



Effect of Estrus in Anestrous by Combining Cabergoline and HCG (German shepherd breed)

Sajjad Jannati,

*PhD Student in
Veterinary Medicine,
Faculty of Veterinary
Medicine, Shahrekord,
Iran.
(Corresponding Author)
sajadjanati940@yahoo.
Com

Navid Shahrokhi Saboor

PhD in Veterinary
Medicine, Faculty of
Veterinary Medicine,
Tabriz, Iran.
navidshahrookhi92@
yahoo.com

Received: 2020/09/25
Accepted: 2020/11/19

DOI: *****

ABSTRACT

In this experiment, the effect of oral administration of cabergoline, an anti-prolactine drug on induction of fertile estrus in bitches was investigated. For this purpose, fourteen bitches from German shepherd breeds were used in the study at their already determined periods of anestrus. Four dogs formed the control group, while 12 bitches were treatment group. All treatment females were administered with recommended doses (5ug/day) of cabergoline formulation marketed for use in woman. An aqueous solution of cabergoline (casber, Pharmacia, Italy) was orally administered until 2 days after the onset of proestrus or for a maximum of 41 days. Five hundred IU of HCG was intramuscularly administered to four of these dogs on days 1 and 3 of estrus. The remaining 4 dogs were not treated with HCG. Blood samples were taken once from all females during the first days of treatment and then every other day during the beginning the behavioral estrus to measure progesterone concentrations. In the treatment proestrus was induced between days 18-39 (mean: $5/27 \pm 5/5$ days), in the ratio of 0/9 ($p = 5\% >$). The mean duration of estrus was recorded in the experimental group (8.6 ± 7.8) days ($P < 0.05$). The pregnancy rate for both groups of dogs was 60%. Pupperty rates were recorded (5.5 ± 0.9) and (4.6 ± 1.8) days ($P < 0.05$) after calving records for HCG+ and HCG- pregnant animals, respectively. The data obtained on the incidence of pregnancy and estrus were evaluated by chi-square test and termination of treatment up to the onset of estrus symptoms by SAS software. The results showed that normal and fertility estrus is achieved using cabergoline and HCG injection has no significant effect on pregnancy rate.

Keywords: Ostrus, German Shepherd, Cabergoline, HCG

► **Citation (Vancouver):** Jannati S, Shahrokhi Saboor N. Effect of Estrus in Anestrous by Combining Cabergoline and HCG (German shepherd breed). *Quarterly J Hamedan Police Sci.* Autumn 2020; 7(3):73-84.

► **Citation (APA):** Jannati, S., Shahrokhi Saboor, N. (Autumn 2020). Effect of Estrus in Anestrous by Combining Cabergoline and HCG (German shepherd breed). *Quarterly Journal of Hamedan Police Science*, 7(3), 73-84.

بررسی ایجاد استروس با استفاده از HCG و کابریگولین در سگ‌های پلیس مبارزه با مواد مخدر (نژاد ژرمن شیپرد)

چکیده

پژوهش حاضر با هدف بررسی اثر کابریگولین و HCG در ایجاد استروس سگ‌های ژرمن شیپرد انجام پذیرفت. در این پژوهش، ۱۲ قلاده سگ ماده بالغ نژاد ژرمن شیپرد به دو گروه تقسیم شدند: ۸ قلاده سگ که با دوز ۵ میکروگرم بر کیلوگرم داروی کابریگولین به صورت خوراکی، روزانه و ۲ روز پس از شروع پرواستروس تیمار شدند و ۴ قلاده سگ که گروه کنترل بودند. سگ‌هایی که علائم پرواستروس را نشان دادند، به ۲ زیرگروه تقسیم شدند و به ۴ قلاده سگ ۵۰۰ واحد بین‌الملل هورمون HCG به طریق عضلانی در روز اول و سوم از شروع استروس تزریق شد و ۴ قلاده سگ باقیمانده نیز دارویی دریافت نمودند. نمونه خون از تمام سگ‌های موردنظر هر یک روز در میان جهت اندازه‌گیری میزان پروژسترون اخذ گردید. وقوع پرواستروس در فاصله بین ۱۸ الی ۳۹ روز؛ میانگین (۲۷/۵±۵/۵) از شروع تجویز دارو و در بین ۹۰ درصد سگ‌های تحت تیمار مشاهده شد ($P < ۰/۰۵$). میانگین طول مدت‌زمان استروس در بین گروه مورد آزمایش (۸/۶±۷/۸) روز ثبت گردید ($P < ۰/۰۵$). میزان آبستنی برای هر دو گروه از سگ‌های تحت تیمار ۶۰٪ بود. میزان توله‌زایی نیز پس از ثبت سوابق زایش برای دام‌های آبستن HCG+ و HCG- به ترتیب (۵/۵±۰/۹) و (۵/۶±۱/۸) روز ثبت گردید ($P < ۰/۰۵$). داده‌های به‌دست‌آمده در خصوص بروز آبستنی و استروس از طریق آزمون مربع کای و خاتمه درمان تا بروز علائم استروس از طریق نرم‌افزار SAS مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج حاصل نشان داد استروس نرمال و باروری با استفاده از کابریگولین به دست می‌آید و تزریق HCG تأثیر قابل‌توجهی بر میزان آبستنی ندارد.

کلیدواژه‌ها: کابریگولین، HCG، استروس، ژرمن شیپرد، پلیس مبارزه با مواد مخدر

سجاد جنتی

* دانشجوی دکتری دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی شهرکرد، ایران.
(نویسنده مسؤل)

sajadjanati940@yahoo.
Com

نوید شاهرخی صبور

دکتری دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی تبریز، ایران.

navidshahrookhi92@
yahoo.com

نوع مقاله: پژوهشی

صص: ۷۳-۸۴

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۷/۰۴

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۸/۲۹

شناسه دیجیتال (DOI): *****

◀ **استناد (ونکوور):** جنتی س، شاهرخی‌صبور ن. بررسی ایجاد استروس با استفاده از HCG و کابریگولین در سگ‌های پلیس مبارزه با مواد مخدر (نژاد ژرمن شیپرد). *فصلنامه علمی دانش انظامی همدان*. پاییز ۱۳۹۹؛ ۸۴-۷۳: (۳)۷

◀ **استناد (APA):** جنتی، سجاد؛ شاهرخی‌صبور، نوید. (پاییز ۱۳۹۹). بررسی ایجاد استروس با استفاده از HCG و کابریگولین در سگ‌های پلیس مبارزه با مواد مخدر (نژاد ژرمن شیپرد). *فصلنامه علمی دانش انظامی همدان*، ۳۷(۳)، ۷۳-۸۴.

