مجله پژوهش های بالینی دامپزشکی
JVCR
JOURNAL OF VETERINARY CLINICAL RESEARCH

دوره دوم، شماره سوم، تابستان ۱۳۹۰
صفحات ۱۴۶-۱۳۵

ایجاد استروس با استفاده از ترکیب کابرگولین و HCG در سگ های آنستروس نژاد تریر

عبدالرضا رستگارنیا[۱*]، مسعود فاتح فر[۲]، ارسلان امیرفلاح[۱]، نوید مرادی[۲]

۱- دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ارومیه، دانشکده دامپزشکی، گروه علوم درمانگاهی، ارومیه، ایران

۲- دانش آموخته دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ارومیه، دانشکده دامپزشکی، ارومیه، ایران

* نویسنده مسئول: a.rastegarnia@iaurmia.ac.ir

چکیده

در این تحقیق، اثر تجویز خوراکی کابرگولین به عنوان یک داروی مهارکننده پرولاکتین در ایجاد استروس باروری در سگ های ماده مورد بررسی قرار گرفت. برای این منظور تعداد ۱۴ قلاده سگ نژاد تریر با آگاهی قبلی از آنستروس بودن آنها انتخاب گردید. چهارقلاده به عنوان دامهای گروه کنترل و ۱۰ قلاده ما بقی به عنوان دامهای گروه درمانی در نظر گرفته شدند. به تمامی سگ های گروه درمان محلول قرص خوراکی کابرگولین با دوز معمول 5μg/kg به صورت روزانه تا حدود ۲ روز پس از شروع پرواستروس و یا برای یک دوره حداکثر ۴۲ روزه تجویز گردید. دامهائی که متعاقب درمان،علائم پرواستروس (۸/۱۰) را نشان دادند به دو زیرگروه تقسیم شدند. به چهارقلاده از سگ های مورد نظر ۵۰۰ واحد بین المللی از هورمون HCG به طریق عضلانی در روز اول و سوم از زمان شروع استروس تزریق گردید. چهار قلاده سگ های فحل باقیمانده نیز درمانی دریافت ننمودند. نمونه خون از تمامی سگ های مورد نظر در روز شروع آزمایش و نیز همزمان با شروع علائم رفتاری استروس هر یکروز درمیان جهت اندازه گیری میزان پروژسترون اخذ گردید. میزان بروز استروس و نیز فاصله زمانی درمان تا شروع پرواستروس در سگ های تحت درمان مورد مقایسه قرار گرفت. وقوع پرواستروس در فاصله بین ۲۱ الی ۴۱ روز (میانگین ۶/۵±۲۹/۵ روز) از شروع تجویز دارو و دربین ۸۰ درصد از سگ های تحت درمان گزارش گردید (P<5%). میانگین طول مدت زمانی پرواستروس در بین دامهای تحت درمان ۶/۷ ± ۸/۱ روز گزارش گردید. میانگین طول مدت زمانی استروس در دامهای زیز گروه (+) HCG و نیز (-) HCG به ترتیب ۲/۵±۱۲/۵ روز (۶ الی روز۱۱) و ۱/۸±۱۰/۷ روز (۸ الی ۱۲) روز گزارش گردید (P<5%). میزان آبستنی برای هر دوگروه از سگ های تحت درمان ۵۰ درصد بود.میزان توله زائی نیز پس از ثبت سوا بق زایش برای دامهای آبستن دامهای زیز گروه (+) HCG و نیز (-) HCG به ترتیب ۰/۷ ±۳/۵ و ۱/۴ ±۴ گزارش گردید (P<5%). در هیچ کدام از دامهای گروه کنترل علائم رفتاری استروس در طول مدت زمان درمان و یا آبستنی مشاهده نگردید. به طور کلی نتایج حاصل تحقیق حاضر نشان داد که استروس نرمال و باروری در مراحل مختلف دوره ی آنستروس سگ های ماده با استفاده از ترکیب تجاری و قابل دسترس کابرگولین که برای مصارف پزشکی زنان به کار برده می شود بدست می آید و تزریق هورمون HCG در روزهای اول و سوم مرحله ی استروس هیچ گونه تاثیر قابل توجهی بر روی میزان آبستنی دام های تحت درمان ندارد.

واژه های کلیدی: سگ ماده، استروس، کابرگولین، HCG

مقدمه

با توجه بـه اینکه سـگ یـک حیوان منو استروس (تک چرخه ای) غـیر فصلی می باشد لذا در این حیوان دوره آنستروس اجباری چند ماه را متعاقب زایمان خواهیم داشت و از آنجا ئی که معمولا فواصل بین دو استروس حدودا ۱۲– ۵ ماه بطول می انجامد، عملا یک سگ در طول سال تنها یک بار موقعیت و شانس آبستنی خواهد داشت. لذا تعداد درخواست از سوی صاحبان و پرورش دهندگان سگ برای ایجاد استروس و نهایتا آبستن شدن حیوان بیش از یک بار در طول سال بالا خواهد بود (۴،۷).

تا به امروز محققان نتوانسته اند به یک روش واحد و یکپارچه که قادر به ایجاد استروس و نهایتا آبستنی در سگ شود و بصورت روتین در کلینیکهای دامپزشکی مورد استفاده قرار گیرد دست پیدا کنند. از سوی دیگر قابل دسترس نبودن برخی از این هورمون ها و داروها در فارماکوپه تعدادی از کشورها، و از همه مهمتر قابل تکرار نبودن برخی از نتایج بدست آمده راه را برای استفاده روتین و دائمی از روشها ی مطروحه سخت و مشکل ساخته است (۱۳).

