

ผลของการฝัง จี เอ็น อาร์ เอช อะโกนิสต์ ได้มีผลต่อระบบสืบพันธุ์
สุนัขเพศเมียก่อนวัยเจริญพันธุ์

ธีรวัฒน์ สว่างจันทร์อุทัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาวิทยาการสืบพันธุ์สัตว์ ภาควิชาสัตวศาสตร์และสัตววิทยา และวิทยาการสืบพันธุ์
คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2546

ISBN 974-17-5067-6

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFECT OF GnRH AGONIST IMPLANTATION ON REPRODUCTIVE PERFORMANCE OF
PREPUBERTAL FEMALE DOGS

Mr. Theerawat Swangchan-uthai

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Theriogenology
Department of Obstetrics Gynaecology and Reproduction
Faculty of Veterinary Sciences
Chulalongkorn University
Academic Year 2003
ISBN 974-17-5067-6

ธีรวัดน์ สว่างจันทร์อุทัย: ผลของการฝัง จี เอ็น อาร์ เอช อะ โกนิสต์ ได้ผิวหนังต่อระบบสืบพันธุ์ สุนัข เพศเมียก่อนวัยเจริญพันธุ์ (EFFECT OF GnRH AGONIST IMPLANTATION ON REPRODUCTIVE PERFORMANCE OF PREPUBERTAL FEMALE DOGS) อาจารย์ที่ปรึกษา: รศ.น.สพ.ดร.สุศตร ศิริไวทยพงษ์ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม: รศ.น.สพ.ดร.ชัยณรงค์ โลหะจิต และ Dr. TIMOTHY TRIGG : 55 หน้า ISBN 974-17-5067-6

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อสังเกตผลของการฝังจี เอ็น อาร์ เอช อะ โกนิสต์ ชนิดเดสโลรีลิน ได้ผิวหนังต่อระบบสืบพันธุ์ของสุนัขเพศเมียก่อนวัยเจริญพันธุ์ โดยใช้ลูกสุนัขเพศเมียสุขภาพแข็งแรงที่เกิดจากพ่อแม่เดียวกัน 6 ครอก ครอกละ 3 ตัว ทำการสุ่มแบ่งลูกสุนัขในแต่ละครอกออกเป็น สุนัขตัวที่หนึ่งและสองซึ่งในกลุ่มทดลอง ได้รับการฝังเดสโลรีลิน ขนาด 10 มิลลิกรัมที่อายุ 4 และ 7 เดือนตามลำดับ และสุนัขตัวที่สามในครอกเดียวกันได้รับการฝังยาหลอกเป็นกลุ่มควบคุม โดยไม่พบความผิดปกติใด ๆ เมื่อทำการตรวจสุขภาพสุนัขและบริเวณตำแหน่งของการฝังเดสโลรีลิน หลังจากฝังจี เอ็น อาร์ เอช อะ โกนิสต์ สุนัขทั้งหมดได้รับการตรวจระยะการเป็นสัด โดยประเมินจากการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของอวัยวะสืบพันธุ์ภายนอก การเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน และการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เยื่อช่องคลอด ตามช่วงระยะเวลาที่กำหนดคือ หลังจากฝังฮอร์โมนหรือยาหลอก 2 ครั้งต่อสัปดาห์เป็นระยะเวลา 1 เดือน หลังจากนั้นจึงทำการตรวจระยะการเป็นสัดทุก 2 สัปดาห์จนสุนัขทุกตัวมีอายุ 13 เดือน เมื่อสิ้นสุดการทดลองทำการวัดขนาดของอวัยวะสืบพันธุ์ภายนอกของสุนัขกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ทำการเก็บรังไข่และมดลูกเพื่อตรวจการเปลี่ยนแปลงทางจุลกายวิภาค ผลการศึกษาพบว่าสุนัขกลุ่มทดลองที่ทำการฝังเดสโลรีลินที่อายุ 4 เดือนทุกตัว (6/6) อยู่ในระยะการเป็นสัดแบบแอนเอสตราส ตลอดระยะเวลาการศึกษา (36 สัปดาห์) ในขณะที่สุนัขที่ทำการฝังเดสโลรีลินที่อายุ 7 เดือนทุกตัว (6/6) แสดงอาการเป็นสัดหลังจากการฝังฮอร์โมน 4 ถึง 14 วัน ในกลุ่มควบคุมพบว่าสุนัข 5 ใน 6 ตัวแสดงการเป็นสัดในช่วง 1 ถึง 4 เดือนภายหลังจากการฝังยาหลอก ช่วงห่างของระยะโปรเอสตราสและเอสตราสของสุนัขกลุ่มทดลองที่ทำการฝังฮอร์โมนที่อายุ 7 เดือนและยาหลอกไม่มีความแตกต่างกัน ในขณะที่ช่วงห่างของระยะไดเอสตราสของสุนัขที่ทำการฝังฮอร์โมนที่อายุ 7 เดือนมีระยะเวลาน้อยกว่าในสุนัขกลุ่มควบคุม (31 ± 0 วันและ 57.6 ± 15.5 วันตามลำดับ) หลังจากสิ้นสุดการทดลองพบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญของขนาดของอวัยวะสืบพันธุ์ภายนอกของสุนัขกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ($P > 0.05$) ผลทางจุลกายวิภาคไม่พบพยาธิสภาพของรังไข่และมดลูกทั้งในสุนัขกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม จึงสรุปได้ว่าการฝังจี เอ็น อาร์ เอช อะ โกนิสต์ เข้าได้ผิวหนังสุนัขเพศเมียที่อายุ 4 เดือนจะไม่แสดงผลในการเหนี่ยวนำการเป็นสัดดังเช่นที่พบในการฝังที่อายุ 7 เดือน และไม่พบความผิดปกติจากการฝังเดสโลรีลินทั้งอวัยวะสืบพันธุ์ภายนอกและภายใน นอกจากนี้การฝังเดสโลรีลินในสุนัขที่อายุ 4 เดือนจะทำให้สุนัขถึงวัยเจริญพันธุ์ได้ช้าลง

