

UNIVERZITET U BEOGRADU
FAKULTET VETERINARSKJE MEDICINE

ZBORNİK PREDAVANJA
XLIII SEMINARA
ZA INOVACIJE
ZNAJJA VETERINARA



UNIVERZITET U BEOGRADU

FAKULTET VETERINARSKJE MEDICINE

**ZBORNİK PREDAVANJA XLIII SEMINARA
ZA INOVACIJE ZNANJA VETERINARA**

Beograd, 2022.

XLIII SEMINAR ZA INOVACIJE ZNANJA VETERINARA
Beograd, 25.02.2022.

Organizator:

Fakultet veterinarske medicine
Univerzitet u Beogradu

Organizacioni odbor:

Počasni predsednik: Prof. dr Milorad Mirilović, dekan

Predsednik: Prof. dr Danijela Kirovski

Članovi: Prof. dr Vanja Krstić, Doc. dr Milan Maletić, Doc. dr Slađan Nešić,
Doc. dr Ljubomir Jovanović, Asist. dr Branislav Vejnović, Maja Gabrić

Programski odbor:

Predsednik: Prof. dr Jakov Nišavić

Članovi: Prof. dr Ivan Jovanović, Prof. dr Vladimir Nešić, Prof. dr Nedeljko Karabasil, Prof. dr Dragan Šefer,
Prof. dr Sonja Radojičić, Prof. dr Ivan Vujanac, Doc. dr Miloš Vučićević



Izdavač:

Fakultet veterinarske medicine, Beograd
Centar za izdavačku delatnost i promet učila

CID

Za izdavača:

Prof. dr Milorad Mirilović, dekan FVM

Urednik:

Prof. dr Dragan Gvozdić

Lektura i korektura:

Prof. dr Ivan B. Jovanović
Prof. dr Jakov Nišavić
Prof. dr Dragan Gvozdić

Dizajn korica:

Prof. dr Ivan B. Jovanović

Prelom teksta:

Gordana Lazarević

Štampa:

Naučna KMD, Beograd, 2022

Tiraž: 450 primeraka

ISBN 978-86-80446-46-2

UTICAJ PRIMENE SELEKTIVNIH I NESELEKTIVNIH INHIBITORA CIKLOOKSIGENAZE NA PLODNOST KRAVA SA SUPKLINIČKIM ENDOMETRITISOM

Milan Maletić, Branislav Kureljušić, Mirjana Milovanović,
Slobodanka Vakanjac, Predrag Ivančev, Bojan Milovanović*

Potrebe tržišta za mlekom kao visoko vrednom namirnicom, usmerile su selekciju u pravcu stvaranja visoko produktivnih mlečnih rasa krava i dovele do pojave različitih reproduktivnih bolesti. Smanjena plodnost mlečnih krava je najčešće izazvana poremećajima reproduktivnog trakta. Bolesti materice se u najvećem broju slučajeva javljaju u ranom postpartalnom periodu. Sprovedene studije u poslednjih 20 godina otkrivaju da je supklinički endometritis jedna od najčešćih dijagnoza sa prevalencijom do 90% u pojedinim zapaćtima. U literaturi poznat i kao "citološki endometritis", supklinički endometritis (SCE) je zapaljenje endometrijuma bez kliničkih simptoma. Iz tog razloga klinički pregled reproduktivnih organa nije dovoljan za postavljanje dijagnoze. Jedini znak da upala postoji je povećan broj polimorfonuklearnih ćelija u citološkom razmazu dobijenom uzimanjem brisa iz materice. Posledice SCE se najviše odražavaju na povećan broj povaćanja, dug servis period i smanjene proizvodne rezultate. Do upale i luteolize dolazi usled delovanja prostaglandina. Stoga se sve više teži ka pronalaženju odgovarajućeg i ekonomski prihvatljivog rešenja. Poslednjih godina se u ove svrhe ispituje uticaj selektivnih i neselektivnih inhibitora ciklooksigenaze odnosno nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL). NSAIL imaju za cilj da smanje zapaljenje endometrijuma i na taj način poboljšaju reproduktivne performanse. Ovaj rad ima za cilj da prikaže praktični znaćaj upotrebe NSAIL na supkliničke endometritise i njihov uticaj na reproduktivne performanse mlećnih krava.

Ključne reći: NSAIL, reproduktivne performanse, supklinički endometritis

* Dr Milan Maletić, docent, dr Mirjana Milovanović, vanr. profesor, dr Slobodanka Vakanjac, red. profesor, Univerzitet u Beogradu, Fakultet veterinarske medicine, Beograd, R. Srbija; dr Branislav Kureljušić, viši naućni saradnik, DVM Bojan Milovanović, doktorand, Naućni Institut za veterinarstvo Srbije, Beograd, R. Srbija; DVM spec. Predrag Ivanćev, Aldahra Srbija doo, Beograd, R. Srbija

