



NEANTIBIOTSKI PRISTUPI U PREVENCIJI I TERAPIJI OBOLJENJA MATERICE KOD KRAVA

NON-ANTIBIOTIC STRATEGIES FOR THE PREVENTION AND THERAPY OF UTERINE DISEASES IN DAIRY COWS

**Milan Maletić¹, Slobodanka Vakanjac¹, Vladimir Magaš¹, Tijana Ledina¹,
Isidora Prošić¹, Filip Spasojević², Bojan Milovanović³, Jovan Blagojević¹**

¹Univerzitet u Beogradu, Fakultet veterinarske medicine, Bulevar oslobođenja 18,
Beograd, R. Srbija

²Al Dahra doo, Gorskih Jasenova 4, Padinska Skela, R. Srbija

³Naučni institut za veterinarstvo Srbije, Janisa Janulisa 14, Beograd, R. Srbija

Kratak sadržaj

Oboljenja materice krava, pre svega metritis, endometritis i supklinički endometritis, predstavljaju jedan od glavnih uzroka reproduktivnih poremećaja i ekonomskih gubitaka u mlečnom govedarstvu. Terapijski pristup se vrlo često zasniva na primeni antibiotika, ali sve veći problem antimikrobne rezistencije i prisustva rezidua antibiotika u mleku nameće potrebu za alternativnim rešenjima. Cilj ovog rada je da prikaže savremene neantibiotske strategije u terapiji i prevenciji oboljenja materice kod krava, sa posebnim naglaskom na ulogu mikrobiote u zdravlju reproduktivnog trakta. Posebno su razmotrene mogućnosti primene antiseptika (povidon-jod, hlorheksidin, hipertonični rastvor dekstroze), hormona (prostaglandini, oksitocin), nesteroidnih antiinflamatornih lekova i probiotika. Novi uvidi u mikrobiom uterusa pokazuju da nije ključno potpuno eliminisati bakterije, već očuvati ravnotežu mikrobiote i podržati imunološke mehanizme endometrija. Na osnovu dostupnih istraživanja može se zaključiti da integracija lokalnog intrauterinog tretmana, hormonske i antiinflamatorne terapije, kao i probiotika, predstavlja perspektivan pristup ka smanjenju upotrebe antibiotika i unapređenju reproduktivnih rezultata kod visokomlečnih krava.

Ključne reči: visokomlečne krave, metritis, endometritis, reproduktivni status

Summary

Uterine diseases in dairy cows, particularly metritis, endometritis, and subclinical endometritis, are among the major causes of reproductive disorders and

economic losses in the dairy industry. Conventional approach relies primarily on antibiotics, but rising concerns over antimicrobial resistance and antibiotic residues in milk highlight the importance of the alternative strategies. The aim of this paper is to present current non-antibiotic approaches for the treatment and prevention of uterine diseases in cows, with a special emphasis on the role of the microbiome in reproductive tract health. The potential of antiseptics (povidone-iodine, chlorhexidine, dextrose), hormones (prostaglandins, oxytocin), nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and probiotics is discussed in detail. Recent insights into the uterine microbiome suggest that the therapeutic goal should not be the elimination of bacteria, but rather the restoration of microbiome balance and support of endometrial immune mechanisms. Based on the available literature, integrating local antiseptic treatments, hormonal and anti-inflammatory therapy, and probiotics represents a promising approach for reducing reliance on antibiotics and for improving reproductive performance in dairy cows.

Key words: *high yield cows, metritis, endometritis, reproductive disorders*

UVOD

Oboljenja materice i dalje predstavljaju jedan od najznačajnijih zdravstvenih problema na farmama visokomlečnih krava, s obzirom na to da se javljaju kod velikog broja grla, pre svega u ranom postpartalnom periodu i imaju značajne posledice po reproduktivne performanse i proizvodnju mleka. Poremećaji reprodukcije spadaju u glavne razloge izlučivanja krava na velikim farmama, pri čemu prosečan udeo izlučivanja iz reproduktivnih razloga iznosi oko 30% svih prevremenih izlučenja (Fodor i sar., 2018). Ekonomski gubici usled oboljenja materice obuhvataju smanjenu produkciju mleka, nižu stopu graviditeta, povećan rizik od prevremenog izlučivanja i veće troškove amortizacije stada (Kern i sar., 2018).

Uterus krave u postpartalnom periodu, pre nego što ponovo postane spreman za uspostavljanje novog graviditeta, prolazi kroz značajne morfološke i funkcionalne promene, kao i promene u sastavu mikrobiote. Kod krava je uobičajeno da nakon teljenja dođe do bakterijske kontaminacije materice, koja se u fiziološkim uslovima naizmenično smenjuje sa prirodnim procesima eliminacije lohija i bakterija i procesom obnavljanja tkiva. Tokom porođaja, mehaničko oštećenje endometrijuma i dubljih tkiva nastaje prilikom odvajanja placente, a kasniji oporavak uterusa zavisi od obima traume tkiva, kao i metaboličkog i imunološkog statusa krave tokom tranzicionog perioda (Pascotini i sar., 2023). Fizičke barijere genitalnog trakta su u ovom periodu narušene, što stvara mogućnost ascendentnog širenja infekcije. Bakterije mogu ući u lumen materice iz okoline, kao i preko kože i fecesa životinje, posebno ako higijenski uslovi u staji nisu zadovoljeni. U kombinaciji sa oštećenjem endometrijalnog tkiva i imunosupresijom kod sveže oteljenih krava, lako dolazi do inflamacije organa genitalnog trakta, posebno materice, zbog čega se involucija produžava (Sheldon i sar., 2006). Fiziološka involucija materice karakteriše se kontrolisanom inflamacijom, uspostavljanjem mikrobiološke ravnoteže i smanjenjem veličine materice za oko deset puta tokom 5-6 nedelja nakon teljenja. Međutim, postoji razlika između efikasnosti odbrambenih me-

hanizama materice prvotelki u odnosu na starije krave. Starije krave imaju slabiju kontraktilnost i sporiju involuciju materice u odnosu na mlađe životinje, zbog čega su podložnije intrauterinim infekcijama, ali je imunološki odgovor kod njih efikasniji. Sa druge strane, usled nedovoljnog prethodnog kontakta sa patogenim mikroorganizmima, prvotelke imaju najčešće odloženi imunološki odgovor (Adnane i sar., 2017).

