



SUPFERTILITET I STERILITET KOD KUJA - DIJAGNOSTIKA I TERAPIJA

SUBFERTILITY AND STERILITY IN BITCHES - DIAGNOSTICS AND THERAPY

Miloje Đurić¹, Ljubodrag Stanišić¹, Vladimir Magaš¹

¹Univerzitet u Beogradu, Fakultet veterinarske medicine,
Katedra za porodiljstvo, sterilitet i veštačko osemenjavanje, Beograd, R. Srbija

Kratak sadržaj

Pod pojmom neplodnosti (*Sterilitas*) podrazumeva se privremena (*temporerna*) ili trajna (*permanentna* ili *apsolutna*) nesposobnost razmnožavanja polno zrelih životinja. Sterilitet obuhvata oba pola tako da kod ženskih životinja podrazumeva nesposobnost oplođenja i nošenja ploda dok se sterilitet mužjaka odnosi na nesposobnost parenja ili nesposobnost oplođenja. Pojedina razmatranja navode da kod ženskih jedinki sterilitet podrazumeva i nesposobnost rađanja živih i za život sposobnih plodova, međutim u ovakvim slučajevima pobačaja ili rađanja slabo vitalnih plodova odlučujuću ulogu može imati i mužjak, pored majke, unoseći u plod preko sperme ili semena, ne samo infekciju već i semiletalne ili letalne gene. U ovom radu će biti razmatrani najčešći razlozi supfertiliteta i steriliteta kod kuja uz osvrt na pojedine faktore koji mogu da nam promaknu u kliničkoj praksi. Ovo se pre svega odnosi na loše određivanje optimalnog vremena za parenje/osemenjavanje, neadekvatnu ili nikakvu kontrolu ejakulata mužjaka, a naročito u poslednje vreme sve češću pojavu lutealne insuficijencije kao i hipotireoze kod kuja.

Ključne reči: kuja, supfertilitet, sterilitet, osemenjavanje, lutealna insuficijencija, hipotireodizam

Summary

The term infertility (*sterility*) refers to the temporary or permanent (*permanent* or *absolute*) inability to reproduce in sexually mature animals. Sterility includes both sexes, so in female animals it means the inability to fertilize and bear a fetus, while male sterility refers to the inability to mate or the inability to fertilize. Some considerations state that in females, sterility also implies the inability to give birth to live and viable fetuses, however, in such cases of miscarriage or the birth of poorly viable fetuses, the male can also play a decisive role, in addition to the

mother, introducing into the fetus through sperm or semen not only an infection but also semi-lethal or lethal genes. This paper will discuss the most common reasons for subfertility and sterility in bitches, with a focus on some factors that may be overlooked in clinical practice. This primarily refers to poor timing of mating/insemination, inadequate or no control of the male's ejaculate, and especially the recent increase in luteal insufficiency and hypothyroidism in bitches.

Key words: *bitch, subfertility, sterility, insemination, luteal insufficiency, hypothyroidism*

UVOD

Kuje su uglavnom po tipu ciklusa diestrične, mada u zavisnosti od rase i individualnih razlika u okviru iste rase mogu imati i jedan ili tri ciklusa godišnje. U tom kontekstu period između dva estrusa značajno varira, čak i kod iste kuje, a prosečni vremenski interval između dva estrusa iznosi 5 do 8 meseci (fiziološki parametri 4 do 12 mes.). Za vreme polnog ciklusa i estrusa dolazi do značajnih fizioloških, histoloških i morfoloških promena ženskih polnih organa i promena neurohormonalnog sistema. Za vreme estrusnog ciklusa aktivnost polnih hormona se menja, a takođe dolazi i do morfoloških i funkcionalnih promena na jajniku, tako da razlikujemo folikularnu i lutealnu fazu estrusnog ciklusa. Polni ciklus ženki sastoji se iz 4 faze : proestrus, estrus, metestrus i anestrus. Koncentracija estrogena u krvnoj plazmi za vreme anestrusa je obično između 8 i 15pg/ml. U ranom proestrusu, ova vrednost je oko 25pg/ml dok u kasnom proestrusu može dostići vrednost od čak 60-70 pg/ml i taj vrhunac koncentracije estrogena u krvnoj plazmi se dešava 24-48h pre početka estrusa (Concannon, P.; 2011). Tokom narednih 5-9 dana, ove vrednosti se vraćaju na bazični nivo. Koncentracija progesterona u krvnoj plazmi je na bazičnom nivou (<0,5 ng/ml) sve do 12-48h pred početak estrusa i tada će progesteron prekoračiti kritičnu granicu i početi da raste, dok je za to vreme aktivnost estrogena u opadanju. Upravo ove fluktuacije u aktivnosti estrogena i progesterona uvode kuju nakon folikularne u lutealnu fazu metestrus čija se prosečna dužina trajanja poklapa sa dužinom trajanja graviditeta (62-64 dana od pika luteinizirajućeg hormona-LH). Pored preovulatorne luteinizacije folikularnog zida i postovulatornog sazrevanja jajne ćelije, osnovna specifičnost polnog ciklusa kuje jeste to da je endokrinološki status gravidne i negravidne ženke gotovo identičan. Iz tog razloga su posle neadekvatnog progesteronskog odgovora nakon estrogene stimulacije kuje tokom metestrusa u riziku i sklone pojavi cistične endometrijalne hiperplazije (CEH) koja predstavlja uvod u gnojno zapaljenje materice. Takođe, u fazi metestrusa javlja se i pseudogravitet, doduše jedna fiziološka pojava kod negravidnih kuja, ali koja sa sobom nosi određene rizike naročito ukoliko se vlasnici ne jave na vreme kada može doći do razvoja staznog mastitisa.