از روشهای هورمونی که به صورت بالینی برای ایجاد استروس در سگ با نتایج متفاوت بکار برده شده می‌توان به استفاده ازتزریق هورمون هایی نظیر GnRH و یا آگونیستهای آن، eCG و بدنبال آن مصرف HCG برای القاء تخمک گذاری، هورمون human Menopausal Gonadotrophin (HMG)، استروژن های سنتتیک خوراکی ویا تزریقی، همچنین تزریق توأم FSH و استروژن ونیز تجویز متوالی گنادوتروفینهای LH ,FSH اشاره کرد (۳،۴،۵،۶). علاوه برروشهای هورمونی فوق، یکسری روش های درمانگاهی دیگر با سرعت عملکرد پایین نیز وجود دارد که نظیر روشهای هورمونی فوق بطور مستقیم باعث تحریک تخمدان ها نمی گردد که در این میان می توان به استفاده از پروستاگلندین ها برای کوتاه کردن فاز لوتئال (جسم زرد) و کوتاه کردن طول دوره مت استروس (دای استروس) ویا استفاده از اگونیست های دوپامین برای پایان دادن به مرحله آنستروس و ایجاد پرواستروس زودرس اشاره کرد. آگونیست های دوپامین که امروزه برای القاء استروس در سگ استفاده می شوند از مشتقات ارگوت هستند که ترشح هورمون پرو لاکتین را مهار می کنند (۸،۱۳،۲۰،۲۱).

فرمول شیمیایی داروی گابرگولین (N-[3-(dimethylamino) propyl]-N-[(ethylamino)carbonyl]-6-(2-propyenyl)ergoline-8/3-carboxamide) می باشد. بنابرین فاقد گروه های آمینی در ساختمان مولکولی خود می باشد. مولکول گابرگولین بطور آزاد در الکل محلول می باشد. در محلول ۰/۱ مولاراسید کلریدریک بطور مختصر و تا حدودی قابل حل بوده ولی به طور کلی قابل حل در آب نمی باشد. اما برخی از فراورده‌های تجاری این دارو نظیر قرص Dostinx و یا Cabser که مورد استفاده پزشکی می باشد بطور کامل و به آسانی در آب مقطر در دمای معمولی اتاق حل می‌شود و PH نهایی محلول بدست آمده (10mg/ml) آن در حدود ۵/۵ تا ۶ می‌باشد. از آن جایی که تنظیم مقدار صحیح دوز مصرفی در شکل قرص مشکل می باشد لذا امروزه حل کردن آن در آب مقطر جهت استفاده بالینی توصیه شده است (۸). بررسی بیوشیمیائی نشان میدهد که مولکول های حاوی ترکیبات آلی با گروهای آمین آزاد متعاقب ترکیب و یا تحت عمل چهارتایی شدن قابل حل در آب میشوند. احتمال می رود که قابلیت حل قرص گابرگولین در آب به موجب چهارتایی شدن ترکیب مولکول موجود در قرص بوده یا بدلیل تداخل مولکول لوسین به عنوان بخش غیر فعال آن که متعلق به گروه های آمینی آزاد آن و دارای PH ایزوالکتریک در حدود ۵ تا ۵/۹ می باشد یا در جهت تشکیل ظرفیت بالای باند دارای هیدروژنی کابرگولین باشد (۸،۱۹).

در این بررسی سعی برآن شد تا تاثیرتجویز خوراکی آگونیست های دوپامین نظیرقرص کابرگولین (cabergoline) به همراه تزریق هورمون HCG درانتهای برنامه درمان به ترتیب در ایجاد استروس و آبستنی سگ های ماده نژاد ترییر

Archive of SID

www.SID.ir

که همگی با فواصل تقریبی حداقل ۴ الی ۷ ماه از زمان آخرین فحلی آنها سپری شده بود، مورد بررسی قرار گیرد.

روش کار

در این بررسی ۱۴ قلاده سگ ماده نژاد تریر که همگی به فاصله تقریبی ۴ الی ۷ ماه از زمان زایش آنها سپری گردیده بود، جهت انجام آزمایش انتخاب شدند. سگهای مورد نظر از حدود دو ماه قبل از شروع آزمایش به محل جدید نگهداری در کلینیک تخصصی دانشکده دامپزشکی انتقال داده شدند. قبل از شروع آزمایش دامهای مورد نظر از لحاظ علائم عمومی نظیر اشتها، تغذیه، برنامه واکسیناسیون و درمان رایج ضد انگلی و همچنین از لحاظ علائم استروس و اندازه گیری میزان پروژسترون سرم خون برای تعیین مرحله چرخه استروس، تحت نظر قرار گرفتند (جدول ۱).

قرص کابرگولین مورد استفاده در این طرح آزمایشی (Cabergoline;cabaser, pharmacia & Upjhon S.p.A, Italy) به عنوان یکی از فراورده های تجاری قابل مصرف در پزشکی و زنان حاوی ۱ میلی گرم ماده موثره بوده و دارای یک بخش غیر فعال از مولکولهای لاکتوز ولوسین میباشد.. از آن جایی که تنظیم دوزصحیح ومعمول مصرفی دارروی یادشده در شکل قرص مشکل می باشد لذا حل کردن قرص تجاری گابرگولین در آب مقطر توصیه شده است (۸،۱۴). برای این منظور قرص مصرفی مورد نظردر آب مقطرحل گردیده و مورد محاسبه قرارگرفت. قرص های ۱ میلی گرمی داروی مورد استفاده درداخل بشر حاوی آب مقطر ۳۷ درجه حل گردیده و بعد از یکنواخت کردن آن با استفاده از هم زن در حدود ۱۵ دقیقه بعداز تهیه با استفاده از سرنگ به صورت خوراکی تجویز گردید. در این حالت محلول تهیه شده حاوی مقدار نهائی 10 µg/ml از ماده موثره دارو برای درمان میباشد. با شروع دوره درمان دامهای مورد نظر داروی کابرگولین را یکبار در روز بصورت نا شتا با دوز /µg 5 kg بصورت خوراکی با استفاده ازسرنگ دریافت نمودند.

