čija se dijagnostika nadalje provodila po svim važećim standardnim preporučenim postupcima. Budući da je AKB bolest koja se javlja u odrasloj i starijoj populaciji, da bi se ispravno mogao procijeniti utjecaj dobi na preživljenje, za potrebe ovog istraživanja definirane su dvije dobne skupine: 1) odrasli: pitome vretice mlađe od navršениh 5 godina života i 2) stari: pitome vretice starije od 5 godina u trenutku postavljanja dijagnoze AKB-a. Budući da je iz dosadašnjih literaturnih podataka poznato da pitome vretice mogu dugo živjeti s ovom bolešću te da su komorbiditeti vrlo česti, kako bi se pratilo preživljenje i mogući smrtni ishod, bilo je potrebno istražiti i pojavnost komorbiditeta. Pod pojmom komorbiditeta podrazumijeva se više nego slučajna prisutnost dva poremećaja ili bolesti u istog pacijenta bez prosuđivanja uzročnosti njihovog odnosa (JOKINEN i sur., 2015.). Za potrebe ovog istraživanja odabrane su bolesti (komorbiditeti) koje znatno ugrožavaju zdravlje i opasne su po život (npr. inzulinom, limfom, srčane bolesti, upala pluća, zatajenje bubrega, bolesti jetre), a u pitomih vretica se javljaju često. Početnim komorbiditetom smatrao se onaj koji je bio prisutan u trenutku potvrđivanja AKB-a, a naknadnim komorbiditetom svaki onaj koji se pojavio u vremenskom razdoblju duljem od 14 dana nakon potvrđivanja AKB-a. Obzirom na ukupnu smrtnost istraživana populacija podijeljena je u dvije skupine 1) pacijenti s utvrđenim uzrokom smrti (n=62) koji su ili uginuli ili bili eutanazirani posljedično AKB-u ili posljedično komorbiditetu i 2) cenzurirani pacijenti (n=8) oni čija smrt nije bila uzrokovana ni AKB-om niti komorbiditetom. Naime, ishodi kod cenzuriranih pacijenata bili su slijedeći: 1) nepoznat, radi gubitka kontakta s vlasnikom (*eng. lost to follow up*), 2) uginuli ili eutanazirani zbog nedefiniranih komorbiditeta (posljedično bolestima koje nisu bile uključene u ovo istraživanje ili traumama) i 3) živi na kraju istraživanja.

Prilikom analize smrtnog ishoda posljedično AKB-u istraživana populacija podjeljena je na 1) pacijente sa smrtnim ishodom posljedično AKB-u i 2) cenzurirane pacijente (n=44) što su svi oni koji nisu ni uginuli niti su eutanazirani posljedično AKB-u.

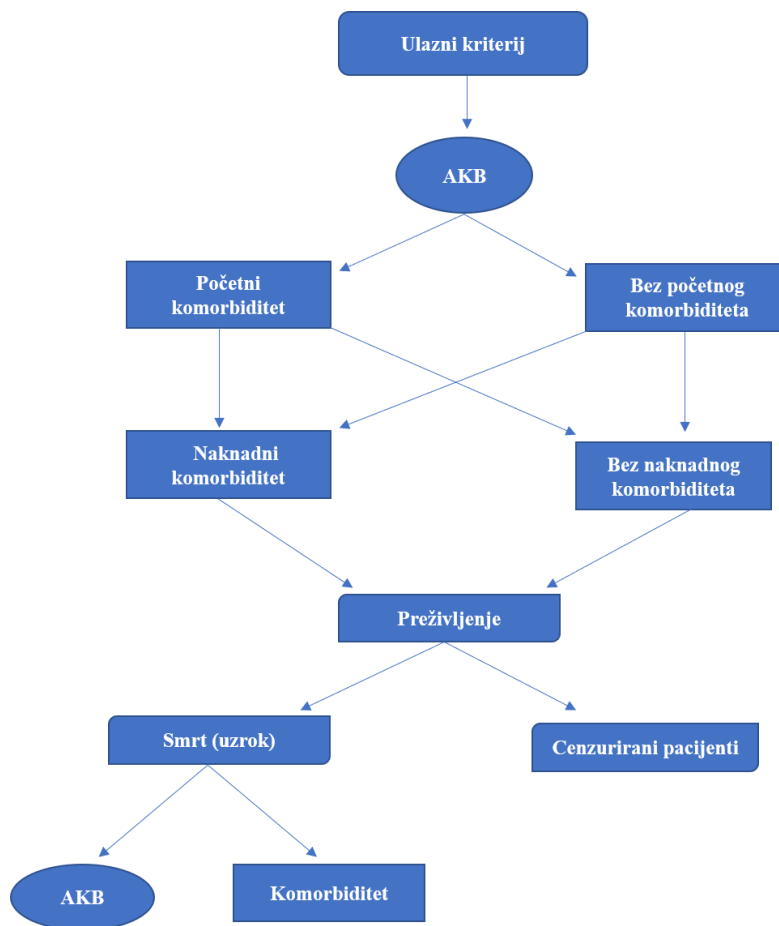
Ulazni kriteriji za istraživanje bili su sljedeći:

- 1) Da su pitome vretice bile gonadektomirane.
- 2) Da je postavljena dijagnoza AKB-a na temelju prisutnosti kliničkih znakova i povišene koncentracije prekursora spolnih hormona (estradiol i/ili androstenedion).
- 3) Da je obavljena ultrazvučna pretraga abdomena.
- 4) Da su prikupljeni uzorci krvi za hematološke i biokemijske pretrage.

Koncentracije prekursora spolnih hormona određivane su u vanjskom akreditiranom komercijalnom laboratoriju. Svakoj pitomjoj vretici je izvađena krv za hematološke i biokemijske pretrage te je učinjena ultrazvučna pretraga abdomena, a u ovisnosti o prisustvu sumnje na komorbiditete učinjena je i dodatna dijagnostika prema važećem dijagnostičkih standardima za svaku pojedinu bolest (rendgenska pretraga, ultrazvučna pretraga srca, uzimanje uzoraka za citološku analizu te analiza urina).

Hematološke i biokemijske pretrage krvi provedene su radi utvrđivanja odstupanja koja mogu biti povezana s AKB-om ili pomoći u dijagnostici komorbiditeta. Ultrazvučna pretraga abdomena provedena je s ciljem utvrđivanja promjena na nadbubrežnim žlijezdama povezanim s AKB-om i mogućih promjena na drugim organima povezanih s komorbiditetima. Dodatni dijagnostički postupci kao što je ultrazvučna pretraga srca, citološka analiza aspirata limfnih čvorova i/ili nativna rendgenska pretraga provedeni su s ciljem potvrđivanja komorbiditeta.

Priprema svake istraživane jedinice podrazumijevala je četverosatni post (duži post mogao je rezultirati pojavom neželjenih kliničkih znakova kod jedinki s još nepoznatim komorbiditetom), a vrijeme potrebno za klinički pregled, uzimanje uzoraka te dodatne dijagnostičke pretrage iznosilo je do dva sata, ovisno o suradljivosti pojedine pitome vretice.



Slika 4. Shema istraživanja.

### 4.3. OPĆI KLINIČKI PREGLED

Sve su pitome vretice klinički pregledane pri prijemu s jednakim slijedom kliničkog pregleda: mjerenje trijasa (temperatura, bilo, disanje), inspekcija vidljivih sluznica, inspekcija usne šupljine, palpacija perifernih limfnih čvorova, inspekcija i auskultacija prsnog koša, inspekcija i palpacija abdomena, inspekcija kože i dlake. Ovisno o sumnji na prisustvo drugih bolesti kontrolni klinički pregledi provodili su se individualno za svaku jedinku.



## 4.4. POSTUPCI PRIKUPLJANJA I ANALIZE UZORAKA KRVI

### 4.4.1. FIKSACIJA ŽIVOTINJE, POSTUPAK I MJESTO VENEPUNKCIJE

Svaka pitoma vretica ručno je fiksirana s ciljem da se osigura sigurnost pacijenta i osoblja koje provodi postupak. Mjesto venepunkcije aseptično je pripremljeno te je učinjena kompresija vene (*v. cephalica antebrachii*) elastičnom trakom. Uzorci krvi su uzeti u epruvetu s kalij-etilen diamino tetraoctenom kiselinom (K-EDTA) za hematološke pretrage te u epruvetu s gelom za biokemijske pretrage (BD Vacutainer System, Belliver Industrial Estate).

### 4.4.2. HEMATOLOŠKA ANALIZA KRVI

Hematološki pokazatelji dobiveni su uporabom hematološkog brojača (Horiba, ABX, Montpellier, Francuska) pri čemu su korišteni originalni reagensi proizvođača. Krvni razmazi, osušeni na zraku, bojani su po May-Grünewald-Giemsu. Diferencijalna krvna slika pregledana je mikroskopom (Olympus BX41, Japan) pod povećanjem 100x uz uporabu imerzijskog ulja.

### 4.4.3. BIOKEMIJSKA ANALIZA KRVI

Uzorci krvi uzeti u biokemijske epruvete ostavljeni su 30 minuta da se ugrušaju na sobnoj temperaturi, a potom su centrifugirani na 3500 okretaja tijekom 10 minuta kako bi se odvojio serum. Iz dijela pojedinačnog uzorka načinjene su biokemijske pretrage, a preostali dio uzorka je alikvotiran u Eppendorf epruvetu za vanjski akreditirani komercijalni laboratorij radi ostalih potrebnih pretraga. Biokemijski pokazatelji određivani su standardnim metodama na biokemijskom analizatoru Olympus AU 640 (Olympus Diagnostica GmbH, Hamburg, Njemačka) uz uporabu originalnih reagensa proizvođača (kemikalije tvrtke Olympus, Olympus diagnostica GMBH). Iz seruma su određivani sljedeći pokazatelji: koncentracija ureje, kreatinina, ukupnih bjelančevina, albumina, glukoze, bilirubina, fosfora, kalcija, natrija i kalija te aktivnosti AST-a, ALT-

a, GGT-a i AP-a. Pri tumačenju laboratorijskih pokazatelja koristile su se referentne vrijednosti za pitome vretice koje su naveli HEIN i sur. (2012.).

#### 4.4.4. PREKURSORI SPOLNIH HORMONA

Određivanje serumske koncentracije prekursora spolnih hormona provedeno je u vanjskom akreditiranom laboratoriju. Koncentracija prekursora određivana je na uređaju IMMULITE® 2000 (Siemens, Njemačka) s originalnim reagensima proizvođača, po metodi CLIA (engl. *chemiluminescent enzyme immunoassay*). Izmjerene vrijednosti prekursora spolnih hormona uspoređivane su s referentnim vrijednostima koje su naveli ROSENTHAL i WYRE (2012.). Svaki porast koncentracije estradiola i/ili androstenediona iznad gornje granice referentnih vrijednosti smatrao se potvrdom AKB-a.

#### 4.5. ULTRAZVUČNA PRETRAGA ABDOMENA

Kao priprema za ultrazvučni pregled abdomena pitomim je vreticama uskraćena hrana tijekom 4 sata prije planiranog pregleda (osim u hitnim slučajevima). Pitomim je vreticama neposredno prije pretrage obrijano područje abdomena tako da je uklonjena sva dlaka s ventralne strane u području kaudalno od ruba rebara sve do područja ispred zdjelice. Pacijenti su bili nježno ručno fiksirani u dorzalnem položaju, a ultrazvučna pretraga je provedena ultrazvučnim uređajem MyLab™ 40 (Esaote, Genova, Italija) s 5-8 MHz mikrokonveksnom i 10-12 MHz linearnom sondom. Pregled se provodio na standardni način opisan u literaturi, kao i kod pasa i mačaka, poštujući pri tome anatomske posebnosti pitomih vretica (KUIJTEN i sur., 2007.; BESSO, 2009.; HUYNH i sur., 2017.). Postupak se provodio osobito obazrivo kako bi se spriječilo gnječenje ili promjena oblika organa ili krvnih žila. Pregled je uvijek provoden istim redoslijedom od područja iza ksifoidne hrskavice s pregledom jetre, a potom pregledom slezene. Pri pregledu parenhima jetre i slezene bilježene su promjene u ehogenosti, ehostrukturi i veličini organa, a pri pregledu žučnog mjehura bilježene su promjene stijenke i sadržaja. Ultrazvučna pretraga nastavljala se pregledom želuca, a zatim bubrega i pripadajućih nadbubrežnih žlijezda. Najprije je pregledavan lijevi bubreg i lijeva nadbubrežna žlijezda, a zatim desni bubreg i desna nadbubrežna žlijezda te potom i crijeva. Pri pregledu želuca

i crijeva bilježene su promjene u debljini stjenke i slojeva. Pregledom je nadalje vizualiziran mokraćni mjehur, a ako je bilo moguće i prostata u mužjaka. Pri pregledu prostate bilježene su promjene u ehogenosti, ehostrukтури i veličini, te prisustvo cističnih promjena. U tijeku pregleda pregledavane su velike krvne žile i limfni čvorovi u mjeri u kojoj je to bilo moguće. Pri pregledu limfnih čvorova bilježene su prvenstveno promjene u veličini. Lijeva nadbubrežna žlijezda je identificirana tako da se vizualizirao lijevi bubreg, a zatim se mijenjao kut sonde do vizualizacije *a. celiaca* i *a. mesenterica cranialis* uz koje se mogla vizualizirati lijeva nadbubrežna žlijezda. Za mjerenje maksimalne duljine i širine nadbubrežne žlijezde sonda je bila blago zakretana pod odgovarajućim kutovima. Desna nadbubrežna žlijezda je identificirana kretanjem u kranijalnom smjeru uz *v. cava caudalis* u središnjoj liniji ili pod blagim kutom, pri čemu se moglo vizualizirati desnu nadbubrežnu žlijezdu u području kaudalno od ulaza *v. cava caudalis* u jetru i koristeći se jetrom kao akustičnim prozorom. Na ovaj su način vizualizirane obje nadbubrežne žlijezde te su zabilježene njihove najveće izmjere u kraniokaudalnom (duljina) i dorzoventralnom (debljina) smjeru kao i sve promjene u ehogenosti i ehostrukтури. Kao referentne vrijednosti uzete su za lijevu nadbubrežnu žlijezdu 4-8,1 mm u duljinu te 1,8-3,9 mm u širinu, a za desnu 4,9-10,6 mm u duljinu i 1,3-3,7 mm u širinu (KUIJTEN i sur., 2007.).

## 4.6. OSTALI DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI

### 4.6.1. RENDGENSKA PRETRAGA

Rendgensko snimanje provedeno je na Zavodu za rendgenologiju, ultrazvučnu dijagnostiku i fizikalnu terapiju na rendgenskom uređaju Eickermeyer EDR HP (IMD Generators s. r. l., Italija), a obrada slike u digitalnom obliku uređajem Agfa CR 30-X (Agfa, Japan).

#### 4.6.2. ULTRAZVUČNA PRETRAGA SRCA

Ultrazvučna pretraga srca provedena je na Klinici za unutarnje bolesti na ultrazvučnom uređaju MyLab™ 40 (Esaote, Genova, Italija), s 5-10 MHz sektorskom sondom.

#### 4.6.3. CITOLOŠKA PRETRAGA UZORAKA

Uzimanje uzoraka za citološku pretragu provedeno je na način kako su naveli GRINDEM i sur. (2008.) i MESSICK (2008.). Uzorci uzeti za citološku pretragu obrađeni su na Zavodu za veterinarsku patologiju Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

#### 4.7. POSTAVLJANJE IMPLANTATA DESLORELIN ACETATA

Svim pitomim vreticama po postavljanju dijagnoze AKB-a se potkožno između lopatica postavljao implantat (Suprelorin®, Virbac, Francuska) koji sadrži 4,7 mg deslorelin acetata uz pomoć originalnog aplikatora proizvođača.

#### 4.8. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Statističke i deskriptivne analize podataka su napravljene koristeći softver R verzije 4.0.4 (R: A language and environment for statistical computing. R Core Team (2021) R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>) u integriranom okružju RStudio softvera v.1.4.1717. Za deskriptivnu analizu su korištene standardne mjere centralne tendencije i disperzije poput srednje vrijednosti, standardne devijacije (SD), medijana, inter-kvartilnog raspona, minimuma i maksimuma prema kriterijima normalne distribucije podataka. Podaci koji nisu značajno odstupali od normalne distribucije prema Shapiro-Wilkovom testu su ispitani parametrijskim metodama analize varijance (ANOVA) za više od dvije usporedne skupine te t testom za dvije usporedne skupine. Prije primjene t testa je ispitana homogenost varijance F testom za potrebe primjene Welch korekcije stupnjeva slobode. Također, za analizu varijance su ispitane pretpostavke testa te ukoliko nisu zadovoljene, primijenjene su neparametrijske metode. Neparametrijske metode su uključivale Mann-Whitneyev test za

dvije usporedne skupine te Kruskal-Wallisov test za više usporednih skupina. U slučaju više od dvije usporedne skupine unakrsno ispitivanje njihovih razlika je provedeno unakrsnim t testom i Dunnov post-hoc testom za ANOVA, odnosno Kruskal-Wallisov test. Kategoričke varijable su opisane učestalošću brojem ili proporcijama postotkom, a statistički analizirane Hi kvadrat testom i Fisherovim testom prema pretpostavkama testova s obzirom na brojnost podataka u tablicama kontingencije. Analiza podataka preživljenja je učinjena log rank testom Kaplan Meierovih krivulja nakon čega je primjenjen Coxov regresijski model za procjenu relativnih rizika umiranja između usporednih skupina. Modeliranje je učinjeno metodom izbora varijabli postupnim povećanjem dimenzije modela, a modeli su uspoređivani ANOVA testom. Dijagnostika Coxovog regresijskog modela je uključivala evaluaciju koeficijenata u funkciji vremena sa skaliranim Schoenfeldovim rezidualima za konstantnost proporcionalnog rizika,  $df\beta$  reziduala za utjecajne podatke te Martingale reziduala za nelinearnost kovarijata. Demografske varijable ukoliko se nisu pokazale značajnima u multivarijatnoj analizi Coxovih regresijskih modela su ispitane uključivanjem u model kao stratum te uspoređene s modelom bez stratuma. Analiza smrtnosti prema uzroku učinjena je logističkim regresijskim modelom te kao i za Coxovu regresiju, modeli su rađeni metodom izbora varijabli postupnim povećanjem dimenzije modela. Dijagnostika logističkog regresijskog modela je također uključivala ispitivanja reziduala, mjera utjecaja, validaciju modela metodom ponovljenog uzorkovanja sa 100 *bootstrap* replikacija i analizom krivulja osjetljivosti za ispitivanje pokazatelja performansi. Za analizu korelacija hematoloških i biokemijskih pokazatelja je korišten Spearmanov korelacijski test. Za značajnu razliku rezultata je korišten  $p < 0,05$ .

## 5. REZULTATI

### 5.1. OSNOVNI PRIKAZ ISTRAŽIVANE POPULACIJE PITOMIH VRETICA

U razdoblju od 20. travnja 2012. do 4. travnja 2018. godine na Klinici za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu zaprimljene su i liječene ukupno 252 pitome vretice. U istraživanje je bilo uključeno 70 pitomih vretica oboljelih od AKB-a kod kojih su bili zadovoljeni ulazni kriteriji. Zastupljenost spolova prikazana je u tablici 2.

Tablica 2. Zastupljenost spolova u istraživanoj populaciji.

Spol	Broj (%)
Muški	36 (51,4)
Ženski	34 (48,6)
Ukupno	70

U istraživanoj populaciji zabilježena je dob u kojoj je utvrđen AKB. Broj pacijenata obzirom na dob u godinama prikazan je u tablici 3.

Tablica 3. Dob pitomih vretica prilikom postavljanja dijagnoze AKB-a izražena u godinama.

Dob	Broj (%)
2	5 (7,1)
3	16 (22,9)
4	19 (27,1)
5	7 (10,0)
6	10 (14,3)
7	12 (17,1)
8	1 (1,4)

Dob izražena u navršenim godinama života u istraživanoj populaciji kretala se od dvije do osam godina (tablica 3.). Najveći je broj pitomih vretica imao navršene četiri godine (27,1 %). Prosječna dob pacijenata iznosila je 4,6 godina (SD 1,6), a medijan za dob je iznosio 4 godine. U skupini odraslih je bilo 40 pacijenata (57,1%), a u skupini starih je bilo 30 pacijenata (42,9%). Raspon tjelesne mase iznosio je od 0,5 do 2 kg. Medijan za tjelesnu masu iznosio je 0,9 kg, a prosječna tjelesna masa bila je 1 kg (SD 0,3).

### 5.1.1. PRISUTNOST I TRAJANJE KLINIČKIH ZNAKOVA AKB-a PRIJE POSTAVLJANJA DIJAGNOZE

Prisutnost kliničkih znakova pri prvom pregledu prikazana je u tablici 4.

Tablica 4. Prikaz učestalosti pojedinih kliničkih znakova AKB-a u istraživanoj populaciji.

Klinički znak	Broj (%)
Alopecija	56 (80,0)
Promijenjeno ponašanje	15 (21,4)
Pruritus	13 (18,6)
Otečenje stidnice (u ženki*)	5 (14,7)
Strangurija (u mužjaka*)	4 (11,1)
Urofagija	4 (5,7)
Prisutan spolni nagon	3 (4,3)

\*postotak je izražen u odnosu na ukupni broj jedinki zahvaćenog spola

U kategoriji kliničkih znakova alopecija je istraživana obzirom na njezinu proširenost, pri čemu je podijeljena na lokaliziranu i generaliziranu. U tablici 5. prikazan je ukupan broj pacijenata obzirom na pojavnost i proširenost alopecije.

Tablica 5. Prikaz učestalosti i proširenost alopecije u pitomih vretica s AKB-om.

Alopecija	Broj (%)
Lokalizirana	36 (51,4)
Generalizirana	20 (28,6)
Nije prisutna	14 (20,0)



Tablica 6. Prikaz broja kliničkih znakova AKB-a kod pojedine pitome vretice.

Broj kliničkih znakova	Broj pacijenata (%)
5	1 (1,4)
3	4 (5,7)
2	19 (27,1)
1	45 (64,3)
0	1 (1,4)

Ukupno je pet kliničkih znakova AKB-a bilo prisutno u samo jednog pacijenta, tri klinička znaka bila su prisutna u četiri pacijenta, dva u dvadeset, jedan u četrdeset i pet pacijenata dok u jednog pacijenta pri pregledu nije bio prisutan ni jedan navedeni (tablica 4.) klinički znak AKB-a (tablica 6).

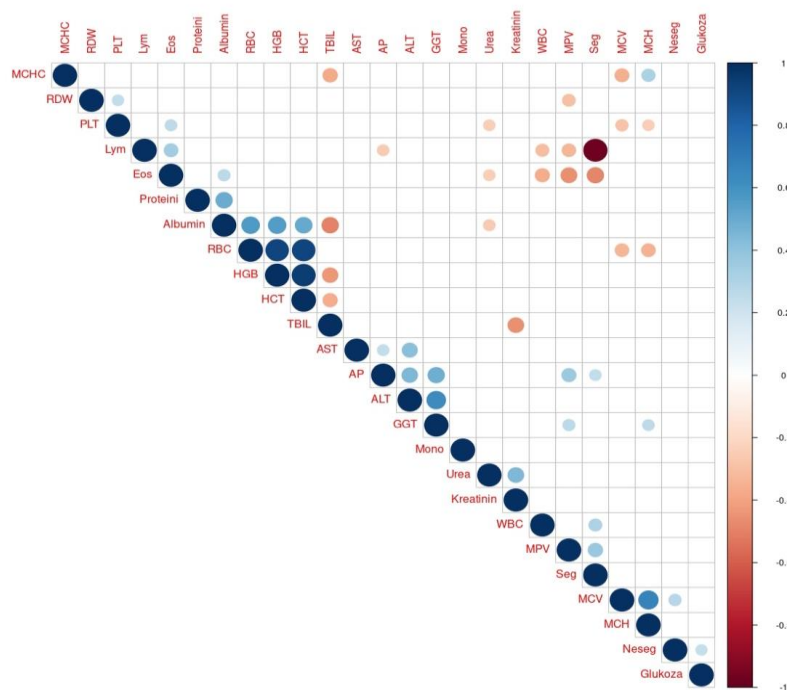
Također, u ovom se istraživanju bilježilo trajanje kliničkih znakova AKB-a do trenutka postavljanja dijagnoze. U tablici 7. prikazana je duljina trajanja kliničkih znakova AKB-a.

Tablica 7. Trajanje kliničkih znakova AKB-a.

Trajanje kliničkih znakova	Broj (%)
< 1 mjesec	22 (31,4)
> 1 mjesec	48 (68,6)

### 5.1.2. PRIKAZ REZULTATA ODREĐIVANJA KONCENTRACIJE PREKURSORA SPOLNIH HORMONA TE HEMATOLOŠKIH I BIOKEMIJSKIH POKAZATELJA U ISTRAŽIVANOJ POPULACIJI

Pri određivanju koncentracije prekursora spolnih hormona u serumu, svi pacijenti su imali povišenu koncentraciju estradiola dok je koncentracija androstenediona bila povišena u samo 3 pacijenta (4,3%). Analizom hematoloških i biokemijskih pokazatelja uočena odstupanja od referentnih vrijednosti uključivala su (u pojedinih pacijenata) anemiju, neutropeniju, limfocitozu, leukocitozu, leukopeniju, trombocitopeniju, hiperglobulinemiju, hipoglikemiju, porast koncentracije jetrenih enzima, hipoalbuminemiju, hiperkalcemiju, hiperkalemiju, te hiperfosfatemiju. Međutim, nisu zabilježena ni značajna odstupanja u istraživanim pokazateljima niti je uočen specifični uzorak promjena pokazatelja koji bi ukazivao na AKB, ali su pojedina odstupanja u laboratorijskim nalazima krvi bila od pomoći pri dijagnostici komorbiditeta.



MCHC-prosječna koncentracija hemoglobina; RDW-raspodjela eritrocita prema volumenu; PLT-trombociti; Lym-limfociti; Eos-eozinofili; RBC-eritrociti; HGB-hemoglobin; HCT-hematokrit; TBIL-ukupni bilirubin; AST-aspartat aminotransferaza; AP-alkalna fosfataza; ALT-alanin aminotransferaza; GGT-gama glutamil transferaza; Mono- monociti; WBC-leukociti; MPV-prosječni volumen trombocita; Seg-segmentirani neutrofil; MCV-prosječni volumen eritrocita; MCH-prosječna koncentracija hemoglobina u eritrocitu; Neseg-nesegmentirani neutrofil; Prikazan je Spearmanov korelacijski koeficijent  $\rho$  bez primjene Bonferroni korekcije p vrijednosti ( $p < 0,05$ )

Slika 5. Korelogram hematoloških i biokemijskih krvnih pokazatelja.

Slika 5. prikazuje pozitivnu i negativnu korelaciju između hematoloških i biokemijskih pokazatelja pri čemu 0-0,25 znači da nema korelacije; 0,25-0,5 da ima slabu korelaciju; 0,5-0,75 umjerenu korelaciju, a 0,75-1 znači snažnu korelaciju.

### 5.1.3. PRIKAZ REZULTATA ULTRAZVUČNE PRETRAGE TRBUŠNIH ORGANA U ISTRAŽIVANOJ POPULACIJI

Ultrazvučna pretraga trbušnih organa provedena je u cjelosti kod 61 pitome vretice, dok je u 9 pitomih vretica učinjen tzv. orijentacijski (skraćeni) pregled ultrazvukom zbog nemira i postojećih anestezioloških rizika. Tijekom ultrazvučne pretrage trbušnih organa u 44 pacijenta (62%) je identificirana desna, a u 55 pacijenata (77,5%) lijeva nadbubrežna žlijezda. Ultrazvučne promjene nadbubrežnih žlijezda obzirom na njihovu veličinu i ehostrukturu prikazane su u tablici 8.

Tablica 8. Prikaz ultrazvučnih promjena nadbubrežnih žlijezda u istraživanoj populaciji.

Nadbubrežna žlijezda	Ultrazvučna promjena	
	Povećana (%*)	Promjena ehostrukture (%*)
Lijeva	24 (43,6)	1 (1,8)
Desna	19 (43,2)	1 (2,3)

\*postotak je izražen u odnosu na ukupni broj identificiranih lijevih/desnih nadbubrežnih žlijezda

Tijekom ultrazvučne pretrage mokraćnog sustava ustanovljena je hidronefroza desnog bubrega i hidroureter desnog uretera u jednog pacijenta (1,6%), hidroureter lijevog uretera s nefrolitom u lijevom bubregu u jednog pacijenta (1,6%) i nefroliti oba bubrega u jednog pacijenta (1,6%). Ultrazvučne promjene bubrega obzirom na njihovu veličinu i strukturu prikazane su u tablici 9.

Tablica 9. Prikaz ultrazvučnih promjena bubrega u istraživanoj populaciji.