Loše određivanje optimalnog vremena za parenje/osemenjavanje svakako predstavlja jedan od češćih razloga izostanka graviditeta. Iako kod kuja nije čest, tihi estrus može da "prevari" manje iskusne vlasnike koji ne posećuju veterinara redovno. Javlja se kada kod kuja postoji redovna ciklična ovarijalna aktivnost sa fiziološkim hormonalnim statusom i pojavom ovulacije ali nedostaje erotizacija tj.

simptomi estrusa (teranja) nisu ispoljeni. Zbog tihog estrusa vlasnici životinja ne zapažaju da je kuja u traženju i na taj način propuštaju parenje do sledećeg ciklusa. Kod kuja je uglavnom prvi pubertetski estrus tih i bez znakova estrusa ili su ti znaci slabo ispoljeni. Ukoliko se želi utvrditi da li je bilo ovulacije potrebno je izmeriti koncentraciju progesterona u krvnom serumu jer visoka koncentracija progesterona u krvi ukazuje da se ovulacija dogodila unutar predhodnih 60 dana. Ukoliko sumnjamo da je ženka u estrusu i pri tome želimo da detektujemo estrus može se vršiti jednom nedeljno vaginalni citološki bris kao i merenje otpora vaginalne sluzi uz ultrazvučno praćenje ovarijalne dinamike. Osim toga što tihi estrus protiče ne zapažen on je često i skraćen. Uzroci nastanka tihog i skraćenog estrusa su neurohumoralni poremećaji tj. smanjena aktivnost folikulostimulirajućeg hormona (FSH) i estrogena. Svakako da su sve prethodno navedene metode standard u utvrđivanju optimalno vremena za parenje. Tu bi mogli da uvrstimo i određivanje pika LH ali ta metoda oduzima znatno više vremena zahteva mnogo češće uzorkovanje krvi, a dodatno je i skuplja. Bakteriološka bris vagine kao i citomorfološka i bakteriološka procena sperme mužjaka su takođe neophodni u cilju povećanja šanse za začećem.