تجویز کابرگولین تا ۲ روز پس از شروع علایم پرواستروس (با تأکید تورم و پر خونی و ترشحات سروزی خونی از فرج) و نیز با اخذ نمونه پاپ اسمیر از واژن و تأیید بیش از ۵۰ درصد از سلولهای غالب از نوع سلول های بینابینی بزرگ سطحی (superficial intermediate cells) در تفسیر لام های تهیه شده از سگ های تحت درمان ادامه پیدا کرد. در سگ هایی که علایم پرواسترس در آنها مشاهده نگردید تزریق تا ۴۲ روز پس از شروع آزمایش ادامه پیدا کرد. تمامی سگ های تحت درمان روزانه چهار بار برای مشاهده علایم پرواستروس مورد بازرسی قرار می گرفتند.تهیه پاپ اسمیر از واژن سگهای تحت درمان تا شروع پرواستروس هر دو روز یکبار انجام گرفت.رنگ آمیزی گسترش تهیه شده از واژن با استفاده از تکنیک رنگ آمیزی گمیسا برای تعیین نوع و درصد سلول های پوششی صورت گرفت (۱۰).

همچنین در ادامه دامهای تحت درمان با شروع علائم استروس به دو زیرگروه بر اساس تزریق هورمون HCG تقسیم شدند به دامهای گروه (+) HCG (۴رأس) به میزان ۵۰۰ واحد بین المللی هورمون HCG در روزهای اول وسوم از زمان شروع استروس تزریق گردید و دامهای (-)HCG (۴رأس) در طول مدت استروس هیچ هورمونی را دریافت ننمودند. با شروع استروس از یک قلاده سگ نر هم نژاد بالغ با سابقه جفت گیری طبیعی برای باروری سگهای تحت درمان در هر گروه استفاده گردید. استروس بودن سگ‌های ماده با ارزیابی گسترش تهیه شده و مشاهده بیش از ۹۰٪ از سلول های بینابین سطحی در لام مورد نظر و نیز پرش و جفت‌گیری سگ نر تأیید گردید (۲۲). اجازه پرش و جفت‌گیری به سگ نر روزی یکبار تا زمان قطع علایم و عدم پذیرش سگ نر توسط سگ ماده ادامه پیدا کرد. همزمان چهار قلاده از سگ های ماده نژاد تریر با سابقه فواصل زمانی بعد از زایش مشابه، در محل نگهداری دامهای تحت آزمایش به عنوان دامهای کنترل در نظر گرفته شدند.

نمونه های خون از تمامی دام ها در گروه های درمانی در

www.SID.ir

روز شروع درمان و نیز از زمان شروع استروس هر یکروز در میان تا قطع علایم استروس اخذ گردید.برای این منظور از هر سگ تحت درمان مقدار 5ml خون از ورید بازویی اخذ و با ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه برای جداسازی سرم خون اقدام گردید. نمونه های سرم مورد نظر در دما ی ۲۰ – درجه سانتی گراد داخل فریزر تا زمان انجام آزمایش نگهداری شدند. اندازه گیری میزان پروژسترون خون سگهای تحت درمان با استفاده از روش radioimmunoassay (RIA) در یکی از آزمایشگاهای رفرانس انجام گرفت. حساسیت آزمایش مورد نظر نیز 0/1 ng/ml گزارش گردید. همزمان به دنبال خون گیری جهت بررسی سیتولوژی واژن از سگ‌های تحت درمان اقدام به تهیه گسترش مهبلی (پاپ اسمیر) گردید (۹،۱۸). تخمک گذاری در دامهای استروس با تائید افزایش میزان پروژسترون به مقادیر بیش از 5ng/ml ونیز با تشخیص آبستنی از طریق سونوگرافی حدود ۴ هفته پس از جفت گیری تائیدگردید (۲۳).

بدنبال جفت گیری سگهای تحت درمان تا پایان آبستنی و نیز مشخص شدن زایمان میزان توله زایی تحت نظر قرار گرفتند. فاصله درمان تا شروع علائم پرواستروس (خونریزی از فرج) و نیز طول مدت پرواستروس و استروس به صورت میانگین ± انحراف معیارگزارش گردید. میزان آبستنی در گروه درمانی سگ های مورد نظر براساس نسبت سگ های زایمان کرده به آنهایی که علایم رفتار استروس وجفت گیری را داشتند، بر اساس درصد محاسبه و گزارش گردید. اطلاعات بدست آمده در خصوص میزان آبستنی و بروز استروس (درصد) از طریق آزمون مربع کای و نیز فاصله خاتمه درمان تا بروز علائم استروس(میانگین ± انحراف معیار) با استفاده از آزمون تی در برنامه آماری SAS version13, مورد ارزیابی قرار گرفت (۲۰).

نتایج

هشت قلاده از ۱۰ قلاده سگ های ماده تحت درمان (۸۰ درصد) علائم پرواستروس نظیر تورم، پر خونی و ترشحات سروزی خونی از فرج را در حدود ۲۱ الی ۴۲ روز پس از شروع آزمایش (۶/۵± ۲۹) نشان دادند. و نیز با اخذ نمونه گسترش مهبلی و حضور بیش از ۵۰ درصد از سلول‌های غالب با حالت سلول های بینابینی سطحی در تفسیر لام‌های تهیه شده در حدود ۲۱ الی ۴۲ روز پس از شروع درمان (۶/۵± ۲۹) نیز تأئید گردید. متوسط طول مدت زمان پرو استروس درسگ های تحت درمان یعنی از زمان شروع ترشحات سروزی خونی تا تائید شروع استروس یعنی اجازه جفت‌گیری با سگ نر ونیز مشاهده بیش از ۸۰ درصد از سلولهای سطحی بزرگ در لام های تهیه شده از گسترش مهبلی، در حدود ۶/۷ ± ۸/۱ روز گزارش گردید.

طول مدت زمان علائم رفتاری استروس نیز درچهار قلاده از سگ های استروس تحت درمان دامهای گروه(+) HCG که به میزان ۵۰۰ واحد بین المللی هورمون HCG در روزهای اول وسوم از زمان شروع استروس تزریق گردیده بود، در حدود ۱۰/۷±۱/۸ روز بطول انجامید. طول مدت زمان علائم رفتاری استروس در گروه (-) HCG نیز ۲/۵ ±۱۴/۵ روز گزارش گردید($p<0/05$). در هیچ کدام از دامهای کنترل در نظر گرفته شده علائم پرواستروس ویا سابقه جفت گیری درطول مدت یاد شده گزارش نگردید (جدول۱).