UVOD

Cilj savremene proizvodnje u mlečnom govedarstvu se ogleda u povećanju proizvodnje i kvaliteta mleka kao i održavanju optimalnih reproduktivnih performansi. Smanjenje troškova koji su najčešće uslovljeni reproduktivnom neefikasnošću mlečnih krava treba da bude imperativ. Reproductivna efikasnost predstavlja jedan od najbitnijih elemenata u konačnom preseku rentabilnosti proizvodnje na farmama muznih krava. Takođe, optimalne reproduktivne performanse krava ukazuju na dobro reproduktivno i zdravstveno stanje. Selekcijom ovakvih grla dolazi do stvaranja genetski superiornijih krava sa poželjnim performansama. U zapahtima sa problematičnom reprodukcijom, broj izlučenih krava se neminovno povećava. Da bi se izvršio remont isključenih grla u zapaht se moraju uključivati i junice koje nemaju odgovarajući genetski potencijal. Na ovaj način dolazi do negativne selekcije i smanjenja efikasnosti proizvodnje. Prosečan materijalni gubitak po kravi, prouzrokovan lošim reproduktivnim performansama krava iznosi 231€ na godišnjem nivou (Inchaisri i sar., 2010). Razlog ovome je najčešće velika učestalost povađanja. Oko 30% povađanja desi se u periodu ranog embrionalnog razvića između 8. i 27. dana nakon oplodnje (Wiltbank i sar., 2016). Delovanje odgovarajućih neurohumoralnih faktora, inhibicija dejstva prostaglandina i skladnost između materice i embriona su neophodni elementi koji će dovesti do prevencije ranog embrionalnog uginuća. Ovaj niz fizioloških događaja ima za cilj da se pre svega dobije zdrav embrion, a nakon toga i vitalno tele.

Poslednjih 20 godina usled velike incidencije povađanja sve više se izučava delovanje selektivnih i neselektivnih inhibitora ciklooksigenaze (COX) i njihovo pozitivno dejstvo na reproduktivne performanse mlečnih krava.

Supklinički endometritisi

Bolesti materice predstavljaju jedan od najčešćih uzroka smanjenja reproduktivnih performansi mlečnih krava. U najvećem broju slučajeva javljaju se u ranom postpartalnom periodu i manifestuju se kao metritis, endometritis i piometra (Sheldon i sar., 2006).

Endometritis se definiše kao površinsko zapaljenje endometrijuma koje zahvata endometrijum ne dublje od *stratum spongiosum*-a (Bondurant, 2018). Endometritisi su klasifikovani kao klinički i supklinički. Supklinički endometritisi (SCE) u literaturi poznati i kao "citološki endometritisi" se definišu kao zapaljenje endometrijuma bez prisustva sistemskih i kliničkih znakova bolesti (Barlund i sar., 2008). Upravo to čini ih latentnim, a samim tim i težim za dijagnostiku pri rutinskim pregledima.

Pojedini autori su izneli teoriju da supklinički endometritisi i klinički endometritisi mogu predstavljati dva različita entiteta, koje treba posmatrati paralelno sa promenama koje se dešavaju na materici. U istraživanju koje je radio Dubuc i sar. (2010) došlo se do zaključka da kod krava sa kliničkim i supkliničkim endometritisom istovremeno postoji razlika u stepenu oštećenja tkiva i shodno tome posled-

dičnim uticajem na dalju plodnost u odnosu na krave kod kojih je pojava kliničkog i supkliničkog endometritisa posmatrana zasebno.

Povećan broj polimorfonuklearnih ćelija (PMN) u materici predstavlja odgovor urođenog imunološkog sistema, odnosno odgovor organizma na infekciju (Galvão i sar., 2010; Serhan i sar., 2010). Procesi koji nastaju tokom inflamatornog odgovora materice uključuju prepoznavanje kauzalnog agensa (antigena), aktivaciju mehanizma oslobađanja proinflamatornih citokina i hemokina, polimorfonuklearnu aktivnost, preko hemotaksičnog signala kao i oslobađanje proteina akutne faze iz jetre (Galvão i sar., 2010). Do upale dolazi usled delovanja prostaglandina koji imaju medijatorsku ulogu u nastajanju hiperpireksije, zapaljenja i u stimulaciji nervnih završetaka prema algezičkom dejstvu bradikina i histamina.

Metabolički disbalans predstavlja još jedan faktor koji dovodi do povećane prevalencije SCE. Povišena koncentracija neesterifikovanih masnih kiselina (NEFA) i β -hidroksibuterne kiseline (BHBA) kao i loša telesna kondicija krava predstavljaju pokazatelje negativnog energetskog bilansa. Negativni energetski bilans nakon telenja doprinosi povećanoj prevalenciji SCE usled ometanja adekvatnog imunološkog odgovora. Takođe, povišeni nivoi azota, uree i smanjena koncentracija glukoze u krvi mogu pogodovati razvoju SCE (Senosy i sar., 2012). Povišena učestalost SCE je uočena i kod jedinki sa povećanom aktivnošću aspartat aminotransferaze (AST) i glutamat dehidrogenaze (GDH), odnosno kod oštećenja jetre (Priest i sar., 2013).