Kada je reč o aktivnosti progesterona koji se smatra glavnim hormonom graviditeta njegov nedostatak rezultira ranim i kasnim embrionalnim kao i fetalnim uginućima (pobačajima). Kod krava znamo da koncentracija progesterona 3 dana nakon ovulacije treba da dosegne 3ng/ml, a 9-11 dana *postovulationem*, kada se očekuje formiranje funkcionalnog žutog tela 7-8ng/ml (Arthur i sar. 2001), što gravidnoj kravi omogućuje nošenje ploda do termina. Opseg postovulatorne aktivnosti-koncentracije progesterona je kod kuja značajno drugačiji. Lutealna insuficijencija ili hipoluteoidizam kod kuja predstavlja stanje neadekvatne sinteze progesterona od strane žutog tela tokom graviditeta. Kao posledica lutealne insuficijencije i hormonalnog disbalansa, u razlicitim fazama graviditeta dolazi do embrionalne smrti, abortusa i ranog uginuca ploda. Podela se može izvršiti na primarni i sekundarni hipoluteoidizam. Prvi nema jasan uzrok, odnosno, predstavlja primarnu patologiju samog žutog tela, dok se sekundarni javlja kao posledica infektivnih ili neinfektivnih patoloških stanja reproduktivnog sistema tokom graviditeta koja posledično dovode do oštećenja ploda. Kao što je već rečeno, ciklus kanida odlikuje se periodom visokih vrednosti progesterona u trajanju od prosečno 9 nedelja bez obzira da li je do oplodnje došlo ili ne. Tendenciju rasta i maksimalne vrednosti zapažaju se u periodu između 20-30 dana od LH pika, nakon čega dolazi do postepenog pada koncentracije sve do bazalnih vrednosti što odgovara periodu između 60-70 dana (Concannon, P.; 2011). Tokom celog graviditeta primaran izvor progesterona predstavlja žuto telo. Regulacija lutealne funkcije razlikuje se tokom prve i druge polovine lutealne faze. U prvoj polovini graviditeta žuto telo funkcioniše nezavisno od hipofize, dok se u toku druge polovine ulogu imaju i luteotropni faktori kao što su prolaktin i relaksin, a po nekim studijama i LH (Concannon, P.; 2009). Progesteronski receptori prisutni su ne samo u materici, već i placenti, žutom telu i cerviksu gravidne kuje i obezbeđuju pogodnu sredinu za održavanje graviditeta. Glavna uloga progesterona ogleda se u diferencijaciji endometrijuma, regulaciji žlezdane sekrecije i suprimiranju kontrakcija *miometriuma* koje su po-

sredovane estrogenom. Pored toga, on povećava tonus cerviksa i suprimira majčin imuni odgovor što je neophodno kako bi se graviditet održao. Prerani pad koncentracije progesterona u serumu ispod vrednosti od 2ng/ml tokom perioda dužeg od 24 h, rezultira povećanom kontraktilnošću materičnog zida i dilatacijom cerviksa što onemogućava nastavak graviditeta. Pojedina istraživanja ukazuju na insuficijenciju progesterona zbog nedovoljne produkcije luteotropnih hormona kao što su prolaktin i relaksin. Sa druge strane, postoje i ona koja ukazuju da je nefunkcionalnost jajnika primarni uzrok neadekvatne sinteze progesterona. Pretpostavlja se da je još jedan od mogućih uzroka i prisustvo progesteronskih antitela koja se mogu naći kod gravidnih kuja. Naravno, kao i uvek, genetika igra važnu ulogu, a primer za to je i rasa Nemački ovčar kod koje se ovo stanje češće javlja u odnosu na druge rase, mada nema pouzdanih istraživanja koja ovo potvrđuju. Zbog nejasne etiologije i različitih faktora koji dovode do stanje lutealne insuficijencije, autori sugerišu da je najefikasniji način da se dođe do dijagnoze hipoluteoidizma eliminacija svih ostalih mogućih uzroka prekida graviditeta što uključuje kako infekcije, tako i druge neinfektivne uzroke kao što su trauma, neadekvatna ishrana ili genetske abnormalnosti ploda (Conley i sar; 2023). Međutim ovo stanje stanje je često teško dijagnostikovati upravo jer je pad koncentracije progesterona u serumu normalan odgovor na 'fetalni stres' i javlja se kod svakog prekida graviditeta. Stvarni uzrok hipoluteoidizma je u većini slučajeva zapravo ostaje nepoznat, ali je odgovor na terapiju progestagenima uspešan što ukazuje na nedostatak ovog hormona.

Stanje lutealne insuficijencije karakterise se padom proizvodnje progesterona i najčešće se zapaža u periodu od 20-35 dana gestacije. Smatra se da za održavanje graviditeta neophodna koncentracija progesterona u serumu od 2ng/ml. Kod kuja za koje se sumnja na ovakve stanje savetuje se određivanje koncentracije istog već 5-7 dana nakon parenja ili od dana kada je potvrđena dijagnoza graviditeta (Becher i sar.; 2010). Takođe, ukoliko koncentracija progesterona padne ispod vrednosti od 10ng/ml treba sprovoditi češću kontrolu istog. U slučaju kada su fetus vitalni, a koncentracija progesterona je ispod donje granice od 5 ng/ml pre 58-60 dana ili dodje do naglog pada istog za 10-15 ng/ml u prvoj polovini graviditeta, indikovana je terapija u vidu suplementacije ovog hormona. Prema Becher-u i saradnicima koncentracija progesterona trebalo bi da bude iznad 20ng/ml između 10 i 30 dana; iznad 5ng/ml između 30 i 45 dana i iznad 1.5 ng/ml između 45 i 58 dana (Lewis i sar.2025). U ovom slučaju autori nisu precizirali da li su dane računali od ovulacije, LH pika ili drugog momenta.

