



SZUBKLINIKAI HIPOKALCÉMIA

1. RÉSZ

A SZUBKLINIKAI HIPOKALCÉMIA ELŐFORDULÁSA TEJELŐ ÁLLOMÁNYOKBAN (USA, 2011)

Az ellés előtti kalcium-, foszfor- és magnéziumellátással, valamint a kálium hatásával már foglalkoztunk évekkal ezelőtt. A takarmányforgalmazó cégek általában egy elvet követnek az előkészítésre az ásványianyag-ellátás szempontjából, ami a tapasztalatuk szerint jól bevált a hazai körülmények között működő, de egymástól mégis nagyon eltérő telepeken. Évtizedekig a szűkös Ca-ellátás elvét követtük, ma már elterjedt az anionos sókkal történő előkészítés, ahol a DCAD értéket csökkentjük 5 meq/100 g alá ellés előtt. Van, ahol a bővebb Ca-ellátás vált be (anionos só etetése nélkül), bár ez tudományosan nem igazolt eljárás és valószínűleg a megfelelő P-, K-, Mg-szint adja hozzá az alapot. A legújabb technológia a kalcium és a foszfor megkötése felületaktív anyaggal ellés előtt. A választott módszer és annak hatékonysága nagyon fontos, a téma rendkívül komplex és általában nagy vitát vált ki a szakmában. De mégsem erről fog szólni a cikksorozat, hanem a szubklinikai hipokalcémia jelentőségét, lefedettségét (már ahol van rá adat) és következményeit szeretnénk bemutatni. Hazánkban ugyanis nincs hivatalos adat arra, hogy a tehenek hány százalékát érintheti a szubklinikai hipokalcémia, miközben (meggyőződésem) a háttérben meghúzódva drámai hatással van az egész termelés szerkezetre. Ez a téma egy külön fejezetet érdemel és célunk az 'ébredés'. A két ellés közötti idő javult, de még mindig 421 nap!

A citált cikk már 9 éve íródott, tehát klasszikusnak számít,

alapmű. A sorozatban majd következnek frissebbek, amik sajnos megerősítik az aggodalmat.

A tejelő tehenek **klinikai hipokalcémiája** (ellési bénulás) gazdasági szempontból is fontos betegség, mivel jelentősen növeli a tehenek az érzékenységet a masztitisszel, a magzatburok-visszamaradással (MBV), az oltógyomor helyzetváltozással (OHV) és a ketózissal szemben, ami csökkentheti a tehen hasznos élettartamát (Curtis és mtsai., 1983, 1985). A hipokalcémia csökkenti az immunsejtek válaszadási képességét (Kimura és mtsai., 2006), hozzájárulva ezzel a fertőzésekhez, például a tüdőgyulladás kialakulásához. A hipokalcémia csökkenti a simaizom-összehúzódást is, ami károsan hat a bendő motilitására (lassítja azt), ez pedig OHV-hoz és csökkent szárazanyag-felvételez vezet (Goff, 2008). Az izmok összehúzódására gyakorolt negatív hatása miatt gátolja a tüdőbimbó záródását is, ami hozzájárul a masztitisz kialakulásához (Goff, 2008). A **szubklinikai hipokalcémia** gyakorisága azonban a tranzíciós tehenben nem ismert. A szubklinikai hipokalcémiában szenvedő teheneknek ugyan nincs klinikai tünete, ám ezen tehenek is hajlamosabbak lehetnek a fent említett betegségekre.

A tanulmány célja az volt, hogy meghatározzák a szubklinikai hipokalcémia gyakoriságát az amerikai tejelő állományokban.

