

**UNIWERSYTET PRZYRODNICZY we WROCŁAWIU
WYDZIAŁ MEDYCyny WETERYNARYJNEJ
KATEDRA ROZRODU
Z KLINIKĄ ZWIERZĄT GOSPODARSKICH**

Lek. wet. Karolina Błasiak

**OCENA SKUTECZNOŚCI OCTANU OZATERONU W
LECZENIU ŁAGODNEGO ROZPLEMU GRUCZOŁU
KROKOWEGO U PSÓW.**

**Promotor:
Prof. dr hab. Andrzej Dubiel**

Rozprawa doktorska

Wrocław, 2010

Pracę dedykuję

Mojej ukochanej Świętej Pamięci Mamie

SPIS TREŚCI

I Wstęp	4
II Cel pracy.....	21
III Materiał i metody.....	22
1. Zwierzęta doświadczalne i ich warunki środowiskowe.....	23
2. Schemat doświadczenia i grupy doświadczalne.....	24
3. Stosowane metody badawcze.....	26
3.1. Badania kliniczne, uwzględniające badanie rektalne.....	26
3.2. Badanie ultrasonograficzne narządu moczowo-płciowego.....	26
3.3. Badanie nasienia.....	27
3.4. Badanie krwi.....	28
3.4.1. Analiza hematologiczna krwi.....	28
3.4.2. Analiza biochemiczna surowicy krwi.....	29
3.4.3. Analiza endokrynologiczna surowicy krwi.....	29
4. Ocena stosowanych metod i diagnozowanie łagodnego przerostu gruczołu krokowego.....	31
5. Obliczenia statystyczne.....	32
IV Wyniki.....	33
Wyniki badania klinicznego.....	33
Wyniki badania ultrasonograficznego.....	35
Wyniki badania nasienia.....	44
Analiza hematologiczna krwi.....	54
Analiza biochemiczna krwi.....	68
Analiza endokrynologiczna krwi.....	75
Wpływ terapii na zachowanie zwierząt.....	77
V Omówienie wyników i dyskusja.....	78
VI Wnioski.....	92
VII Streszczenie.....	93
VIII Piśmiennictwo.....	96
IX Podziękowania.....	109
X Ryciny.....	110

I WSTĘP

Kierunki współczesnej hodowli psów stwarzają wymóg wykorzystywania w praktyce nowoczesnych metod diagnostyki i terapii zaburzeń narządu rozrodczego. Choroby gruczołu krokowego (stercza) są jednymi z częściej występujących chorób u psów samców (39, 45, 72, 84, 134). Z badań wynika, że u 80% psów w wieku powyżej 5 lat obserwuje się powiększenie stercza, będące rezultatem procesów rozrostowych i przerostowych (15, 45, 65, 66, 108, 110, 123). Podobieństwo budowy oraz występujących zaburzeń prostaty u człowieka i psów spowodowały duże zainteresowanie i szczególnie intensywne badania nad chorobami gruczołu krokowego tych zwierząt. Łagodny rozplam gruczołu krokowego psów jest obecnie zwierzęcym modelem odpowiadającym jednostce chorobowej występującej u człowieka (27, 56, 98, 99, 104, 127, 130, 143). Zasadniczą różnicą pomiędzy dwoma gatunkami jest to, że u człowieka dochodzi do rozrostu głównie okołocewkowego zrębu prostaty (20, 27, 56, 110), natomiast u psów obserwuje się rozrost całego gruczołu (27, 56, 110).

Psy, w porównaniu z samcami zwierząt gospodarskich, wykazują wiele odmienności w budowie narządów rozrodczych. Psowate nie mają dodatkowych gruczołów płciowych pęcherzykowych ani opuszkowo-cewkowych. Posiadają niewielką, gruczołową część nasieniowodów (bańki nasieniowodów), a jedynym dodatkowym gruczołem płciowym jest gruczoł krokowy (30, 35, 40, 68, 70, 92, 111, 123). Główną jego funkcją jest produkcja wydzieliny tworzącej plazmę nasienia (35, 87, 92, 116, 137), która umożliwia transport plemników w trakcie ejakulacji i pasaż frakcji zasadniczej nasienia przez szyjkę do światła macicy (35, 81). Wydzielina gruczołu, ze względu na kwaśny odczyn pH, spełnia również rolę bakteriobójczą, zapobiegając zakażeniom wstępującym z pęcherza moczowego (35, 40, 136, 137).

Stercz składa się z dwóch, symetrycznych płatów, połączonych ze sobą cieśnią (30, 40). Od strony dogrzebietowej ma wyraźną przegrodę oddzielającą od siebie obydwie płaty (40, 42, 68). Po stronie dobrzuszej przegroda ta jest słabo wyrażona (30, 44). Gruczoł krokowy otacza początkowy odcinek cewki moczowej, do której uchodzą przewody wyprowadzające gruczołu (30, 35, 40, 66, 72, 77, 111) w liczbie od 30 do 50 (42). Stercz jest gruczołem pęcherzykowo-cewkowym

rozgałęzionym, o budowie płacikowej (17, 27, 75, 76, 109). Otoczony jest torebką łącznotkankową, od której odchodzą przegrody biegnące promieniście do światła cewki moczowej (17, 27, 76). Przegrody te zawierają liczne komórki mięśniowe gładkie (17, 27, 75), które dzielą gruczoł na nieregularne płaciki (17, 27). Miąższ gruczołu składa się z rozgałęzionych odcinków wydzielniczych, których ściana zbudowana jest z nabłonka jednowarstwowego płaskiego, spoczywającego na błonie podstawnej (75, 76). Komórki wyścielające wszystkie odcinki przewodów są walcowate lub sześciennie, z podstawnie usytuowanym okrągłym lub owalnym jądrem (17, 109). Tkanka łączna luźna, znajdująca się między odcinkami wydzielniczymi, zawiera komórki mięśniowe gładkie (17, 27, 76), których skurcz ułatwia przejście wydzieliny do przewodów wyprowadzających, a następnie do światła cewki moczowej (75, 76). U młodych psów przeważa część zrębowa, natomiast u starszych część gruczołowa (8, 30).

Gruczoł krokowy jest narządem leżącym pozaotrzewnowo, a jedynie dogłowowo-dogrzbietowy odcinek pokryty jest otrzewną (30, 44). Jest narządem położonym grzbietowo na szyjce pęcherza moczowego i miednicznej części kanału moczowo-płciowego. Dogłowowo graniczy z pęcherzem moczowym, dogrzbietowo z prostnicą, dobrzusznie ze spojeniem łonowym, natomiast bocznie ze ścianą jamy brzusznej (123). Położenie topograficzne stercza zależy od wieku zwierzęcia i stopnia wypełnienia pęcherza moczowego. U młodych samców stercz znajduje się w jamie miednicowej, a u starszych przy jego powiększeniu i znacznym wypełnieniu pęcherza dochodzi do ektopii w kierunku tylnej części jamy brzusznej (30, 35, 36, 40, 42, 45, 68, 111, 123, 136).

Morfologiczny rozwój gruczołu krokowego można podzielić na 3 etapy: prawidłowy wzrost gruczołu krokowego u młodych, dojrzałych psów, hiperplastyczny wzrost w wieku średnim i starczą inwolucję (40, 42, 109, 136, 137). Pierwszy etap rozpoczyna się w życiu płodowym zwierzęcia i kończy w wieku od 2 do 3 lat, po czym następuje drugi etap trwający do około 12 - 15 roku życia (40, 42, 136, 137). Trzeci etap obejmuje inwolucję gruczołu u psów w podeszłym wieku, u których dochodzi do powolnego zmniejszenia wydzielania androgenów (40, 109, 136, 137). Najintensywniejszy rozwój morfologiczny stercza przebiega między 4 a 16 miesiącem życia i związany jest ze wzrostem stężenia testosteronu w krwiobiegu (30). Fizjologicznie gruczoł krokowy powiększa się do około 6 roku życia, przy czym jego maksymalna funkcja wydzielnicza przypada na 4 rok życia i od tego

momentu, równocześnie ze spadkiem stężenia androgenów, powoli się obniża, a wraz z nią zmniejsza się objętość nasienia (6, 14, 17, 30, 40, 66, 109, 124, 143).

Wymiary stercza związane są z wielkością, rasą i wiekiem zwierzęcia (5, 14, 30, 40, 109, 118). Z wiekiem dochodzi do powiększenia gruczołu krokowego (35, 109, 118, 136, 143). Proporcjonalnie rozbudowa tego narządu jest większa u psów małych i średnich (4). U niektórych ras psów, np. u terierów szkockich, gruczoł osiąga dużo większe rozmiary niż u psów innych ras o podobnej masie ciała (12, 42, 43, 109). Uśredniono rozmiary stercza u dorosłego psa, ważącego 30 kg do 1, 7 cm długości i 2, 5 cm szerokości (5, 12, 36, 65, 68), jednak mało jest doniesień dotyczących rozmiarów prawidłowego stercza u psów, ponadto opierają się one na małych grupach zwierząt. U psów do 5 roku życia ciężar gruczołu wynosi 0,4 g na 1 kg masy ciała, u starszych zaś wynosi 0,7 g i więcej na 1 kg masy ciała. (7).

Zaopatrzenie tętnicze pochodzi z tętnicy sterczowej, która jest trzewną gałęzią tętnicy biodrowej wewnętrznej (*a. iliaca interna*) (68). Odgałęzienia tętnicze wchodzi do gruczołu na jego grzbietowej lub boczno-grzbietowej powierzchni. Krew odprowadzana jest przez liczne naczynia żyłne, znajdujące się w pobliżu naczyń tętniczych, do żyły biodrowej wewnętrznej (*v. iliaca interna*). Naczynia chłonne uchodzą do biodrowych węzłów chłonnych (30, 123). Unerwienie somatyczne pochodzi z pierwszych 3 nerwów krzyżowych i jest rozprowadzane za pośrednictwem nerwu sromowego (30, 45, 68). Unerwienie autonomiczne pochodzi z trzyczęściowego splotu miednicznego (8), w którym przeplatają się włókna współczulne (nerw podbrzusny – *nervus hypogastricus*) i przywspółczulne (nerwy miedniczne – *nervi pelvini*) (9, 30, 123). Stymulacja sympatykomimetyczna receptorów alfa-adrenergicznych, w wyniku pobudzenia n. podbrzusznego to główny mechanizm nerwowej kontroli wydzielania płynu prostaty podczas ejakulacji (68).

Hormonalna regulacja funkcji gruczołu krokowego.

Stercz jest gruczołem hormonozależnym, głównie androgenozależnym (45, 46, 68, 104, 105, 134). Podstawową rolę w regulacji jego rozwoju i funkcji odgrywa dihydrotestosteron (DHT), czynny biologicznie metabolit testosteronu. DHT powstaje w komórkach nabłonka gruczołu, w obecności enzymu 5-alfa reduktazy (6, 7, 8, 10, 14, 30, 40, 66, 68, 123, 126). DHT w porównaniu z testosteronem ma kilkukrotnie wyższe powinowactwo do receptorów androgenowych (54, 68, 127), oraz pięciokrotnie dłuższy okres połowicznego rozpadu (54). Odpowiada on za

wytworzenie drugorzędowych cech płciowych związanych z gruczołem krokowym (np. powiększenie jego rozmiarów, proliferację komórek gruczołowych) (35, 111). Hormonalna regulacja funkcji gruczołu krokowego związana jest z osią podwzgórze – przysadka – jądra – gruczoł krokowy (40, 57, 85). W podwzgórzu na zasadzie pulsacyjnych wyrzutów wytwarzany jest hormon GnRH, który również pulsacyjnie pobudza wydzielanie hormonów gonadotropowych – folikulotropiny (FSH) i hormonu luteinizującego (LH) (40, 57, 85, 90, 126).

LH pobudza komórki śródmiażdżowe jąder (komórki Leydiga) do wydzielania androgenów, głównie testosteronu (40, 57, 85). Część testosteronu dostaje się do krążenia obwodowego, zaś we krwi występuje głównie w postaci związanej z białkami osocza (35). Frakcja wolna testosteronu (około 2% całkowitej ilości testosteronu i DHT) w wyniku dyfuzji przedostaje się do komórek gruczołu krokowego i jest metabolizowana. Powyżej 90% testosteronu podlega działaniu enzymu 5-alfa reduktazy, w wyniku czego powstaje DHT. DHT jest wiązany przez receptory androgenowe, znajdujące się w cytoplazmie i następnie transportowany do jądra komórkowego (96). W jądrze kompleks DHT – receptor wiąże się ze swoistym receptorem jądrowym, aktywując hormonozależne geny (96, 127). Prowadzi to do wzrostu proliferacji i wzrostu komórek oraz wzrostu czynności wydzielniczej gruczołu. Podstawowe stężenie testosteronu we krwi ma zazwyczaj wartość 0,5 - 1,5 ng/ml i osiąga wartość szczytową od 3,5 - 6,0 ng/ml (40, 57). Poziom testosteronu zależy między innymi od pory roku (40, 57, 91).

FSH stymuluje sustentocyty kanalików nasiennych (komórki Sertoliego) do przekształcania testosteronu w estradiol (35, 40, 85). Część estradiolu zostaje związana z białkami osocza, tymczasem wolne estrogeny wiążą się ze specyficznymi receptorami komórek nabłonkowych i komórek zrębu stercza. Stężenie estrogenów we krwi obwodowej u samca jest niski i nie przekracza wartości 15 pg/ml (40).

Nasienie.

W ejakulacie można wyróżnić 3 frakcje (30, 35, 75, 90). Pierwszą frakcję charakteryzuje mała objętość – od 0,1 do 2,0 ml. Jest to klarowna, wodnista wydzielina o pH 6,3 – 7,0 i przeważnie nie zawiera plemników lub tylko ich śladowe ilości (30, 40, 44, 77). Pierwsza frakcja służy oczyszczeniu cewki moczowej. Objętość drugiej frakcji (zasadniczej) wynosi 0,1 do 3,0 ml (30). Frakcja ta jest gęsta, szarobiała, o pH 6,1 i zawiera dużą ilość plemników (11). Trzecia frakcja jest

wydzielina głównie gruczołu krokowego. Wyróżnia się dużą objętością – od 3 do 20 ml. Jest przejrzysta, ma pH od 6,3 do 6,7 (średnio 6,5) i zawiera niewielką liczbę plemników (11, 40, 68). Objętość całego ejakulatu zależy od wielkości psa i częstości pobierania nasienia (67, 68, 90). U małych psów o masie ciała do 20 kg wynosi od 1 do 22,5 ml (średnio 5,4 ml), a powyżej 20 kg masy ciała od 2 do 61 ml i więcej (średnio 12,8 ml) (30).

Prawidłowa koncentracja plemników w pełnym ejakulacie powinna wynosić co najmniej 250 - 300 milionów w 1 ml (44, 67, 77), a odsetek plemników o prawidłowym ruchu (progresywnym) oraz odsetek plemników o prawidłowej budowie morfologicznej powinien wynosić minimum 70% (40, 44, 62, 67, 68, 77, 90). Odsetek plemników z wadą główną nie może przekraczać 10%, a z wadą podrzędną 20% (40, 44, 77).

Plazma nasienia stanowi głównie wydzielina gruczołu krokowego (od 90 do 95%) oraz wydzielina dróg wyprowadzających narządu płciowego (17, 27, 57, 136, 137). W skład plazmy wchodzi liczne składniki nieorganiczne oraz związki organiczne: fruktoza, sorbitol, glicerofosfocholina, kwas cytrynowy, inozytol, ergotioneina, kwas askorbinowy, witaminy, hormony, białka, aminokwasy, makro- i mikroelementy oraz wiele innych (16, 30, 123). Plemniki przed połączeniem się z plazmą czerpią składniki niezbędne do swoich przemian energetycznych z zapasów własnych fosfolipidów. W plazmie źródłem energii dla plemników stają się: fruktoza, glicerofosfocholina oraz sorbitol (30). Dzięki wysokiej wartości pH osocza plemniki nabywają zdolności do ruchu, a dzięki substancjom otaczającym akrosom uzyskują dodatkowe zabezpieczenie akrosomu (30). Wydzielina gruczołu krokowego jest nieustannie produkowana (3, 67, 81, 116) i przedostaje się drogą wstępującą do pęcherza moczowego lub drogą zstępującą wydostaje się przez ujście cewki moczowej na zewnątrz (3, 68, 116) w objętości do kilku mililitrów, w zależności od wielkości gruczołu (67).

Zaburzenia dotyczące gruczołu krokowego:

Powszechnie występującymi chorobami stercza są:

- łagodny rozrost (przerost)
- zapalenia
- torbiele

- ropnie
- metaplasja płaskonabłonkowa
- nowotwory.

Łagodny rozrost (przerost) gruczołu krokowego.

Najczęściej spotykanym zaburzeniem gruczołu krokowego jest jego łagodny rozrost i przerost (92, 109, 127, 129), który stwierdza się u 80% psów powyżej piątego roku życia (15, 66, 92, 116, 123). Natomiast u starszych psów (powyżej 10 roku życia) choroba ta dotyczy do 100% samców (15, 40, 42, 136, 137). Łagodny rozrost i przerost stercza może niekiedy występować u młodszych psów w wieku poniżej 2 lat (17, 27). Objętość gruczołu krokowego powiększa się od 2 do 6,5 razy (66, 79, 92). Łagodny rozrost i przerost stercza polega na nadmiernym rozroście elementów nabłonka gruczołowego oraz w mniejszym stopniu zrębu łącznotkankowego (27, 92, 109, 116, 121). W piśmiennictwie stosowane są terminy: rozrost i przerost gruczołu krokowego. Równocześnie dochodzi do dwóch procesów: namnożenia komórek (hiperplazji) jak i powiększenia komórek (hipertrofii), jednak zwiększenie liczby komórek jest bardziej wyraźne (3, 17, 27, 41, 92, 98, 99, 116, 123). Często łagodnemu rozrostowi (przerostowi) stercza towarzyszą zmiany torbielowate w mięszu gruczołu (7, 39, 106).

Patogeneza łagodnego rozrostu (przerostu) gruczołu krokowego nie została dokładnie poznana (27, 41, 60, 88, 104, 121, 127, 136). Wiadomo, że głównym mediatorem rozrostu i przerostu zarówno części zrębowej, jak i części gruczołowej jest dihydrotestosteron (DHT) (3, 6, 41, 64, 92, 116, 123, 136). Rozrost i przerost gruczołu związany jest również z zaburzeniem równowagi pomiędzy androgenami i estrogenami (6, 32, 40, 41, 47, 60, 68, 87, 116, 123, 127, 130, 131, 136, 140), gdy dochodzi do zmniejszenia wydzielania testosteronu i zmiany równowagi hormonów płciowych na korzyść estrogenów (3, 84). Wyższe stężenia estrogenów powodują wzrost liczby jądrowych receptorów dla DHT, co prowadzi do zwiększenia wrażliwości tkanek gruczołu na DHT (3, 66, 97, 123, 131, 140, 142). Metabolity estradiolu, ze względu na indukcję reakcji wolnorodnikowych, powodują uszkodzenie komórek nabłonkowych gruczołu (81, 82, 130, 131, 140).

Niektórzy autorzy sugerują, że inne androgeno-niezależne czynniki mogą wpływać na rozwój łagodnego rozrostu (przerostu) stercza (52, 53). Szczególną uwagę zwrócono na czynniki pochodzące z jąder i najądrzy (26, 52, 53, 69).

Doświadczalne podwiązanie różnych żył odprowadzających krew z jąder zmniejszało występowanie łagodnego przerostu (55).

Łagodny rozrost (przerost) stercza często nie wywołuje objawów klinicznych (15, 46, 67, 84, 111, 123, 136, 143). Przy znacznym jego powiększeniu mogą pojawiać się trudności w oddawaniu kału, zaburzenia ze strony narządu moczowego, rzadziej trudności w poruszaniu się (3, 111). W przeciwieństwie do mężczyzn rozbudowa gruczołu krokowego u psów następuje odśrodkowo, nie uciskając cewki moczowej (3, 111). Może natomiast dochodzić do ucisku prostaty, co powoduje zaparcia, bolesne parcia oraz oddawanie stolców uformowanych w kształcie wstążki (35, 47, 123, 143, 144). Innymi często spotykanymi objawami są kropelkowe wycieki krwi, ropy lub wydzieliny gruczołu krokowego z cewki moczowej oraz obecność krwi w nasieniu (15, 33, 66, 68, 111, 123, 131). Pomimo często pojawiającej się hematospermii (8, 68, 113, 115) i zmniejszonej objętości ejakulatu (17) łagodny przerost stercza nie wpływa na koncentrację plemników, ani na zdolności reprodukcyjne psów (17, 47, 58, 68). Jednak często występująca hematospermia ogranicza możliwości wykorzystania nasienia w technikach biotechnologicznych. Dodatek krwi powoduje znacznego stopnia uszkodzenie plemników w trakcie mrożenia nasienia, tymczasem nie wpływa na właściwości nasienia świeżego (33, 68, 115).

Większość przypadków rozrostu (przerostu) stercza jest bezobjawowa, jednak choroba ta nie powinna być lekceważona, ponieważ wraz z wiekiem może przyczynić się do zaburzenia stanu zdrowia zwierząt (41). Nieleczony rozrost (przerost) gruczołu krokowego może być przyczyną zwiększonej podatności na zakażenia prowadzące do stanów zapalnych (88, 116) i obniżenia płodności (41, 116). Zwiększa również predyspozycje do tworzenia się przepukliny przepony miednicowej, ze względu na wydzielanie przez nabłonek przerośniętego gruczołu krokowego i okołgruczołowych tkanek zwiększonej ilości relaksyny, która powoduje zwiótnienie okolicznych tkanek miękkich (102, 103).

Zapalenia gruczołu krokowego.

Wyróżnić można następujące postacie zapalenia: ostre i przewlekłe (ze względu na przebieg) oraz zapalenie bakteryjne i niebakteryjne (ze względu na etiologię). Zapalenie idiopatyczne występuje bardzo rzadko. Znacznie częściej spotyka się zapalenie bakteryjne. Zakażenie następuje drogą wstępującą z narządu

moczowego, rzadziej drogą hematogeną z jąder, najądrzy lub jamy otrzewnowej (68, 70, 110). Bakteriami powodującymi zapalenie stercza są przede wszystkim *E. Coli*, bakterie z rodzaju *Proteus*, *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Mycoplasma* i *Ureaplasma*, które stanowią florę saprofityczną prącia, napletka i cewki moczowej (66, 68, 92, 110, 111, 123). Wyjątek stanowi *Brucella Canis*. Zakażenia grzybicze (*Blastomyces dermatitidis*, *Cryptococcus neoformans* lub *Coccidioides immitis*) występują sporadycznie (66, 92, 110, 123).

Ostra postać bakteryjna występuje rzadziej niż przewlekła, powoduje dużą bolesność w czasie badania palpacyjnego, wypływy z napletka, sztywny chód oraz objawy ogólnoustrojowe: gorączkę, osłabienie, brak apetytu, wymioty (68, 111, 116, 123). W postaci przewlekłej brak bolesności gruczołu (66, 68, 123). Przewlekłe zapalenie może nie dawać objawów klinicznych, tymczasem można zaobserwować powtarzające się infekcje dróg moczowych (68, 111, 123). Do czynników predysponujących należą: upośledzenie odporności, zakażenia dróg moczowych, choroby cewki moczowej, łagodny przerost gruczołu, nowotwory gruczołu, hiperestrogenizm (68, 111).

Torbiele.

Torbiele gruczołu krokowego można podzielić na wewnątrzgruczołowe i zewnątrzgruczołowe (okołosterczowe) (35, 44, 47, 66, 68, 138, 139). Są tworami jamistymi wypełnionymi płynem (od przejrzystego do mętnego) (47, 66, 68, 138, 139). Torbiele w miększu gruczołu zazwyczaj powstają na podłożu łagodnego rozrostu lub metaplazji płaskonabłonkowej w wyniku zatkania przewodów wyprowadzających (68, 111, 123, 136, 144). Torbiele okołosterczowe rozwijają się z zawiązków zarodkowych (pozostałości po przewodach przyśródnerczowych, Müllera), znajdujących się wokół gruczołu (35, 66, 68, 111, 123). Objawy kliniczne występują rzadko. Obecność dużych torbieli gruczołu krokowego zwiększa predyspozycje do tworzenia się przepukliny przepony miednicowej (1, 144).

Ropnie.

Ropnie stercza powstają w następstwie przewlekłego zapalenia bakteryjnego lub zakażenia torbieli (45). Ropnie te występują dość rzadko. Często wywołują chorobę ogólnoustrojową (111, 123). Obecność ropnia może prowadzić do powikłań w postaci zapalenia otrzewnej, posocznicy i wstrząsu (92, 111).

Metaplazja płaskonabłonkowa.

W patogenezie metaplazji płaskonabłonkowej (rogowaciejącej) biorą udział wysokie stężenia estrogenów, które zaburzają działanie immunologicznych mechanizmów obronnych gruczołu i mają toksyczny wpływ na nabłonek gruczołowy, nabłonek przewodów wyprowadzających gruczołu oraz nabłonek sterczowej części cewki moczowej (131). Metaplazja płaskonabłonkowa polega na radykalnym przeobrażeniu się sześciennego czy walcowatego jednowarstwowego nabłonka gruczołowego w nabłonek wielowarstwowy płaski (35, 74). Zachodzące zmiany w nabłonku prowadzą do rogowacenia i nadmiernego złuszczenia się komórek, w wyniku czego dochodzi do zatkania drobnych przewodów wyprowadzających i zastoju wydzieliny stercza (131). Sprzyja to rozwojowi zakażeń bakteryjnych i tworzeniu torbieli oraz ropni (6, 35, 68). Przyczyną hiperestrogenizmu jest stosowanie terapii estrogenowej, obecność aktywnego hormonalnie nowotworu jądra (głównie nowotworu z komórek Sertoliego) (47, 68, 110, 137, 144) oraz zaburzenia funkcji nadnerczy (131).

Nowotwory.

Nowotwory gruczołu krokowego najczęściej występują u psów starszych, przeciętnie w wieku 10 lat (2, 59). Najpowszechniejszymi nowotworami stercza są: gruczolakorak (*adenocarcinoma*), rak z nabłonka przejściowego (*transitional cell carcinoma*) oraz nowotwory o charakterze mieszanym (13, 23, 80, 128). Sporadycznie spotyka się: mięśniakomięsak gładki (*leiomyosarcoma*), naczyńniakomięsak krwionośny (*hemangiosarcoma*), włókniakomięsak (*fibrosarcoma*) lub chłoniakomięsak (*lymphosarcoma*) (81). Bardzo szybko dochodzi do przerzutów przede wszystkim do płuc, kręgów lędźwiowych, kości i węzłów chłonnych (23, 31, 35, 59, 68, 80, 87, 136, 137, 144).

Diagnostyka łagodnego rozrostu (przerostu) gruczołu krokowego.

Podstawowymi metodami w rozpoznawaniu wyżej wymienionej jednostki chorobowej są:

- badanie kliniczne, uwzględniające badanie rektalne
- badania laboratoryjne wydzieliny gruczołu krokowego, moczu i krwi

- punkcja diagnostyczna (aspiracyjna biopsja cienkoigłowa)
- badanie radiologiczne
- badanie ultrasonograficzne
- biopsja gruczołu.

W badaniu klinicznym ważny jest wywiad i zebranie szczegółowych informacji o występujących objawach klinicznych (zwłaszcza dotyczących oddawania moczu i kału) oraz wcześniej przebytych chorobach. Podstawowym elementem badania jest badanie rektalne z jednoczesnym uciśnięciem grzbietowo-ogonowej części tyłobrzusza i przesunięciem gruczołu w kierunku jamy miednicy (45, 68, 92, 110, 111, 123). Oceniana jest wielkość, symetryczność, kształt, konsystencja, przesuwalność, temperatura oraz bolesność stercza (45, 47, 68, 78). Hipertroficzny stercz jest powiększony, ale symetryczny, o gładkiej lub guzkowatej powierzchni, przesuwalny i niebolesny (47, 110, 111, 116).

Badanie krwi i aktywności enzymów jest pożyteczne w przypadkach występowania objawów ogólnych wywołanych chorobami gruczołu krokowego (44), natomiast przy jego łagodnym rozroście nie znajdują praktycznego zastosowania, ponieważ nie odbiegają od normy (47, 68, 92).

W medycynie człowieka w diagnostyce chorób prostaty podstawowym badaniem jest określenie poziomu markerów PSA (swoistego antygeny gruczołu krokowego) i AcP (izoenzymu sterczowego fosfatazy kwasnej) w surowicy krwi (13, 46, 47, 68, 135). W medycynie weterynaryjnej wyżej wymienione markery nie znalazły zastosowania (13, 45, 46, 47, 68). W ostatnich latach prowadzone były badania nad oznaczaniem poziomu biologicznego markera CPSE (swoistej esterazy argininowej produkowanej przez komórki nabłonka stercza) i wykazano, że CPSE jest najważniejszym markerem gruczołu krokowego u psów (13, 21, 29, 46, 47, 88, 125). Różne izoformy esterazy argininowej stanowią więcej niż 50% białka całkowitego w osoczu nasienia (21). CPSE osiąga najwyższe poziomy przy łagodnym przeroście gruczołu krokowego (13, 21, 46, 47).

Wykonywane jest również ogólne badanie moczu i nasienia, podczas którego można stwierdzić obecność krwi w moczu bez leukocyturii czy bakteriurii oraz obecność krwi w nasieniu (44, 47, 68, 92).

Próbki do analizy cytologicznej wydzieliny gruczołu uzyskuje się przez pobranie nasienia, masaż stercza lub aspiracyjną biopsję cienkoigłową (47, 74, 111). W łagodnym przerzucie stercza obraz mikroskopowy jest mało swoisty (45, 74).