ภาควิชาสัตวศาสตร์ เชนเวชวิทยา และวิทยาการสืบพันธุ์
สาขาวิชา วิทยาการสืบพันธุ์สัตว์
ปีการศึกษา 2546

ลายมือชื่อนิสิต.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4475561631 : MAJOR THERIOGENOLOGY

KEYWORDS : GnRH AGONISTS/DESLORELIN/PREPUBERTY/

OESTROUS INDUCTION/CONTRACEPTION/FEMALE/DOGS

THEERAWAT SWANGCHAN-UTHAI, D.V.M. (Hons): EFFECT OF GnRH AGONIST IMPLANTATION ON REPRODUCTIVE PERFORMANCE OF PREPUBERTAL FEMALE DOGS.

THESIS ADVISOR:ASST. PROF. SUDSON SIRIVAIYAPONG, Ph.D.,

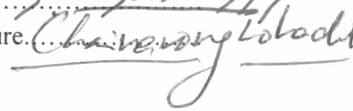
THESIS COADVISOR:ASSOC. PROF. CHAINARONG LOHACHIT, Ph.D.,
:TIMOTHY TRIGG, Ph.d.,55 pp. ISBN 974-17-5067-6

The study aimed to investigate effect of GnRH agonist (deslorelin) implantation on reproductive status of prepubertal female dogs. The placebo controlled trial study was conducted using eighteen female pups, clinically healthy, from 6 litters, and three litter-mate dogs were randomly selected from each litter. First and second pups were subcutaneously implanted with 10 mg deslorelin and placebo at 4 months of age, respectively, while the third pup was implanted with 10 mg deslorelin at 7 months old. No local or systemic clinical signs from all dogs were observed after implantation. Following deslorelin implantation, oestrous signs (e.g. vulvar swelling, and bloody vaginal discharge) vaginal cytology and serum progesterone evaluated, twice a week for 4 weeks, and then every 2 weeks until all dogs were 13 months old. Vulvar dimensions of all dogs were also examined at 13 months old. At 13 months of age, ovaries and uteri were collected and examined following the ovariohysterectomy. The results demonstrated that the deslorelin implanted pups at 4 month of age did not show induced oestrus (6/6) during 36 weeks of experimental period, while the deslorelin implanted pups at 7 month of age exhibited oestrus (6/6). In the control group, oestrus signs were observed in 5 dogs (5/6) within 2.5 to 7 months after placebo implantation. Prooestrous and oestrous intervals were not different between the 7 month-old deslorelin implanted and control groups, whilst dioestrous interval of the 7 month-old deslorelin implanted dogs was shorter (31 ± 0 days) than that of the control dogs (57.6 ± 15.5). No significant difference of vulvar dimensions was observed ($P > 0.05$). Histological examination revealed there was no inflammatory response of the ovary or uterus in any dog, from either experimental or control group. The study concluded that GnRH agonist implantation failed to induce oestrus in female dogs at 4 months of age, as did in dogs at 7 months old and did not affect the external and internal reproductive organs. The deslorelin implantation can postpone puberty in female dogs at 4 months old.

Department of Obstetrics Gynaecology and Reproduction
Field of study: Theriogenology
Academic year 2003

Student's signature.....