Oboljenja materice krava

Najznačajnija oboljenja materice kod krava obuhvataju metritis, endometritis (klinički i supklinički) i piometru. Kada mehanizmi odbrane oslabe, usled zaostajanja posteljice, metaboličkih poremećaja ili loše higijene, narušava se ravnoteža između bakterijske kolonizacije materice i prirodnih procesa eliminacije lohija i klirensa bakterija, zbog čega dolazi do razvoja metritisa ili endometritisa. Najznačajniji pojedinačni faktor rizika za nastanak metritisa jeste zaostala posteljica, a svi faktori koji povećavaju verovatnoću pojave zaostale posteljice (distokija, blizanački graviditet, carski rez i dr.) istovremeno povećavaju i rizik od metritisa (Várhidi i sar., 2024). Dodatne predisponirajuće faktore čine metabolički poremećaji u peripartalnom periodu, poput hipokalcemije i ketoze, negativan energetske bilans, kao i faktori povezani sa dislokacijom sirišta koji potenciraju pojavu oboljenja materice (Galvão, 2018). Rizik raste i kod krava sa istorijom postpartalnih oboljenja materice, kod starijih i multiparnih krava.

Metritis se definiše kao zapaljenje svih slojeva zida materice, uključujući endometrijum, mišićne slojeve i seroznu ovojnici, koje se javlja u prvih 21 dan nakon teljenja, najčešće već u prvih 7 do 10 dana. Prevalencija metritisa kod visokomlečnih krava u intenzivnoj proizvodnji se kreće i do 40%. Klinički znaci uključuju vodenasti, crveno-smeđi iscedak iz materice, uglavnom neprijatnog mirisa. Materica krave sa metritisom je uvećana i mlitava, a rektalnim pregledom se ne mogu utvrditi uzdužni nabori, koji su inače karakterističan nalaz na materici krava u periodu involucije. Na osnovu sistemskih simptoma metritis se klasifikuje u tri stepena. Kod metritisa prvog stepena (KM1), nema sistemskih znakova bolesti niti povišene telesne temperature. Akutni puerperalni metritis ili metritis drugog stepena (KM2) karakteriše se simptomima u vidu povišene telesne temperature ($>39,5^{\circ}\text{C}$), smanjenog apetita, smanjene proizvodnje mleka i letargije. U trećem, tzv. toksičnom stadijumu metritisa (KM3), krava je obično apatična, leži, odbija hranu i ispoljava izražene kliničke znakove endotoksemije, koji obuhvataju ubrzan puls, inicirane krvne sudove beonjače i konjunktive i opštu slabost (Bajcsy, 2019).

U kasnijem postpartalnom periodu, nakon 21 dana od teljenja, više ne govorimo o metritisu, već se u ovom periodu javljaju različiti oblici endometritisa. Prema dostupnim podacima iz literature, oko 30-35% visokomlečnih krava u periodu od 30 do 60 dana ima neki oblik perzistentne upale endometrijuma, što se oslikava kroz povećan broj neutrofila utvrđenih pomoću različitih dijagnostičkih procedura u endometrijalnoj citologiji (Valdmann i sar., 2022; Yáñez i sar., 2022). Zapaljenje endometrijuma klasifikuje se kao klinički endometritis (E) kada je praćen gnojnim ili mukopurulentnim vaginalnim iscetkom; ili supklinički endometritis

(eng. *Subclinical Endometritis*, SCE) kada ne postoje klinički vidljivi znakovi bolesti, ali je citološkim pregledom brisa ili bioptata endometrija utvrđena značajna neutrofilija (Ahmadi, 2023). Klinički endometritis nastaje usled perzistentne bakterijske infekcije izazvane vrstama *Trueperella pyogenes*, *Fusobacterium necrophorum* i srodnim anaerobima (Paiano i sar., 2022), dok se supklinička forma ovog oboljenja prvenstveno smatra posledicom narušenog imuniteta, disbalansa mikrobiote i metaboličkog stresa (negativni energetska bilans, hipokalcemija, ketoza), koji kompromituju sposobnost uterusa da eliminiše rezidualnu inflamaciju (Wagener i sar., 2017). U patogenezi supkliničkog endometritisa potencijalni značaj imaju i mikroorganizmi koji do sada nisu identifikovani, što može biti posledica tehničkih ograničenja metoda, poput nemogućnosti detekcije bakterija koje ne rastu u standardnim uslovima ili zbog nedovoljne dubine sekvenciranja (Rashid i sar., 2025). Na osnovu izgleda vaginalnog iscedka određuje se stepen kliničkog endometritisa, pri čemu se koristi skala od 0 do 3 (Sheldon i sar., 2006; Várhidi i sar., 2024). Kod normalnog nalaza (E0), iscedak je bistar ili proziran i ne ukazuje na prisustvo upale. Blage promene (E1) karakteriše mukoidni iscedak sa primesama beličastog ili prljavo belog gnoja. Prisustvo do 50% mukopurulentnog sadržaja, bele ili žućkaste boje u iscedku karakteriše drugi stepen endometritisa (E2). Najteži oblik (E3) obuhvata gnojni iscedak guste konzistencije, bele, žute ili smeđe boje, koji može da sadrži i tragove krvi. Pored standardne klasifikacije stepena kliničkog endometritisa (E0–E3), u poslednje vreme se koristi termin gnojni vaginalni iscedak (eng. PVD – *purulent vaginal discharge*) koji označava vaginalni iscedak sa značajnom količinom gnojnog sadržaja. Ovaj termin se odnosi na kliničku manifestaciju oboljenja, tako da gnojni sadržaj može, ali ne mora ukazivati isključivo na endometritis, već obuhvata i upalu vagine i cerviksa, ali se značajno odražava na reproduktivne parametre.