مقدمه

با توجه به این که سگ یک حیوان مونواستروس (تک چرخه‌ای) غیر فصلی است، در این حیوان دورهٔ آنستروس^۱ اجباری چند ماه را متعاقب زایمان شاهد هستیم. و از آنجا که فواصل استروس بین ۵ تا ۱۲ ماه به طول می‌انجامد، عملاً در طول سال سگ تنها یک تا دو بار شانس آبستنی را خواهد داشت. به همین دلیل، سیکل جنسی آن‌ها به صورت الگوی تک‌چرخه‌ای توصیف می‌شود و سگ تنها یک تا دو بار در سال به صورت خودبه‌خودی تخمک‌گذاری انجام می‌دهد (به جزء نژاد باسنجی) و این تخمک‌گذاری در هر زمانی از سال رخ می‌دهد. فاصلهٔ زمانی میان شروع فاز استروس تا شروع فاز استروس بعدی را دورهٔ ایتراستروس (میان‌فحلی) می‌گویند و شامل پرواستروس، استروس، دی-استروس و آنستروس است. تفاوت در طول دورهٔ ایتراستروس به طول فاز آنستروس چرخهٔ فحلی وابسته است که در میان سگ‌های نژادهای مختلف و حتی سگ‌هایی که از یک نژاد هستند متفاوت است (آجیتکومار^۲ و همکاران، ۲۰۱۰).

پروتکل‌های مختلفی برای القای استروس در سگ‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند، اما میزان موفقیت هر یک از این پروتکل‌ها در القای استروس متفاوت است. روتا^۳ و همکاران در سال ۲۰۰۳، کارایی استفاده از داروی کابریگولین^۴ با دوز ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در مقایسه با تزریق روزانه هورمون بوسرلین را مورد ارزیابی قرار دادند. در این بررسی، سگ‌های تحت درمان حدود ۳۰ روز پس از شروع درمان با کابریگولین علائم رفتاری و سیتولوژی مهبل پرواستروس را نشان دادند، کاهش میزان پرولاکتین در هر دو مورد گزارش گردید، ولی به‌دنبال مصرف کابریگولین مشخص‌تر بود.

در پژوهشی مشابه، میزان تأثیر کابریگولین با دوز بسیار پایین یعنی ۰/۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن دام در مقایسه با دوز معمول ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در سگ‌های آنستروس نژادهای مختلف را مورد ارزیابی قرار دادند. در این تحقیق، استفاده از دوز پایین کابریگولین نتایج معمول ایجاد استروس و آبستنی را مشابه دوز توصیه‌شده در پی داشت. متوسط فاصله شروع پرواستروس متعاقب درمان به ترتیب $24/41 \pm 14/31$ و $23/63 \pm 14/33$ روز گزارش گردیده است. در این تحقیق، تزریق ۵۰۰ واحد بین‌المللی از هورمون HCG در فاصلهٔ زمانی ۱ و ۳ روز از شروع استروس هیچ تأثیری بر طول مدت علائم استروس، تخمک‌گذاری و نیز میزان آبستنی نداشت و فقط باعث افزایش طول مدت استروس در سگ‌های مورد آزمایش گردید ($17/5 \pm 5/2$ در مقابل $11/2 \pm 4/7$) (سیریت و همکاران، ۲۰۰۷). در بررسی دیگر، کابریگولین به صورت خوراکی با دوز ۵ میکروگرم در روز باعث استروس در ۲ قلاده از ۶ قلاده سگ تحت آزمایش که دارای آنستروس طولانی بودند، در فاصلهٔ زمانی ۲۵-۳۰ روز گردید. همچنین، شروع پرواستروس در فاصلهٔ زمانی ۳-۹ روز و نیز ۵-۱۵ روز متعاقب درمان با دوز یادشده کابریگولین به ترتیب در سگ‌های اواخر دورهٔ آنستروس و نیز در سگ‌های با آنستروس غیرنرمال و طولانی گزارش گردیده است. در یک بررسی، تجویز کابریگولین به سگ‌های ماده اواخر یا اواسط آنستروس به ترتیب باعث ایجاد پرواستروس در عرض ۱۰-۲۰ و ۱۰-۴۰ روز گردیده است (فیلیس و همکاران، ۲۰۰۲).

روش‌هایی که برای ایجاد القای فحلی در سگ مورد استفاده قرار می‌گیرد باید مبتنی بر روش‌های علمی و همچنین ایمن و قابل‌اعتماد باشد. از این روش‌ها می‌توان

4. Rota
 □. cabergoline

1. Mono oestrous
 2. Onoestrous
 3. Ajitkumar

گروه‌های آمینی آزاد ظرفیت تشکیل بالای پیوند هیدروژنی کابروگولین باشد (سیریت^۶ و همکاران، ۲۰۰۷).

القای فحلی با اهداف مختلف پرورشی و مدیریتی، تحقیقاتی، تلقیح مصنوعی و انتقال جنین صورت می‌گیرد؛ لذا در بررسی حاضر، به مقایسه اثر داروهای HCG و کابروگولین در ایجاد فحلی القایی در خارج از فصل تولید- مثل و افزایش بهره‌وری از سگ‌های پلیس مبارزه با مواد مخدر ناجا می‌پردازیم.

تاکنون، محققان نتوانسته‌اند به یک روش واحد و یکپارچه که قادر به ایجاد استروس و نهایتاً آبستنی در سگ شود، به صورت روتین در کلینیک‌های دامپزشکی برسند. از سوی دیگر، غیرقابل دسترس بودن برخی از این دورها و هورمون‌ها در فارماکوپه تعدادی از کشورها و از همه مهم‌تر قابل تکرار نبودن برخی از نتایج به دست آمده راه را برای استفاده روتین و دائمی از روش‌های مطرح شده مشکل ساخته است.

سیکل استروس یا همان چرخه تولیدمثلی در سگ شامل چهار مرحله پرواستروس (صفر تا ۲۷ روز)، استروس (۴ تا ۲۴ روز)، دی‌استروس (۶۰ روز)، آنستروس (۱۲۰ روز) است (شیماتزو^۷ و همکاران، ۲۰۱۷).