Rentgenowskie zdjęcie jamy brzusznej, zwłaszcza w projekcji bocznej, pozwala na ustalenie położenia i rozmiarów gruczołu, jednak nie jest przydatne w szczegółowej ocenie jego budowy (4, 8, 10, 111, 123). Powiększony stercz powoduje zaburzenia w topografii narządów wewnętrznych: doczaszkowe i dobrzuszne przemieszczenie pęcherza moczowego oraz dogrzbietowe przemieszczenie prostaty (3, 6, 41, 47, 68, 84, 111, 112, 117). Poza przeglądowym zdjęciem jamy brzusznej wykonywana jest także uretrografia wsteczna, która polega na uwidocznieniu sterczowej części cewki moczowej poprzez podanie do niej pozytywnego środka cieniującego (39, 66, 68, 111, 117, 123). W przypadku łagodnego przerostu gruczołu krokowego może dochodzić do zwężenia średnicy cewki (41, 45, 68, 87).

Dokładniejszą metodą zobrazowania gruczołu krokowego jest badanie ultrasonograficzne (5, 39, 68, 111, 112, 118), dzięki któremu możliwe jest dokładne określenie rozmiarów stercza, struktury mięszu oraz średnicy cewki moczowej (5, 28, 40, 45, 123). W przeciwieństwie do obrazu rentgenowskiego w obrazie ultrasonograficznym obecność płynu lub tkanki tłuszczowej w jamie brzusznej nie ogranicza wizualizacji narządów wewnętrznych (45, 110). Rutynowo wykonywane jest badanie przez powłoki brzuszne (5, 28). Badane zwierzę znajduje się w ułożeniu grzbietowym lub bocznym prawo-lewostronnym z mocnym odciążeniem kończyny lewej ku górze, natomiast u dużych psów w pozycji stojącej (106). Badanie przez powłoki brzuszne zapewnia stosunkowo łatwy dostęp do tylnej części jamy brzusznej, dzięki czemu możliwe jest zobrazowanie całego gruczołu krokowego, natomiast przy badaniu przez prostatę możliwe jest zobrazowanie wyłącznie tylnych obszarów gruczołu zlokalizowanych w miednicy (28). Podczas badania przez prostatę stosowane są głowice liniowe, o wydłużonym kształcie i o częstotliwości 7,5-10 MHz (106). Tymczasem podczas badania przez powłoki brzuszne używane są głowice mikrokonweksowe o częstotliwości 3-5-7,5 MHz. Ultrasonograficzną ocenę gruczołu krokowego ułatwia wypełniony pęcherz moczowy (35, 70).

Objętość gruczołu obliczana jest według wzoru:

$$V = [(L + W + D) / 2,6] + 1,8$$

gdzie V oznacza objętość, L długość, W szerokość, a D głębokość gruczołu (5, 72). Prawidłowy stercz ukazuje się jako dwupłatowa, jednorodna struktura o średnim lub drobnym utkaniu, leżąca w doogonowym sąsiedztwie szyjki pęcherza moczowego.

Przy łagodnym rozroście (przerości) powiększenie gruczołu może być symetryczne lub niesymetryczne, gładkie lub guzkowate, niekiedy zacierające granice gruczołu (35, 106). Echostruktura mięszu w większości przypadków charakteryzuje się wzmożoną echogenicznością (35, 39, 110). Łagodnemu przerostowi często towarzyszy obecność torbieli, które są bardzo dobrze widoczne jako hipoechogenne lub aechogenne obszary o różnej wielkości (3, 6, 39, 65, 70, 106, 112, 130), które nadają echostrukturze gruczołu wygląd niejednorodny.

Innymi metodami obrazowania stercza są tomografia i rezonans magnetyczny, jednak są to kosztowne procedury i nie są powszechnie dostępne (72). Biopsja gruczołu krokowego pozwala na uzyskanie wycinka tkanki oraz na ostateczne postawienie rozpoznania (3, 13, 65, 92, 101, 110). Zabieg wymaga znieczulenia ogólnego zwierzęcia uzupełnionego znieczuleniem miejscowym (35, 45, 123). Wykonywana jest biopsja chirurgiczna lub biopsja przezskórna za pomocą igły Tru-cut (45, 68, 123). Biopsja przezskórna jest łatwiejsza, gdy można ją przeprowadzić pod kontrolą ultrasonograficzną (35, 47, 111, 123). Przeciwwskazaniami do wykonania biopsji, podobnie jak w przypadku aspiracyjnej biopsji cienkoigłowej, są ropnie, bakteryjne zapalenia oraz nowotwory gruczołu (45, 123). Powikłaniem po biopsji mogą być krwawienia, przeniesienie zakażenia lub procesu nowotworowego poza obręb stercza (7, 45, 110, 123). Biopsja chirurgiczna wykonywana jest podczas laparotomii lub laparoskopii (45, 110, 123). Przy obecności torbieli konieczne jest wcześniejsze ich opróżnienie (45, 110). Metoda ta ma największą wartość diagnostyczną, ponieważ pozwala na wizualną ocenę narządu i pobranie wycinków z różnych miejsc gruczołu do badań histopatologicznych (45, 123).

W badaniu histopatologicznym można zaobserwować poszerzone płaciki gruczołu otoczone mięśniami gładkimi i tkanką łączną włóknistą, natomiast nie stwierdza się obecności neutrofilii i drobnoustrojów (92).

Leczenie łagodnego rozrostu (przerostu) gruczołu krokowego.

Celem w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego jest zmniejszenie jego wielkości oraz złagodzenie występujących objawów klinicznych (66). Przy znacznym powiększeniu stercza zaleca się kastrację chirurgiczną. Kastracja jest najskuteczniejszą metodą terapeutyczną (6, 113, 123, 136, 139). Wraz ze spadkiem stężenia testosteronu nabłonek gruczołu ulega atrofii i stercz zmniejsza swoją objętość. Już po godzinie od zabiegu testosteron spada do wartości kastracyjnej (40). Natomiast rozmiary gruczołu ulegają redukcji o 50% w przeciągu 3 tygodni i o 70% w przeciągu 9 tygodni od zabiegu (7, 10, 41, 68, 116). Kastracja jest niepożądana u psów reproduktorów. Zabieg budzi kontrowersje u niektórych właścicieli, a psy w starszym wieku są narażone na powikłania związane ze znieczuleniem ogólnym oraz powikłania pooperacyjne (obrzęk moszny, krwotok, infekcja). Ponadto z niektórych badań wynika, że kastracja może przyspieszyć proces nowotworowy gruczołu (10, 13, 68, 107, 128). Ryzyko nowotworu stercza u kastrowanych samców jest 4,34 razy większe niż u psów niekastrowanych (128).

Alternatywą dla zabiegu chirurgicznego jest kastracja farmakologiczna, a w przypadku potrzeby zachowania ciągłości potencjału reprodukcyjnego podanie leków blokujących aktywność 5- α -reduktazy, leków blokujących receptory androgenowe, progestagenów i innych (136).

W przeszłości w celu kastracji farmakologicznej stosowano syntetyczne analogi estradiolu (między innymi dietylstilbestrol), których działanie polegało na hamowaniu aktywności osi podwzgórze – przysadka - jądra, co prowadziło do zmniejszenia stężenia testosteronu we krwi i zmniejszenia gruczołu krokowego (6, 123). Ze względu na silne działanie toksyczne leki estrogenowe nie powinny być stosowane. Mogą one prowadzić między innymi do trombocytopenii, leukopenii, śmiertelnej niedokrwistości aplastycznej, przerostu zrębu gruczołu krokowego oraz jego metaplastji płaskonabłonkowej (6, 34, 35, 49, 66, 131).

W medycynie weterynaryjnej znalazły zastosowanie analogi GnRH powszechnie używane w medycynie człowieka, które redukują poziom testosteronu (41, 86, 123, 132). Drogą sprzężenia zwrotnego obniżają aktywność osi podwzgórzowo-przysadkowej (76, 86, 123, 132). Zsyntezowano ponad kilkaset analogów GnRH, między innymi: buserelinę, nafarelinę, deslorelinę i inne. Wymienione związki charakteryzują się krótkim okresem działania i wymagają

ciągłego podawania, dlatego występują głównie w postaci implantów podskórnych. Implant Gonazon® zawierający 18,5 mg azagly-nafareliny obniża stężenie testosteronu do wartości $< 0,1$ ng/ml po 29 dniach, spermatogeneza zostaje całkowicie zahamowana po 5 tygodniach od podania implantu i dochodzi do zmniejszenia stercza o około 50% wielkości (86). Preparat ten zarejestrowany jest dla suk (50, 51, 86). Po jego podaniu niepłodność utrzymuje się przez 20 tygodni (78). Implant zawierający 6,6 mg busereliny redukuje stężenie testosteronu do minimalnych wartości w ciągu 3 tygodni, a efekt antykoncepcji utrzymuje się przez około 33 tygodnie (114). W Polsce dla psów samców zarejestrowany jest implant podskórny zawierający 4,7 mg desloreiny, który zapewnia uwalnianie substancji czynnej przez co najmniej 6 miesięcy. Do 14 dni od podania implantu u większości psów poziom testosteronu obniża się do wartości 0 ng/ml i utrzymuje się na tym poziomie przez co najmniej 180 dni (132). Po 6 tygodniach gruczoł krokowy zmniejsza się o ponad 50% (116). Nie zaobserwowano żadnych skutków ubocznych (116, 132). Po okresie 6 miesięcy od leczenia stercz ponownie ulega przerostowi (48, 49, 92, 132). W innych krajach (Australii i Nowej Zelandii) dostępny jest implant zawierający 9,4 mg desloreiny, który zapewnia 12-to miesięczne uwalnianie substancji czynnej (78). W celu szybkiego osiągnięcia redukcji rozmiarów gruczołu krokowego przed lub równocześnie z zastosowaniem analogów GnRH można podać lek antyandrogenowy, którego efekt terapeutyczny pojawia się znacznie wcześniej np. octan ozateronu.

W celu kastracji chemicznej stosowane są również egzogenne androgeny (estry testosteronu) oraz prolaktyna (34, 119). Kolejną możliwością jest iniekcja bezpośrednio do jądra, najądrza lub nasieniowodu odpowiednich związków chemicznych (np. kompletnego adiuwantu Freund'a, szczepionki Bacillus Calmette Guerin, glukonianu cynku, glukonianu chlorheksydyliny), które wywołują miejscowe uszkodzenia, zmiany zapalne i zwłóknienia tkanek jąder, co prowadzi do niedrożności kanalików nasiennych i azoospermii (38, 76, 100, 128). Nie opisano jednak wpływu wyżej wymienionych związków na wielkość gruczołu krokowego.

Finasteryd jest antagonistą 5 α -reduktazy typu 2 często stosowanym u mężczyzn (20, 66, 89), który znalazł zastosowanie także w medycynie weterynaryjnej (35, 41, 92, 123). Zaburzając działanie 5-alfa reduktazy, która warunkuje przekształcenie testosteronu w dihydrotestosteron (DHT), powoduje zmniejszenie stężenia DHT w surowicy krwi i w tkance stercza, nie wywierając przy

tym wpływu na stężenie testosteronu w surowicy krwi (41, 61, 66, 111, 120, 122, 125). Stosowanie finasterydu nie hamuje całkowicie produkcji DHT, ponieważ finasteryd jest antagonistą 5α -reduktazy typu 2, natomiast typ 1 tego enzymu zachowuje swoją funkcję. Podawany doustnie w dawce 0,1 do 0,5 mg/kg masy ciała zwierzęcia co 24 godziny po 4 tygodniach powoduje zmniejszenie gruczołu krokowego (66, 131). Stercz powraca do swojej pierwotnej wielkości po 2 miesiącach od zakończenia terapii (15, 61, 79, 92). Oprócz pomniejszenia gruczołu krokowego dochodzi również do spadku objętości ejakulatu, ale bez wpływu na pozostałe właściwości nasienia (61, 66, 79, 122). Nie opisano u psów innych skutków ubocznych (92). Stercz powraca do swojej poprzedniej wielkości po 2 miesiącach od zakończenia terapii (123).

Flutamid również jest lekiem stosowanym w medycynie człowieka, który można wykorzystać u psów. Jego działanie polega na hamowaniu translokacji receptora proteinowego do jądra w cytoplazmie po jego związaniu się z testosteronem, czyli współzawodniczy z endogennym testosteronem o związanie z receptorami w komórkach nabłonka gruczołowego (35, 48, 131). Flutamid podawany jest doustnie w dawce 2,5 do 5 mg/kg masy ciała co 24 godziny przez 7 tygodni (131). Nie stwierdzono zmian libido ani jakości nasienia (48, 92, 131). Możliwe są jednak efekty niepożądane: niewielkiego stopnia bolesność gruczołów sutkowych, ginekomastia oraz podrażnienie wątroby (131). Podobnie jak w przypadku finasterydu po 2 miesiącach od zaprzestania leczenia gruczoł krokowy powraca do rozmiarów sprzed terapii (7, 131). Flutamid rzadko jest stosowany, ponieważ nie jest zarejestrowany jako lek weterynaryjny i jest też bardzo drogi (6).

W leczeniu łagodnego przerostu stercza u psów stosowano także syntetyczne progestageny: octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu, octan delmadinonu i octan chlormadinonu (25, 34, 71, 92, 120). Progestageny hamują wydzielanie GnRH z podwzgórza i tym samym redukują wydzielanie testosteronu. Po stosunkowo długim czasie podawania wyżej wymienionych substancji szybko dochodzi do ponownego powiększenia się gruczołu krokowego. Nie zaleca się stosowania progestagenów ze względu na możliwość wystąpienia poważnych efektów niepożądanych takich jak nadmierny apetyt, ginekomastia, podrażnienie wątroby, cukrzyca oraz nadczynność kory nadnerczy (34, 79, 123). Octan chlormadinonu nie powodował podobnych skutków niepożądanych, jednak w wyższych dawkach zaobserwowano niekorzystny wpływ na popęd płciowy i jakość nasienia (71, 73).

Przeprowadzono także badania nad zastosowaniem niesteroidowego związku o działaniu antyestrogenowym - tamoksyfenu. We wstępnych badaniach stwierdzono pomniejszenie stercza po podaniu tamoksyfenu doustnie w dawce 0,2 mg/kg masy ciała przez 4 tygodnie (24, 123), które utrzymywało się przez okres 5 tygodni od odstawienia leku (24). Po zakończeniu leczenia zaobserwowano osłabione libido, spadek jakości nasienia oraz zmniejszenie jąder (18, 24, 83, 141). W drugim tygodniu leczenia stwierdzono azoospermię, która utrzymywała się przez około 60 dni (18, 141). W następnym badaniu wszystkie właściwości nasienia wróciły do prawidłowych wartości (18, 24, 141).

Substancją czynną, która wykazuje działanie przeciwandrogenne i progestagenne jest octan ozateronu – OA (15). Kompetencyjnie zapobiega wiązaniu się androgenów z ich receptorami w gruczole krokowym oraz blokuje transport testosteronu do gruczołu (127), w wyniku czego dochodzi do obniżenia stężenia androgenów wewnątrzkomórkowych bez wpływu na popęd płciowy i jakość nasienia (15). Ponadto główny metabolit octanu ozateronu (15 β -hydroksylowany–octan ozateronu) również wykazuje działanie anti-androgenne (93, 94).

Octan ozateronu (17 α -acetoksy-6-chloro-2-oksa-4,6-pregnen-3,20-dion) jest steroidem chemicznie spokrewnionym z progesteronem. Jest odpowiednikiem octanu chlormadinonu (93, 94, 95) i wykazuje 5 razy silniejsze działanie antyandrogenne (63, 93, 127, 133).

Octan ozateronu podawano doustnie w dawce 0,25 – 0,5 mg/kg masy ciała codziennie przez 7 dni (15). Już po 2 tygodniach od zakończenia terapii zaobserwowano znaczne pomniejszenie stercza (15, 133, 134), a także pomniejszenie wewnątrzgruczołowych torbieli towarzyszących łagodnemu przerostowi (15). Oprócz okresowo zwiększonego apetytu nie wystąpiły inne efekty uboczne (15).

Octan ozateronu wzbudził duże zainteresowanie wśród lekarzy weterynarii ze względu na bardzo krótki czas leczenia (7 dni) i długotrwałą skuteczność (co najmniej 5 miesięcy).

Należy podkreślić, że w dotychczasowym piśmiennictwie krajowym niewiele jest danych dotyczących terapii farmakologicznej gruczołu krokowego, a doniesienia dotyczące zastosowania powyższego leku są jednostkowe i dotyczą niewielkiej grupy zbadanych psów (15). Ponadto badania zagraniczne nad leczeniem łagodnego przerostu gruczołu krokowego obejmowały jedynie określenie wpływu octanu ozateronu na stężenie testosteronu we krwi bez określenia stosunku estrogenów do

androgenów, co jest istotne w aspekcie poznania mechanizmów endokrynych tego schorzenia (127, 133, 134). Brak w nich także zdefiniowania wpływu tej substancji na właściwości hematologiczne i biochemiczne krwi (127, 133, 134).

Fragmentaryczne informacje na temat działania leczniczego octanu ozateronu oraz wzrost zainteresowania hodowców psów korzyściami płynącymi z omawianej terapii, dzięki której można uniknąć zabiegu kastracji i zachować potencjał reprodukcyjny samców, uzasadniają podjęcie badań nad tą problematyką. Oprócz tego octan ozateronu jest jedynym lekiem dopuszczonym w Polsce do stosowania u psów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.

II CEL PRACY

Celem niniejszej pracy były badania nad skutecznością octanu ozateronu w leczeniu łagodnego rozplemu gruczołu krokowego u psów ze szczególnym uwzględnieniem oceny wielkości i struktury miększu gruczołu krokowego przed i po zastosowaniu leczenia, wpływu terapii na występujące objawy kliniczne, status hormonalny, jakość nasienia i popęd płciowy, morfologię i biochemiczne właściwości krwi oraz zachowanie zwierząt.

III MATERIAŁ I METODY

1. Zwierzęta doświadczalne i ich warunki środowiskowe.
2. Schemat doświadczenia i grupy doświadczalne.
3. Stosowane metody badawcze.
 - 3.1 Badania kliniczne, uwzględniające badanie rektalne.
 - 3.2 Badanie ultrasonograficzne narządu moczowo-płciowego.
 - 3.3 Badanie nasienia.
 - 3.4 Badanie krwi.
 - 3.4.1. Analiza hematologiczna krwi.
 - 3.4.2. Analiza biochemiczna surowicy krwi.
 - 3.4.3. Analiza endokrynologiczna surowicy krwi.
4. Ocena stosowanych metod w diagnozowaniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego.
5. Obliczenia statystyczne.

Materiał i metody

1. Zwierzęta doświadczalne

Zwierzęta przeznaczone do badań były pacjentami Katedry Rozrodu z Kliniką Zwierząt Gospodarskich, zgłaszanymi przez właścicieli w celu kontroli wielkości gruczołu krokowego. Używane do badań zwierzęta były w dobrej kondycji. Badania przeprowadzono w okresie 25 miesięcy od 03.04.2008 do 01.05.2010 roku.

Materiał badawczy stanowiło 50 psów w wieku od 3 do 11 lat i o masie ciała od 13 do 70 kg, w tym:

- 23 psy rasy Owczarek Niemiecki
- 5 psy rasy Amerykański Staffordshire Terrier
- 4 psy rasy Labrador Retriever
- 3 psy rasy Beagle
- 2 psy rasy Polski Owczarek Nizinny
- 2 psy rasy Owczarek Szetlandzki
- 1 pies rasy Alaksan Malamut
- 1 pies rasy Berneński Pies Pasterski
- 1 pies rasy Bokser
- 1 pies rasy Buldożek Francuski
- 1 pies rasy Chow-chow
- 1 pies rasy Dog Argentyński
- 1 pies rasy Golden Retriever
- 1 pies rasy Nowofunland
- 1 pies rasy Rosyjski Czarny Terier
- oraz 2 mieszańce.

U wszystkich wyżej wymienionych psów stwierdzono łagodny przerost gruczołu krokowego.

2. Schemat doświadczenia i grupy doświadczalne

Grupy doświadczalne

Badania podzielone zostały na następujące etapy:

- a. wyselekcjonowanie 50 psów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego oraz 19 psów z prawidłowym gruczołem krokowym (grupa kontrolna).
- b. przeprowadzenie terapii farmakologicznej z zastosowaniem octanu ozateronu u wyselekcjonowanych psów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego oraz ocena skuteczności przeprowadzonej terapii.

Ad a. Wyselekcjonowanie 50 psów z łagodnym rozplemem gruczołu krokowego oraz 19 psów z prawidłowym gruczołem krokowym zostało przeprowadzone na podstawie: wywiadu, badania klinicznego, badania rektalnego, badania ultrasonograficznego oraz badania nasienia z uwzględnieniem badania cytologicznego.

Ad b. Wyselekcjonowanym 50 psom z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego podawano doustnie octan ozateronu (Ypozane®) w dawce 0,25 – 0,5 mg/kg masy ciała co 24 godziny przez 7 dni. Po zakończeniu terapii pacjenci zostali poddani ponownym badaniom.

W zasadniczym eksperymencie użyto 50 psów (grupa doświadczalna). Zwierzęta te podzielono na grupy:

Grupa I (n=8) - psy, u których przeprowadzono szczegółowe badanie łącznie z badaniem nasienia w dniu rozpoczęcia terapii, a następnie w miesięcznych odstępach.

Grupa II (n=30) - psy, u których przeprowadzono szczegółowe badania w dniu rozpoczęcia terapii, miesiąc, 3 miesiące i 6 miesięcy po pierwszym badaniu. Grupę II podzielono na dwie podgrupy:

II a (n=15) – psy, u których przeprowadzono badania łącznie z badaniem nasienia,

II b (n=15) – psy, u których przeprowadzono badania bez badania nasienia.

Grupa III (n=12) – psy, u których przeprowadzono badania z wyjątkiem badania nasienia w dniu rozpoczęcia terapii oraz miesiąc po pierwszym badaniu.

Grupa IV (n=25) – psy z grupy I, II i III, u których przy każdym badaniu przeprowadzono dodatkowo badania hematologiczne.

Grupa V (n=19) - dodatkowo do pracy wprowadzono grupę kontrolną, którą stanowiły psy, u których stwierdzono prawidłowy gruczoł krokowy. U zwierząt tych wykonano badanie kliniczne łącznie z badaniem rektalnym, ultrasonograficzne oraz endokrynologiczne (oznaczono stężenia androgenów i estrogenów). Byli to pacjenci kliniczni, zgłoszeni do rutynowej kontroli wielkości stercza.

Schemat doświadczenia

U psów z grupy kontrolnej przeprowadzano badanie kliniczne łącznie z badaniem rektalnym, ultrasonograficzne oraz endokrynologiczne krwi.

Zwierzęta grup eksperymentalnych były poddawane równoczesnym badaniom klinicznym, łącznie z badaniem rektalnym, ultrasonograficznym, hematologicznym, biochemicznym i endokrynologicznym krwi wykonywanych przed i po zakończeniu terapii z użyciem octanu ozateronu. W grupach doświadczalnych I i IIa przeprowadzono również badanie nasienia. Okres badań i obserwacji w stosunku do każdej grupy zwierząt, z wyjątkiem grupy III, wynosił od 5 - 8 miesięcy (aż do ponownego przerostu gruczołu krokowego). Na ich podstawie u poszczególnych zwierząt określono wpływ octanu ozateronu na:

- stan czynnościowy, wielkość i strukturę mięszu gruczołu krokowego
- występujące objawy kliniczne związane z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego
- status hormonalny
- jakość nasienia i popęd płciowy
- biochemiczne i hematologiczne właściwości krwi
- zachowanie zwierząt.

Ocenie została poddana skuteczność terapii oraz określono termin powtórnej terapii.

3. Stosowane metody badawcze

3.1 Badania kliniczne

Na podstawie badań klinicznych określono kondycję poszczególnych zwierząt oraz występowanie objawów klinicznych typowych dla łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. W wywiadzie zbierano informacje na temat zachowania zwierząt przed zastosowaniem terapii. Badania rektalne przeprowadzano w celu określenia stopnia uwypuklenia grzbietowej powierzchni gruczołu krokowego, symetryczności, kształtu, konsystencji, przesuwalności, temperatury oraz bolesności. Używano do tego celu jednorazowych rękawiczek oraz olej parafinowy.

3.2 Badanie ultrasonograficzne narządu moczowo-płciowego

Badanie ultrasonograficzne narządu moczowo-płciowego przeprowadzano przez powłoki brzuszne aparatem Honda 2000 oraz Honda 2100 z wykorzystaniem głowicy mikrokonweksowej 3 - 5 - 7,5 MHz oraz głowicy liniowej 10 MHz. Użyte ultrasonografy pozwalają na zamrożenie i zapisanie obrazu. Dokumentację w postaci obrazu ultrasonograficznego gruczołu krokowego zebrano w postaci fotografii w formacie JPEG.

Badane zwierzę znajdowało się w ułożeniu grzbietowym lub bocznym prawolewostronnym z mocnym odciągnięciem kończyny lewej ku górze. Do uzyskania dobrej jakości obrazu przed badaniem usuwano sierść z obszaru insonacji, a następnie na skórę nakładano dużą ilość żelu kontaktowego (Żelpol®) do badania ultrasonograficznego. Głowicę przykładano z lewej strony tylnej części jamy brzusznej psa, równolegle do prącia i prostopadle do skóry. Stercz lokalizowano w doogonowym sąsiedztwie szyjki pęcherza moczowego. Po uwidocznieniu pęcherza moczowego kierowano sondę ku tyłowi, odchylając głowicę lekko na boki. Po zbadaniu stercza badano jądra poprzez przyłożenie głowicy do moszny. Gruczoł krokowy oraz jądra oglądano w dwóch płaszczyznach: podłużnej i poprzecznej. W trakcie badania oceniano wielkość, strukturę, symetryczność, kształt gruczołu krokowego oraz mierzono wielkość torbieli śródmiąższowych gruczołu.

Dodatkowo wykonane badania ultrasonograficznie jąder miały na celu wykluczenie obecności guzów, które mogłyby powodować hiperestrogenizm i

metaplazję płaskonabłonkową stercza. Oceniano również echogeniczność moczu w pęcherzu moczowym oraz grubość ściany pęcherza w celu wykluczenia zapalenia gruczołu krokowego, które często występuje równocześnie z zapaleniem pęcherza moczowego.

3.3 Badania nasienia

Badanie nasienia przeprowadzono tylko u tych psów, które oddały nasienie przy pomocy metody manualnej (grupa I, II a). Wykonywano masaż żołądź prącia przez napletek, ręką wprowadzoną między kończynami miednicznymi psa. W momencie pierwszej fazy wzwodu napletek przesuwano w kierunku trzonu prącia, aby wysunąć na zewnątrz całą żołądź prącia. Po dalszym masażu i wzwodzie opuszki żołądź żołądź odginano do tyłu, przytrzymywano i uciskano kciukiem oraz palcem wskazującym na wysokości trzonu. Nasienie pobierano do szklanych kalibrowanych zbiorników z płaszczem wodnym o temperaturze 37°C w celu uniknięcia szoku termicznego. Każda frakcja była pobierana do odrębnego zbiorniczka.

Pobrane nasienie poddano szczegółowej ocenie makroskopowej i mikroskopowej. W ocenie makroskopowej określano objętość, konsystencję i barwę poszczególnych frakcji, natomiast w ocenie mikroskopowej koncentrację plemników w jednostkach objętości drugiej frakcji, całkowitą liczbę plemników ejakulatu, odsetek plemników ruchliwych, odsetek plemników o ruchu prawidłowym, stopień aglutynacji plemników oraz cechy morfologiczne plemników. Tradycyjną ocenę koncentracji plemników przeprowadzono pod mikroskopem (Nikon Eclipse E200) na siatce Thoma przy powiększeniu 200 razy. Określenie ruchliwości i stopnia aglutynacji plemników wykonano metodą konwencjonalną za pomocą wyżej wymienionego mikroskopu przy powiększeniu 400 razy przy stałej temperaturze mikroskopowego stolika grzejnego (Semic®) 37°C.

Wspomagana komputerowo ocenę koncentracji i ruchliwości plemników przeprowadzano za pomocą komputerowego analizatora jakości nasienia (system CASA) HTM IVOS wersja 12.2 (Hamilton-Thorne Biosciences MA, USA). Do badania nasienia wykorzystano komory typu Leja4 (Leja, Netherlands) o objętości 4 µl i grubości warstwy 20 µm. Morfologiczną ocenę plemników wykonano na preparatach barwionych barwnikiem Giemsa po wcześniejszym wysuszeniu wykonanych rozmazów.

Badanie cytologiczne trzeciej frakcji nasienia przeprowadzano poprzez nałożenie kropli wydzieliny na szkiełko podstawowe, wykonanie i zabarwienie rozmazu. Preparaty barwiono przy użyciu odpowiednika barwnika Wright-Giemsa (zestaw Hemacolor firmy Merck) i oglądano pod mikroskopem (Nikon Eclipse E200) przy powiększeniu 200 razy. Badanie cytologiczne wykonywano w celu wykluczenia zapalenia gruczołu krokowego.

3.4 Badania krwi

Krew psów, u których stwierdzono rozrost gruczołu krokowego poddawano analizie hematologicznej, biochemicznej oraz endokrynologicznej. Próbkę krwi pobierano z żyły odpromieniowej (vena cephalica) każdorazowo po zakończeniu badań klinicznych, badań ultrasonograficznych i badań nasienia. Używano jednorazowych igieł 0,8x40 lub 0,9x40 (Micropoint®), sterylnych probówek z napylnym wersenianem potasowym (K2EDTA) przeznaczonych do badań z zakresu morfologii krwi (Profilab®) oraz probówek do badań surowicy z granulatem wykrzepiającym (Nuova Aptaca®). Pobraną krew w ilości 5 ml do probówek z granulatem wykrzepiającym do analizy biochemicznej i endokrynologicznej po 10 minutach wirowano przez 10 minut przy 4000 obr/min. Uzyskaną surowicę przenoszono do 2 probówek typu eppendorf i do czasu analiz przechowywano w temperaturze -20°C.