عوارض جانبی که متعاقب درمان در سگها دیده شد شامل استفراغ و تا حدودی بی اشتهائی بود که در تمامی دامها ظرف مدت ۴۸ ساعت از زمان شروع درمان دیده شد که پس از روز سوم برطرف گردید. تغییر رنگ موی بدن عارضه جانبی دیگری بود که از هفته دوم بعد از شروع آزمایش در ۴ قلاده از دامها مشاهده گردید که تا پایان هفته سوم ادامه داشت.

در تفسیر نتایج سیتولوژی گسترش های مهبلی تهیه شده در تمامی سگ های تحت آزمایش در شروع درمان غالب سلولها دراسمیر واژن از نوع پارابازال (parabasal cell)، بینابینی (intermediate cell) و لوکوسیت بود و تنها در سگ هایی که علائم پرواسترس نشان دادند (هشت از ده قلاده

Archive of SID

www.SID.ir

سگی که متعاقب پرواستروس سابقه جفت گیری داشتند) غالب سلولها بینابینی بزرگ (بیش از ۵۰ درصد) و با شروع استروس غالب سلولها بینابینی سطحی بزرگ (۸۰<) همراه با افزایش تعداد گلبولهای قرمز گزارش گردید. (تصویرهای ۲،۱،۳).

در تمامی سگهای تحت درمان میزان پروژسترون قبل ازشروع آزمایش ودر طول مدت درمان قبل از شروع استروس پایین تر از ng/ml (۰/۱ ±۰/۴) گزارش گردید. میزان پروژسترون درسگ هایی که علائم استروس را نشان دادند(هشت از ده قلاده سگی که متعاقب پرواستروس سابقه جفت گیری داشتند) همزمان باشروع استروس میزان پروژسترون سرم خون دامهای مورد نظر افزایش یافت ودر زمان جفت گیری ودر طول مدت استروس در دامهای گروه HCG (+) به ۶/۹±۲/۱ ng/ml و در گروه HCG (-) نیزبه ۸/۲ ±۲/۱ ng/ml گزارش گردید (p>0/05).

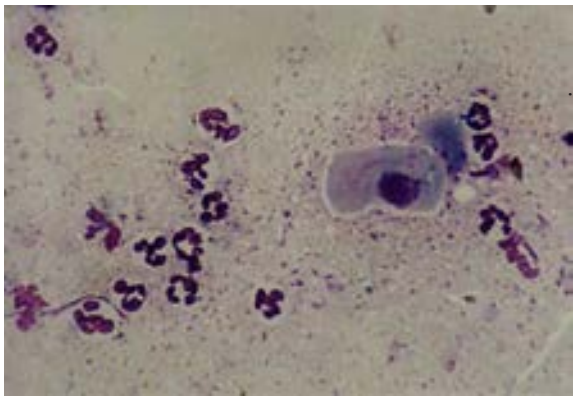
تشخیص آبستنی در دامهای مورد نظر نیز با تائید افزایش میزان پرورژسترون سرم خون و نیز با استفاده از سونوگرافی مجهز به پروب شکمی ۵ مگاهرتز (Pie medical ,Aquila vet 344) در حدود ۲۸ الی۳۳ روز پس از جفت گیری و بر اساس تشخیص کیسه وزیکول بلاستودرمیک در داخل شاخ رحم آبستن تنها در ۲ رأس از دامهای گروه HCG (+) و HCG (-) که متعاقب پرواستروس سابقه جفت گیری در هرگروه را داشتند، تائید گردید. معهذا میزان آبستنی در سگ‌های موجود در گروه های تحت درمان ۵۰ درصد گزارش گردید. میزان توله زائی نیز پس از ثبت سوابق زایش برای دامهای آبستن به ترتیب برای دو گروه یاد شده ۰,۷ ±۳,۵ و ۱,۴ ±۴ گزارش گردید (جدول۱).

جدول ۱- متوسط فاصله زمانی درمان تاشروع پرواستروس، ونیز برخی از شاخص های تولید مثلی به تفکیک در دو زیرگروه HCG (+) و HCG (-) از سگ های تحت درمان

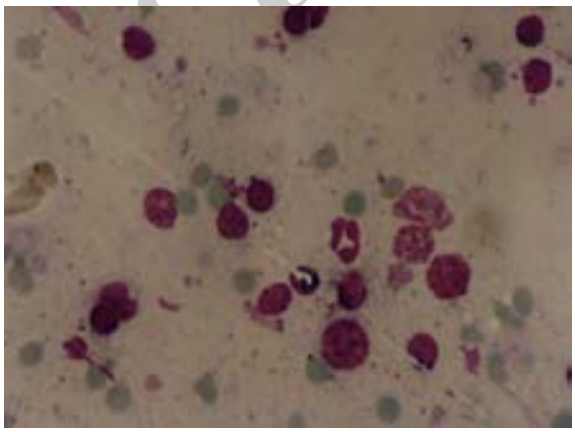
	گروه ها		
	HCG (+)	HCG (-)	کنترل
تعداد دام استروس	۴	۴	–
فاصله درمان تاشروع پرواستروس	۲۹ ±۶/۵	۲۹ ±۶/۵	–
طول مدت پرواستروس	۸/۱ ± ۶/۷	۸/۱ ± ۶/۷	–
طول مدت استروس	۱۴/ ۵± ۲/۵ a	۱۰/۷± ۱/۸ a	–
میانگین غلظت پروژسترون درشروع درمان (ng/ml)	۰/۵± ۰/۱۲ b	۰/۶۱± ۰/۲۲ b	۰/۵± ۰/۳۲ b
میانگین غلظت پروژسترون درطی استروس(ng/ml)	۶/۹±۲/۱ a	۸/۲ ±۱/۱ a	–
میزان آبستنی(درصد)	۵۰	۵۰	–
توله زائی (litter size)	۳/۵ ± ۰/۶ a	۴ ± ۱/۴ a	–

a؛ b اعداد لاتین متفاوت مشخص شده در هر ستون اختلاف معنی داری با یکدیگر دارند (P<۰/۰۵)