Piometra je kod krava klinički entitet koji se može posmatrati i u sklopu endometritisa (E4), međutim, uglavnom se o njoj govori kao o odvojenom oboljenju (Bajcsy, 2019). U odnosu na metritis i endometritis, piometra ima značajno nižu prevalenciju, manju od 2%, a uglavnom se javlja između 42 i 60 dana nakon teljenja (Várhidi i sar., 2024). Najčešće protiče bez sistemskih znakova bolesti, ali i bez cikličnog ispoljavanja estrusa. Karakteriše je nakupljanje gnoja u lumenu materice sa zatvorenim grlicem i perzistentnim žutim telom u jajniku. Deo gnojnog sadržaja može da pasira cerviks i prelazi u vaginu, a u ozbiljnijim slučajevima infekcija se može proširiti na jajovode, kada nastaje salpingitis, što dodatno negativno utiče na plodnost.

Dijagnostika oboljenja materice zasniva se na kliničkom pregledu i dopunskim specijalističkim metodama. Najčešće se koriste transrektalna palpacija i ultrazvučni pregled, dok su za procenu prisustva i karaktera sekreta u upotrebi vaginoskopija, vaginalna palpacija ili primena za ovu svrhu dizajniranog instrumenta Metricheck™ (Kusaka i sar., 2022). Citološka ispitivanja endometrija (*cyto-brush* ili lavaža materice) i biopsija endometrija daju najpouzdanije rezultate u detekciji supkliničkog endometritisa, ali su ovde metode zahtevnije za izvođenje i retko se koriste rutinski (Bartolome i sar., 2025). Pored toga, razvijaju se i nove metode, poput procene specifičnih biomarkera zapaljenja, ali i komercijalnih

testova za detekciju najznačajnijih patogenih mikroorganizama u materici. Ipak, u svakodnevnoj praksi na farmama, dijagnoza se i dalje najčešće postavlja na osnovu kliničkih znakova i jednostavnijih metoda pregleda.

Terapija oboljenja materice

Imajući u vidu da se metritis karakteriše difuznom upalom zida materice koja je praćena opsežnom bakterijskom kolonizacijom i izraženim sistemskim znacima bolesti, terapija, u zavisnosti od stadijuma oboljenja, podrazumeva obaveznu potpornu terapiju koja obuhvata nesteroidne antiinflamatorne lekove (flunixin meglumin, ketoprofen), uterotonike (prostaglandini, oksitocin), infuzione rastvora za nadoknadu tečnosti ali i balans elektrolita, uz primenu odgovarajućih antibiotika (Várhidi i sar., 2024). Endometritis, s druge strane, javlja se u kasnijem postpartalnom periodu i ograničen je isključivo na endometrijum, bez sistemskih simptoma. U njegovom razvoju bakterijska komponenta često nije dominantna, već ključnu ulogu imaju imunološki mehanizmi, poremećaj ravnoteže mikrobiote i inflamatorni procesi. Blagi i supklinički oblici endometritisa mogu spontano regresirati tokom estrusa, zahvaljujući delovanju estrogena i aktivaciji lokalne imunološke odbrane (Bisang i sar., 2023). U skladu s tim, savremeni terapijski pristupi sve više favorizuju neantibiotske i imunomodulatorne metode, kao što su primena prostaglandina, probiotika i stimulacija spontane imunološke eliminacije patogenih mikroorganizama. Za razliku od metritisa i endometritisa, piometra nastaje u slučajevima hormonske disfunkcije (pre svega zbog izostanka luteolize) u kombinaciji sa prisutnom infekcijom. Terapija se bazira na primeni prostaglandina sa ciljem indukcije luteolize i otvaranja cerviksa, čime se omogućava pražnjenje uterusa, i lavaži gnojnog sadržaja, dok je primena antibiotika indicovana kod komplikovanijih slučajeva (Raja i sar., 2024).

Iako lokalna, ali i sistemska primena antibiotika čine osnovu terapije postpartalnih oboljenja materice (vrlo često potpuno neopravdano), u praksi se ne treba oslanjati na njihovu rutinsku i empirijsku primenu. Odluka o uključivanju antimikrobne terapije mora biti rezultat pažljive procene kliničkog stanja životinje, prisustva i stadijuma infekcije, stadijuma laktacije i menadžmenta farme (Yang i sar., 2025). Svaka nepotrebna primena antibiotika, osim što doprinosi selekciji rezistentnih mikroorganizama, dovodi do pojave rezidua antibiotika u mleku i mesu, i posledično odbacivanje mleka i nemogućnost eventualnog klanja životinje do isteka karence, što donosi dodatne direktne i indirektne ekonomske troškove. Ključ za smanjenje upotrebe antibiotika leži u preciznoj kliničkoj diferencijaciji postpartalnih oboljenja materice uz jasnu procenu stadijuma oboljenja. Dok je kod toksičnog metritisa opravdana i neophodna sistemska antibiotska terapija u cilju spašavanja života, kod životinja sa blažim oblikom bolesti, bez sistemskih simptoma, prioritet treba da bude lokalna terapija, lavaža i podsticanje fizioloških mehanizama odbrane kroz kontrolu inflamacije, poboljšanje kontraktilnosti materice, eliminaciju sadržaja i/ili stabilizaciju mikrobiote.