Bubreg	Ultrazvučna promjena		
	Cista (%)	Povećan (%)	Smanjen (%)
Lijevi	5 (8,2)	6 (9,8)	6 (9,8)
Desni	12 (19,7)	6 (9,8)	9 (14,8)
Lijevi i desni	7 (11,5)	3 (4,9)	5 (8,2)

Tijekom ultrazvučnog pregleda trbušnih organa, osim organa mokraćnog sustava, nije evidentirano smanjenje parenhimskih organa. Prikaz ultrazvučnih promjena trbušnih organa obzirom na veličinu i strukturu nalazi se u tablici 10.

Tablica 10. Prikaz ultrazvučnih promjena trbušnih organa u istraživanoj populaciji.

Organ	Ultrazvučna promjena	
	Povećan (%)	Promijenjen (%)
Jetra	0	11 (18)
Žučni mjehur*	0	4 (6,7)
Slezena	26 (42,6)	12 (19,7)
Limfni čvorovi	17 (27,8)	0
Prostata (mužjaci**)	3 (8,8)	1 (2,9)

\*n=60-isključena jedna pitoma vretica zbog nemogućnosti identifikacije organa; \*\*n=31-postotak je izražen na ukupni broj jedinki mužjaka, isključene su dvije pitome vretice zbog nemogućnosti identifikacije organa

## 5.2. PRIKAZ UČESTALOSTI KOMORBIDITETA U ISTRAŽIVANOJ POPULACIJI

Ukupno je kod 53 (75,7%) pacijenta zabilježen komorbiditet dok je 17 (24,3%) pacijenata bilo bez komorbiditeta. Distribucija komorbiditeta prikazana je u tablici 11. Višestruke komorbiditete imalo je 8 pacijenata (11,4% u ukupnoj populaciji; 15,1% u skupini s komorbiditetima). Prikaz distribucije višestrukih komorbiditeta u istraživanoj populaciji nalazi se u tablici 12. Početni komorbiditet zabilježen je u 32 pacijenta (45,7% u ukupnoj populaciji; 60,4% u skupini s komorbiditetima). Naknadni komorbiditet je razvilo 29 pacijenata (41,4% u ukupnoj populaciji; 54,7% u skupini s komorbiditetima). Vrijeme do razvoja naknadnog komorbiditeta prosječno je iznosilo 525 dana ( $SD\pm 355,7$ ). Vremenski raspon pojave naknadnog komorbiditeta kretao se od 47 do 1384 dana, a medijan je iznosio 416 dana.

Tablica 11. Prikaz distribucije komorbiditeta u istraživanoj populaciji.

Komorbiditet	PK (%)	VK (%)	U (%)
Inzulinom	20 (28,6)	7 (10;13,2)	27 (38,6; 50,9)
Bolest bubrega	7 (10)	2 (2,6;3,8)	9 (12,9; 16,9)
Bolest srca	6 (8,6)	4 (5,7;7,5)	10 (14,3; 18,7)
Limfom	5 (7,1)	0 (0;0)	5 (7,1; 9,4)
Bolest jetre	4 (5,7)	1 (1,4;1,9)	5 (7,1; 9,4)
Upala pluća	3 (4,3)	2 (2,9;3,8)	5 (7,1; 9,4)

PK-udio pacijenata s pojedinačnim komorbiditetom u ukupnoj istraživanoj populaciji; VK-udio pacijenata s višestrukim komorbiditetom (u ukupnoj istraživanoj populaciji; u skupini pacijenata s komorbiditetom); U-ukupni udio pacijenata s komorbiditetom (u ukupnoj istraživanoj populaciji; u skupini pacijenata s komorbiditetom)

Tablica 12. Prikaz distribucije višestrukih komorbiditeta u istraživanoj populaciji.

Višestruki komorbiditet	Broj (%)
Inzulinom, bolest jetre	1 (1,4)
Inzulinom, bolest srca	3 (4,3)
Inzulinom, bolest bubrega	1 (1,4)
Inzulinom, upala pluća	2 (2,9)
bolest srca, bolest bubrega	1 (1,4)

### 5.3. UZROCI SMRTI

Izuzevši 8 cenzuriranih pacijenata, u istraživanju je bilo ukupno 62 pacijenta s utvrđenim uzrokom smrti, od kojih su 44 (62,9% u ukupnoj populaciji; 71% u skupini bez cenzuriranih pacijenata) imali smrtni ishod posljedično komorbiditetu, a 18 (25,7% u ukupnoj populaciji; 29% u skupini bez cenzuriranih pacijenata) ih je imalo smrtni ishod posljedično AKB-u. Od ukupno 18 pacijenata sa smrtnim ishodom posljedično AKB-u 5 (27,8%) ih je imalo prisutan komorbiditet, a 13 (72,2%) je bilo bez komorbiditeta. Od 8 cenzuriranih pacijenata 4 (50%) su imali, a 4 (50%) nisu imali komorbiditet.

Moguća povezanost sa smrtnim ishodom bila je ispitana za spol, dob, prisutnost početnog i razvoj naknadnog komorbiditeta.

Iako su ženke imale više izgleda za smrtni ishod posljedično AKB-u (rizik smrtnog ishoda posljedično AKB-u u ženki bio je 160% rizika u mužjaka), spol nije značajno utjecao na smrtni ishod (95% CI 0,6-4,1;  $p=0,3$ ). Također, iako su izgledi za smrtni ishod posljedično AKB-u u skupini starih pitomih vretica bili veći od izgleda smrtnog ishoda u skupini odraslih (rizik smrtnog ishoda starih bio je 170% izgleda rizika odraslih u promatranom razdoblju) smrtni ishod posljedično AKB-u nije bio značajno ovisan o dobi pacijenta (95% CI 0,6-4,3;  $p=0,3$ ).

Početni komorbiditet je značajno utjecao na smrtni ishod (95% CI 0,07-0,84;  $p=0,01$ ). Pacijenti s početnim komorbiditetom imali su manje izgleda za smrtni ishod posljedično AKB-u od pacijenata bez početnog komorbiditeta (rizik smrtnog ishoda

posljedično AKB-u u pacijenata s početnim komorbiditetom bio je 24% rizika pacijenata bez početnog komorbiditeta). Drugim riječima, pacijenti s početnim komorbiditetom imali su veće izgleda za smrtni ishod posljedično početnom komorbiditetu, a ne posljedično AKB-u.

Naknadni komorbiditet je također značajno utjecao na smrtni ishod (95% CI 0,03-0,62;  $p=0,001$ ). Pacijenti s naknadnim komorbiditetom su imali manje izgleda za smrtni ishod posljedično AKB-u od pacijenata bez naknadnog komorbiditeta (rizik smrtnog ishoda posljedično AKB-u u pacijenata s naknadnim komorbiditetom bio je 14% rizika pacijenata bez naknadnog komorbiditeta). Drugim riječima, pacijenti s naknadnim komorbiditetom imali su veće izgleda za smrtni ishod posljedično naknadnom komorbiditetu, a ne posljedično AKB-u.

Ukupni komorbiditet je značajno utjecao na smrtni ishod (95% CI 0,04-0,29;  $p<0,001$ ).

Pacijenti s ukupnim komorbiditetom imali su manje izgleda za smrtni ishod posljedično AKB-u od pacijenata bez ukupnog komorbiditeta (rizik smrtnog ishoda posljedično AKB-u u pacijenata s ukupnim komorbiditetom bio je 10% rizika pacijenata bez ukupnog komorbiditeta). Dakle, pacijenti s ukupnim komorbiditetom imali su veće izgleda za smrtni ishod posljedično komorbiditetu, a ne posljedično AKB-u.

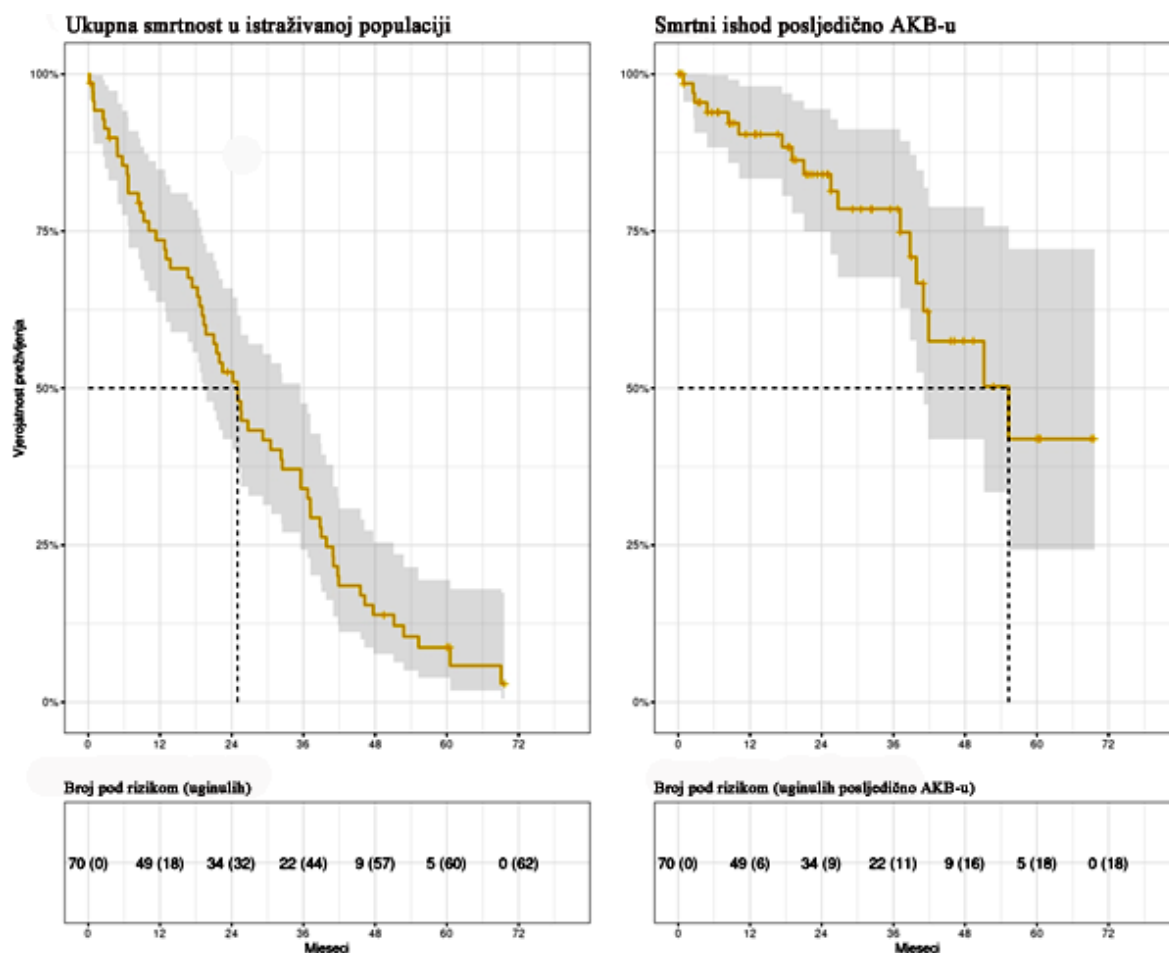
U završnom modelu logističke regresije zadržani su i početni i naknadni komorbiditet kao značajni čimbenici smrtnog ishoda. Pacijenti s početnim komorbiditetom su imali 14% izgleda pacijenata bez početnog komorbiditeta za smrtni ishod posljedično AKB-u (95% CI 0,04-0,50;  $p<0,001$ ). Pacijenti s naknadnim komorbiditetom su imali 9% izgleda za smrtni ishod posljedično AKB-u. Shodno navedenome i pacijenti s početnim komorbiditetom i pacijenti s naknadnim komorbiditetom imali su veće izgleda za smrtni ishod posljedično nekom od komorbiditeta, a manje izgleda za smrtni ishod posljedično AKB-u.

Na završnom modelu je napravljena ROC analiza koja je pokazala specifičnost modela od 100%, osjetljivost od 72%, ukupnu točnost od 91,9% (95% CI 0,82-0,97;  $p<0,001$ ) te Kappa vrijednost od 0,79 (McNemar's test,  $p=0,07$ ). Navedeni podaci pokazuju 100% pozitivnu prediktivnu vrijednost i 89,8% negativnu prediktivnu vrijednost.



## 5.4. PREŽIVLJENJE PITOMIH VRETICA

Za pacijente sa smrtnim ishodom posljedično AKB-u se učinila zasebna Kaplan-Meier krivulja koristeći pristup uzročno-specifičnog rizika smrtnog ishoda, a ukupna smrtnost uključuje smrtni ishod posljedično i AKB-u i komorbiditetu (slika 6.).



AKB-adrenokortikalna bolest

Slika 6. Kaplan-Meier krivulja preživljenja u istraživanoj populaciji (lijevo) i za smrtni ishod posljedično AKB-u (desno).

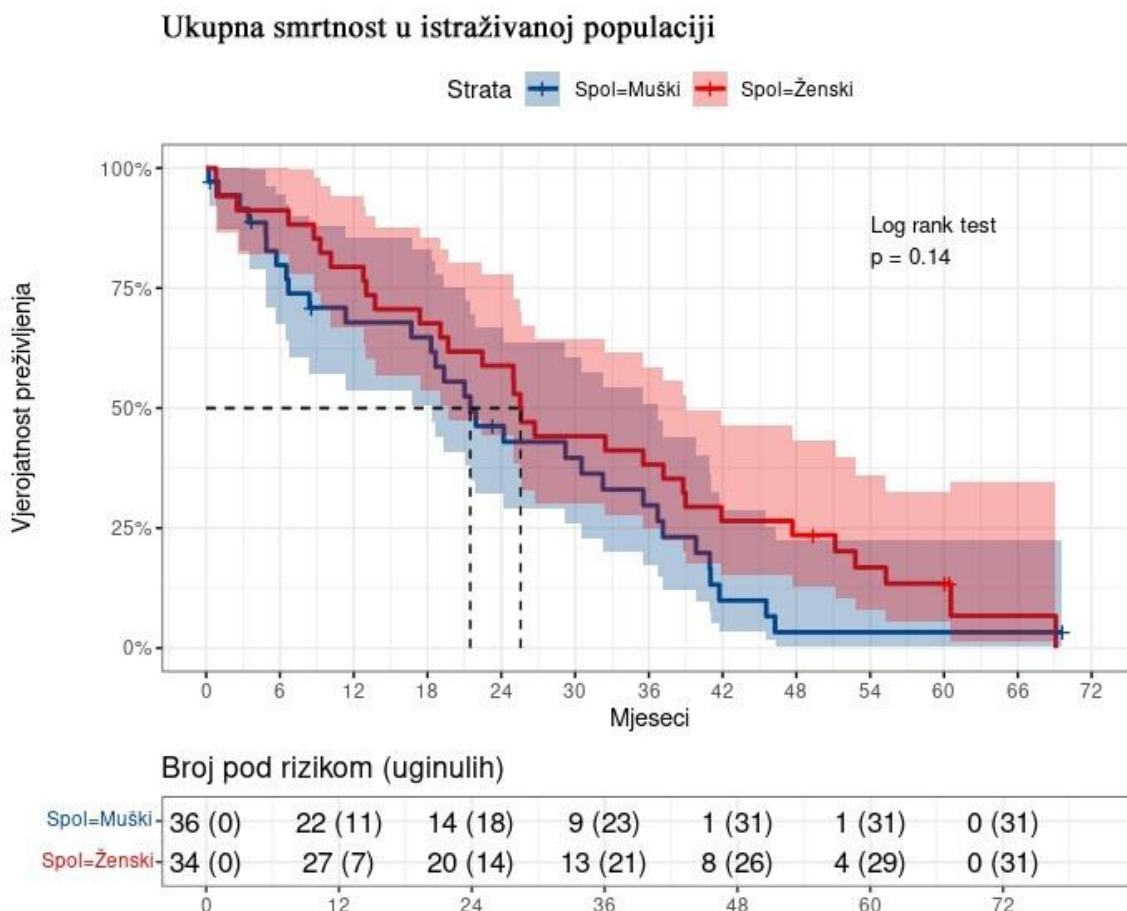
Medijan preživljenja (slika 6.) iznosio je 762 dana (95% CI 590-1084) za ukupnu smrtnost u istraživanoj populaciji, a za smrtni ishod posljedično AKB-u iznosio je 1686 dana (95% CI 1251-NA). U prilogu 13.1. je tablično prikazano preživljenje u skupini pacijenata s utvrđenim uzrokom smrti i u skupini cenzuriranih pacijenata, a u prilogu 13.2. preživljenje svih pacijenata u istraživanoj populaciji u danima. U prilogu 13.23. je

tablično prikazano preživljenje u pacijenata sa smrtnim ishodom posljedično AKB-u i u cenzuriranih pacijenata, a u prilogu 13.24. preživljenje u istraživanoj populaciji obzirom na smrtni ishod posljedično AKB-u u odabranim vremenskim intervalima.

## 5.5. ISTRAŽIVANI POKAZATELJI S OBZIROM NA UKUPNU SMRTNOST U ISTRAŽIVANOJ POPULACIJI

Kao mogući pokazatelji vjerojatnosti smrtnog ishoda analizirani su spol, dob te prisutnost početnog i razvoj naknadnog komorbiditeta.

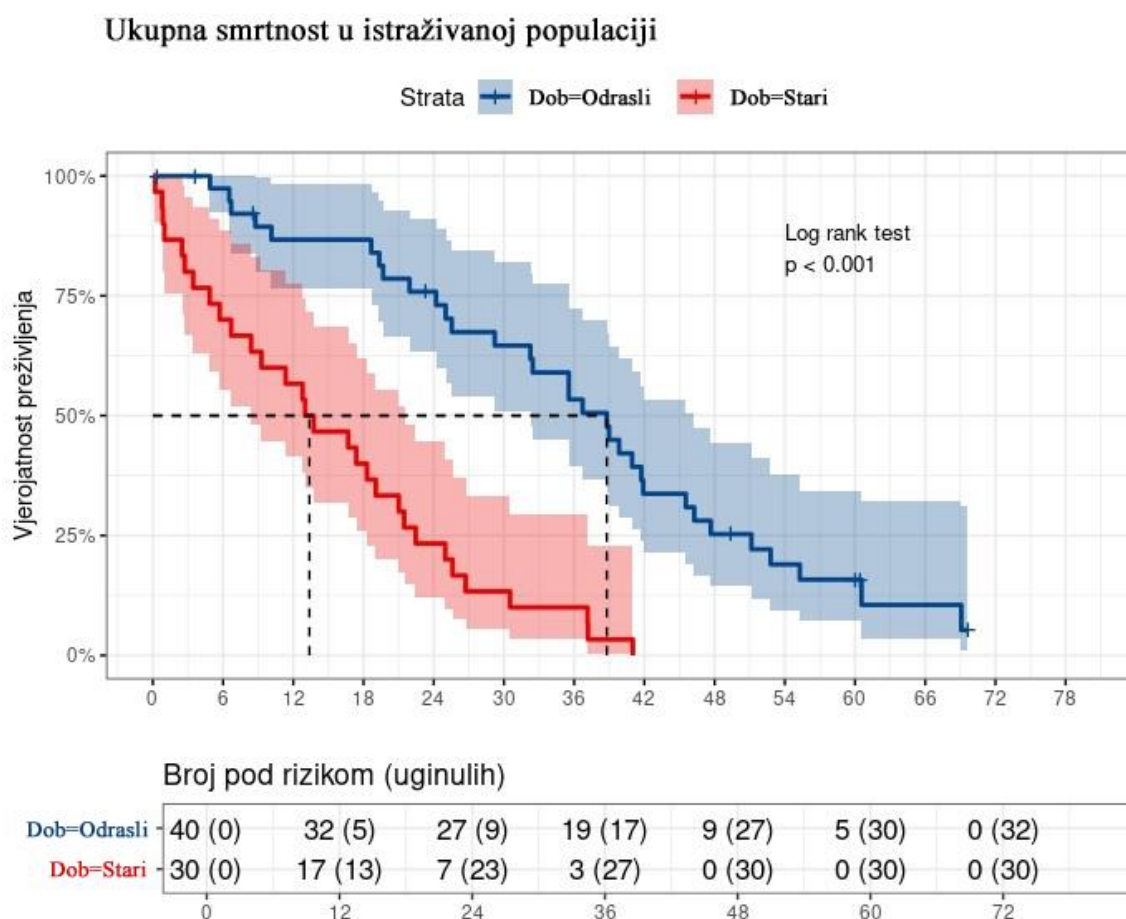
U istraživanju su bili gotovo podjednako zastupljeni mušjaci (n=36) i ženke (n=34) te je u obje skupine zabilježen jednaki broj (n=31) smrtnih ishoda (slika 7.).



Slika 7. Kaplan-Meier krivulja preživljenja u istraživanoj populaciji obzirom na spol.

Preživljenje nije bilo značajno ovisno o spolu ( $p=0,14$ ). U skupini ženki medijan preživljenja je iznosio 780 dana (95% CI 600-1189), a u skupini mužjaka 655 dana (95% CI 558-1120) iz čega je razvidno da je period preživljenja u ženki duži (rizik smrti u ženki je svega 68% izgleda rizika smrtnog ishoda mužjaka u promatranom razdoblju; HR=0,68; 95% CI 0,4-1,1;  $p=0,14$ ). U prilogu 13.3. tablično je prikazano razdoblje preživljenja obzirom na spol u skupini pacijenata s utvrđenim uzrokom smrti i u skupini cenzuriranih pacijenata. U prilogu 13.4. tablično je prikazano razdoblje preživljenja u svih mužjaka, a u prilogu 13.5. svih ženki.

S obzirom na dob, pacijenti su podijeljeni na dvije skupine 1) skupinu odraslih ( $n=40$ ) i 2) skupinu starih ( $n=30$ ). U skupini odraslih zabilježena su 32 (80%) smrtna ishoda (posljedično AKB-u ili komorbiditetu) dok je 30 (100%) smrtnih ishoda zabilježeno u skupini starih (slika 8.).



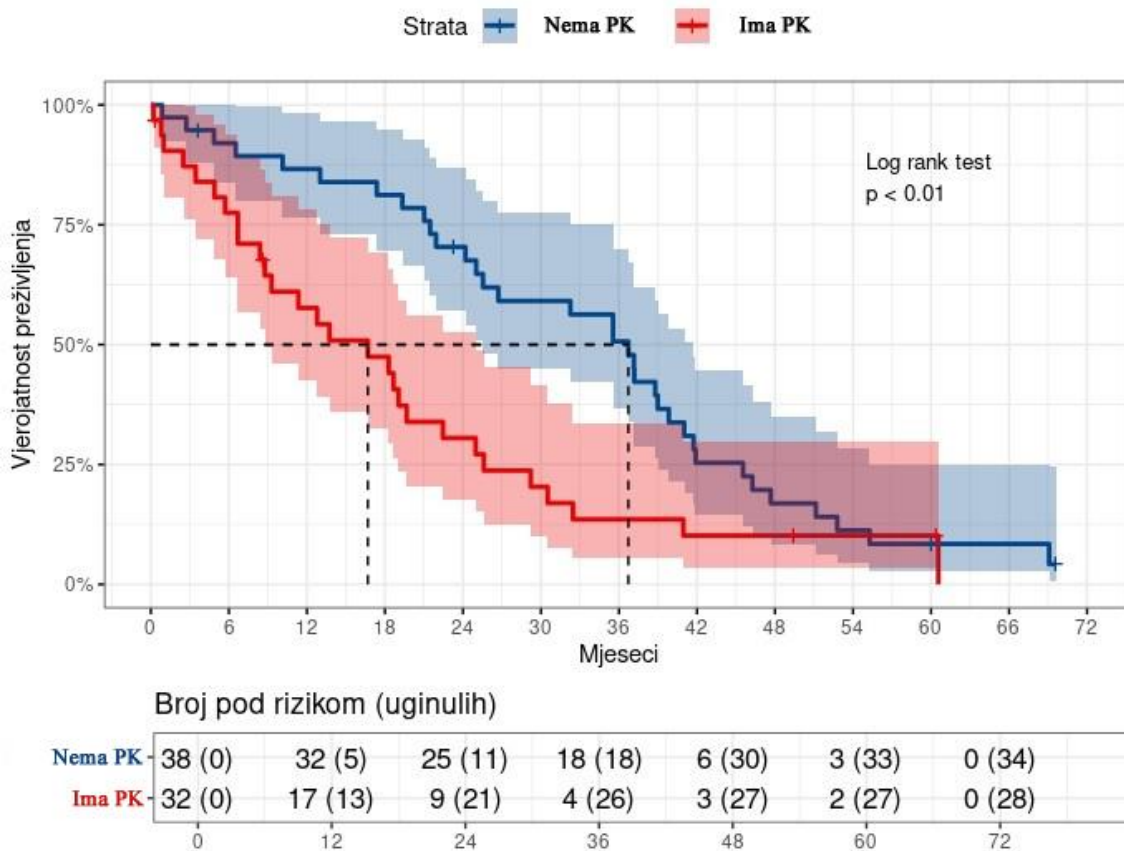
Slika 8. Kaplan-Meier krivulja preživljenja u istraživanoj populaciji obzirom na dob.

Preživljenje je bilo značajno ovisno o dobi pacijenta ( $p < 0,001$ ). Medijan preživljenja u skupini odraslih pitomih vretica je iznosio 1183 dana (95% CI 984-1411), a u skupini starih pitomih vretica 408 dana (95% CI 256-655) iz čega je razvidno da je rizik smrtnog ishoda u starih puno veći nego u odraslih (rizik smrtnog ishoda u starih je 460% izgleda rizika smrtnog ishoda odraslih u promatranom razdoblju; HR=4,6; 95% CI 2,6-8,2;  $p < 0,001$ ).

U prilogu 13.6. tablično je prikazano razdoblje preživljenja obzirom na dob u skupini pacijenata s utvrđenim uzrokom smrti i u skupini cenzuriranih pacijenata. U prilogu 13.7. tablično je prikazano razdoblje preživljenja u svih odraslih, a u prilogu 13.8. u svih starih.

Nadalje, obzirom na prisutnost početnog komorbiditeta istraživana populacija podijeljena je na 1) skupinu bez početnog komorbiditeta ( $n=38$ ) i 2) skupinu s početnim komorbiditetom ( $n=32$ ). U skupini bez početnog komorbiditeta zabilježena su 34 (89,5%) smrtna ishoda, a u skupini s početnim komorbiditetom 28 (87,5%) smrtnih ishoda (slika 9.).

### Ukupna smrtnost u istraživanoj populaciji



PK-početni komorbiditet

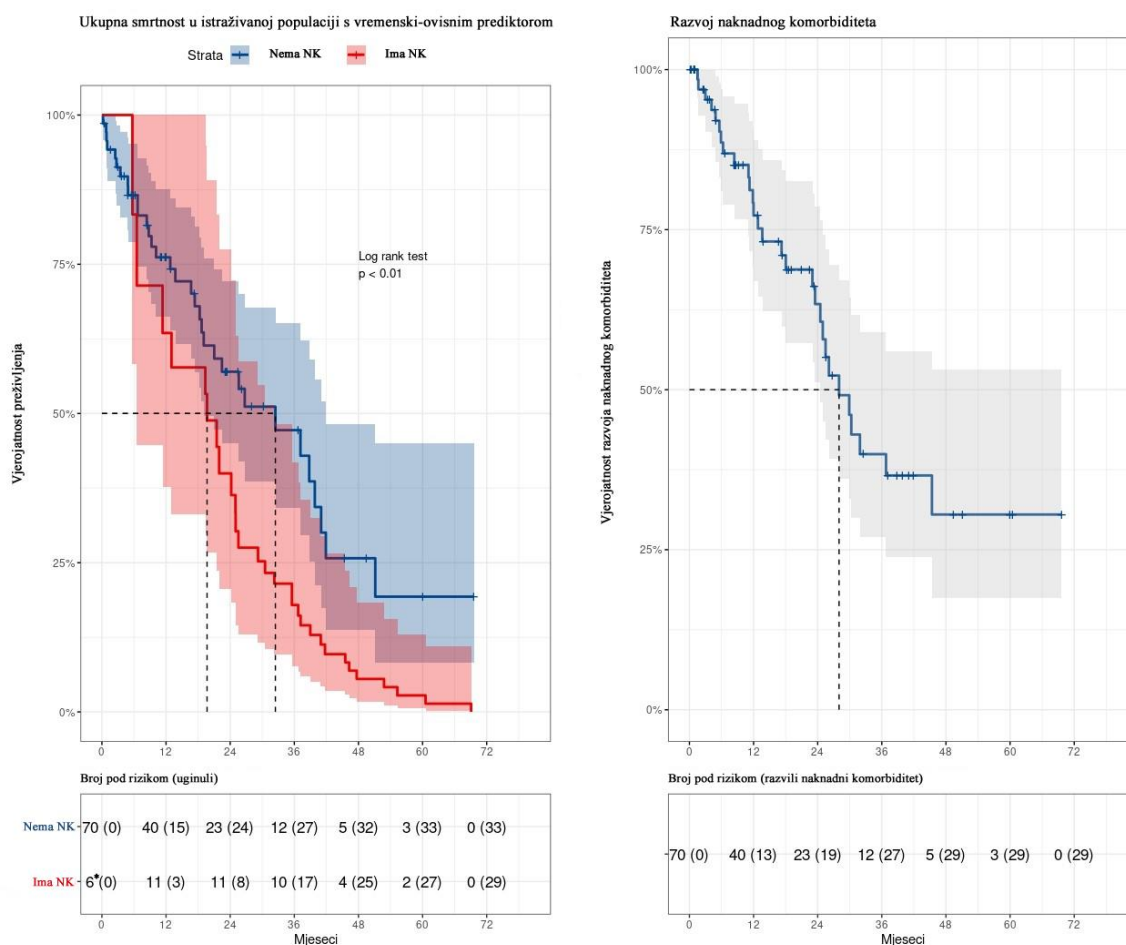
Slika 9. Kaplan-Meier krivulja preživljenja u istraživanoj populaciji obzirom na početni komorbiditet.