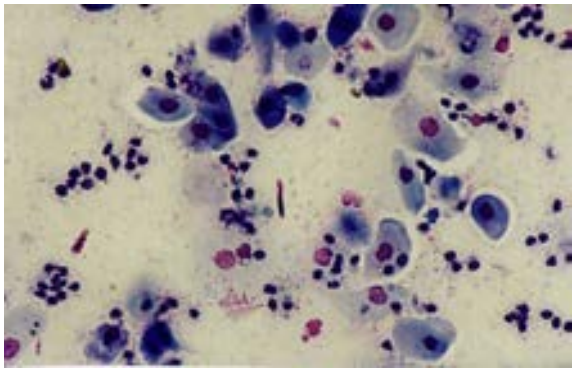
www.SID.ir



تصویر۱- نمونه گسترش مهبلی تهیه شده از سگ های تحت آزمایش در هفته دوم پس از شروع درمان حضورمقادیر زیادی از نوتروفیل به همراه انواع سلولهای بینابینی (رنگ آمیزی گیمسا)



تصویر۲- نمونه گسترش تهیه شده از سگ های تحت درمان در گروه (-) HCG در زمان پرو استروس، حضورغالب گلبول قرمز، سلولهای پارا بازال و انواع سلولهای بینابینی(رنگ آمیزی گیمسا)



تصویر۳- نمونه گسترش تهیه شده از سگ های تحت درمان در گروه (+) HCG در زمان شروع استروس، حضورغالب سلولهای سطحی بزرگ و نیزگلبول قرمز، سلولهای پارا بازال و سلولهای بینابینی (رنگ آمیزی گیمسا)

بحث

بررسی های مختلف که توسط محققین در این زمینه صورت گرفته حاکی از متفاوت بودن نتایج ایجاد استروس و آبستنی بدنبال استفاده ازدوزهای مختلف داروی کابرگولین و نیز تاثیر زمانهای مختلف آنستروس بر روی نتایج بدست آمده می باشد.داروی کابرگولین در فارماکوپه ی دامپزشکی اروپا مصرف دارویی داشته و برای درمان آبستنی کاذب سگ ها استفاده می شود. همچنین اخیراً از این دارو بیشتر برای کاهش فواصل بین استروس در سگهای آنستروس نیز استفاده می شود، (۱۳،۱۴،۲۱). کابرگولین اثرات جانبی کمتری نسبت به بروموکریپتین دارد و استفاده از این آگونیست امروزه بیشتر مد نظر قرار گرفته است. کابرگولین که یک آلکالوئید ارگوت وآگونیست دوپامین است تمایل و اختصاص بیشتری به رسپتورهای D2- دوپامین نسبت به بروموکریپتین دارد و میل ترکیبی کمتری به گیرنده های سروتونینی 5HT-2 دارد وطول و اثر آن طولانی تر است و عملکرد کمتری بر روی سیستم اعصاب مرکزی دارد (۱۹،۲۳). به طور کلی آگونیستهای دوپامین باعث ایجاد استروس در بیشتر سگهای تحت درمان می گردند. معهذا در خیلی از کشورها این دارو ها به آسانی قابل دسترس نیستند (۲۸). همچنین نکته دیگر طولانی بودن مدت درمان حتی تا بیش از ۳۰ روز و نیز مهم بودن مرحله درمان (اوایل، اواسط و یا اواخر) آنستروس می باشد(۲۴،۲۱). در تحقیق حاضر از شکل محلول در آب قرص کابرگولین برای سهولت تجویز و نیز محاسبه دقیق مقادیر مورد مصرف دارو استفاده گردید. پرسیانی و همکاران در سال ۱۹۹۴ نشان دادند که خاصیت فارماکودینامیکی ودوز قابلیت دسترسی نسبی کابرگولین تحت تأثیر اشکال فراورده دارویی نظیر قرص یا محلول تزریقی قرار نمی گیرد که این امر می تواند دقیق بودن مقادیر داروی مصرفی بکارگرفته شده را تأئید نماید (۲۵). در یک بررسی انجام گرفته تجویز به تنهایی و خوراکی دوز بالای کابرگولین به میزان ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوکرم

Archive of SID
www.SID.ir

وزن بدن دام در سگ های نژاد جرمن شپرد به صورت روزانه باعث ایجاد استروس و آبستنی تنها در ۲۵ در صد از سگ‌های تحت درمان گردیده است (۷).

روتا و همکاران در سال ۲۰۰۳ کارایی استفاده از داروی کابرگولین با دوز ۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن را در مقایسه با تزریق روزانه هورمون GnRH مورد بررسی قرار دادند. در این بررسی سگ های تحت درمان در حدود ۳۰ روز پس از شروع درمان روزانه با کابرگولین علائم رفتاری و سیتولوژی مهبل پرواستروس را نشان دادند. کاهش میزان پرولاکتین در هر دو روش گزارش گردید معهذا به دنبال مصرف کابرگولین بطئی تر بود. همچنین به دنبال ایجاد پرواستروس و جفت‌گیری میزان پروژسترون سرم خون نیز افزایش نشان داد.. در این تحقیق ۱۰ از ۱۲ قلاده سگ تحت درمان با کابرگولین سابقه جفت گیری و نیز تولەزایی را نشان دادند. در حالیکه تنها ۳ قلاده از ۱۰ قلاده سگ تحت درمان با تزریق روزانه هورمون GnRH به مدت دو هفته علائم استروس را نشان دادند که به نظر میرسد استفاده از گابرگولین کارائی بهتری در ایجاد استروس بارور نسبت به هورمون GnRH در تحقیق اخیرداشته است(۲۸).