Kod supkliničkih endometritisa dolazi do povećanja broja PMN u citološkom razmazu materice. Uzorkovanje se vrši jednom od dve citološke tehnike Cytobrush/Cytoprint metodom ili lavažom materice. Procenat PMN se određuje brojanjem ćelija pod svetlosnim mikroskopom na uveličanju od 400 \times i određivanjem odnosa PMN i epitelnih ćelija (Madoz i sar., 2013). Još jedna od dijagnostičkih metoda za detekciju SCE je i ultrazvučna dijagnostika koja ima svoje tehničke limite.

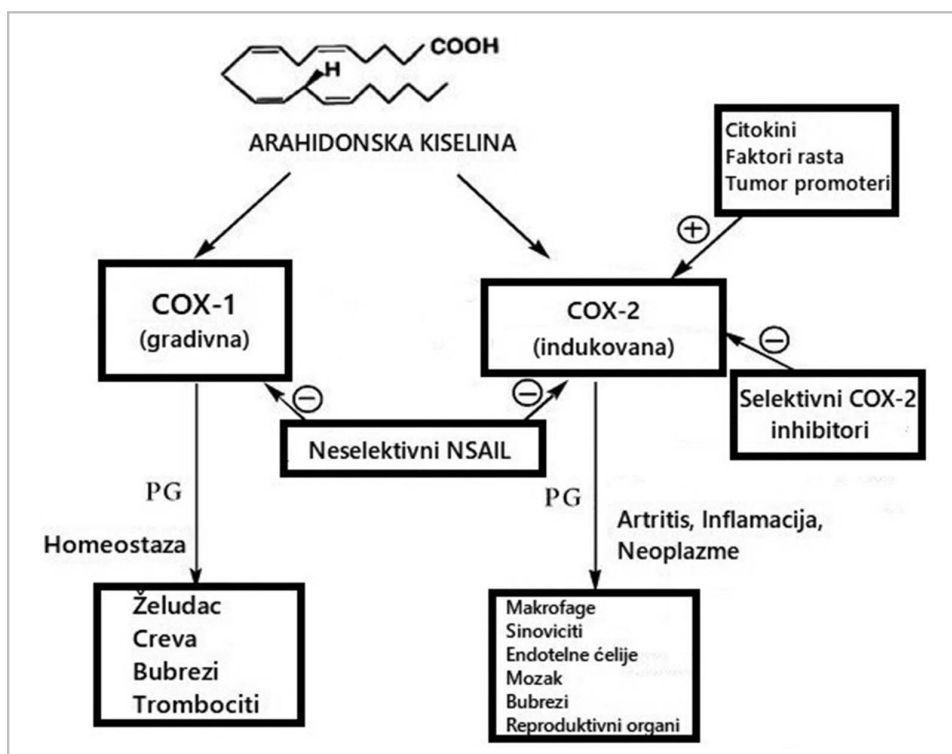
Studije u poslednjih 20 godina prikazuju da se prevalencija SCE kod krava kreće u širokom rasponu od 6-90% (Lincke i sar., 2007). Neka od tih istraživanja su sumirana u Tabeli 1. Procenat PMN (%PMN) ćelija se progresivno smanjuje kako laktacija napreduje. Shodno tome, postavljeni su kriterijumi kao i granične vrednosti (*Cutt-off*) u odnosu na dane laktacije.

Tabela 1. Prevalencija SCE u odnosu na tehniku uzorkovanja i period laktacije

Tehnika uzorkovanja	Dani laktacije	Granična vrednost	Prevalencija SCE	Studija
Cytobrush	18- 38	> 5% PMN	38%	(Plöntzke i sar., 2010)
Lavaža materice	25- 31	> 25% PMN	51.28%	(Hammon i sar., 2006)
Cytobrush	21- 33	> 8% PMN	21.5%	(Madoz i sar., 2013)
Cytobrush	31- 38	> 6% PMN	19.3%	(Dubuc i sar., 2010)
Cytobrush	34- 47	> 10% PMN	34%	(Kasimanickam i sar., 2004)
Cytobrush	48- 62	> 4% PMN	16%	(Madoz i sar., 2013)
Cytobrush	5- 59	> 4% PMN	11.1%	(Dubuc i sar., 2010)
Lavaža materice	40- 60	> 5% PMN	53%	(Gilbert i sar., 2005)

Prostaglandini kao medijatori zapaljenja

Prostaglandini (PG) pripadaju jedinjenjima iz grupe eikosanoida. To su derivati arahidonske kiseline koji nastaju delovanjem enzima COX. Ciklooksigenaza omogućava pretvaranje arahidonske kiseline u derivate prostaglandina odnosno prvo u PGH_2 , koji se dalje metaboliše u PGF, PGE, PGI i PGD prostaglandine (Mitchell i sar., 1993; Sales i Jabbour, 2003). Enzim COX postoji u dva izooblika. Ciklooksigenaza 1 (COX-1) predstavlja gradivni oblik enzima koji je prisutan u krvnim sudovima, bubrezima i želucu. Nasuprot COX-1, izooblik ciklooksigenaza 2 (COX-2) je enzim čije je stvaranje indukovano dejstvom citokina i drugih medijatora inflamacije i predstavlja "nefiziološku ciklooksigenazu" (Slika 1). Aktivnost COX-2 je izražena u svim tkivima koja su zahvaćena zapaljenjem i normalno se ne nalazi u zdravim tkivima (Mitchell i sar., 1993).