Prevalence of subclinical hypocalcemia in dairy herds

Timothy A. Reinhardt^a, John D. Lippolis^a, Brian J. McCluskey^b, Jesse P. Goff^a, Ronald L. Horst^a,

^a Periparturient Diseases of Cattle Research Unit, USDA-Agricultural Research Service, National Animal Disease Center, Ames, IA 50010, USA

^b Centers for Epidemiology and Animal Health, USDA-APHIS, Fort Collins, CO, USA

The Veterinary Journal 188 (2011) 122-124

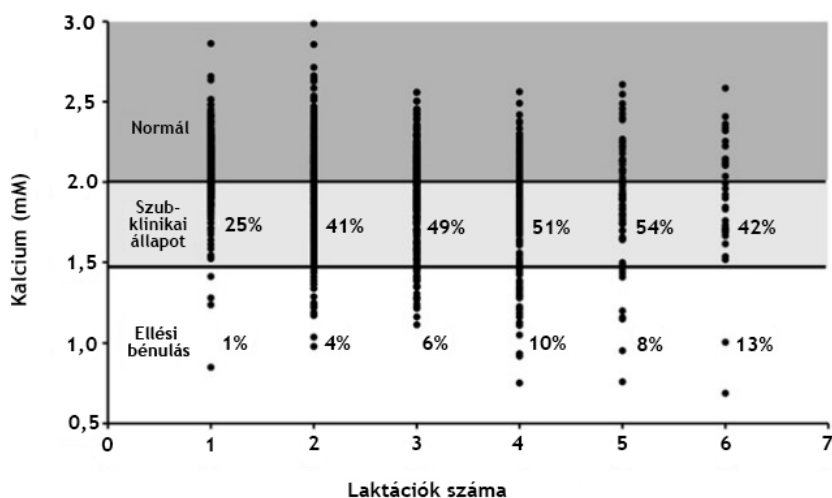
Összeállította: Dr. Orosz Szilvia
Állattenyésztési Teljesítményvizsgáló Kft.

Az USA tejtermelés-ellenőrzését képező tejevizsgálatok során 2002-ben 1462 tehénből vettek szérummintákat az elléstől számított 48 órán belül (480 tejelő állomány 21 államból). A mintákat laktációs szám szerint sorolták be: 1. (n = 454), 2. (n = 447), 3. (n = 291), 4. (n = 166), 5. (n = 72) és 6. (n = 32). A vérmintákból kalciumot, 1,25-dihidroxi-D-vitamint (1,25 (OH) 2D) és nem észterezett zsírsavakat (NEFA) mértek. A Merck Állategészségügyi Kézikönyv a tehén normál vérkalcium-tartalmát 2,1-2,8 mM-ként határozza meg, a szubklinikai hipokalcémiát pedig <2,0 mM szérumkalciumként. Ezen határértéket használták a szerzők.

Az ellési bénulás általános előfordulási gyakorisága 5% volt, amely megegyezik a mások által mért klinikai

hipokalcémia 5-7% előfordulási gyakoriságával (DeGaris és Lean, 2008; Goff, 2008; Mulligan és Doherty, 2008). Az 1. ábra a szubklinikai és klinikai hipokalcémia gyakoriságát mutatja laktációs szám szerint. **A szubklinikai hipokalcémia előfordulása a kor előrehaladtával szignifikánsan nőtt az 1-6. laktációban: 25%, 41%, 49%, 51%, 54% és 42%.** Ezenkívül, **az összes második vagy annál magasabb laktációban lévő tehén 47%-ánál volt tapasztalható különböző fokú szubklinikai hipokalcémia**, amely bizonyos esetekben elég súlyos volt ahhoz, hogy megváltoztassa az élettani és immunfunkciókat (Kimura és mtsai., 2006).