پرواستروس: پرواستروس به صورت کلینیکی به عنوان مرحله‌ای از سیکل استروس شناخته می‌شود که در آن تغییرات خارجی ایجاد شده نشان دهنده آن باشد که استروس نزدیک است. اغلب در دوره استروس ناحیه تناسلی متورم و پر خون می‌شود و ترشحات سروزی خون-آلود از آن خارج می‌شود. سگ ماده در دوره پرواستروس سگ نر را به خود جذب می‌کند، ولی اجازه جفت‌گیری را به او نمی‌دهد.

به استفاده از آگونیست‌های دوپامین شامل: متروگولین^۱، بروموکریپتین^۲، کابروگولین، آگونیست‌های GnRH، لوترلین^۳ و آنتاگونیست‌های اپیوئیدی اشاره کرد.

علاوه بر روش‌های هورمونی ذکر شده، روش‌های درمانگاهی دیگر و با سرعت عملکرد پایین‌تر هم وجود دارد که مانند روش‌های هورمونی باعث تحریک مستقیم تخمدان‌ها نمی‌شوند. از این میان، می‌توان به پروستاگلاندین‌ها که برای کوتاه کردن فاز لوتال (جسم زرد) و کوتاه کردن مدت مت‌استروس^۴ (دای‌استروس) مورد استفاده قرار می‌گیرد، اشاره کرد. استفاده از آگونیست‌های دوپامین که از مشتقات آرگوت هستند، باعث پایان دادن به مرحله آنستروس و ایجاد فاز استروس از طریق مهار هورمون پرولاکتین می‌شوند. داروی کابروگولین در فرمول شیمیایی خود فاقد گروه‌های آمینی است. مولکول کابروگولین به صورت آزاد در الکل محلول است. در محلول ۰/۱ مولار اسیدکلریدریک به طور مختصر و تا حدودی قابل حل بوده ولی به طور کلی قابل حل در آب نیست (سیریت و همکاران، ۲۰۰۷). اما برخی فرآورده‌های تجاری آن نظیر Dostinx و یا Cabser به آسانی و به طور کامل در آب مقطر در دمای اتاق حل می‌شوند و PH نهایی به دست آمده آن حدود ۵/۵ تا ۶ است. از آنجایی که تنظیم مقدار صحیح دوز مصرفی به شکل قرص مشکل است، لذا امروزه استفاده از آب مقطر جهت حل آن و استفاده بالینی توصیه شده است (اوکنز^۵ و همکاران، ۲۰۰۶). بررسی‌های بیوشیمیایی نشان می‌دهند که مولکول‌های حاوی ترکیبات آلی با گروه‌های آمین آزاد متعاقب ترکیب و یا تحت عمل چهارتایی شدن در آب قابل حل می‌شوند. احتمال می‌رود قابلیت حل شدن قرص کابروگولین در آب به علت چهارتایی شدن ترکیب مولکول موجود در قرص بوده یا به دلیل تداخل مولکول لوسین به عنوان بخش غیرفعال آن که متعلق به

5. Okkens
6. Cirit
7. Shimatsu

1. Metergolin
2. Bromocriptin
3. Lutrelin
4. Met oestrous

تخمک‌گذاری حدوداً ۲-۳ روز پس از غلیان هورمون لوتئینی کننده^۳ رخ می‌دهد. افزایش تدریجی در غلظت سرمی پروژسترون در اثر لوتئینه شدن پیش از تخمک‌گذاری ایجاد می‌شود و این روند تا مدتی پس از غلیان هورمون لوتئینی کننده نیز ادامه می‌یابد. در این زمان است که غلظت سرمی پروژسترون سریعاً افزایش می‌یابد. این صفت منحصر به سگ‌سانان است که در آن‌ها رفتار جنسی در اثر غلظت بالای پروژسترون ایجاد می‌شود. تغییر در غلظت پروژسترون در طول دوره استروس می‌تواند در کنار بررسی دیگر پارامترها نظیر نمونه‌های واژنی، اندازه‌گیری میزان هورمون لوتئینه کننده، واژینوسکوپی، رفتار استروس، تغییرات الکتریکی در مایعات واژنی، نمایانگر زمان دقیق تخمک‌گذاری باشد (کوزلر^۴ و همکاران، ۲۰۱۸).

دی‌استروس: شروع دی‌استروس هم‌زمان با کاهش سریع در میزان سلول‌های سطحی و افزایش میزان سلول‌های ایترمدیت کوچک و سلول‌های پارابازال در نمونه‌های واژنی است. تغییر در نمونه‌های گرفته‌شده از واژن مشخص کرد شروع استروس از نظر سلول‌شناسی، اغلب حدود ۳ روز پیش از شروع استروس از نظر رفتاری است و این زمان مصادف با ۲-۵ روز پس از بلوغ تخمک، ۵-۷ روز پس از تخمک‌گذاری و ۸-۹ روز پس از غلیان هورمون لوتئینی کننده است. غلظت سرمی پروژسترون ۱۵-۳۰ روز پس از غلیان هورمون لوتئینی کننده به ۱۵-۹۰ نانوگرم در هر میلی‌لیتر سرم می‌رسد. بعداً این، زمان غلظت سرمی پروژسترون شروع به کاهش می‌نماید که این کاهش فوری به مدت ۵-۶ هفته ادامه می‌یابد.

آنستروس: آنستروس فاز ساکن سیکل تولیدمثلی سگ است که توسط ویژگی‌های رفتاری یا نشانه‌های کلینیکی تعریف می‌شود؛ یک سگ آنستروس نرمال سگ‌های نر را به خود جذب نمی‌کند و همچنین پذیرای جفت‌گیری

نمونه‌های اخذشده از واژن در اوایل یا اواسط پرواستروس اغلب با حضور اریتروسیت‌ها^۱ و مخلوطی از سلول‌های اپیتلیال همراه است. در اواسط تا اواخر پرواستروس درصد سلول‌های پارابازال یا ایترمدیت کوچک کاهش یافته است و درصد سلول‌های سطحی و ایترمدیت بزرگ افزایش می‌یابد. بنابراین، تعداد اریتروسیت‌ها اغلب در نمونه‌های گرفته‌شده از واژن در دوره پرواستروس زیاد است که البته در برخی از این موارد هم این سلول‌ها وجود ندارند. غلظت سرمی پروژسترون در این مرحله در حد غلظت پایه خود است (کم‌تر از ۱-۲ نانوگرم در هر میلی‌لیتر خون) که این روند تا اواخر پرواستروس ادامه دارد. از اواخر پرواستروس به بعد غلظت سرمی پروژسترون افزایش پیدا می‌کند (جانانان^۲ و همکاران، ۲۰۰۱).