Preživljenje je bilo značajno ovisno o početnom komorbiditetu ( $p < 0,01$ ). Medijan preživljenja u skupini pacijenata bez početnog komorbiditeta je iznosio 1120 dana (95% CI 779-1273), a u onih s početnim komorbiditetom 509 dana (95% CI 267-762) iz čega je razvidno da je rizik smrtnog ishoda puno veći u pacijenata s početnim komorbiditetom (rizik smrtnog ishoda u pacijenata s početnim komorbiditetom je 200% izgleda rizika pacijenata bez početnog komorbiditeta u promatranom razdoblju; HR=2,0; CI 95% 1,19-3,33;  $p < 0,01$ ).

U prilogu 13.9. tablično je prikazano razdoblje preživljenja obzirom na prisustvo početnog komorbiditeta u skupini pacijenata s utvrđenim uzrokom smrti i u skupini cenzuriranih pacijenata. U prilogu 13.10. tablično je prikazano razdoblje preživljenja svih

pacijenata bez početnog komorbiditeta, a u prilogu 13.11. razdoblje preživljenja svih pacijenata s početnim komorbiditetom.

Obzirom na razvoj naknadnog komorbiditeta ukupna istraživana populacija podijeljena je na 1) skupinu pacijenata u kojih se razvio naknadni komorbiditet (n=29) i 2) skupinu bez naknadnog komorbiditeta (n=41). U skupini pacijenata s naknadnim komorbiditetom zabilježeno je 29 (100%) smrtnih ishoda, a u skupini bez naknadnog komorbiditeta 33 (80,5%) smrtna ishoda (slika 10.).



\*6 pacijenata koji su u trenutku potvrđivanja AKB-a (adrenokortikalne bolesti) bili bez naknadnog komorbiditeta, razvili su ga tijekom prva dva mjeseca od potvrde AKB-a, budući da je vremenska jedinica (radi bolje preglednosti) izražena u mjesecima ovih 6 pacijenata prikazano je u nultoj točki; NK-naknadni komorbiditet

Slika 10. Kaplan-Meier krivulje preživljenja u istraživanoj populaciji obzirom na razvoj naknadnog komorbiditeta (lijevo) i vjerojatnost razvoja naknadnog komorbiditeta (desno).

Preživljenje je bilo značajno ovisno o razvoju naknadnog komorbiditeta ( $p < 0,01$ ). Medijan preživljenja (slika 10., lijevo) je u skupini bez naknadnog komorbiditeta iznosio 990 dana (95% CI 581-1278), a u skupini s naknadnim komorbiditetom 600 dana (95% CI 199-984) iz čega je razvidno da je rizik smrtnog ishoda (posljedično AKB-u ili komorbiditetu) u pacijenata s naknadnim komorbiditetom puno veći nego u pacijenata bez naknadnog komorbiditeta (rizik smrtnog ishoda u pacijenata s naknadnim komorbiditetom je 226% izgleda rizika smrtnog ishoda pacijenata bez naknadnog komorbiditeta u promatranom razdoblju; HR=2,26; CI 95% 1,29-3,97;  $p < 0,01$ ).

U prilogu 13.12. tablično je prikazano razdoblje preživljenja obzirom na razvoj naknadnog komorbiditeta u skupini pacijenata s utvrđenim uzrokom smrti i u skupini cenzuriranih pacijenata. U prilogu 13.13. tablično je prikazano razdoblje preživljenja svih pacijenata bez naknadnog komorbiditeta, a u prilogu 13.14. razdoblje preživljenja svih pacijenata s naknadnim komorbiditetom.

Ovisnost omjera rizika smrtnog ishoda obzirom na dob, početni i naknadni komorbiditet u istraživanoj populaciji prikazana je na slici 11. iz koje je razvidno da stari pacijenti s ukupnim komorbiditetom imaju najveće izgleda za smrtni ishod. S obzirom da je postojala značajna ovisnost vjerojatnosti preživljenja u odnosu na dob kao i na početni i naknadni komorbiditet. Vjerojatnost preživljenja u završnom multivarijatnom modelu je bila značajno ovisna o dobi te početnom i naknadnom komorbiditetu ( $p < 0,001$ ; slika 12a.).

Tablica 13. Pregled strukture pacijenata obzirom na dob te početni i naknadni komorbiditet.

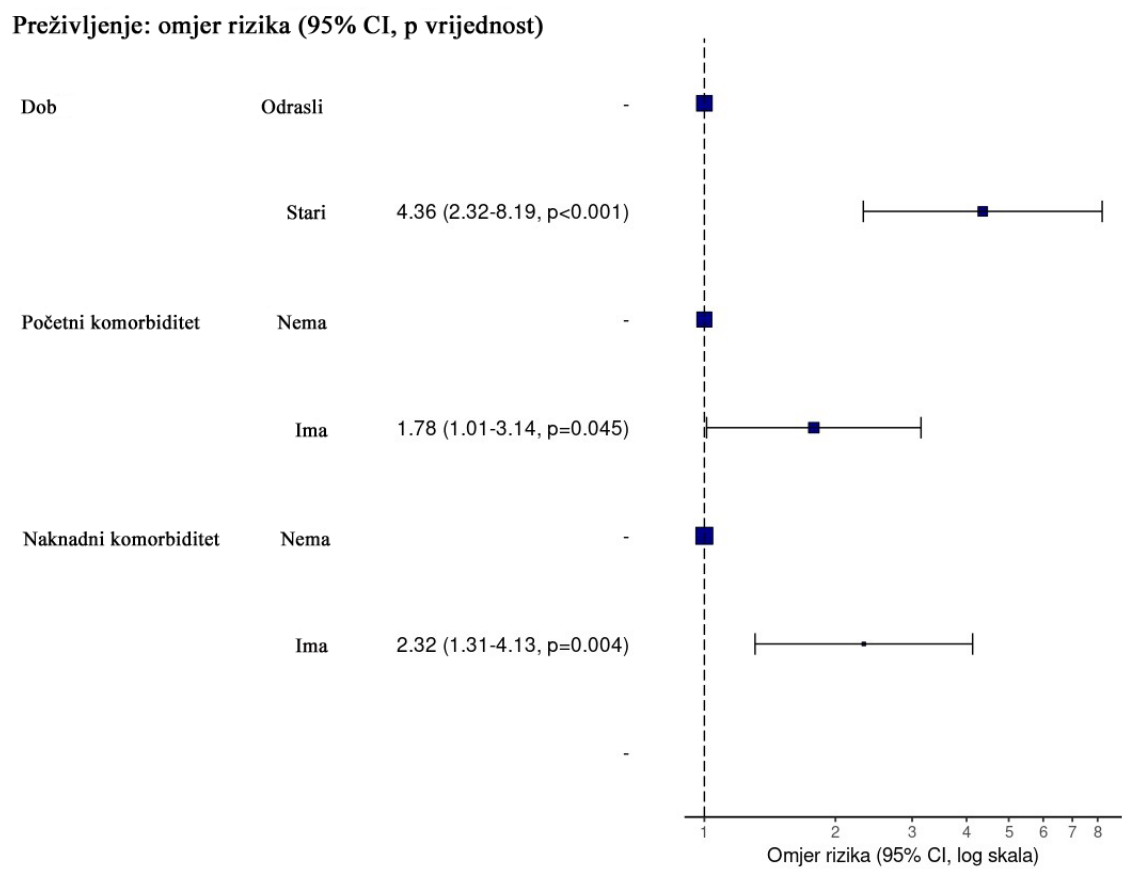
Dob	Odrasli (n=40)		Stari (n=30)	
	N (%)	SI (%)	N (%)	SI (%)
BK	27 (67,5)	5 (18,5)	11 (36,7)	8 (72,7)
PUK	4 (10)	4 (100)	4 (13,3)	4 (100)
PPK/BNK	13 (32,5)	5 (38,5)	19 (63,3)	15 (78,9)
BPK/PNK	18 (45)	18 (100)	3 (10)	3 (100)

BK-pacijenti bez komorbiditeta; PUK-pacijenti s ukupnim komorbiditetom;

PPK/BNK-pacijenti s početnim komorbiditetom i bez naknadnog komorbiditeta;

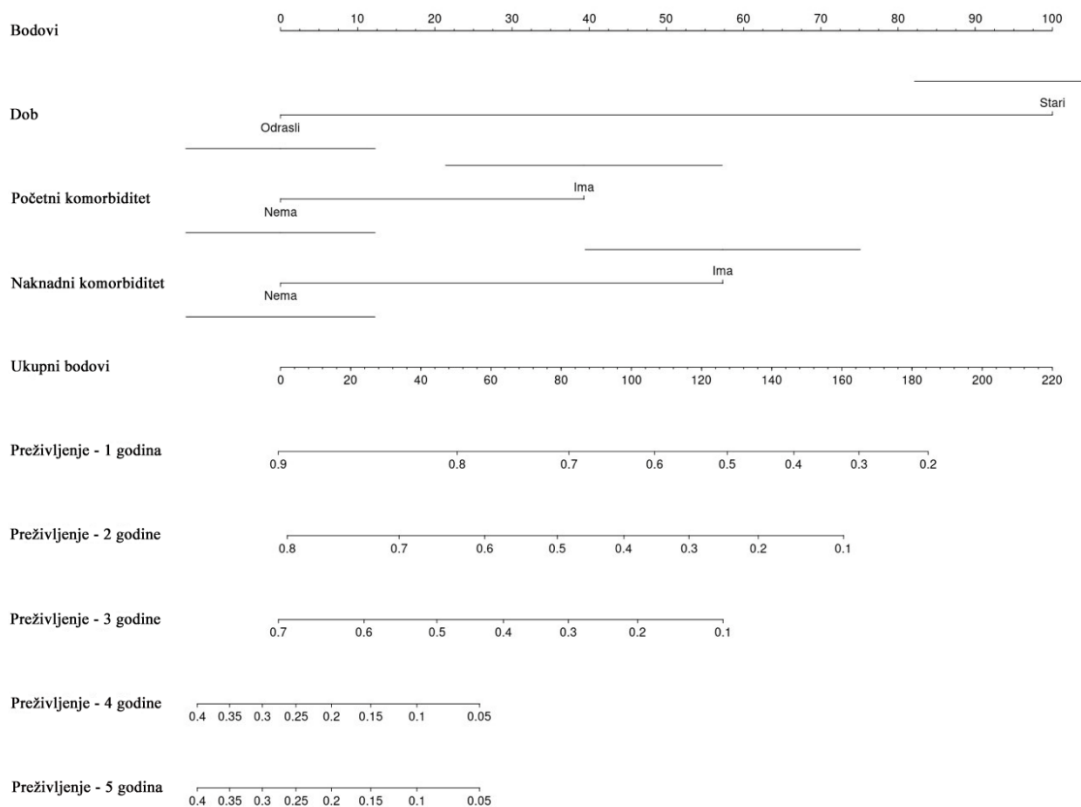
BPK/PNK-pacijenti bez početnog komorbiditeta s prisutnim naknadnim komorbiditetom;

N-ukupan broj pacijenata; SI-ukupan broj smrtnih ishoda



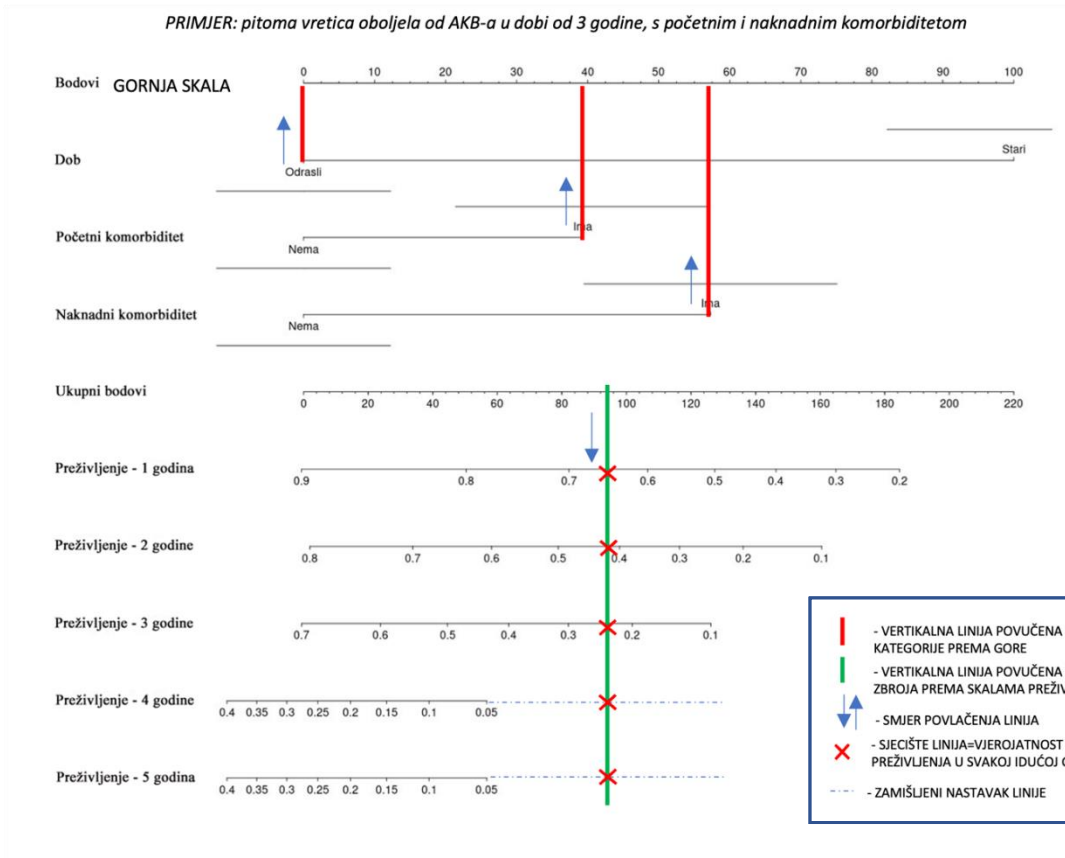
Slika 11. Ovisnost omjera rizika smrtnog ishoda u ukupnoj istraživanoj populaciji obzirom na dob te prisutnost početnog i naknadnog komorbiditeta.





Linija koja označava kategoriju unutar varijable (dob: odrasli/stari; početni komorbiditet: ima/nema; naknadni komorbiditet: ima/nema) predstavlja prosječan broj bodova i njegov 95%-tni raspon pouzdanosti. Prosječan broj bodova je označen nazivom kategorije i oznakom/crticom na liniji varijable, a raspon pouzdanosti je označen rubovima/krajevima linije pojedine kategorije.

Slika 12a. Nomogram vjerojatnosti preživljenja pitomih vretica u odabranim vremenskim intervalima obzirom na dob te prisutnost početnog i naknadnog komorbiditeta.



Varijabla (kategorija)=dob (odrasli/stari), početni komorbiditet (ima/nema), naknadni komorbiditet (ima/nema)

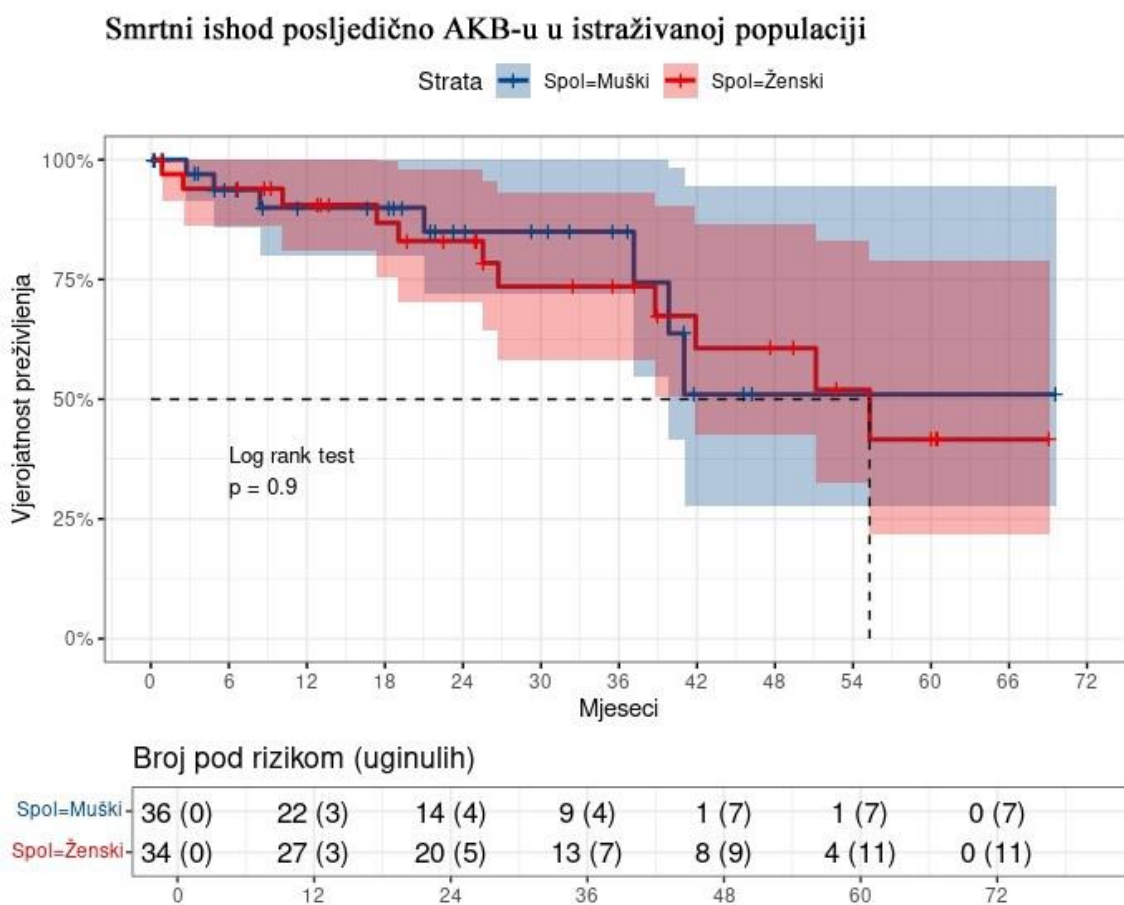
Slika 12b. Primjer korištenja (interpretacije) nomograma u pitome vretice oboljele od AKB-a.

Prema završnom multivarijatnom modelu medijan preživljenja u skupini odraslih pacijenata bez komorbiditeta iznosio 1560 dana (95% CI 1215-NA) dok je u skupini odraslih bez početnog, a s naknadnim komorbiditetom iznosio 763 dana (95% CI 199-1389). U skupini odraslih s početnim komorbiditetom, a bez naknadnog komorbiditeta medijan preživljenja je iznosio 990 dana (95% CI 569-NA), a u skupini s ukupnim komorbiditetom medijan preživljenja iznosio je 600 dana (95 % CI NA-NA). U skupini starih pacijenata bez komorbiditeta medijan preživljenja je iznosio 641 dan (95% CI 530-NA), a u skupini bez početnog, a s naknadnim komorbiditetom medijan preživljenja je iznosio 526 dana (95% CI 397-NA). U skupini starih pacijenata s početnim komorbiditetom, a bez naknadnog komorbiditeta medijan preživljenja je iznosio 390 dana (95% CI 204-685), a u skupini starih pacijenata s ukupnim komorbiditetom medijan preživljenja iznosio je 260 dana (95% CI 174-NA). Detaljni tablični prikazi preživljenja obzirom na dob, početni i naknadni komorbiditet nalaze se u prilogima 13.15.-13.22.

## 5.6. ISTRAŽIVANI POKAZATELJI S OBZIROM NA SMRTNI ISHOD POSLJEDIČNO AKB-u

Smrtni ishod posljedično AKB-u zabilježen je u 18 (25,7%), a medijan preživljenja iznosio je 1686 dana (95% CI 1251-NA).

Sedam smrtnih ishoda zabilježeno je u mušjaka (19,4% skupine svih mušjaka), a 11 u ženki (32,4% skupine svih ženki) (slika 13.).



AKB-adrenokortikalna bolest

Slika 13. Kaplan-Meier krivulja za smrtni ishod posljedično AKB-u obzirom na spol.

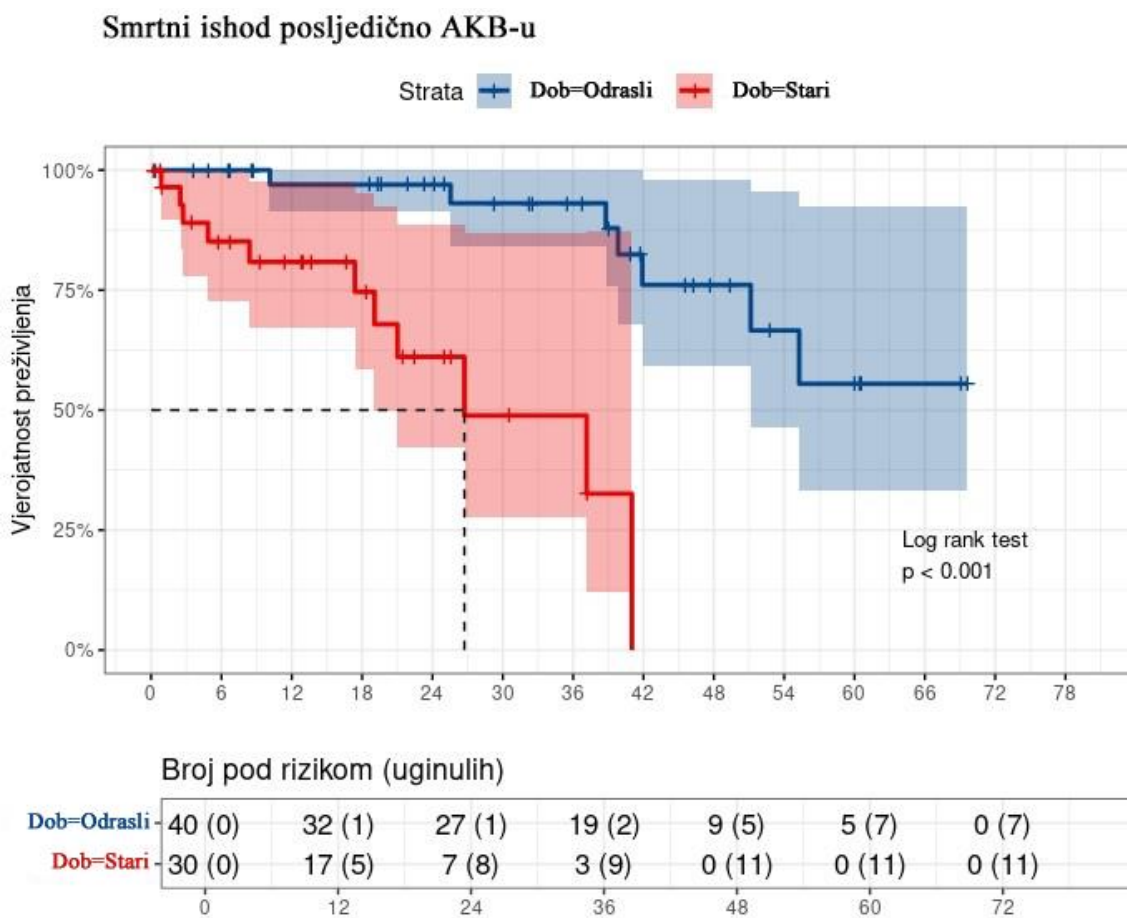
Preživljenje nije bilo značajno ovisno o spolu pacijenta ( $p=0,9$ ). Medijan preživljenja u skupini ženki bio je 1686 dana (95% CI 1278-NA), a za skupinu mušjaka se nije mogao odrediti jer nije dosegnut dovoljan broj smrtnih ishoda za vrijeme istraživanja. Iako su ženke imale više izgleda za smrtni ishod posljedično AKB-u (rizik

smrtnog ishoda posljedično AKB-u u ženki bio je 110% rizika u mušjaka), nije zabilježena statistički značajna razlika između mušjaka i ženki (HR=1,1; 95% CI 0,4-2,8; p=0,9).

U prilogu 13.25. tablično je prikazano razdoblje preživljenja obzirom na spol u skupini pacijenata sa smrtnim ishodom posljedično AKB-u i u skupini cenzuriranih pacijenata (s time da su cenzurirani pacijenti svi oni koji nisu ni uginuli niti su eutanazirani posljedično AKB-u).

U prilogu 13.26. tablično je prikazano razdoblje preživljenja u svih mušjaka, a u prilogu 13.27. svih ženki.

U skupini odraslih pacijenata zabilježeno je 7 (17,5%) smrtnih ishoda posljedično AKB-u, a u skupini starih pacijenata je zabilježeno 11 (36,7%) smrtnih ishoda posljedično AKB-u (slika 14.).



AKB-adrenokortikalna bolest

Slika 14. Kaplan-Meier krivulja za smrtni ishod posljedično AKB-u obzirom na dob.

Preživljenja je bilo značajno ovisno o dobi pacijenta ( $p < 0,001$ ). Medijan preživljenja za skupinu odraslih pacijenata se nije mogao odrediti jer nije bilo dovoljnog broja smrtnih ishoda posljedično AKB-u za vrijeme istraživanja, a za skupinu starih pacijenata je medijan preživljenja iznosio 815 dana (95% CI 581-NA).

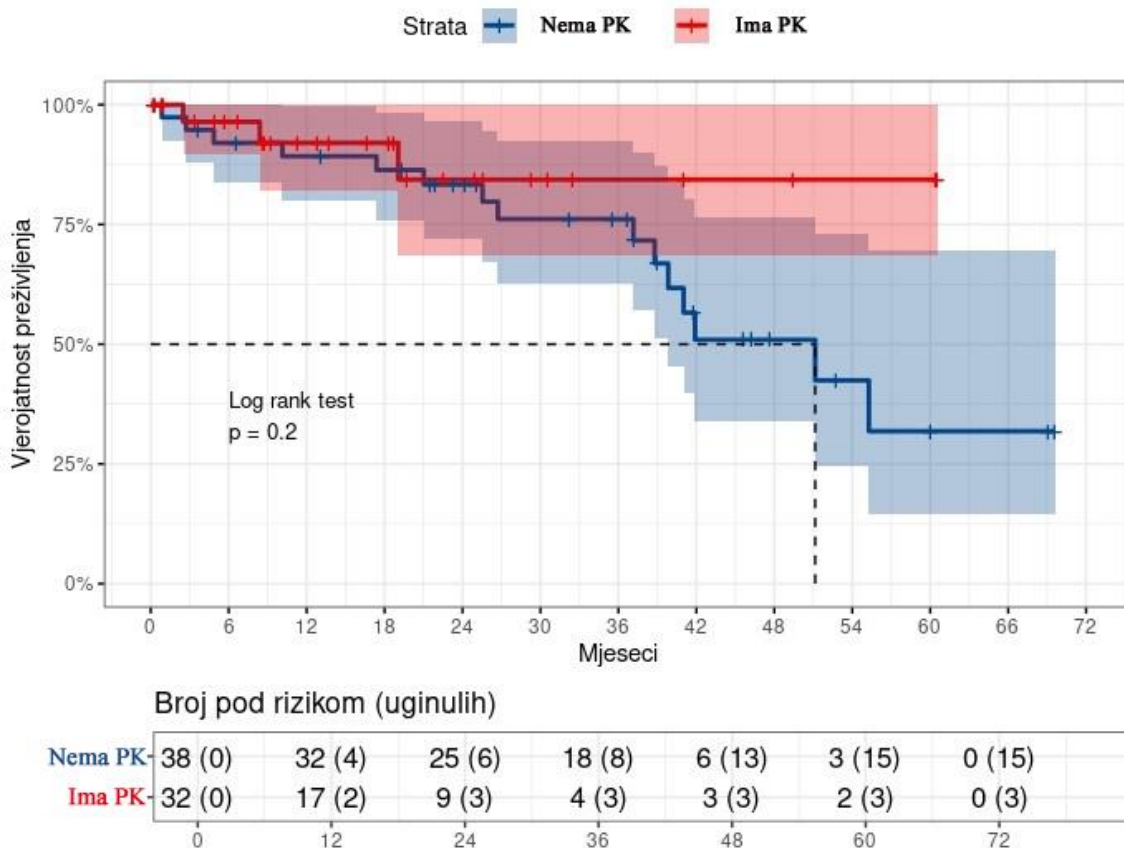
Izgledi za smrtni ishod posljedično AKB-u u skupini starih pitomih vretica bili su statistički značajno veći od izgleda smrtnog ishoda u skupini odraslih (rizik smrtnog ishoda starih bio je 1130% izgleda rizika odraslih u promatranom razdoblju; HR=11,3; 95% CI 3,3-39,2;  $p < 0,001$ ).