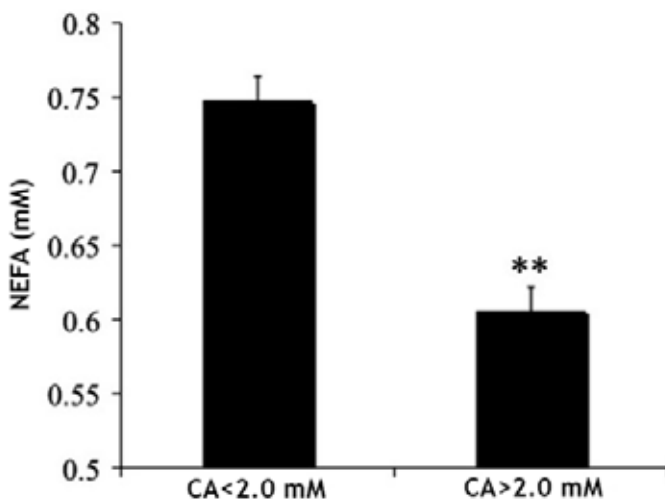
1. ÁBRA A SZÉRUM KALCIUM-KONCENTRÁCIÓJA 1462 TEHÉN ESETÉBEN ELLÉS UTÁN 48 ÓRÁN BELÜL. AZ ELLÉSI BÉNULÁS ÉS A SZUBKLINIKAI HIPOKALCÉMIA ARÁNYA A LAKTÁCIÓK SZÁMA SZERINT. 1. LAKTÁCIÓS TEHÉN (n = 454), 2. LAKTÁCIÓS TEHÉN (n = 447), 3. LAKTÁCIÓS TEHÉN (n = 291), 4. LAKTÁCIÓS TEHÉN (n = 166), 5. LAKTÁCIÓS TEHÉN (n = 72) ÉS 6. LAKTÁCIÓS TEHÉN (n = 32).



A 2. ábra azt mutatja, hogy a <2,0 mM szérum kalciumszintű tehének NEFA-koncentrációja szignifikánsan alacsonyabb volt az ellés után, mint a normál kalciumszintű tehének esetében (p<0,001). A normál kalciumszinttel termelő tehének esetében (>2,0 mM) mért szignifikánsan alacsonyabb nem észterezett zsírsavtartalom (NEFA) azt mutatja, hogy jobb energiamérleggel rendelkeztek, mint a szubklinikai hipokalcémiában lévő tehének. A

szubklinikai hipokalcémia miatt tehát a tehének hajlamosabbak lehetnek a másodlagos betegségekre. Ez a kapcsolat a szubklinikai hipokalcémia és a magasabb szérum NEFA között további bizonyítékokat szolgáltat arra vonatkozóan, hogy mind a klinikai, mind a szubklinikai hipokalcémiás tehének nagyobb kockázatot jelentenek a betegségek szempontjából, és így **miért kell aggódnunk a szubklinikai hipokalcémia gyakorisága miatt a tejelő állományokban.**