در یک بررسی مشابه انجام گرفته، آجیت کومار و پراسیدا در سال ۲۰۱۰ اثر تجویز خوراکی داروی گابرگولین با مقادیر ۵ میکرو گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۲۰ روز برای ایجاد استروس سگ های آنستروس نژاد تریر را مورد بررسی قرار دادند. در این تحقیق ۱۶ از ۲۰ قلاده سگ ماده تحت درمان در فاصله زمانی ۳/۱۲ ±۱۳/۴۴ روز از شروع تجویز دارو علائم پرواستروس نظیر خونریزی مهبل را نشان دادند. متوسط طول مدت پرواستروس به ترتیب ۰/۶ ± ۱۰/۱۱ روز و ۰/۲۹ ± ۸ روز گزارش گردید. میزان آبستنی برای دام های استروس در این تحقیق ۸۷/۵ درصد (۱۴ قلاده از ۱۶ فلاده سگ با سابقه جفت گیری) و میزان آبستنی کل ۷۰ درصد (۱۴ قلاده از ۲۰ قلاده سگ) گزارش گردید (۱). فاصله زمانی تجویز دارو تا شروع پرواستروس در تحقیق حاضر ۶٫۷± ۲۹ روز گزارش گردید که به نظر می رسدکه تاثیر مرحله آنستروس (اوایل، اواسط و یا اواخر) در ایجاد اختلاف فاصله زمانی یاد شده قابل توجه می باشد (۲۴،۲۱).

آجیت کومار و همکاران در سال ۲۰۱۰ کارایی سه داروی کابرگولین، بروموکریپتین و تیروکسین در ایجاد فحلی سگ‌های آنستروس را مورد بررسی قرار دادند. در این تحقیق ۵۰ درصد از دام های تحت درمان با دوز ۵۰ میکروگرم بروموکریپتین (۵ قلاده از ۱۰ قلاده سگ)، ۹۰ درصد از دام های تحت درمان با گابرگولین با دوز ۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم (۹ از ۱۰ قلاده سگ) و نیز ۸۰ درصد از دام های تحت درمان (۸ قلاده از ۱۰ قلاده سگ) با تیروکسین با دوز ۱۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن علائم پرواستروس را نشان دادند. مدت زمان شروع پرواستروس متعاقب درمان در گروهای یاد شده به ترتیب ۳/۳۹± ۲۸، ۳/۱۲ ±۱۳/۴۴ و ۳/۱۸ ±۲۴/۵ روز گزارش گردید.که در مقایسه با گروه درمان با گابرگولین پایین بوده است. متوسط طول مدت پروستروس و استروس و نیز میزان آبستنی متعاقب درمان برای گروه های یاد شده بین ۷۵-۵۰ درصد و معنی دار گزارش نگردید (۲). به نظر میرسد نتایج میانگین فاصله زمانی تجویز دارو تا شروع درمان و نیز میزان بروز فحلی و آبستنی برای گروه کابرگولین در بررسی اخیر با نتایج تحقیق حاضر همخوانی دارد.

سیریت و همکاران در سال ۲۰۰۷ تأثیر کابرگولین با دوز بسیار پایین یعنی ۰/۶ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دام در مقایسه با دوز معمول یعنی ۵ میکروگرم را در ایجاد استروس در سگ های آنستروس نژادهای مختلف مورد بررسی قرار دادند. در این تحقیق استفاده از دوز پایین کابرگولین نتایج معمول ایجاد استروس و آبستنی را مشابه دوز توصیه شده در پی داشته است. متوسط فاصله شروع پرواستروس متعاقب درمان به ترتیب ۱۴/۳۳±۲۳/۶۳ و ۱۴/۳۱±۲۴/۴۱ روز گزارش گردیده است.در این تحقیق تزریق ۵۰۰ واحد بین المللی از هورمون HCG در فاصله

www.SID.ir

روزهای ۱ و ۳ از شروع استروس هیچگونه تأثیری بر روی طول مدت علائم استروس، تخمک گذاری و نیز میزان آبستنی نداشته است و فقط باعث افزایش طول مدت استروس در سگ‌های تحت درمان گردیده است (۵/۲ ±۱۷/۵ در مقابل ۴/۷± ۱۱/۲). به نظر میرسد نتایج تحقیق اخیر با نتایج تحقیق حاظر همخوانی کامل دارد(۸).

کازوما و همکاران در سال ۱۹۹۳ گزارش دادند که تزریق ۵۰۰ واحد بین المللی از هورمون HCG در دوره پرواستروس سگ های نژاد بیگل تحت درمان با متوگولین باعث افزایش طول مدت پرواستروس در ۴ قلاده از ۸ قلاده سگ های ماده که هورمون HCG را دریافت نکرده بودند شده است (۱۷).

در یک بررسی مشابه که توسط ورستگن و همکاران در سال ۱۹۹۸ انجام شد تاثیر کابرگولین با دوز 5µg/kg به طریـقه خوراکی بر روی ایجاد استروس در مراحل مختلف مرحله آنستروس اوائل (۱۰۸-۹۳) اواسط (۱۵۶-۱۳۳) و اواخر(۱۹۲-۱۶۱) آن مورد بررسی قرار گرفته است. در این بررسی طول مدت درمان حدود ۴۰ روز و تا شروع علائم پرو استرس ادامه داشته است. نتایج بدست آمده نشان داده که شروع پرواستروس به ترتیب در سگهای اوایل، اواسط، اواخر آنسترس به ترتیب ۲± ۲۰، ۳±۱۴ و ۱±۶ روز پس از شروع درمان بوده است. در این بررسی ۱۴ قلاده از ۱۵ قلاده سگ تحت درمان ظرف مدت۳۰ الی۴۰ روز پس از شروع درمان علائم پرواسترس واسترس و باروری را نشان دادند (۲۹).