U prilogu 13.28. tablično je prikazano razdoblje preživljenja obzirom na dob u skupini pacijenata sa smrtnim ishodom posljedično AKB-u i u skupini cenzuriranih pacijenata (s time da su cenzurirani pacijenti svi oni koji nisu ni uginuli niti su eutanazirani posljedično AKB-u).

U prilogu 13.29. tablično je prikazano razdoblje preživljenja u svih odraslih, a u prilogu 13.30. u svih starih.

U skupini bez početnog komorbiditeta ( $n=38$ ) zabilježeno je 15 (39,5%) smrtnih ishoda, a u skupini s početnim komorbiditetom ( $n=32$ ) zabilježena su 3 (9,4%) smrtna ishoda.

### Smrtni ishod posljedično AKB-u u istraživanoj populaciji



AKB-adrenokortikalna bolest; PK-početni komorbiditet

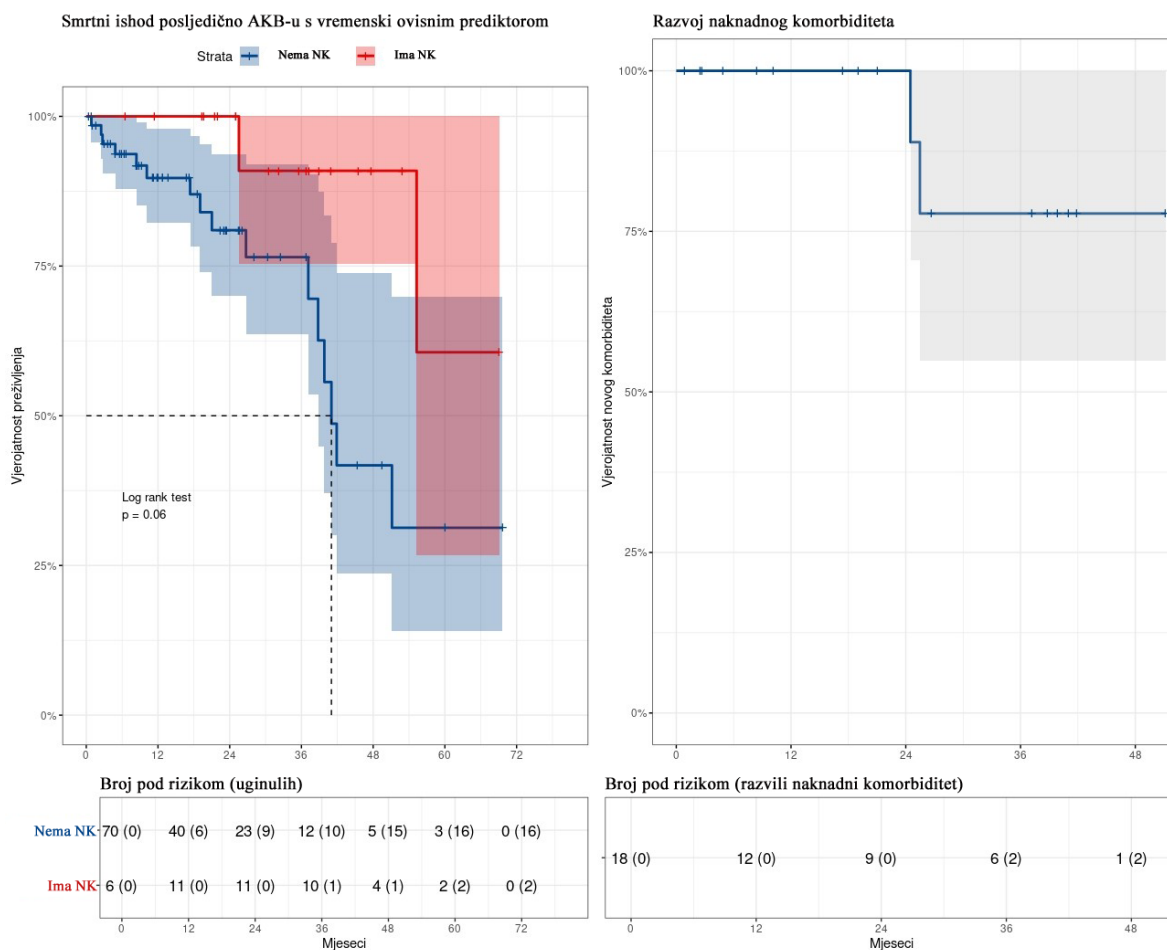
Slika 15. Kaplan-Meier krivulja za smrtni ishod posljedično AKB-u obzirom na početni komorbiditet.

Preživljenje nije bilo značajno ovisno o početnom komorbiditetu ( $p=0,2$ ). Medijan preživljenja u skupini pacijenata bez početnog komorbiditeta bio je 1560 dana (95% CI 1215-NA), a za skupinu pacijenata s početnim komorbiditetom se medijan preživljenja nije mogao odrediti jer nije bilo dovoljnog broja smrtnih ishoda za vrijeme istraživanja. Pacijenti s početnim komorbiditetom imali su manje izgleda za smrtni ishod posljedično AKB-u od pacijenata bez početnog komorbiditeta (rizik smrtnog ishoda posljedično AKB-u u pacijenata s početnim komorbiditetom bio je 45% rizika pacijenata bez početnog komorbiditeta). Drugim riječima, pacijenti s početnim komorbiditetom imali su daleko veće izgleda za smrtni ishod posljedično početnom komorbiditetu, a ne posljedično AKB-u (HR=0,45; CI 95% 0,13-1,57;  $p=0,17$ ).

U prilogu 13.31. tablično je prikazano razdoblje preživljenja obzirom na prisustvo početnog komorbiditeta u skupini pacijenata sa smrtnim ishodom posljedično AKB-u i u skupini cenzuriranih pacijenata (s time da su cenzurirani pacijenti svi oni koji nisu ni uginuli niti su eutanazirani posljedično AKB-u).

U prilogu 13.32. tablično je prikazano razdoblje preživljenja svih pacijenata bez početnog komorbiditeta, a u prilogu 13.33. razdoblje preživljenja svih pacijenata s početnim komorbiditetom.

U skupini bez naknadnog komorbiditeta (n=41) zabilježeno je 16 (39%) smrtnih ishoda, a u skupini s naknadnim komorbiditetom (n=29), zabilježena su 2 (6,9%) smrtna ishoda (slika 16.).



AKB-adrenokortikalna bolest; NK-naknadni komorbiditet

Slika 16. Kaplan-Meier krivulje za smrtni ishod posljedično AKB-u obzirom na razvoj naknadnog komorbiditeta (lijevo) i razvoj naknadnog komorbiditeta (desno).



Preživljenje nije bilo značajno ovisno o naknadnom komorbiditetu ( $p=0,06$ ). Medijan preživljenja skupine bez naknadnog komorbiditeta iznosio je 1251 dan (95% CI 1183-NA), a za skupinu koja je razvila naknadni komorbiditet se medijan preživljenja nije mogao odrediti jer nije bilo dovoljnog broja smrtnih ishoda za vrijeme istraživanja. Pacijenti s naknadnim komorbiditetom su imali manje izgleda za smrtni ishod posljedično AKB-u od pacijenata bez naknadnog komorbiditeta (rizik smrtnog ishoda posljedično AKB-u u pacijenata s naknadnim komorbiditetom bio je 26% rizika pacijenata bez naknadnog komorbiditeta). Drugim riječima, pacijenti s naknadnim komorbiditetom imali su veće izgleda za smrtni ishod posljedično naknadnom komorbiditetu, a ne posljedično AKB-u (HR=0,26; CI 95% 0,06-1,18;  $p=0,05$ ).

U prilogu 13.34. tablično je prikazano razdoblje preživljenja obzirom na razvoj naknadnog komorbiditeta u skupini pacijenata sa smrtnim ishodom posljedično AKB-u i u skupini cenzuriranih pacijenata (s time da su cenzurirani pacijenti svi oni koji nisu ni uginuli niti su eutanazirani posljedično AKB-u).

U prilogu 13.35. tablično je prikazano razdoblje preživljenja svih pacijenata bez razvoja naknadnog komorbiditeta, a u prilogu 13.36. razdoblje preživljenja svih pacijenata s naknadnim komorbiditetom.

## 6. RASPRAVA

### 6.1. OSNOVNI PRIKAZ ISTRAŽIVANE POPULACIJE PITOMIH VRETICA

Od ukupnog broja pitomih vretica zaprimljenih na Kliniku za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u razdoblju od 6 godina sedamdeset ih je ispunjavalo ulazne kriterije opisane u materijalima i metodama. Učestalost pojave AKB-a u istraživanom razdoblju iznosila je 27,8%, pri čemu se raspon učestalosti promatran po pojedinim godinama istraživanja kretao od 12% do 36,5%. Pritom, treba uzeti u obzir da je učestalost AKB-a u ovom istraživanju zapravo učestalost u populaciji bolesnih, a ne svih pitomih vretica. Shodno navedenom, potrebna su dodatna istraživanja na većem broju istraživanih jedinki kako bi se sa sigurnošću utvrdila incidencija AKB-a. Prema navodima vlasnika gonadektomija je najčešće provedena u dobi od oko 4 mjeseca ili kasnije.

U našoj istraživanoj populaciji bio je zastupljen gotovo jednak broj mužjaka i ženki, s vrlo blagom prevalencijom mužjaka (51,4%), dok je u istraživanim populacijama u Japanu (53,6%) (MIWA i sur., 2008.) i u Americi (55%) zabilježena blaga prevalencija ženki (QUESENBERRY i ROSENTHAL, 2004.; SWIDERSKI i sur., 2008.). U našem istraživanju princip odabira jedinki (ulazni kriteriji) razlikovao se u odnosu na princip odabira u spomenutim studijama. Naime, naša istraživana populacija uključivala je stvarne pacijente zaprimljene radi objektivnih simptoma dok je polazište ostalih studija bilo patohistološka analiza svih novotvorina (uključujući i AKB). Također, spomenute studije provedene su davnije u odnosu na našu, odnosno u vrijeme kada se adrenalektomija smatrala zlatnim standardom liječenja.

Stoga, moguća prevalencija ženki u navedenim istraživanjima može proizlaziti iz (ciljanog) odabira načina liječenja AKB-a adrenalektomijom, a ne iz stvarne zastupljenosti spolova kod AKB-a. S druge strane, moguće je da navedena blaga razlika u zastupljenosti spolova u našem istraživanju proizlazi iz veće popularnosti držanja mužjaka kao kućnih ljubimaca u Republici Hrvatskoj. Obzirom da je većina objavljenih studija proučavala AKB iz perspektive patohistoloških promjena nadbubrežnih žlijezda te bez cjelovitih kliničkih podataka, populacije nisu u potpunosti usporedive. Nadalje,

istraživanja koja su se bavila kliničkim aspektom bila su provedena na znatno manjem broju pacijenata nego ovo istraživanje, a s obzirom na to da su razlike u prevalenciji među spolovima minimalne, rezultati ovog istraživanja u suglasju su s prijašnjim (SCHOEMAKER i sur., 2000.; HUYNH i sur., 2017.).

U ovom istraživanju pojava AKB-a zabilježena je u pitomih vretica u dobi između 2. i 8. godine života s najčešćom pojavom u dobi od navršene četiri godine (27,1%). Rezultati ovog istraživanja slažu se s onima kod američkih pitomih vretica kod kojih se AKB najčešće (24%) javljala u dobi od 4 godine, s rasponom od 0-8 godina (SHOEMAKER i sur., 2000.). Također, rezultati našeg istraživanja su najsličniji istraživanju provedenom u Japanu u kojem nije bilo pitomih vretica mlađih od navršene jedne godine, a najveća prevalencija pojave AKB-a zabilježena je u četvrtoj godini života (27,4%) (MIWA i sur., 2008.). Jedini nedostatak spomenute studije bio je prestanak praćenja pojavnosti AKB-a nakon navršene sedme godine života.

U Republici Hrvatskoj za sada ne postoji službeni podatak ni o ukupnom broju niti o očekivanom životnom vijeku pitomih vretica.

#### 6.1.1. PRISUTNOST I TRAJANJE KLINIČKIH ZNAKOVA AKB-a PRIJE POSTAVLJANJA DIJAGNOZE

Prema dosadašnjim spoznajama o kliničkim znakovima AKB-a u većini istraživanja najčešće je zastupljena progresivna alopecija koja se u različitim izvješćima pojavljuje od 61% pa sve do >90% slučajeva (MIWA i sur., 2008.; SIMONE-FREILICHER, 2008.; SWIDERSKI i sur. 2008.; CHEN, 2010.). U ovom istraživanju zastupljenost alopecije bila je 80% što je u suglasju s navedenim studijama. Lokalizirana alopecija općenito ukazuje na kraći tijek bolesti dok generalizirana ukazuje na prolongirani tijek. Shodno navedenom, alopecija je u našem istraživanju dodatno podijeljena na generaliziranu (36%) i lokaliziranu (64%) što do sada nije provedeno ni u jednom drugom istraživanju.

Svrbež je bio prisutan u 18,6% pacijenata što je također u suglasju s drugim studijama u kojima je svrbež bio zastupljen u rasponu od 8%-40% (LEWINGTON, 2007b.; SIMONE-FREILICHER, 2008.). U ovom istraživanju je otečenije stidnice u ženki bilo prisutno u 14,7% slučajeva, za razliku od ostalih istraživanja u kojima je navedeni simptom bio prisutan u čak 46,8% do >70% (MIWA i sur., 2008.; SIMONE-

FREILICHER, 2008.; SWIDERSKI i sur., 2008.). Za sada nema medicinski prihvatljivog objašnjenja izrazite razlike u učestalosti ovog simptoma u ženki između ove i svih prethodnih studija, no moguće je da se radi o različitim stupnjevima otečenja. Naime, moguće je da su autori navedenih studija imali veći postotak ženki s otečenjem sidnice jer su i najdiskretnije promjene proglasili otečenjem.

U ovom istraživanju, u znatno manjem udjelu javljali su se i drugi simptomi: promijenjeno ponašanje (21,4%), strangurija (11,1%), urofagija (5,7%) i prisutan spolni nagon (4,3%).

Neki od simptoma AKB-a različito su definirani i kategorizirani u različitim studijama, poglavito oni vezani uz ponašanje pa je shodno tome vrlo teško uspoređivati njihovu učestalost.

Analizom ukupnog broja simptoma AKB-a prisutnih kod pojedinog pacijenta (tablica 6.) utvrđeno je da je kod samo jednog pacijenta bilo istovremeno prisutno pet (od ukupno 6 istraživanih simptoma). Također, kod većine (64,3%) pacijenata u trenutku postavljanja dijagnoze bio je prisutan samo jedan simptom bolesti iz čega proizlazi da prisutnost makar samo jednog simptoma nalaže provedbu potpune dijagnostike AKB-a. U istraživanju koje su proveli WAGNER i sur. (2005.) ulazni kriterij bio je trajanje simptoma minimalno tijekom 2 mjeseca. U navedenoj studiji nije proučavana pojavnost AKB-a već učinkovitost ispitivanog lijeka (deslorelin acetat) pa su ciljano birane jedinke s duljim trajanjem bolesti.

Za potrebe ovog istraživanja smatralo se da je važno istražiti broj i duljinu trajanja prisutnih simptoma AKB-a zbog mogućeg posrednog utjecaja na kvalitetu života pitome vretice. Stoga su pacijenti podijeljeni na one kod kojih su simptomi bili prisutni kraće od mjesec dana i na one kod kojih su simptomi trajali dulje od mjesec dana. Koliko je autorima poznato, do sada niti jedna (klinička) studija nije do ove razine istražila sve simptome i njihovo trajanje do postavljanja konačne dijagnoze pa se dobiveni rezultati trenutno nemaju s čime uspoređivati. Budući da se pancitopenija i uretralna opstrukcija (jedina dva opisana hitna stanja vezana uz AKB) vrlo rijetko javljaju u pitomih vretica, AKB se može načelno smatrati bolešću s dugoročno povoljnom prognozom, osobito ako je liječenje započeto na vrijeme i ako je uspješno.

### 6.1.2. PREKURSORI SPOLNIH HORMONA TE HEMATOLOŠKI I BIOKEMIJSKI POKAZATELJI U ISTRAŽIVANOJ POPULACIJI

U svim dosadašnjim istraživanjima preporučeno je da se pitomim vreticama odrede koncentracije sva tri prekursora spolnih hormona: estradiol, androstenedion i  $17\alpha$  hidroksiprogesteron te se smatra da je dovoljno povećanje koncentracije jednog od prekursora spolnih hormona za postavljanje definitivne dijagnoze AKB-a. Smatra se da se ovim dijagnostičkim pristupom postiže 96%-tni uspjeh u identificiranju AKB-a (HUYNH i sur., 2017.). Međutim, u prvotnim istraživanjima se tvrdilo da su koncentracije estradiola u serumu povišene kod 36-88% pitomih vretica s AKB-om (ROSENTHAL i sur. 1993.; WAGNER i DORN, 1994.). Moguće objašnjenje je da je metoda mjerenja koncentracije estradiola u starijim istraživanjima bila slabo osjetljiva u odnosu na CLIA (engl. *chemiluminescent enzyme immunoassay*) metodu koja se koristi danas i koja je znatno stabilnija te je korištena i u ovom istraživanju. U međuvremenu nisu provedena dodatna istraživanja o dijagnostičkoj uspješnosti bilo koje od metoda određivanja koncentracije prekursora hormona za utvrđivanje AKB-a (HUYNH i sur., 2017.).

Za potrebe ovog istraživanja u svrhu postavljanja dijagnoze AKB-a određivale su se koncentracije prekursora spolnih hormona estradiola i androstenediona u krvi. Određivanje koncentracije  $17\alpha$  hidroksiprogesterona nije provedeno (jer prvih 2 godine istraživanja metoda određivanja njegove koncentracije nije bila dostupna u Republici Hrvatskoj). U svih je pacijenata utvrđeno povišenje estradiola, a povišenje androstenediona je utvrđeno u 4,3% pacijenata. Budući da određivanje  $17\alpha$  hidroksiprogesterona nije provedeno, za pretpostaviti je da je to rezultiralo manjim ukupnim brojem jedinki u istraživanoj populaciji, ali ne i smanjenom točnošću identifikacije pacijenata s AKB-om. Naime, moguće je da bi kod nekih pacijenata bila povišena koncentracija samo  $17\alpha$  hidroksiprogesterona (bez istovremeno povišenih koncentracija estradiola i androstenediona) što bi smanjilo osjetljivost metode određivanja koncentracije estradiola (100% u ovom istraživanju). Međutim, budući da je metoda određivanja koncentracije estradiola daleko više pouzdana (porast koncentracije u 90% slučajeva) pri potvrđivanju dijagnoze AKB-a od određivanja koncentracije androstenediona (porast u 50-60% slučajeva) i  $17\alpha$  hidroksiprogesterona (porast u 50-60% slučajeva) (LEWINGTON, 2007b.), mogući broj neuključenih jedinki zasigurno nije

velik jer je za pretpostaviti da bi u većini slučajeva porast koncentracije  $17\ \alpha$  hidroksiprogesterona pratio istovremeni porast estradiola, kao što je bio slučaj s porastom koncentracije androstenediona (svi pacijenti koji su imali porast koncentracije androstenediona imali su i porast koncentracije estradiola).

U dosadašnjim istraživanjima AKB-a u pitomih vretica nisu uočena ni značajna niti specifična odstupanja u rezultatima hematoloških i biokemijskih analiza krvi (WAGNER i sur., 2005.). Naime, promjene u krvnoj slici i biokemijskim nalazima su većinom blage i mahom nespecifične. Anemija i/ili pancitopenija smatraju se rijetkim komplikacijama AKB-a, ali također su nespecifične jer se mogu javiti posljedično komorbiditetima (limfom, bolest bubrega). U našem istraživanju anemija je bila zabilježena u 4,3%, a pancitopenija nije zabilježena. Od ukupno 3 anemične pitome vretice, kod jedne je došlo do razvoja naknadnog komorbiditeta (bolest bubrega), a preostale dvije nisu imale komorbiditete. Obzirom da je anemija u spomenute jedinice bila prisutna i prije razvoja naknadnog komorbiditeta neosporno je da bolest bubrega nije bila uzrokom anemije. Shodno navedenom, za pretpostaviti je da je anemija bila rezultat toksičnog djelovanja estrogena na koštanu srž posljedično AKB-u. Ostala uočena odstupanja od referentnih vrijednosti uključivala su (u pojedinih pacijenata) neutropeniju, limfocitozu, leukocitozu, leukopeniju, trombocitopeniju, hiperglobulinemiju, hipoglikemiju, porast koncentracije jetrenih enzima, hipoalbuminemiju, hiperkalcemiju, hiperkalemiju, te hiperfosfatemiju. Navedene promjene korištene su pri dijagnostici komorbiditeta. Kao i u dosadašnjim istraživanjima (WAGNER i sur., 2005.; CHEN, 2010.; SCHOEMAKER i van ZEELAND, 2021.), tako i u ovom, nisu zabilježena ni značajna odstupanja u istraživanim pokazateljima krvi niti je uočen uzorak promjena pokazatelja koji bi ukazivao na AKB.

### 6.1.3. ULTRAZVUČNA DIJAGNOSTIKA TRBUŠNIH ORGANA U ISTRAŽIVANOJ POPULACIJI

Ultrazvučna dijagnostika je neinvazivna metoda koja omogućava procjenu veličine, oblika i ehostrukture nadbubrežnih žlijezda te istovremenu evaluaciju svih ostalih organa trbušne šupljine. U ovom istraživanju tijekom ultrazvučne pretrage, vizualizirane su obje nadbubrežne žlijezde u 72,1% pacijenata što je manje u odnosu na

istraživanje koje su proveli KUIJTEN i sur. (2007.) u kojem je točnost vizualizacije bila 97%.

Također, u našem istraživanju zabilježene su bilateralne promjene na nadbubrežnim žlijezdama u daleko nižem postotku (16,4%) nego u istraživanju KUIJTEN i suradnika (2007.) u kojem su navedene promjene bile prisutne kod 30% pacijenata. Međutim, pojedinačna povećanja lijevih i desnih nadbubrežnih žlijezda bila su prisutna s podjednakom učestalošću (KUIJTEN i sur. 58% i 43,6%; naše istraživanje 43,6% i 43,2%). Obzirom da su u istraživanju KUIJTEN i sur. (2007.) svi pacijenti bili anestetizirani, a ultrazvučna pretraga je provedena na uređaju više razine kvalitete, rezultati našeg istraživanja su djelomično usporedivi s navedenima. Naime, anestezija znatno olakšava (i skraćuje) ultrazvučnu pretragu, a kako pacijenti u našem istraživanju nisu bili anestetizirani promjene oblika nadbubrežnih žlijezda nisu opisivane dok su u istraživanju provedenom od strane KUIJTEN i sur. (2007.) ne samo opisane već i naknadno (postmortalno) patohistološki analizirane (čime se osigurala provjera uspješnosti ultrazvučne metode).

Budući da se za potrebe ovog istraživanja provodila kompletna ultrazvučna pretraga abdomena, u tijeku pretrage zabilježene su ultrazvučne promjene i na drugim trbušnim organima. Slezena je bila najčešće zahvaćena ultrazvučnim promjenama (55,7%) od lokaliziranih bez kliničkog značaja do generaliziranih značajnih promjena u veličini i/ili ehostrukтури koje su bile povod za daljnju dijagnostiku. Slijedeći najčešće uočene promjene bile su povećanje limfnih čvorova (27,8%) te ciste u mokraćnom sustavu (39,3%).

#### 6.1.4. KOMORBIDITETI U ISTRAŽIVANOJ POPULACIJI

Do sada nije istraživana pojava komorbiditeta prisutnih uz AKB u pitomih vretica. Istovremena pojava različitih novotvorina najdulje je poznata, međutim rijetka u humanoj medicini. Multicentrična endokrinološka studija provedena od strane CASTINETTI i sur. (2019.) pratila je prisustvo višestrukih endokrinih novotvorina tijekom 46 godina diljem svijeta pri čemu je ukupno opisano samo 345 slučajeva. Jedino izvješće u kojem je opisana istovremena pojava AKB-a i inzulinoma u pitome vretice je analiza slučaja iz Velike Britanije (EATWELL, 2004.). Obzirom da je AKB kroničnog i blagog tijeka pa pravovremeno liječenje omogućava relativno dug i kvalitetan život

(BAKTHAVATCHALU i sur., 2016.) izgledi za razvoj komorbiditeta su također veliki. Shodno navedenom, izrazito je važno evidentirati i pratiti komorbiditete zbog mogućeg utjecaja na ishod AKB-a.

U medicini, humanoj i veterinarskoj, u području endokrinologije, značajnu skupinu bolesti predstavljaju multiple, po život opasne, endokrine novotvorine koje su kako dijagnostički tako i terapijski izrazito zahtjevne. U ovom je istraživanju (mala populacija pitomih vretica u Republici Hrvatskoj praćena tijekom 6 godina) najčešći komorbiditet (uz AKB) bio inzulinom zabilježen u 38,6% ukupne istraživane populacije te u 50,9% u skupini pacijenata s komorbiditetom dok je u velikom europskom veterinarskom endokrinološkom centru (Zürich) tijekom 10 godina zabilježeno samo 2,1% slučajeva multiplih endokrinih poremećaja (novotvorina i/ili hiperplazija) u pasa i 1,3% u mačaka (BEATRICE i sur., 2018.).

Nažalost, jedina istraživanja s kojima se naše može uspoređivati su ona iz područja veterinarske patologije koja mahom imaju oskudne kliničke podatke (MIWA i sur. 2008.; AVALLONE i sur., 2016.; HUBER i sur. 2017.). Naprotiv, naše je istraživanje bilo kliničko te se dijagnostika i terapija provodila na temelju odgovarajućih laboratorijskih testova, a definitivne patohistološke dijagnoze potvrđene su postmortalno samo kod onih pacijenata čiji su vlasnici bili suglasni s razudbom. Shodno navedenom, međusobno uspoređivanje naše s ostalim provedenim studijama je ograničeno. Ipak, spomenuta (patohistološka) istraživanja doprinose poznavanju osnovnih procesa koji se u pitomih vretica odvijaju u gušterači i kori nadbubrežnih žlijezda te pružaju dodatnu potvrdu o višestrukim endokrinim novotvorinama u našem (kliničkom) istraživanju. Visoka učestalost inzulinoma u pacijenata oboljelih od AKB-a u našem istraživanju ide u prilog pretpostavci da pitome vretice u odnosu na ljude, pse i mačke razmjerno češće oboljevaju od višestrukih endokrinopatija.

Povišeni bubrežni pokazatelji u krvi konzistentni s poremećajem funkcije bubrega uočeni su u 12,9% ukupne istraživane populacije te u 16,9% u skupini pacijenata s komorbiditetom. Kod većine ovih pacijenata zabilježena su i odstupanja u ultrazvučnoj pretrazi abdomena (npr. hidronefroza, smanjeni bubrezi, prisustvo većih cisti u području bubrežne zdjelice) pri čemu je kronično zatajenje bubrega bila najčešća dijagnoza. Obzirom da od AKB-a oboljevaju pitome vretice srednje i starije dobi te da je razvoj kroničnog intersticijskog nefritisa (FISHER, 2006.) koji u uznapredovalim slučajevima



rezultira kroničnim zatajenjem bubrega, razmjerno čest, izgledno je da je kod većine pacijenata u skupini s komorbiditetom vezanim uz bubrege, kronično zatajenje bubrega bilo rezultat uznapredovalog kroničnog intersticijskog nefritisa. Pojedini pacijenti s kroničnim zatajenjem bubrega imali su potvrđene opstrukcije s bržim razvojem simptoma zatajenja bubrega (posljedično akutnoj destrukciji funkcionalnog bubrežnog parenhima). Iako u ovom istraživanju niti u jedne pitome vretice nije utvrđena direktna uzročno-posljedična povezanost opstruktivnih procesa i AKB-a, za očekivati je da bi se ona utvrdila na razmjerno većem broju slučajeva. Naime, opstrukcija uretre posljedično povećanoj i/ili cističnoj prostati opisana je kao iznimno rijetka komplikacija AKB-a (ORCUTT, 2003.).

U ovom istraživanju bolesti srca zabilježene su u 14,3% ukupne istraživane populacije te u 18,9% skupine pacijenata s komorbiditetom. Najčešće su bile prisutne kardiomiopatije, a u pojedinim slučajevima zabilježene su insuficijencija zalistaka aorte i poremećaji u sprovodnom sustavu srca. Rezultati ovog istraživanja u suglasju su s podatkom da su kardiomiopatije jedne od najčešćih srčanih oboljenja u pitomih vretica (WAGNER, 2014.).

U našem istraživanju s jednakom učestalošću (7,1% pitomih vretica ukupne istraživane populacije te u 9,4% u skupini pacijenata s komorbiditetom) zabilježeni su sljedeći komorbiditeti: limfom, bolest jetre i upala pluća.