Advisor's signature.....

Co-advisor's signature.....

Acknowledgements

This thesis could not be completed without great supporting from many persons and institutes. I would like to thank Department of Obstetrics Gynaecology and Reproduction, Faculty of Veterinary Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok, and Military dog centre, Nakorn Ratchasima, Thailand. The research works could not be done without financial support from Peptech Animal Health Pty Limited, NSW, Australia. I thanks Nestlé Purina PetCare for partially supporting of dog food and Fort Dodge Animal Health (Thailand) for supporting of vaccine. I also thanks HM. King Rama IX 72nd Anniversary of Graduate School, Chulalongkorn University for the grant of my MSc program.

There are many persons who dedicated their time, thought, and sweat supporting my study. First and most important is my family, who always stands by my side. Special thanks to Dr. Sudson Sirivaidyapong, my teacher and my major scientific advisor, who advised me not only on “how to work” but also “how to live”; Dr. Chainarong Lohachit, my teacher and my co-advisor, for his advices, his coordination, and his belief in this project, although there were plenty of the obstacles; Dr. Timothy Trigg, my co-advisor and my linguistic advisor, for his kindness, his guidance, and his dedication to teach me with patiently on how to do the research systematically; Mr. Suppawiwat Ponglowhapan who introduced me to the field of animal reproduction and gave plenty of useful and helpful suggestions; Miss Kanokkarn Supakpongkul who took care of the laboratory animals and assisted me in the experiment procedures; Miss Sukanya Manee-in for being such a good friend who helped me on the data collection; Dr. Padet Tummaruk for statistical analysis; Dr. Sirintorn Yibchok-A-Nun for her helpful discussions. I also thanks my classmates and staff at the Department of Obstetrics Gynaecology and Reproduction at CU for sharing their knowledge and their suggestion; Veterinarians and staff at CU Veterinary teaching hospital for providing me some materials used in the project; Finally, I would like to thank my lovely dogs: Quote, Quazen, Quiznet, Bonji, Berian, Biscob, Minnar, Matha, Meljin, Moddie, Collie, Songsri, Midme, Tangme, Taohoo, Kaolud, Paopae, Looktan, Mommam, Kalamel for being such a good experimental dogs.

CONTENTS

| | Pages |
|--|-------|
| Abstract (in Thai)..... | iv |
| Abstract (in English)..... | v |
| Acknowledgements..... | vi |
| Contents..... | vii |
| Chapter 1: Introduction..... | 1 |
| Statement of the Problem..... | 1 |
| 1.1 The need for oestrus control..... | 1 |
| 1.2 Methods of contraception..... | 1 |
| 1.2.1 Surgical neutering of male and female dogs.. | 4 |
| 1.2.2 Chemical control of oestrus..... | 4 |
| 1.2.3 Future developments..... | 5 |
| Objectives..... | 6 |
| Definitions..... | 6 |
| 1. Oestrous cycle..... | 6 |
| 1.1 Proestrus..... | 6 |
| 1.2 Oestrus..... | 6 |
| 1.3 Dioestrus..... | 7 |
| 1.4 Anoestrus..... | 7 |
| 2. Prepuberty..... | 8 |
| 3. Vaginal cytology..... | 9 |
| Chapter 2: Literature review..... | 12 |
| 2.1 Fertility in female dogs..... | 12 |
| 2.1.1 Hormonal control..... | 12 |
| 2.1.2 Role of gonadotrophins..... | 12 |
| 2.2 Control of Gonadotrophin..... | 13 |
| 2.2.1 GnRH..... | 13 |
| 2.2.2 Structure of GnRH..... | 13 |
| 2.2.3 Source of GnRH..... | 13 |
| 2.2.4 Control of Gonadotrophin synthesis and release..... | 14 |
| 2.3 GnRH receptors..... | 14 |
| 2.3.1 Role of the receptors..... | 14 |
| 2.3.2 Factor affecting receptor activity..... | 15 |
| 2.3.2.1 Up-regulation..... | 15 |
| 2.3.2.2 Down-regulation..... | 15 |
| 2.4 GnRH agonists..... | 16 |
| 2.4.1 Structure and preparation..... | 16 |
| 2.4.2 Products..... | 16 |
| 2.4.3 Effect of agonists and comparison with effect of natural hormone..... | 17 |
| 2.4.4 Use in human medicine..... | 17 |
| 2.4.5 Potential use in dogs..... | 18 |
| 2.4.5.1 Male dogs..... | 18 |
| 2.4.5.1.1 Contraception..... | 18 |
| 2.4.5.1.2 Treatment of benign prostatic hyperplasia..... | 18 |