Hormoni

Jedan od osnovnih fizioloških mehanizama koji dovode do oporavka materice nakon teljenja jeste kontraktilna aktivnost miometrijuma, kojom se iz uterusa eliminišu lohije, nekrotično tkivo i patogeni mikroorganizmi. U slučajevima kada su ti procesi oslabljeni usled atonije, zaostale posteljice ili zapaljenskih procesa, preporučuje se primena uterotonika, hormona koji stimulišu kontrakcije materice i pospešuju involuciju. Najčešće korišćeni uterotonici u veterinarskoj praksi su oksitocin i analozi prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$). Oksitocin ima brz, ali kratkotrajan efekat i prvenstveno deluje na glatku muskulaturu uterusa pod dejstvom estrogena, pa je njegova efikasnost ograničena u kasnijoj lutealnoj fazi. Koristi se neposredno nakon teljenja za podsticanje kontraktilnosti materice, a time i eliminacije lohija, u terapiji zaostale posteljice i kao potporna mera kod blažih oblika metritisa (Carbonari i sar., 2024). Sa druge strane, prostaglandini $F_{2\alpha}$ (dinoprost, kloprostenol) ne samo da stimulišu kontraktilnost uterusa, već dovode i do luteolize, što ih čini pogodnim u terapiji kliničkog i supkliničkog endometritisa kod krava sa prisutnim žutim telom (Yang i sar., 2025). Indukcija luteolize dovodi do ulaska u estrus za tri do pet dana od primene prostaglandina. U ovoj fazi dominantno je dejstvo estrogena koji povećava kontraktilnost miometrijuma, stimuliše sekreciju cervikalne i vaginalne sluzi, poboljšava prokrvljenost endometrijuma i aktivira lokalne imunološke mehanizme, čime se obezbeđuje efikasnija eliminacija bakterija i sadržaja iz materice. Važno je naglasiti da se ovi hormoni ne mogu koristiti kao zamena za antibiotsku terapiju u slučajevima izraženog metritisa (KM2 i KM3) sa sistemskim znacima, već kao dopunska terapija koja podržava evakuaciju sadržaja i ubrzava oporavak materice (Rosales i sar., 2021).

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi, NSAID (engl. *Non-steroid Antiinflammatory Drugs*) predstavljaju značajnu komponentu potpornog tretmana postpartalnih oboljenja materice kod krava, jer ublažavaju sistemske simptome i inflamaciju, poboljšavaju opšte stanje životinje i posredno doprinose regeneraciji endometrijuma. Poseban značaj imaju u tretmanu supkliničkog endometritisa (SCE), gde bakterijska kolonizacija često nije izražena, a patogeneza bolesti je u najvećoj meri povezana sa imunološkim mehanizmima i poremećajima medijatora zapaljenja. U tom kontekstu, ključnu ulogu imaju prostaglandini, nastali aktivacijom enzima ciklooksigenaze (COX), koji posreduju zapaljenju i ometaju normalnu involuciju materice. Primena NSAID blokira COX puteve i tako modulira inflamaciju, pri čemu selektivnost leka (COX-1 ili COX-2 inhibicija) određuje balans između antiinflamatornog efekta i očuvanja fizioloških funkcija, poput zaštite gastrointestinalne sluznice i reproduktivne funkcije. Istraživanja pokazuju da i selektivni i neselektivni inhibitori COX mogu pozitivno uticati na plodnost krava sa SCE, čime se potvrđuje da NSAID imaju potencijalnu ulogu u terapiji ovog oboljenja, naročito u slučajevima gde antibiotici nisu neophodni (Maletić i sar., 2022). Slične rezultate imaju i druge studije koje ističu da modulacija inflamacije, a ne eliminacija bakterija, mo-

že biti ključ u rešavanju SCE i unapređenju reproduktivnih rezultata (Priest i sar., 2013; Trimboli i sar., 2020).

Antiseptici

Intrauterina primena antiseptika predstavlja alternativu ili dopunu antibiotskoj terapiji oboljenja materice kod krava, posebno u slučajevima blažih slučajeva endometritisa. Njihova osnovna prednost je lokalno delovanje u lumenu materice, čime se smanjuje potreba za primenom antibiotika, sprečava pojava rezidua u mleku i rizik od razvoja antimikrobne rezistencije. Od antiseptika se u praksi najčešće koriste preparati joda, čija primena može biti mač sa dve oštrice. Lugolov rastvor joda ima snažno antiseptičko dejstvo, jer dovodi do oslobađanja slobodnog joda nakon aplikacije, ali sa druge strane izaziva i značajnu iritaciju endometrijuma, naročito pri višim koncentracijama. Uprkos brojnim nedostacima, Lugolov rastvor se i dalje primenjuje na pojedinim farmama, pa čak i u nekim istraživanjima (Carleton i sar., 2008; Raju i sar., 2022). Njegova prednost je niska cena i brz efekat, dok je glavni nedostatak mogućnost oštećenja endometrijuma. Povidon-jod se u literaturi navodi kao bezbednija i standardizovanija alternativa Lugolovom rastvoru. Vezivanjem joda za polivinilpirolidon postiže se postepeno otpuštanje aktivnog joda, čime se smanjuje citotoksičnost i produžava dejstvo. Kliničke studije pokazuju da intrauterina primena povidon-joda u koncentraciji od 2% daje bolje rezultate u poređenju sa 0,5% rastvorom (Mido i sar., 2016). Istraživanje koje su sprovedi Yoshida i sar. (2020) je pokazalo da intrauterina infuzija 2% povidon-joda izaziva kratkotrajnu, prolaznu upalnu reakciju endometrijuma tokom prvih 24 sata, nakon čega se inflamacija povlači i dolazi do brze regeneracije epitela već u toku 48 sati. Ovaj efekat praćen je značajno višom stopom koncepcije nakon veštačkog osemenjavanja u poređenju sa kontrolnom grupom krava, što potvrđuje da povidon-jod ne samo da ne narušava reproduktivne performanse, već ih može i poboljšati. Autori naglašavaju da se povoljan efekat zasniva na mehanizmu „kontrolisane lokalne inflamacije“ koja podstiče reparaciju endometrijuma i priprema uterus za implantaciju.