Limfomi su već opisani u pitomih vretica te se u europskim i američkim populacijama javljaju sa značajno većom incidencijom. MAYER i sur. (2014.) spominju 10-15% limfoma, a u istraživanju provedenom od strane HUBER i sur. (2017.) zabilježeno je čak 32,4% limfoma od ukupnog broja novotvorina u pitomih vretica u Republici Hrvatskoj. Zanimljivo je da su u spomenutom istraživanju endokrine novotvorine bile druge po učestalosti (24,3%), odmah nakon limfoma koji su bili najčešće zabilježena novotvorina. Ovako veliku razliku u incidenciji moguće je objasniti činjenicom da su u našu studiju bili uključeni samo oni pacijenti u kojih je limfom bio (kao komorbiditet) istovremeno prisutan uz AKB, što predstavlja unaprijed selekcioniranu populaciju.

U ovom istraživanju dijagnoza bolesti jetre postavljena je kombinacijom promijenjenih laboratorijskih nalaza i ultrazvučne pretrage abdomena, pri čemu su laboratorijske promjene ujedno bile i indikacija za daljnju slikovnu dijagnostiku. Kod

većine pacijenata zabilježen je pozitivan odgovor (poboljšanje kliničkog stanja i laboratorijskih nalaza) po uvođenju potporne terapije za jetru iz čega se može zaključiti da se u većine pitomih vretica u ovoj studiji radilo o akutnom, reverzibilnom procesu (npr. infekcije).

Dijagnoza upale pluća je postavljena na temelju kliničke slike, slikovne dijagnostike i laboratorijskih nalaza. Sve su pitome vretice s potvrđenom upalom pluća liječene antibioticima (bez obzira na primarni etiološki čimbenik) s ciljem djelovanja na samog uzročnika i/ili sprečavanja moguće sekundarne bakterijske infekcije.

Pod pojmom višestrukih komorbiditeta podrazumijevala se istovremena prisutnost dva i više komorbiditeta uz AKB. Višestruki komorbiditeti zabilježeni su u 11,4% pitomih vretica u ukupnoj istraživanoj populaciji te u 15,1% u skupini pacijenata s komorbiditetom. Niti jedan pacijent nije imao više od dva komorbiditeta. Najčešće je bio zastupljen inzulinom u kombinaciji s drugim komorbiditetima (bolest jetre, srca, bubrega i upala pluća). Naime, samo jedan pacijent u skupini s višestrukim komorbiditetima nije bolovao od inzulinoma što je u suglasju s podacima iz dosadašnjih istraživanja o inzulinomu koji se u pitomih vretica javlja razmjerno često i ima najveću incidenciju (22-25%) među svim novotvorinama (LI i sur., 1998.; ANTINOFF i HAHN, 2004.; BAKTHAVATCHALU i sur., 2016.; SCHOEMAKER i van ZEELAND, 2021.).

S druge strane, među istraživanim komorbiditetima, limfom je jedini koji nije bio prisutan niti u jednog pacijenta s višestrukim komorbiditetom, a i ukupno je bio relativno slabo zastupljen (7,1% u ukupnoj istraživanoj populaciji; 9,4% u skupini pacijenata s komorbiditetom) u odnosu na prijašnje istraživanje u kojem je on vodeća novotvorina u pitomih vretica u Hrvatskoj (HUBER i sur., 2017.). Međutim, u istraživanju HUBER i sur. (2017.) u istraživanu populaciju bili su uključeni patohistološki nalazi svih pitomih vretica obduciranih u određenom vremenskom periodu, ali i ciljani citološki uzorci tkiva od živih pacijenata. Prema našem mišljenju uključivanje takvih citoloških uzoraka znatno je utjecalo na rezultat, odnosno na prikazanu zastupljenost istraživanih novotvorina (limfom, adrenokortikalni tumori i inzulinomi). Naime, spomenuto istraživanje rezultiralo je neminovnim nesrazmjerom u incidenciji limfoma u odnosu na ostale opisane novotvorine budući su limfomi jedini od navedenih novotvorina čija se dijagnostika zasniva na citološkoj analizi zaživotno uzetih uzoraka. Naši su rezultati u suglasju s ostala dva istraživanja kod kojih je zabilježena incidencija limfoma od 7,4%

(MIWA i sur., 2008.) te 8,2% (AVALLONE i sur., 2016.). Shodno navedenom, može se zaključiti da je učestalost pojave limfoma u pitomih vretica realno manja nego ona objavljena od strane HUBER i sur. (2017.).

#### 6.1.5. UZROCI SMRTI I UKUPNO PREŽIVLJENJE

Praćenjem vjerojatnosti preživljenja pitomih vretica oboljelih od AKB-a u ovom istraživanju utvrdilo se da je smrtni ishod posljedično komorbiditetu bio puno češći od smrtnog ishoda posljedično AKB-u. Drugim riječima, pitome vretice oboljele od AKB-a imale su veće izgleda za smrtni ishod posljedično komorbiditetu.

Ipak, činjenica da postoji mali broj pacijenata sa smrtnim ishodom posljedično AKB-u, a koji su imali prisutne komorbiditete, potvrđuje da prisutnost komorbiditeta ne mora nužno biti uzrokom smrtnog ishoda. Nadalje, u ovom istraživanju komorbiditeti su bili najčešće neizlječive bolesti, koje su u ovisnosti o odgovoru (pozitivnom ili negativnom) na liječenje imale za posljedicu dulje ili kraće preživljenje pacijenta.

S obzirom da je medikamentozno liječenje AKB-a doživotno, moguća je djelomična usporedba s istraživanjem koje su proveli LENNOX i WAGNER (2012.) u kojem se pratilo vrijeme do recidiva AKB-a u pacijenata koji su bili kirurški ili medikamentozno liječeni. U skupini pacijenata iz spomenutog istraživanja liječenih medikamentozno (implantat deslorelin acetat, 4,7 mg), prosječno vrijeme do recidiva AKB-a bilo je 16,5 mjeseci, a odgovor na liječenje je bio 100% (bez mortaliteta). Međutim, praćenje preživljenja nakon pojave recidiva nažalost nije nastavljeno zbog čega rezultati analize preživljenja nisu u potpunosti usporedivi s našima.

Analiza preživljenja provedena je na populaciji pacijenata promatranih obzirom na ukupnu smrtnost (neovisno o uzroku smrtnog ishoda) te obzirom na vjerojatnost smrtnog ishoda posljedično AKB-u. No za izražavanje vjerojatnosti preživljenja pacijenata u užem smislu relevantni su samo podaci modela ukupne smrtnosti.

Modeli bazirani na uzročno-specifičnom relativnom riziku se ne koriste za procjenu vremena preživljenja jer pretpostavke koje koriste nisu prikladne za takvu namjeru, niti su rezultati na taj način interpretabilni. Naime, modeli bazirani na uzročno-specifičnom riziku smrti se koriste samo za istraživanje etioloških čimbenika i poveznica s entitetom od interesa, što je u ovom istraživanju bio AKB. Za predikciju vjerojatnosti preživljenja potrebno je koristiti rezultate analize ukupne smrtnosti.

## 6.2. ČIMBENICI KOJI UTJEČU NA UKUPNO PREŽIVLJENJE

### 6.2.1. SPOL

Budući da je zastupljenost spolova u ovom istraživanju bila gotovo podjednaka, rezultati koji ukazuju da spol ne utječe ni na vrijeme ukupnog preživljenja niti na uzrok smrti su vrlo pouzdani. Naime, što je veća razlika u broju jedinki između skupina koje se žele usporediti, snaga studije (da se uoči stvarni učinak) je sve manja. Relativno jednaka raspodjela spola u ovoj studiji ukazuje da sama bolest, u njenom nastanku, nema spolnu predispoziciju. Izostanak značajne ovisnosti spola u analizi preživljenja ukazuje da će jednako dugo živjeti mužjaci i ženke pitomih vretica oboljelih od AKB-a. Također, izostanak ovisnosti uzroka smrti o spolu ukazuje da je izrazito češći smrtni ishod posljedično komorbiditetu nego smrtni ishod posljedično AKB-u, bez obzira na spol pacijenta. Budući da, nažalost, u pregledu dosadašnjih istraživanja nije nađeno izvješće koje je ispitivalo slične pokazatelje ovaj se rezultat ne može uspoređivati. Naime, u većini istraživanja provedena je analiza zastupljenosti spolova, međutim utjecaj spola na preživljenje nije do sada istražen.

### 6.2.2. DOB

S ciljem da se analizira utjecaj dobi na ukupno preživljenje, pacijenti su u ovom istraživanju bili podijeljeni u dvije skupine (odrasli i stari). U skupini starih pacijenata zabilježena je veća smrtnost u odnosu na skupinu odraslih što je i bilo za očekivati (stari pacijenti zbog očekivanog kraja prirodnog životnog vijeka umiru brže nego odrasli). Dob je u ovom istraživanju imala značajni utjecaj na ukupno preživljenje. Međutim, izgledno je, ukoliko bi se izradila krivulja preživljenja zdravih jedinki iste životne dobi, bila bi vrlo vjerojatno slična postojećoj. Iako su dosadašnja istraživanja uglavnom provodila analizu dobi, utjecaj dobi na preživljenje do sada nije istražen pa shodno tome nema usporedivih rezultata.

### 6.2.3. KOMORBIDITETI (POČETNI I NAKNADNI)

Prisutnost komorbiditeta je bila značajna za ukupno preživljenje pacijenata u ovom istraživanju. Radi jasnijeg razumijevanja utjecaja komorbiditeta njihovo pojavljivanje je podijeljeno na početni i naknadni komorbiditet te su oba pokazala značajni utjecaj. Za svaki komorbiditet, bez obzira kada je dijagnosticiran, kontroliran je odgovor na liječenje da bi se komorbiditet kategorizirao kao 1) stabilan, 2) izliječen ili je 3) završio smrtnim ishodom u određenom vremenskom periodu. Iz rezultata je vidljivo da je u prve dvije godine ovog istraživanja zabilježen daleko veći broj smrtnih ishoda u pacijenata s početnim komorbiditetom u odnosu na pacijente bez početnog komorbiditeta. U istraživanju koje su proveli AMMERSBACH i sur. (2008.) prosječno vrijeme preživljenja pitomih vretica oboljelih od limfoma bilo je 6 mjeseci, dok SCHOEMAKER (2017.) bilježi preživljenje pitomih vretica oboljelih od inzulinoma (liječenih medikamentozno) u trajanju preko 2 godine.

Promatrajući komorbiditete i njihov utjecaj na preživljenje došli smo do očekivanog zaključka da ishod (preživljenje) značajno ovisi o vrsti i težini komorbiditeta te individualnom odgovoru na liječenje.

### 6.2.4. NOMOGRAM

Kako bi se odredila vjerojatnost preživljenja pitomih vretica oboljelih od AKB-a u određenom vremenskom intervalu, za potrebe ovog istraživanja učinjen je nomogram. Nomogram je izrađen prema završnom multivarijatnom modelu ukupnog preživljenja obzirom na ukupnu smrtnost pri čemu su zadržane sve univarijatno značajne varijable (dob, početni i naknadni komorbiditet). Nomogram je izrađen s ciljem jasnog i jednoznačnog bodovanja koji će se rabiti u prognozi AKB-a u pitomih vretica obzirom na sve univarijatno značajne (gore navedene) varijable. Postupak očitavanja je slijedeći:

- potrebno je za svakog pacijenta odrediti kojoj kategoriji unutar svake varijable pripada (kategorije: odrasli/stari; s početnim/bez početnog komorbiditeta; s naknadnim/bez naknadnog komorbiditeta)
- vertikalna linija povlači se od svake varijable (odnosno kategorije kojoj pojedini pacijent pripada) prema gornjoj skali (označenoj kao "Bodovi")
- dobiveni bodovi međusobno se zbrajaju da bi se dobio konačni zbroj

- konačni zbroj služi kao ishodišna točka na donjoj skali (označenoj kao "Ukupni bodovi") od koje se povlači vertikalna linija prema dolje
- na sjecištu sa svakom linijom koja označava vremenski interval preživljenja (1, 2, 3, 4 i 5 godina) očitava se vjerojatnosti preživljenja za svaku iduću godinu života

Na primjer, svaki pacijent koji pripada skupini odraslih (sve pitome vretice od navršenih godinu dana do navršene 5. godine života) dobiva 0 bodova. Nadalje, ukoliko pacijent ima početni komorbiditet, dobiva 40 bodova, a ukoliko razvije naknadni komorbiditet dobiva još 57 bodova. Ukupni broj dobivenih bodova iznosi 97 što za tog pacijenta daje vjerojatnost preživljenja ~64% u idućoj godini, ~42% u iduće dvije godine, ~23% u iduće tri godine te manje od 5% u 4. i 5. godini od postavljanja dijagnoze AKB-a (Slika 12b.). Shodno navedenome, najkraće vrijeme preživljenja će imati stari pacijenti s početnim i naknadnim komorbiditetom, a najdulje odrasli pacijenti bez komorbiditeta.

Koliko nam je poznato, do sada se ni jedna slična studija nije bavila istraživanjem preživljenja u pitomih vretica oboljelih od AKB-a te je ovakav sustav bodovanja (nomogram) prvi prognostički alat za procijenu vjerojatnosti preživljenja.

## 7. ZAKLJUČCI

1. U Republici Hrvatskoj adrenokortikalna bolest je česta u pitomih vretica srednje do starije dobi.
2. Najčešće zastupljeni simptom AKB-a je lokalizirana alopecija.
3. U postavljanju dijagnoze AKB-a zlatni standard predstavlja određivanje prekursora spolnih hormona (porast koncentracije jednog od prekursora spolnih hormona dovoljan je za postavljanje konačne dijagnoze AKB-a).
4. Najčešći komorbiditet uz AKB je inzulinom.
5. Dob, početni i naknadni komorbiditet značajno utječu na vrijeme preživljenja, a najkraće vrijeme preživljenja imaju stari pacijenti s početnim i naknadnim komorbiditetom dok spol nema utjecaj ni na pojavu bolesti i komorbiditeta, niti na ishod.
6. Nomogram prilagođen AKB-u u pitomih vretica koristan je u predviđanju preživljenja i iskoristiv je u kliničkom radu.

## 8. POPIS LITERATURE

AMMERSBACH, M., J. DeLAY, J. L. CASWELL, D. A. SMITH, W. M. TAYLOR, D. BIENZLE (2008): Laboratory findings, histopathology, and immunophenotype of lymphoma in domestic ferrets. *Vet. Pathol.* 45, 663-673.

DOI: 10.1354/vp.45-5-663

ANTINOFF, N. (1998): Urinary disorders in ferrets. *Semin. Avian Exot. Pet.* 7, 89-92.

DOI: 10.1016/S1055-937X(98)80047-9

ANTINOFF, N., K. HAHN (2004): Ferret oncology: diseases, diagnostics, and therapeutics. *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.* 7, 579-625.

DOI: 10.1016/j.cvex.2004.05.001

AVALLONE, G., A. FORLANI, M. TECILLA, E. RICCARDI, S. BELLUCO, S. F. SANTAGOSTINO, G. GRILLI, K. KHADIVI, P. ROCCABIANCA (2016): Neoplastic diseases in the domestic ferret (*Mustela putorius furo*) in Italy: classification and tissue distribution of 856 cases (2000-2010). *BMC Vet. Res.* 12:275.

DOI: 10.1186/s12917-016-0901-7

BAKTHAVATCHALU, V., S. MUTHUPALANI, R. P. MARINI, J. G. FOX (2016): Endocrinopathy and aging in ferrets. *Vet. Pathol.* 53, 349-365.

DOI: 10.1177/0300985815623621

BATCHELDER, M. A., S. E. ERDMAN, X. LI, J. G. FOX (1996): A cluster of cases of juvenile mediastinal lymphoma in a ferret colony. *Lab. Anim. Sci.* 46, 271-274.

BEATRICE, L., F. SCHÄR BORRETI, N. S. SIEBER-RUCKSTUHL, C. MUELLER, C. KÜMMERLE-FRAUNE, M. HILBE, P. GREEST, C. E. REUSCH (2018): Concurrent endocrine neoplasias in dogs and cats: a retrospective study (2004-2014). *Vet. Rec.* 182:323.



DOI: 10.1136/vr.104199

BELL, R. C., R. B. MOELLER (1990): Transitional cell carcinoma of the renal pelvis in a ferret. *Lab. Anim. Sci.* 40, 537-538.

BENNET, K. R., M. C. GAUNT, D. L. PARKER (2015): Constant rate infusion of glucagon as an emergency treatment for hypoglycemia in a domestic ferret (*Mustela putorius furo*). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 246, 451-454.

DOI: 10.2460/javma.246.4.451

BESSO, J. G., A. S. TIDWELL, J. M. GLIATTO (2000): Retrospective review of the ultrasonographic features of adrenal lesion in 21 ferrets. *Vet. Radiol. Ultrasound.* 41, 345-352.

DOI: 10.1111/j.1740-8261.2000.tb02086.x

BESSO, J. (2009): Abdominal ultrasonography. U: *BSAVA Manual of canine and feline abdominal imaging.* (O'Brien, R., F. Barr, ur.), BSAVA, Quedgeley, str. 18-28.

BIELINSKA, M., S. KIIVERI, H. PARVIAINEN, S. MANNISTO, M. HEIKINHEIMO, D. B. WILSON (2006): Gonadectomy-induced adrenocortical neoplasia in the domestic ferret (*Mustela putorius furo*) and laboratory mouse. *Vet. Pathol.* 43, 97-117.

DOI: 10.1354/vp.43-2-97

BOYCE, S. W., B. M. ZINGG, T. L. LIGHTFOOT (2001): Behavior of *Mustela putorius furo* (the domestic ferret). *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.* 4, 697-712.

DOI: 10.1016/s1094-9194(17)30032-4

BUCHANAN, K., D. A. BELOTE (2003): Pancreatic islet cell tumor in a domestic ferret. *Contemp. Top Lab. Anim. Sci.* 42, 46-48.

BURGESS, M. E. (2007): Ferret gastrointestinal and hepatic diseases. U: Ferret husbandry, medicine and surgery. (Lewington, J. H., ur.), Elsevier, Edinburg, London, New York, Oxford, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Toronto, str. 203-223.

CAREY, S. A. (2017): Clinical evaluation of the respiratory tract. U: Textbook of veterinary internal medicine. (Ettinger, S. J., E. C. Feldman, E. Côté, ur.), Elsevier, St. Louis, str. 2674-2696.

CASTINETTI, F., S. G. WAGUESPACK, A. MACHEMS, S. UCHINO, K. HASSELAZAR, G. SANZO, T. ELSE, S. DVORAKOVA, X. PING QI, R. ELISEI, A. L. MAIA, J. GLOD, D. M. LOURENÇO, N. VALDES, J. MATHIESEN, N. WOHLK, T. R. BANDGAR, D. DRUI, M. KORBONITS, M. R. DRUCE, C. BRAIN, T. KURZAWINSKI, A. PATOCS, M. J. BUGALHO, A. LACROIX, P. CARON, P. FAINSTEIN-DAY, F. BORSON CHAZOT, M. KLEIN, T. P. LINKS, C. LETIZIA, L. FUGAZZOLA, O. CHABRE, L. CANU, R. COHEN, A. TABARIN, A. SPEHARUROIC, D. MAITER, S. LABOUREAU, C. MIAN, M. PECZKOWSKA, F. SEBAG, T. BRUE, D. MIREBEAU-PRUMIER, L. LECLERC, B. BAUSCH, A. BERDELOU, A. SUKURAI, P. VLCEK, J. KRAJEWSKA, M. BARONTINI, C. VAZ FERREIRA VARGAS, L. VALERIO, L. CEOLIN, S. AKSHINTALA, A. HOFF, C. GODBALLE, B. JARZAB, C. JIMENEZ, C. ENG, T. IMAI, M. SCHLUMBERGER, E. GRUBBS, H. DRALLE, H. P. NEUMANN, E. BADUIN (2019): Natural history, treatment, and long-term follow up of patients with multiple endocrine neoplasia type 2B: an international multicentre, retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 7, 213-220.

DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30336-X

CHEN, S. (2008): Pancreatic endocrinopathies in ferrets. *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.* 11, 107-123.

DOI: 10.1016/j.cvex.2007.09.001

CHEN, S. (2010): Advanced diagnostic approaches and current medical management of insulinomas and adrenocortical disease in ferrets (*Mustela putorius furo*). *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.* 13, 439-452.

DOI: 10.1016/j.cvex.2010.05.002

CHEN, S., M. L. CAMPBELL-WARD (2013): Insulinoma in other species. U: Clinical endocrinology of companion animals. (Behrend, E. N., D. Gunn-Moore, M. L. Campbell-Ward, ur.), Wiley-Blackwell, Ames, Oxford, str. 245-252.

CHEN, S., D. MICHELS, E. CULPEPPER (2014): Nonsurgical management of hyperadrenocorticism in ferret. *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.* 17, 35-49.

DOI: 10.1016/j.cvex.2013.09.001

CHITTY, J. R. (2017): Clinical techniques. U: Ferret medicine and surgery. (Johnson-Delaney, C. A., ur.), CRC Press, New York, str. 95-112.

COHN, L. A. (2017): Diseases of the pulmonary parenchyma. U: Textbook of veterinary internal medicine. (Ettinger, S. J., E. C. Feldman, E. Côté, ur.), Elsevier, St. Louis, str. 2730-2806.

COLEMAN, G. D., M. A. CHAVEZ, B. H. WILLIAMS (1998a): Cystic prostatic disease associated with adrenocortical lesions in the ferret (*Mustela putorius furo*). *Vet. Pathol.* 35, 547-549.

DOI: 10.1177/030098589803500612

COLEMAN, L. A., S. E. ERDMAN, M. D. SCHRENZEL, J. G. FOX (1998b): Immunophenotypic characterization of lymphomas from the mediastinum of young ferrets. *Am. J. Vet. Res.* 59, 1281-1286.

CREEVY, K. E. (2009): Airway evaluation and flexible endoscopic procedures in dogs and cats: laryngoscopy, transtracheal wash, tracheobronchoscopy, and bronchoalveolar lavage. *Vet. Clin. North Am. Small Anim.* 39, 869-880.

DOI: 10.1016/j.cvsm.2009.05.001

CRYER, P. E., A. M. ARBELÁEZ (2020): Hypoglycemia. U: Williams textbook of endocrinology. (Melmed, S., R. J. Auchus, A. B. Goldfine, ur.), Elsevier, Philadelphia, str. 1525-1551.

CUNHA, G. R., P. S. COOKE, T. KURITA (2004): Role of stromal-epithelial interactions in hormonal responses. *Arch. Histol. Cytol.* 67, 417-434.

DOI: 10.1679/aohc.67.417

DARBY, C., V. NTAVLOUROU (2006): Hepatic Hemangiosarcoma in Two Ferrets (*Mustela putorius furo*). *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.* 9, 689-694.

DOI: 10.1016/j.cvex.2006.05.024

DE JONG, M. K., E. E. M. TEN ASBROEK, A. J. SLEIDERINK, A. J. CONLEY, J. A. MOL, N. J. SCHOEMAKER (2014): Gonadectomy-related adrenocortical tumors in ferrets demonstrate increased expression of androgen and estrogen synthesizing enzymes together with high inhibin expression. *Domest. Anim. Endocrinol.* 48, 42-47.

DOI: 10.1016/j.domaniend.2014.02.002

DI GIROLAMO, N., M. CRITELLI, U. ZEYEN, P. SELLERI (2012): Ventricular septal defect in a ferret (*Mustela putorius furo*). *J. Small Anim. Pract.* 53, 549-553.

DOI: 10.1111/j.1748-5827.2012.01256.x

DI GIROLAMO, N., P. SELLERI (2016): Medical and surgical emergencies in ferrets. *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.* 19, 431-464.

DOI: 10.1016/j.cvex.2016.01.006

DI GIROLAMO, N., M. HUYNH (2021): Disorders of the urinary and reproductive system in ferrets. U: *Ferrets, rabbits, and rodents clinical medicine and surgery.* (Quesenberry, K. E., C. J. Orcutt, J. W. Carpenter, ur.), Elsevier, St. Louis, str. 39-54.

DUHAMELLE, A., F. VLAEMYNCK, E. LOEUILLET, S. LARRAT (2018): Clinical value of fructosamine measurement and fructosamine-albumin ratio in hypoglycemic ferrets (*Mustela putorius furo*). *J. Exot. Pet. Med.* 27, 103-107.

DOI: 10.1053/j.jepm.2018.02.002

DUNAYER, E. (2008): Toxicology of ferrets. *Vet. Clin. Exot. Anim.* 11, 301-314.

DOI: 10.1016/j.cvex.2008.01.001

DUTTON, E., J. LÓPEZ-ALVAREZ (2018): An update on canine cardiomyopathies – is it all in the genes? *J. Small Anim. Pract.* 59, 455-464.

DOI: 10.1111/jsap.12841

EATWELL, K. (2004): Two unusual tumours in a ferret (*Mustela putorius furo*). *J. Small Anim. Pract.* 45, 454-459.

DOI: 10.1111/j.1748-5827.2004.tb00264.x

ERDMAN, S. E., F. M. MOORE, R. ROSE, J. G. FOX (1992): Malignant lymphoma in ferrets: clinical and pathological findings in 19 cases. *J. Comp. Pathol.* 106, 37-47.

DOI: 10.1016/0021-9975(92)90066-4

ERDMAN, S. E., K. A. REIMANN, F. M. MOORE, P. J. KANKI, Q. C. YU, J. G. FOX (1995): Transmission of a chronic lymphoproliferative syndrome in ferrets. *Lab. Invest.* 72, 539-546.

ERDMAN, S. E., P. J. KANKI, F. M. MOORE, S. A. BROWN, T. A. KAWASAKI, K. W. MIKULE, K. U. TRAVERS, S. F. BADYLAK, J. G. FOX (1996): Clusters of lymphoma in ferrets. *Cancer Invest.* 14, 225-230.

DOI: 10.3109/07357909609012143

ERDMAN, S. E., P. CORREA, L. A. COLEMAN, M. D. SCHRENZEL, X. LI, J. G. FOX (1997): *Helicobacter mustelae*-associated gastric MALT lymphoma in ferrets. *Am. J. Pathol.* 151, 273-280.

ESHAR, D., N. R. WYRE, D. C. BROWN (2012): Urine specific gravity values in clinically healthy young pet ferrets (*Mustela furo*). *J. Small Anim. Pract.* 53, 115-119.

DOI: 10.1111/j.1748-5827.2011.01173.x

EVANS, H., N. QUOC AN (2014): *Anatomy of the ferret. U: Biology and diseases of the ferret.* (Fox, J. G., R. P. Marini, ur.), Wiley Blackwell, Ames, str. 23-67.

FINKLER, M. R. (2004): A nutritional approach to the prevention of insulinomas in the pet ferret. *J. Exotic Mam. Med. Surg.* 2, 1-5.

FISHER, P. G. (2006): Exotic mammal renal disease: causes and clinical presentation. *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.* 9, 33-67.

DOI: 10.1016/j.cvex.2005.10.004

FOSTER, R. A. (2016): Male genital system. U: *Pathology of domestic animals.* 6. izd. (Jubb, K. V. F., P. C. Kennedy, M. G. Maxie, ur.), Elsevier, St. Louis, str. 465-510.

FOX, J. G., D. H. ZEMAN, J. D. MORTIMER (1994): Copper toxicosis in sibling ferrets. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 205, 1154-1156.

FOX, J. G. (2014): Taxonomy, history, and use. U: *Biology and diseases of the ferret.* (Fox, J. G., R. P. Marini, ur.), Wiley Blackwell, Ames, str. 5-22.

FOX, J. G., J. A. BELL (2014): Diseases of the genitourinary system. U: *Biology and disease of the ferret.* (Fox, J. G., R. P. Marini, ur.), Wiley Blackwell, Ames, str. 335-361.

FOX, J. G., J. A. BELL, R. BROOME (2014): Growth and reproduction. U: Biology and diseases of the ferret. (Fox, J. G., R. P. Marini, ur.), Wiley Blackwell, Ames, str. 187-209.

GALAC, S., D. B. WILSON (2015): Animal models of adrenocortical tumorigenesis. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 44, 297-310.

DOI: 10.1016/j.ecl.2015.02.003

GARCÍA, A., S. E. ERDMAN, S. XU, Y. FENG, A. B. ROGERS, M. D. SCHRENZEL, J. C. MURPHY, J. G. FOX (2002): Hepatobiliary inflammation, neoplasia, and argyrophilic bacteria in a ferret colony. *Vet. Pathol.* 39, 173-179.

DOI: 10.1354/vp.39-2-173

GARNER, M. M., K. RAMSELL, N. MORERA, C. JUAN-SALLÉS, J. JIMÉNEZ, M. ARDIACA, A. MONTESINOS, J. P. TEIFKE, C. V. LÖHR, J. F. EVERMANN, T. V. BASZLER, R. N. NORDHAUSEN, A. G. WISE, R. K. MAES, M. KIUPEL (2008): Clinicopathologic features of a systemic coronavirus-associated disease resembling feline infectious peritonitis in the domestic Ferret (*Mustela putorius*). *Vet. Pathol.* 45, 236-246.