Slika 1. Šematski prikaz dejstva ciklooksigenaza (modifikovano prema Zarghi A i Arfaei, 2011)

Prostaglandini imaju izražen luteolitički efekat (Kasimanickam i sar., 2004). Ova osobina prostaglandina pored pozitivnih uticaja ima i negativne efekte na reprodukciju. Efekat na reproduktivne organe ostvaruju delovanjem na hipofizu, jajnike, matericu i placentu. Imaju ulogu u ovulaciji, održavanju gestacije, porođaju

i postpartalnim infekcijama materice. Koriste se za sinhronizaciju estrusa, prekid graviditeta, indukciju porođaja kao i u lečenju zaostale posteljice. Takođe, primenu su našli i u terapiji luteinskih cista, piometre i hroničnih endometritisa (Weems i sar., 2004).

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi pripadaju grupi antipiretičkih analgetika. Predstavljaju preparate koji efikasno otklanjaju inflamatorni bol pri očuvanoj svesti. Delovanje NSAIL se pripisuje njihovoj interakciji sa COX, a posledično i sa prostaglandinima (Phillips i Currier, 2004).

Bakterije oslobađaju pirogene kao što je lipopolisaharid. Oslobođeni pirogeni indukuju sintezu PGE (pod njegovim dejstvom se povećava produkcija i smanjuje odavanje toplote). Antipiretički efekat NSAIL nastaje dejstvom na COX u hipotalamusu što dovodi do smanjenja produkcije prostaglandina (Roth i De Souza, 2004).

Analgetički efekat nastaje posredno usled smanjivanja senzitivizacije prema algezičkom efektu bradikina i histamina kao i neposredno inhibicijom aktivnosti COX i NO-sintaze (Sinatra, 2002, Milovanović i sar. 2016).

NSAIL ostvaruje antiinflamatorno dejstvo smanjivanjem proinflamatornog delovanja prostaglandina (PGE i prostaciklina). Takođe, inhibišu hijaluronidazu i suprimiraju nastanak edema. Pored toga, utiču i na smanjenje agregacije trombocita (Weiss i sar., 1967).

Na osnovu delovanja NSAIL su podeljeni na selektivne i neselektivne inhibitore COX. Selektivnost pojedinih NSAIL ka određenoj izoformi COX je prikazana u Tabeli 2. Neselektivni inhibitori COX deluju i na gradivnu i na indukovanu formu enzima, što sa sobom nosi mnoštvo neželjenih efekata. Neki od njih su akutni glomerulonefritis i oštećenje sluznice želuca. NSAIL koji deluju samo na indukovanu formu enzima nalaze sve veću primenu, zbog redukcije neželjenih dejstava i prevencije jatrogenih ulkusa (Mahesh i sar., 2020).

Tabela 2. Prikaz neselektivnih i selektivnih NSAIL u odnosu na stepen selektivnog dejstva (modifikovano prema Cryer i Feldman, 1998)

Selektivnost NSAIL			
Više COX-1 selektivni	Neselektivni	5- 50 puta COX-2 selektivniji	> 50 puta COX-2 selektivniji
Ketorolak	Ibuprofen	Diklofenak	Etorikoksib
Flurbiprofen	Fenoprofen	Kelekoksib	Lumirakoksib
Indometacin	Natrijum salicinat	Meloksikam	
Aspirin	Diflunisal	Etodolak	
Naproksen	Fluniksin meglumin	Karprofen	
Piroksikam	Ketoprofen		
Meklofenamat			

Oslobađanje proinflammatoryh citokina, stimulirano od strane prostaglandina dovodi do zapaljenskih procesa (Elliott i Elliott, 1997). Da bi se upala smanjila, dejstvo prostaglandina treba da se inhibira. Nesteroidni antiinflamatorni lekovi blokiraju sintezu prostaglandina, inhibišući jednu ili obe izoforme COX u zavisnosti od selektivnosti. Ova osobina ih čini potencijalnim kandidatima za terapiju SCE (Anderson i sar., 1990). Postavlja se pitanje kada je pravo vreme za aplikaciju NSAID kao i koji preparat koristiti i u koje vreme? Da bi se graviditet održao i sprečila luteoliza, materica mora suprimirati lučenje $PGF_{2\alpha}$ (Guzeloglu i sar., 2007; von Krueger i Heuwieser, 2010). Do inhibicije $PGF_{2\alpha}$ dolazi usled lučenja Interferona τ koji je poznat i kao goveđi trofoblastni protein 1. Lučenjem interferona τ 14.-16. dana nakon začeća, pulzirajuće oslobađanje $PGF_{2\alpha}$ zavisno od oksitocina se zaustavlja (Bazer i sar., 1997). Mogući razlozi za povišanje su usporavanje razvoja embriona, što posledično dovodi do smanjenog lučenja ovog proteina. Zabeleženo je da visoki nivoi progesterona dovode do povećanog lučenja interferona τ . Niske koncentracije interferona τ nisu dovoljne da bi se oksitocinski receptori suprimirali i posledično sprečila luteoliza (Guzeloglu i sar., 2007; von Krueger i Heuwieser, 2010). Takođe, svaka manipulacija reproduktivnim traktom izaziva upalne procese u većoj ili manjoj meri. Usled manipulacije (inseminacija/ginekološki pregled) dolazi do oslobađanja citokina i $PGF_{2\alpha}$ koji za posledicu mogu imati luteolizu i povišanje (Heuwieser i sar., 2011).