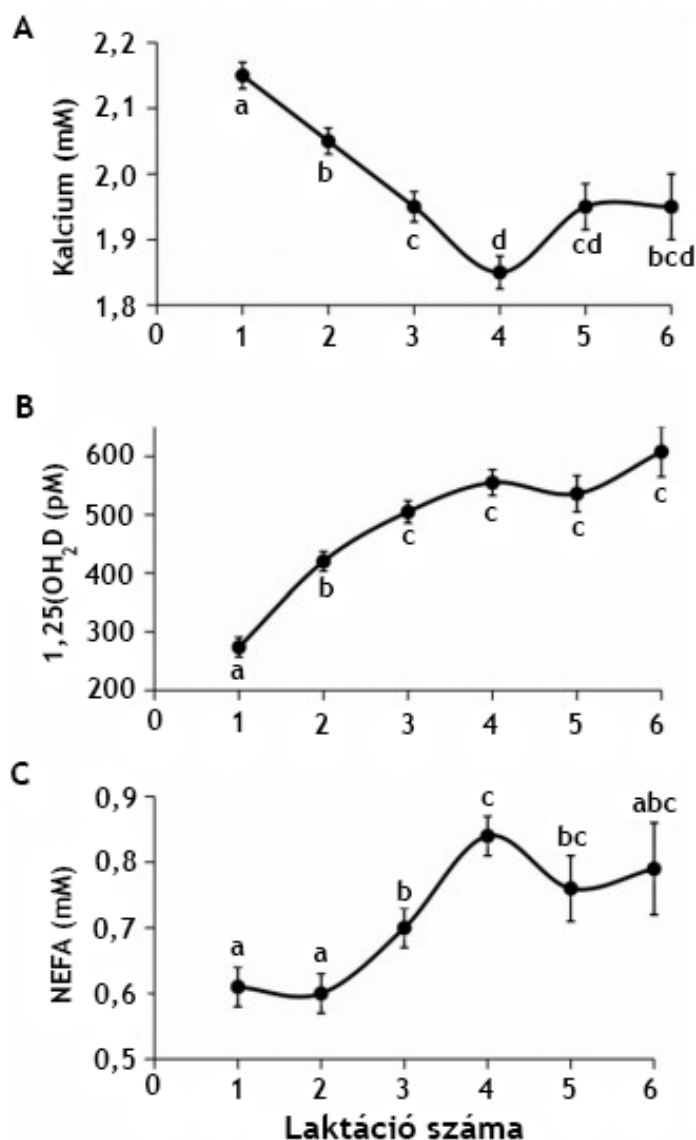
2. ÁBRA ÁTLAGOS ELLÉS UTÁNI NEFA-KONCENTRÁCIÓK NORMÁL KALCÉMÁS TEHENEKNÉL (SZÉRUM Ca> 2,0 mM) ÉS OLYAN SZUBKLINIKAI HIPOKALCÉMÁS TEHENEKNÉL, AMELYEK SZÉRUM Ca> 2,0 mM (ÁTLAG ± SEM, Ca<2,0 mM, N = 630 ÉS Ca> 2,0 mM, n = 832). ** P <0,001.



A 3. ábrán a szérumban átlagos kalcium-, 1,25(OH)₂D-vitamin és NEFA-koncentrációja látható a laktáció száma szerint. A szérumban kalcium-koncentráció szignifikáns csökkenése következett be az 1-4. laktáció között. Ez tehát egy életkorral változó érték, és **a szubklinikai hipokalcémiában szenvedő tehenek számának növekedését jelzi a kor előrehaladtával.** A szérumban kalciumkoncentrációk az 5-6. laktációs tehenénél azonban nem különböztek szignifikánsan a 2. és 3. laktációs tehenek adatától. Ez

valószínűleg annak köszönhető, hogy e két korcsoportban alacsony volt a tehénszám. Az átlagos szérumban 1,25(OH)₂D-vitamin koncentráció szignifikánsan emelkedett, amikor a kalciumszint csökkent, de a növekedés a 3. laktációt követően elérte a platót. Az adatok azt sugallják, hogy ezen homeosztatiszikus változások hozzájárulhatnak az idősebb állatoknál jelentkező nagyobb mértékű vagy elhúzódó hipokalcémia kialakulásához.

3.ÁBRA ÁTLAGOS SZÉRUMBAN KALCIUM-KONCENTRÁCIÓ A LAKTÁCIÓK SZÁMA SZERINT (A). ÁTLAGOS SZÉRUMBAN 1,25(OH)₂D KONCENTRÁCIÓ A LAKTÁCIÓK SZÁMA ALAPJÁN (B). AZ ÁTLAGOS SZÉRUMBAN NEFA-KONCENTRÁCIÓ A LAKTÁCIÓK SZÁMA SZERINT (C). 1. LAKTÁCIÓS TEHÉN (n = 454), 2. LAKTÁCIÓS TEHÉN (n = 447), 3. LAKTÁCIÓS TEHÉN (n = 291), 4. S LAKTÁCIÓS TEHÉN (n = 166), 5. LAKTÁCIÓS TEHÉN (n = 72) ÉS 6. LAKTÁCIÓS TEHÉN (n = 32). MINDEN ADAT KÖZÉPÉRTÉK ± SEM. A NEM AZONOS BETŰJELEK SZIGNIFIKÁNS ELTÉRÉST JELEZNEK (p < 0,01.)