Hormonalna homeostaza ključna je za održavanje graviditeta i fetalni razvoj, a glavnu ulogu upravo ima progesteron. Iako znamo da je neophodan za održavanje graviditeta, njegove optimalne koncentracije, kao i kakav će ishod biti pri određenim koncentracijama progesterona tokom istog i dalje su predmet istraživanja. Kao što je prethodno navedeno, smatra se da su koncentracije progesterona ispod 5ng/ml posle 30og dana gestacije neophodne da bi se graviditet održao. Međutim, opisani su slučajevi uspešnih graviditeta i sa koncentracijom progesterona ispod prethodno navedene donje granice što ukazuje na to da kompenzatorni mehanizmi igraju važnu ulogu u podržavanju graviditeta tokom neadekvatnih uslova.

Dodatno, imuski, metabolički i sama placenta doprinose održavanju graviditeta uprkos niskim koncentracijama progesterona. Zanimljiva je studija u kojoj je 28 od 98 kuja imalo pad progesterona veći od 15ng/ml u prve dve trećine graviditeta i 56 kuja koje su imale progesteron niži od 20ng/ml u prve dve trećine graviditeta ili ispod 5ng/ml u poslednjoj trećini, a u nijednom od slučajeva nije došlo do abortusa ili preranog prekida graviditeta iako terapija nije sprovedena (Zhelavskiy i sar.2025).

Iako je terapija vrlo efikasna i lako može da se sprovede, zbog kliničke slike ovog stanja koje se najčešće ispoljava abortusom, za njeno sprovođenje je često jeprekasno. Kuje bi trebalo suplementirati kada koncentracija progesterona padne ispod vrednosti od 5ng/ml pre ulaska u poslednju nedelju graviditeta. Pojedini autori smatraju da bi sa terapijom trebalo početi ukoliko su izmerene koncentracije progesterona ispod vrednosti od 10ng/ml tokom četvrte i pete nedelje graviditeta, a istovremeno se zapažaju i drugi znaci koji ukazuju na abortus (Lewis i sar.2025). Terapija se može sprovedi aplikacijom injekcionog prirodnog progesterona ili oralnog sintetičkog progesterona. Injekcioni prirodni preparat se aplikuje intramuskularno u dozi od 2mg/kg svakih 72h. Ova forma progesterona može se izmeriti standardnim laboratorijskim aparatima za analizu progesterona i na taj način ispratiti efektivnost same terapije (Constantin i Posastiuc; 2024). Sintetički progesteron za oralnu upotrebu registovan je isključivo za kobile i sprovodi se dnevnim davanjem u dozi od 0,088mg/kg. Njegov nedostatak je što ne može da se izmeri standardnim laboratorijskim analizama koje se koriste za određivanje koncentracije progesterona u serumu. Svakako, bez obzira koja vrsta progesterona se koristi u terapiji, pravilo je da se sa istom prestaje 2 do 3 dana pred očekivani partus (Lewis i sar.2025).

Mnogi kliničari nepotrebno sprovode terapiju, upravo zbog nepostojanja jasnih aktivnosti ovog hormona koje su neophodne u različitim fazama graviditeta i teškog postavljanja dijagnoze. Dodatno, da bi se dijagnostikovala lutealna insuficijencija kod kuja, neophodno je isključiti i infektivne uzroke pobačaja (B.J. Purswell; 1991). Iako je terapija lutealne insuficijencije preporučljiva i efikasna, opisani su i njeni negativni efekti kojise ogledaju u fetalnoj resorpciji i generalno manjim leglima (Lewis i sar.2025). Ukoliko se do dijagnoze dođe na vreme terapija postoji i vrlo je efikasna. Ipak, kontrola koncentracije progesterona pre tridesetog dana ne vrši se rutinski u praksi zbog čega se ovo stanje često ne dijagnostikuje na vreme. Uzimajući u obzir da tretman progestagenima nosi i rizik kako za majku tako i za štence, neophodna su dalja istraživanja u ovoj oblasti. Sve ovo ukazuje na značaj preventivnih kontrola i redovne provere vrednosti progesterona tokom graviditeta.