U literaturi nema mnogo studija koji su vezani za uticaj NSAID na supkliničke endometritise. Većina studija se temelji na uticaju NSAID na stopu koncepcije (eng. *pregnancy per artificial insemination, P/AI*). Neka od tih istraživanja su prikazana u Tabeli 3.

Tabela 3. Uticaj pojedinih NSAID na reproduktivne performanse krava

Lek	Vreme aplikacije	Efekat na koncepciju	Studija
Karprofen	15 dana nakon V.O.	Bez efekta	(von Krueger i Heuwieser, 2010)
Meloksikam	13- 15 dana nakon V.O.	Povećan P/AI	(Rajkumar i sar., 2010)
Fluniksini	14 dana nakon V.O.	Povećan P/AI	(Merrill i sar., 2007)
Aspirin	14 i 15 dana nakon V.O.	Bez efekta	(Guzeloglu i sar., 2007)
Fluniksini	U vreme ET	Povećan P/ET	(Kasimanickam i sar., 2019)

V.O. – veštačko osemenjavanje; ET – embriotransfer;

P/ET – stopa koncepcije nakon embrio transfera (engl. "pregnancy per artificial insemination").

Istraživanje koje su sproveli Priest i sar. (2013) imalo je za cilj da se proverila da li je inflamacija koja nastaje pri SCE jedan od mehanizama kojim se smanjuje stepen koncepcije kod mlečnih krava. Još jedan parametar koji se pratio je bio uticaj NSAID na smanjenje metaboličkih parametara sistemske inflamacije koji nastaju pri SCE. Krave su podeljene prema datumu teljenja i %PMN četrnaestog dana nakon teljenja. Kravama je aplikovan karprofen subkutano, trokratno u razmaku od 3 dana između 21. i 31. dana. Aplikacija karprofena je povećala stopu

koncepcije kod krava sa visokim %PMN u odnosu na netretiranu grupu. Aplikacija ovog preparata je poboljšala i funkcionalnu sposobnost jetre tj. smanjila koncentraciju AST i GDH u plazmi tretiranih krava u odnosu na netretiranu grupu. Ovo istraživanje podržava teoriju da krave u peripartalnom periodu prolaze kroz proces fiziološke disfunkcije jetre. Sa druge strane, aplikacija karprofena subkutano u vreme V.O. nije imala uticaja na koncepciju dok je intrauterina administracija karprofena 12 - 24h nakon V.O. imala za rezultat negativne reproduktivne performanse (Heuwieser i sar., 2011).

Ketoprofen je neselektivni inhibitor COX. U velikoj praksi najčešće se koristi u terapiji upalnih stanja i ima veliku praktičnu primenu jer nema karencu za mleko. Istraživanja vezana za uticaj ketoprofena na reproduktivne performanse krava su različita u zavisnosti od doze i vremena aplikacije. Richards i sar. (2009) su aplikovali ketoprofen intramuskularno, dvokratno odmah nakon teljenja i 24h posle teljenja. Ketoprofen nije imao uticaja na reproduktivne performanse. Pozitivno dejstvo aplikacije ovog leka u ovom periodu se odrazilo na smanjenje procenta zaostajanja posteljice kod krava sa distokijom. Aplikacijom ketoprofena intramuskularno, četvorokratno od 8-12. dana estralnog ciklusa Kafi i sar. (2006) su došli do zaključka da se primena ovog preparata negativno odražava na reproduktivne performanse kod mlečnih krava, remeteći normalan rast folikula.

Meloksikam je potentniji, ali ne i selektivni inhibitor za COX-2 (Vane, 1971). U odnosu na ketoprofen nedostatak ovog leka je karenca za mleko koja iznosi 96 časova. U jednom istraživanju, aplikacija meloksikama potkožno, prilikom lečenja kliničkih mastitisa je rezultovala ne samo pozitivnim uticajem na terapiju istih već i na povećanje reproduktivnih performansi. Efekat ovog leka je povećao stopu koncepcije kod tretiranih krava u odnosu na netretiranu grupu (McDougall i sar., 2016). Međutim, u drugoj studiji (Amiridis i sar., 2009) aplikacija meloksikama subkutano, trokratno u periodu od 16-18. dana nakon V.O. nije imala efekta na stopu koncepcije.