ÜZENET

A rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy az ellés utáni vér kalciumszint sokkal több tehenénél van a normál érték alatt (tünetek megjelenése nélkül), mint azt korábban gondoltuk. Ennek pedig lehet állategészségi hatása (Curtis és mtsai., 1983, 1985), mivel

a kalcium központi szerepet játszik számos sejtfunkcióban (Kimura és mtsai., 2006; Goff, 2008). **A szubklinikai hipokalcémia magas előfordulási arányát a tranzíciós tehenek potenciális egészségügyi kockázatának kell tekinteni,** amely további kutatásokat igényel.



SZUBKLINIKAI HIPOKALCÉMIA II.

A SZUBKLINIKAI HIPOKALCÉMIA ÉS AZ ELLÉS UTÁN ELŐFORDULÓ BETEGSÉGEK KÖZÖTTI KAPCSOLAT (SPANYOLORSZÁG, 2017)

Ez a cikk friss és meghatározó jelentőségű a témában. Drámai számokat mutat be a szubklinikai hipokalcémia előfordulásának mértékére és az ellés utáni betegségekkel való összefüggéseire. A laktációs tejtermelési szinttel toplistások vagyunk Európában, de a két ellés közötti idő gyenge, azaz a szaporodásbiológiai mutatókkal baj van. Számos okra vezethető ez vissza (tartási körülmények, stressz, involúciós kezelések, ivarzás-megfigyelés, inszeminátor hatékonysága stb.), de a szubklinikai hipokalcémia, mint a háttérben meghúzódó és feltáratlanul maradt ok, eddig elkerülte a legtöbb telep figyelmét. Nem mérjük. Több esetben tapasztaltam már, hogy a rossz szaporodásbiológiai

eredményeket és a sok technológiai selejtet az intenzív termelésre fogjuk és belenyugszunk, mondván: ez a termelési szint ezzel jár. Lehet, de a szubklinikai hipokalcémia hazai előfordulására még adatunk sincs, ezért honnan tudnánk, hogy hol tartunk és hogy lehet-e rajta javítani? Azt sem tudjuk, hogy az ellés előtti előkészítési technológiák közül melyik jár a legkevesebb szubklinikai hipokalcémiás esettel...mert nem mérjük. Pedig egyszerű lenne vérmintából az ellés után 24-48 órában.

A szerzők között találják Alex Bach-ot, aki már tartott nálunk előadást a Szemináriumon. Ő a téma egyik legismertebb európai szakértője.

Associations between subclinical hypocalcemia and postparturient diseases in dairy cows

E. M. Rodríguez, A. Arís, and A. Bach
Department of Ruminant Production, Institut de Recerca i Tecnologia Agroalimentàries, Caldes de Montbui, Spanyolország

Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats,
08010 Barcelona, Spanyolország

J. Dairy Sci. 100:1-8

BEVEZETÉS

A tejlő tehenek egy része a laktáció megkezdésekor alacsony Ca-koncentrációval termel, ami klinikai hipokalcémia (szérum Ca-koncentráció <1,50 mM) vagy szubklinikai hipokalcémia (SCHC) formájában (szérum Ca-koncentráció $\leq 2,14$ mM) jelenik meg. A határértékek nem egységesek. Például Chapinal és mtsai. (2012) úgy határozták meg, hogy a normokalcémiás tehenek szérum Ca-szintje meghaladja a 2,20 mM értéket, Goff (2008) kibővítette a kritériumot 2,12 és 2,50 mM közötti tartományba, Martinez és mtsai. (2012) pedig > 2,14 mM-et javasoltak a normokalcémia küszöbértékének. Tehát nem egységes a kép, és ebből adódóan az állományok lefedettségi értékei is változóak

a különböző cikkekben (de minden esetben közelíti vagy meghaladja az 50%-ot a szubklinikai hipokalcémia előfordulása!).