Hlorheksidin se takođe može koristiti intrauterino u tretmanu postpartalnih oboljenja materice. Poslednjih godina se ozbiljnije ispituje kao potencijalna neantibiotska terapijska opcija, pre svega zbog širokog spektra antimikrobnog delovanja i relativno niske toksičnosti. *In vitro* istraživanja pokazuju da hlorheksidin inhibira rast glavnih patogenih mikroorganizama u materici, poput *Escherichia coli* i *Trueperella pyogenes*, pri veoma niskim koncentracijama (Thongrueang i sar., 2022). Klinički podaci su ograničeni, ali postoje izveštaji o primeni 0,1–0,2% rastvora hlorheksidina intrauterino, najčešće nakon lavaže fiziološkim rastvorom, samostalno ili u kombinaciji sa povidon-jodom, gde su zabeleženi povoljni efekti na kliničko izlecenje i reproduktivne parametre (Liu i sar., 2011; Chuang, 2023). Ipak, potrebno je više istraživanja na većem broju životinja da bi se potvrdila efikasnost i bezbednost hlorheksidina za lokalnu intrauterinu primenu.

Hiperosmotski rastvor šećera (50% dekstroza) primenjen intrauterino u količini od 200 mL deluje osmotski i imunostimulativno, a u nekim studijama doveo

je do poboljšanja plodnosti u poređenju sa kontrolnom grupom, iako rezultati nisu u svim istraživanjima konzistentni. U istraživanju Machado i sar. (2015) primena dekstroze nije poboljšala stopu izlječenja kliničkog endometritisa niti koncepciju, dok je u istraživanju Brick i sar. (2012) zabeleženo poboljšanje reproduktivnih parametara u odnosu na sistemsku primenu ceftiofura. Najnovija studija Llection i saradnika (2024) pokazuje poboljšanje reproduktivnih parametara pod uticajem tretmana dekstrozom, ali postoji potreba za dodatnim istraživanjima zbog nekonzistentnosti nalaza. Dakle, pozitivan efekat intrauterine aplikacije dekstroze je vidljiv u nekim istraživanjima, mada nije univerzalno potvrđen i zavisi od kliničkog konteksta i protokola primene.

Lavaža samo sterilnim fiziološkim rastvorom doprinosi uklanjanju bakterija i detritusa iz uterusu, a često se kombinuje sa blagim antisepticima poput hlorheksidina ili povidon-joda. Najbolje rezultate daje primena antiseptika u kombinaciji sa uterotonicima (prostaglandin $F_{2\alpha}$ ili oksitocin) sa ciljem efikasnije evakuacije sadržaja, dok se uključivanjem NSAID (fluniksin meglumin, ketoprofen) smanjuje inflamacija i poboljšava opšte stanje životinje. U težim slučajevima metritisa pa i endometritisa, antiseptici se ne mogu koristiti samostalno, već u kombinaciji sa sistemskom primenom antibiotika i potpornom terapijom.

Mikrobiota reproduktivnog trakta krava

Mišljenje da je materica zdravih krava mikrobiološki sterilna sredina proisteklo je iz rezultata metoda koje se zasnivaju na zasejavanju briseva na mikrobiološke podloge. Kada na hranljivim podlogama nije bilo vidljivog rasta bakterija, nalaz je tumačen kao odsustvo mikroorganizama, odnosno mikrobiološki sterilno. Međutim, ovakav pristup ograničen je činjenicom da veliki broj mikroorganizama nije moguće kultivisati u standardnim laboratorijskim medijumima. Razvojem molekularnih metoda, pre svega lančane reakcije polimeraze (engl. *Polymerase Chain Reaction* - PCR) i sekvenciranja 16S rRNK gena, otkriveno je da i u materici zdravih krava, ne samo da fiziološki postoje mikroorganizmi, već i da je mikrobiom materice veoma raznovrstan. Najnovija istraživanja, zasnovana na metagenomici i „shotgun“ sekvenciranju, dodatno produbljuju uvid u mikrobiološki status materice, koja se danas smatra sredinom sa niskom gustinom mikroorganizama, ali visokom dinamikom promena u mikrobnom sastavu (Rashid i sar., 2025). Ovi podaci jasno pokazuju da nije presudno samo prisustvo ili odsustvo bakterija, već i njihova međusobna interakcija, koja može uticati na tok zapaljenja, reparaciju tkiva i uspostavljanje narednog graviditeta.

Sekvenciranjem je potvrđeno da se mikrobni profil materice bitno razlikuje kod zdravih i kod obolelih životinja. Kod zdravih krava mikrobiota je raznovrsnija i stabilnija, a prisutne su i bakterije koje proizvode sa antimikrobnim dejstvom, poput bakteriocina, čime doprinose očuvanju ravnoteže mikrobioma. Nasuprot tome, kod krava sa metritisom i kliničkim endometritisom dolazi do disbioze, odnosno pada diverziteta i dominacije pojedinih rodova, najčešće *Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Porphyromonas* i *Trueperella*. Posebno je važno istaći da u slučajevima supkliničkog endometritisa nije uvek zapažena dominacija ovih patogenih mi-

kroorganizama, što sugerše na veći značaj imunoloških i metaboličkih faktora u odnosu na infektivne. Kod gnojnog vaginalnog iscetaka nalazi su slični kliničkom endometritisu, uz naglašeno prisustvo *Trueperella pyogenes* i funkcionalnih gena povezanih sa virulencijom (Bicalho i sar., 2017).