Fluniksini meglumin je neselektivni inhibitor COX. Za razliku od meloksikama, fluniksini meglumin ima kraće poluvreme eliminacije iz plazme, a samim tim i kraće antiinflamatorno dejstvo (Agrawal i Fentiman, 2008). Njegova najveća primena se ogleda u terapiji endotoksemija i respiratornih bolesti goveda (Anderson i sar., 1990). Pozitivna dejstva na koncepciju je pokazao i pri aplikaciji u vreme embriotransfera (Elli i sar., 2001). Guzeloglu i sar., (2007) su fluniksini meglumin aplikovali intramuskularno, kravama 15. i 16. dana nakon V.O. Hipotezu su zasnovali na inhibiciji luteolize aplikovanjem COX inhibitora. Zabeležili su pozitivne rezultate u vidu povećanja P/Al. Isti rezultati su dobijeni i u istraživanju Pfeifer i sar. (2016) koji su fluniksini meglumin aplikovali junicama na isti način i u istom vremenskom periodu.

ZAKLJUČAK

Rezultati uticaja NSAID na reproduktivne performanse krava su različiti izavisno od načina primene kao i od vremena administracije preparata. Pozitivno dej-

stvo je zabeleženo kod krava sa SCE koje su imale visok %PMN. Parenteralna primena NSAIL u vreme ranog puerperijuma kao i u vreme embriotransfera za rezultat ima povećanu stopu koncepcije. Iz navedenog se može zaključiti da su NSAIL najbolje efekte ostvarili kod krava koje su imale upalu materice. Ukoliko su NSAIL aplikovani u vreme prepoznavanja graviteta (u periodu intezivne sekrecije interferona τ) rezultati su bili različiti u zavisnosti od aplikovanog preparata. Međutim, aplikacija ovih lekova u vreme V.O. bez prethodne dijagnostike koja ima za cilj da otkrije da li je inflamacija prisutna nije imala efekta. Smanjenje P/AI se može povezati sa nespecifičnošću NSAIL prema prostaglandinima, usled njihovog neselektivnog dejstva na luteolitični ($\text{PGF}_{2\alpha}$) kao i na luteotropni (PGE_2) hormon. Sve u svemu potrebno je sprovesti dalja istraživanja koja za cilj imaju ispitivanje efekata NSAIL na unapređenje reproduktivnih performansi krava, a posledično i profitabilnosti proizvodnje.

Zahvalnica:

Rad je podržan sredstvima Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (Ugovor broj 451-03-9/2021-14).

LITERATURA

1. Agrawal A i Fentiman IS, 2008, NSAIDs and breast cancer: A possible prevention and treatment strategy, *Int J Clin*, 62,3, 444–49.
2. Amiridis GS, Tsiligianni T, Dovolou E, 2009, Combined administration of gonadotropin-releasing hormone, progesterone, and meloxicam is an effective treatment for the repeat-breeder cow, *Theriogenology*, 72,4, 542–48.
3. Anderson KL, Neff-Davis CA, Davis LE, 1990, Pharmacokinetics of flunixin meglumine in lactating cattle after single and multiple intramuscular and intravenous administrations, *Am J Vet Res*, 51, 9, 1464–67.
4. Lincke A, Drillich M, Heuwieser W, 2007, Subclinical endometritis in dairy cattle and its effect on fertility, *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*, 120,5-6, 245–50.
5. Barlund CS, Carruthers TD, Waldner CL, Palmer CW, 2008, A comparison of diagnostic techniques for postpartum endometritis in dairy cattle, *Theriogenology*, 69, 6, 714–23.
6. Bazer FW, Spencer TE and Ott TL, 1997, Interferon tau: A novel pregnancy recognition signal, *Am J Reprod Immunol*, 37, 6, 412–20.
7. Bondurant RH, 2018, *Animal Health 2: Inflammation and Animal Health Inflammation in the Bovine Female Reproductive Tract*, *J Anim Sci*, 2, 101-10.
8. Charles N. Serhan, Peter A. Ward, Ann Arbor Derek W. Gilroy, 2014, *Fundamentals of Inflammation*, Cambridge University Press.
9. Cryer B, Feldman M, 1998, Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Am J Med*, 104, 5, 413-21.
10. Elliott D i Elliott DC, 1997, *Biochemistry and Molecular Biology*, Oxford University Press, Oxford, United Kingdom.
11. Dubuc J, Duffield TF, Leslie KE, Walton JS, LeBlanc SJ, 2010, Definitions and diagnosis of postpartum endometritis in dairy cows, *Int J Dairy Sci*, 93, 11.
12. Elli M, Gaffuri B, Frigerio A, Zanardelli M, Covini D, Candiani M i sar, 2001, Effect of a single dose of ibuprofen lysinate before embryo transfer on pregnancy rates in cows, *Reproduction*, 121, 1, 151–54.