معهذا در یک بررسی مشابه دیگر توسط فیلیپس و همکاران در سال ۲۰۰۲ تجویز کابرگولین با دوز 5µg/kg/day به صورت خوراکی باعث ایجاد استروس در ۲ قلاده از ۶ قلاده سگ تحت آزمایش که دارای آنستروس طولانی بودند در فاصله ۳۰-۲۵ روز گردیده است. که به نظر می‌رسد این نتایج با نتایج بدست آمده در تحقیق ما همخوانی دارد. همچنین شروع پرواستروس در فاصله ۹-۳ روز و نیز ۱۵-۵ روز متعاقب درمان با دز یاد شده کابرگولین به ترتیب در سگهای اواخر مرحله آنستروس و نیز در سگهای با آنستروس غیر نرمال و طولانی گزارش گردیده است. در یک بررسی تجویز کابرگولین به سگهای ماده اواسط یا اواخر آنستروس به ترتیب باعث ایجاد پرواستروس در عرض ۲۰-۱۰ و ۴۰-۱۰ روز گردیده است (۱۴). بررسی های مشابه توسط یوکل و همکاران در سال ۱۹۸۹ برای ایجاد استروس در سگهای آنستروس نژاد بیگل (به فاصله ۶-۴ ماه پس از زایش) با استفاده از دوز 5µg/ml گابرگولین نشان داده است که ۹۰ درصد سگها علائم استروس را نشان داده و ۸۰ درصد سگها متعاقباً آبستن شدند. در این تحقیق ۱۲ قلاده سگ آنستروس نژاد بیگل کابرگولین از طریق خوراکی و با دز 5µg/ml تا زمان شروع استروس حداکثر به مدت ۳۰ روز تجویز گردید. ۱۰ قلاده از ۱۲ قلاده سگ تحت درمان استروس را نشان داده و آبستن شدند(۱۶). به نظر می رسد تجویز کابربولین تاثیر مستقیمی روی رسپتورهای لاکتوتروف در هیپوفیز دارد (۲۷). اثرات اصلی آگونیستهای دوپامین بر روی تخمدانها گزارش گردیده است. چنین به نظر می رسد که کابرگولین گیرنده های گنادوتروفینی تخمدانها را تکمیل نموده و غلظت این هورمونها را بالا می برد، (۱۴،۲۰).

مهار ترشح پرولاکتین توسط آگونیستهای دوپامین برای ایجاد استروس در سگهای آنستروس مهم می باشد و به دنبال تجویز آگونیستهای دوپامین نظیر کابرگولین میزان پرولاکتین پایین می آید که توسط اندازه گیری پرولاکتین در تحقیقات انجام گرفته مورد تایید قرار گرفت ولی این امر به تنهایی برای ایجاد استروس کافی نیست و به نظر می رسد سایر راههای تنظیم عملکرد دوپامین نیز مهم باشند(۱۱،۱۲). معهذا مهار پرولاکتین به تنهایی نمی تواند منجر به خاتمه آنستروس در سگ شود. چرا که تجویز آنتاگونیست سروتونین (مترگولین) که باعث کاهش غلظت پرولاکتین مشابه آگونیستهای دوپامین (بروموکریپتین و کابرگولین) می‌گردد معهذا باعث ایجاد فحلی در سگ نمی‌شود، (۱۷،۱۹).

www.SID.ir

اونکلین و همکاران در سال ۱۹۹۳ گزارش کردند که رشد فولیکولی و در نتیجه ایجاد استروس با آگونیست های دوپامین مثل بروموکریپتین در ارتباط با افزایش غلظت FSH بدون افزایش همزمان LH می باشد. برخی از محققین گزارش دادند که در سگ تجویز کابرگولین در اواخر مرحله آنستروس تاثیری بر روی LH ندارد (۲۵).

کابرگولین اثرات جانبی کمتری نسبت به بروموکریپتین دارد و استفاده از این آگونیست امروزه بیشتر مد نظر قرار گرفته است. به طور کلی آگونیستهای دوپامین باعث ایجاد استروس در بیشتر سگهای تحت درمان می گردند. معهذا در خیلی از کشورها این دارو ها به آسانی قابل دسترس نیستند (۲۸). همچنین نکته دیگر طولانی بودن مدت درمان حتی تا بیش از ۳۰ روز و نیز مهم بودن مرحله درمان (اوایل، اواسط و یا اواخر) آنستروس می باشد (۲۴،۲۱).

اثر مرحله آنستروس در پاسخ به کابرگولین نشان دهنده این مطلب می باشد که در طول مرحله آنستروس تغییرات مهم و پیشرونده ای در عملکرد هیپوتالاموس، هیپوفیز و گنادها در پاسخ به درمان با آگونیستهای دوپامین ایجاد می شوند و نیز حساسیت هیپوفیز نسبت به ترشح GnRH در طی آنستروس افزایش می یابد (۱۵). به نظر می رسد تحقیقات کامل و جامعی به خصوص از لحاظ تعداد دام مورد آزمایش بایستی در خصوص استفاده از آگونیستهای دوپامین نظیر کابرگولین در ارتباط با ایجاد استروس باروردر سگ های ماده آنستروس انجام گیرد.. به طور کلی نتایج حاصل تحقیق حاضر نشان داد که استروس نرمال و باروری در مراحل مختلف دوره ی آنستروس سگ های ماده نژاد تریر با استفاده از ترکیب تجاری و قابل دسترس کابرگولین که برای مصارف پزشکی زنان به کار برده می شود بدست می آید و تزریق هورمون HCG در روزهای اول و سوم مرحله‌ی استروس هیچ گونه تاثیر قابل توجهی بر روی میزان آبستنی دام های تحت درمان ندارد.