Saznanje da materica poseduje sopstveni mikrobiom, koji ima imunomodulatorna i probiotska svojstva, menja dosadašnji način pristupa postpartalnim oboljenjima, naročito terapijski pristup. Klasični antibiotici, koji deluju neselektivno, ne eliminišu samo patogene, već i oportunističke i saprofitske bakterije koje mogu imati zaštitnu funkciju. Upotreba antibiotika može narušiti ravnotežu mikrobiote čime se stvara prostor za razvoj disbioze. Na taj način njihova upotreba može, paradoksalno, produžiti trajanje inflamacije i/ili otežati reparaciju endometrijuma. Upravo zbog toga, savremeni koncepti sve više ističu važnost očuvanja i/ili obnove zdrave mikrobiote, a ne njenog bezuslovnog eliminisanja. U praksi to znači da bi veterinari, oslanjajući se na ova saznanja, trebalo da obazrivije primenjuju antibiotike i to samo onda kada postoje jasne indikacije (npr. KM3).u slučajevima blažih poremećaja i endometritisa sve više se razmatraju alternativne strategije - od lokalnih antiseptičkih lavaža do primene probiotika i imunomodulatornih sredstava. Na taj način, terapija postaje usmerena ne samo na uklanjanje patogenih mikroorganizama, već i na podržavanje funkcionalne ravnoteže mikrobioma, što predstavlja novu paradigmu u pristupu zdravlju materice. Istraživanje Lection i sar. (2024) ukazuje na pozitivan uticaj hiperosmotskog rastvora dekstroze na reproduktivne parametre, ali i povezuje ove rezultate sa promenama u sastavu mikrobioma uterusa, ukazujući da dekstroza, pored osmotskog efekta, može da doprinese obnovi mikrobioma. Ipak, potrebna su dodatna istraživanja radi potvrde ovih nalaza i preciznije definicije mehanizma delovanja.

Prevencija oboljenja materice

Prevencija postpartalnih oboljenja materice kod krava zasniva se na kombinaciji pravilnog menadžmenta, održavanju dobrog zdravstvenog i metaboličkog statusa životinje, higijene u peripartalnom periodu i novih strategija terapije i prevencije koje se oslanjaju na očuvanje i modulaciju mikrobiote reproduktivnog trakta. Istraživanja jasno pokazuju da nije dovoljno fokusirati se isključivo na eliminaciju bakterija, već da je cilj uspostavljanje i održavanje stabilnog mikrobioma koji štiti matericu i omogućava brzu involuciju i uspostavljanje novog graviditeta (Várhidi i sar., 2024).

Primena probiotika predstavlja jedan od najperspektivnijih pristupa prevenciji postpartalnih oboljenja materice. Najviše su proučavani sojevi bakterija mlečne kiseline (BMK), među kojima se izdvajaju vrste iz nekadašnjeg roda *Lactobacillus* (najnovijom taksonomskom podelom, ovaj rod je podeljen u novih 26 rodova), *Pediococcus* i *Enterococcus*. Njihovo delovanje zasniva se na kompetitivnom vezivanju za receptore na epitelnim ćelijama, snižavanju pH, proizvodnji bakteriocina i stimulaciji lokalnog imuniteta. Studija Madureira i sar. (2023) pokazala je da intravaginalna aplikacija BMK u prepartalnom periodu značajno smanjuje učestalost metritisa kod krava, dok su Gohil i sar. (2023) zabeležili poboljšanje reproduk-

tivnih parametara nakon primene probiotskih sojeva kod bivola sa kliničkim endometritisom, potvrđujući da ovi mikroorganizmi mogu imati terapijski i preventivni efekat. Pored BMK, sve više pažnje posvećuje se i drugim probioticima. Sojevi iz rodova *Bifidobacterium* i *Propionibacterium* pokazuju potencijalnu ulogu u održavanju mikrobne ravnoteže i stimulaciji nespecifičnog imuniteta, mada su istraživanja u ovoj oblasti kod goveda još uvek u začetku. Takođe, pojedini sojevi kvasca *Saccharomyces boulardii*, koji se koriste u terapiji gastrointestinalnih poremećaja, potencijalno su kandidati za probiotike reproduktivnog trakta zbog sposobnosti vezivanja toksina i modulacije inflamatornog odgovora. Posebnu pažnju u novijim istraživanjima privlače i pojedini sojevi iz roda *Bacillus*, čije spore omogućavaju stabilnost u nepovoljnim uslovima i potencijalno produženu kolonizaciju u reproduktivnom traktu. Dosadašnja istraživanja pokazala su da je najbolji efekat postignut prepartalnom intravaginalnom aplikacijom „koktela“ BMK, u koncentraciji od približno 10^8 – 10^9 CFU po dozi, primenjenom oko tri nedelje pre teljenja (Genís i sar., 2018). Ovaj pristup doveo je do smanjenja učestalosti metritisa i poboljšanja plodnosti nakon osemenjavanja. Pretpostavlja se da su ovi efekti rezultat kombinovanog delovanja modulacije TLR/MyD88/NF- κ B signalnih puteva i aktivnosti postbiotika (bakteriocini, organske kiseline, biosurfaktanti), koji smanjuju bakterijsku adheziju i formiranje biofilma, ograničavaju virulenciju, a istovremeno čuvaju korisne komensalne vrste (Cheng et al., 2021). Ovi primeri pokazuju da je moguće očuvanje ili obnova mikrobiote uterusa i vagine, što je ključ u prevenciji metritisa i endometritisa. Umesto neselektivne eliminacije bakterija antibioticima, cilj je da se mikrobiota usmeri u pravcu veće otpornosti i funkcionalne zaštite. Prvi rezultati su obećavajući, ali su potrebne veće kliničke studije koje će uporediti efikasnost različitih probiotskih sojeva, njihove mehanizme delovanja i optimalne načine aplikacije (intravaginalno, intrauterino ili čak oralno).