استروس: استروس مرحله‌ای است که با پذیرش جنس نر توسط ماده، برای جفت‌گیری شناخته می‌شود. فرج همچنان بزرگ باقی می‌ماند، اما قوام آن از مرحله پرواستروس نرم‌تر است. ترشحات خروجی از فرج در طول استروس اغلب دارای خون کم‌تری نسبت به دوره پرواستروس هستند و پیش‌تر گندمی‌رنگ هستند که این به دلیل کاهش میزان خون در آن است. برخی از سگ‌ها با این حال ممکن است ترشحات سروزی-خونی هم در پرواستروس و هم در استروس نشان دهند. در این مرحله، سگ ماده پذیرای جفت‌گیری می‌شود و این پس از آن است که غلظت سرمی استرادیول شروع به کاهش می‌کند و غلظت سرمی پروژسترون شروع به افزایش می‌کند (روتا و همکاران، ۲۰۰۳).

مرحله استروس می‌تواند بر اساس تغییرات سلول-شناسی نیز بررسی شود که بر اساس آن شروع استروس زمانی است که بیش از ۹۰٪ سلول‌های پوششی واژن در نمونه‌هایی که از آن گرفته می‌شود، سلول‌های پوششی سطحی می‌باشند.

3. LH
4. Kutzler

1. Red blood cells
2. Johnston

فرضیه‌ها

- ۱- مصرف داروی کابریگولین بر القای استروس در سگ‌های نژاد ژرمن شیپرد تأثیرگذار است.
- ۲- تزریق هورمون HCG بر القای استروس در سگ‌های نژاد ژرمن شیپرد تأثیرگذار است.

روش پژوهش

۱۲ قلاده سگ ماده بالغ و با سلامت کامل از نژاد ژرمن شیپرد، با سن بین ۴ تا ۶ سال و وزن تقریبی ۳۰-۳۵ کیلوگرم مورد مطالعه قرار گرفت. سگ‌های موردنظر دو هفته قبل از انجام آزمایش به محل نگهداری واقع در دانشکده دامپزشکی منتقل شدند و قبل از انجام تحقیق سگ‌های موردنظر از لحاظ علائم عمومی مانند اشتها، تغذیه، برنامه واکسیناسیون و درمان رایج ضد انگلی و همچنین از لحاظ علائم استروس و اندازه‌گیری میزان پروژسترون برای تعیین مرحله چرخه استروس، تحت نظر قرار گرفتند. قرص کابریگولین مورد استفاده در این پژوهش به‌عنوان یکی از فرآورده‌های قابل مصرف در پزشکی زنان، حاوی یک میلی‌گرم ماده مؤثره بوده و دارای یک بخش غیرفعال از مولکول‌های لاکتوز و لوسین می‌باشد قرص مصرفی موردنظر در آب مقطر حل گردیده و مورد استفاده قرار گرفت. قرص‌های ۱ میلی‌گرمی داروی مورد استفاده در داخل بشر حاوی آب مقطر ۳۷ درجه حل گردیده و بعد از یکنواخت کردن آن با استفاده از همزن در حدود ۱۵ دقیقه بعد از تهیه با استفاده از سرنگ به صورت خوراکی تجویز گردید. در این حالت، محلول تهیه‌شده حاوی مقدار نهایی ۱۰ qg/ml از ماده مؤثره دارو برای درمان است. با شروع دوره درمان، دام‌های موردنظر داروی کابریگولین را یک‌بار به صورت ناشتا با دوز ۵ qg/ml به صورت خوراکی با استفاده از سرنگ دریافت نمودند. تجویز کابریگولین تا دو روز پس از شروع علائم پرواستروس (با علائم تورم و پرخونی و ترشحات سروزی از فرج) ادامه پیدا کرد.

نیز نیست. فرج در طول آنستروس کوچک و با هیچ‌گونه یا کم‌تر اثری از ترشحات است. سلول‌های پارابزال و سلول‌های متوسط، سلول‌های غالب موجود در نمونه‌های واژنی گرفته‌شده از سگ‌های آنستروس هستند. آنستروس اگر از نظر آندوکرینولوژی بررسی شود، دیگر یک فاز ساکن محسوب نمی‌شود. غلظت سرمی هورمون لوتئینی کننده در اواخر آنستروس به صورت پالس‌های پشت سرهم افزایش می‌یابد که شاید سیکل را به سمت پرواستروس بعدی هدایت می‌کند. غلظت سرمی هورمون محرک فولیکولی هم در طی آنستروس افزایش می‌یابد، که در اواخر آنستروس به میزانی می‌رسد که درست به اندازه میزان آن در دوره غلیان پیش از تخمک‌گذاری هورمون محرک فولیکولی در دوره استروس است.

آنستروس اغلب از نظر آندوکرینولوژی به‌عنوان زمانی مطرح می‌شود که به دنبال دی‌استروس رخ می‌دهد و زمانی است که غلظت سرمی پروژسترون به غلظت پایه خود یعنی کم‌تر از ۱-۲ نانوگرم بر میلی‌لیتر می‌رسد. با این حال، به کار بردن واژه پایه برای غلظت پروژسترون قراردادی است، این امکان وجود دارد که کاهش بیشتری در غلظت پروژسترون نیز رخ دهد. (شیماتزو و همکاران، ۲۰۱۷).

در مطالعه حاضر، از دو داروی کابریگولین و هورمون HCG برای القای استروس در سگ‌ها استفاده شده است. کابریگولین به‌عنوان آگونیست دوپامین با تحریک مستقیم گیرنده‌های دوپامین، باعث ترشح پرولاکتین می‌شود. آگونیست‌های دوپامین باعث افزایش سطح پایه FSH، مشابه با مراحل فیزیولوژیک و طبیعی فاز پایانی آنستروس می‌شود. میزان آبستنی به دنبال مصرف آگونیست‌های دوپامینی با توجه به میزان دوز مصرفی، طول درمان و شروع زمان درمان در فاز آنستروس می‌تواند متغیر باشد.