DOI: 10.1354/vp.45-2-236

GRINDEM, C. B., R. B. TYLER, R. L. COWELL (2008): The bone marrow. U: Diagnostic cytology and hematology of the dog and cat. (Cowell, R. L., R. D. Tyler, J. H. Meinkoth, D. B. DeNicola, ur.), Mosby Elsevier, St. Louis, str. 422-450.

HALL, J. E. (2016): Insulin, glucagon, and diabetes mellitus. U: Guyton and Hall textbook of medical physiology. (Hall, J. E., ur.), Elsevier, Philadelphia, str. 983-999.

HALL, B. A., C. J. KETZ-RILEY (2011): Cholestasis and cholelithiasis in a domestic ferret (*Mustela putorius furo*). *J. Vet. Diagn. Invest.* 23, 836-839.

DOI: 10.1177/1040638711407480

HAUPTMAN, K., V. JEKL, Z. KNOTEK (2011): Extrahepatic biliary tract obstruction in two ferrets (*Mustela putorius furo*). *J. Small Anim. Pract.* 52, 371-375.

DOI: 10.1111/j.1748-5827.2011.01068.x

HAWKINS, E. C., D. B. DENICOLA, N. F. KUEHN (1990): Bronchoalveolar lavage in the evaluation of pulmonary disease in the dog and cat. State of the art. *J. Vet. Intern. Med.* 4, 267- 274.

DOI: 10.1111/j.1939-1676.1990.tb03120.x

HEIN, J., F. SPREYER, C. SAUTER-LOUIS, K. HARTMANN (2012): Reference ranges for laboratory parameters in ferrets. *Vet. Rec.* 171:218.

DOI: 10.1136/vr.100628

HESS, L. (2005): Ferret lymphoma: the old and the new. *Semin. Avian Exot. Pet.* 14, 199-204.

DOI: 10.1053/j.saep.2005.06.005

HOEFER, H. L. (2021): Gastrointestinal diseases in ferrets. U: *Ferrets, rabbits, and rodents clinical medicine and surgery.* (Quesenberry, K. E., C. J., Orcutt, J. W. Carpenter, ur.), Elsevier, St. Louis, str. 27-38.

HOLMES, R. L. (1961): The adrenal glands of the ferret, *Mustela putorius*. *J. Anat.* 95, 325-336.

HUBER, D., M. DVORNIK-GOJSALIĆ, B. ARTUKOVIĆ, A. BECK (2017): Introduction of a new species, the ferret (*Mustela putorius furo*), in pathomorphological diagnostics - 7 years of Croatian experience. *Vet. Arhiv.* 87, 317-331.

DOI: 10.24099/vet.arhiv.160104a

HUYNH, M., F. LALOI (2013): Diagnosis of liver disease in domestic derrets (*Mustela putorius*). *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.* 16, 121-144.



DOI: 10.1016/j.cvex.2012.10.003

HUYNH, M., P. GUILLAUMOT, J. HERNANDEZ, G. RAGETLY (2014): Gall bladder rupture associated with cholecystitis in a domestic ferret (*Mustela putorius*). *J. Small Anim. Pract.* 55, 479-482.

DOI: 10.1111/jsap.12230

HUYHN, M., L. CHASSANG, G. ZOLLER (2017): Evidence-based advances in ferret medicine. *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.* 20, 773-803.

DOI: 10.1016/j.cvex.2017.04.009

JACKSON, C. N., A. B. ROGERS, K. J. MAURER, J. L. LOFGREN, J. G. FOX, R. P. MARINI (2008): Cystic renal disease in the domestic ferret. *Comp. Med.* 58, 161-167.

JALLAGEAS, M., J. BOISSIN, N. MAS (1994): Differential photoperiodic control of seasonal variations in pulsatile luteinizing hormone release in long-day (ferret) and short-day (mink) mammals. *J. Biol. Rhythms.* 9, 217-231.

DOI: 10.1177/074873049400900304

JEKL, V., K. HAUPTMAN (2017): Reproductive medicine in ferrets. *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.* 20, 629-663.

DOI: 10.1016/j.cvex.2016.11.016

JOHNSON-DELANEY, C. A. (2007): Ultrasonography in ferret practice. U: *Ferret husbandry, medicine and surgery*. (Lewington, J. H., ur.), Elsevier, Edinburg, London, New York, Oxford, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Toronto, str. 417-429.

JOKINEN, T. S., K. TIIRA, L. METSÄHONKALA, E. H. SEPPÄLÄ, A. HIELM-BJÖRKMAN, H. LOHI, O. LAITINEN-VAPAAVUORI (2015): Behavioral abnormalities in Lagotto Romagnolo dogs with a history of benign familial juvenile epilepsy: a long-term follow-up study. *J. Vet. Intern. Med.* 29, 1081-1087.

DOI:10.1111/jvim.12611

KENDRICK, R. E. (2000): Ferret respiratory diseases. *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.* 3, 453-464.

DOI: 10.1016/s1094-9194(17)30081-6

KIŠ, I., G. JURKIĆ KRSTESKA, M. BRKLJAČIĆ, M. TORTI, D. VNUK, M. HOŠTETER, M. VUČIČEVIĆ, V. MATIJATKO (2020): Unilateral ureteral obstruction in a ferret – a case report. *Vet. Arhiv.* 90, 93-99.

DOI: 10.24099/vetarhiv.0523

KITTLESON, M. D., K. M. MEUR, S. P. HARRIS (2015): The genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy in cats and humans. *J. Vet. Cardiol.* 17, S53-S73.

DOI: 10.1016/j.jvc.2015.03.001.

KIUPEL, M., D. R. DESJARDINS, A. LIM, C. BOLIN, C. A. JOHNSON-DELANEY, J. H. RESAU, M. M. GARNER, S. R. BOLIN (2012): Mycoplasmosis in Ferrets. *Emerg. Infect. Dis.* 18, 1763-1770.

DOI: 10.3201/eid1811.120072

KOTTWITZ, J. J., V. LUIS-FUENTES, B. MICHEAL (2006): Nonbacterial thrombotic endocarditis in a ferret (*Mustela putorius furo*). *J. Zoo Wildl. Med.* 37, 197-201.

DOI: 10.1638/04-083.1

KUIJTEN, A. M., N. C. SCHOEMAKER, G. V. VOORHOUT (2007): Ultrasonographic visualization of the adrenal glands of healthy ferrets and ferrets with hyperadrenocorticism. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 43, 78-84.

DOI: 10.5326/0430078

LENNOX, A. M., R. WAGNER (2012): Comparison of 4,7-mg deslorelin implants and surgery for the treatment of adrenocortical disease in ferrets. *J. Exot. Pet Med.* 21, 332-335.

DOI: 10.1053/j.jepm.2012.09.001

LEWINGTON, J. H. (2005): *Ferrets. U: Clinical anatomy and physiology of exotic species.* (O'Malley, B., ur.), Elsevier, London, Philadelphia, str. 237-261.

LEWINGTON, J. H. (2007a): *Classification, history and current status of ferrets. U: Ferret husbandry, medicine and surgery.* (Lewington, J. H., Ur.), Elsevier, Edinburg, London, New York, Oxford, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Toronto, str. 3-14.

LEWINGTON, J. H. (2007b): *Endocrine diseases. U: Ferret husbandry, medicine and surgery.* (Lewington, J. H., ur.), Elsevier, Edinburg, London, New York, Oxford, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Toronto, str. 346-379.

LEWINGTON, J. H. (2007c): *Diseases of special concern. U: Ferret husbandry, medicine and surgery.* (Lewington, J. H., ur.), Elsevier, Edinburg, London, New York, Oxford, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Toronto, str. 258-288.

LI, X., J. G. FOX, S. E. ERDMAN, N. S. LIMPAN, J. C. MURPHY (1996): Cystic Urogenital Anomalies in Ferrets (*Mustela putorius furo*). *Vet. Pathol.* 33, 150-158.

DOI: 10.1177/030098589603300204

LI, X., J. G. FOX, P. A. PADRID (1998): Neoplastic diseases in ferrets: 574 cases (1968-1997). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 212, 1402-1406.

LI, T. C., T. YANG, S. YOSHIZAKI, Y. SUZAKI, K. ISHII, N. KISHIDA, M. SHIRAKURA, H. ASANUMA, N. TAKEDA, T. WAKITA (2016): Ferret hepatitis E virus infection induces acute hepatitis and persistent infection in ferrets. *Vet. Microbiol.* 183, 30-36.

DOI: 10.1016/j.vetmic.2015.11.014

LINDEBERG, H. (2008): Reproduction of the female ferret (*Mustela putorius furo*). *Reprod. Dom. Anim.* 43, 150-156.

DOI: 10.1111/j.1439-0531.2008.01155.x

MALAKOFF, R. L., N. J. LASTE, C. J. ORCUTT (2012): Echocardiographic and electrocardiographic findings in client-owned ferrets: 95 cases (1994–2009). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 241, 1484-1489.

DOI: 10.2460/javma.241.11.1484

MARTÍNEZ, J., J. MARTORELL, M. L. ABARCA, A. OLVERA, A. RAMIS, L. WOODS, N. CHEVILLE, C. JUAN-SALLÉS, A. MOYA, A. RIERA, S. SOTO (2012): Pyogranulomatous pleuropneumonia and mediastinitis in ferrets (*Mustela putorius furo*) associated with *Pseudomonas luteola* infection. *J. Comp. Pathol.* 146, 4-10.

DOI: 10.1016/j.jcpa.2011.03.014

MAYER, J., K. BURGESS (2012): An update on ferret lymphoma: a proposal for a standardized classification of ferret lymphoma. *J. Exot. Pet. Med.* 21, 343-346.

DOI: 10.1053/j.jepm.2012.09.010

MAYER, J., S. E. ERDMAN, J. G. FOX (2014): Diseases of the hematopoietic system. U: *Biology and diseases of the ferret*. (Fox, J. G., R. P. Marini, ur.), Wiley Blackwell, Ames, str. 311-334.

MELEO, K. A., M. E. PETERSON (2014): Treatment of insulinoma in dogs, cats, and ferrets. U: *Kirk's Current Veterinary therapy XIV*. (Bonagura, J. D., D. C. Twedt, ur.), Elsevier Saunders, St. Louis, str. e130-e134.

McKENNA, T. J., U. FEARON, D. CLARKE, S. K. CUNNINGHAM (1997): A critical review of the origin and control of adrenal androgens. *Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol.* 11, 229-248.

DOI: 10.1016/s0950-3552(97)80035-1

MENG, X. J. (2010): Hepatitis E virus: Animal reservoirs and zoonotic risk. *Vet. Microbiol.* 140, 256-265.

DOI: 10.1016/j.vetmic.2009.03.017

MEREDITH, A. (2015): Small animal formulary-Part B: Exotic Pets. (Meredith, A., ur.) 9. izd., BSAVA, Quedgeley, str. 119-120.

MESSICK, J. B. (2008): The lymph nodes. U: Diagnostic cytology and hematology of the dog and cat. (Cowell, R. L., R. D. Tyler, J. H. Meinkoth, D. B. DeNicola, ur.), Mosby Elsevier, St. Louis, str. 179-192.

MILLER, C. L., R. P. MARINI, J. G. FOX (2014): Diseases of the endocrine system. U: Biology and disease of the ferret. (Fox, J. G., R. P. Marini, ur.), Wiley Blackwell, Ames, str. 377-399.

MIWA, Y., M. NAKATA, A. KUROSAWA, H. SASAI, N. SASAKI (2008): Adrenal diseases in ferrets in Japan. *J. Vet. Med. Sci.* 70, 1323-1326.

DOI: 10.1292/jvms.70.1323

MORRISEY, J. K., R. L. MALAKOFF (2021): Cardiovascular and other diseases of ferrets. U: Ferrets, rabbits, and rodents clinical medicine and surgery. (Quesenberry, K. E., C. J. Orcutt, J. W. Carpenter, ur.), Elsevier, St. Louis, str. 55-70.

NELSON, R. W. (2015): Beta-cell neoplasia. U: Canine & feline endocrinology. (Feldman, E. C., R. W. Nelson, C. Reusch, ur.), Elsevier Saunders, St. Louis, str. 348-375.

NEUWIRTH, L., B. COLLINS, M. CALDERWOOD-MAYS, T. TRAN (1997): Adrenal ultrasonography correlated with histopathology in ferrets. *Vet. Radiol. Ultrasound.* 38, 69-74.

DOI: 10.1111/j.1740-8261.1997.tb01606.x

NOLTE, D. M., C. A. CARBERRY, K. M. GANNON, F. C. BOREN (2002): Temporary tube cystostomy as a treatment for urinary obstruction secondary to adrenal disease in four ferrets. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 38, 527-532.

DOI:10.5326/0380527

NEWELL-PRICE, J. D. C., R. J. AUCHUS (2020): The adrenal cortex. U: Williams Textbook of Endocrinology. (Melmed, S., R. J. Auchus, A. B. Goldfine, ur.), Elsevier, Philadelphia, str. 594-667.

NWAOKORIE, E. E., C. A. OSBORNE, J. P. LULICH, H. ALBASAN, C. LEKCHAROENSUK (2011): Epidemiology of struvite uroliths in ferrets: 272 cases (1981–2007). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 239, 1319-1321.

DOI: 10.2460/javma.239.10.1319

NWAOKORIE, E. E., C. A. OSBORNE, J. P. LULICH, H. ALBASAN (2013): Epidemiological evaluation of cystine urolithiasis in domestic ferrets (*Mustela putorius furo*): 70 cases (1992–2009). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 242, 1099-1103.

DOI: 10.2460/javma.242.8.1099

ONUMA, M., H. KONDO, S. ONO, H. SHIBUYA, T. SATO (2008): Cytomorphological and immunohistochemical features of lymphoma in ferrets. *J. Vet. Med. Sci.* 70, 893-898.

DOI: 10.1292/jvms.70.893

ORCUTT, C. J. (1998): Emergency and critical care of ferrets. *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.* 1, 99-126.

DOI: 10.1016/s1094-9194(17)30157-3

ORCUTT, C. J. (2003): Ferret urogenital diseases. *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.* 6, 113-138.

DOI: 10.1016/s1094-9194(02)00023-3

PENNINCK, D., M. A. D'ANJOU (2015): Pancreas. U: Atlas of small animal ultrasonography. (Penninck, D., M. A. d'Anjou, ur.), Wiley Blackwell, Ames, Oxford, str. 309-330.

PERPIÑÁN, D., A. RAMIS (2011): Endogenous lipid pneumonia in a ferret (*Mustela putorius furo*). *J. Exot. Pet Med.* 20, 51-55.

DOI: 10.1053/j.jepm.2010.11.011

PERPIÑÁN, D., C. A. JOHNSON-DELANEY (2017): Disorders of the digestive system and liver. U: Ferret medicine and surgery. (Johnson-Delaney, C. A., ur.), CRC Press, New York, str. 159-190.

PERPIÑÁN, D. (2021): Respiratory diseases of ferrets. U: Ferrets, rabbits, and rodents clinical medicine and surgery. (Quesenberry, K. E., C. J. Orcutt, J. W. Carpenter, ur.), Elsevier, St. Louis, str. 71-76.

PETRITZ, O. A., N. ANTINOFF, S. CHEN, P. H. KASS, J. R. PAUL-MURPHY (2013): Evaluation of portable blood glucose meters for measurements of blood glucose concentration in ferrets (*Mustela putorius furo*). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 242, 350-354.

DOI: 10.2460/javma.242.3.350

PLUMB, D. C. (2011a): Veterinary drug handbook. 7. izd., PharmaVet Inc., Stockholm, Wisconsin, str. 4478-4488.

PLUMB, D. C. (2011b): Veterinary drug handbook. 7. izd., PharmaVet Inc., Stockholm, Wisconsin, str. 2214-2222.

PLUMB, D. C. (2011c): Veterinary drug handbook. 7. izd., PharmaVet Inc., Stockholm, Wisconsin, str. 4864-4876.

PLUMB, D. C. (2011d): Veterinary drug handbook. 7. izd., PharmaVet Inc., Stockholm, Wisconsin, str. 6430-6460.

PLUMB, D. C. (2011e): Veterinary drug handbook. 7. izd., PharmaVet Inc., Stockholm, Wisconsin, str. 2373-2384.

POLTON, G. A., R. N. WHITE, M. J. BREARLEY, J. M. EASTWOOD (2007): Improved survival in a retrospective cohort of 28 dogs with insulinoma. *J. Small Anim. Pract.* 48, 151-156.

DOI: 10.1111/j.1748-5827.2006.00187.x

POLLOCK, C. (2007): Emergency medicine of the ferret. *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.* 10, 463-500.

DOI: 10.1016/j.cvex.2007.02.002

QUESENBERRY, K. E., K. L. ROSENTHAL (2004): Endocrine diseases. (Quesenberry K. E., J. W. Carpenter, ur.), 2nd ed. Saunders, Philadelphia, str. 79-90.

RAJ, V. S., S. L. SMITS, S. D. PAS, L. B. V. PROVACIA, H. MOORMAN-ROEST, A. D. M. E. OSTERHAUS, B. L. HAAGMANS (2012): Novel hepatitis E virus in ferrets, the Netherlands. *Emerg. Infect. Dis.* 18, 1369-1370.

DOI: 10.3201%2F1808.111659

RAMER, J. C., K. G. BENSON, J. K. MORRISEY, R. T. O'BRIEN, J. PAUL-MURPHY (2006): Effects of melatonin administration on the clinical course of adrenocortical disease in domestic ferrets. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 229, 1743-1748.

DOI:10.2460/javma.229.11.1743



REUSCH, C. E., J. H. ROBBEN, H. S. KOOISTRA (2010): Endocrine pancreas. U: Clinical endocrinology of dogs and cats. (Rijnberk, A., H. S. Kooistra, ur.), Schlütersche, Hannover, str. 155-185.

RICHARDSON, J., D. PERPIÑÁN (2017): Disorders of the respiratory system. U: Ferret medicine and surgery. (Johnson-Delaney, C. A., ur.), CRC Press, New York, str. 311-324.

RISI, E. (2014): Control of reproduction in ferrets, rabbits and rodents. *Reprod. Dom. Anim.* 49, 81-86.

DOI: 10.1111/rda.12300

ROSENTHAL, K. L., M. E. PETERSON, K. E. QUESENBERRY, E. V. HILLYER, N. L. BEEBER, S. D. MOROFF, C. D. LOTHROP JR (1993): Hyperadrenocorticism associated with adrenocortical tumor or nodular hyperplasia of the adrenal gland in ferrets: 50 cases (1987 – 1991). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 203, 271-275.

ROSENTHAL, K. (1997): Adrenal gland disease in ferrets. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 27, 401-418.

DOI: 10.1016/s0195-5616(97)50039-8

ROSENTHAL, K. L., N. R. WYRE (2012): Endocrine diseases. U: Ferrets, rabbits, and rodents clinical medicine and surgery. (Quesenberry, K. E., J. W. Carpenter, ur.), Elsevier, St. Louis, str. 86-102.

SANDERSON, S. L. (2006): Taurine and carnitine in canine cardiomyopathy. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 36, 1325-1343.

DOI: 10.1016/j.cvsm.2006.08.010 .

SCHOEMAKER, N. J., M. SCHUURMANS, H. MOORMAN, J. T. LUMEIJ (2000): Correlation between age at neutering and age at onset of hyperadrenocorticism in ferrets. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 216, 195-197.

DOI: 10.2460/javma.2000.216.195

SCHOEMAKER, N. J., J. A. MOL, J. T. LUMEIJ, A. RIJNBEEK (2002a): Plasma concentrations of adrenocorticotrophic hormone and alpha-melanocyte-stimulating hormone in ferrets (*Mustela putorius furo*) with hyperadrenocorticism. *Am. J. Vet. Res.* 63, 1395-1399.

DOI: 10.2460/ajvr.2002.63.1395

SCHOEMAKER, N. J., K. J. TEERDS, J. A. MOL, J. T. LUMEIJ, J. H. H. THIJSSSEN, A. RIJNBEEK (2002b): The role of luteinizing hormone in the pathogenesis of hyperadrenocorticism in neutered ferrets. *Mol. Cell Endocrinol.* 197, 117-125.

DOI: 10.1016/s0303-7207(02)00285-x

SCHOEMAKER, N. J., A. M. KUIJTEN, S. GALAC (2008): Luteinizing hormone-dependent Cushing's syndrome in a pet ferret (*Mustela putorius furo*). *Domest. Anim. Endocrinol.* 34, 278-283.

DOI: 10.1016/j.domaniend.2007.08.001

SCHOEMAKER, N. J. (2013): Hyperadrenocorticism in ferret. U: Clinical endocrinology of companion animals. (Behrend, E. N., D. Gunn-Moore, M. L. Campbell-Ward, ur.), John Wiley, Ames, Oxford, str. 86-94.

SCHOEMAKER, N. J., Y. R. A. van ZEELAND (2013): Endocrine diseases in ferrets. *Eur. J. Companion Anim. Pract.* 23, 19-30.

SCHOEMAKER, N. J. (2017): Ferret oncology (diseases, diagnostics, and therapeutics). *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.* 20, 183-208.

DOI: 10.1016/j.cvex.2016.07.004

SCHOEMAKER, N. J., Y. R. A. van ZEELAND (2017): Disorder of the endocrine system. U: Ferret medicine and surgery. (Johnson-Delaney, C. A., ur.), CRC Press, New York, str. 191-218.

SCHOEMAKER, N. J., Y. R. A. van ZEELAND (2021): Endocrine diseases of ferrets. U: Ferrets, rabbits, and rodents clinical medicine and surgery. (Quesenberry, K. E., C. J. Orcutt, J. W. Carpenter, ur.), Elsevier, St. Louis, str. 77-91.

SIMONE-FREILICHER, E. (2008): Adrenal gland disease in ferrets. *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.* 11, 125-137.

DOI: 10.1016/j.cvex.2007.09.004.

SWIDERSKI, J. K., H. B. SEIM III, C. M. MACPHAI, T. W. CAMPBELL, M. S. JOHNSTON, E. MONNET (2008): Long-term outcome of domestic ferrets treated surgically for hyperadrenocorticism: 130 cases (1995-2004). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 232, 1338-1343.

DOI: 10.2460/javma.232.9.1338

SWISHER, S., A. M. LENNOX (2017): Disorders of the haemic, immunological and lymphatic systems. U: Ferret medicine and surgery. (Johnson-Delaney, C. A., ur.), CRC Press, New York, str. 237-258.

SMITH, M., F. Y. SCHULMAN (2007): Subcutaneous neoplasms of the ventral abdomen with features of adrenocortical tumors in two ferrets. *Vet. Pathol.* 44, 951-955.

DOI: 10.1354/vp.44-6-951

UNE, Y., Y. WAKIMOTO, Y. NAKANO, M. KONISHI, Y. NOMURA (2000): Spontaneous aleutian disease in a ferret. *J. Vet. Med. Sci.* 62, 553-555.

DOI: 10.1292/jvms.62.553

VAN SCHAICK-GERRITSEN, K. M., N. J. SCHOEMAKER, M. J. L. KIK, N. J. BEIJERINK (2013): Atrial septal defect in a ferret (*Mustella putorius furo*). J. Exot. Pet Med. 22, 70-74.

DOI: 10.1053/j.jepm.2012.12.011.

VASTENBURG, M. H. A. C., S. A. E. B. BOROFFKA, N. J. SCHOEMAKER (2004): Echocardiographic measurements in clinically healthy ferrets anesthetized with isoflurane. Vet. Radiol. Ultrasound. 45, 228-232.

DOI: 10.1111/j.1740-8261.2004.04040.x

WAGNER, R. A., D. P. DORN (1994): Evaluation of serum estradiol concentrations in alopecic ferrets with adrenal gland tumors. J. Am. Vet. Med. Assoc. 205, 703-707.

WAGNER, R. A., E. M. BAILEY, J. F. SCHNEIDER, J. W. OLIVER (2001): Leuprolide acetate treatment of adrenocortical disease in ferrets. J. Am. Vet. Med. Assoc. 218, 1272-1274.

DOI: 10.2460/javma.2001.218.1272

WAGNER, R. A., C. A. PICHE, W. JOCHLE (2005): Clinical and endocrine responses to treatment with deslorelin acetate implants in ferrets with adrenocortical disease. Am. J. Vet. Res. 66, 910-914.

DOI: 10.2460/ajvr.2005.66.910

WAGNER, S., M. KIUPEL, R. A. PETERSON II, M. HEIKINHEIMO, D. B. WILSON (2008): Cytochrome b5 expression in gonadectomy-induced adrenocortical neoplasms of the domestic ferret (*Mustela putorius furo*). Vet. Pathol. 45, 439-442.

DOI: 10.1354/vp.45-4-439

WAGNER, R. A. (2009): Ferret cardiology. Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract. 12, 115-134.

DOI: 10.1016/j.cvex.2008.09.001

WAGNER, R. A. (2014): Diseases of the cardiovascular system. U: Biology and disease of the ferret. (Fox, J. G., R. P. Marini, ur.), Wiley Blackwell, Ames, str. 401-419.

WEISS, C. A., B. H. WILLIAMS, M. V. SCOTT (1998): Insulinoma in the ferret: Clinical finding and treatment comparison of 66 cases. J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 34, 471-475.

DOI: 10.5326/15473317-34-6-471

WILLIAMS, J. G., J. E. GRAHAM, N. J. LASTE, R. L. MALAKOFF (2011): Tetralogy of Fallot in a young ferret (*Mustela putorius furo*). J. Exot. Pet Med. 20, 232-236.

DOI: 10.1053/j.jepm.2011.04.010

WILLIAMS, B. H., N. R. WYRE (2021): Neoplasia in ferrets. U: Ferrets, rabbits, and rodents clinical medicine and surgery. (Quesenberry, K. E., C. J. Orcutt, C. Mans, J. W. Carpenter, ur.), Elsevier, St. Louis, str. 92-108.

WOLF, T. M. (2009): Ferrets. U: Manual of exotic pet medicine. (Mitchell, M. A., T. N. Tully, ur.), Elsevier Saunders, St. Louis, str. 345-374.

WU, R. S., Y. J. LIU, C. C. CHU, H. G. HENG, M. Y. CHIA, H. C. WANG, K. S. CHEN (2017): Ultrasonographic features of insulinoma in six ferrets. Vet. Radiol. Ultrasound. 58, 607-612.

DOI: 10.1111/vru.12522

WYRE, N. R., L. HESS (2005): Clinical technique: Ferret thoracocentesis. Semin. Avian Exot. Pet. 14, 22-25.

DOI: 10.1053/j.saep.2005.12.006

ZINI, E., F. LUNARDI, R. ZANETTI, R. S. HELLER, L. M. COPPOLA, S. FERRO, F. GUSCETTI, M. OSTO, T. A. LUTZ, C. E. REUSCH, L. CAVICCHIOLI (2016): Endocrine pancreas in cats with diabetes mellitus. Vet. Pathol. 53, 136-144.

DOI: 10.1177/0300985815591078

## 9. POPIS KRATICA

- ACE – engl. *angiotenzin converting enzyme*
- AKB – adrenokortikalna bolest
- ALT – alanin aminotransferaza
- AP – alkalna fosfataza
- AST – aspartat aminotransferaza
- AV – atrioventrikulski
- CHOP – engl. *Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin, Oncovin, Prednisone*
- CI – raspon pouzdanosti (engl. *confidence interval*)
- CLIA – engl. *chemiluminescent enzyme immunoassay*
- DCM – dilatacijska kardiomiopatija (engl. *Dilatative Cardiomyopathy*)
- EKG – elektrokardiografija
- FNA – aspiracija tankom iglom (engl. *fine needle aspiration*)
- FSH – folikulostimulirajući hormon
- GGT – gama glutamil transferaza
- GnRH – gonadotropin-oslobađajući hormon
- hCG – humani korionski gonadotropin
- HCM – hipertrofična kardiomiopatija (engl. *Hypertrophic Cardiomyopathy*)
- HEV – engl. *hepatitis E virus*
- HR – omjer rizika (engl. *hazard ratio*)
- K-EDTA – kalij-etilen diamino tetraoctena kiselina
- LH – luteinizirajući hormon
- MALT – engl. *mucosa associated lymphoid tissue*
- MEN – višestruka endokrina novotvorina (engl. *multiple endocrine neoplasia*)
- n – ukupan broj
- NA – nije primjenjivo (engl. *not applicable*)
- PCR – lančana reakcija polimeraze (engl. *Polymerase Chain Reaction*)
- PU/PD – sindrom poliurije i polidipsije
- REAL – engl. *Revised European American Lymphoma*
- SAD – Sjedinjene Američke Države

SD – standardna devijacija

SDMA – simetrični dimetilarginin (engl. *symmetric dimethylarginine*)

TCC – karcinom prijelaznog epitela (engl. *transitional cell carcinoma*)



## 10. POPIS SLIKA

- Slika 1. Anatomski i histološki prikaz nadbubrežnih žlijezda i akcesornih tijela u pitomih vretica.
- Slika 2. Lokalizirana alopecija u pitome vretice (rep).
- Slika 3. Generalizirana alopecija u pitome vretice.
- Slika 4. Shema istraživanja.
- Slika 5. Korelogram hematoloških i biokemijskih krvnih pokazatelja.
- Slika 6. Kaplan-Meier krivulja preživljenja u istraživanoj populaciji (lijevo) i za smrtni ishod posljedično AKB-u (desno).
- Slika 7. Kaplan-Meier krivulja preživljenja u istraživanoj populaciji obzirom na spol.
- Slika 8. Kaplan-Meier krivulja preživljenja u istraživanoj populaciji obzirom na dob.
- Slika 9. Kaplan-Meier krivulja preživljenja u istraživanoj populaciji obzirom na početni komorbiditet.
- Slika 10. Kaplan-Meier krivulje preživljenja u istraživanoj populaciji obzirom na razvoj naknadnog komorbiditeta (lijevo) i vjerojatnost razvoja naknadnog komorbiditeta (desno).
- Slika 11. Ovisnost omjera rizika smrtnog ishoda u ukupnoj istraživanoj populaciji obzirom na dob te prisutnost početnog i naknadnog komorbiditeta.
- Slika 12a. Nomogram vjerojatnosti preživljenja pitomih vretica u odabranim vremenskim intervalima obzirom na dob te prisutnost početnog i naknadnog komorbiditeta.
- Slika 12b. Primjer korištenja (interpretacije) nomograma u pitome vretice oboljele od AKB-a.
- Slika 13. Kaplan-Meier krivulja za smrtni ishod posljedično AKB-u obzirom na spol.
- Slika 14. Kaplan-Meier krivulja za smrtni ishod posljedično AKB-u obzirom na dob.
- Slika 15. Kaplan-Meier krivulja za smrtni ishod posljedično AKB-u obzirom na početni komorbiditet.
- Slika 16. Kaplan-Meier krivulje za smrtni ishod posljedično AKB-u obzirom na razvoj naknadnog komorbiditeta (lijevo) i razvoj naknadnog komorbiditeta (desno).