ZAKLJUČAK

Oboljenja materice kod krava i dalje predstavljaju značajan izazov za reproduktivnu efikasnost i ekonomiku mlečnog govedarstva. Konvencionalni pristup, zasnovan na primeni antibiotika, sve više ustupa mesto alternativnim strategijama koje nastoje da smanje rizik od rezistencije na antibiotike i pojave rezidua antibiotika u mleku. Savremena istraživanja mikrobioma jasno pokazuju da cilj terapije nije potpuno eliminisanje bakterija, već očuvanje ili obnova mikrobiotske ravnoteže uterusa. U tom smislu, antiseptici, hormonska terapija, nesteroidni antiinflamatorni lekovi i probiotici predstavljaju realne i sve više istraživane opcije. Njihova primena otvara prostor za primenu individualizovanih i održivih terapijskih protokola, u kojima se smanjuje upotreba antibiotika, a istovremeno unapređuju reproduktivni rezultati i dobrobit životinja.

Napomena: Rad je podržan sredstvima Ministarstva nauke, tehnološkog razvoja i inovacija Republike Srbije (Ugovor broj 451-03-136/2025-03/200143).

LITERATURA

1. Adnane M, Kaidi R, Hanzen C, England GC. 2017. Risk factors of clinical and subclinical endometritis in cattle: A review. *Turk J Vet Anim Sci*, 41, 1–11.
2. Ahmadi MR, 2023, Subclinical endometritis in dairy cattle. In Book: *Theriogenology: Recent Advances in the Field*, 67-87.
3. Bajcsy ÁC, 2019, Uterine infections affect involution in dairy cows, In *Proceedings of the X Scientific Symposium on Domestic Animals Reproduction and Mammary Gland Diseases*, Divčibare, Serbia, 79–100.
4. Bartolome ND, Jongsuwanwattana R, Asawakarn S, Suadsong S, Sangpradit K, Swangchan-Uthai T, 2025, Assessment of the physical and chemical properties of vaginal discharge for the diagnosis of endometritis in dairy cattle, *Vet World*, 18, 1322.
5. Bicalho MLS, Santin T, Rodrigues MX, Marques CE, Lima SF, Bicalho RC, 2017, Dynamics of the microbiota found in the vaginas of dairy cows during the transition period: Associations with uterine diseases and reproductive outcome, *J Dairy Sci*, 100, 3043-3058.
6. Bisang E A F, Barbona I, Marini P R, Vázquez M I, 2023, Spontaneous recovery in dairy cows with subclinical endometritis. *Archivos Latinoamericanos de Producción Animal*, 31, 299-303.
7. Brick TA, Schuenemann GM, Bas S, Daniels JB, Pinto CR, Rings DM, Rajala-Schultz PJ, 2012, Effect of intrauterine dextrose or antibiotic therapy on reproductive performance of lactating dairy cows diagnosed with clinical endometritis. *J Dairy Sci*, 95, 1894-1905.
8. Carbonari A, Burgio M, Frattina L, Ceci E, Sciannamblo M, Ricci P, Rizzo A, 2024, Oxytocin, prostaglandin F2 α , and scopolamine for uterine involution of dairy cows, *Front Vet Sci*, 11, 1405746.
9. Cheng C, Zhang L, Mu J, Tian Q, Liu Y, Ma X, Li Z, 2021, Effect of *Lactobacillus johnsonii* strain SQ0048 on the TLRs-MyD88/NF- κ B signaling pathway in bovine vaginal epithelial cells, *Front Vet Sci*, 8, 670949.
10. Chuang ACC, Guo BC, Li CY, Chan JPW, 2023, Case report: A successful strategy for treatment of retained fetal membranes combined with puerperal metritis in a dairy cow, *Taiwan Vet J*, 48, 125-129.
11. Fodor I. 2018, Reproductive management and its associations with performance on large commercial Holstein-Friesian dairy farms.
12. Galvão K, 2018, Postpartum uterine diseases in dairy cows, *Anim Reprod*, 9, 290–96.
13. Genís S, Cerri RL, Bach À, Silper BF, Baylão M, Denis-Robichaud J, Arís A, 2018, Pre-calving intravaginal administration of lactic acid bacteria reduces metritis prevalence and regulates blood neutrophil gene expression after calving in dairy cattle. *Front Vet Sci*, 5, 135.
14. Gohil P, Nanavati B, Patel K, Suthar V, Joshi M, Patil DB, Joshi CG, 2023, Assessing the efficacy of probiotics in augmenting bovine reproductive health: an integrated in vitro, in silico, and in vivo study. *Front Microb*, 14, 1137611.
15. Guo Y, Mochizuki T, Morii E, Kitamura Y, Maeyama K, 1997, Role of mast cell histamine in the formation of rat paw edema: a microdialysis study, *Eur J Pharmacol*, 331, 237-43.
16. Kern L, Fodor I, Varga-Balogh O G, Ózsvári L, Gabor, G, 2018, The impact of postpartum uterine diseases on reproductive performance and their economic losses on large Hungarian dairy farms, 717-726.
17. Kusaka H, Kimura T, Nishimoto N, Sakaguchi M, 2022, Combined use of non-laboratory methods for the practical diagnosis of endometritis in postpartum dairy cows, *Vet Med Sci*, 8, 2585-2592.
18. Llection J, Van Syoc E, Miles A, Hamilton J, Martinez M, Bas S, Ganda E, 2024, Use of intrauterine dextrose as an alternative to systemic antibiotics for treatment of clinical metritis in dairy cattle: a microbiome perspective. *Front Vet Sci*, 11, 1478288.
19. Liu WB, Chuang ST, Shyu CL, Chang CC, Jack A, Peh HC, Chan J, 2011, Strategy for the treatment of puerperal metritis and improvement of reproductive efficiency in cows with retained placenta. *Acta Vet Hun*, 59, 247-256.