13. Francisco L, Pfeifer M, Castro NÁ De, Menenghelo L, (2016), Efeito do flunixin meglumine na taxa de prenhez de vacas leiteiras inseminadas em tempo-fixo Effect of flunixin meglumine on pregnancy rate of fixed-time inseminated dairy cows, 168–72.
14. Galvão KN, Flaminio MJ, Britti SB, Sper R, Fraga M, Caixeta L et al, 2010, Association between uterine disease and indicators of neutrophil and systemic energy status in lactating Holstein cows. *J Dairy Sci*, 93, 7.
15. Gilbert RO, Shin ST, Guard CL, Hollis NE, Frajblat M, 2005, Prevalence of endometritis and its effects on reproductive performance of dairy cows, *Theriogenology* 64, 9, 1879-88.
16. Guzeloglu A, Erdem H, Saribay MK, Thatcher WW, Tekeli T, 2007, Effect of the administration of flunixin meglumine on pregnancy rates in Holstein heifers, *Vet Rec*, 160, 12, 404–6.
17. Hammon DS, Evjen IM, Dhiman TR, Goff JP, Walters JL, 2006, Neutrophil function and energy status in Holstein cows with uterine health disorders, *Vet Immunol Immunopathol*, 113,1, 21–29.
18. Heuwieser W, Iwersen M and Goetze L, 2011, Efficacy of carprofen on conception rates in lactating dairy cows after subcutaneous or intrauterine administration at the time of breeding, *J Dairy Sci*, 9, 41.
19. Inchaisri C, Jorritsma R, Vos PLAM, Weijden GC, Hogeveen H, 2010, Economic consequences of reproductive performance in dairy cattle, *Theriogenology*, 74, 5.
20. Kafi M, Nazifi S, Nejad RB, Rahmani M, 2006, The effects of ketoprofen on ovarian function in dairy cows. *Comp Clin Path*, 15, 70-5.
21. Kasimanickam R, Duffield TF, Foster RA, Gartley CJ, Leslie KE, Walton JS, 2004, Endometrial cytology and ultrasonography for the detection of subclinical endometritis in postpartum dairy cows, *Theriogenology* 62, 1, 9–23.
22. Kasimanickam R, Kasimanickam V, Gold J, Moore D, Kastelic JP, Pyrdek D et al, 2019, Injectable or transdermal flunixin meglumine improves pregnancy rates in embryo transfer recipient beef cows without altering returns to estrus, *Theriogenology*, 140.
23. Madoz LV, Giuliadori MJ, Jaureguiberry M, Plöntzke J, Drillich M, Sota RL, 2013, The relationship between endometrial cytology during estrous cycle and cutoff points for the diagnosis of subclinical endometritis in grazing dairy cows, *J Dairy Sci* 96, 7.
24. Merrill ML, Ansotegui RP, Burns PD, MacNeli, Geary, 2007, Effects of flunixin meglumine and transportation on establishment of pregnancy in beef cows, *J Anim Sci*, 85, 6, 1547-54.
25. Milovanović M, Vučković S, Prostran M, Trailović S, Jovanović M, 2016, L-arginine-no system participates in the analgesic effect of flunixin meglumine in the rat, *Acta Veterinaria, Beograd* 66, 1, 103-114.
26. Mitchell JA, Akaraseenont P, Thiemermann C, Flower RJ, Vane JR, 1993, Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase, *Proc Natl Acad Sci USA*, 90, 24, 11693–97.
27. Plöntzke J, Madoz L V, De la Sota RL, Drillich M, Heuwieser W, 2010, Subclinical endometritis and its impact on reproductive performance in grazing dairy cattle in Argentina, *Anim Rep Sci*, 122, 1, 52–57.
28. Priest NV, McDougall S, Burke CR, Roche JR, Mitchell M, McLeod KL i sar, 2013, The responsiveness of subclinical endometritis to a nonsteroidal antiinflammatory drug in pasture-grazed dairy cows, *J Dairy Sci*, 96, 7, 4323-32.
29. Rajkumar R, Singh SK, Agarwal SK, Mahmood S ,2010, Effect of selective COX-2 inhibitor on conception rate, progesterone and PGFM profile in buffalo (*Bubalus bubalis*), *J Appl Anim Res*, 38, 2, 209-12.
30. Richards BD, Black DH, Christley RM, Royal MD, Smith RF, Dobson H, 2009, Effects of the administration of ketoprofen at parturition on the milk yield and fertility of Holstein-Friesian cattle, *Vet Rec*, 165, 4,102-06.
31. Roth J, De Souza GE, 2001, Fever induction pathways: evidence from responses to systemic or local cytokine formation, *Braz J Med Biol Res*, 34, 301–14.