## 11. POPIS TABLICA

- Tablica 1. Preporuka sastava hrane za prehranu pitomih vretica s inzulinomom.
- Tablica 2. Zastupljenost spolova u istraživanoj populaciji.
- Tablica 3. Dob pitomih vretica prilikom postavljanja dijagnoze AKB-a izražena u godinama.
- Tablica 4. Prikaz učestalosti pojedinih kliničkih znakova AKB-a u istraživanoj populaciji.
- Tablica 5. Prikaz učestalosti i proširenost alopecije u pitomih vretica s AKB-om.
- Tablica 6. Prikaz broja kliničkih znakova AKB-a kod pojedine pitome vretice.
- Tablica 7. Trajanje kliničkih znakova AKB-a.
- Tablica 8. Prikaz ultrazvučnih promjena nadbubrežnih žlijezda u istraživanoj populaciji.
- Tablica 9. Prikaz ultrazvučnih promjena bubrega u istraživanoj populaciji.
- Tablica 10. Prikaz ultrazvučnih promjena trbušnih organa u istraživanoj populaciji.
- Tablica 11. Prikaz distribucije komorbiditeta u istraživanoj populaciji.
- Tablica 12. Prikaz distribucije višestrukih komorbiditeta u istraživanoj populaciji.
- Tablica 13. Pregled strukture pacijenata obzirom na dob te početni i naknadni komorbiditet.

## 12. ŽIVOTOPIS

Gabrijela Jurkić Krsteska rođena je 5. kolovoza 1979. godine u Puli. Osnovnu školu i srednju medicinsku školu završila je u Puli. Studij veterinarske medicine na Veterinarskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu upisala je 1997. godine, a diplomirala 2007. godine. Od 2008. je zaposlenik Klinike za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu kao tehnički suradnik do 2012. godine, a kao stručni suradnik od 2012. godine sve do danas. Tijekom dodiplomskog studija aktivno sudjeluje u radu nastambe za egzotične životinje na Veterinarskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Alberta Marinculića. Poslijediplomski doktorski studij iz veterinarskih znanosti upisala je 2008. godine. Bila je sudionica i predavač na više nacionalnih, međunarodnih znanstvenih i stručnih skupova te radionica. Sudjeluje u izvođenju dodiplomske nastave (priprema predavanja i suradnja na vježbama iz Kliničke propedeutike, Unutarnjih bolesti, Hitne i intenzivne veterinarske medicine, Clinical propedeutics, Internal medicine, Bolesti i liječenje ptica, kućnih ljubimaca, egzotičnih i laboratorijskih životinja). Od 2012. godine je predavač na „Tečaju za osposobljavanje osoba koje rade s pokusnim životinjama i životinjama za proizvodnju bioloških pripravaka“, Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Gabrijela Jurkić sudjeluje također u svakodnevnom radu Klinike za unutarnje bolesti te u poslijepodnevnom, noćnim i vikend dežurstvima. Područje posebnog interesa su joj unutarnje bolesti malih sisavaca te onkologija i hitna veterinarska medicina malih sisavaca.

Autor je poglavlja u knjizi Dobrobit životinja. Pavičić, Ž., M. Ostović, ur. (2019), Naklada Slap, Jastrebarsko. Kao autor ili koautor objavila je 40 znanstvenih i stručnih radova.

Bila je članica organizacijskog odbora 2. međunarodnog znanstveno-stručnog skupa o gmazovima i egzotičnim životinjama „REPTILIA“ 2021. te je članica Hrvatske veterinarske komore.

### **Sudjelovanje na kongresima:**

Drugi međunarodni znanstveno-stručni skup o gmazovima i egzotičnim životinjama „REPTILIA“, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 21.-22. svibnja 2021.

6. Hrvatski Veterinarski kongres s međunarodnim sudjelovanjem, Opatija, 26.-29. listopada 2016.

2. Veterinarski felinološki kongres, Zagreb, 29. listopada 2011.

The International Congress „Veterinary science and profession“, Zagreb, 3.-4. listopada 2011.

59° Congresso Internazionale Multisala SCIVAC, Rimini, 30. svibnja-1.lipnja 2008.

XIII<sup>th</sup> European FECAVA Congress, Dubrovnik, Cavtat, 29. ožujka-1. travnja 2007.

Prvi kongres studenata Veterinarske medicine, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 14-19. lipnja 2005.

2. Slovensko-Hrvaškoga kongresa o ljubiteljskih-eksotičnih in prostoživečih vrstah živali, Ljubljana, 26-28 rujna, 2005.

### **Sudjelovanje na seminarima:**

Feline Lymphoma: the 50 shadows of a disease and its differentials, Bolnica za živali, Postojna, 11. studenoga 2017.

Veterinarski seminar male prakse: Urologija pasa i mačaka, Zagreb, 25. listopada 2014.

Veterinarski seminar male prakse: Parazitologija i vektorske bolesti mačaka, Zagreb, 25. listopada 2014.

Veterinarski seminar male prakse: Patologija starije populacije mačaka, Zagreb, 12. listopada 2013.

Winter seminar in Neurology-Essentials for the modern small animal practitioner, Bolnica za živali, Postojna, 23.-24. siječnja 2010.

### **Sudjelovanje na radionicama:**

Citology in veterinary medicine (Body cavity effusions), Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 4. listopada 2013.

Endoscopy of canine respiratory system, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 4. listopada 2011.

Dani šapica, udruga studenata Veterinarske medicine „EQUUS“, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 7.-8. svibnja 2010.

## 12.1. POPIS RADOVA

### 12.1.1. Udžbenik

ALADROVIĆ, J., D. BROZIĆ, D. CVITKOVIĆ, V. DOBRANIĆ, P. DŽAJA, A. EKERT KABALIN, G. GREGURIĆ GRAČNER, Z. JANICKI, **G. JURKIĆ-KRSTESKA**, D. KONJEVIĆ, T. MAŠEK, D. MATIČIĆ, K. MATKOVIĆ, M. OSTOVIĆ, Ž. PAVIČIĆ, M. PAVLAK, E. PRUKNER-RADOVČIĆ, L. RADIN, I. RUKAVINA, K. SEVERIN, Z. STOJEVIĆ, V. SUŠIĆ, B. ŠPOLJARIĆ, I. ŠTOKOVIĆ, M. TADIĆ, I. TLAK GAJGER, D. VNUK, L. VRANKOVIĆ, M. VUČEMILO, D. ŽUBČIĆ (2019): Dobrobit životinja (Pavičić, Ž., M. Ostović, ur.), Naklada Slap, Jastrebarsko.

### 12.1.2. Radovi u časopisima/znanstveni i pregledni radovi

CRNOGAJ, M., L. VILIČIĆ, D. GRDEN, **G. JURKIĆ**, J. GOTIĆ, I. ŠMIT (2021): Dijagnostika i liječenje inzulinoma u tvorova - retrospektivna studija. Veterinarska stanica, **52**, str. 425-435.

doi:10.46419/vs.52.6.10

STEVANOVIĆ, V., I. TABAIN, T. VILIBIĆ-CAVLEK, M. MAURIC MALJKOVIĆ, I. BENVIN, Z. HRUSKAR, S. KOVAC, I. SMIT, G. MILETIĆ, S. HADINA, V. STARESINA, L. RADIN, V. PLICHTA, B. SKRLIN, Z. VRBANAC, M. BRKLJACIĆ, M. CVETNIC, J. HABUS, K. MARTINKOVIĆ, I. ZEČEVIĆ, **G. JURKIĆ**, I. FERENČAK, Z. STRITOF, M. PERHARIĆ, L. BUCIĆ, LJ. BARBIĆ (2021): The Emergence of SARS-CoV-2 within the Dog Population in Croatia: Host Factors and Clinical Outcome. Viruses-Basel, **13**, 1430-1430.

doi:10.3390/v13081430

KIŠ, I., **G. JURKIĆ KRSTESKA**, M. BRKLJAČIĆ, M. TORTI, D. VNUK, M. HOHŠTETER, M. VUČIČEVIĆ, V. MATIJATKO (2018): Unilateral ureteral obstruction in a ferret - case report. *Vet. Arh.* 1, 93-99.

doi:10.24099/vet.arhiv.0523

**JURKIĆ KRSTESKA, G.**, I. ŠMIT, M. LIPAR, K. ŠIMONJI, LJ. BEDRICA, LJ. FUČKALA, T. KARADJOLE (2018): Dijagnostika i liječenje hiperadrenokorticismu u pasa. *Vet. stanica*, **49**, str. 247-260.

VRBANAC, Z., I. ZEČEVIĆ, M. LJUBIĆ, BELIĆ B., D. STANIN, N. BRKLJAČA BOTTEGARO, **G. JURKIĆ**, B. ŠKRLIN, LJ. BEDRICA, D. ŽUBČIĆ (2013): Animal Assisted Therapy And Perception Of Loneliness In Geriatric Nursing Home Residents. *Coll. Antropol.* 37, 973-976.

### 12.1.3. Stručni radovi

EFENDIĆ, M., M. SAMARDŽIJA, H. CAPAK, G. BAČIĆ, B. ARTUKOVIĆ, **G. JURKIĆ**, H. VALPOTIĆ, L. MEDVEN ZAGRADIŠNIK, N. MAČEŠIĆ (2019): Endometrial polyp with chronic endometritis in an African pygmy hedgehog (*Atalapha leucotis*) – a case report. *Acta Vet. Brno.* 88, 537-540.

doi:10.2754/avb201988030337

### 12.1.4. Radovi u zbornicima skupova/znanstveni radovi u zbornicima skupova

KIŠ, I., M. BRKLJAČIĆ, F. KAJIN, I. ŠMIT, M. CRNOGAJ, M. TORTI, **G. JURKIĆ KRSTESKA**, V. MATIJATKO (2018): Terapija epileptičkog statusa: terapijske mogućnosti i naša iskustva. Zbornik radova, Veterinarski dani, Znanstveno-stručni skup s međunarodnim sudjelovanjem, 15.-18. listopada, Opatija, Hrvatska, str. 173-180.

CRNOGAJ, M., I. ŠMIT, I. KIŠ, J. GOTIĆ, I. MAYER, N. KUČER, **G. JURKIĆ KRSTESKA** (2016): Problemi s mokrenjem? Nije uvijek kriv cistitis!: Tumori

mokraćnog sustava pasa i mačaka Zbornik radova, 6. hrvatski veterinarski kongres s međunarodnim sudjelovanjem, 26.-29. listopada, Opatija, Hrvatska, str. 495-506.

KUČER, N., H. TKALČEVIĆ, I. JOVIĆ, M. BRKLJAČIĆ, M. CRNOGAJ, J. GOTIĆ, **G. JURKIĆ KRSTESKA**, I. ŠMIT, I. MAYER, D. GRDEN, K. ŠIMONJI, N. LEMO, I. KIŠ, V. MATIJATKO, D. POTOČNJAK, J. FORŠEK, B. BEER LJUBIĆ, D. IVŠIĆ ŠKODA, V. BENKO, F. PEK, R. BARIĆ RAFAJ (2016): Liječenje pasa oboljelih od malignog limfoma - iskustvo klinike. Zbornik radova, 6. Hrvatski veterinarski kongres s međunarodnim sudjelovanjem, 26.-29. listopada, Opatija, Hrvatska, str. 495-506.

DODIG, T., M. BRKLJAČIĆ, V. MATIJATKO, M. TORTI, M. CRNOGAJ, **G. JURKIĆ KRSTESKA**, I. KIŠ (2016): Klinički i laboratorijski parametri u pasa s hiperadrenokorticismom i urinarnim infekcijama. Zbornik radova, 6. hrvatski veterinarski kongres s međunarodnim sudjelovanjem, 26.-29. listopada, Opatija, Hrvatska, str. 467-473 .

MAYER, I., N. LEMO, I. ŠMIT, M. BRKLJAČIĆ, M. CRNOGAJ, K. ŠIMONJI, I. KIŠ, **G. JURKIĆ KRSTESKA**, V. MATIJATKO (2013): Alergijski dermatitis u pasa - najčešći simptom u veterinarskoj dermatologiji : pregled kliničkih slučajeva 2011-2013. Zbornik radova, Veterinarski dani, Znanstveno-stručni skup s međunarodnim sudjelovanjem, 9.-12. listopada, Opatija, Hrvatska, str. 239-246.

KIŠ, I., I. MAYER, I. ŠMIT, D. GRDEN, **G. JURKIĆ KRSTESKA**, K. ŠIMONJI, L. ARAČIĆ, I. JOVIĆ (2012): Koncentracija fenobarbitona u pasa oboljelih od idiopatske epilepsije u Hrvatskoj. Zbornik radova, 5. Hrvatski veterinarski kongres, 10.-13. listopada, Tuheljske Toplice, Hrvatska, str. 397-403.

CRNOGAJ, M., N. KUČER, I. KIŠ, M. BRKLJAČIĆ, I. ŠMIT, I. MAYER, **G. JURKIĆ**, V. MRLJAK (2012): Moguća uloga antioksidansa Glutationperoksidaze u patogenezi babezioze u pasa invadiranih protozoonom *Babesia canis canis*. Zbornik radova, 5.



Hrvatski veterinarski kongres, 10.-13. listopada, Tuheljske Toplice, Hrvatska, str. 389-396.

PETAK, I., V. MRLJAK, I. KIŠ, Z. ŽVORC, **G. JURKIĆ** (2009): Should Pet Health Insurance Become an Imperative for Improvement of Pets' Quality of Life? Book of abstract, Ochrana zvířat a welfare 2009-Animal protection and welfare, 22.-23. september, Brno, Czech Republic, pp. 178-181.

#### 12.1.5. Stručni radovi u zbornicima skupova

KIŠ, I., M. CRNOGAJ, **G. JURKIĆ KRSTESKA**, M. TORTI, I. ŠMIT, D. POTOČNJAK, D. GRDEN (2013): Infekcije u mokraćnom sustavu pasa: prikaz kliničkih slučajeva. Zbornik radova, Veterinarski dani, Znanstveno-stručni skup s međunarodnim sudjelovanjem, 9.-12. listopada, Opatija, Hrvatska, str. 223-228.

**JURKIĆ KRSTESKA, G.**, I. MAYER, M. CRNOGAJ, I. ŠMIT, I. JOVIĆ, D. GRDEN, J. SELANEC, K. ŠIMONJI (2013): Pristup kunićima s mokraćnim kamencima. Zbornik radova. Veterinarski dani 2013, Znanstveno-stručni skup s međunarodnim sudjelovanjem, 9.-12. listopada, Opatija, Hrvatska, str. 229-232.

#### 12.1.6. Sažeci sa skupova/sažeci u zbornicima i časopisima

BEER LJUBIĆ, B., M. CRNOGAJ, V. ĐURIĆ, D. GRDEN, L. EĆIMOVIĆ, **G. JURKIĆ**, D. IVŠIĆ ŠKODA, M. TORTI, J. ALADROVIĆ (2021): Is it possible to use EDTA plasma as a sample for biochemical analyses in veterinary laboratory diagnostics?. Book of Abstracts, 9 th International Congress Veterinary Science and Profession, 9. October, Zagreb, Croatia, p 86.

BRKLJAČIĆ, M., N. KUČER, I. KIŠ, M. TORTI, **G. JURKIĆ**, K. ŠIMONJI, T. DODIG, N. SUBAŠIĆ, M. EFENDIĆ, E. MADUNA, I. FILIPČIĆ, V. MATIJATKO (2021): Lockdown clear-out?-Incidence of euthanasia at clinic for internal medicine at Faculty of Veterinary medicine, University of Zagreb, Croatia during the lockdown in

2020. Book of Abstracts, 9 th International Congress Veterinary Science and Profession, 9. October, Zagreb, Croatia, p 92.

TAHNOFER, K., D. VNUK, **G. JURKIĆ**, R. DUMANČIĆ, M. BULJAN, A. SMAJLOVIĆ (2021): Surgical treatment of cutaneous low malignancy sarcoma in degu (*Octodon degus*)-a case report. Book of Abstracts, 9 th International Congress Veterinary Science and Profession, 9. October, Zagreb, Croatia, p. 70.

**JURKIĆ KRSTESKA, G.**, M. BRKLJAČIĆ, I. KIŠ, I. ŠMIT, N. KUČER (2021): Gastrointestinal stasis syndrome in rabbits. Zbornik radova, 2. međunarodni znanstveno-stručni skup o gmazovima i egzotičnim životinjama „REPTILIA“, 21.-22. svibnja, Zagreb, Hrvatska, str. 131-135.

BOGOVIĆ, M., E. PONGRAC, **G. JURKIĆ KRSTESKA**, N. KUČER (2021): Encephalitozoon cuniculi in rabbits: review of clinical cases (2016-2021). Zbornik radova, 2. međunarodni znanstveno-stručni skup o gmazovima i egzotičnim životinjama „REPTILIA“, 21.-22. svibnja, Zagreb, Hrvatska, str. 197.

KRALJEVIĆ, A., H. CAPAK, **G. JURKIĆ KRSTESKA**, I. ŠMIT, P. KOSTEŠIĆ, T. BUREŠ, Z. VRBANAC (2021): Swimming puppy syndrome in a whole litter – a case report. Proceedings. 2nd ECVSMR Scientific Meeting, 27. february, Hanover, Germany, p 46.

BENVIN, I., LJ. BARBIĆ, S. KOVAČ, G. MILETIĆ, I. TABAIN, T. VILIBIĆ-ČAVLEK, M. MAURIĆ-MALJKOVIĆ, Ž. HRUŠKAR, V. STAREŠINA, J. HABUŠ, Z. ŠTRITOF, K. MARTINKOVIĆ, M. PERHARIĆ, I. ZEČEVIĆ, **G. JURKIĆ**, V. STEVANOVIĆ (2021): The prevalence of SARS-COV-2 virus among dogs in households with confirmed human infection. Sažeci sa skupova. XXII / XXIII simpozijum epizootiologa i epidemiologa, 26.-28. travnja, Beograd, Srbija, str. 127.

STEVANOVIĆ, V., M. MAURIĆ MALJKOVIĆ, I. BENVIN, I. TABAIN, T. VILIBIĆ-ČAVLEK, S. KOVAČ, Ž. HRUŠKAR, V. STAREŠINA, I. ŠMIT, L. RADIN, M.

BRKLJAČIĆ, S. HAĐINA, Z. VRBANAC, B. ŠKRLIN, V. PLICHTA, M. CVETNIĆ, J. HABUŠ, Z. ŠTRITOF, K. MARTINKOVIĆ, M. PERHARIĆ, I. ZEČEVIĆ, **G. JURKIĆ**, L. BUCIĆ, LJ. BARBIĆ (2021): Značaj kućnih ljubimaca u epidemijologiji COVID-19: što danas znamo?. Zbornik sažetaka, (Re-)emergentni arbovirusi u sjeni pandemije COVID-19, virtualni simpozij s međunarodnim sudjelovanjem, 10.-11. lipnja, Zagreb, Hrvatska, str. 61-62.

BENKO, V., D. IVŠIĆ ŠKODA, **G. JURKIĆ**, N. KUČER, A. PETAK, F. KAJIN, M. TORTI (2019): Review of clinical cases of body cavity effusions (2015-2019)- overview of clinical cytology findings and associated etiologic factors. Zbornik sažetaka, 8. međunarodni kongres „Veterinarska znanost i struka“, 10.-12. listopada, Zagreb, Hrvatska, str. 141.

**JURKIĆ KRSTESKA, G.**, F. KAJIN, I. KIŠ, M. CRNOGAJ, M. BRKLJAČIĆ, I. JOVIĆ (2016): Klinički pristup tvorbu s hipoglikemijom. Zbornik radova, 6. Hrvatski veterinarski kongres s međunarodnim sudjelovanjem, 26.-29. listopada, Opatija, Hrvatska, str. 513-516.

KAJIN, F., **G. JURKIĆ KRSTESKA**, M. TORTI, I. ŠMIT, V. MATIJATKO (2016): Anemije u tvorova. Zbornik radova, 6. Hrvatski veterinarski kongres s međunarodnim sudjelovanjem, 26.-29. listopada, Opatija, Hrvatska, str. 507-512.

ŠMIT, I., M. CRNOGAJ, M. TORTI, **G. JURKIĆ KRSTESKA**, V. GUSAK, D. POTOČNJAK (2013): Oesophageal and gastric foreign bodies in dogs: endoscopic removal. Book of Abstracts. 5th International Congress "Veterinary science and profession", 3.-4. October, Zagreb, Croatia, pp 81-88.

ŠMIT, I., D. POTOČNJAK, M. TORTI, M. CRNOGAJ, **G. JURKIĆ** (2009): Liječenje upalne bolesti crijeva u pasa. Zbornik sažetaka, Veterinarska znanost i struka, Znanstveno stručni sastanak, 1.-2. listopada, Zagreb, Hrvatska, str. 118-119.

VRBANAC, Z., I. GRGIČEVIĆ, M. LJUBIĆ, **G. JURKIĆ**, A. K. MUDRINIĆ, D.

ŽUBČIĆ (2007): The effect of dog companionship on perception of loneliness in geriatric nursing home residents. U: Scientific Proceedings, XIII<sup>th</sup> EUROPEAN FECAVA CONGRESS, 29. ožujka-1.travnja, Dubrovnik, Cavtat, Croatia. p. 102.

SHEK-VUGROVEČKI, A., G. BAČIĆ, **G. JURKIĆ**, I. ŽAJA, V. GODIĆ (2005): Mastektomija kao metoda liječenja tumora u štakora. Zbornik radova, 2. slovensko-hrvaški kongres o ljubiteljskih-egsotičnih in prostoživećih živali, 26.-28. rujna, Ljubljana, Slovenija, str. 40.

ŽUBČIĆ, D., I. ŽAJA, **G. JURKIĆ** (2005): Holistična veterinarska medicina. Zbornik prvog kongresa studenata veterinarske medicine s međunarodnim sudjelovanjem, 14.-19. lipnja, Zagreb, Hrvatska, str. 14.

**JURKIĆ, G.**, I. ŽAJA, A. SHEK-VUGROVEČKI, D. ŽUBČIĆ (2005): Pneumonija u zamorčića. Zbornik radova, 2. slovensko-hrvaški kongres o ljubiteljskih-egsotičnih in prostoživećih živali, 26.-28. rujna, Ljubljana, Slovenija, str. 39.

SHEK-VUGROVEČKI, A., **G. JURKIĆ**, I. ŽAJA, D. VNUK (2005): Apscesi u patuljastog kunića. Zbornik radova, 2. slovensko-hrvaški kongres o ljubiteljskih-egsotičnih in prostoživećih živali, 26.-28. rujna, Ljubljana, Slovenija, str. 41.

**JURKIĆ, G.**, I. ŽAJA, A. SHEK-VUGROVEČKI, H. BOROŠAK, V. GODIĆ (2005): Ulcus corneae u patuljastog kunića. Zbornik radova, 2. slovensko-hrvaški kongres o ljubiteljskih-egsotičnih in prostoživećih živali, 26.-28. rujna, Ljubljana, Slovenija, str. 38.

**JURKIĆ, G.**, H. BOROŠAK, D. STANIN, I. ŽAJA, A. SHEK-VUGROVEČKI (2005): Osteosinteza u činčile. Zbornik radova, 2. slovensko-hrvaški kongres o ljubiteljskih-egsotičnih in prostoživećih živali, 26.-28. rujna, Ljubljana, Slovenija, str. 37.

ŽAJA, I., R. BECK, B. INGEBORG, A. SHEK-VUGROVEČKI, **G. JURKIĆ**, V. GODIĆ, A. MARINCULIĆ (2005): Učestalost protozoona iz roda Giardia u životinja iz zoološkog vrta. Zbornik radova, 2. slovensko-hrvaški kongres o ljubiteljskih-egsotičnih in prostoživećih živali, 26.-28. rujna, Ljubljana, Slovenija, str. 105.

SHEK-VUGROVEČKI, A., B. INGEBORG, I. ŽAJA, A. MARINCULIĆ, **G. JURKIĆ** (2005): Ophyonissus natricis-uobičajena grinja gmazova kao rizik za sve ostale vrste životinja i ljude. Zbornik radova, 2. slovensko-hrvaški kongres o ljubiteljskih-egsotičnih in prostoživećih živali, 26.-28. rujna, Ljubljana, Slovenija, str. 67.

**JURKIĆ, G.**, D. LJUBOJEVIĆ, I. ŽAJA (2003): Holistični veterinarski postupci u očuvanju zdravlja mliječnih krava na ekološkim farmama. Zbornik radova, IV. srednjoeuropski bujatrički kongres, 23.-27. travnja, Zagreb, Hrvatska, str. 509-510.

#### 12.1.7. Druga sudjelovanja na skupovima

LIPAR, M., M. PEĆIN, B. RADIŠIĆ, M. KRESZINGER, M. HOHŠTETER, G. **JURKIĆ** KRSTESKA (2016): Oral papiloma in African hedgehog (Atelerix albiventris). 3. hrvatski kongres veterinarar male prakse, 31. ožujka-2. travnja, Zagreb, Hrvatska. /rad je prezentiran na kongresu ali zbornik radova nije nikada objavljen.

ŠMIT, I., D. POTOČNJAK, D. ŽUBČIĆ, M. TORTI, V. MATIJATKO, **G. JURKIĆ**, M. CRNOGAJ, D. STANIN, R. PAVEŠIĆ (2010): Holistička medicina kao važna komponenta terapije kroničnih enteropatija u pasa. 8. Hrvatski kongres o suradnji klasične i nekonvencionalne medicine s međunarodnim sudjelovanjem, 22.-23. listopada, Zagreb, Hrvatska. /rad je prezentiran na kongresu ali zbornik radova nije nikada objavljen.

### 13. PRILOZI

13.1. Tablični prikaz preživljenja skupine pacijenata s utvrđenim uzrokom smrti i skupine cenzuriranih pacijenata.

	<b>CP</b>	<b>PUUS</b>
<b>Min (dani)</b>	11	6
<b>Q1</b>	223,75	289,50
<b>C (dani)</b>	1109	677
<b>Q3</b>	1834,25	1133,75
<b>Max (dani)</b>	2123	2107
<b><math>\bar{X}</math> (dani)</b>	1050,00	747,95
<b>SD</b>	869,90	515,80
<b>N</b>	8	62

CP-cenzurirani pacijenti; PUUS-pacijenti s utvrđenim uzrokom smrti;

C-medijan (centralna vrijednost);  $\bar{X}$ -srednja vrijednost; SD-standardna devijacija;

N-ukupan broj slučajeva

13.2. Tablični prikaz preživljenja pacijenata u istraživanoj populaciji u danima.

<b>Vrijeme (dani)</b>	<b>BR</b>	<b>BS</b>	<b>Preživljenje (%)</b>	<b>SE (%)</b>	<b>95% CI</b>
0	70	0	100,00	0,00	100,00
365	49	18	73,56	5,35	63,78-84,80
730	34	14	52,54	6,10	41,85-66,00
1096	22	12	34,00	5,84	24,28-47,60
1461	9	13	13,91	4,29	7,60-25,50
1826	5	3	8,69	3,59	3,87-19,50

BR-broj životinja u riziku; BS-broj smrtnih ishoda; SE-standardna pogreška; CI-interval pouzdanosti

13.3. Tablični prikaz preživljenja obzirom na spol u skupini pacijenata s utvrđenim uzrokom smrti i skupini cenzuriranih pacijenata.