3.4.1. Analiza hematologiczna krwi

Analizę hematologiczną przeprowadzono u 25 psów z grupy IV. Pobraną krew w ilości 1 ml do probówek z K2EDTA natychmiastowo dostarczano do Weterynaryjnego Laboratorium Diagnostycznego Uni-Lab w Katedrze Chorób Wewnętrznych z Kliniką Koni, Psów i Kotów, Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu, gdzie wykonywano badania hematologiczne analizatorem hematologicznym VET ABC (Animal Blood Counter) i oznaczono:

- liczbę krwinek białych
- liczbę krwinek czerwonych
- stężenie hemoglobiny we krwi
- hematokryt
- liczbę płytek krwi

- średnią objętość krwinek czerwonych
- średnią masę hemoglobiny w krwince czerwonej
- średnie stężenie hemoglobiny w krwince czerwonej
- wskaźnik zróżnicowania objętości krwinek czerwonych
- średnią objętość płytek krwi
- odsetek limfocytów
- odsetek monocytów
- odsetek granulocytów

3.4.1. Analiza biochemiczna surowicy krwi

Probówki typu eppendorf z zamrożoną surowicą krwi dostarczono do Weterynaryjnego Laboratorium Diagnostycznego Uni-Lab w Katedrze Chorób Wewnętrznych z Kliniką Koni, Psów i Kotów, Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu, gdzie przeprowadzono badania biochemiczne analizatorem biochemicznym MaxMat PL i oznaczono:

- aminotransferazę asparaginianową metodą kinetyczną z NADH i buforem tris (wg IFCC),
- aminotransferazę alaninową metodą kinetyczną z NADH i buforem tris (wg IFCC),
- fosfatazę alkaliczną metodą kinetyczną z p-nitrofenylofosforanem i buforem AMP (wg IFCC),
- mocznik metodą z ureazą i GLDH,
- kreatyninę metodą kinetyczną z alkalicznym pikrynianem,
- amylazę metodą z modyfikowanym oligocukrami – maltoheptozyd (G7).

3.4.1. Analiza endokrynologiczna surowicy krwi

Analizę endokrynologiczną przeprowadzono u wszystkich 50 psów. Probówki typu eppendorf z zamrożoną surowicą krwi dostarczono do Pracowni Diagnostyki Laboratoryjnej LaBoFAM Wielospecjalistycznej Przychodni Lekarskiej Fundacji Akademii Medycznej we Wrocławiu, gdzie przeprowadzono badania endokrynologiczne i oznaczano stężenie testosteronu oraz estradiolu-17 β .

Stężenie testosteronu oznaczano metodą radioimmunologiczną Testosterone direct RIA IM1119 (Immunotech®). Do probówek dodawano kolejno 50 kalibratory, kontrole lub próbki i 500 znacznika, a następnie mieszano. Po zamknięciu probówki inkubowano 3 godziny w 37° C w łaźni wodnej. Po inkubacji

odciągano starannie zawartość probówek (z wyjątkiem 2 probówek do oznaczenia całkowitego cpm (całkowitej aktywności). Zliczano związane cpm (B) i całkowite cpm (T) przez 1 min. Na koniec dodawano 500 μ l znacznika do 2 dodatkowych probówek, aby otrzymać całkowite cpm. Czulość metody wynosiła 0.025 ng/ml, natomiast zmienność wewnątrzseryjna wynosiła poniżej lub równą wartości 14.8% i zewnątrzseryjna poniżej lub równą wartości 15%.

Stężenie 17β -estradiolu oznaczano metodą radioimmunologiczną Coat-A-Count Estradiol (Siemens Healthcare Diagnostics). Do probówek dodawano kolejno 100 μ l kalibratory i 1 ml znacznika. Następnie probówki inkubowano 3 godziny w temperaturze 15-28° C. Po inkubacji odciągano starannie zawartość probówek (z wyjątkiem probówek T do oznaczenia całkowitej liczby). Na koniec zliczano związane cpm i całkowite cpm przez 1 min w liczniku gamma. Czulość metody wynosiła 8 pg/ml, natomiast zmienność wewnątrzseryjna wynosiła poniżej lub równą wartości 7% i zewnątrzseryjna poniżej lub równą wartości 8,1%.

Na podstawie uzyskanych wyników dla poszczególnych grup zwierząt wykreślono krzywe obrazujące dynamikę zmian stężeń wyżej wymienionych hormonów w przebiegu doświadczenia.

4. Ocena stosowanych metod, diagnozowanie łagodnego rozrostu gruczołu krokowego oraz monitorowanie przebiegu leczenia octanem ozateronu.

Przy pomocy stosowanych metod potwierdzano występowanie łagodnego przerostu gruczołu krokowego oraz monitorowano wpływ leczenia octanem ozateronu na psy z powyższym zaburzeniem.

W zebranych wywiadach oraz w badaniach klinicznych zwracano szczególną uwagę na charakterystyczne dla łagodnego rozrostu gruczołu krokowego objawy kliniczne: zaparcia, bolesne parcia, oddawanie stolców uformowanych w kształcie wstążki, wycieki krwi, ropy lub wydzieliny gruczołu krokowego z cewki moczowej, obecność krwi w nasieniu, trudności w poruszaniu się. W badaniach rektalnych stwierdzano brak bolesności, uwypuklenie oraz powiększenie stercza. W obrazie ultrasonograficznym gruczoły były powiększone, charakteryzowały się wzmożoną echogenicznością, a ich echostruktura często była niejednorodna ze względu na obecność torbieli wewnątrzgruczołowych. W badaniach nasienia często stwierdzano brunatną barwę trzeciej frakcji, obecność erytrocytów i brak komórek zapalnych. W badaniach hematologicznych i biochemicznych wartości nie odbiegały od normy.

Monitorowanie przebiegu leczenia octanem ozateronu polegało na stwierdzeniu czy zachowanie zwierząt uległo zmianie oraz czy objawy kliniczne ustąpiły i po jakim czasie od zastosowanej terapii. W badaniu rektalnym określano zmiany stopnia uwypuklenia gruczołów krokowych, a badaniem ultrasonograficznym zmiany wielkości i echostruktury gruczołów. Oceniano także na podstawie badań nasienia i krwi wpływ zastosowania octanu ozateronu na jakość nasienia i popęd płciowy, właściwości biochemiczne i hematologiczne krwi, status hormonalny. Określano czas, po którym stercz wracał do rozmiarów sprzed terapii.

5. Obliczenia statystyczne

Otrzymane wyniki zestawiono w arkuszu MS Excel i poddano analizie statystycznej przy wykorzystaniu testów STATISTICA 9. Statystyczne opracowanie wyników dotyczyło wyliczenia średnich arytmetycznych oraz odchyleń standardowych następujących danych: wielkości stercza, czasu ustępowania objawów klinicznych, jakości nasienia, właściwości morfologicznych i biochemicznych krwi, koncentracji testosteronu i estradiolu w surowicy krwi w poszczególnych grupach badawczych. Zmienne przedstawiono jako średnie ($\bar{x} \pm SD$) oraz wartości środkowe (mediany). Niektóre zmienne przedstawiono w skali logarytmicznej lub logitowej umożliwiającą przeprowadzenie analizy statystycznej. Porównania zmiennych dokonano na podstawie analizy zmienności testem T-student oraz testem Anova z jednoczynnikową analizą wariancji. Różnice uważano za statystycznie istotne przy wartościach $p \leq 0,05$, natomiast przy $p \leq 0,01$ - za statystycznie wysoce istotne. Istotność różnic przy poziomie $p \leq 0,05$ i $p \leq 0,01$ oszacowano testem Tukeya HSD lub NIR Fishera.

IV WYNIKI

1. Wyniki badania klinicznego

Zdecydowana większość psów – 48 (96%), u których stwierdzono łagodny przerost gruczołu krokowego była w wieku powyżej 5 lat. Jedynie 2 psy (4%) były w wieku poniżej 5 lat (3 i 4 lata). Średnia wieku wszystkich psów z grupy I, II i III wynosiła $7,44 \pm 0,27$ lat, a średnia wieku psów z grupy kontrolnej (V) wynosiła $1,92 \pm 0,21$ lat (Tab.1).

Z zebranych wywiadów i badań klinicznych przeprowadzonych na 50 wyselekcjonowanych psach stwierdzono, że u 20 psów (40%) nie występowały żadne objawy kliniczne charakterystyczne dla łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, tymczasem u pozostałych 30 psów (60%) wystąpiły objawy kliniczne, z czego u 11 psów (36,7%) występowały 2 różne objawy jednocześnie, a u 19 psów (63,3%) tylko jeden objaw kliniczny.

Spośród 50 psów zaobserwowano:

- u **11 psów (22%)** trudności w oddawaniu kału, z czego u 7 psów (14%) zaparcia, a u 4 psów (8%) kał wstążkowaty
- u **10 psów (20%)** krwawienia poza mikcją
- u **4 psów (8%)** obecność krwi w moczu
- u **12 psów** obecność krwi w nasieniu (Ryc.2,3,5-7), jednak odsetek tych psów został obliczony oddzielnie (**52,17%**), ponieważ tylko od 23 zwierząt udało się pobrać nasienie metodą manualną (grupa I, II a).

Po terapii z zastosowaniem octanu ozateronu u 30 psów (100%) zewnętrzne objawy kliniczne (trudności w oddawaniu kału, krwawienia poza mikcją, obecność krwi w moczu, obecność krwi w nasieniu) ustąpiły do tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Brak objawów klinicznych związanych z łagodnym przerostem gruczołu krokowego utrzymywał się od 20 do 28 tygodni.

Badanie rektalne przeprowadzono u wszystkich 50 psów i wykazano znaczny stopień uwypuklenia gruczołu krokowego u 32 psów (64%). Po 3 tygodniach i 7 tygodniach od zakończenia terapii z zastosowaniem octanu ozateronu u wszystkich 32 psów stopień uwypuklenia znacznie zmalał. W kolejnych badaniach stopień uwypuklenia powoli się powiększał.

Tabela 1 Wymiary gruczołu krokowego oraz stężenie testosteronu i estradiolu w surowicy krwi psów z grup doświadczalnych (I, II, III) i grupy kontrolnej (V)

	Psy z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (grupa I, II, III, n=50)	Psy z prawidłowym gruczołem krokowym (grupa V, n=19)	p	Różnice statystyczne
Wiek (lata)	7,44 ± 0,27	1,92 ± 0,21	p ≤ 0,01	**
Pole powierzchni gruczołu krokowego (cm²)	22,93 ± 1,12	9,34 ± 0,67	p ≤ 0,01	**
Długość gruczołu (cm)	4,87 ± 0,15	2,96 ± 0,09	p ≤ 0,01	**
Szerokość gruczołu (cm)	4,63 ± 0,12	3,09 ± 0,13	p ≤ 0,01	**
Stężenie testosteronu w surowicy krwi (ng/ml)	3,20 ± 0,39	3,52 ± 0,36	p > 0,1	nieistotne
Stężenie estradiolu w surowicy krwi (pg/ml)	3,99 ± 0,23	2,56 ± 0,14	p ≤ 0,01	**

** wysoce istotne

2. Wyniki badania ultrasonograficznego

W badaniu ultrasonograficznym zobrazowano gruczoł krokowy u wszystkich 50 psów z grup doświadczalnych (I, II, III) oraz 19 psów z grupy kontrolnej (V), wymierzono długość oraz szerokość gruczołów i oceniono strukturę ich mięszu (Ryc.8,9). Na podstawie wyżej wymienionych pomiarów obliczano pole powierzchni gruczołów. Powiększenie gruczołu krokowego stwierdzono u wszystkich zwierząt z grup doświadczalnych (Ryc.10-14).

Wymiary gruczołów krokowych psów z grup doświadczalnych (I, II, III) były znacznie większe w porównaniu do psów z grupy kontrolnej (V) i stwierdzono wysoce istotne statystycznie różnice wielkości gruczołów pomiędzy tymi grupami (Tab.1).

W drugim badaniu psów doświadczalnych (miesiąc od rozpoczęcia terapii) wymiary gruczołów krokowych były znacznie mniejsze w porównaniu do badania wykonanego przed zastosowaniem leczenia. Po 6 miesiącach od podania octanu ozateronu doszło do ponownego powiększenia gruczołów krokowych. Stwierdzono wysoce istotne różnice statystyczne długości, szerokości i pola powierzchni gruczołów u psów przed leczeniem i miesiąc po rozpoczęciu leczenia (Tab.2). Różnice statystyczne między badaniem po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii i badaniami po 1, 2, 3, 4 i 5 miesiącach od rozpoczęcia terapii okazały się również wysoce istotne statystycznie (Tab.3-5).

Powiększone gruczoły charakteryzowały się wzmożoną echogennością i w większości przypadków niejednorodną echostrukturą spowodowaną obecnością torbieli w mięszu gruczołów. W grupie kontrolnej echostruktura prawidłowych gruczołów krokowych była jednorodna o niższej echogeniczności w porównaniu z grupą I, II i III (Ryc.14,15).

Zobrazowanie mięszu gruczołów wykazało obecność torbieli wewnątrzgruczołowych widocznych jako odgraniczone bezechowe struktury u 38 psów (76%) o długości od 0,1 cm do 3,9 cm, średnio $0,6 \pm 0,1$ cm (Ryc.16-19). W drugim badaniu (miesiąc od rozpoczęcia terapii) stwierdzono zmniejszenie rozmiarów torbieli u 28 psów (73,7%), a u 10 psów (26,3%) torbiele nie zmieniły swojej wielkości. Stwierdzono sugerujące różnice statystyczne długości torbieli gruczołów u psów przed leczeniem i miesiąc po rozpoczęciu leczenia (Tab.2).

Natomiast nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic długości torbieli między kolejnymi badaniami (Tab.6).

W badaniu ultrasonograficznym jąder psów z grup doświadczalnych (I, II, III) nie stwierdzono zmian wielkości i echostruktury jąder pomiędzy poszczególnymi badaniami.

Tabela 2 Wymiary gruczołów krokowych oraz torbieli wewnątrzgruczołowych psów z grup doświadczalnych (I, II, III) w badaniu ultrasonograficznym przed leczeniem i miesiąc po leczeniu

Wymiary gruczołów krokowych oraz torbieli wewnątrzgruczołowych	Psy z łagodnym wzrostem gruczołu krokowego przed leczeniem (grupa I, II, III, n=50)	Psy z łagodnym wzrostem gruczołu krokowego po leczeniu (grupa I, II, III, n=50)	p	Różnice statystyczne
Pole powierzchni gruczołów krokowych (cm ²)	22,93 ± 1,12	11,84 ± 0,52	p ≤ 0,01	**
Długość gruczołów krokowych (cm)	4,87 ± 0,15	3,46 ± 0,09	p ≤ 0,01	**
Szerokość gruczołów krokowych (cm)	4,63 ± 0,12	3,38 ± 0,09	p ≤ 0,01	**
Długość torbieli wewnątrzgruczołowych (cm)	0,60 ± 0,10	0,37 ± 0,08	p ≤ 0,1	sugerujące

** - wysoce istotne

Tabela 3 Wpływ octanu ozateronu na długość gruczołów krokowych psów z grup doświadczalnych (I, II, III)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	Długość gruczołów krokowych (cm)	p	Różnice statystyczne
0	50	4,87 ± 0,15	p ≤ 0,01	**
1	50	3,46 ± 0,09		
2	8	3,14 ± 0,16		
3	38	3,85 ± 0,12		
4	8	3,60 ± 0,05		
5	8	3,80 ± 0,13		
6	38	4,78 ± 0,15		

** - wysoce istotne

Tabela 4 Wpływ octanu ozateronu na szerokość gruczołów krokowych psów z grup doświadczalnych (I, II, III)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	Szerokość gruczołów krokowych (cm)	p	Różnice statystyczne
0	50	4,63 ± 0,12	p ≤ 0,01	**
1	50	3,38 ± 0,09		
2	8	2,96 ± 0,19		
3	38	3,70 ± 0,09		
4	8	3,38 ± 0,12		
5	8	3,58 ± 0,17		
6	38	4,35 ± 0,13		

** - wysoce istotne

Tabela 5 Wpływ octanu ozateronu na pole powierzchni gruczołów krokowych psów z grup doświadczalnych (I, II, III)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	Pole powierzchni gruczołów krokowych (cm ²)	p	Różnice statystyczne
0	50	22,9 ± 1,12	p ≤ 0,01	**
1	50	11,8 ± 0,52		
2	8	9,4 ± 0,99		
3	38	14,4 ± 0,72		
4	8	12,2 ± 0,49		
5	8	13,6 ± 0,80		
6	38	21,1 ± 1,16		

** - wysoce istotne

Tabela 6 Wpływ octanu ozateronu na długość torbieli wewnątrz-gruczołowych psów z grup doświadczalnych (I, II, III)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	Długość torbieli wewnątrz-gruczołowych (cm)	p	Różnice statystyczne
0	50	0,60 ± 0,10	p ≤ 0,1	sugerujące
1	50	0,37 ± 0,08		
2	8	0,28 ± 0,12	p > 0,1	nieistotne
3	38	0,39 ± 0,08		
4	8	0,40 ± 0,17		
5	8	0,42 ± 0,18		
6	38	0,47 ± 0,09		

W badaniu ultrasonograficznym zobrazowano jądra u wszystkich 50 psów z grup doświadczalnych (I, II, III), wymierzono długość, szerokość oraz grubość jąder i oceniono strukturę ich mięszu (Ryc.31-34). Na podstawie wyżej wymienionych pomiarów obliczano objętość jąder. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic wielkości jąder psów z grup doświadczalnych (I, II, III) między poszczególnymi badaniami (Tab.7-15).

Tabela 7 Wpływ octanu ozateronu na wielkość jąder psów z grup doświadczalnych (I, II, III)

Wymiary jąder	Psy z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego przed leczeniem (grupa I, II, III, n=50)	Psy z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego po leczeniu (grupa I, II, III, n=50)	p	Różnice statystyczne
Objętość jąder lewych (cm ³)	29,60 ± 1,64	29,67 ± 1,74	p > 0,1	nieistotne
Długość jąder lewych (cm)	4,18 ± 0,08	4,16 ± 0,08	p > 0,1	nieistotne
Szerokość jąder lewych (cm)	2,78 ± 0,07	2,76 ± 0,07	p > 0,1	nieistotne
Grubość jąder lewych (cm)	2,43 ± 0,06	2,45 ± 0,06	p > 0,1	nieistotne
Objętość jąder prawych (cm ³)	30,12 ± 1,53	29,01 ± 1,45	p > 0,1	nieistotne
Długość jąder prawych (cm)	4,07 ± 0,09	4,04 ± 0,08	p > 0,1	nieistotne
Szerokość jąder prawych (cm)	2,81 ± 0,06	2,76 ± 0,05	p > 0,1	nieistotne
Grubość jąder prawych (cm)	2,53 ± 0,06	2,50 ± 0,06	p > 0,1	nieistotne

Tabela 8 Wpływ octanu ozateronu na objętość jąder lewych psów z grup doświadczalnych (I, II, III)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	Objętość jąder lewych (cm ³)	p	Różnice statystyczne
0	50	29,60 ± 1,64	p > 0,1	nieistotne
1	50	29,67 ± 1,74		
2	8	20,91 ± 5,77		
3	38	29,54 ± 2,13		
4	8	19,53 ± 4,60		
5	8	20,66 ± 5,14		
6	38	29,74 ± 2,08		

Tabela 9 Wpływ octanu ozateronu na długość jąder lewych psów z grup doświadczalnych (I, II, III)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	Długość jąder lewych (cm)	p	Różnice statystyczne
0	50	4,18 ± 0,08	p > 0,1	nieistotne
1	50	4,16 ± 0,08		
2	8	3,70 ± 0,29		
3	38	4,15 ± 0,10		
4	8	3,66 ± 0,26		
5	8	3,72 ± 0,30		
6	38	4,24 ± 0,10		

Tabela 10 Wpływ octanu ozateronu na szerokość jąder lewych psów z grup doświadczalnych (I, II, III)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	Szerokość jąder lewych (cm)	p	Różnice statystyczne
0	50	2,78 ± 0,07	p > 0,1	nieistotne
1	50	2,76 ± 0,07		
2	8	2,52 ± 0,15		
3	38	2,74 ± 0,08		
4	8	2,50 ± 0,19		
5	8	2,54 ± 0,15		
6	38	2,75 ± 0,07		

Tabela 11 Wpływ octanu ozateronu na grubość jąder lewych psów z grup doświadczalnych (I, II, III)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	Grubość jąder lewych (cm)	p	Różnice statystyczne
0	50	2,43± 0,06	p > 0,1	nieistotne
1	50	2,45 ± 0,06		
2	8	2,22 ± 0,26		
3	38	2,45 ± 0,08		
4	8	2,32 ± 0,16		
5	8	2,34 ± 0,20		
6	38	2,42 ± 0,08		

Tabela 12 Wpływ octanu ozateronu na objętość jąder prawych psów z grup doświadczalnych (I, II, III)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	Objętość jąder prawych (cm ³)	p	Różnice statystyczne
0	50	30,12 ± 1,53	p > 0,1	nieistotne
1	50	29,01 ± 1,45		
2	8	22,64 ± 5,74		
3	38	30,49 ± 1,77		
4	8	22,11 ± 5,67		
5	8	22,34 ± 4,92		
6	38	29,28 ± 1,44		

Tabela 13 Wpływ octanu ozateronu na długość jąder prawych psów z grup doświadczalnych (I, II, III)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	Długość jąder prawych (cm)	p	Różnice statystyczne
0	50	4,07 ± 0,09	p > 0,1	nieistotne
1	50	4,04 ± 0,08		
2	8	3,56 ± 0,34		
3	38	4,09 ± 0,10		
4	8	3,54 ± 0,32		
5	8	3,56 ± 0,36		
6	38	4,08 ± 0,09		

Tabela 14 Wpływ octanu ozateronu na szerokość jąder prawych psów z grup doświadczalnych (I, II, III)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	Szerokość jąder prawych (cm)	p	Różnice statystyczne
0	50	2,81 ± 0,06	p > 0,1	nieistotne
1	50	2,76 ± 0,05		
2	8	2,54 ± 0,18		
3	38	2,80 ± 0,06		
4	8	2,60 ± 0,19		
5	8	2,58 ± 0,12		
6	38	2,74 ± 0,05		

Tabela 15 Wpływ octanu ozateronu na grubość jąder prawych psów z grup doświadczalnych (I, II, III)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	Grubość jąder prawych (cm)	p	Różnice statystyczne
0	50	2,53± 0,06	p > 0,1	nieistotne
1	50	2,50 ± 0,06		
2	8	2,32 ± 0,22		
3	38	2,57 ± 0,07		
4	8	2,22 ± 0,20		
5	8	2,30 ± 0,18		
6	38	2,56 ± 0,07		

3. Wyniki badania nasienia

Ocena makroskopowa nasienia.

Badania nasienia przeprowadzono u 23 psów z grupy I i IIa. W pierwszym badaniu u 12 psów (52,17%) w badaniu makroskopowym stwierdzono brunatną barwę nasienia, co świadczyło o obecności krwi w nasieniu, tymczasem u pozostałych 11 psów (47,83%) nasienie miało wygląd prawidłowy – barwę mleczno-szarą (Ryc.1). W drugim badaniu (miesiąc od rozpoczęcia terapii) nasienie charakteryzowało się prawidłowym wyglądem u wszystkich psów. W kolejnych badaniach nie zaobserwowano obecności krwi w nasieniu, z wyjątkiem 1 psa (4,35%), u którego krew w nasieniu stwierdzono po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Badanie makroskopowe uzupełniono badaniem cytologicznym nasienia, w celu potwierdzenia obecności erytrocytów (Ryc.4-7).

Miesiąc po rozpoczęciu terapii u 14 psów (60,87%) objętość drugiej frakcji zmalała, u 3 psów (13,04%) nie zmieniła się, a u 4 psów (17,39%) wzrosła w porównaniu z badaniem przed leczeniem. Stwierdzono statystycznie istotne różnice w objętości drugiej frakcji między badaniem poprzedzającym leczenie i miesiąc po rozpoczęciu terapii (Tab.16). Natomiast nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w objętości drugiej frakcji między kolejnymi badaniami (Tab.17)

Miesiąc po rozpoczęciu terapii u 15 psów (65,22%) objętość trzeciej frakcji zmalała, a u 6 psów (26,09%) wzrosła w porównaniu z badaniem przed zastosowaniem terapii. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w objętości trzeciej frakcji między kolejnymi badaniami (Tab.16,18).

Nie stwierdzono różnic w konsystencji nasienia między poszczególnymi badaniami.

Tabela 16 Właściwości drugiej i trzeciej frakcji nasienia psów z grup doświadczalnych (I, IIa) przed leczeniem i miesiąc po leczeniu

Właściwości nasienia	Psy z łagodnym wzrostem gruczołu krokowego przed leczeniem (grupa I, IIa, n=23)	Psy z łagodnym wzrostem gruczołu krokowego po leczeniu (grupa I, IIa, n=23)	p	Różnice statystyczne
Objętość drugiej frakcji (log(ml))	0,98 (2,65 ml) ^A	0,68 (1,96 ml) ^A	p > 0,1	nieistotne
Objętość trzeciej frakcji (log(ml))	1,38 (3,99 ml) ^A	1,31 (3,69 ml) ^A	p > 0,1	nieistotne
Koncentracja plemników w 1 ml drugiej frakcji (log(mln/ml))	3,96 (52,58 mln) ^A	4,85 (128,32 mln) ^A	p > 0,1	nieistotne
Całkowita liczba plemników w drugiej frakcji (log(mln))	4,99 (146,35 mln) ^A	5,48 (239,91 mln) ^A	p > 0,1	nieistotne
Liczba plemników ruchliwych (lgt)	1,20 (77%) ^A	1,06 (74%) ^A	p > 0,1	nieistotne
Liczba plemników o ruchu prawidłowym (lgt)	-0,18 (46%) ^A	-0,16 (46%) ^A	p > 0,1	nieistotne
Liczba plemników prawidłowych (lgt)	0,20 (55%) ^A	0,06 (51%) ^A	p > 0,1	nieistotne
Liczba plemników z wadą główną (lgt)	-1,15 (24%) ^A	-1,19 (23%) ^A	p > 0,1	nieistotne
Liczba plemników z wadą podrzędną (lgt)	-2,76 (6%) ^A	-2,17 (10%) ^A	p ≤ 0,1	sugerujące

^A - mediana

Tabela 17 Wpływ octanu ozateronu na objętość drugiej frakcji nasienia psów z grup doświadczalnych (I, IIa)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	Objętość drugiej frakcji (log(ml))	p	Różnice statystyczne
0	23	0,98 ± 0,09 (2,65 ml) ^A	p > 0,1	nieistotne
1	23	0,68 ± 0,11 (1,96 ml) ^A		
2	8	1,25 ± 0,14 (3,47 ml) ^A		
3	20	0,87 ± 0,13 (2,38 ml) ^A		
4	8	0,90 ± 0,20 (2,46 ml) ^A		
5	8	1,36 ± 0,25 (3,88 ml) ^A		
6	20	0,90 ± 0,05 (2,45 ml) ^A		

^A - mediana

Tabela 18 Wpływ octanu ozateronu na objętość trzeciej frakcji nasienia psów z grup doświadczalnych (I, IIa)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	Objętość trzeciej frakcji (log(ml))	p	Różnice statystyczne
0	23	1,38 ± 0,34 (3,99 ml) ^A	p > 0,1	nieistotne
1	23	1,31 ± 0,13 (3,69 ml) ^A		
2	8	1,25 ± 0,55 (3,48 ml) ^A		
3	20	1,46 ± 0,39 (4,31 ml) ^A		
4	8	1,59 ± 0,49 (4,91 ml) ^A		
5	8	2,22 ± 0,42 (9,18 ml) ^A		
6	20	1,42 ± 0,40 (4,12 ml) ^A		

^A – mediana

Ocena mikroskopowa.

Tab.19 przedstawia wpływ octanu ozateronu na koncentrację plemników w 1 ml drugiej frakcji nasienia psów z grup doświadczalnych (I, IIa). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic koncentracji plemników w 1 ml drugiej frakcji nasienia między kolejnymi badaniami (Tab.16,19).

Tabela 19 Wpływ octanu ozateronu na koncentrację plemników w 1 ml drugiej frakcji nasienia psów z grup doświadczalnych (grupa I, IIa)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	Koncentracja plemników w 1 ml drugiej frakcji (log(mln/ml))	p	Różnice statystyczne
0	23	3,96 ± 0,53 (52,58 mln) ^A	p > 0,1	nieistotne
1	23	4,85 ± 0,49 (128,32 mln) ^A		
2	8	4,55 ± 0,23 (94,20 mln) ^A		
3	20	4,53 ± 0,61 (92,69 mln) ^A		
4	8	5,85 ± 0,48 (347,00 mln) ^A		
5	8	5,17 ± 0,27 (176,41 mln) ^A		
6	20	4,73 ± 0,60 (113,17 mln) ^A		

^A - mediana

Tab.20 obrazuje wpływ octanu ozateronu na całkowitą liczbę plemników w drugiej frakcji nasienia psów z grup doświadczalnych (I, IIa). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic całkowitej liczby plemników w drugiej frakcji nasienia między kolejnymi badaniami (Tab.16,20).