20. Machado VS, Oikonomou G, Ganda EK, Stephens L, Milhomem M, Freitas GL, Bicalho RC, 2015, The effect of intrauterine infusion of dextrose on clinical endometritis cure rate and reproductive performance of dairy cows, *J Dairy Sci*, 98, 3849-3858.
21. Madureira AML, Burnett TA, Boyd CT, Baylão M, Cerri RLA, 2023, Use of intravaginal lactic acid bacteria prepartum as an approach for preventing uterine disease and its association with fertility of lactating dairy cows, *J Dairy Sci*, 106, 4860-4873.
22. Maletić M, Kureljušić B, Milovanović M, Vakanjac S, Ivančev P, Milovanović B, 2022, Uticaj primene selektivnih i neselektivnih inhibitora ciklooksigenaze na plodnost krava sa supkliničkim endometritisom, In XLIII Seminar za inovacije znanja veterinara, Beograd: Fakultet veterinarske medicine, Centar za izdavačku delatnost i promet učila, 57-66.
23. Mido S, Murata N, Rawy MS, Kitahara G, Osawa T, 2016, Effects of intrauterine infusion of povidone-iodine on endometrial cytology and bacteriology in dairy cows with clinical endometritis. *J Vet Med Sci*, 78, 551-556.
24. Paiano RB, Moreno LZ, Gomes VM, Parra BM, Barbosa MR, Sato MIZ, Moreno AM, 2022, Assessment of the main pathogens associated with clinical and subclinical endometritis in cows by culture and MALDI-TOF mass spectrometry identification, *J Dairy Sci*, 105, 3367-3376.
25. Pascottini OB, LeBlanc SJ, Gnemi G, Leroy JL, Opsomer G, 2023, Genesis of clinical and subclinical endometritis in dairy cows, *Reproduction*, 166, 15-24.
26. Priest NV, McDougall S, Burke CR, Roche JR, Mitchell M, McLeod KL, Meier S, 2013, The responsiveness of subclinical endometritis to a nonsteroidal antiinflammatory drug in pasture-grazed dairy cows, *J Dairy Sci*, 96, 4323-4332.
27. Raja S, Satheshkumar S, Prakash S, Alagar S, Kannan G, 2024, Therapeutic management of pyometra in a crossbred jersey cow, *Int J Vet Sci Anim Husb*, 9, 416-418.
28. Raju FS, Kantharaj S, Murugavel K, Perumal SV, Antoine D, 2021, E. Coli Lps and Lugol's Iodine on Conception Rate in Repeat Breeder Cows with Subclinical Endometritis, *Indian J Anim Reprod*, 42.
29. Rashid MH, Pascottini OB, Xie L, Niaz M, Lietaer L, Comlekcioglu U, Opsomer G, 2025, Shotgun metagenomic composition, microbial interactions and functional insights into the uterine microbiome of postpartum dairy cows with clinical and subclinical endometritis, *Sci Rep*, 15, 18274.
30. Rosales EB, Ametaj BN, 2021, Reproductive tract infections in dairy cows: can probiotics curb down the incidence rate?, *Dairy*, 2, 40-64.
31. Sheldon IM, Lewis GS, LeBlanc S, Gilbert RO, 2006, Defining postpartum uterine disease in cattle, *Theriogenology*, 65, 1516-1530.
32. Thongrueang N, Liu SS, Hsu HY, Lee HH, 2022, An in vitro comparison of antimicrobial efficacy and cytotoxicity between povidone-iodine and chlorhexidine for treating clinical endometritis in dairy cows, *Plos one*, 17, e0271274.
33. Trimboli F, Ragusa M, Piras C, Lopreiato V, Britti D, 2020, Outcomes from experimental testing of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) administration during the transition period of dairy cows, *Animals*, 10, 1832.
34. Valdmann M, Kurykin J, Waldmann A, 2022, Individual and combined effects of diseases and cytological endometritis on reproductive performance and culling of dairy cows: preliminary results, *Animals*, 12, 2913.
35. Várhidi Z, Csikó G, Bajcsy ÁC, Jurkovich V, 2024, Uterine disease in dairy cows: A comprehensive review highlighting new research areas, *Vet sci*, 11, 66.
36. Wagener K, Gabler C, Drillich M, 2017, A review of the ongoing discussion about definition, diagnosis and pathomechanism of subclinical endometritis in dairy cows, *Theriogenology*, 94, 21-30.
37. Yáñez U, Herradón PG, Becerra JJ, Peña AI, Quintela LA, 2022, Relationship between postpartum metabolic status and subclinical endometritis in dairy cattle. *Animals*, 12 (3), 242.

38. Yang X, Zhang S, Liu B, Guo L, Gong P, Wu J, Cao J, 2025, Exogenous prostaglandin D₂ as a modulator in bovine endometritis: Implications for reducing antibiotic use in dairy cattle, *Front Vet Sci*, 12, 1618203.