32. Sales KJ and Jabbour HN, 2003, Cyclooxygenase enzymes and prostaglandins in pathology of the endometrium, *Reproduction*, 126, 5, 559–67.
33. Senosy W, Zain AE, Abdel-Razek ARK, Uchiza M, Tameoka N, Izaika Y i sar, 2012, Association between energy status early postpartum and subsequent embryonic mortality in high-yielding recipient cows, *Anim Sci J*, 83, 4, 284-90.
34. Sheldon IM, Lewis GS, LeBlanc S, Gilbert RO, 2006, Defining postpartum uterine disease in cattle, *Theriogenology*, 65, 8, 1516–30.
35. Sinatra R, 2002, Role of COX-2 Inhibitors in the Evolution of Acute Pain Management. *J. Pain Symptom Manag*, 24, 18–27.
36. Vane JR, 1971, Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs, *Nature New Biol*, 231, 25, 232–35.
37. von Krueger X i Heuwieser W, 2010, Effect of flunixin meglumine and carprofen on pregnancy rates in dairy cattle, *J Dairy Sci*, 93, 11.
38. Weems CW, Weems YS, Randel RD, 2004, Prostaglandins and reproduction in female farm animals, *Vet J*, 171, 206-28.
39. Weiss HJ, Aledort LM, 1967, *Lancet*, 2, 495-7.
40. William J Phillips WJ, Currier BL, 2004, Analgesic pharmacology: II. Specific analgesics, *JAAOS*, 14, 222-7.
41. Wiltbank MC, Baez GM, Garcia-Guerra A, Toledo MZ, Monteiro PL, Melo LF i sar, 2016, Pivotal periods for pregnancy loss during the first trimester of gestation in lactating dairy cows, *Theriogenology*, 86, 1.
42. Zarghi A, Arfaei, 2011, Selective COX-2 Inhibitors: A Review of Their Structure-Activity Relationships, *IJPR*, 10, 655-83.

INFLUENCE OF SELECTIVE AND NON-SELECTIVE CYCLOOXIGENASE INHIBITORS ON FERTILITY OF COWS WITH SUBCLINICAL ENDOMETRITIS

**Milan Maletić, Branislav Kureljušić, Mirjana Milovanović,
Slobodanka Vakanjac, Predrag Ivančev, Bojan Milovanović**

The growing needs for milk as a highly valuable food, have directed selection of the dairy cows towards high productivity, but also led to the occurrence of various reproductive diseases. Decreased reproductive performance of dairy cows are caused by uterine diseases in most cases. Uterine diseases in majority occur in the early postpartum period. In the last 20 years, studies showed that subclinical endometritis is one of the most common diagnoses with a prevalence of up to 90% in some farms. In literature also known as „cytological endometritis“, subclinical endometritis (SCE) is defined as inflammation of the endometrium without clinical signs of disease. For this reason, a routine clinical examination of the reproductive organs is not sufficient to make a diagnosis. The only sign of inflammation is increased number of polymorphonuclear cells in the cytological smear, obtained by uterus swabs. The results of SCE are mostly reflected in the increased number of abortions, extended service period and reduced productivity. Inflammation and luteolysis occur due the influence of prostaglandins. In recent years, the influence of selective and non-selective cyclooxygenase inhibitors (non-steroidal anti-inflammatory drugs - NSAID), has been investigated for this purpose. NSAID have a role in reducing endometrial inflammation and thus improving reproductive performances. This paper aims to demonstrate the practical significance of the NSAID use, in cases of cows with subclinical endometritis and their impact on the reproductive performance of dairy cows.

Key words: NSAID, reproductive performance, subclinical endometritis

**Organizaciju XLIII simpozijuma za inovacije znanja veterinara,
finansijski su podržale sledeće organizacije i preduzeća:**

Pokrovitelj

Ministarstvo poljoprivrede šumarstva i vodoprivrede – Uprava za veterinu
uz podršku Veterinarske komore Srbije

Veliki sponzori:

Ave & Vetmedic
Aevum pet care
Kinološki savez Srbije
Veterinarski institut dr Vaso Butozan

Sponzori:

VSI Kraljevo
VSI Jagodina
Naučni institut za veterinarstvo Srbije
Institut za higijenu u tehnologiju mesa
Marlofarma
Promedia
Vivogen
VS Bujanovac
Veterinarski zavod Subotica
Hrana produkt
Superlab
VSI Šabac
Naučni institut za veterinarstvo Novi Sad
UVPS
VSI Niš
Krka Farma
Fishcorp 2000 feed
Evrolek
Zoolek
Biochem Balkan
VSI Subotica
VSI Sombor
VS Mladenovac
Naturavitalis
VSI Pančevo
VSI Zaječar
Lusa vet
Royal Vet
VSI Požarevac
Primavet

CIP - Каталогизација у публикацији - Народна библиотека Србије, Београд

636.09(082)

СЕМИНАР за иновације знања ветеринара (43 ; 2022 ; Београд)

Zbornik predavanja XLIII Seminara za inovacije znanja veterinara, Beograd, [25.02.2022.] / [urednik Dragan Gvozdić]. - Beograd : Fakultet veterinarske medicine, Centar za izdavačku delatnost i promet učila, 2022

(Beograd : Naučna KMD). - [7], 205 str. : ilustr. ; 24 cm

Na vrhu nasl. str.: Univerzitet u Beogradu. - Tiraž 450. - Str. [3]: Predgovor / Milorad Mirilović, Danijela Kirovski. - Bibliografija uz svaki rad. - Summeries. - Registar.

ISBN 978-86-80446-46-2

а) Ветерина - Зборници

COBISS.SR-ID 58357769