Annak ellenére, hogy a betegség súlyosabb lefolyású a klinikai kalciumhiány esetében, **a szubklinikai hipokalcémiás esetek** is fontosak, mivel

1. sokkal gyakoribbak,
2. nem könnyen diagnosztizálhatók,
3. csökkenthetik a hosszú hasznos élettartamot és
4. csökkenthetik a tehenek termelékenységét (Goff, 2008; Murray és mtsai., 2008).

Ennek a tanulmánynak a célja a szubklinikai hipokalcémia (SCHC) és az oltógyomor-áthelyeződés, a magzatburok-visszamaradás, a tőgyfertőzések, a méhgyulladás, valamint a ketózis közötti lehetséges összefüggések felmérése volt. Ezenkívül elemezték a SCHC és a tejhozam, valamint a szaporodási eredmények közötti kapcsolatot is. Összesen 764 tehen került bevonásra ebbe a vizsgálatba (6 különböző tehenészetben). A vérmintákat az ellés után 24-48 órával vették. A klinikai eseteket az elemzésből kizárták.



EREDMÉNYEK

A vizsgált tehenek 78%-a volt a szubklinikai hipokalcémia állapotában (Ca-koncentráció $\leq 2,14$ mM). Ez eddig a legnagyobb érték, amit tudományos lapban publikáltak. Az általunk közölt korábbi cikkben a SCHC előfordulása 47% volt, de ott $\leq 2,00$ mM határértéket alkalmaztak (Reinhardt és mtsai. szerint, 2011). Martinez és mtsai. (2012) 65,5% előfordulást mutattak ki (Ca-koncentráció $\leq 2,14$ mM). Caixeta és mtsai. (2015) a harmadik laktációtól fölfelé 60% előfordulást találtak (Ca-koncentráció $\leq 2,00$ mM).

A tehenek átlagos szérum Ca-koncentrációja szubklinikai hipokalcémia mellett $1,95 \pm 0,01$ mM volt. A normál kalciumszintű tehenek átlagos szérum Ca-koncentrációja

$2,25 \pm 0,01$ mM volt (1. táblázat). Az SCHC-s tehenek átlagos ellésszáma nagyobb volt ($2,36 \pm 0,06$), mint a normál kalciumszintű ($1,70 \pm 0,09$) teheneké, vagyis más szavakkal: **a többször ellett tehenek 85%-a, míg az elsőborjas tehenek 14,3%-a volt besorolva a szubklinikai hipokalcémiába.**

Az első 60 nap során **termelt tejmenyiségben nem mutattak ki különbséget** az SCHC és a normál kalciumszintű tehenek között (1. táblázat), ami ellentmond a korábbi vizsgálati eredményeknek (Curtis és mtsai., 1984, Jawor és mtsai., 2012), ahol a szubklinikai hipokalcémiás tehenek tejtermelése általában nagyobb volt, mint a normál kalciumszintű teheneké.

1. TÁBLÁZAT A NORMÁL KALCIUMSZINTŰ ÉS A SZUBKLINIKAI HIPOKALCÉMIÁBAN LÉVŐ TEHENEK TERMELÉSI JELLEMZŐI

	Egyszer ellett		Többször ellett	
	Normál Ca-szintű tehenek	SCHC*	Normál Ca-szintű tehenek	SCHC*
Szérum Ca, mM	2,25a	1,98b	2,25a	1,91c
Halmozott tej kg (1-60 laktációs között)	1.941	1.952	2.646	2.647
Tej SCC, 1000/ml	169,8	179,9	156,8	312,2
Ivarzó tehenek aránya % (1-60 laktációs között)	98,6	69,2	67,7	50,5
Spermaindex (termékenyítések száma termékenyülésig)	2,94	3,05	2,60	3,05

A különböző betűjelek szignifikáns eltérést jeleznek $p < 0,05$
*SCHC: szubklinikai hipokalcémia (Ca-koncentráció $\leq 2,14$ mM)

A szubklinikai hipokalcémiás tehenekben az oltógyomor-helyzetváltozás 3,7-szer, a ketózis 5,5-szer, a magzatburok visszamaradás 3,4-szer és a méhgyulladás 4,3-szer nagyobb valószínűséggel fordult elő, mint normál vérkalcium szint esetén (2. táblázat).