References

1- Ajitkumar,G., Praseeda, R. (2010) Induction of fertile oestrus in dogs using cabergoline Online Veterinary iournal, 5 (1) 56

2- Ajitkumar,G., Sreekumaran, T., Praseeda, R., Mercy,K.A., Ghosh, K.N. (2010) Comparative efficacy of bromocriptine, cabergoline and thyroxine in inducing oestrus in bitches,Vet Res Commun 34(1) 65-69

3- Arnold, S., Arnold, P., Concannon, P.W., Weilenmann, R., Hubler, M., Casal, M., Doheli, M., Fairburn, A., Eggenberger, E., Rusch, P. (1989). Effect of duration of PMSG treatment on induction of estrus, pregnancy rates and the Complication of hyper – oestrogenism in dogs, J. reprod. Fertile. Suppl., 39:115-122

4- Arthur, G.H., Noakes, D.E., Pearson, H., Parkinson. T. (1996) Veterinary Reproduction and Obestertrics, seventh Edition. W.B Saunders. C.L., 30-35

5- Bouchard, G.F., Gross, S., Ganjam, V.K., Younquist, R.S., Concannon, P.W. (1993) Oestrus induction in the bitch with the synthetic Oestrogen , J.Reprod. Fertile. Suppl., 47:515-516

6- Cain, J.L., Davidson, A.P., Cain, G.R., Stabenfeldt, G.H., Feldman, E.C., and lasley, B.L., (1990) Induction of ovulation in bitches using subcutaneous injection of GnRH analog, J. vet. Intern. Med., 4(2)124

7- Cancannon, P.W. (1992) Methods for rapid induction of fertile estrus in dogs, In Kirk, R.W, Bonagura, J.D.(ed): Current Veterinary Therapy XI. WB Saunders, Philadelpia, 960

8- Cirit, U., Bacinoglu, S., Cangul, T., Horoz Kay,T., Muzaffer, H., Aka, K. (2007) The effects of a low dose of cabergoline on induction of estrus and pregnancy rates in anestrous bitches, Animal Reproduction Science, 101:134–144.

www.SID.ir

9- Concannon, P.W.,Veastegen, J. (1997) Oestrus induction in dogs: Use of gonadotrophins, GnRH therapies and dopamine agonists, Proc. Ann. Meet. Soc. Theriogenology Montreal, 245-247

10- Cowell. R.L., Tyler, R.D, Meinkoth, J.H. (1999) Diagnostic Cytology and Hematology of the dog and cat, Second Edition, Mosby Inc., 240-248

11- De Coster, R. (1983). A homologous radioimmunoassay for canine prolactin-plasma levels during the reproductive cycle, Acta. Endocrinol., 103:477

12- Di Salle, E., Giudici, D.,Ovnati, G.,Carfagna, N., Caccia, C., Moretti, A., Pegrassi, L., Rossi, A.(1984) Prolactin lowering and central dopaminergic activities of the new caberergoline derivative FCE 21336 in vivo and in vitro in the rat, Proc. Symp. Euro. Neuroendo. Assn.,122

13- Feldman, E.C., Nelson, R.W,(1998) Canine and Feline Endocrinology and Reproduction, W.B. Sunders-philadelphia, 525-546

14- Gobello, C., Scaglia, H., CoIlombani, M., De la Sota, L., Goya, R.G. (2000) characterization of prolactin molecular variants in pseudopregnant bitches, In: Proceedings of the 14th International congress on animal Reproduction, Stoch Kolm, Sweden, 177

15- Hoffmann, B., Riesenbeck, A., Klein, R. (1996) Reproductive Endocrinology of bitches, Animal. Rep. Sci., 42:275-288

16- Jochle, W., Arbeiter, k., Post, k., Balladio, R., D'VER, A.S. (1989) J. Reprod. Fertil. Suppl., 39:199-207

17- 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, J. Reprod. Fertil. Suppl., 47:363– 370

18- Linde, C., Karlsson, I. (1984) The correlation between the cytology of the vaginal smear and the time of ovulation in the bitch, J. Small Anim. Pract., 25:77

19- Muller, E.E.,Nistice, G.(1998) Neurotrasmitter regulation of the anterior pituitary, In: Muller EG(ed),Brain messengers and the pituitary,Academic Press, San Diego, 488-513

20- Okkens, M., Bevers, M., Dieleman, S.J.,Willemse, A.H. (1985) Shortening of the interoestrous interval and the lifespan of the corpus luteum of the cyclic dog by bromocriptine, Treatment Vet. Q., 7:173-6

21- Okkens, A.C., Kooistra,H.S., Dieleman, S.J.,Bevers, M.M. (1997)Dopamine agonistic effects as apposed to prolactin concentrations in plasma as the influencing factor on the duration of anestrus in bitches. J. Reprod. Fertil. 51(Supp1.):55-58

22- Olson, P.N. (1989) Exfoliative cytology of the canine reproductive tract, in: Proceeding of the society for Theriogenology, 259

23- Olson, P,N., Bowen, R.A., Behrendt, M., Olson, J.D. (1982) Concentrations of the reproductive hormones in canine serum throughout late anestrus, proestrus and estrus, Biol. Reprod. 27:1196

24- Onclin, K., Silva, L.D.M, Donnay, I., Verstegen, J.(1993) Luteotraphic action of prolactin in dogs and the effects of a dopamine agonist-cabergoline, J. Repord. Fertile., 47 (suppl): 403-409

25- Persiani, S., Sassolas, G., Piscitelli, G., Bizollon, C.A., Poggesi, I., Pianezzola, E., Edwards, D.M., Strolin-Benedetti, M. (1994) Pharmacodynamics and relative bioavailability of cabergoline tablets Vs. solution in healthy volunteers, J.Pharm. Sci. 83 (10)1421–1424

26- Phillips, T.C., Larsen, R.E., Hernandez, J., Strachen, L., Samuelson, D., Shille, V.M. , Archbald, L.F.(2003) Selective control of oestrous cycle of the dog through the suppression of oestrus and reduction of the length of anoestrus, Theriogenology 59: 1441-1448

Archive of SID

www.SID.ir

27- Rains, C.P., Bryson, H.M., Fitton, A. (1995) Cabergoline: a review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of hyperprolactinemia and in hibition of lactation, Drugs, 49:255-280

28- Rota, A., Mollo, A., Marinelli, L., Gabai, G., Vincenti, L. (2003) Evaluation of cabergolin and buserelin efficacy for oestrus induction in the bitch, Reproduction in Domestic Animals., 38:440-443

29- Verstegen, J.P., Onclin, K., Silva, L.D.M., Concannon, P.W. (1999) Effect of stage of anoestrus on the induction of estrus by the dopamine agonist cabergoline in dogs, Theriogenology, 51: 597-611

Archive of SID

www.SID.ir