اهداف تحقیق

بررسی مقایسه‌ای اثر داروهای HCG و کابریگولین بر القای استروس در سگ‌های نژاد ژرمن شیپرد.

نتایج

در سگ‌های گروه تیمار، میزان هورمون پروژسترون قبل از شروع آزمایش و در طول مدت درمان قبل از شروع استروئوس ng/ml $(0/6 \pm 0/3)$ ثبت گردید. در سگ‌هایی که علائم استروئوس را نشان دادند، هم‌زمان با شروع استروئوس میزان پروژسترون سرم خون افزایش یافت و در زمان جفت‌گیری و در طول مدت استروئوس در دام‌های گروه $HCG(+)$ ng/ml $(7/1 \pm 1/9)$ و در گروه $HCG(-)$ ng/ml $(8/3 \pm 2/1)$ ثبت شد. تشخیص آبستنی در دام‌های موردنظر با افزایش میزان هورمون پروژسترون سرم خون و با استفاده از سونوگرافی، ۳۲ روز پس از جفت‌گیری مشخص شد و میزان آبستنی در سگ‌های موجود در گروه-های تحت درمان ۶۰ درصد ثبت گردید. میزان توله‌زایی پس از ثبت سوابق زایش برای دو گروه $HCG(+)$ و $(-)$ HCG به ترتیب $(5/5 \pm 0/9)$ و $(4/6 \pm 1/8)$ ثبت گردید.

در سگ‌هایی که علائم پرواستروئوس در آن‌ها مشاهده نشد، تزریق تا ۴۲ روز پس از شروع آزمایش ادامه پیدا کرد. تمامی سگ‌ها ۲ بار از نظر وجود علائم استروئوس مورد بازرسی قرار گرفتند. همچنین، در ادامه دام‌های تحت درمان با شروع علائم استروئوس بر اساس تزریق هورمون HCG به دو زیرگروه $HCG(+)$ و $HCG(-)$ تقسیم شدند و به دلیل اطمینان خاطر از سایر شرایط مؤثر بر استروئوس، گروهی شامل ۴ قلاده سگ به‌عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند و گروه‌بندی درمانی به‌صورت زیر انجام شد: (گروه اول) شامل ۴ قلاده سگ که با ۵ میکروگرم بر کیلوگرم داروی کابریگولین به‌صورت خوراکی، روزانه و ۲ روز پس از شروع پرواستروئوس تیمار شدند. (گروه دوم) ۴ قلاده سگ که با ۵۰۰ واحد بین‌الملل از هورمون HCG به طریق عضلانی در روز اول و سوم از شروع استروئوس تیمار شدند. ۴ قلاده سگ باقیمانده نیز دارویی دریافت نمودند.

نمونه خون از تمام سگ‌های موردنظر در روز شروع آزمایش و نیز هم‌زمان با شروع علائم رفتاری استروئوس هر یک روز در میان جهت اندازه‌گیری میزان پروژسترون اخذ گردید. برای این منظور، از هر سگ تحت درمان مقدار ml ۵ خون از ورید بازویی اخذ و با ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه به‌منظور جداسازی سرم اقدام شد. روز شروع مصرف دارو به‌عنوان روز صفر قرار داده شد. خون-گیری چند روز پس از مشاهده علائم پرواستروئوس و در زمان پذیرش جنس نر توسط سگ ماده صورت می‌گرفت و به آزمایشگاه جهت سنجش هورمون پروژسترون ارجاع داده شد. داده‌های به‌دست آمده در خصوص بروز آبستنی و استروئوس از طریق آزمون مربع کای و خاتمه درمان تا بروز علائم استروئوس از طریق نرم‌افزار SAS نسخه ۱۳ مورد ارزیابی قرار گرفت.

جدول ۱- متوسط فاصله زمانی درمان تا شروع پرواستروس، و نیز برخی از شاخص‌های تولیدمثلی به تفکیک در دو زیرگروه (HCG+) و (HCG-) از سگ‌های تحت درمان

گروه‌ها	گروه‌ها	
	(HCG-)	(HCG+)
تعداد دام در دسترس	۴	۴
فاصله درمان تا شروع پرواستروس	۲۷/۵±۵/۵	۲۷/۵±۵/۵
طول مدت پرواستروس	۸/۶±۷/۸	۸/۶±۷/۸
طول مدت استروس	۱۱/۲±۲/۴	۱۳±۳/۵
میانگین غلظت پروژسترون در شروع درمان Ng/ml	۰/۷۷±۰/۳	۰/۷۵±۰/۱۵
میانگین غلظت پروژسترون در طی استروس Ng/ml	۸/۳±۲/۱	۷/۱±۱/۹
میزان آبستنی (درصد)	۶۰	۶۰
توله‌زایی (litter size)	۴/۶±۱/۸	۵/۵±۰/۹

a, b اعداد لاتین متفاوت مشخص شده در هر ستون اختلاف معنی‌داری با یکدیگر دارند (p < 0.05).

بحث و نتیجه‌گیری

در ادامه، به بررسی همخوانی پژوهش‌های مشابه صورت گرفته با پژوهش حاضر می‌پردازیم:

روتا و همکاران در سال ۲۰۰۳، کارایی استفاده از داروی کابریگولین با دوز ۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در مقایسه با تزریق روزانه هورمون بوسرلین را مورد ارزیابی قرار دادند. در این بررسی، سگ‌های تحت درمان حدود ۳۰ روز پس از شروع درمان با کابریگولین علائم رفتاری و سیتولوژی مهبل پرواستروس را نشان دادند. کاهش میزان پرولاکتین در هر دو مورد گزارش گردید، ولی به دنبال مصرف کابریگولین مشخص‌تر بود. همچنین، به دنبال ایجاد پرواستروس و جفت‌گیری میزان پروژسترون خون افزایش نشان داد.