Tabela 20 Wpływ octanu ozateronu na całkowitą liczbę plemników w drugiej frakcji nasienia psów z grup doświadczalnych (I, IIa)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	Całkowita liczba plemników w drugiej frakcji (log(mln))	p	Różnice statystyczne
0	23	3,96 ± 0,53 (52,58 mln) ^A	p > 0,1	nieistotne
1	23	4,85 ± 0,49 (128,32 mln) ^A		
2	8	4,55 ± 0,23 (94,20 mln) ^A		
3	20	4,53 ± 0,61 (92,69 mln) ^A		
4	8	5,85 ± 0,48 (347,00 mln) ^A		
5	8	5,17 ± 0,27 (176,41 mln) ^A		
6	20	4,73 ± 0,60 (113,17 mln) ^A		

^A – mediana

Tab.21 przedstawia wpływ octanu ozateronu na liczbę plemników ruchliwych w nasieniu psów z grup doświadczalnych (I, IIa). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic odsetka plemników ruchliwych między kolejnymi badaniami (Tab.16,21).

Tabela 21 Wpływ octanu ozateronu na ruchliwość plemników w nasieniu psów z grup doświadczalnych (I, IIa)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	Liczba plemników ruchliwych (lgt)	p	Różnice statystyczne
0	23	1,20 (77%) ^A	p > 0,1	nieistotne
1	23	1,06 (74%) ^A		
2	8	1,88 (87%) ^A		
3	20	1,03 (74%) ^A		
4	8	2,17 (90%) ^A		
5	8	2,39 (92%) ^A		
6	20	1,39 (80%) ^A		

^A – mediana

Tab.22 obrazuje wpływ octanu ozateronu na procent plemników o ruchu prawidłowym w nasieniu psów z grup doświadczalnych (I, IIa). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic odsetka plemników o ruchu prawidłowym między kolejnymi badaniami (Tab.16,22).

Tabela 22 Wpływ octanu ozateronu na procent plemników o ruchu prawidłowym w nasieniu psów z grup doświadczalnych (I, IIa)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	Liczba plemników o ruchu prawidłowym (lgt)	p	Różnice statystyczne
0	23	-0,18 (46%) ^A	p > 0,1	nieistotne
1	23	-0,16 (46%) ^A		
2	8	0,40 (60%) ^A		
3	20	-0,42 (40%) ^A		
4	8	0,68 (66%) ^A		
5	8	0,79 (69%) ^A		
6	20	-0,24 (44%) ^A		

^A – mediana

Tab.23 przedstawia wpływ octanu ozateronu na liczbę plemników prawidłowych w nasieniu psów z grup doświadczalnych (I, IIa). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic odsetka plemników prawidłowych między kolejnymi badaniami (Tab.16,23).

Tabela 23 Wpływ octanu ozateronu na liczbę plemników prawidłowych w nasieniu psów z grup doświadczalnych (I, IIa)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	Liczba plemników prawidłowych (lgt)	P	Różnice statystyczne
0	23	0,20 (55%) ^A	p > 0,1	nieistotne
1	23	0,06 (51%) ^A		
2	8	0,46 (61%) ^A		
3	20	0,33 (58%) ^A		
4	8	1,17 (76%) ^A		
5	8	1,07 (74%) ^A		
6	20	0,44 (61%) ^A		

^A – mediana

Tab.24 obrazuje wpływ octanu ozateronu na odsetek plemników z wadą główną w nasieniu psów z grup doświadczalnych (I, IIa). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic odsetka plemników z wadą główną między kolejnymi badaniami (Tab.16,24).

Tabela 24 Wpływ octanu ozateronu na liczbę plemników z wadą główną w nasieniu psów z grup doświadczalnych (I, IIa)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	Liczba plemników z wadą główną (lgt)	p	Różnice statystyczne
0	23	-1,15 (24%) ^A	p > 0,1	nieistotne
1	23	-1,19 (23%) ^A		
2	8	-1,37 (20%) ^A		
3	20	-1,37 (20%) ^A		
4	8	-1,44 (19%) ^A		
5	8	-1,39 (20%) ^A		
6	20	-1,50 (18%) ^A		

^A – mediana

Tab.25 przedstawia wpływ octanu ozateronu na liczbę plemników z wadą podrzędną w nasieniu psów z grup doświadczalnych (I, IIa). Stwierdzono sugerujące różnice statystyczne odsetka plemników z wadą podrzędną przed leczeniem i miesiąc po rozpoczęciu leczenia (Tab.16), natomiast między kolejnymi badaniami nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic (Tab.25).

Tabela 25 Wpływ octanu ozateronu na liczbę plemników z wadą podrzędną w nasieniu psów z grup doświadczalnych (I, IIa)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	Liczba plemników z wadą podrzędną (lgt)	p	Różnice statystyczne
0	23	-2,76 (6%) ^A	p ≤ 0,1	sugerujące
1	23	-2,17 (10%) ^A		
2	8	-1,48 (19%) ^A	p > 0,1	nieistotne
3	20	-2,70 (6%) ^A		
4	8	-3,00 (5%) ^A		
5	8	-2,76 (6%) ^A		
6	20	-2,68 (6%) ^A		

^A – mediana

W ocenie nasienia nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic właściwości nasienia w kolejnych badaniach.

4. Wyniki badania krwi

Analiza hematologiczna krwi

Analizę hematologiczną krwi przeprowadzono u 25 psów z grupy IV (Tab.26).

Tabela 26 Właściwości morfologiczne krwi psów doświadczalnych przed leczeniem i miesiąc po leczeniu (grupa IV)

Właściwości morfologiczne krwi	Psy z łagodnym rozrostem gruczolu krokowego przed leczeniem (grupa IV, n=25)	Psy z łagodnym rozrostem gruczolu krokowego po leczeniu (grupa IV, n=25)	p	Różnice statystyczne
WBC (log(G/l))	2,35 ± 0,08 (10,53 G/l) ^A	2,28 ± 0,06 (9,77 G/l) ^A	p > 0,1	nieistotne
RBC (log(T/l))	1,92 ± 0,04 (6,85 T/l) ^A	1,95 ± 0,03 (7,01 T/l) ^A	p > 0,1	nieistotne
HGB (log(mmol/l))	2,48 ± 0,07 (11,93 mmol/l) ^A	2,45 ± 0,06 (11,59 mmol/l) ^A	p > 0,1	nieistotne
HCT (log(l/l))	-0,75 ± 0,04 (0,47 l/l) ^A	-0,72 ± 0,03 (0,49 l/l) ^A	p > 0,1	nieistotne
PLT (log(G/l))	5,66 ± 0,08 (288,40 G/l) ^A	5,67 ± 0,08 (290,14 G/l) ^A	p > 0,1	nieistotne
MCV (log(f/l))	4,21 ± 0,01 (67,50 f/l) ^A	4,23 ± 0,01 (68,74 f/l) ^A	p > 0,1	nieistotne
MCH (log(f/mol))	0,33 ± 0,02 (1,40 f/mol) ^A	0,34 ± 0,01 (1,41 f/mol) ^A	p > 0,1	nieistotne
MCHC (log(mmol/l))	3,02 ± 0,02 (20,57 mmol/l) ^A	3,01 ± 0,01 (20,36 mmol/l) ^A	p > 0,1	nieistotne
RDW (lgt)	-1,72 ± 0,02 (15%) ^A	-1,73 ± 0,02 (15%) ^A	p > 0,1	nieistotne
MPV (log(f/l))	2,13 ± 0,02 (8,40 f/l) ^A	2,16 ± 0,02 (8,70 f/l) ^A	p > 0,1	nieistotne
LYM (lgt)	-1,27 ± 0,13 (22%) ^A	-1,26 ± 0,14 (22%) ^A	p > 0,1	nieistotne
MON (lgt)	-2,94 ± 0,09 (5%) ^A	-2,98 ± 0,08 (5%) ^A	p > 0,1	nieistotne
GRA (lgt)	1,00 ± 0,12 (73%) ^A	0,98 ± 0,13 (73%) ^A	p > 0,1	nieistotne

^A – mediana

Tab.27 przedstawia wpływ octanu ozateronu na liczbę krwinek białych w krwi psów doświadczalnych (grupa IV). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic odsetka krwinek białych między kolejnymi badaniami (Tab.26,27).

Tabela 27 Wpływ octanu ozateronu na liczbę krwinek białych (WBC) w krwi psów doświadczalnych (grupa IV)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	WBC (log(G/l))	p	Różnice statystyczne
0	25	2,35 ± 0,08 (10,53 G/l) ^A	p > 0,1	nieistotne
1	25	2,28 ± 0,06 (9,77 G/l) ^A		
2	5	2,17 ± 0,10 (8,80 G/l) ^A		
3	17	2,29 ± 0,07 (9,91 G/l) ^A		
4	5	2,36 ± 0,22 (10,60 G/l) ^A		
5	5	1,91 ± 0,16 (6,77 G/l) ^A		
6	17	2,42 ± 0,06 (11,20 G/l) ^A		

^A – mediana

Tab.28 obrazuje wpływ octanu ozateronu na liczbę krwinek czerwonych w krwi psów doświadczalnych (grupa IV). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic liczby krwinek czerwonych między kolejnymi badaniami (Tab.26,28).

Tabela 28 Wpływ octanu ozateronu na liczbę krwinek czerwonych (RBC) w krwi psów doświadczalnych (grupa IV)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	RBC (log(T/l))	p	Różnice statystyczne
0	25	1,92 ± 0,04 (6,85 T/l) ^A	p > 0,1	nieistotne
1	25	1,95 ± 0,03 (7,01 T/l) ^A		
2	5	1,95 ± 0,12 (7,04 T/l) ^A		
3	17	1,95 ± 0,03 (7,02 T/l) ^A		
4	5	1,90 ± 0,03 (6,70 T/l) ^A		
5	5	1,82 ± 0,00 (6,14 T/l) ^A		
6	17	1,95 ± 0,04 (7,01 T/l) ^A		

^A – mediana

Tab.29 przedstawia wpływ octanu ozateronu na stężenie hemoglobiny w krwi psów doświadczalnych (grupa IV). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic stężenia hemoglobiny między kolejnymi badaniami (Tab.26,29).

Tabela 29 Wpływ octanu ozateronu na stężenie hemoglobiny (HGB) w krwi psów doświadczalnych (grupa IV)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	HGB (log(mmol/l))	P	Różnice statystyczne
0	25	2,48 ± 0,07 (11,93 mmol/l) ^A	p > 0,1	nieistotne
1	25	2,45 ± 0,06 (11,59 mmol/l) ^A		
2	5	2,03 ± 0,14 (7,61 mmol/l) ^A		
3	17	2,52 ± 0,07 (12,38 mmol/l) ^A		
4	5	2,27 ± 0,05 (9,65 mmol/l) ^A		
5	5	2,15 ± 0,02 (8,56 mmol/l) ^A		
6	17	2,36 ± 0,05 (10,62 mmol/l) ^A		

^A – mediana

Tab.30 obrazuje wpływ octanu ozateronu na hematokryt krwi psów doświadczalnych (grupa IV). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic hematokrytu między kolejnymi badaniami (Tab.26,30).

Tabela 30 Wpływ octanu ozateronu na hematokryt (HCT) krwi psów doświadczalnych (grupa IV)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	HCT (log(l/l))	p	Różnice statystyczne
0	25	-0,75 ± 0,04 (0,47 l/l) ^A	p > 0,1	nieistotne
1	25	-0,72 ± 0,03 (0,49 l/l) ^A		
2	5	-0,95 ± 0,12 (0,39 l/l) ^A		
3	17	-0,72 ± 0,04 (0,48 l/l) ^A		
4	5	-0,76 ± 0,06 (0,47 l/l) ^A		
5	5	-0,93 ± 0,02 (0,39 l/l) ^A		
6	17	-0,71 ± 0,04 (0,49 l/l) ^A		

^A – mediana

Tab.31 przedstawia wpływ octanu ozateronu na liczbę płytek krwi (PLT) psów doświadczalnych (grupa IV). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic liczby płytek krwi między kolejnymi badaniami (Tab.26,31).

Tabela 31 Wpływ octanu ozateronu na liczbę płytek krwi (PLT) psów doświadczalnych (grupa IV)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	PLT (log(G/l))	p	Różnice statystyczne
0	25	5,66 ± 0,08 (288,40 G/l) ^A	p > 0,1	nieistotne
1	25	5,67 ± 0,08 (290,14 G/l) ^A		
2	5	5,85 ± 0,14 (347,86 G/l) ^A		
3	17	5,48 ± 0,09 (239,35 G/l) ^A		
4	5	5,85 ± 0,17 (346,26 G/l) ^A		
5	5	5,79 ± 0,01 (326,50 G/l) ^A		
6	17	5,61 ± 0,10 (273,31 G/l) ^A		

^A – mediana

Tab.32 obrazuje wpływ octanu ozateronu średnią objętość krwinek czerwonych w krwi psów doświadczalnych (grupa IV). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic średniej objętości krwinek czerwonych między kolejnymi badaniami (Tab.26,32).

Tabela 32 Wpływ octanu ozateronu na średnią objętość krwinek czerwonych (MCV) w krwi psów doświadczalnych (grupa IV)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	MCV (log(f/l))	p	Różnice statystyczne
0	25	4,21 ± 0,01 (67,50 f/l) ^A	p > 0,1	nieistotne
1	25	4,23 ± 0,01 (68,74 f/l) ^A		
2	5	4,23 ± 0,01 (68,70 f/l) ^A		
3	17	4,23 ± 0,01 (68,68 f/l) ^A		
4	5	4,23 ± 0,02 (68,49 f/l) ^A		
5	5	4,21 ± 0,07 (67,36 f/l) ^A		
6	17	4,24 ± 0,01 (69,16 f/l) ^A		

** - wysoce istotne

^A – mediana

Tab.33 przedstawia wpływ octanu ozateronu na średnią masę hemoglobiny (MCH) w krwi psów doświadczalnych (grupa IV). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic średniej masy hemoglobiny między kolejnymi badaniami (Tab.26,33).

Tabela 33 Wpływ octanu ozateronu na średnią masę hemoglobiny (MCH) w krwi psów doświadczalnych (grupa IV)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	MCH (log(f/mol))	p	Różnice statystyczne
0	25	0,33 ± 0,02 (1,40 f/mol) ^A	p > 0,1	nieistotne
1	25	0,34 ± 0,01 (1,41 f/mol) ^A		
2	5	0,36 ± 0,01 (1,42 f/mol) ^A		
3	17	0,35 ± 0,01 (1,41 f/mol) ^A		
4	5	0,37 ± 0,01 (1,45 f/mol) ^A		
5	5	0,38 ± 0,02 (1,46 f/mol) ^A		
6	17	0,36 ± 0,01 (1,43 f/mol) ^A		

** - wysoce istotne

^A – mediana

Tab.34 obrazuje wpływ octanu ozateronu na średnie stężenie hemoglobiny w krwince czerwonej (MCHC) w krwi psów doświadczalnych (grupa IV). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic średniego stężenia hemoglobiny w krwince czerwonej między kolejnymi badaniami (Tab.26,34).

Tabela 34 Wpływ octanu ozateronu na średnie stężenie hemoglobiny w krwince czerwonej (MCHC) w krwi psów doświadczalnych (grupa IV)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	MCHC (log(mmol/l))	p	Różnice statystyczne
0	25	3,02 ± 0,02 (20,57 mmol/l) ^A	p > 0,1	nieistotne
1	25	3,01 ± 0,01 (20,36 mmol/l) ^A		
2	5	3,01 ± 0,01 (20,19 mmol/l) ^A		
3	17	3,02 ± 0,02 (20,39 mmol/l) ^A		
4	5	3,05 ± 0,01 (21,06 mmol/l) ^A		
5	5	3,09 ± 0,01 (21,91 mmol/l) ^A		
6	17	3,03 ± 0,01 (20,75 mmol/l) ^A		

^A – mediana

Tab.35 przedstawia wpływ octanu ozateronu na wskaźnik zróżnicowania objętości krwinek czerwonych (RDW) w krwi psów doświadczalnych (grupa IV). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic wskaźnika zróżnicowania objętości krwinek czerwonych między kolejnymi badaniami (Tab.26,35).

Tabela 35 Wpływ octanu ozateronu na wskaźnik zróżnicowania objętości krwinek czerwonych (RDW) w krwi psów doświadczalnych (grupa IV)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	RDW (lg)	p	Różnice statystyczne
0	25	-1,72 ± 0,02 (15%) ^A	p > 0,1	nieistotne
1	25	-1,73 ± 0,02 (15%) ^A		
2	5	-1,65 ± 0,04 (16%) ^A		
3	17	-1,72 ± 0,02 (15%) ^A		
4	5	-1,77 ± 0,01 (15%) ^A		
5	5	-1,71 ± 0,04 (15%) ^A		
6	17	-1,75 ± 0,03 (15%) ^A		

^A – mediana

Tab.36 obrazuje wpływ octanu ozateronu na średnią objętość płytek krwi (MPV) w krwi psów doświadczalnych (grupa IV). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic średniej objętości płytek krwi między kolejnymi badaniami (Tab.26,36).

Tabela 36 Wpływ octanu ozateronu na średnią objętość płytek krwi (MPV) w krwi psów doświadczalnych (grupa IV)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	MPV (log(f/l))	p	Różnice statystyczne
0	25	2,13 ± 0,02 (8,40 f/l) ^A	p > 0,1	nieistotne
1	25	2,16 ± 0,02 (8,70 f/l) ^A		
2	5	2,17 ± 0,10 (8,80 f/l) ^A		
3	17	2,29 ± 0,07 (9,91 f/l) ^A		
4	5	2,36 ± 0,22 (10,60 f/l) ^A		
5	5	1,91 ± 0,16 (6,77 f/l) ^A		
6	17	2,42 ± 0,06 (11,20 f/l) ^A		

^A – mediana

Tab.37 przedstawia wpływ octanu ozateronu na liczbę limfocytów (LYM) w krwi psów doświadczalnych (grupa IV). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic odsetka limfocytów między kolejnymi badaniami (Tab.26,37).

Tabela 37 Wpływ octanu ozateronu na liczbę limfocytów (LYM) w krwi psów doświadczalnych (grupa IV)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	LYM (lgt)	p	Różnice statystyczne
0	25	-1,27 ± 0,13 (22%) ^A	p > 0,1	nieistotne
1	25	-1,26 ± 0,14 (22%) ^A		
2	5	-1,05 ± 0,54 (26%) ^A		
3	17	-1,25 ± 0,14 (22%) ^A		
4	5	-1,41 ± 0,26 (20%) ^A		
5	5	-1,03 ± 0,02 (26%) ^A		
6	17	-1,59 ± 0,16 (17%) ^A		

^A – mediana

Tab.38 obrazuje wpływ octanu ozateronu na liczbę monocytów (MON) w krwi psów doświadczalnych (grupa IV). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic odsetka monocytów między kolejnymi badaniami (Tab.26,38).

Tabela 38 Wpływ octanu ozateronu na liczbę monocytów (MON) w krwi psów doświadczalnych (grupa IV)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	MON (lgt)	p	Różnice statystyczne
0	25	-2,94 ± 0,09 (5%) ^A	p > 0,1	nieistotne
1	25	-2,98 ± 0,08 (5%) ^A		
2	5	-2,69 ± 0,40 (6%) ^A		
3	17	-2,96 ± 0,09 (5%) ^A		
4	5	-2,84 ± 0,35 (6%) ^A		
5	5	-2,29 ± 0,09 (9%) ^A		
6	17	-3,00 ± 0,06 (5%) ^A		

^A – mediana

Tab.39 przedstawia wpływ octanu ozateronu na liczbę granulocytów (GRA) w krwi psów doświadczalnych (grupa IV). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic odsetka granulocytów między kolejnymi badaniami (Tab.26,39).

Tabela 39 Wpływ octanu ozateronu na liczbę granulocytów (GRA) w krwi psów doświadczalnych (grupa IV)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	GRA (lgt)	p	Różnice statystyczne
0	25	1,00 ± 0,12 (73%) ^A	p > 0,1	nieistotne
1	25	0,98 ± 0,13 (73%) ^A		
2	5	0,71 ± 0,36 (67%) ^A		
3	17	0,89 ± 0,13 (71%) ^A		
4	5	1,11 ± 0,32 (75%) ^A		
5	5	0,72 ± 0,09 (67%) ^A		
6	17	1,40 ± 0,14 (80%) ^A		

^A – mediana

Analiza biochemiczna surowicy krwi

Analizę biochemiczną krwi przeprowadzono u wszystkich 50 psów doświadczalnych z grupy I, II i III (Tab.40).

Tabela 40 Właściwości biochemiczne surowicy krwi psów doświadczalnych (grupa I, II, III) przed leczeniem i miesiąc po leczeniu

Właściwości biochemiczne krwi	Psy z łagodnym wzrostem gruczołu krokowego przed leczeniem (grupa I, II, III, n=50)	Psy z łagodnym wzrostem gruczołu krokowego po leczeniu (grupa I, II, III, n=50)	p	Różnice statystyczne
AspAT (log(U/l))	3,43 ± 0,08 (30,75 U/l) ^A	3,48 ± 0,07 (32,36 U/l) ^A	p > 0,1	nieistotne
Alat (log(U/l))	3,87 ± 0,08 (47,88 U/l) ^A	3,85 ± 0,10 (47,13 U/l) ^A	p > 0,1	nieistotne
ALP (log(U/l))	3,72 ± 0,11 (41,25 U/l) ^A	3,70 ± 0,12 (40,44 U/l) ^A	p > 0,1	nieistotne
CREA (log(mg/dl))	0,15 ± 0,04 (1,16 mg/dl) ^A	0,11 ± 0,05 (1,11 mg/dl) ^A	p > 0,1	nieistotne
UREA (log(mg/dl))	3,58 ± 0,05 (35,93 mg/dl) ^A	3,62 ± 0,05 (37,19 mg/dl) ^A	p > 0,1	nieistotne
AMYL (log(U/l))	6,85 ± 0,05 (947,05 U/l) ^A	6,87 ± 0,04 (962,72 U/l) ^A	p > 0,1	nieistotne

^A – mediana

Tab.41 przedstawia wpływ octanu ozateronu na stężenie aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) w surowicy krwi psów doświadczalnych (grupa I, II, III). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic stężenia aminotransferazy asparaginianowej między kolejnymi badaniami (Tab.40,41).

Tabela 41 Wpływ octanu ozateronu na stężenie aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) w surowicy krwi psów doświadczalnych (grupa I, II, III)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	AspAT (log(U/l))	p	Różnice statystyczne
0	50	3,43 ± 0,08 (30,75 U/l) ^A	p > 0,1	nieistotne
1	50	3,48 ± 0,07 (32,36 U/l) ^A		
2	8	3,27 ± 0,07 (26,42 U/l) ^A		
3	38	3,41 ± 0,07 (30,18 U/l) ^A		
4	8	3,21 ± 0,09 (24,74 U/l) ^A		
5	8	3,16 ± 0,11 (23,48 U/l) ^A		
6	38	3,49 ± 0,06 (32,63 U/l) ^A		

^A – mediana

Tab.42 obrazuje wpływ octanu ozateronu na stężenie aminotransferazy alaninowej (Alat) w surowicy krwi psów doświadczalnych (grupa I, II, III). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic stężenia aminotransferazy alaninowej między kolejnymi badaniami (Tab.40,42).

Tabela 42 Wpływ octanu ozateronu na stężenie aminotransferazy alaninowej (Alat) w surowicy krwi psów doświadczalnych (grupa I, II, III)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	Alat (log(U/l))	p	Różnice statystyczne
0	50	3,87 ± 0,08 (47,88 U/l) ^A	p > 0,1	nieistotne
1	50	3,85 ± 0,10 (47,13 U/l) ^A		
2	8	3,77 ± 0,05 (43,21 U/l) ^A		
3	38	3,93 ± 0,10 (50,79 U/l) ^A		
4	8	3,86 ± 0,11 (47,66 U/l) ^A		
5	8	3,96 ± 0,27 (52,70 U/l) ^A		
6	38	3,94 ± 0,11 (51,43 U/l) ^A		

^A – mediana

Tab.43 przedstawia wpływ octanu ozateronu na stężenie fosfatazy alkalicznej (ALP) w surowicy krwi psów doświadczalnych (grupa I, II, III). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic stężenia fosfatazy alkalicznej między kolejnymi badaniami (Tab.40,43).

Tabela 43 Wpływ octanu ozateronu na stężenie fosfatazy alkalicznej (ALP) w surowicy krwi psów doświadczalnych (grupa I, II, III)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	ALP (log(U/l))	p	Różnice statystyczne
0	50	3,72 ± 0,11 (41,25 U/l) ^A	p > 0,1	nieistotne
1	50	3,70 ± 0,12 (40,44 U/l) ^A		
2	8	3,70 ± 0,43 (40,42 U/l) ^A		
3	38	3,78 ± 0,15 (43,91 U/l) ^A		
4	8	3,70 ± 0,34 (40,52 U/l) ^A		
5	8	3,72 ± 0,40 (41,32 U/l) ^A		
6	38	3,94 ± 0,11 (42,88 U/l) ^A		

^A – mediana

Tab.44 obrazuje wpływ octanu ozateronu na stężenie kreatyniny (CREA) w surowicy krwi psów doświadczalnych (grupa I, II, III). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic stężenia kreatyniny między kolejnymi badaniami (Tab.40,44).

Tabela 44 Wpływ octanu ozateronu na stężenie kreatyniny (CREA) w surowicy krwi psów doświadczalnych (grupa I, II, III)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	CREA (log(mg/dl))	P	Różnice statystyczne
0	50	0,15 ± 0,04 (1,16 mg/dl) ^A	p > 0,1	nieistotne
1	50	0,11 ± 0,05 (1,11 mg/dl) ^A		
2	8	0,05 ± 0,20 (1,05 mg/dl) ^A		
3	38	0,09 ± 0,05 (1,05 mg/dl) ^A		
4	8	0,06 ± 0,09 (1,07 mg/dl) ^A		
5	8	0,10 ± 0,08 (1,10 mg/dl) ^A		
6	38	0,11 ± 0,04 (1,11 mg/dl) ^A		

^A – mediana

Tab.45 obrazuje wpływ octanu ozateronu na stężenie mocznika (UREA) w surowicy krwi psów doświadczalnych (grupa I, II, III). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic stężenia mocznika między kolejnymi badaniami (Tab.40,45).

Tabela 45 Wpływ octanu ozateronu na stężenie mocznika (UREA) w surowicy krwi psów doświadczalnych (grupa I, II, III)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	UREA (log(mg/dl))	P	Różnice statystyczne
0	50	3,58 ± 0,05 (35,93 mg/dl) ^A	p > 0,1	nieistotne
1	50	3,62 ± 0,05 (37,19 mg/dl) ^A		
2	8	3,39 ± 0,22 (29,55 mg/dl) ^A		
3	38	3,63 ± 0,06 (37,72 mg/dl) ^A		
4	8	3,39 ± 0,29 (29,63 mg/dl) ^A		
5	8	3,54 ± 0,24 (34,39 mg/dl) ^A		
6	38	3,62 ± 0,06 (37,32 mg/dl) ^A		

^A – mediana

Tab.46 obrazuje wpływ octanu ozateronu na stężenie amylazy (AMYL) w surowicy krwi psów doświadczalnych (grupa I, II, III). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic stężenia amylazy między kolejnymi badaniami (Tab.40,46).

Tabela 46 Wpływ octanu ozateronu na stężenie amylazy (AMYL) w surowicy krwi psów doświadczalnych (grupa I, II, III)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	AMYL (log(U/l))	p	Różnice statystyczne
0	50	6,85 ± 0,05 (947,05 U/l) ^A	p > 0,1	nieistotne
1	50	6,87 ± 0,04 (962,72 U/l) ^A		
2	8	6,72 ± 0,17 (829,67 U/l) ^A		
3	38	6,78 ± 0,05 (883,06 U/l) ^A		
4	8	6,78 ± 0,08 (883,80 U/l) ^A		
5	8	6,69 ± 0,08 (807,71 U/l) ^A		
6	38	6,60 ± 0,21 (735,21 U/l) ^A		

^A – mediana

Analiza endokrynologiczna surowicy krwi

Analizę endokrynologiczną krwi przeprowadzono u wszystkich 50 psów doświadczalnych (grupa I, II i III) (Tab.1,47) oraz 19 psów z grupy kontrolnej (V) (Tab.1).

Tab.1 obrazuje średnie stężenie testosteronu w surowicy krwi psów doświadczalnych (grupa I, II i III) i psów z grupy kontrolnej (V). Stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic między grupą kontrolną a grupą psów z łagodnym rozrostem stercza (Tab.1).

Tab.1 przedstawia średnie stężenie estradiolu w surowicy krwi psów doświadczalnych (grupa I, II i III) i psów z grupy kontrolnej (V). Stwierdzono wysoce istotne statystycznie różnice między grupą kontrolną a grupą psów z łagodnym rozrostem stercza (Tab.1)

Tab.47 obrazuje stężenie testosteronu oraz estradiolu w surowicy krwi psów doświadczalnych (grupa I, II, III) przed leczeniem i miesiąc od rozpoczęcia leczenia. Stwierdzono wysoce istotne statystycznie różnice stężenia testosteronu, natomiast brak istotnych statystycznie różnic stężenia estradiolu w surowicy krwi psów przed leczeniem i miesiąc po rozpoczęciu leczenia (Tab.47).

Tabela 47 Stężenie hormonów steroidowych w surowicy krwi psów doświadczalnych (grupa I, II, III) przed leczeniem i miesiąc po leczeniu

Właściwości morfologiczne krwi	Psy z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego przed leczeniem (grupa I, II, III, n=50)	Psy z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego po leczeniu (grupa I, II, III, n=50)	p	Różnice statystyczne
Testosteron (log(ng/ml))	0,74 ± 0,16 (2,09 ng/ml) ^A	0,12 ± 0,14 (1,12 ng/ml) ^A	p ≤ 0,01	**
17β-Estradiol (log(pg/ml))	1,18 ± 0,13 (3,25 pg/ml) ^A	0,92 ± 0,13 (2,51 pg/ml) ^A	p > 0,1	nieistotne

** - wysoce istotne

^A – mediana

Tab. 48 obrazuje wpływ octanu ozateronu na stężenie testosteronu w surowicy krwi psów doświadczalnych (grupa I, II, III). Stwierdzono wysoce istotne różnice statystyczne w stężeniu testosteronu u psów między kolejnymi badaniami (Tab.47,48). W ciągu 5 miesięcy po leczeniu stężenie omawianego hormonu wyraźnie spadało. Po 6 miesiącach od podania octanu ozateronu doszło do ponownego wzrostu stężenia testosteronu w surowicy krwi psów doświadczalnych (Tab.48).