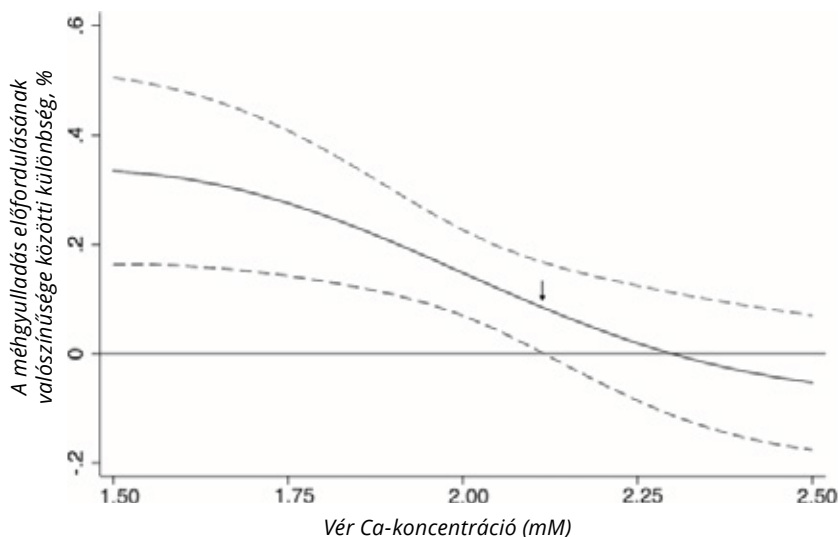
Ezenkívül a magzatburok-visszamaradás és a metritis kialakulásának kockázata tovább nőtt a többször ellett tehenek esetében, mivel ebben az életkorban a szérum Ca-koncentrációja kisebb az elsőborjas tehenekhez viszonyítva (1. és 2. ábra).

2.TÁBLÁZAT A KALCIUMSZINT ÉS AZ ELLÉSEK SZÁMÁNAK HATÁSA AZ OLTÓGYOMOR-HELYZETVÁLTOZÁS, A TÓGYFERTŐZÉS, A KETÓZIS, A MÉHGULLADÁS ÉS A MAGZATBUROK-VISSZAMARADÁS, VALAMINT A 60. NAP ELŐTTI IVARZÁS ELŐFORDULÁSÁRA

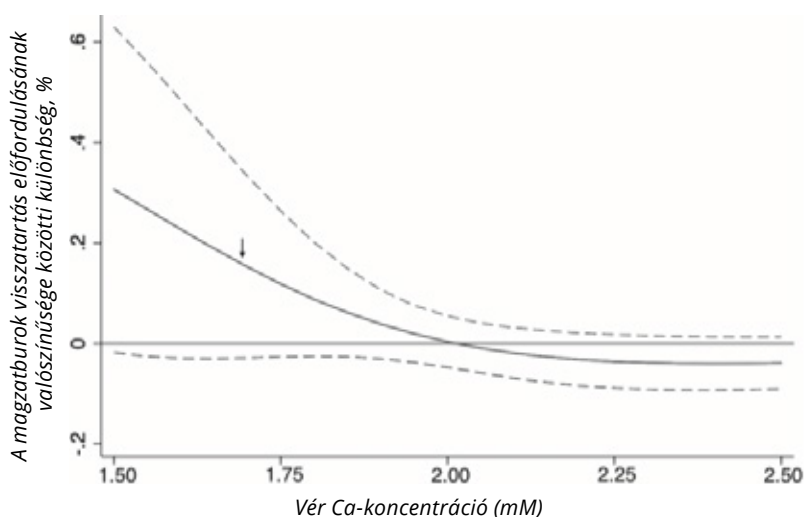
	SCHC*	
	(a szérum kalciumszint hatása) előfordulási valószínűség a normál kalciumszintű tehenekhez képest	Többször ellett (az ellések számának hatása) előfordulási valószínűség az egyszer ellettekhez képest
Oltógyomor-helyzetváltozás	3,71-szor valószínűbb	2,12
Tógyfertőzés	1,05-szor valószínűbb	1,82
Ketózis	5,47-szor valószínűbb	1,68
Méhgyulladás	4,25-szor valószínűbb	1,72
Magzatburok-visszamaradás	3,43-szor valószínűbb	1,03
Ivarzás (1-60 nap)	0,32-szor valószínűbb	0,35