در تحقیق آن‌ها ۱۰ قلاده از ۱۲ قلاده سگ تحت درمان با کابریگولین سابقه جفت‌گیری و نیز توله‌زایی نشان دادند. در حالی که تنها ۳ قلاده از ۱۰ قلاده تحت درمان با تزریق روزانه بوسرلین به مدت دو هفته علائم استروس

پژوهش حاضر، با هدف بررسی اثر کابریگولین و HCG در ایجاد استروس سگ‌های ژرمن شیپرد انجام پذیرفت؛ چراکه درباره چنین ارتباطی در مورد سگ‌های نژاد ژرمن شیپرد هیچ پژوهشی انجام نشده است و اغلب تحقیقات به بررسی یکی از متغیرها به‌طور کلی اکتفا نموده و از بررسی متمرکز غافل شده‌اند. پروتکل‌های مختلفی برای القای استروس در سگ‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند، اما میزان موفقیت هر یک از این پروتکل‌ها در القای استروس متفاوت است. آزمون آماری و نتایج تحلیلی پژوهش فرضیه اول پژوهش در مورد تأثیر داروی کابریگولین را مورد تأیید قرار دادند. یافته‌های مربوط به فرضیه اول نشان داد که استروس نرمال و باروری در مراحل مختلف دوره آنستروس سگ‌های ماده با استفاده از ترکیب تجاری و قابل دسترس کابریگولین که برای مصارف پزشکی زنان به‌کاربرده می‌شود، به‌دست می‌آید و در مورد فرضیه دوم تزریق هورمون HCG در روز-های اول و سوم مرحله استروس هیچ‌گونه تأثیر قابل توجهی بر روی میزان آبستنی و دام‌های تحت درمان ندارد.

گرفته شده را تأیید نماید (پریشانی و همکاران، ۱۹۹۴). در یک بررسی انجام گرفته تجویز به تنهایی و خوراکی دوز بالای کابریولین به میزان ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دام در سگ‌های نژاد ژرمن شپهرد به صورت روزانه باعث ایجاد استروس و آبستنی در ۲۵ درصد از سگ‌های تحت درمان گردیده است (کانکا و همکاران، ۱۹۹۲).

در یک بررسی مشابه، اثر تجویز خوراکی داروی کابریولین با مقادیر ۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۲۰ روز برای استروس سگ‌های آنستروس نژاد تریر را مورد بررسی قرار دادند. ۱۶ سگ از ۲۰ قلاده سگ ماده تحت درمان در فاصله زمانی $12/3 \pm 44/13$ روز از شروع تجویز دارو علائم پرواستروس نظیر خونریزی مهبل را نشان دادند. متوسط طول مدت پرواستروس به ترتیب $6/11 \pm 0/10$ و $7/29 \pm 0/8$ روز از تجویز دارو علائم پرواستروس نظیر خونریزی مهبل را نشان دادند. میزان آبستنی برای دام‌های استروس در این تحقیق ۸۷/۵ درصد (۱۴ قلاده از ۱۶ قلاده سگ) با سابقه جفت‌گیری و میزان آبستنی کل ۷۰ درصد (۱۴ قلاده از ۲۰ قلاده سگ) گزارش گردید. فاصله زمانی تجویز دارو تا شروع پرواستروس در تحقیق حاضر $7/29 \pm 0/29$ روز گزارش گردید که به نظر می‌رسد تأثیر مرحله آنستروس (اوایل، اواسط و یا اواخر) در ایجاد اختلاف فاصله زمانی ایجاد شده قابل توجه باشد (پرسیدا و همکاران، ۲۰۱۰).

در یک پژوهش، کارایی سه داروی کابریولین، بروموکریپتین و تیروکسین را در ایجاد فحلی سگ‌های آنستروس مورد ارزیابی قرار دادند. در این تحقیق، ۵۰ درصد از سگ‌های تحت درمان با دوز ۵ میکروگرم بروموکریپتین (۵ قلاده از ۱۰ قلاده سگ)، ۹۰ درصد از سگ‌های تحت درمان با کابریولین با دوز ۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم (۹ قلاده از ۱۰ قلاده سگ) و نیز ۸۰ درصد سگ‌های تحت درمان با تیروکسین (۸ قلاده از ۱۰

نشان دادند که به نظر می‌رسد استفاده از کابریولین کارایی بهتری در ایجاد استروس بارور نسبت به هورمون بوسرلین در تحقیق آن‌ها داشته است. بررسی‌های مختلف که توسط محققین در این زمینه صورت گرفته است؛ حاکی از متفاوت بودن نتایج ایجاد استروس و آبستنی به دنبال استفاده از دوزهای متفاوت کابریولین و نیز تأثیر زمان‌های مختلف آنستروس بر روی نتایج به دست آمده است. داروی کابریولین در فارماکوپه دامپزشکی آمریکا مصرف دارویی داشته و برای درمان آبستنی کاذب سگ‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. همچنین، از این دارو اخیراً بیشتر برای کاهش فواصل بین استروس در سگ‌های آنستروس نیز استفاده می‌شود (گابلو و همکاران، ۲۰۰۰). کابریولین اثرات جانبی کم‌تری نسبت به بروموکریپتین دارد و استفاده از این آگونیست امروزه بیشتر مدنظر قرار گرفته است. کابریولین که یک آلکالوئید آرگوت و آگونیست دوپامین است، تمایل و اختصاص بیشتری به رسپتورهای D_2 -دوپامین نسبت به بروموکریپتین دارد و میل ترکیبی کم‌تری به گیرنده‌های سروتونینی $5HT-2$ دارد و مدت زمان اثر آن طولانی‌تر است و عوارض جانبی کم‌تری بر سیستم عصبی مرکزی دارد (مولر و همکاران، ۱۹۹۸) به طور کلی، آگونیست‌های دوپامین باعث ایجاد استروس در بیشتر سگ‌های تحت درمان می‌گردند، اما در خیلی از کشورها قابل دسترس نیستند (روتا و همکاران، ۲۰۰۳). همچنین، نکته دیگر طولانی بودن مدت درمان آن‌ها حتی تا بیش از ۳۰ روز و نیز مهم بودن مرحله درمان (اوایل، اواسط و اواخر آنستروس) است. در تحقیق حاضر، از شکل محلول در آب قرص کابریولین برای سهولت تجویز و نیز محاسبه دقیق مقادیر مورد مصرف دارو استفاده گردید. در پژوهشی مشخص شد که خاصیت فارماکودینامیکی و دوز قابلیت دسترسی نسبی کابریولین تحت تأثیر اشکال فرآورده دارویی نظیر قرص یا محلول تزریقی قرار نمی‌گیرد که این امر می‌تواند دقیق بودن مقادیر داروی مصرفی به کار