Tabela 48 Wpływ octanu ozateronu na stężenie testosteronu w surowicy krwi psów doświadczalnych (grupa I, II, III)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	Testosteron (log(ng/ml))	p	Różnice statystyczne
0	50	0,74 ± 0,16 (2,09 ng/ml) ^A	p ≤ 0,01	**
1	50	0,12 ± 0,14 (1,12 ng/ml) ^A		
2	8	-0,63 ± 0,53 (0,53 ng/ml) ^A		
3	38	0,18 ± 0,19 (1,20 ng/ml) ^A		
4	8	-0,03 ± 0,35 (0,97 ng/ml) ^A		
5	8	0,39 ± 0,29 (1,48 ng/ml) ^A		
6	38	0,78 ± 0,20 (2,18 ng/ml) ^A		

** - wysoce istotne

^A – mediana

Tab.49 przedstawia wpływ octanu ozateronu na stężenie estradiolu w surowicy krwi psów doświadczalnych (grupa I, II, III). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic stężenia estradiolu między kolejnymi badaniami (Tab.47,49).

Tabela 49 Wpływ octanu ozateronu na stężenie estradiolu w surowicy krwi psów doświadczalnych (grupa I, II, III)

Miesiąc od rozpoczęcia terapii	Liczba zbadanych psów	17β-Estradiol (log(pg/ml))	p	Różnice statystyczne
0	50	1,18 ± 0,13 (3,25 pg/ml) ^A	p > 0,1	nieistotne
1	50	0,92 ± 0,13 (2,51 pg/ml) ^A		
2	8	1,06 ± 0,32 (2,90 pg/ml) ^A		
3	38	0,94 ± 0,18 (2,56 pg/ml) ^A		
4	8	0,79 ± 0,16 (2,19 pg/ml) ^A		
5	8	0,82 ± 0,15 (2,28 pg/ml) ^A		
6	38	0,95 ± 0,19 (2,58 pg/ml) ^A		

^A – mediana

5. Wpływ terapii na zachowanie zwierząt

U 12 psów (24%) stwierdzono wzrost apetytu w trakcie przyjmowania leku. U 10 psów (20%) zaobserwowano znacznie zwiększoną żywotność, tymczasem u 5 psów (10%) ospałość w trakcie przyjmowania leku. Nie zaobserwowano innych zmian w zachowaniu zwierząt.

V. OMÓWIENIE WYNIKÓW I Dyskusja

Łagodny rozrost (przerost) gruczołu krokowego występuje u starszych psów (35, 92, 109, 127, 129, 144) nieaktywnych płciowo (2, 4, 5, 66, 84, 92, 123). Wyżej wymienioną jednostkę chorobową stwierdza się u większości psów powyżej piątego roku życia (15, 66, 92, 116, 123), niekiedy może występować też u młodszych psów (17, 27). Przeprowadzone badania własne wykazały, że większość pacjentów z rozplemem stercza była w wieku powyżej 5 lat (96 %), a średnia wieku wynosiła $7,44 \pm 0,27$ lat (Tab.1). W grupie kontrolnej średnia wieku psów z prawidłowym gruczołem krokowym wyniosła $1,92 \pm 0,21$ (Tab.1). Natomiast obserwacje własne nie wykazały korelacji między rozrostem gruczołu a brakiem aktywności płciowej zwierząt. Rozrost stercza stwierdzono zarówno u psów, które nigdy nie kryły jak i u psów reproduktorów.

Wyniki badań własnych potwierdzają opinię wielu autorów, że psy z łagodnym przerostem gruczołu często nie wykazują żadnych objawów klinicznych (15, 47, 68, 84, 111, 123, 136). Aż u 40% psów właściciele nie zauważyli symptomów wskazujących na to zaburzenie. Uważa się, że typowymi objawami tej choroby są: trudności w oddawaniu kału, zaburzenia ze strony narządu moczowego (dysuria, hematuria), kropelkowe wycieki krwi z cewki moczowej, obecność krwi w nasieniu (15, 35, 66, 68, 111, 123, 131), rzadziej bolesność gruczołu krokowego i trudności w poruszaniu się (2, 111). Przeprowadzone badania kliniczne własne wskazują, że najczęściej występuje: obecność krwi w nasieniu (52,17%) (Ryc.2,3,5-7), trudności w oddawaniu kału (22%), kropelkowe wycieki krwi z cewki moczowej (20%) i rzadziej hematuria (8%). Nie stwierdzono u żadnego zwierzęcia problemów z oddawaniem moczu ani bolesności gruczołu krokowego czy trudności w poruszaniu się. Hematospermia prawdopodobnie nie jest tak często stwierdzana, ponieważ u niektórych psów pobranie nasienia stwarza duże trudności, zwłaszcza u psów agresywnych i nieaktywnych płciowo. Ponadto badanie nasienia nie jest badaniem rutynowym.

Przeprowadzone badanie rektalne wykazało u 64% zwierząt znacznego stopnia uwypuklenie gruczołu krokowego. Jednak Nickel i Teske (101) stwierdzili, że opisywana metoda ma małą wartość diagnostyczną, ponieważ gruczoł krokowy nie jest osiągalny w badaniu palpacyjnym u wszystkich psów. Obserwacje własne i

innych autorów sugerują, że dotyczy to głównie psów ras dużych oraz psów, u których doszło do znacznego przesunięcia się gruczołu do jamy brzusznej.

Przeprowadzone w niniejszej pracy badania potwierdziły przydatność badania ultrasonograficznego przez powłoki brzuszne w diagnostyce schorzeń gruczołu krokowego (Ryc.8-30). Najbardziej uniwersalną głowicą okazała się głowica mikrokonweksowa o częstotliwości 5 MHz, za pomocą której uwidoczniło się stercz zarówno u psów ras małych jak i dużych, bez konieczności stosowania nakładek dystansujących (Ryc.8-30). Wielu autorów uważa badanie ultrasonograficzne za jedną z najlepszych metod szczegółowego zobrazowania gruczołu krokowego (5, 39, 68, 111, 112, 118). Istnieją bardziej precyzyjne metody obrazowania z zastosowaniem wysoce specjalistycznej aparatury diagnostyki obrazowej takiej jak tomograf komputerowy czy rezonans magnetyczny, jednak są drogie i mało dostępne w praktyce weterynaryjnej (72). Badanie ultrasonograficzne przez powłoki brzuszne jest znacznie bardziej komfortowym badaniem dla pacjenta i lekarza w porównaniu z badaniem transrektalnym. Ponadto w badaniu przez prostnicę część dogłowa gruczołu zazwyczaj nie jest widoczna, a u większości zwierząt niezbędna jest sedacja lub anestezja (72). Badanie stercza przez powłoki brzuszne stało się bardzo powszechne zarówno w medycynie człowieka jak i weterynaryjnej (5, 118) ze względu na nieinwazyjność, wygodę i niski koszt badania. Opisana wyżej metoda w przeprowadzonym doświadczeniu okazała się niezwykle użytecznym narzędziem diagnostycznym w wizualizacji struktury miększu gruczołu krokowego i identyfikacji poszczególnych struktur miększu. Dzięki badaniu ultrasonograficznemu uwidoczniło się zarówno drobne jak i duże torbiele wewnątrzgruczołowe (Ryc.10,16-20). Według Englanda (35) torbiele okołosterczowe są często spotykane u tych zwierząt. Stwierdzenie powyższego autora nie zostało potwierdzone we własnych obserwacjach, gdyż u żadnego spośród 50 zbadanych psów z łagodnym rozrostem gruczołu oraz 19 psów z prawidłowym gruczołem nie stwierdzono ich obecności. Wykazano natomiast, że torbiele wewnątrzgruczołowe nagminnie towarzyszą łagodnemu przerostowi gruczołu krokowego. Badaniem ultrasonograficznym torbiele w miększu przerośniętego stercza wykryto u 76% psów. W przeprowadzonym doświadczeniu mierzono długość oraz szerokość gruczołów krokowych, a następnie wyliczano pole powierzchni gruczołów (Tab.1-5) (Ryc.8). Stwierdzono wysoce istotne różnice zarówno długości, szerokości i pola powierzchni między grupą kontrolną (V) i grupą psów z łagodnym rozrostem stercza (I, II, III)

(Tab.1). W grupie V wymiary gruczołów wynosiły odpowiednio: średnia długość $2,96 \pm 0,09$ cm, średnia szerokość $3,09 \pm 0,13$ cm, średnie pole powierzchni $9,34 \pm 0,67$ cm². Tymczasem w grupie I, II i III wartości wyżej wymienionych właściwości były znacznie większe i wynosiły odpowiednio: średnia długość $4,87 \pm 0,15$ cm, średnia szerokość $4,63 \pm 0,12$ cm, średnie pole powierzchni $22,93 \pm 1,12$ cm². Tak więc pole powierzchni było ponad dwukrotnie większe u psów z łagodnym przerostem stercza w porównaniu do psów z prawidłowym gruczołem krokowym. Ponadto u psów z łagodnym rozrostem gruczołu echostruktura mięszu stercza była niejednorodna (głównie z powodu torbieli wewnątrzgruczołowych) i charakteryzowała się wzmożoną echogenicznością (Ryc.9-13,16-19).

Zdaniem Brendlera i wsp. (17) łagodny przerost gruczołu krokowego wpływa na funkcję wydzielniczą gruczołu, co skutkuje mniejszą objętością ejakulatu. Wspomniani autorzy wykazali, że objętość ejakulatów pobranych od 15 psów z prawidłowym sterczem była większa w porównaniu do ejakulatów pobranych od 19 psów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego. Wiadomo jednak, że maksymalna funkcja wydzielnicza stercza przypada na 4 rok życia i od tego momentu równocześnie ze spadkiem stężenia androgenów powoli się obniża, a wraz z nią obniża się objętość nasienia (14, 10, 17, 30, 40, 67, 109, 124). W badaniach Brendlera i wsp. (17) wiek zwierząt z prawidłowym gruczołem krokowym wynosił średnio $2,2 \pm 0,4$ lat, a zwierząt z łagodnym rozrostem gruczołu $6,4 \pm 0,4$ lat, tak więc można wnioskować, że mniejsza objętość ejakulatu mogła nie być spowodowana łagodnym rozrostem gruczołu, a jedynie starszym wiekiem. W obserwacjach własnych średnia objętość drugiej frakcji nasienia psów doświadczalnych wyniosła 2,65 ml, objętość trzeciej frakcji nasienia 3,99 ml (Tab.16), a zatem wymienione właściwości mieściły się w granicach przyjętych norm (30).

Wiadomo, że wraz z wiekiem spada nie tylko objętość nasienia, ale i koncentracja plemników w nasieniu (7, 14, 17, 30, 67, 109, 124, 40). Zdaniem Gobello i Corrada (47) łagodny rozrost gruczołu krokowego nie wpływa na koncentrację plemników w nasieniu i reprodukcyjność zwierząt, co potwierdzają badania własne. W przeprowadzonym doświadczeniu stwierdzono niską liczbę plemników w nasieniu (poniżej 250 milionów w ejakulacie) u 43,48 % psów, a wysoką omawianą wartość (powyżej 250 milionów) u 56,52 %.

Nasienie większości badanych psów (65,22%) charakteryzowało się małym odsetkiem plemników prawidłowych (poniżej 70%) i niską ruchliwością plemników (poniżej 70%). Brendler porównał koncentrację i objętość nasienia psów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego do psów z prawidłowym gruczołem, gdzie obydwie grupy zwierząt mieściły się w tym samym przedziale wiekowym i wykazał, że wymienione właściwości nasienia nie różniły się w obydwu grupach. Również Horvath i Baisgard (58) stwierdziły, że jakość nasienia pobranego od psów z łagodnym rozrostem stercza nie była znacząco gorsza.

Wyniki badań powyższych autorów i własne sugerują, że łagodny rozrost gruczołu nie powoduje spadku koncentracji plemników w jednostce objętości ejakulatu, a gorsza jakość nasienia może być spowodowana starszym wiekiem zwierząt. Tak więc łagodny przerost stercza nie wpływa na zdolności reprodukcyjne psów (17, 47), jednak często występująca hematospermia ogranicza możliwości wykorzystania nasienia w technikach biotechnologicznych. England i Alen (33) wykazali, że dodatek krwi w nasieniu powoduje znacznego stopnia uszkodzenie plemników w trakcie mrożenia nasienia. Rijsselaere i wsp. (115) również stwierdzili, że nasienie z krwią nie nadaje się do sztucznej inseminacji suk nasieniem mrożonym, ponieważ w trakcie mrożenia plemników dochodzi do hemolizy erytrocytów, a uwolniona hemoglobina uszkadza komórki płciowe i negatywnie wpływa na ich właściwości. Wyżej wymienieni autorzy obserwowali brak wpływu domieszki krwi w nasieniu świeżym na właściwości plemników.

Wyjaśnienie mechanizmów leżących u podstaw łagodnego przerostu gruczołu krokowego sprawia ogromne trudności. Pomimo znacznych wysiłków badawczych nad znalezieniem przyczyn tego zaburzenia, jego patogeneza nadal pozostaje do końca niewyjaśniona (27, 88, 104, 127, 136, 137). Zdaniem wielu autorów proces wzrastania i różnicowania gruczołu krokowego stymuluje dihydrotestosteron (DHT), który działa pośrednio poprzez receptory androgenowe w obrębie jądra komórkowego, pobudzając odpowiednie geny odpowiedzialne za produkcję czynników wzrostowych (*growth factors*) (2, 10, 64, 92, 104, 116, 123, 136). Dopiero te związki bezpośrednio wpływają na proliferację nabłonka i zrębu stercza. Autorzy uważają, że przerost gruczołu związany jest również z zaburzeniem równowagi pomiędzy androgenami i estrogenami (10, 32, 40, 47, 68, 116, 123, 127, 130, 131, 136, 140). Wraz z wiekiem psa dochodzi do zmniejszenia wydzielania testosteronu i zmiany równowagi hormonów płciowych na korzyść estrogenów (2,

14), które powodują wzrost liczby jądrowych receptorów dla DHT, a to prowadzi do zwiększenia wrażliwości tkanek gruczołu na DHT (2, 64, 68, 97, 123, 131, 140, 142). Stwierdzono także spadek stężenia DHT w tkankach gruczołu krokowego u starych psów (127, 130). Podstawowe stężenie testosteronu we krwi tych zwierząt osiąga wartość szczytową od 3,5-6,0 ng/ml (40, 57). Brendler i wsp. (17) zaobserwowali stopniowy spadek testosteronu o 35 % w surowicy krwi psów wraz ze starzeniem się. W badaniach własnych średnie stężenie testosteronu dla grupy I, II i III (psy z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego) wyniosło $3,2 \pm 0,39$ ng/ml, a dla grupy V (psy z prawidłowym gruczołem krokowym) $3,52 \pm 0,36$ ng/ml (Tab.1). Nie stwierdzono istotnych różnic statystycznych między grupą kontrolną a grupą psów z łagodnym rozrostem stercza, a u 17 psów z grupy doświadczalnej (35,41%) powyżej 5 roku życia odnotowano bardzo wysoki poziom testosteronu (powyżej 3,5 ng/ml). Tak więc badania własne nie potwierdzają ewidentnej korelacji między poziomem stężenia testosteronu w surowicy krwi a występowaniem łagodnego przerostu gruczołu krokowego i potwierdzają zdanie wielu autorów, że testosteron nie ma wpływu na proliferację samych komórek nabłonka stercza. Ponadto Brendler i wsp. (17) nie stwierdzili różnicy stężenia DHT jak i estradiolu w surowicy krwi u psów z prawidłowym sterczem i psów z jego rozrostem. Prawidłowe stężenie estrogenów we krwi obwodowej psa według Feldmana (40) nie przekracza wartości 15 pg/ml. Obserwacje własne potwierdzają wyniki badań Brendlera i wsp. (17), gdyż najwyższe stężenie estradiolu wśród badanych psów wynosiło 6,78 pg/ml. Stwierdzono jednak statystycznie wysoce istotne różnice ($p < 0,01$) średniego stężenia estradiolu w surowicy krwi między grupą kontrolną ($2,56 \pm 0,16$ pg/ml) a grupą psów z łagodnym przerostem gruczołu ($3,99 \pm 0,23$ pg/ml) (Tab.1), co sugeruje wpływ estradiolu na omawiane schorzenie.

Brendler i wsp. (17) oraz Ewing i wsp. (37) wykazali brak istotnej różnicy statystycznej ($p > 0,25$) stężenia DHT w tkance gruczołu krokowego psów z histologicznie normalnym sterczem i jego rozrostem. W przeciwieństwie do poprzednich sprawozdań, stężenie DHT w tkance gruczołu krokowego psa nie było podwyższone, co sugeruje, że androgeny, choć są związane przyczynowo z występowaniem łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u psów, prawdopodobnie odgrywają drugorzędą rolę w procesie choroby. Niektórzy autorzy sugerują, że inne androgeno-niezależne czynniki mogą wpływać na rozwój łagodnego rozrostu stercza. Wydzielanie tych czynników może być zależne od wieku. Szczególną uwagę

zwrócono na czynniki pochodzące z jąder i najądrzy (53). Doświadczalne podwiązanie różnych żył odprowadzających krew z jąder zmniejszało występowanie łagodnego przerostu (55).

Do tej pory prowadzone były liczne i intensywne badania nad leczeniem łagodnego przerostu gruczołu krokowego, zwłaszcza nad leczeniem farmakologicznym, będącym alternatywą dla kastracji. Zabieg chirurgiczny jest niepożądany u starszych psów ze względu na możliwe komplikacje śród i pooperacyjne oraz u psów reproduktorów. Celem w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego jest zmniejszenie jego wielkości oraz złagodzenie występujących objawów klinicznych. Prowadzone badania nad wykorzystaniem syntetycznych estrogenów i progestagenów wykazały skuteczność wyżej wymienionych substancji, jednak zaprzestano ich podawanie głównie ze względu na silne działanie toksyczne tych związków (123). Jedynym dość bezpiecznym związkiem okazał się octan chlormadinonu, jednak osłabiał popęd płciowy samców i wpływał negatywnie na właściwości nasienia (73). Skuteczna okazała się terapia z wykorzystaniem analogów GnRH (m. in. desloreiny, nafareliny, busareliny), ale ich zastosowanie prowadzi do zahamowania steroidogenezy, co eliminuje psy z rozrodu na okres działania implantu z substancją czynną (co najmniej 6 miesięcy) (51, 132). Podobieństwo przerostu gruczołu krokowego u mężczyzn i psów spowodowało liczne badania nad zastosowaniem leków wykorzystywanych rutynowo w leczeniu opisywanego zaburzenia w medycynie ludzkiej. Badania wykazały wysoką skuteczność finasterydu, flutamidu i tamoksyfenu, które do tej pory nie mają odpowiedników w medycynie weterynaryjnej (24, 61, 131). Ich stosowanie okazało się jednak bardzo kosztowne, gdyż wyżej wymienione substancje wymagają długiego okresu podawania, a odpowiedź organizmu utrzymuje się stosunkowo krótko. Ponadto tamoksyfen wpływa negatywnie na popęd płciowy i jakość nasienia (18, 83, 141), a w przypadku flutamidu u niektórych psów zaobserwowano efekty niepożądane takie jak: niewielkiego stopnia bolesność gruczołów sutkowych, ginekomastię, czy podrażnienie wątroby (131).

Nową możliwością leczenia łagodnego rozrostu gruczołu krokowego stało się wprowadzenie w 2007 roku we Francji leku Ypozane®, zawierającego octan

ozateronu. Octan ozateronu został zsyntetyzowany przez Shibatę i wsp. w jednym z hormonalnych laboratoriów w Japonii w 1992 roku pod nazwą TZP-4238.

Octan Ozateronu - 17α -acetoksy-6-chloro-2-oksa-4,6-pregnadien-3,20-dion - jest steroidem chemicznie spokrewnionym z progesteronem. Jest odpowiednikiem octanu chlormadinonu (octan 2-oksachlormadinonu), ale według Takezawy i wsp. (127) oraz Tsutsui i wsp. (134) wykazuje pięciokrotnie wyższe powinowactwo do tkanek stercza. Kompetencyjnie zapobiega wiązaniu androgenów z ich receptorami w gruczole krokowym i blokuje transport testosteronu do gruczołu krokowego, co skutkuje niskim stężeniem androgenów wewnątrzkomórkowych. Minato i wsp. (95) wykazali, że główny metabolit octanu ozateronu (15β -hydroksylowany-octan ozateronu) również wykazuje działanie anti-androgenne.

Minato i wsp. (95) wykazali, że po podaniu doustnym octan ozateronu ulega szybkiemu wchłanianiu i czas stężenia maksymalnego (T_{max}) wynosi około 2 godzin. Po podaniu dawki 0,25 mg/kg masy ciała/dzień maksymalne stężenie w osoczu wynosi średnio 60 μ g/l. Efekt pierwszego przejścia do krwiobiegu następuje głównie w wątrobie (70% biodostępności). Octan ozateronu zostaje przekształcony do głównego metabolitu – glukuronidu 17α -acetoksy-6-chloro-2-oksa-4,6-pregnadien-3,20-dionu (również aktywnego farmakologicznie). Następnie octan ozateronu i jego metabolit są wiązane w sposób odwracalny przez białka osocza, głównie albuminy (odpowiednio w 90% i 80%). Wiązanie to nie wykazuje wpływu na inne substancje swoiście wiązane przez albuminy, tak więc można go stosować w trakcie podawania innych leków. Szybkość dyfuzji octanu ozateronu z krwi do tkanek gruczołu krokowego została zbadana na szczurach i po 6 godzinach od podania stężenie octanu ozateronu i jego metabolitu w tkankach gruczołu było dwukrotnie wyższe niż w surowicy krwi. Eliminacja octanu ozateronu z organizmu zwierzęcia trwa 14 dni i następuje głównie z kałem, poprzez wydzielanie żółci (w 60%), a w mniejszym stopniu (w 25%) wraz z moczem. Biologiczny okres półtrwania ($t_{0.5}$) wynosi około 80 godzin. Po kolejnym podaniu octanu ozateronu w dawce 0,25 mg/kg masy ciała/dzień przez 7 dni współczynnik akumulacji osiąga wartość od 3 do 4, przy czym nie wpływa na szybkość wydalania i absorpcji. Po 15 dniach od ostatniego podania średnie stężenie octanu ozateronu w osoczu krwi wynosi średnio 6,5 μ g/l (93, 95).

Tsutsui i wsp. (134) kontrolowali w trakcie i po leczeniu stężenie octanu ozateronu w surowicy krwi psów. W grupie 2 (n=4) podawano 0,2 mg/kg masy ciała przez 7 dni octanu ozateronu i średnie stężenie octanu ozateronu w surowicy krwi wynosiło $70,0 \pm 3,9$ ng/ml po tygodniu od rozpoczęcia leczenia, a po 2 tygodniach $36,7 \pm 6,5$ ng/ml. W grupie 3 (n=4) podawano 0,5 mg i średnie stężenie octanu ozateronu w surowicy krwi wynosiło $70,0 \pm 3,9$ ng/ml po tygodniu od rozpoczęcia leczenia, a po 2 tygodniach $65,9 \pm 12,8$ ng/ml. W obydwu grupach po 2 miesiącach od rozpoczęcia leczenia stężenie octanu ozateronu w surowicy krwi spadło do wartości niewykrywalnych.

Z naszych dotychczasowych obserwacji wynika, że po zastosowaniu octanu ozateronu dochodzi do ustąpienia objawów klinicznych, znacznego zmniejszenia rozmiarów stercza oraz wewnątrzgruczołowych torbieli często towarzyszących łagodnemu rozrostowi stercza (Ryc.20-30).

W analizie skuteczności terapii octanem ozateronu u wszystkich 30 psów, u których przed leczeniem występowały objawy kliniczne, stwierdzono ich ustąpienie w przeciągu kilku dni od rozpoczęcia leczenia. Podobne rezultaty osiągnęli Tsutsui i wsp. (134) – objawy kliniczne ustępowały do 7 dni od rozpoczęcia terapii. W badaniach własnych u wszystkich 32 psów, u których stwierdzono uprzednio uwypuklenie stercza w badaniu rektalnym, stopień uwypuklenia znacznie zmalał. Badanie rektalne jest jednak subiektywną oceną wielkości gruczołu krokowego. Przez okres co najmniej 5 miesięcy od zakończenia terapii u 49 psów nie wystąpiły ponownie objawy kliniczne, a tylko u 1 psa stwierdzono ponowne występowanie hematospermii.

Murakoshi i wsp. (99) stwierdzili wysoce istotne statystycznie różnice rozmiarów gruczołu krokowego u psów z łagodnym rozrostem stercza przed i po zastosowaniu octanu ozateronu w dawce 0,1 mg/ kg masy ciała raz dziennie przez 7 dni. Autorzy nie podali jednak stopnia zmniejszenia wielkości gruczołów. Tsutsui i wsp. (134) przeprowadzili badanie skuteczności octanu ozateronu w różnych dawkach na 15 psach i stwierdzili wysoką skuteczność wymienionej substancji w leczeniu łagodnego rozrostu stercza. W grupie 1 (n=4), w której podawano 0,1 mg/ kg masy ciała raz dziennie przez 7 dni stwierdzono zmniejszenie gruczołów o 22,1 % tydzień po rozpoczęciu leczenia. Tymczasem w grupie 2 (n=4) zastosowano takie samo leczenie, ale wyższą dawką (0,2 mg/ kg masy ciała) i stwierdzono zmniejszenie

gruczołów o 29,5 % tydzień po rozpoczęciu leczenia. W kolejnych grupach podawano wyższe dawki i zaobserwowano większego stopnia zmniejszenie gruczołu krokowego. Kolejne badania przeprowadzono po 2 i 4 miesiącach od rozpoczęcia badania i stwierdzono, że po terapii z octanem ozateronu gruczoł krokowy po 2 miesiącach jest nieco większy niż po tygodniu od przeprowadzenia leczenia i utrzymuje podobną wielkość po 4 miesiącach. Następnie gruczoł ponownie ulega stopniowemu powiększaniu się. Również Takezawa i wsp. (127) podawali octan ozateronu u 6 psów z łagodnym rozrostem stercza i wykazali wysoką skuteczność substancji czynnej. Badania własne, w których zmniejszenie rozmiaru gruczołów było statystycznie wysoce istotne ($p < 0,01$), potwierdziły wnioski wyżej wymienionych autorów (Tab.2-5). Pole powierzchni gruczołów w ciągu 3 tygodni od zakończenia terapii znacznie się zmniejszyło z wartości $22,9 \pm 1,12 \text{ cm}^2$ do wartości $11,8 \pm 0,52 \text{ cm}^2$ (średnio o 48,5%) (Tab.2,5). Po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii pole powierzchni wzrosło w porównaniu z drugim badaniem do wartości $14,4 \pm 4,2 \text{ cm}^2$, a po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii pole powierzchni gruczołu wzrosło do wartości $21,1 \pm 6,7 \text{ cm}^2$ (Tab.2,5), czyli prawie osiągnęło wartość sprzed leczenia.

Tsutsui i wsp. (134) nie wykazali istotnych statystycznie różnic jakości nasienia po zastosowaniu octanu ozateronu u 5 psów rasy Beagle. Zaobserwowali jednak niewielki spadek objętości nasienia utrzymujący się przez około 4 miesiące od rozpoczęcia terapii, co zostało potwierdzone własnym doświadczeniem. W badaniach własnych ocenę nasienia przeprowadzono u 23 psów z grupy I i IIa (Tab.16). W pierwszym badaniu przed zastosowaniem terapii mediana (wartość środkowa) objętości drugiej frakcji nasienia wyniosła 2,65 ml, miesiąc od rozpoczęcia terapii wynosiła 1,96 ml, po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii wzrosła w porównaniu z drugim badaniem do wartości 2,38 ml, a po 6 miesiącach wynosiła 2,45 ml (Tab.17). Stwierdzono spadek objętości drugiej frakcji nasienia miesiąc od rozpoczęcia leczenia, jednak w kolejnym badaniu (3 miesiące od rozpoczęcia terapii) objętość ta znów wzrosła. Miesiąc po rozpoczęciu terapii u 14 psów (60,87%) objętość drugiej frakcji zmalała, u 3 psów (13,04%) nie zmieniła się, a u 4 psów (17,39%) wzrosła w porównaniu z badaniem przed leczeniem. Tymczasem w pierwszym badaniu przed zastosowaniem terapii mediana objętości trzeciej frakcji nasienia wyniosła 3,99 ml, miesiąc od rozpoczęcia terapii 3,69 ml, po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii 4,31 ml, a po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii objętość trzeciej frakcji wzrosła do wartości 4,12 ml (Tab.18). Miesiąc po rozpoczęciu terapii

u 15 psów (65,22%) objętość trzeciej frakcji zmalała, a u 6 psów (26,09%) wzrosła w porównaniu z badaniem przed leczeniem. Tak więc przeprowadzone doświadczenie potwierdza możliwość obniżenia objętości ejakulatu po zastosowaniu octanu ozateronu, jednak nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w objętości drugiej, trzeciej frakcji i całego ejakulatu między kolejnymi miesiącami.

W przeprowadzonym doświadczeniu własnym w trakcie analizy koncentracji plemników w 1 ml drugiej frakcji nasienia oraz całkowitej liczby plemników w drugiej frakcji nasienia nie wystąpiły istotne statystycznie różnice między poszczególnymi badaniami (Tab.19,20).