<b>Spol</b>	<b>Muški</b>		<b>Ženski</b>		<b>Muški</b>	<b>Ženski</b>
<b>Status</b>	<b>CP</b>	<b>PUUS</b>	<b>CP</b>	<b>PUUS</b>	<b>Ukupno</b>	
<b>Min (dani)</b>	11	6	1507	24	6	24
<b>Q1</b>	112,00	201,50	1669,00	393,50	192,75	402,50
<b>C</b>	261,00	641,00	1831,00	763,00	615,50	780,00
<b>Q3</b>	711,00	1102,00	1837,50	1186,00	1093,00	1410,00
<b>Max (dani)</b>	2123	1411	1844	2107	2123	2107
$\bar{X}$	643,60	663,23	1727,33	832,68	660,50	911,62
<b>SD</b>	869,24	457,61	190,92	562,71	515,65	597,00
<b>N</b>	5	31	3	31	36	34
<b>N*</b>	0	0	0	0	0	1

C-medijan (centralna vrijednost);  $\bar{X}$ -srednja vrijednost; SD-standardna devijacija; N-ukupan broj slučajeva; N\*-broj nedostajućih informacija; CP-cenzurirani pacijenti; PUUS-pacijenti s utvrđenim uzrokom smrti

13.4. Tablični prikaz preživljenja svih mužjaka u istraživanoj populaciji.

<b>Vrijeme (dani)</b>	<b>BR</b>	<b>BS</b>	<b>Preživljenje [%]</b>	<b>SE</b>	<b>95% CI</b>
0	36	0	100,00	0,00	100,00
365	22	11	67,80	0,08	53,81-85,50
730	14	7	46,20	0,09	32,03-66,80
1096	9	5	29,70	0,08	17,39-50,80
1461	1	8	3,30	0,03	4,82-22,60
1826	1	0	3,30	0,03	4,82-22,60

BR-broj životinja u riziku; BS-broj smrtnih ishoda; SE-standardna pogreška; CI-interval pouzdanosti

13.5. Tablični prikaz preživljenja svih ženki u istraživanoj populaciji.

<b>Vrijeme (dani)</b>	<b>BR</b>	<b>BS</b>	<b>Preživljenje (%)</b>	<b>SE</b>	<b>95% CI</b>
0	34	0	100,00	0,00	100,00
365	27	7	79,40	0,07	66,92-9,42
730	20	7	58,80	0,08	44,40-77,90
1096	13	7	38,20	0,08	24,94-58,60
1461	8	5	23,50	0,07	12,84-43,10
1826	4	3	13,40	0,06	5,56-32,50

BR-broj životinja u riziku; BS-broj smrtnih ishoda; SE-standardna pogreška; CI-interval pouzdanosti

13.6. Tablični prikaz preživljenja obzirom na dob u skupini pacijenata s utvrđenim uzrokom smrti i skupini cenzuriranih pacijenata.

<b>Dob</b>	<b>Odrasli</b>		<b>Stari</b>		<b>Odrasli</b>	<b>Stari</b>
<b>Status</b>	<b>CP</b>	<b>PUUS</b>	<b>CP</b>	<b>PUUS</b>	<b>Ukupno</b>	
<b>Min [dani]</b>	11	149	NA	6	11	6
<b>Q1</b>	223,75	651,75	NA	154,50	597,50	154,50
<b>C</b>	1109	1084	NA	408	1084	408
<b>Q3</b>	1834,25	1305,75	NA	677,50	1421,75	677,50
<b>Max [dani]</b>	2123	2107	NA	1251	2123	1251
<b><math>\bar{X}</math></b>	1050,00	1013,75	NA	464,43	1021,00	464,43
<b>SD</b>	869,92	501,63	NA	359,77	579,71	359,77
<b>N</b>	8	32	0	30	40	30

C-medijan (centralna vrijednost);  $\bar{X}$ -srednja vrijednost; SD-standardna devijacija; N-ukupan broj slučajeva; CP-cenzurirani pacijenti; PUUS-pacijenti s utvrđenim uzrokom smrti



13.7. Tablični prikaz preživljenja svih odraslih u istraživanoj populaciji.

<b>Vrijeme (dani)</b>	<b>BR</b>	<b>BS</b>	<b>Preživljenje (%)</b>	<b>SE</b>	<b>95% CI</b>
0	40	0	100,00	0,00	100,00
365	32	5	86,70	0,05	76,47-98,30
730	27	4	75,90	0,07	63,27-90,90
1096	19	8	53,40	0,08	39,36-72,40
1461	9	10	25,30	0,07	14,39-44,40
1826	5	3	15,80	0,06	7,26-34,40

BR-broj životinja u riziku; BS-broj smrtnih ishoda; SE-standardna pogreška; CI-interval pouzdanosti

13.8. Tablični prikaz preživljenja svih starih u istraživanoj populaciji.

<b>Vrijeme (dani)</b>	<b>BR</b>	<b>BS</b>	<b>Preživljenje (%)</b>	<b>SE</b>	<b>95% CI</b>
0	30	0	100,00	0,00	100,00
365	17	13	56,70	0,09	41,44-77,50
730	7	10	23,30	0,08	12,20-44,60
1096	3	4	10,00	0,05	3,42-29,30

BR-broj životinja u riziku; BS-broj smrtnih ishoda; SE-standardna pogreška; CI-interval pouzdanosti

13.9. Tablični prikaz preživljenja obzirom na početni komorbiditet u skupini pacijenata s utvrđenim uzrokom smrti i skupini cenzuriranih pacijenata.

Status	PK	Min (dani)	Q1	C	Q3	Max (dani)	$\bar{X}$	SD	N
CP	Nema	112	561,25	1271,00	1904,00	2123	1194,25	943,89	4
PUUS	Nema	26	644,50	1084,00	1267,50	2107	955,50	498,12	34
CP	Ima	11	198,50	884,00	1591,25	1844	905,75	905,19	4
PUUS	Ima	6	196,50	404,50	704,25	1847	495,93	421,44	28
Ukupno	Nema	26	644,50	1084,00	1276,75	2123	980,63	546,85	38
	Ima	6	196,50	404,50	766,75	1847	547,16	502,94	32

CP-cenzurirani pacijenti; PUUS-pacijenti s utvrđenim uzrokom smrti; PK-početni komorbiditet; C-medijan (centralna vrijednost);  $\bar{X}$ -srednja vrijednost; SD-standardna devijacija; N-ukupan broj slučajeva

13.10. Tablični prikaz preživljenja svih pacijenata bez početnog komorbiditeta u istraživanoj populaciji.

Vrijeme (dani)	BR	BS	Preživljenje [%]	SE	95% CI
0	38	0	100,00	0,00	100,00
365	32	5	86,62	0,06	76,35-98,30
730	25	6	70,38	0,07	57,11-86,70
1096	18	7	50,67	0,08	36,74-69,90
1461	6	12	16,89	0,06	8,15-35,00
1826	3	3	8,45	0,05	2,86-24,90

BR-broj životinja u riziku; BS-broj smrtnih ishoda; SE-standardna pogreška; CI-interval pouzdanosti

13.11. Tablični prikaz preživljenja svih pacijenata s početnim komorbiditetom u istraživanoj populaciji.

<b>Vrijeme (dani)</b>	<b>BR</b>	<b>BS</b>	<b>Preživljenje (%)</b>	<b>SE</b>	<b>95% CI</b>
0	31	0	100,00	0,00	100,00
365	17	13	57,60	0,09	42,51-78,10
730	9	8	30,50	0,08	17,75-52,50
1096	4	5	16,30	0,06	5,46-33,70
1461	3	1	10,20	0,05	3,49-29,70
1826	2	0	10,20	0,05	3,49-29,70

BR-broj životinja u riziku; BS-broj smrtnih ishoda; SE-standardna pogreška; CI-interval pouzdanosti

13.12. Tablični prikaz preživljenja obzirom na naknadni komorbiditet u skupini pacijenata s utvrđenim uzrokom smrti i skupini cenzuriranih pacijenata.

<b>Status</b>	<b>NK</b>	<b>Min</b>	<b>Q1</b>	<b>C</b>	<b>Q3</b>	<b>Max</b>	<b><math>\bar{X}</math></b>	<b>SD</b>	<b>N</b>
CP	Nema	11	223,75	1109	1834,25	2123	1050,00	869,93	8
PUUS	Nema	6	149,00	419	781,00	1560	522,97	440,39	33
CP	Ima	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
PUUS	Ima	174	669,00	984	1273,00	2107	1003,96	479,93	29
ukupno	Nema	6	149,00	509	990,00	2123	625,80	576,46	41
	Ima	176	669,00	984	1273,00	2107	1003,96	479,93	29

CP-cenzurirani pacijenti; PUUS-pacijenti s utvrđenim uzrokom smrti; NK-naknadni komorbiditet; C-medijan (centralna vrijednost);  $\bar{X}$ -srednja vrijednost; SD-standardna devijacija; N-ukupan broj slučajeva

13.13. Tablični prikaz preživljenja svih pacijenata bez naknadnog komorbiditeta u istraživanoj populaciji.

<b>Vrijeme (dani)</b>	<b>BR</b>	<b>BS</b>	<b>Preživljenje (%)</b>	<b>SE</b>	<b>95% CI</b>
0	70	0	100,00	0,00	100,00
365	40	15	76,20	0,05	66,24-87,60
730	23	9	57,00	0,07	45,01-72,20
1096	12	3	47,20	0,08	34,24-65,10
1461	5	5	25,70	0,08	13,74-48,20
1826	3	1	19,30	0,08	8,29-45,00

BR-broj životinja u riziku; BS-broj smrtnih ishoda; SE-standardna pogreška; CI-interval pouzdanosti

13.14. Tablični prikaz preživljenja svih pacijenata s naknadnim komorbiditetom u istraživanoj populaciji.

<b>Vrijeme (dani)</b>	<b>BR</b>	<b>BS</b>	<b>Preživljenje (%)</b>	<b>SE</b>	<b>95% CI</b>
0	6	0	100,00	0,00	100,00
365	11	3	63,49	0,17	37,66-100,00
730	11	5	39,96	0,13	20,60-77,50
1096	10	9	17,91	0,08	7,69-41,70
1461	4	8	5,53	0,03	1,67-18,20
1826	2	2	2,76	0,02	0,59-13

BR-broj životinja u riziku; BS-broj smrtnih ishoda; SE-standardna pogreška; CI-interval pouzdanosti

13.15. Tablični prikaz preživljenja skupine odraslih pacijenata bez ukupnog komorbiditeta u istraživanoj populaciji.

<b>Vrijeme (dani)</b>	<b>BR</b>	<b>BS</b>	<b>Preživljenje (%)</b>	<b>SE</b>	<b>95% CI</b>
0	27	0	100,00	0,00	100,00
365	19	1	95,20	0,05	86,60-100,00
730	12	0	95,20	0,05	86,60-100,00
1096	7	0	95,20	0,05	86,60-100,00
1461	3	3	54,40	0,18	28,40-100,00
1826	2	1	36,30	0,19	13,00-100,00

BR-broj životinja u riziku; BS-broj smrtnih ishoda; SE-standardna pogreška; CI-interval pouzdanosti

13.16. Tablični prikaz preživljenja skupine odraslih pacijenata bez početnog komorbiditeta, s naknadnim komorbiditetom u istraživanoj populaciji.

<b>Vrijeme (dani)</b>	<b>BR</b>	<b>BS</b>	<b>Preživljenje (%)</b>	<b>SE</b>	<b>95% CI</b>
0	4	0	100,00	0,00	100,00
365	9	1	75,00	0,23	42,59-100,00
730	9	2	58,33	0,20	30,00-100,00
1096	8	6	30,55	0,13	13,14-71,00
1461	3	6	9,55	0,06	2,65-34,40
1826	1	2	3,18	0,03	0,41-24,70

BR-broj životinja u riziku; BS-broj smrtnih ishoda; SE-standardna pogreška; CI-interval pouzdanosti

13.17. Tablični prikaz preživljenja skupine odraslih pacijenata s početnim komorbiditetom i bez naknadnog komorbiditeta u istraživanoj populaciji.

<b>Vrijeme (dani)</b>	<b>BR</b>	<b>BS</b>	<b>Preživljenje (%)</b>	<b>SE</b>	<b>95% CI</b>
0	13	0	100,00	0,00	100,00
365	8	3	74,10	0,13	52,60-100,00
730	6	1	63,50	0,15	40,20-100,00
1096	2	1	42,30	0,20	16,80-100,00
1461	2	0	42,30	0,20	16,80-100,00
1826	1	0	42,30	0,20	16,80-100,00

BR-broj životinja u riziku; BS-broj smrtnih ishoda; SE-standardna pogreška; CI-interval pouzdanosti

13.18. Tablični prikaz preživljenja skupine odraslih pacijenata s ukupnim komorbiditetom u istraživanoj populaciji.

<b>Vrijeme (dani)</b>	<b>BR</b>	<b>BS</b>	<b>Preživljenje (%)</b>	<b>SE</b>	<b>95% CI</b>
0	1	0	100,00	0,00	100,00
365	1	0	100,00	0,00	100,00
730	1	1	0,00	NA	NA
1096	2	1	0,00	NA	NA
1461	1	1	0,00	NA	NA
1826	1	0	0,00	NA	NA

BR-broj životinja u riziku; BS-broj smrtnih ishoda; SE-standardna pogreška; CI-interval pouzdanosti

13.19. Tablični prikaz preživljenja skupine starih pacijenata bez ukupnog komorbiditeta u istraživanoj populaciji.

<b>Vrijeme (dani)</b>	<b>BR</b>	<b>BD</b>	<b>Preživljenje (%)</b>	<b>SE</b>	<b>95% CI</b>
0	11	0	100,00	0,00	100,00
365	6	3	72,70	134,00	50,60-100,00
730	4	2	48,50	166,00	24,80-94,90
1096	3	1	36,40	163,00	15,10-87,50

BR-broj životinja u riziku; BS-broj smrtnih ishoda; SE-standardna pogreška; CI-interval pouzdanosti

13.20. Tablični prikaz preživljenja skupine starih pacijenata bez početnog komorbiditeta, s naknadnim komorbiditetom u istraživanoj populaciji.

<b>Vrijeme (dani)</b>	<b>BR</b>	<b>BS</b>	<b>Preživljenje (%)</b>	<b>SE</b>	<b>95% CI</b>
0	2	0	100,00	0,00	100,00
365	2	0	100,00	0,00	100,00
730	1	2	0,00	NA	NA
1096	1	0	0,00	NA	NA

BR-broj životinja u riziku; BS-broj smrtnih ishoda; SE-standardna pogreška; CI-interval pouzdanosti;

NA-eng. not applicable-nije primjenjivo

13.21. Tablični prikaz preživljenja skupine starih pacijenata s početnim komorbiditetom i bez naknadnog komorbiditeta u istraživanoj populaciji.

<b>Vrijeme (dani)</b>	<b>BR</b>	<b>BS</b>	<b>Preživljenje (%)</b>	<b>SE</b>	<b>95% CI</b>
0	19	0	100,00	0,00	100,00
365	7	8	52,50	0,12	0,33-0,83
730	1	6	7,50	0,07	0,01-0,49

BR-broj životinja u riziku; BS-broj smrtnih ishoda; SE-standardna pogreška; CI-interval pouzdanosti

13.22. Tablični prikaz preživljenja skupine starih pacijenata s ukupnim komorbiditetom u istraživanoj populaciji.

<b>Vrijeme (dani)</b>	<b>BR</b>	<b>BS</b>	<b>Preživljenje (%)</b>	<b>SE</b>	<b>95% CI</b>
0	2	0	100,00	0,00	100,00
365	2	2	33,30	0,27	0,07-100,00
730	2	0	33,30	0,27	0,07-100,00

BR-broj životinja u riziku; BS-broj smrtnih ishoda; SE-standardna pogreška; CI-interval pouzdanosti



13.23. Preživljenje skupine pacijenata sa smrtnim ishodom posljedično AKB-u i skupini cenzuriranih pacijenata.

	<b>CP*</b>	<b>SIAKB</b>
<b>Min (dani)</b>	6	26
<b>Q1</b>	279	269
<b>C (dani)</b>	698	710
<b>Q3</b>	1147,75	1207,00
<b>Max (dani)</b>	2123	1686
<b><math>\bar{X}</math> (dani)</b>	792,75	752,78
<b>SD</b>	581,05	538,54
<b>N</b>	52	18

CP\*-cenzurirani pacijenti-svi pacijenti koji nisu ni uginuli niti su eutanazirani posljedično AKB-u; SIAKB-pacijenti sa smrtnim ishodom posljedično AKB-u; C-medijan (centralna vrijednost);  $\bar{X}$ -srednja vrijednost; SD-standardna devijacija; N-ukupan broj slučajeva

13.24. Tablični prikaz preživljenja pacijenata u istraživanoj populaciji obzirom na smrtni ishod posljedično AKB-u u odabranim vremenskim intervalima.

<b>Vrijeme (dani)</b>	<b>BR</b>	<b>BS</b>	<b>Preživljenje (%)</b>	<b>SE (%)</b>	<b>95% CI</b>
0	70	0	100,00	0,00	100,00
365	49	6	90,40	0,04	83,30-98,00
730	34	3	84,10	0,05	74,90-94,40
1096	22	2	78,60	0,06	67,70-91,20
1461	9	5	57,50	0,09	41,90-78,80
1826	5	2	41,90	0,12	24,30-72,20

BR-broj životinja u riziku; BS-broj smrtnih ishoda; SE-standardna pogreška; CI-interval pouzdanosti

13.25. Tablični prikaz preživljenja obzirom na spol u skupini pacijenata sa smrtnim ishodom posljedično AKB-u i u skupini cenzuriranih pacijenata.

<b>Spol</b>	<b>Muški</b>		<b>Ženski</b>		<b>Muški</b>	<b>Ženski</b>
<b>Status</b>	<b>CP*</b>	<b>SIAKB</b>	<b>CP*</b>	<b>SIAKB</b>	<b>Ukupno</b>	
<b>Min</b> <b>(dani)</b>	6	83	24	26	6	24
<b>Q1</b>	199,00	202,00	408,00	419,50	192,75	402,50
<b>C</b>	590,00	641,00	781,00	779,00	615,50	780,00
<b>Q3</b>	984,00	1174,00	1480,50	1230,50	1093,00	1410,00
<b>Max</b> <b>(dani)</b>	2123	1251	2107	1686	2123	2107
$\bar{X}$	656,93	675,29	964,00	802,09	660,50	911,62
<b>SD</b>	523,26	522,50	615,81	567,77	515,65	597,00
<b>N</b>	29	7	23	11	36	34
<b>N*</b>	0	0	0	0	0	0

C-median (centralna vrijednost);  $\bar{X}$ -srednja vrijednost; SD-standardna devijacija; N-ukupan broj slučajeva; N\*-broj nedostajućih informacija; CP\*-cenzurirani pacijenti-svi pacijenti koji nisu ni uginuli niti su eutanazirani posljedično AKB-u; SIAKB-pacijenti sa smrtnim ishodom posljedično AKB-u.

13.26. Tablični prikaz preživljenja svih mužjaka u istraživanoj populaciji sa smrtnim ishodom posljedično AKB-u.

<b>Vrijeme</b> <b>(dani)</b>	<b>BR</b>	<b>BS</b>	<b>Preživljenje</b> <b>(%)</b>	<b>SE</b> <b>(%)</b>	<b>95% CI</b>
0	36	0	100,00	0,00	100,00
365	22	3	90,00	0,05	79,80-100,00
730	14	1	85,00	0,07	72,10-100,00
1096	9	0	85,00	0,07	72,10-100,00
1461	1	3	51,00	0,16	27,50-94,40
1826	1	0	51,00	0,16	27,50-94,40

BR-broj životinja u riziku; BS-broj smrtnih ishoda; SE-standardna pogreška; CI-interval pouzdanosti

13.27. Tablični prikaz preživljenja svih ženki u istraživanoj populaciji sa smrtnim ishodom posljedično AKB-u.

<b>Vrijeme (dani)</b>	<b>BR</b>	<b>BS</b>	<b>Preživljenje (%)</b>	<b>SE (%)</b>	<b>95% CI</b>
0	34	0	100,00	0,00	100,00
365	27	3	90,60	0,05	81,00-100,00
730	20	2	83,00	0,07	70,40-97,90
1096	13	2	73,50	0,09	58,10-93,10
1461	8	2	60,70	0,11	42,40-86,70
1826	4	2	41,60	0,14	21,90-79,00

BR-broj životinja u riziku; BS-broj smrtnih ishoda; SE-standardna pogreška; CI-interval pouzdanosti

13.28. Tablični prikaz preživljenja obzirom na dob u skupini pacijenata sa smrtnim ishodom posljedično AKB-u i skupini cenzuriranih pacijenata.

<b>Dob</b>	<b>Odrasli</b>		<b>Stari</b>		<b>Odrasli</b>	<b>Stari</b>
<b>Status</b>	<b>CP*</b>	<b>SIAKB</b>	<b>CP*</b>	<b>SIAKB</b>	<b>Ukupno</b>	
<b>Min</b> <b>(dani)</b>	11	309	6	26	11	6
<b>Q1</b>	590,00	981,00	189,00	115,50	597,50	154,50
<b>C</b>	990	1215	397	530	1084	408
<b>Q3</b>	1411,00	1419,00	670,00	728,00	1421,75	677,50
<b>Max</b> <b>(dani)</b>	2123	1686	1134	1251	2123	1251
$\bar{X}$	994,85	1144,29	441,74	503,64	1021,00	464,43
<b>SD</b>	603,52	469,36	322,66	430,45	579,71	359,77
<b>N</b>	33	7	19	11	40	30
<b>N*</b>	0	0	0	0	0	0

C-medijan (centralna vrijednost);  $\bar{X}$ -srednja vrijednost; SD-standardna devijacija; N-ukupan broj slučajeva; N\*-broj nedostajućih informacija; CP\*-cenzurirani pacijenti-svi pacijenti koji nisu ni uginuli niti su eutanazirani posljedično AKB-u; SIAKB-pacijenti sa smrtnim ishodom posljedično AKB-u

13.29. Tablični prikaz preživljenja svih odraslih pacijenata u istraživanoj populaciji sa smrtnim ishodom posljedično AKB-u.

<b>Vrijeme (dani)</b>	<b>BR</b>	<b>BS</b>	<b>Preživljenje (%)</b>	<b>SE (%)</b>	<b>95% CI</b>
0	40	0	100,00	0,00	100,00
365	32	1	97,00	0,03	91,30-100,00
730	27	0	97,00	0,03	91,30-100,00
1096	19	1	93,10	0,05	84,20-100,00
1461	9	3	76,10	0,10	59,20-97,80
1826	5	2	55,50	0,14	33,30-92,40

BR-broj životinja u riziku; BS-broj smrtnih ishoda; SE-standardna pogreška; CI-interval pouzdanosti

13.30. Tablični prikaz preživljenja svih starih pacijenata u istraživanoj populaciji sa smrtnim ishodom posljedično AKB-u.

<b>Vrijeme (dani)</b>	<b>BR</b>	<b>BS</b>	<b>Preživljenje (%)</b>	<b>SE (%)</b>	<b>95% CI</b>
0	30	0	100,00	0,00	100,00
365	17	5	80,90	0,08	67,10-97,50
730	7	3	61,10	0,11	42,20-88,50
1096	3	1	48,90	0,14	27,50-86,80

BR-broj životinja u riziku; BS-broj smrtnih ishoda; SE-standardna pogreška; CI-interval pouzdanosti

13.31. Tablični prikaz preživljenja obzirom na početni komorbiditet u skupini pacijenata sa smrtnim ishodom posljedično AKB-u i skupini cenzuriranih pacijenata.

Status	PK	Min (dani)	Q1	C*	Q3	Max (dani)	$\bar{X}$	SD	N
CP	Nema	112	690,00	1084,00	1400,00	2123	1070,74	544,24	23
SIAKB	Nema	26	419,50	815,00	1233,00	1686	842,47	539,54	15
CP	Ima	6	204,00	419,00	781,00	1847	572,28	518,08	29
SIAKB	Ima	76	166,00	256,00	418,50	581	304,33	255,95	3
Ukupno	Nema	26	644,50	1084,00	1276,75	2123	980,63	546,85	38
	Ima	6	196,50	404,50	766,75	1847	547,16	502,94	32

CP\*-cenzurirani pacijenti-svi pacijenti koji nisu ni uginuli niti su eutanazirani posljedično AKB-u; SIAKB-pacijenti sa smrtnim ishodom posljedično AKB-u; PK-početni komorbiditet; C-medijan (centralna vrijednost);  $\bar{X}$ -srednja vrijednost; SD-standardna devijacija; N-ukupan broj slučajeva

13.32. Tablični prikaz preživljenja svih pacijenata bez početnog komorbiditeta u istraživanoj populaciji sa smrtnim ishodom posljedično AKB-u.

Vrijeme (dani)	BR	BS	Preživljenje (%)	SE (%)	95% CI
0	38	0	100,00	0,00	100,00
365	32	4	89,20	0,05	79,80-99,80
730	25	2	83,40	0,06	72,10-96,50
1096	18	2	76,10	0,07	62,80-92,30
1461	6	5	50,90	0,11	33,90-76,60
1826	3	2	31,80	0,13	14,50-69,70

BR-broj životinja u riziku; BS-broj smrtnih ishoda; SE-standardna pogreška; CI-interval pouzdanosti

13.33. Tablični prikaz preživljenja svih pacijenata s početnim komorbiditetom u istraživanoj populaciji sa smrtnim ishodom posljedično AKB-u.

<b>Vrijeme (dani)</b>	<b>BR</b>	<b>BS</b>	<b>Preživljenje (%)</b>	<b>SE (%)</b>	<b>95% CI</b>
0	32	0	100,00	0,00	100,00
365	17	2	92,00	0,05	82,00-100,00
730	9	1	84,40	0,09	68,70-100,00
1096	4	0	84,40	0,09	68,70-100,00
1461	3	0	84,40	0,09	68,70-100,00
1826	2	0	84,40	0,09	68,70-100,00

BR-broj životinja u riziku; BS-broj smrtnih ishoda; SE-standardna pogreška; CI-interval pouzdanosti

13.34. Tablični prikaz preživljenja obzirom na razvoj naknadnog komorbiditeta u skupini pacijenata sa smrtnim ishodom posljedično AKB-u i skupini cenzuriranih pacijenata.

<b>Status</b>	<b>NK</b>	<b>Min</b>	<b>Q1</b>	<b>C*</b>	<b>Q3</b>	<b>Max</b>	<b><math>\bar{X}</math></b>	<b>SD</b>	<b>N</b>
CP	Nema	6	149,00	390,00	711,00	2123	582,92	618,23	25
SIAKB	Nema	26	229,00	611,00	1191,00	1560	692,81	516,48	16
CP	Ima	174	662,00	984,00	1261,00	2107	987,04	477,40	27
SIAKB	Ima	779	1005,75	1232,50	1459,25	1686	1232,50	641,35	2
ukupno	Nema	6	149,00	509,00	990,00	2123	625,81	576,46	41
	Ima	17	669,00	984,00	1273,00	2107	1003,96	479,93	29

CP\*-cenzurirani pacijenti-svi pacijenti koji nisu ni uginuli niti su eutanazirani posljedično AKB-u; SIAKB-pacijenti sa smrtnim ishodom posljedično AKB-u; NK-naknadni komorbiditet; C-medijan (centralna vrijednost);  $\bar{X}$ -srednja vrijednost; SD-standardna devijacija; N-ukupan broj slučajeva

13.35. Tablični prikaz preživljenja svih pacijenata bez naknadnog komorbiditeta u istraživanoj populaciji sa smrtnim ishodom posljedično AKB-u.

<b>Vrijeme (dani)</b>	<b>BR</b>	<b>BS</b>	<b>Preživljenje (%)</b>	<b>SE (%)</b>	<b>95% CI</b>
0	70	0	100,00	0,00	100,00
365	40	6	89,70	0,04	82,20-98,00
730	23	3	81,00	0,06	70,00-93,70
1096	12	1	76,50	0,07	63,70-91,90
1461	5	5	41,70	0,12	23,60-73,80
1826	3	1	31,30	0,13	14,00-69,90

BR-broj životinja u riziku; BS-broj smrtnih ishoda; SE-standardna pogreška; CI-interval pouzdanosti

13.36. Tablični prikaz preživljenja svih pacijenata s naknadnim komorbiditetom u istraživanoj populaciji sa smrtnim ishodom posljedično AKB-u.

<b>Vrijeme (dani)</b>	<b>BR</b>	<b>BS</b>	<b>Preživljenje (%)</b>	<b>SE (%)</b>	<b>95% CI</b>
0	6	0	100,00	0,00	100,00
365	11	0	100,00	0,00	100,00
730	11	0	100,00	0,00	100,00
1096	10	1	90,90	0,09	75,40-100,00
1461	4	0	90,90	0,09	75,40-100,00
1826	2	1	60,60	0,25	26,60-100,00

BR-broj životinja u riziku; BS-broj smrtnih ishoda; SE-standardna pogreška; CI-interval pouzdanosti