است (کازوما و همکاران، ۱۹۹۳). در یک بررسی مشابه تأثیر کابریگولین با دوز ۵ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن به طریقه خوراکی بر روی ایجاد استروس در مراحل مختلف مرحله آنستروس (اوائل ۱۰۸-۹۳) (اواسط ۱۵۶-۱۳۳) (اواخر ۱۹۲-۱۶۱) آن مورد بررسی قرار گرفته است. در این بررسی، طول مدت درمان حدود ۴۰ روز تا شروع علائم پرواستروس ادامه داشته است. نتایج به دست آمده نشان داده که شروع پرواستروس به ترتیب در سگ‌های اوایل، اواسط و اواخر آنستروس به ترتیب 2 ± 20 ، 3 ± 14 و 6 ± 1 روز پس از شروع درمان بوده است. در این بررسی، ۱۴ قلاده از ۱۵ قلاده سگ تحت درمان ظرف مدت ۳۰-۴۰ روز پس از شروع درمان علائم پرواستروس و استروس و باروری را نشان دادند (ورستگن و همکاران، ۱۹۹۸).

در بررسی مشابه دیگری، تجویز کابریگولین به صورت خوراکی با دوز ۵ میکروگرم در روز باعث استروس در ۲ قلاده از ۶ قلاده سگ تحت آزمایش که دارای آنستروس طولانی بودند، در فاصله ۲۵-۳۰ روز گردیده است که به نظر می‌رسد این نتایج با نتایج به دست آمده در تحقیق ما همخوانی دارد. همچنین، شروع پرواستروس در فاصله زمانی ۳-۹ روز و نیز ۵-۱۵ روز متعاقب درمان با دوز یاد شده کابریگولین به ترتیب در سگ‌های اواخر آنستروس و نیز در سگ‌های با آنستروس غیرنرمال و طولانی مشاهده شد. در یک بررسی، تجویز کابریگولین به سگ‌های ماده اواخر یا اواسط آنستروس به ترتیب باعث ایجاد پرواستروس در عرض ۲۰-۱۰ و ۴۰-۱۰ روز گردیده است (فیلیس و همکاران، ۲۰۰۲). بررسی‌های مشابه برای ایجاد استروس در سگ‌های آنستروس نژاد بیگل (به فاصله ۴-۶ ماه پس از زایش) با استفاده از دوز ۵ میکروگرم بر کیلوگرم نشان دادند که ۹۰ درصد سگ‌ها علائم استروس را نشان داده و ۸۰ درصد آن‌ها متعاقب آن آبستن شدند.

قلاده سگ) با دوز ۱۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن علائم استروس را نشان دادند. مدت زمان شروع پرواستروس متعاقب درمان در گروه‌های یاد شده به ترتیب $28 \pm 3/39$ و $13/44 \pm 3/12$ و $24/5 \pm 3/18$ روز گزارش گردید؛ که در مقایسه با گروه درمان با کابریگولین پایین بوده است. متوسط طول مدت پرواستروس و استروس و نیز میزان آبستنی متعاقب درمان برای گروه‌های یاد شده بین ۵۰-۷۵ درصد و معنی دار گزارش نگردید (آجیت کومار و همکاران، ۲۰۱۰).

به نظر می‌رسد نتایج میانگین فاصله زمانی تجویز دارو تا شروع درمان و نیز میزان بروز فحلی و آبستنی برای گروه کابریگولین در بررسی اخیر با نتایج تحقیق حاضر همخوانی دارد. در پژوهشی مشابه، میزان تأثیر کابریگولین با دوز بسیار پایین یعنی $0/6$ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن دام در مقایسه با دوز معمول ۵ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن در سگ‌های آنستروس نژاد داشهوند را مورد ارزیابی قرار دارند. در این تحقیق، استفاده از دوز پایین کابریگولین نتایج معمول ایجاد استروس و آبستنی را مشابه دوز توصیه شده در پی داشت. متوسط فاصله شروع پرواستروس متعاقب درمان به ترتیب $24/41 \pm 14/31$ و $23/63 \pm 14/33$ روز گزارش گردیده است. در این تحقیق، تزریق ۵۰۰ واحد بین‌المللی از هورمون HCG در فاصله زمانی ۱ و ۳ از شروع استروس هیچ تأثیری بر طول مدت علائم استروس، تخمک‌گذاری و نیز میزان آبستنی نداشته است، فقط باعث افزایش طول مدت استروس در سگ‌های تحت درمان گردیده است ($17/5 \pm 5/2$ در مقابل $11/2 \pm 4/7$) به نظر می‌رسد نتایج تحقیق اخیر با نتایج تحقیق حاضر همخوانی کامل دارد (سیریت و همکاران، سال ۲۰۰۷).

در پژوهشی نشان داده شد که تزریق ۵۰۰ واحد بین‌المللی از هورمون HCG، در دوره پرواستروس سگ‌های نژاد بیگل تحت درمان با متوگولین باعث افزایش طول مدت پرواستروس در ۴ قلاده از ۸ قلاده از سگ‌های ماده شده است که هورمون HCG را دریافت نکرده بودند شده

تابستان انجام شده بود منجر به کاهش نرخ آبستنی به ازای هر سرویس گشت. همچنین، تاریخچه سگ‌ها برای ایجاد فحلی نیز حائز اهمیت است. در این پژوهش، به ۲۰ قلاده سگ داروی کابریولین به میزان ۵ میکروگرم بر کیلوگرم به صورت روزانه خورانده شد. به دنبال آن، در ۴ قلاده از ۵ قلاده سگ غیر آبستن در دوره قبل استروس ایجاد شد، ولی در مقایسه با سگ‌های آبستن در دوره قبل میزان فحلی پایین تر بوده است. همچنین، میزان استروس بارور در سگ‌هایی که در فاز میانی آنستروس قرار داشتند بیشتر از سگ‌های موجود در فاز ابتدایی آنستروس رخ داد (شیماتزو و همکاران، ۲۰۱۷).

پیشنهاد

- در مورد تأثیر دوزهای مختلف داروی کابریولین و در مراحل مختلف چرخه استروس تحقیقات بیشتری صورت گیرد.