Tsutsui i wsp. (134) nie stwierdzili zmian ruchliwości i żywotności plemników w trakcie leczenia, co potwierdziły badania własne, w których nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic odsetka plemników ruchliwych między kolejnymi badaniami (Tab.21). Przeprowadzono także analizę odsetka plemników o ruchu prawidłowym i również nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic liczby plemników o ruchu prawidłowym między kolejnymi badaniami (Tab.22).

Tsutsui i wsp. (134) poza spadkiem objętości nasienia zaobserwowali także wzrost odsetka plemników z wadą morfologiczną o około 10%, utrzymującą się przez 1,5 miesiąca od rozpoczęcia leczenia. Przeprowadzona własna analiza cech morfologicznych plemników nie potwierdziła powyższych wyników badań (Tab.23-25). Widoczny jest jedynie niewielki wzrost odsetka plemników z wadą podrzędną miesiąc po zastosowaniu octanu ozateronu, jednak w kolejnym badaniu omawiana właściwość nasienia wróciła do poprzedniej wartości (Tab.16,25). Statystycznie istotnych różnic odsetka plemników z wadą główną i podrzędną między kolejnymi badaniami nie wykazano (Tab.24,25).

Biorąc pod uwagę wszystkie wyżej wymienione właściwości nasienia nie stwierdzono istotnego wpływu octanu ozateronu na jakość nasienia w przeprowadzonym doświadczeniu.

Brak jest informacji w dostępnym piśmiennictwie na temat wpływu leczenia octanem ozateronu na właściwości hematologiczne i biochemiczne krwi. Analizę hematologiczną krwi przeprowadzono u 25 psów (grupa IV) (Tab.26). Nie zaobserwowano wpływu powyższej terapii na wartości morfologiczne krwi. Między poszczególnymi badaniami nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic liczby krwinek białych (WBC) (Tab.27), liczby krwinek czerwonych (RBC) (Tab.28),

stężenia hemoglobiny we krwi (HGB) (Tab.29), hematokrytu (HCT) (Tab.30), liczby płytek krwi (PLT) (Tab.31), średniej objętości krwinek czerwonych (MCV) (Tab.32), średniej masy hemoglobiny w krwince czerwonej (MCH) (Tab.33), średniego stężenia hemoglobiny w krwince czerwonej (MCHC) (Tab.34), wskaźnika różnicowania objętości krwinek czerwonych (RDW) (Tab.35), średniej objętości płytek krwi (MPV) (Tab.36), odsetka limfocytów (LYM) (Tab.37), odsetka monocytów (MON) (Tab.38) oraz odsetka granulocytów (GRA) (Tab.39). Wartości wszystkich wyżej wymienionych właściwości morfologicznych krwi mieściły się w każdym z poszczególnych etapów badań w zakresie normy.

W trakcie przeprowadzonego doświadczenia nie stwierdzono wpływu octanu ozateronu na właściwości biochemiczne krwi psów z przerostem gruczołu krokowego (Tab.40). Analizę biochemiczną krwi przeprowadzono u wszystkich 50 psów i nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic badanych właściwości: (stężenia aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), fosfatazy alkalicznej (ALP), kreatyniny (CREA), mocznika (UREA) oraz amylazy (AMYL). Wszystkie wymienione właściwości w każdym poszczególnym etapie badań mieściły się w zakresie normy (Tab.40-46).

Boryczko i wsp. (15), Murakoshi i wsp. (99), Takezawa i wsp. (127) oraz Tsutsui i wsp. (134) wykazali wpływ octanu ozateronu na stężenie testosteronu w surowicy krwi, co potwierdzono w badaniach własnych. Analizę endokrynologiczną krwi wykonano u wszystkich 50 psów z grup doświadczalnych (I, II, III) i wykazano statystycznie wysoce istotny wpływ leczenia octanem ozateronu na poziom testosteronu w surowicy krwi ($p \leq 0,01$) (Tab.47,48). Przed terapią mediana stężenia testosteronu wynosiła 2,09 ng/ml, a po 3 tygodniach od zakończenia terapii 1,12 ng/ml (Tab.47), czyli wartość ta zmniejszyła się o 46,41%. W kolejnym badaniu po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia mediana nieznacznie wzrosła do wartości 1,20 ng/ml, a po 6 miesiącach wzrosła do wartości 2,18 ng/ml. Wysoce istotne różnice statystyczne w stężeniu testosteronu w surowicy krwi psów wykazano w badaniu przed leczeniem w porównaniu z wynikami badań po 1, 2, 3, 4 i 5 miesiącach po rozpoczęciu terapii oraz między odpowiednimi danymi po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii w zestawieniu z 1, 2, 3, 4 i 5 miesiącem po rozpoczęciu terapii. Tak więc przez cały okres terapeutyczny poziom testosteronu był znacznie niższy w

porównaniu do poziomu sprzed i po leczeniu. Przed rozpoczęciem leczenia zakres stężenia testosteronu u psów był bardzo szeroki od 0,08 do 12,74 ng/ml.

Natomiast podczas analizy stężenia estradiolu w surowicy krwi psów doświadczalnych nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między kolejnymi badaniami (Tab.47,49). W pierwszym badaniu przed zastosowaniem terapii mediana stężenia estradiolu wynosiła 3,25 pg/ml, miesiąc od rozpoczęcia terapii 2,51 pg/ml, po 3 miesiącach od rozpoczęcia 2,56 pg/ml, a po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii 2,58 pg/ml (Tab.49).

Murakoshi i wsp. (99) wykazali pośmiertnie u psów znaczną atrofię komórek nabłonkowych po leczeniu octanem ozateronu. Histopatologicznie potwierdzono atrofię nabłonka gruczołu. Natomiast w zrębie włóknisto mięśniowym międzypłacikowym, zmian tych nie stwierdzono.

Murakoshi i wsp. (99) badali wpływ leczenia octanem ozateronu na jądra. W pośmiertnych badaniach histologicznych jąder psów poddanych terapii omawianą substancją czynną nie stwierdzono zmian hiperplastycznych ani atroficznych w komórkach Leydiga. Ponadto w powyższych badaniach nie zaobserwowano zmian w kanalikach nasieniotwórczych, co dowodzi braku wpływu octanu ozateronu na proces spermatogenezy. W badaniach własnych w ultrasonograficznej ocenie jąder nie wykazano żadnych zmian w ich wielkości (Tab.7-15) i echostrukturze między kolejnymi badaniami (Ryc.31-34).

Murakoshi i wsp. (99) badali również wpływ octanu ozateronu na komórki LH przysadki. Histopatologicznie nie stwierdzono zmian w komórkach LH przysadki. Także immunohistochemicznie nie wykazano zmian w liczbie immunoreaktywnych komórek.

Podobnie jak w badaniach własnych Murakoshi i wsp. (99) zaobserwowali niewielki spadek stężenia testosteronu w surowicy krwi psów po zastosowaniu octanu ozateronu. Tak więc nie można wykluczyć nieznacznego stopnia działania antygonadotropowego omawianej substancji.

Wiadomo, że stężenie DHT w gruczole krokowym u młodych psów w porównaniu z psami z łagodnym przerostem gruczołu krokowego jest wyższe (127, 130), jednak Takezawa i wsp. (127) zaobserwowali spadek poziomu DHT w sterczu u psów leczonych octanem ozateronu. We wcześniejszych badaniach na szczurach (94) potwierdzono autoradiograficznie, że podawany kastrowanym szczurom octan ozateronu jednocześnie z oznakowanym trytem (radiowodorem) testosteronem

obniża aktywność trytu w gruczole krokowym. Tak więc octan ozateronu hamuje transport testosteronu do komórek gruczołu krokowego.

Jak już wcześniej wspomniano wraz z wiekiem dochodzi do zmniejszenia stężenia androgenów w surowicy krwi i w gruczole krokowym (2, 14), co prowadzi do wzrostu liczby receptorów androgenowych na zasadzie kompensacyjnej stymulacji (130). Takezawa i wsp. (127) stwierdzili znacznie wyższy poziom androgenowych receptorów cytoplazmatycznych i jądrowych w sterczu psów z łagodnym jego rozrostem w porównaniu do psów z prawidłowym sterczem. Podanie octanu ozateronu w dawce 0,1 mg/kg masy ciała raz dziennie znacznie redukuje liczbę receptorów cytoplazmatycznych i jądrowych. Autorzy wykazali kompetycyjne hamowanie wiązania androgenów z ich receptorami w gruczole krokowym, co powoduje również obniżenie aktywności enzymu 5- α -reduktazy w komórkach nabłonka gruczołu.

W trakcie przeprowadzonego doświadczenia własnego zwrócono uwagę na zachowanie zwierząt przed, w trakcie i po zastosowanym leczeniu. U 23 psów (46%) nie zaobserwowano żadnej różnicy w zachowaniu, natomiast u 12 psów (24%) stwierdzono wzrost apetytu w trakcie przyjmowania leku. U 10 psów (20%) zaobserwowano znacznie zwiększoną żywotność, tymczasem u 5 psów (10%) ospałość w trakcie przyjmowania leku. Tak więc najczęściej występującym efektem ubocznym był wzrost apetytu zwierząt.

Do tej pory brak było nowoczesnych, bezpiecznych i przede wszystkim weterynaryjnych środków farmakologicznych znajdujących zastosowanie w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego psów. Preparat Ypozane®, zawierający octan ozateronu, jest pierwszym antyandrogenem weterynaryjnym. Wykazana w pracy wysoka skuteczność oraz długa odpowiedź organizmu na leczenie łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u psów octanem ozateronu w dawce 0,25-0,5 mg/kg masy ciała przez 7 dni jest zbieżna z uzyskanymi wynikami badań przeprowadzonych przez innych autorów na mniejszej liczbie zwierząt (99, 127, 133, 134). Octan ozateronu wykazuje swoiste, miejscowe działanie na gruczoł krokowy zmniejszając jego objętość, co następuje równolegle z ustępowaniem objawów klinicznych. Przedstawione w niniejszej pracy wyniki badań dowodzą również bezpieczeństwa zastosowania octanu ozateronu oraz możliwości wielokrotnego

zastosowania wymienionej substancji również u psów reproduktorów. Leczenie octanem ozateronu pozwala na zachowanie funkcji rozrodczych samców, gdyż nie stwierdzono istotnego, negatywnego wpływu na jakość nasienia. Octan ozateronu okazał się skuteczną alternatywą dla zabiegu chirurgicznego. Ponadto badania własne wykazały, że biopsja (wady- inwazyjność, komplikacje!) nie jest niezbędna do postawienia wysoce prawdopodobnej diagnozy łagodnego rozrostu stercza. Szczegółowy wywiad, badanie kliniczne, badanie ultrasonograficzne oraz badania dodatkowe: badanie nasienia wraz z badaniem cytologicznym pozwoliły na stwierdzenie, że u badanych psów występuje łagodny rozrost gruczołu krokowego. Potwierdzeniem diagnozy jest 100% skuteczność leczenia octanem ozateronu, w wyniku którego doszło do zmniejszenia wielkości gruczołu i ustąpienia objawów klinicznych.

Udowodniono także, że badany gestagen nie wpływa na wybrane wskaźniki krwi obwodowej psów wykazujących przerost gruczołu krokowego. Należy zaznaczyć, że brak jest powyższych wyników badań w dostępnym piśmiennictwie związanym z rozrodem psów.

VI WNIOSKI

1. Leczenie łagodnego rozplemu gruczołu krokowego u psów octanem ozateronu w dawce 0,25 – 0,5 mg/kg masy ciała raz dziennie przez 7 dni jest wysoce skuteczne. Miesiąc po rozpoczęciu leczenia gruczoł krokowy zmniejsza swoją wielkość średnio o 48,5%. Wraz ze zmniejszeniem stercza często dochodzi także do zmniejszenia torbieli wewnątrzgruczołowych. Ustępują objawy kliniczne związane z rozrostem gruczołu krokowego.
2. Octan ozateronu obniża stężenie testosteronu w surowicy krwi, natomiast nie powoduje zmian stężenia estradiolu w powyższym materiale badawczym.
3. Octan ozateronu nie wpływa na jakość nasienia i popęd płciowy oraz nie powoduje zmian morfologicznych i biochemicznych krwi psów.
4. Octan ozateronu może powodować wzrost apetytu i żywotności oraz sporadycznie ospałość u psów.

VII STRESZCZENIE

Założeniem pracy była kompleksowa analiza skuteczności octanu ozateronu w leczeniu łagodnego rozplemu gruczołu krokowego psów. Łagodny rozrost jest powszechną chorobą stercza zarówno u ludzi jak i psów.

Badania nad skutecznością leczenia octanem ozateronu prowadzono na 50 psach. Zwierzęta objęte badaniem były pacjentami Katedry Rozrodu z Kliniką Zwierząt Gospodarskich, zgłaszanych przez właścicieli w celu kontroli wielkości gruczołu krokowego.

W pierwszym etapie na podstawie wywiadu, badania klinicznego, badania rektalnego, badania ultrasonograficznego oraz badania nasienia wraz z badaniem cytologicznym wyselekcjonowano 50 psów z łagodnym przerostem stercza oraz 19 psów z prawidłowym gruczołem krokowym. Na podstawie badań klinicznych określono kondycję poszczególnych zwierząt oraz występowanie objawów klinicznych typowych dla łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. W wywiadzie zbierano informacje na temat zachowania zwierząt przed zastosowaniem terapii. Badania rektalne przeprowadzono w celu określenia stopnia uwypuklenia grzbietowej powierzchni gruczołu krokowego, jego symetryczności, kształtu, konsystencji, przesuwalności, temperatury oraz bolesności. W trakcie badania ultrasonograficznego oceniano wielkość, strukturę, symetryczność, kształt gruczołu krokowego oraz mierzono wielkość torbieli śródmiąższowych gruczołu. Po zbadaniu stercza badano również jądra. Badanie nasienia przeprowadzono u 23 psów, które oddały nasienie przy pomocy metody manualnej. Pobrane nasienie poddano szczegółowej ocenie makroskopowej i mikroskopowej. Od wszystkich zwierząt pobrano krew z żyły odpromieniowej i poddano analizie hormonalnej metodą radioimmunologiczną (RIA) w celu określenia stężenia testosteronu (T) oraz estradiolu (E2) w surowicy krwi. Próbkę krwi od psów, u których stwierdzono rozrost gruczołu krokowego poddawano dodatkowo szczegółowej analizie hematologicznej i biochemicznej.

W następnym etapie wyselekcjonowanym 50 psom z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego podawano doustnie octan ozateronu w dawce 0,25 – 0,5 mg/kg masy ciała co 24 godziny przez 7 dni. Po zakończeniu terapii pacjenci zostali poddani ponownym badaniom w odstępach miesięcznych. Najbardziej wiarygodne

badania (ze względu na ilość zbadanych zwierząt) dotyczyły badań przed leczeniem oraz po 1, 3 i 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Monitorowanie przebiegu leczenia octanem ozateronu polegało na stwierdzeniu czy zachowanie zwierząt uległo zmianie oraz czy objawy kliniczne ustąpiły i po jakim czasie od zastosowanej terapii. W badaniu rektalnym określano zmiany stopnia uwypuklenia gruczołów krokowego, a badaniem ultrasonograficznym zmiany wielkości i echostruktury gruczołów. Oceniano także na podstawie badań nasienia i krwi wpływ zastosowania octanu ozateronu na jakość nasienia i popęd płciowy, właściwości biochemiczne i hematologiczne krwi oraz status hormonalny zwierząt. Określano czas, po którym stercz wracał do rozmiarów sprzed terapii.

Za pomocą badania ultrasonograficznego u większości psów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego stwierdzono obecność torbieli wewnątrzgruczołowych. Przeprowadzone badania wykazały pozytywne korelacje między występowaniem łagodnego przerostu stercza a wiekiem zwierząt, natomiast brak korelacji między występowaniem przerostu stercza a aktywnością płciową zwierząt.

Na podstawie zebranych wywiadów, badań klinicznych, badań rektalnych oraz badań nasienia, wykazano, że psy z łagodnym przerostem gruczołu często nie wykazują żadnych objawów klinicznych. Natomiast najczęściej występującymi objawami okazały się: obecność krwi w nasieniu, następnie trudności w oddawaniu kału, kropelkowe wycieki krwi z cewki moczowej i hematuria.

Wykazano wysoką skuteczność terapii octanem ozateronu. Stwierdzono szybkie ustąpienie objawów klinicznych u wszystkich psów oraz znaczne zmniejszenie stopnia uwypuklenia gruczołu krokowego. Potwierdzono również długi okres utrzymywania się klinicznej odpowiedzi organizmu na zastosowaną terapię. Objawy kliniczne wystąpiły ponownie najwcześniej po 5 miesiącach od zakończenia leczenia.

Analiza wielkości gruczołu krokowego wykonana na podstawie badania ultrasonograficznego wykazała istotne różnice rozmiarów gruczołu u psów z łagodnym rozrostem stercza przed i po zastosowaniu octanu ozateronu ($p \leq 0,01$). Po leczeniu stwierdzono znaczne zmniejszenie stercza, średnio o 48,5%. Wykazano równoczesne pomniejszenie torbieli wewnątrzgruczołowych u większości zwierząt.

W analizie jakości nasienia stwierdzono statystycznie istotny spadek objętości drugiej frakcji ($p \leq 0,05$), utrzymujący się do 3 miesięcy od rozpoczęcia

terapii. Natomiast wykazano brak wpływu octanu ozateronu na ruchliwość, żywotność, koncentrację oraz cechy morfologiczne plemników. Biorąc pod uwagę wszystkie wyżej wymienione właściwości nasienia nie stwierdzono istotnego wpływu octanu ozateronu na właściwości reprodukcyjne psów.

Przeprowadzone doświadczenie wykazało brak wpływu terapii octanem ozateronu na właściwości morfologiczne i biochemiczne krwi. Natomiast w analizie hormonalnej krwi stwierdzono znaczne obniżenie stężenia testosteronu przez cały okres terapeutyczny. Po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia stężenie testosteronu powróciło do wartości sprzed leczenia. Nie zaobserwowano istotnych różnic stężenia estradiolu w surowicy krwi.

Najczęściej występującym efektem ubocznym terapii z zastosowaniem octanu ozateronu okazał się przejściowy wzrost apetytu w trakcie przyjmowania octanu ozateronu. Zaobserwowano u części zwierząt znacznie zwiększoną żywotność, a w pojedynczych przypadkach ospałość.

Uzyskane wyniki wskazują, że zastosowanie octanu ozateronu w leczeniu łagodnego rozplemu gruczołu krokowego psów jest skuteczną i bezpieczną alternatywą dla zabiegu chirurgicznego, pozwalającą na zachowanie potencjału reprodukcyjnego zwierząt.

VIII PIŚMIENNICTWO

1. Akpavie S.O., Sullivan M.: Constipation associated with calcified cystic enlargement of the prostate in a dog. *Vet. Rec.* 1986, 21, 118(25), 694-955.
2. Arnold S.: Choroby narządu płciowego psów samców. w: *Praktyka kliniczna: psy*, red. Niemand H.G., Suter P.F., Pro-Trade, Stuttgart 2007. 881-898.
3. Arnold-Gloor S.: Benign Prostatic Hyperplasia The Urological Point of View. Prostate technical booklet 2008, Virbac.
4. Atalan G., Barr F.J., Holt P.E.: Comparison of ultrasonographic and radiographic measurements of canine prostate dimensions. *Vet. Radiol. Ultrasound.* 1999, 40, 408-412.
5. Atalan G., Holt P.E., Barr F.J., Brown P.J.: Ultrasonographic estimation of prostatic size in canine cadavers. *Res. Vet. Sci.* 1999, 67, 1, 7-15.
6. Barsanti J.A., Finco D.R.: Medical management of canine prostatic hyperplasia. w: *Current Veterinary Therapy XII*, red. Bonagura J.D., Kirks W.B., Saunders, Philadelphia 1995, 1033-1034.
7. Barsanti J.A., Finco D.R.: Canine prostatic diseases. w: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, red. Ettinger S.J., Feldman E.C., W.B. Saunders, Philadelphia 1989, 1859-1880.
8. Barsanti J.A., Finco D.R.: Evaluation of techniques for diagnosis of canine prostatic diseases. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1984, 15, 185(2), 198-200.
9. Barsanti J.A., Shotts E.B., Prasse K.: Evaluation of diagnostic techniques for canine prostatic diseases. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1980, 177, 160-163.
10. Barsanti J.A.: Diseases of the prostate gland. w: *Canine and Feline Nephrology and Urology*, red. Osborne C.A., Finco D.R., Williams & Wilkins, Baltimore 1995.
11. Bartlett D.J.: Studies On Dog Semen. *J. Reprod. Fertil.* 1962, 3, 173-189.

12. Basinger R.R., Robinette C. L., Hardie E. M., Spaulding K. A.: The Prostate. w: Textbook of Small Animal Surgery, red. Slatter D., W.B. Saunders, Philadelphia 1993, 2, 1349-1367.
13. Bell F.W., Klausner J.S., Hayden D.W., Feeney D.A., Johnston S.D.: Clinical and pathologic features of prostatic adenocarcinoma in sexually intact and castrated dogs: 31 cases. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1991, 1, 199(11), 1623-30.
14. Berry S.J., Coffey D.S., Ewing L.L.: Effects of aging on prostate growth in beagles. Am. J. Physiol-Reg. I. 1986, 250, 1039-1046.
15. Boryczko Z., Dubiel A., Giziński S., Seweryn S., Siembieda K.: Nowe możliwości leczenia łagodnego przerostu prostaty u psów. Życie Wet. 2009, 3, 224-226.
16. Branam J.E., Keen C.L., Ling G.V., Franti C.E.: Selected physical and chemical characteristics of prostatic fluid collected by ejaculation from healthy dogs and from dogs with bacterial prostatitis. Am. J. Vet. Res. 1984, 45(4), 825-829.
17. Brendler C.B., Berry S.J., Ewing L.L., Mccullough A.R., Cochran R.C., Strandberg J.D., Zirkin B.R., Coffey D.S., Wheaton L.G., Hiler M.L., Bordy M.J., Niswender G.D., Scott W.W., Walsh P.C.: Spontaneous Benign Prostatic Hyperplasia in the Beagle. Age-associated changes in serum hormone levels, and the morphology and secretory function of the canine prostate. J. Clin. Invest. 1983, 71(5), 1114–1123.
18. Brodzki P., Wrona Z., Krakowski L., Brodzki A.: Influence of tamoxifen on sexual impulse and semen biological values in male dogs. Bull. Vet. Inst. Pulawy 2007, 51, 383-391.
19. Bukowska D., Włodarczyk R., Jaśkowski J.M.: Najczęstsze przyczyny niepłodności u psów. Część I. Samiec. Życie Wet. 2009, 84(1), 26-30.
20. Chacon A., Monga M.: Medical management of benign prostatic hyperplasia. Geriatr. Nephrol. Urol. 1999, 9, 39-48.
21. Chapdelaine P., Dube J.Y., Frenette G., Tremblay R.R.: Identification of arginine esterase as the major androgen-dependent protein secreted by dog prostate and preliminary molecular characterization in seminal plasma. J. Androl. 1984, 5, 3, 206-210.

22. Cornell K.K., Bostwick D.G., Cooley D.M., Hall G., Harvey H.J., Hendrick M.J., Pauli B.U., Render J.A., Stoica G., Sweet D.C., Waters D.J.: Clinical and pathologic aspects of spontaneous canine prostate carcinoma: A retrospective analysis of 76 cases. *The Prostate* 2000, 45, 2, 173 – 183.
23. Cornell K.K., Bostwick D.G., Cooley D.M., Hall G., Harvey H.J., Hendrick M.J., Pauli B.U., Render J.A., Stoica G., Sweet D.C., Waters D.J.: Clinical and pathologic aspects of spontaneous canine prostatic carcinoma: a retrospective analysis of 76 cases. *The Prostate* 2000, 45, 173-183.
24. Corrada Y., Arias D., Rodriguez R., Spaini E., Fava F., Gobello C.: Effect of tamoxifen citrate on reproductive parameters of male dogs. *Theriogenology* 2004, 61, 1327–1341.
25. Court E., Watson A., Church D., Emslie D.: Effects of delamadinone acetate on pituitary-adrenal function. *Aust. Vet. J.* 1998, 76, 555-560.
26. Dalton D.P., Lee C., Huprikar S., Chmiel J.S., Grayhack J.T.: Non-androgenic role of testis in enhancing ventral prostate growth in rats. *The Prostate* 1990, 16, 3, 225–233.
27. DeKlerk D.P., Coffey D.S., Ewing L.L., McDermott I.R., Reiner W.G., Robinson C.H., Scott W.W., Strandberg J.D., Talalay P., Walsh P.C., Wheaton L.G., Zirkin B.R.: Comparison of spontaneous and experimentally induced canine prostatic hyperplasia. *J. Clin. Invest.* 1979, 64(3), 842–849.
28. Dębiak P., Balicki I.: Diagnostic imaging of the canine prostate gland subject to its location and size. *Bull. Vet. Inst. Pulawy* 2009, 53, 313-317.
29. Dubé J.Y., Lazure C., Tremblay R.R.: Dog prostate arginine esterase is related to human prostate specific antigen. *Clin. Invest. Med.* 1986, 9(1), 51-54.
30. Dubiel A.: Fizjologia i anatomia prostaty. w: *Rozród psów*. red. Dubiel A. Wyd. AR we Wrocławiu, Wrocław 2000, 32-34.
31. Durham S.K., Dietze A.E.: Prostatic adenocarcinoma with and without metastases to bone in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1986, 188, 1432-1436.
32. Ehrlichman R.J., Isaacs J.T., Coffey D.S.: Differences in the effects of estradiol on dihydrotestosterone induced prostatic growth of the castrate dog and rat. *Invest. Urol.* 1981, 18(8), 466-470.

33. England G.C.W., Allen W.E.: Factors affecting the viability of canine spermatozoa. II. Effects of seminal plasma and blood. *Theriogenology* 1992, 37, 373–381.
34. England G.C.W.: Effect of progestogens and androgens upon spermatogenesis and steroidogenesis in dogs. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 1997, 51, 123–38.
35. England G.C.W.: *Rozród i położnictwo psów według Allena*. Blackwell Science Limited, Oxford 1998.
36. Evans H.E., Christensen G.C.: The urogenital system. w: *Miller's anatomy of the dog*, red. Evans H.E., W. B. Saunders, Philadelphia, 1993, 552–553.
37. Ewing L.L., Berry S.J., Higginbottom E.G.: Dihydrotestosterone Concentration of Beagle Prostatic Tissue: Effect of Age and Hyperplasia. *Endocrinology* 1983, 113, 2004-2009.
38. Fahim M.S., Wang M., Sutcu M.F.: Sterilization of dogs with intra-epididymal injection of zinc arginine. *Contraception* 1993, 47, 107–22.
39. Feeney D.A., Johnston G.R., Klausner J.S., Perman V., Leininger J.R., Tomlinson M.J.: Canine prostatic disease-comparison of ultrasonographic appearance with morphologic and microbiologic findings: 30 cases (1981-1985). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1987, 15, 190(8), 1027-1034.
40. Feldman E.C., Nelson R.W.: *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. W.B. Saunders, Philadelphia 2003, 929-986.
41. Fontaine E.: Rozpoznawanie i leczenie łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u psów. *Weterynaria po Dyplomie* 2009, 10, 2, 20-23.
42. Fontbonne A.: *Physiopathology of benign prostatic hyperplasia (BPH) in the dog*. Prostate technical booklet 2008, Virbac.
43. Fossum T.W., Hedlung C.S., Johnson A.L., Schulz K.S., Howard B.S., Willard M.D., Bahr A., Carroll G.L.: *Chirurgia małych zwierząt*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2009.
44. Freshman J.L.: Semen Collection and evaluation. *Clin. Tech. Small An. P.* 2002, 17(3), 104-107.

45. Galanty M., Trębacz P.: Kiedy i dlaczego leczymy chirurgicznie gruczoł krokowy u psów. *Życie Wet.* 2008, 83(5), 280-283.
46. Gobello C., Castex G., Corrada Y.: Serum and seminal markers in the diagnosis of disorders of the genital tract of the dog: a mini-review. *Theriogenology* 2002, 57, 1285-1291.
47. Gobello C., Corrada Y.: Non infectious disorders of canine prostate. *Compendium of Continuing Education* 2002, 24(2), 99-107.
48. Gobello C.: Dopamine agonists, anti-progestins, anti-androgens, long-term-release GnRH agonists and anti-estrogens in canine reproduction: A review. *Theriogenology* 2006, 66, 1560–1567.
49. Gobello C.: New GnRH analogs in canine reproduction. *Anim. Reprod. Sci.* 2007, 100, 1–13.
50. Goericke-Pesch S., Spang A., Schulz M., Ozalp G., Bergmann M., Ludwig C., Hoffmann B.: Recrudescence of Spermatogenesis in the Dog Following Downregulation Using a Slow Release GnRH Agonist Implant. *Reprod. Domest. Anim.* 2009, 44(2), 302–308.
51. Goericke-Pesch S., Wilhelm E., Ludwig C., Desmoulins P.O., Driancourt M.A., Hoffmann B.: Evaluation of the clinical efficacy of Gonazon implants in the treatment of reproductive pathologies, behavioral problems, and suppression of reproductive function in the male dog. *Theriogenology* 2010, 73, 920–926.
52. Grayhack J.T., Kozlowski J.M., Lee C.: The pathogenesis of benign prostatic hyperplasia: a proposed hypothesis and critical evaluation *The Journal of Urology* 1998, 160, 2375-2380.
53. Grayhack J.T., Lee C., Brand W.: The effect of testicular irradiation on established BPH in the dog: evidence of a non-steroidal testicular factor for BPH maintenance. *J. Urology* 1985, 134, 6, 1276-1281.
54. Grino P.B., Griffin J.E., Wilson J.D.: Testosterone at High Concentrations Interacts with the Human Androgen Receptor Similarly to Dihydrotestosterone. *Endocrinology* 1990, 126, 2, 1165-1172.
55. Guo X.K., Bian J., Nie Y., Zhang Z.X., Li W.L., Zhang Y., Gao W.Y., Feng Y.J., Cheng S.P., Xiang Y.J.: Experimental study of vasoligation in the

treatment and prevention of benign prostatic hyperplasia. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2003, 9(1), 20-23.