Pored lutealne insuficijencije hipotireoza je jedna od češćih endokrinopatija kod pasa koja može dovesti do smanjene plodnosti ili steriliteta. U retkim slučajevima, može biti povezana sa daljim endokrinopatijama. Najčešća kombinacija je istovremena pojava hipotireoze i hipoadrenokortizma (Cecere 2023). Dijagnoza hipotireoze zasniva se na merenju tiroidnih hormona (T4/FT4) i tireostimulirajućeg hormona (TSH). Pošto na koncentracije tiroidnih hormona u krvi utiču različiti faktori (npr. sistemske bolesti ili lekovi), rezultati testova moraju se tumačiti zajedno sa tegobama koje pacijent pokazuje. U slučajevima kada dijagnoza nije

definitivna, preporučljivi su stimulativni testovi ili dijagnostičke tehnike snimanja (ultrazvuk, scintigrafija). Pse sa hipotireozom treba dijagnostikovati i lečiti tiroidnim hormonima. Supstitucionna terapija podrazumeva p/o aplikaciju levotiroksina 2.5-3µg/kg dnevno uz obaveznu kontrolu nakon mesec dana od početka terapije. Kada dodatni klinički znaci nisu u skladu sa hipotireozom, potrebno je razmotriti koegzistirajuće dodatne endokrinopatije. Štaviše, kada lečenje ne rezultira očekivanim kliničkim odgovorom, dijagnoza hipotireoze mora biti podvrgnuta kritičkoj reevaluaciji.

ZAKLJUČAK

"Toliko je razloga da ženka ne ostane gravidna da je pravo čudo biologije što do gestacije uopšte dođe – nepoznati autor. Iako je ova konstatacija vrlo tačna, adekvatnim pristupom pacijentu uz pravilno sprovođenje dijagnostičkih i terapijskih protokola možemo povećati šanse za začećem u slučaju pojave supfertiliteta i steriliteta. Dodatno, u savremenoj medicinskoj praksi koristimo i metode asistiranja reprodukcije kojima, a naročito ako je reč o IVF-u (*in vitro* fertilizaciji), zaobilazimo probleme koji uzrokuju sterilitet (*sterilitas sine causa*), a za njih još uvek ne znamo i kakva im je etiopatogeneza. "Svaka krava je sigurno steona tek kada se oteli". Ovu rečenicu mi je kao mladom saradniku, nakon što sam potvrdio steonost kod jedne krave, izgovorio profesor sa klinike za porodiljstvo Tihomir Petrukić prilikom boravka na jednoj farmi u okolini Aranđelovca. Svakako da ova misao može da se primeni i kod kuja kao i ženki svih vrsta.

LITERATURA

1. B. J. Purswell, 1991, Management of apparent luteal insufficiency in a bitch
2. Becher, A., Wehrend, A., & Goericke-Pesch, S., 2010, Luteal insufficiency in the bitch - symptoms, diagnosis, consequences and therapy. A review of the literature. Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere, 38(6), 389-396
3. Concannon, P.W., 2009, Endocrinologic Control of Normal Canine Ovarian Function [Article]. Reproduction in Domestic Animals, 44(s2), 3-15
4. Concannon, P.W., 2011, Reproductive cycles of the domestic bitch. Anim. Reprod. Sci. 124, 200–210
5. Conley, A.J., Gonzales, K.L., Erb, H.N. and Christensen, B.W., 2023, Progesterone analysis in canine breeding management. Vet. Clin. Small Anim. Pract. 53, 931–949
6. Constantin, N.T., Posastiuc, F.P., 2024, Progesterone:an essential diagnostic resource in veterinary. In Progesterone—basic concepts and emerging new applications. Ed., Wang, Z. London, UK: IntechOpen
7. Geoffrey H. Arthur ,2001, Veterinary reproduction and obstetrics
8. Julie Cecere, 2023, Hypothyroidism in canine reproduction Review Report
9. Lily R. Lewis, 2025, Evidence of Heritable Luteal Insufficiency in Portuguese Water Dogs: A Pedigree-Based Investigation
10. Mykola Zhelavskiy, 2025, Luteal insufficiency in canines: Assessment of progesterone dynamics and efficacy of combined hormonal treatment Open Veterinary Journal, Vol. 15(6): 2671-2681