منابع

1. Ajitkumar, G., & Praseeda, R. (2010). Induction of fertile oestrus in dogs using cabergoline. *Vet Scan/ Online Veterinary Medical Journal*, 5(1).
2. Ajitkumar, G., Sreekumaran, T., Praseeda, R., Mercy, K. A., & Ghosh, K. A. (2010). Comparative efficacy of bromocriptine, cabergoline and thyroxine in inducing oestrus in bitches. *Veterinary research communications*, 34(1), 65-69.
3. Johnston, S. D., Root Kustritz, M. V., & Olson, P. S. (2001). *Canine and feline theriogenology* (No. Sirsi) i9780721656076).
4. Kutzler, M. A. (2018). Estrous Cycle Manipulation in Dogs. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 48(4), 581-594.
5. Okkens, A. C., & Kooistra, H. S. (2006). Anoestrus in the dog: a fascinating story. *Reproduction in domestic animals*, 41(4), 291-296.

در این تحقیق، ۱۲ قلاده سگ آنستروس نژاد بیگل، کابریولین از طریق خوراکی و با دوز ۵ میکروگرم بر کیلوگرم تا زمان شروع استروس حداکثر به مدت ۳۰ روز تجویز شد. ۱۰ قلاده از ۱۲ قلاده سگ علائم استروس را نشان داده و آبستن شدند (یوکل و همکاران، ۱۹۸۹). به نظر تجویز کابریولین تأثیر مستقیمی روی رسپتورهای لکتوتروف در هیپوفیز دارد. اثرات اصلی آگونیست‌های دوپامین بر روی تخمدان‌ها گزارش گردیده است. چنین به نظر می‌رسد که کابریولین گیرنده‌های گنادوتروپینی تخمدان‌ها را تکمیل نموده و غلظت این هورمون‌ها را بالا می‌برد (اوکنز و همکاران، ۱۹۸۵). مهار ترشح پرولاکتین توسط آگونیست‌های دوپامین برای ایجاد استروس در سگ‌های آنستروس مهم است و به دنبال تجویز آگونیست‌های دوپامین نظیر کابریولین میزان پرولاکتین پایین می‌آید که با اندازه‌گیری پرولاکتین در تحقیقات انجام گرفته مورد تأیید قرار گرفت، ولی این امر به تنهایی برای ایجاد استروس کافی نیست و به نظر می‌رسد سایر راه‌های تنظیم عملکرد دوپامین نیز مهم می‌باشند. لذا مهار پرولاکتین به تنهایی نمی‌تواند منجر به خاتمه آنستروس در سگ شود، چراکه تجویز آنتاگونیست سروتونین (مترگولین) که باعث کاهش غلظت پرولاکتین مشابه آگونیست‌های دوپامین (بروموکریپتین و کابریولین می‌گردد)، معهذاً باعث ایجاد فحلی در سگ نمی‌شود (کوسومو و همکاران، ۱۹۹۳).

در پژوهشی نشان داده شد که میزان رشد فولیکولی و در نتیجه ایجاد استروس با آگونیست‌های دوپامین مثل بروموکریپتین در ارتباط با افزایش غلظت FSH بدون مشخصی مرگ جنین‌ها را در سگ در طول تابستان دوپامین نظیر کابریولین در ارتباط با ایجاد استروس بارور در سگ‌های ماده آنستروس انجام گیرد. استرس‌های افزایش دهد. در یک بررسی دیگر، تلقیح مصنوعی که در محیطی نیز در القای فحلی مؤثرند. برای مثال، در یک مطالعه مشخص شد که دما و رطوبت می‌تواند به‌طور طول

14. Shimatsu, Y. (2017). Use of cabergoline for oestrus induction in multiparous anoestrous Beagle bitches. *Australian veterinary journal*, 95(9), 350-352.
15. Cirit, Ü., Bacinoglu, S., Cangul, I. T., Kaya, H. H., Taş, M., & Ak, K. (2007). The effects of a low dose of cabergoline on induction of estrus and pregnancy rates in aneestrous bitches. *Animal reproduction science*, 101(1-2), 134-144.
16. Verstegen, J. P., Onclin, K., Silva, L. D. M., & Concannon, P. W. (1999). Effect of stage of anestrus on the induction of estrus by the dopamine agonist cabergoline in dogs. *Theriogenology*, 51(3), 597-611.
17. Muller, E. E., & Nisticò, G. (1989). Neurotransmitter regulation of the anterior pituitary. *Brain Messengers and the Pituitary*. Academic Press, San Diego, 404-537.
6. Rota, A., Mollo, A., Marinelli, L., Gabai, G., & Vincenti, L. (2003). Evaluation of cabergoline and buserelin efficacy for oestrous induction in the bitch. *Reproduction in Domestic Animals*, 38(6), 440-443.
7. Kusuma, P. S., & Tainturier, D. (1993). Comparison of induction of oestrus in dogs using metergoline, metergoline plus human chorionic gonadotrophin, or pregnant mares' serum gonadotrophin. *Journal of Reproduction and fertility. Supplement*, 47, 363-370.
8. Concannon, P. W., Yeager, A., Frank, D., & Iyampillai, A. (1992). Termination of pregnancy and induction of premature luteolysis by the antiprogesterone, mifepristone, in dogs. *Reproduction*, 88(1), 99-104.
9. Gobello, C., De la Sota, R. L., & Goya, R. G. (2000). Study of the change of prolactin and progesterone during dopaminergic agonist treatments in pseudopregnant bitches. *Animal Reproduction Science*, 66(3-4), 257-267.
10. Persiani, S., Sassolas, G., Piscitelli, G., Bizollon, C. A., Poggesi, I., Pianezzola, E., ... & Benedetti, M. S. (1994). Pharmacodynamics and relative bioavailability of cabergoline tablets vs solution in healthy volunteers. *Journal of pharmaceutical sciences*, 83(10), 1421-1424.
11. Okkens, A. C., Bevers, M. M., Dieleman, S. J., & Willems, A. H. (1985). Shortening of the interoestrous interval and the lifespan of the corpus luteum of the cyclic dog by bromocryptine treatment. *Veterinary Quarterly*, 7(3), 173-176.
12. Olson, P. N., Seim, H. B., Park, R. D., Grandy, J. L., Freshman, J. L., & Carlson, E. D. (1989). Female pseudohermaphroditism in three sibling greyhounds. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 194(12), 1747-1749.
13. Onclin, K., Silva, L. D., Donnay, I., & Verstegen, J. P. (1993). Luteotrophic action of prolactin in dogs and the effects of a dopamine agonist, cabergoline. *Journal of reproduction and fertility. Supplement*, 47, 403.