56. Heverhagen J.T., von Tengg-Kobligk H., Baudendistel K.T., Jia G., Polzer H., Henry H., Levine A.L., Rosol T.J., Knopp M.V.: Benign prostate hyperplasia: evaluation of treatment response with DCE MRI. *Magma* 2004, 17(1), 5-11.
57. Hewitt D.: *Physiology and Endocrinology of the Male*. w: *Manual of Small Animal Reproduction & Neonatology*, red. Simpson G., England G.C.W., Harvey M., BSAVA, Gloucester 1998, 61-69.
58. Horvath G., Baisgard L.: The effect of benign hyperplasia on sperm quality parameters in dogs. *Symposium ISCFR i spotkanie EVSSAR*, Wiedeń 2008.
59. Houszka M.: Nowotwory gruczołu krokowego (neoplasmata prostatae). w: *Rozród Psów*, red. Dubiel A., Wyd. AR we Wrocławiu, Wrocław 2000, 92-93.
60. Huggins C.: The Etiology of Benign Prostatic Hypertrophy. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 1947, 23(12), 696-704.
61. Iguer-Ouada M., Verstegen J.P.: Effect of finasteride (Proscar MSD) on seminal composition, prostate function and fertility in male dogs. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 1997, 51, 139-149.
62. Iguer-ouada M., Verstegen J.P.: Evaluation of the "Hamilton Thorn computer-based automated system" for dog semen analysis. *Theriogenology* 2001, 55, 733-749.
63. Imai K., Watanabe K., Takahashi O., Nakata S., Nakazawa Y., Yamanaka H.: The effects of anti-androgen TZP4238 (17 alpha-acetoxy-6-chloro-2-oxapregna-4,6-diene-3,20-dione) and its related compounds on the in vitro formation of androgen-receptor complex. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi* 1991, 67(10), 1197-1210.
64. Isaacs J.T., Coffey D.S.: Changes in Dihydrotestosterone Metabolism Associated with the Development of Canine Benign Prostatic Hyperplasia. *Endocrinology* 1981, 108, 2, 445-453.

65. Jaworek A.: Zastosowanie ultrasonografii endorektalnej, biopsji oraz oceny aktywności fosfatazy kwaśnej w rozpoznawaniu chorób gruczołu krokowego u psów. Praca doktorska, Warszawa 2001.
66. Johnston S.D, Kamolpatana K., Kustritz M.V.R., Johnston G.R.: Prostatic disorders in the dog. *Anim. Reprod. Sci.* 2000, 60-61 405-415.
67. Johnston S.D.: Performing a complete canine semen evaluation in a small animal hospital. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 1991, 21(3), 545.
68. Johnstone S.D., Kustritz M.V.R., Olson P.N.S.: *Canine and Feline Theriogenology*. W.B. Saunders, Philadelphia 2001, 275-387.
69. Juniewicz P.E., Berry S.J., Coffey D.S., Strandberg J.D., Ewing L.L.: The requirement of the testis in establishing the sensitivity of the canine prostate to develop benign prostatic hyperplasia. *J. Urology* 1994, 152, 3, 996-1001.
70. Jurka P., Gruk-Jurka A.: Badanie USG w diagnozowaniu wybranych schorzeń układu rozrodczego małych zwierząt. *Życie Wet.* 1996, 6, 212-216.
71. Jurka P., Max A.: Mechanizm działania oraz zastosowanie kliniczne gestagenów w rozrodzie psów i kotów. *Medycyna Wet.* 2006, 62(2), 130-134.
72. Kamolpatana K., Johnston G.R., Johnston S.D.: Determination of canine prostatic volume using transabdominal ultrasonography. *Vet. Radiol. Ultrasoun.* 2000, 41, 1, 73 – 77.
73. Kawakami E., Tsutsui T., Shimizu M., Orima H., Fujita M., Ogasa A.: Comparison of the effects of chlormadinone acetate-pellet implantation and orchidectomy on benign prostatic hypertrophy in the dog. *Int. J. Androl.* 1995, 18, 5, 248-55.
74. Kraft M., Brown H.M., LeRoy B.E.: Cytology of the canine prostate. *Irish Vet. J.* 2008, 6(5), 320-324.
75. Kuryszko J., Zarzycki J.: *Anatomia mikroskopowa zwierząt domowych i człowieka*. Wyd. Naukowe PWN, Warszawa-Wrocław 1995, 226-227.
76. Kuryszko J., Zarzycki J.: *Histologia zwierząt*. Wyd. Rolnicze i Leśnicze, Warszawa 2000, 432-434.
77. Kustritz M.V.R.: The value of canine semen evaluation for practitioners. *Theriogenology* 2007, 68, 329-337.

78. Kutzler M.V.R., Wood A.: Non-surgical methods of contraception and sterilization. *Theriogenology* 2006, 66, 514-525.
79. Laroque P.A., Prahalada Dr.S., Gordon L.R., Molon Noblot S., Bagdon W.J., Duprat P., Peter C.P., Van Zwieten M.J.: Effects of chronic oral administration of a selective 5 α -reductase inhibitor, finasteride, on the dog prostate. *The Prostate* 1994, 24, 93–100.
80. Leav I., Ling G.V.: Adenocarcinoma of the canine prostate gland. *Cancer* 1968, 22, 1329-1345.
81. LeRoy B.E., Northrup N.: Prostate cancer in dogs: Comparative and clinical aspects. *Vet. J.* 2009, 180, 149–162.
82. Liehr J.G., Roy D.: Free radical generation by redox cycling of estrogens. *Free Radical Bio. Med.* 1990, 8(4), 415-423.
83. Lisowski M., Bednarczyk M., Kłosowska D., Elminowska-Wenda G., Maćkowiak P., Nogowski L., Nowak K.: Influence of tamoxifen on testosterone concentration in blood and on the development of cocks testis tissue. *Medycyna Wet.* 2003, 59, 344-347.
84. Lobetti R.: Canine prostatic disorders. *Proceedings of the International WSAVA Congress, Sydney 2007.*
85. Long S.: *Veterinary Genetics and Reproductive Physiology.* Elsevier, Philadelphia 2006, 59-67.
86. Ludwig C., Desmoulins P.O., Driancourt M.A., Goericke-Pesch S., Hoffmann B.: Reversible downregulation of endocrine and germinative testicular function (hormonal castration) in the dog with the GnRH-Agonist Azagly-Nafarelin as a removable implant “Gonazon”; a preclinical trial. *Theriogenology* 2009, 71, 1037-104.
87. Madej J.A., Rotkiewicz T., Nozdrym-Płotnicki Z.: *Patologia szczegółowa zwierząt.* Wyd. UWM, Olsztyn 2007, 498,499.
88. Mahapokai W., van den Ingh T.S.G.A.M., van Mil F., van Garderen E., Schalken J.A., Mol J.A., van Sluijs F.J.: Immune response in hormonally-induced prostatic hyperplasia in the dog. *Vet. Immunol.Immunop.* 2001, 78, 297-303.
89. Marks L.S., Partin A.W., Gormley G.J., Dorey F.J., Shery E.D., Garris J.B., Subong E.N.P., Stoner E., Dekernion J.B.: Prostate tissue composition and

- response to finasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J. Urology* 1997, 167, 2171-2178.
90. Martinez A.I.P.: Canine fresh and cryopreserved semen evaluation. *Anim. Reprod. Sci.* 2004, 82-83, 209-224.
 91. Martins M. I. M., Souza F. F. de, Oba E., Lopes M.D.: The effect of season on serum testosterone concentrations in dogs. *Theriogenology* 2006, 66, 1603-1605.
 92. Memon M.A.: Common causes of male dog infertility. *Theriogenology* 2007, 68, 322-328.
 93. Minato K., Honma S., Shinohara Y., Hashimoto T.: Metabolism of osaterone acetate in dogs and humans. *Steroids* 2005, 70, 9, 563-572.
 94. Minato K., Honma S.: The metabolic fate of osaterone acetate (TZP-4238). (2) Distribution and protein binding of TZP-4238 after single and repeated oral administration on male rat. *Pharmacometrics (Oyo Yakuri)* 1994, 47, 337-364.
 95. Minato K., Koizumi N., Honma S., Tsukamoto K., Iwamura S.: Pharmacokinetics and biliary excretion of osaterone acetate, a new steroidal antiandrogen, in dogs. *Drug Metab. Dispos.* 2002, 30(2), 167-172.
 96. Mirone V., Fusco F., Verze P., Schulman C., Debruyne F., Imbimbo C.: Androgens and Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur. Urol. Suppl.* 2006, 5, 410-417.
 97. Moore R.J., Gazak J.M., Wilson J.D.: Regulation of cytoplasmic dihydrotestosterone binding in dog prostate by 17 beta-estradiol. *J. Clin. Invest.* 1979, 63(3), 351-357.
 98. Murakoshi M., Ikeda R., Tagawa M., Nakayama T., Honma S., Mieda M.: Immunolocalization of Androgen Receptor in Canine Prostatic Hyperplasia - Effect of Antiandrogen. *Tokai J. Exp. Clin. Med.* 1998, 23, 5, 209-212.
 99. Murakoshi M., Inada R., Tagawa M., Makino M., Suzuki M., Mieda M., Honma S., Takezawa Y., Yamanaka H: Inhibitory influence of a new steroidal antiandrogen, TZP-4238, on prostatic hyperplasia in the beagle dog. *Acta Pathol. Jpn.* 1992, 42, 151-157.
 100. Naz R.K., Talwar G.P.: Immunological sterilization of male dogs by BCG. *Int. J. Androl.* 1981, 4, 111-28.

101. Nickel N.B., Teske E.: Diagnosis of canine prostatic carcinoma. *Tijdschr. Diergeneesk.* 1992, 117, 32S.
102. Niebauer G.W., Ritter C., Wolf B.: The potential role of relaxin in canine perineal hernia. Proceedings of the 75th Annual Meeting of the FASEB, St. Louis 1991.
103. Niebauer G.W., Shibly S., Seltenhammer M., Pirker A., Brandt S.: Relaxin of Prostatic Origin Might Be Linked to Perineal Hernia Formation in Dogs. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2005, 1041(0), 415-22.
104. Niu Y., Xu Y., Zhang J., Bai J., Yang H., Ma T.: Proliferation and differentiation of prostatic stromal cells. *Bju Int.* 2001, 87, 4, 386–393.
105. Niu Y.J., Ma T.X., Zhang J., Xu Y., Han R.F., Sun G.: Androgen and prostatic stroma. *Asian J. Androl.* 2003, 5(1), 19-26.
106. Nyland T.G., Matton J.S.: *Small Animal Diagnostic Ultrasound.* W.B. Saunders, Philadelphia 2002, 325-335.
107. Obradovich J., Walshaw R., Goullaud E.: The Influence of Castration on the Development of Prostatic Carcinoma in the Dog 43 Cases (1978–1985). *J. Vet. Inter. Med.* 1987, 1, 4, 183–187.
108. Olson P.N., Wngley R.H., Thrall M.A.: Disorders of the canine prostate gland: Pathogenesis, diagnosis and medical therapy. *Comp. Cont. Educ. Pract.* 1987, 9, 613-623.
109. O'shea J.D.: Studies on the canine prostate gland. I. Factors influencing its size and weight. *J. Comp. Pathol.* 1962, 72, 321–331.
110. Paclikova K., Kohout P., Vlasin M.: Diagnostic possibilities in the managment of canine prostatic disorders. *Vet. Med.-Czech.* 2006, 51, 1, 1-13.
111. Purswell B.J., Parker N., Forrester S.D.: Prostatic diseases In dogs: A review. *Vet. Med.-Czech.* 2000, 95, 4, 315.
112. Rault D.: *Imaging the prostate. Prostate technical booklet* 2008, Virbac.

113. Read R.A., Bryden S.: Urethral bleeding as a presenting sign of benign prostatic hyperplasia in the dog: a retrospective study (1979-1993). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1995, 31(3), 261-267.
114. Riesenbeck A., Klein R., Hoffmann B.: Down regulation, a new reversible approach to eliminate testicular function in the dog. *De Praktische Tierarzt* 2002, 83, 512-520.
115. Rijsselaere T., van Soom A., Maes D., Verberckmoes S., de Kruif A.: Effect of blood admixture on in vitro survival of chilled and frozen-thawed canine spermatozoa. *Theriogenology* 2004, 61, 1589–1602.
116. Romagnoli S.: Medical importance of benign prostatic hyperplasia for the long term health of the dog. w: *Prostate technical booklet* 2008, Virbac.
117. Root C.H.: Prostate Gland. w: *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology*, red. Thrall D.E., W.B. Saunders, Philadelphia 1986, 375-378.
118. Ruel Y., Barthez P.Y., Mailles A., Begon D.: Ultrasonographic evaluation of the prostate in healthy intact dogs. *Vet. Radiol. Ultrasoun.* 1998, 39, 3, 212 – 216.
119. Shafik A.: Prolactin injection, a new contraceptive method: experimental study. *Contraception* 1994, 50, 191–9.
120. Shibata Y., Fukabori Y., Ito K., Suzuki K. Yamanaka H.: Comparison of histological compositions and apoptosis in canine spontaneous benign prostatic hyperplasia treated with androgen suppressive agents chlormadinone acetate and finasteride. *J. Urology* 2001, 165, 289–293.
121. Shidaifat F., Daradka M., Al-Omari R.: Effect of androgen ablation on prostatic cell differentiation in dogs. *Endocr. Res.* 2004, 30(3), 327-334.
122. Sirinarumitr K., Johnston S.D., Kustritz M.V.R., Johnston G.R., Sarkar D.K., Memon M.A.: Effects of finasteride on size of the prostate gland and semen quality in dogs with benign prostatic hypertrophy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2001, 218, 8, 1275-1280.
123. Smith J.: Canine prostatic disease: A review of anatomy, pathology, diagnosis, and the treatment. *Theriogenology* 2008, 70, 375-383.

124. Soderberg S.F.: Infertility In the male dogs. w: Current Therapy in Theriogenology, red. Morrow D.A., W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1986.
125. Strzeżek R., Janowski T.: Efficacy of enzyme markers for assessing dog prostate function following finasteride administration. *Medycyna Wet.* 2005, 61(8), 841-960.
126. Ślebodziński A.: Zarys endokrynologii zwierząt użytkowych. Wyd. PWN, Warszawa 1979, 30.
127. Takezawa Y., Fukabori Y., Yamanaka H., Mieda A., Honma S., Kushitani M., Hamataki N.: Effects of the new steroidal antiandrogen TZP-4238 on hormone-induced canine prostatic hyperplasia. *The Prostate.* 1995, 21, 4, 315 – 329.
128. Talwar G.P., Naz R.K.: Immunological control of male fertility. *Arch. Andrology* 1981, 7, 177–85.
129. Teske E., Naan E.C., Van Dijk E.M., Van Garderen E., Schalken J.A.: Canine prostate carcinoma: epidemiological evidence of an increased risk in castrated dogs. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2002, 197, 251-255.
130. Trachenberg J., Hicks L.L., Walsh P.C.: Androgen and estrogen receptor content spontaneous and experimental induced canine prostatic hyperplasia. *J. Clin. Invest.* 1980, 65, 1051-1059.
131. Trębacz P., Galanty M.: Kiedy i dlaczego leczymy farmakologicznie gruczoł krokowy u psów. *Życie Wet.* 2008, 83(4), 280-284.
132. Trigg T.E., Doyle A.G., Walsh J.D., Swangchan-uthai T.: A review of advances in the use of the GnRH agonist deslorelin in control of reproduction. *Theriogenology* 2006, 66, 1507–1512.
133. Tsutsui T., Hori T., Shimizu M., Tatsuzawa C., Kawakami E.: Effect of Osaterone Acetate Administration on Prostatic Regression Rate, Peripheral Blood Hormone Levels and Semen Quality in Dogs with Benign Prostatic Hypertrophy. *J. Vet. Med. Sci.* 2001, 63(4), 453-456.
134. Tsutsui T., Hori T., Shimizu M., Orima H., Kawakami E., Fukuda S.: Regression of Prostatic Hypertrophy by Osaterone Acetate in Dogs. *J. Vet. Med. Sci.* 2000, 62, 10, 1115-1119.

135. Ung J.O., San Francisco I.F., Regan M.M., Dewolf W.C., Olumi A.F.: The relationship of prostate gland volume to extended needle biopsy on prostate cancer detection. *J. Urology* 2003, 169, 130–135.
136. Verstegen J.: Management of prostatic disorders. Proceedings of the International WSAVA Congress, Granada 2002.
137. Verstegen J.P.: Conditions of the Male. w: *Manual of Small Animal Reproduction & Neonatology*, red. Simpson G., England G.C.W., Harvey M., BSAVA, Gloucester 1998, 71-82.
138. White R.A.S., Herrtage M.E., Dennis R.: The diagnosis and management of paraprostatic and prostatic retention cysts in the dog. *J. Small Anim. Pract.* 1987, 28, 551–574.
139. White R.A.S.: Prostatic surgery in the dog. *Clin. Tech. Small An. P.* 2000, 15,1, 46-51.
140. Winter M.L., Liehr J.G.: Possible Mechanism of Induction of Benign Prostatic Hyperplasia by estradiol and Dihydrotestosterone in Dogs. *Toxicol. Appl. Pharm.* 1996, 136, 211-219.
141. Wrona Z., Krakowski L., Łopuszyński W., Kostro K., Kowalski C., Brodzki P.: Evaluation of fertility and nonspecific cellular defence in male dogs after applying tamoxifen. *Medycyna Wet.* 2003, 59, 1000–1004.
142. Yoshinaka Y., Kobayasi H., Kirihara J., Sato F., Shakutou S., Yamanaka H.: Effects of mepartricin (S-160) on spontaneous canine benign prostatic hyperplasia. *Eur. Urol.* 2000, 37(4), 428-435.
143. Zambelli D. Cunto M., Raccagni R., Regazzini M.: Symptomatic benign prostatic hyperplasia in dogs: a retrospective study (2001-2007). *Symposium ISCFR i spotkanie EVSSAR, Wiedeń 2008*
144. Żakiewicz M.: *Chirurgia małych zwierząt*. Wyd. PWRiL w Warszawie 1998, 327-323.

IX PODZIĘKOWANIA

Niniejsza praca była przeprowadzana w Katedrze Rozrodu z Kliniką Zwierząt Gospodarskich we współpracy z Weterynaryjnym Laboratorium Diagnostycznym Uni-Lab w Katedrze Chorób Wewnętrznych z Kliniką Koni, Psów i Kotów, Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu oraz Pracownią Diagnostyki Laboratoryjnej LaBoFAM Wielospecjalistycznej Przychodni Lekarskiej Fundacji Akademii Medycznej we Wrocławiu.

Chciałabym wyrazić podziękowania następującym osobom:

Prof. Andrzejowi Dubielowi, mojemu promotorowi za zmotywowanie mnie do podjęcia badań oraz za wsparcie w ich realizacji. Dziękuję Panie Profesorze za życzliwość, pomoc i cenne uwagi w trakcie wykonywania pracy.

Dr hab. Wojciechowi Niżańskiemu za bezcenne wsparcie i pomoc, na które zawsze mogłam liczyć.

Dr Andrzejowi Dąbrowskiemu za nieocenioną pomoc w analizie statystycznej wyników badań.

Mojemu Ojcu i nauczycielowi, bez którego pomocy nigdy nie osiągnęłabym tak wiele. Dziękuję Ci za cierpliwość, wiedzę, bezcenne wskazówki i co najważniejsze, pokazanie właściwej drogi.

Moim Teściom za nieustanne wsparcie i ciepło.

Mojemu Mężowi, bez którego pomocy nie napisałabym tej pracy. Dziękuję Piotrze za to, że zawsze jesteś przy mnie.

X RYCINY

OCENA MAKROSKOPOWA NASIENIA



Ryc.1 Prawidłowy wygląd poszczególnych frakcji nasienia. Od lewej pierwsza, druga i trzecia frakcja

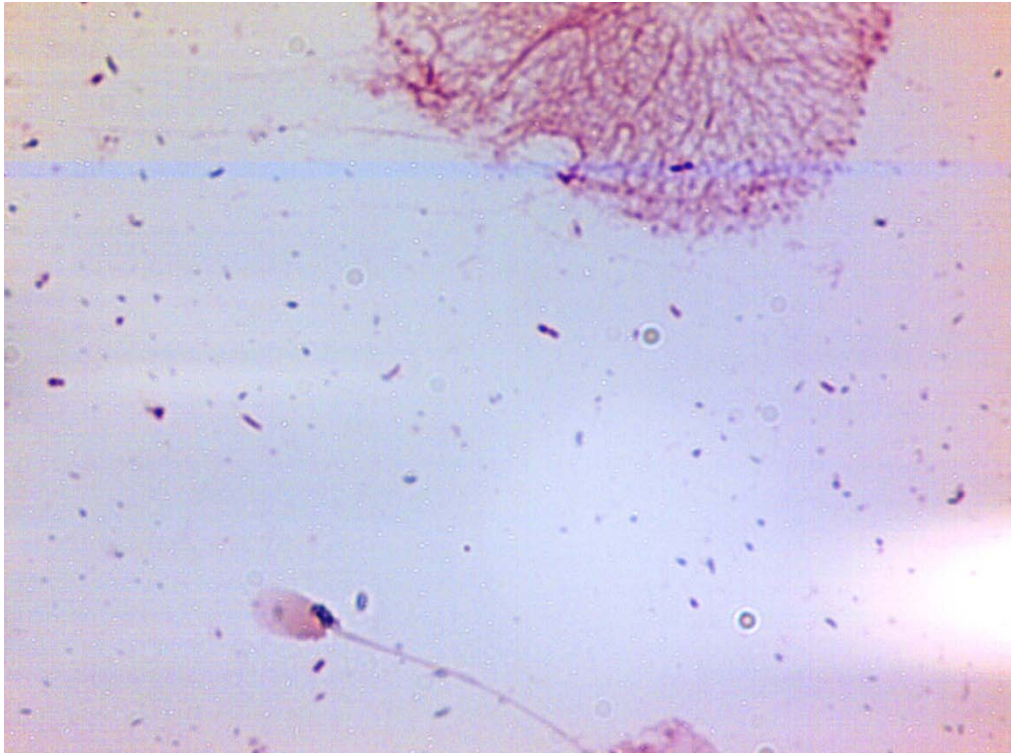


Ryc.2 Hematospermia

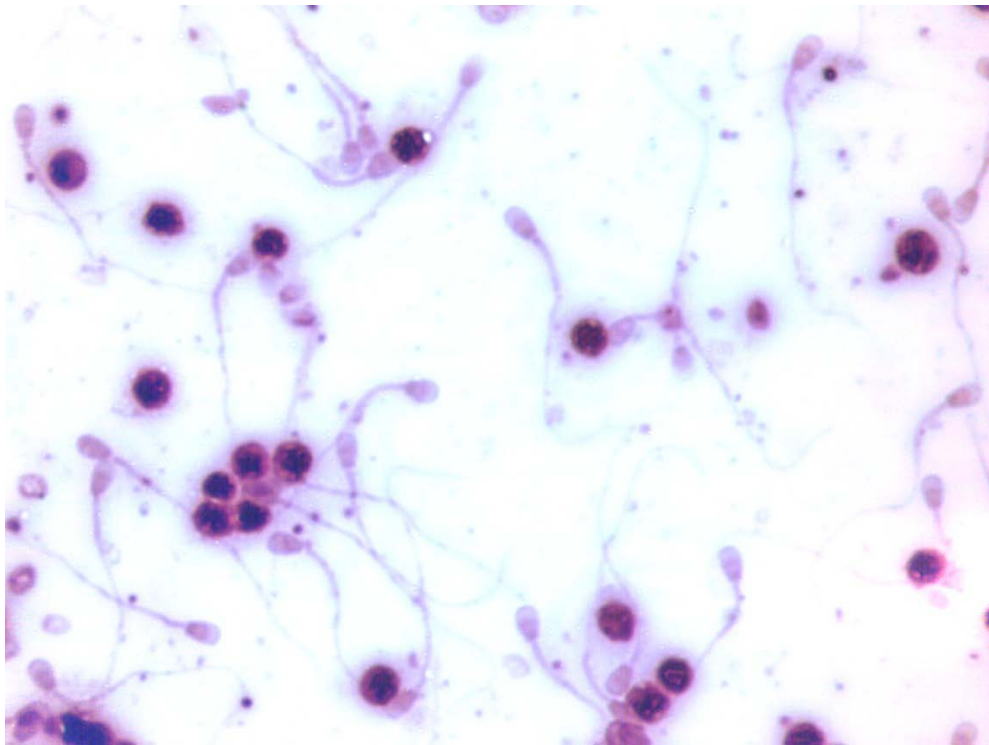


Ryc.3 Po lewej prawidłowy wygląd trzeciej frakcji nasienia, po prawej trzecia frakcja zabarwiona krwią.

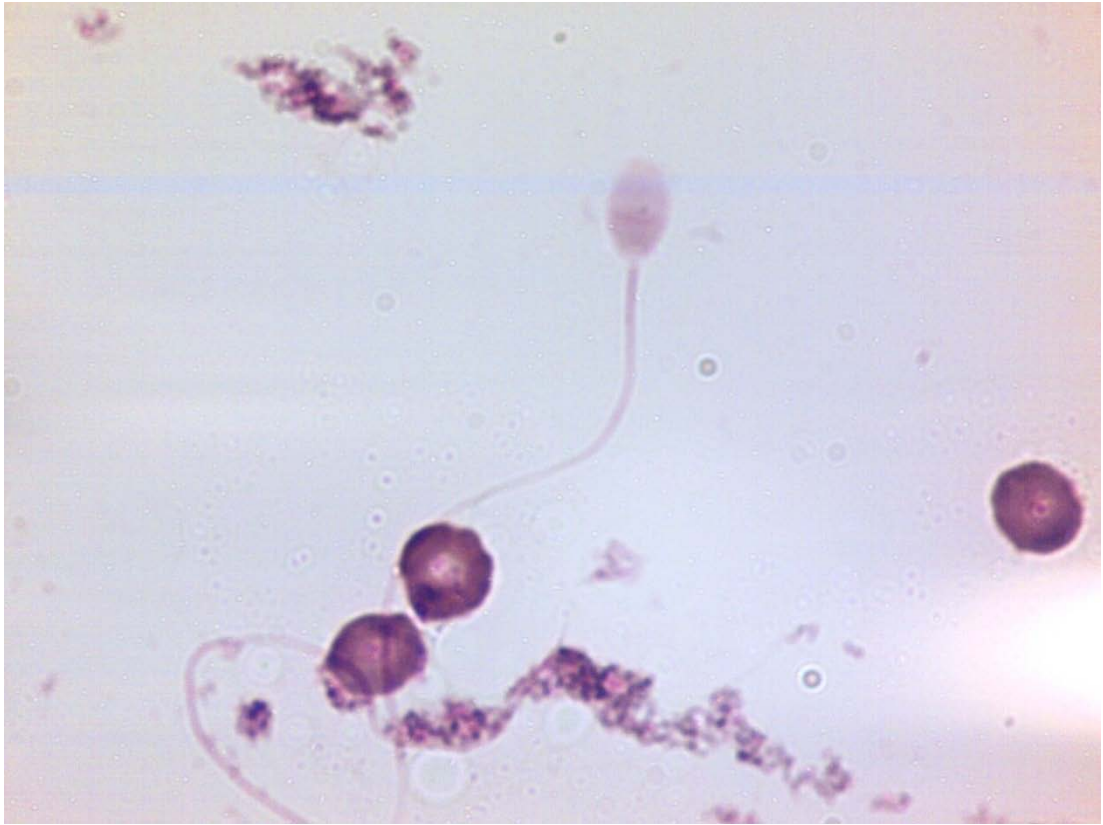
OCENA CYTOLOGICZNA NASIENIA



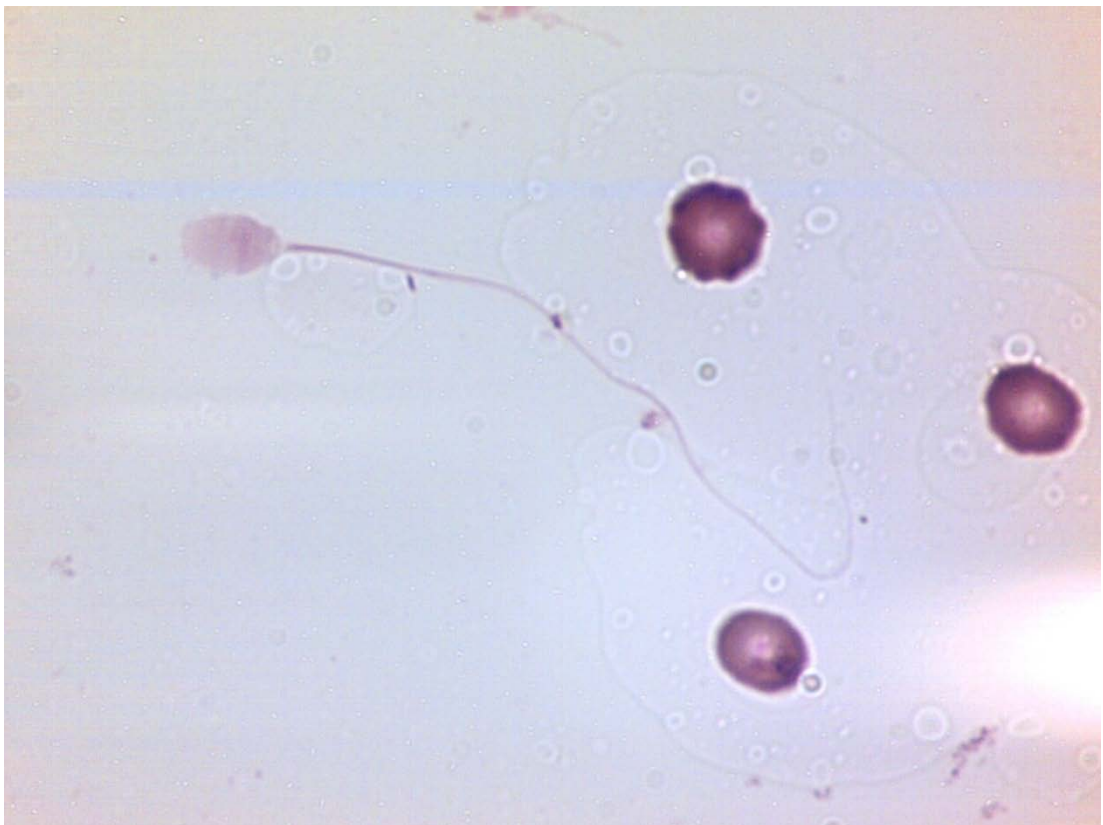
Ryc.4 Obraz prawidłowej trzeciej frakcji nasienia. U góry fragment komórki nabłonkowej, poniżej pojedynczy plemnik, pow. 1000x



Ryc.5 Druga frakcja nasienia z krwią. Widoczne liczne plemniki i erytrocyty, pow. 400x



Ryc.6 Trzecia frakcja nasienia z krwią. Widoczny pojedynczy plemnik i erytrocyty, pow. 1000x



Ryc.7 Trzecia frakcja nasienia z krwią. Widoczny pojedynczy plemnik i erytrocyty, pow. 1000x

BADANIE ULTRASONOGRAFICZNE GRUCZOLU KROKOWEGO



Ryc.8 Pomiar wielkości gruczołu krokowego. Długość gruczołu wynosi 3,79 cm, a szerokość 3,9 cm



Ryc.9 Ocena struktury mięszu gruczołu krokowego. Echostruktura gruczołu jest niejednorodna – widoczne ogniska hipoechogenne. Echogeniczność mięszu gruczołu jest podwyższona



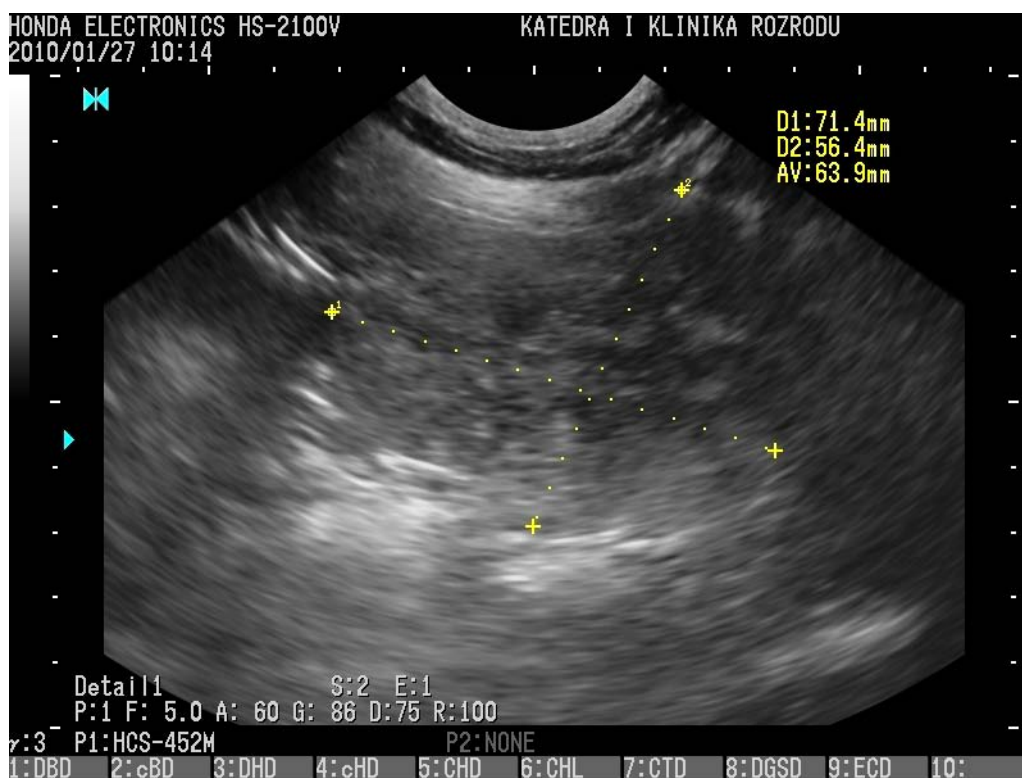
Ryc.10 Powiększony gruczoł krokowy psa rasy Beagle. Długość gruczołu wynosi 3,69 cm, szerokość 4,03 cm. Widoczne torbiele wewnątrzgruczołowe



Ryc.11 Powiększony gruczoł krokowy psa rasy Owczarek Niemiecki. Długość gruczołu wynosi 5,96 cm, szerokość 4,31 cm



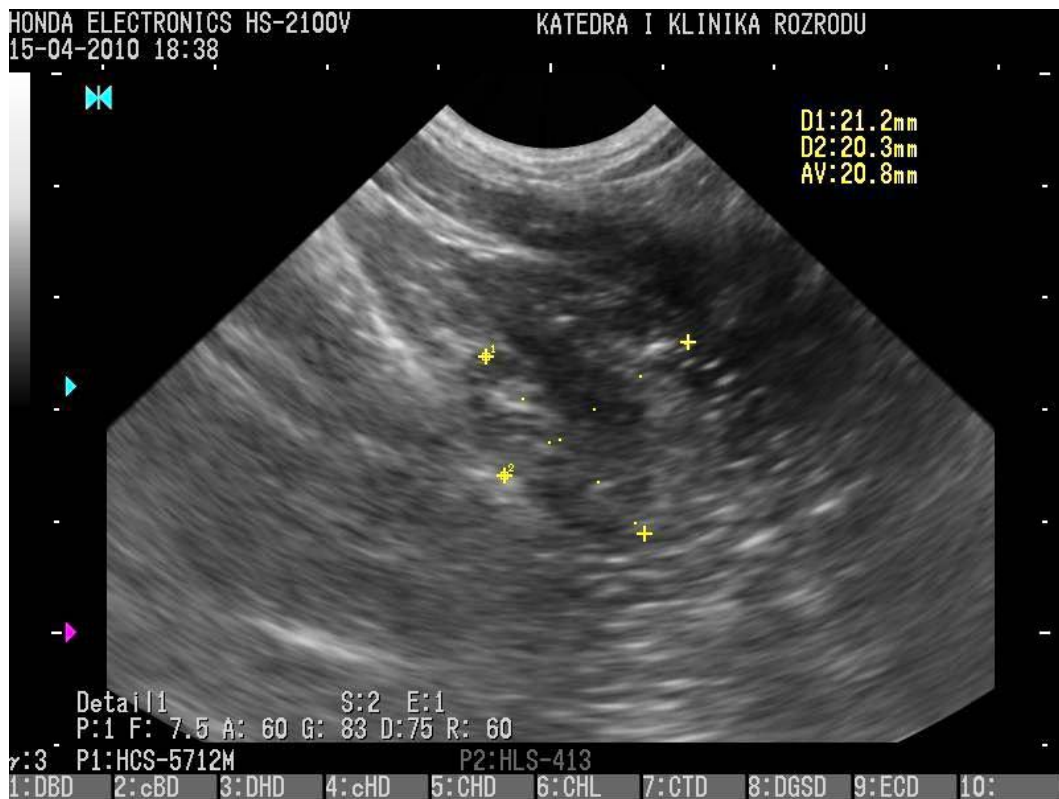
Ryc.12 Powiększony gruczoł krokowy psa rasy Owczarek Niemiecki. Długość gruczołu wynosi 7,89 cm, szerokość 6,85 cm. Widoczne torbiele wewnątrzgruczołowe



Ryc.13 Powiększony gruczoł krokowy psa rasy Nowofundland. Długość gruczołu wynosi 7,14 cm, szerokość 5,64 cm. Struktura gruczołu jest niejednorodna



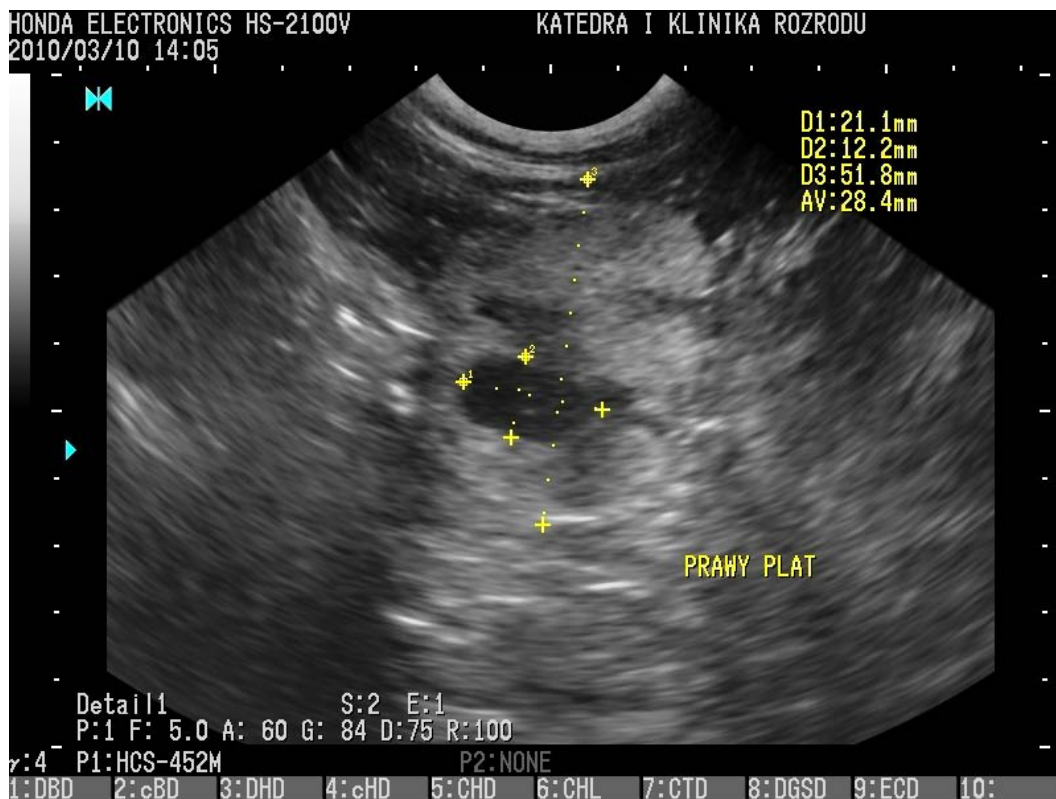
Ryc.14 Prawidłowy gruczoł krokowy psa rasy Beagle. Długość gruczołu wynosi 1,95 cm, szerokość 2,09 cm



Ryc.15 Prawidłowy gruczoł krokowy psa rasy Golden Retriever. Długość gruczołu wynosi 2,12 cm, szerokość 2,03 cm



Ryc.16 Powiększony gruczoł krokowy psa rasy Beagle. Widoczna torbiel wewnątrzgruczołowa jako hipoechogeniczne ognisko o długości 1,11 cm



Ryc.17 Powiększony gruczoł krokowy psa rasy Labrador Retriever. Widoczne torbiele wewnątrzgruczołowe. Największa torbiel ma długość 2,11 cm



Ryc.18 Powiększony gruczoł krokowy psa rasy Owczarek Niemiecki. Widoczne torbiele wewnątrzgruczołowe o długości ok. 2,5 cm



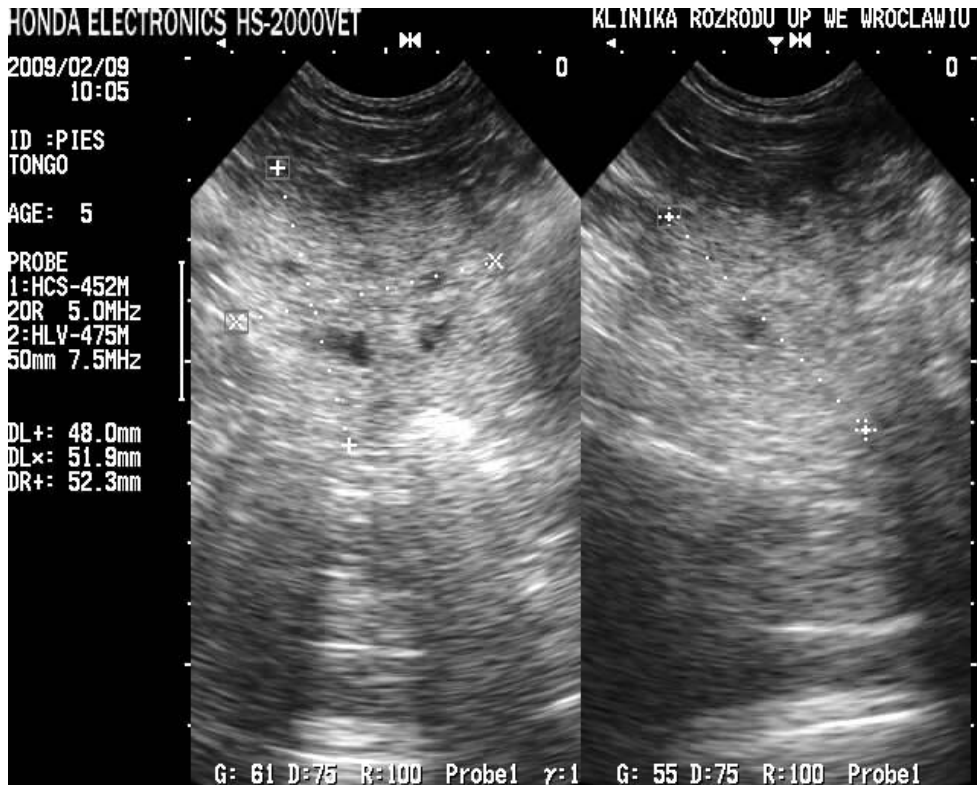
Ryc.19 Powiększony gruczoł krokowy psa rasy Owczarek Niemiecki. Widoczna torbiel wewnątrzgruczołowa o długości 3,9 cm, szerokości 1,43 cm i głębokości 1,44 cm



Ryc.20 Gruczoł krokowy psa rasy Amerykański Staffordshire Terrier przed leczeniem. Długość gruczołu wynosi 4,78 cm, szerokość 4,41 cm



Ryc.21 Gruczoł krokowy psa rasy Amerykański Staffordshire Terrier miesiąc po rozpoczęciu leczenia. Długość gruczołu wynosi 2,7 cm, szerokość 2,86 cm



Ryc.22 Gruczoł krokowy psa rasy Owczarek Niemiecki przed leczeniem. Długość gruczołu wynosi 4,8 cm, szerokość 5,19 cm. Widoczne są torbiele wewnątrzgruczołowe



Ryc.23 Gruczoł krokowy psa rasy Owczarek Niemiecki miesiąc od rozpoczęcia leczenia. Długość gruczołu wynosi 2,74 cm, szerokość 3,77 cm. Torbiele wewnątrzgruczołowe są znacznie mniejsze.



Ryc.24 Gruczoł krokowy psa rasy Labrador Retriever przed leczeniem. Długość gruczołu wynosi 4,83 cm, szerokość 5,34 cm. Widoczna jest torbiel wewnątrzgruczołowa



Ryc.25 Gruczoł krokowy psa rasy Labrador Retriever miesiąc od rozpoczęcia leczenia. Długość gruczołu wynosi 3,92 cm, szerokość 3,2 cm. Torbiel wewnątrzgruczołowa nie jest już widoczna



Ryc.26 Gruczoł krokowy psa rasy Owczarek Niemiecki przed leczeniem. Długość gruczołu wynosi 5,96 cm, szerokość 4,31 cm.



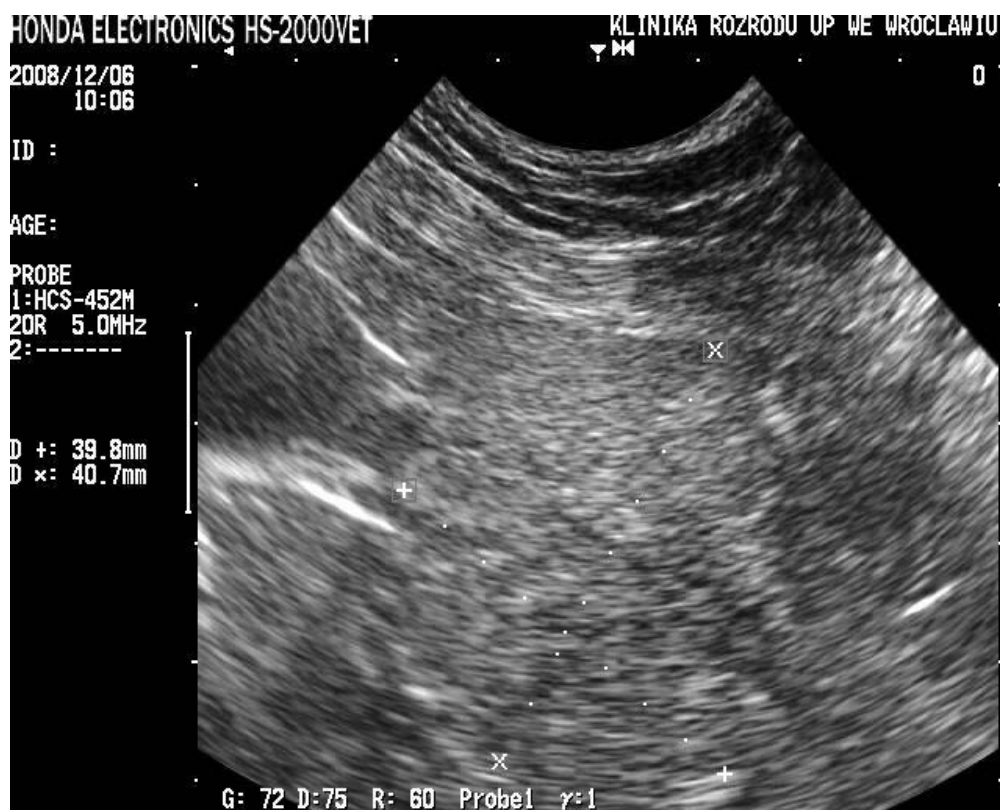
Ryc.27 Gruczoł krokowy psa rasy Owczarek Niemiecki miesiąc od rozpoczęcia leczenia. Długość gruczołu wynosi 3,27 cm, szerokość 3,06 cm. Gruczoł uległ pomniejszeniu.



Ryc.28 Gruczoł krokowy psa rasy Owczarek Niemiecki 3 miesiące od rozpoczęcia leczenia. Długość gruczołu wynosi 3,79 cm, szerokość 3,9 cm

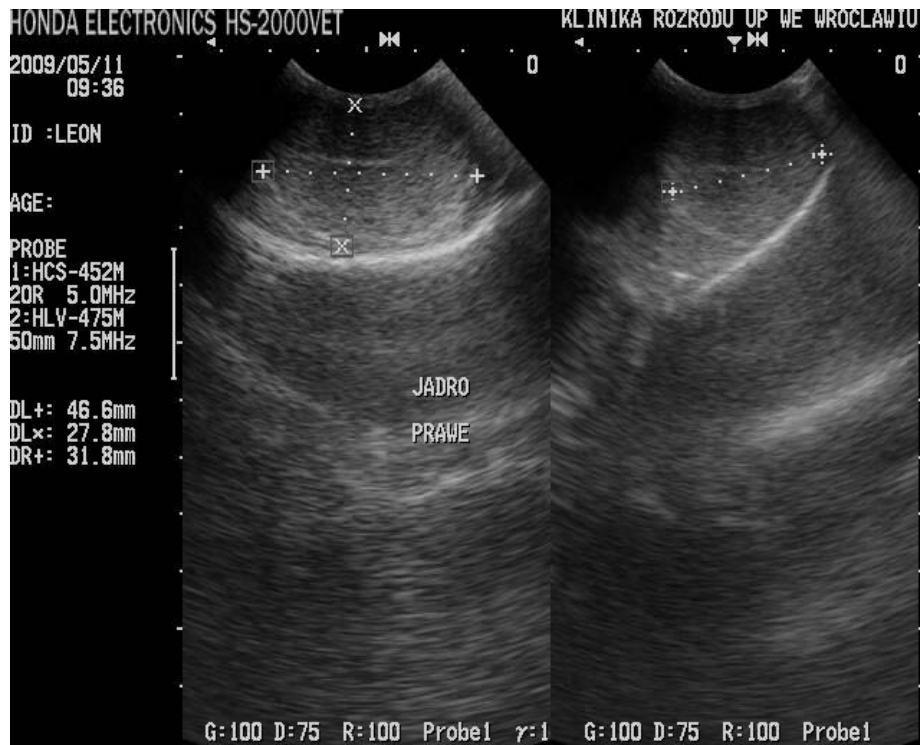


Ryc.29 Gruczoł krokowy psa rasy Owczarek Niemiecki 5 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Długość gruczołu wynosi 3,62 cm, szerokość 3,69 cm

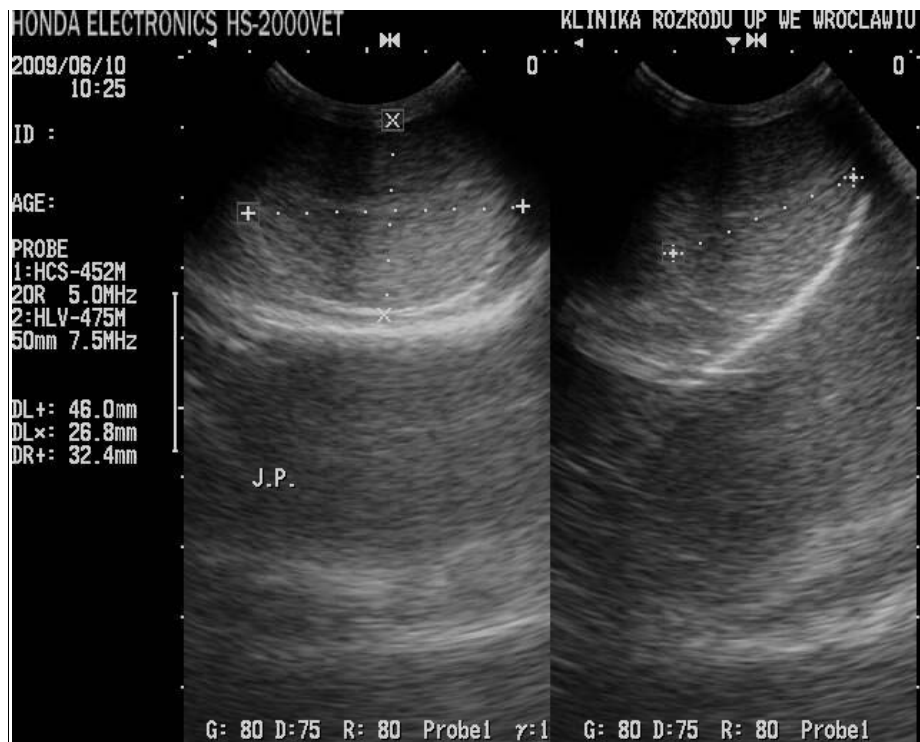


Ryc.30 Gruczoł krokowy psa rasy Owczarek Niemiecki 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Długość gruczołu wynosi 3,98 cm, szerokość 4,07 cm. Gruczoł uległ ponownemu powiększeniu

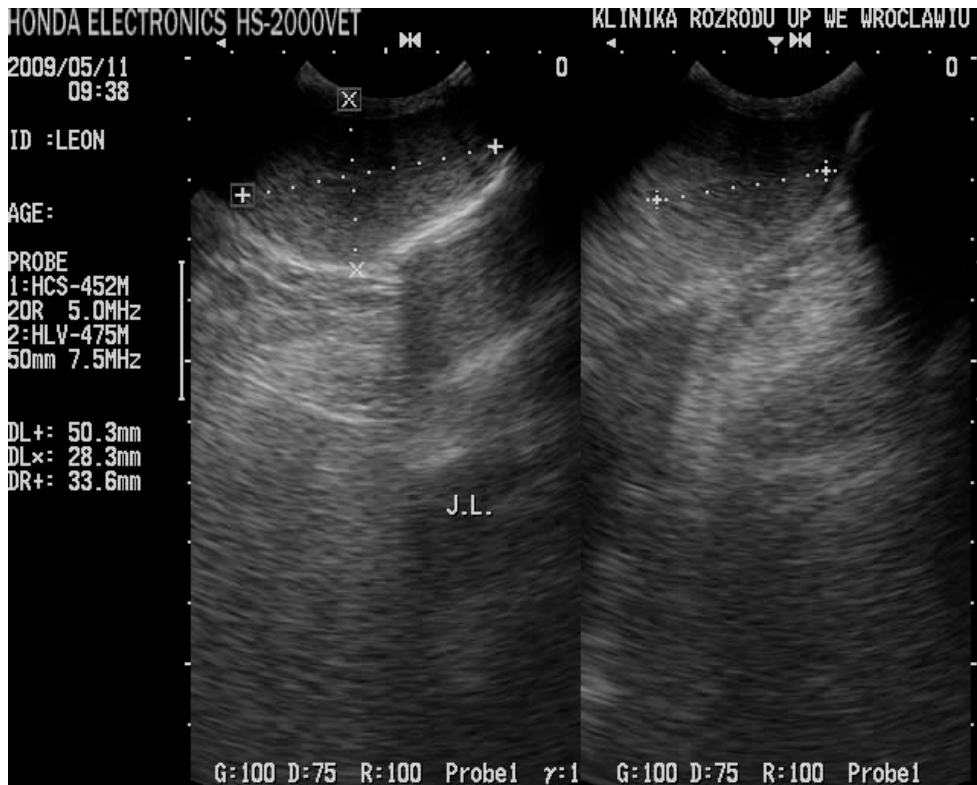
BADANIE ULTRASONOGRAFICZNE JĄDER



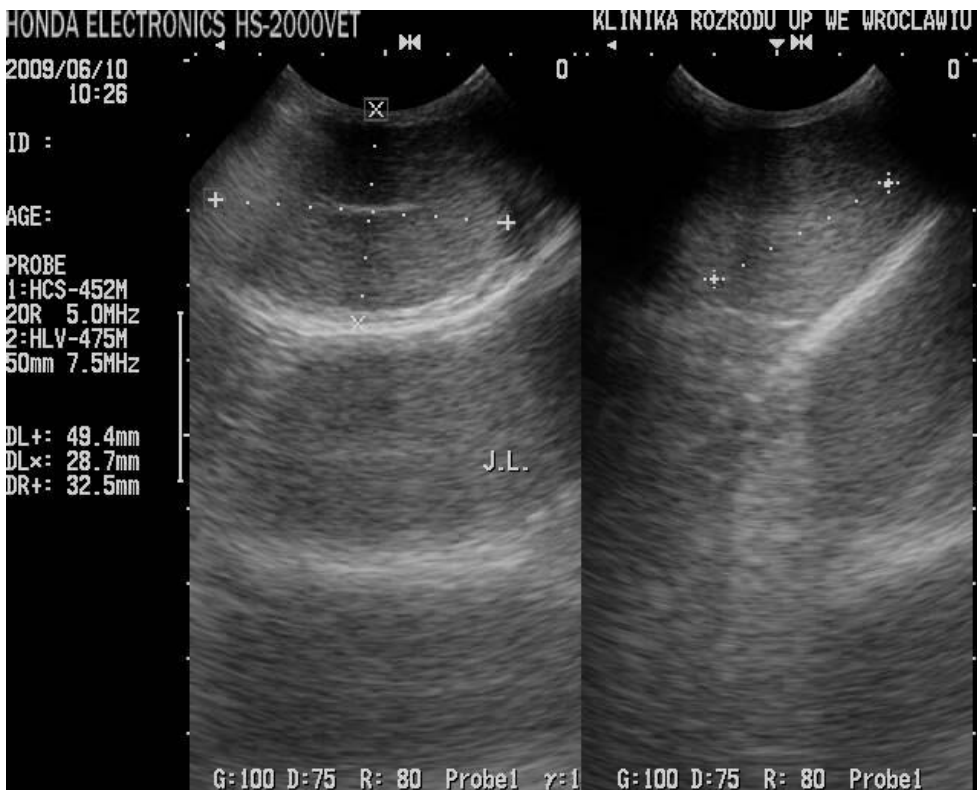
Ryc.31 Jądro prawe psa rasy Labrador przed leczeniem. Długość jądra wynosi 4,66 cm, szerokość 3,18, grubość 2,78 cm.



Ryc.32 Jądro prawe psa rasy Labrador miesiąc od rozpoczęcia leczenia. Długość jądra wynosi 4,60 cm, szerokość 3,24 cm, grubość 2,68 cm. Echostruktura i wielkość jądra nie uległy zmianie (drobne różnice wymiarów wynikają z dopuszczalnego błędu pomiaru)



Ryc.33 Jądro lewe psa rasy Labrador przed leczeniem. Długość jądra wynosi 5,03 cm, szerokość 3,36, grubość 2,83 cm.



Ryc.34 Jądro lewe psa rasy Labrador miesiąc od rozpoczęcia leczenia. Długość jądra wynosi 4,94 cm, szerokość 3,25 cm, grubość 2,87 cm. Echostruktura i wielkość jądra nie uległy zmianie (drobne różnice wymiarów wynikają z dopuszczalnego błędu pomiaru).