*SCHC: szubklinikai hipokalcémia (Ca-koncentráció $\leq 2,14$ mM)

1.ÁBRA A MÉHGULLADÁS ELŐFORDULÁSÁNAK VALÓSZÍNŰSÉGE KÖZÖTTI KÜLÖNBSÉG EGYSZER ÉS TÖBBSZÖR ELLETT TEHENEKET ÖSSZEHASONLÍTVA A VÉR KALCIUMKONCENTRÁCIÓJÁNAK FÜGGVÉNYÉBEN. A NYÍL AZT A HATÁRÉRTÉKET MUTATJA, AMI ALATT SZIGNIFIKÁNSAN NŐ A KÜLÖNBSÉG A VALÓSZÍNŰSÉGI %-BAN.



1.ÁBRA A MAGZATBUROK-VISSZAMARADÁS ELŐFORDULÁSÁNAK VALÓSZÍNŰSÉGE KÖZÖTTI KÜLÖNBSÉG EGYSZER ÉS TÖBBSZÖR ELLETT TEHENEKET ÖSSZEHASONLÍTVA A VÉR KALCIUMKONCENTRÁCIÓJÁNAK FÜGGVÉNYÉBEN. A NYÍL AZT A HATÁRÉRTÉKET MUTATJA, AMI ALATT SZIGNIFIKÁNSAN NŐ A KÜLÖNBSÉG A VALÓSZÍNŰSÉGI %-BAN.



A nagyobb valószínűséggel bekövetkező **oltógyomor-helyzetváltozás** lehetséges oka, hogy a SCHC esetében a vér Ca-szintje már elég alacsony ahhoz, hogy az oltógyomor izomtónusát csökkentse, ami a klinikai hipokalcémia esetében kimutatott tény (Daniel, 1983; Hansen, 2013). A **ketózis** és a SCHC közötti kapcsolat nem magyarázható a tejtermeléssel, mert nem bizonyított az összefüggés. Inkább a glükózetabolizmus állhat a háttérben. Schlumbohm és Harmeyer (1990) arról számoltak be, hogy a hipokalcémia rontja a sertések glükóz-hasznosítását, ami úgy tűnik, hogy a gyenge inzulinszekréció következménye hipokalcémia esetében (Witzel és Littledike, 1973). Az azonban még nem ismert, hogy ez a mechanizmus létezik-e a kérődzőkben. A **méh egészségi állapotát** illetően már korábban kimutatták, hogy a szubklinikai hipokalcémia **összefüggésben áll a méhgyulladással és a magzatburok-visszamaradással** (Curtis és munkatársai, 1983; Goff és Horst, 1997). Mivel a szubklinikai hipokalcémiában az immunfunkció csökken és **az izmok összehúzódása renyhébb** (Murray és mtsai., 2008), így a méhgyulladás és a magzatburok-visszamaradás nagyobb valószínűséggel fordul elő (Martinez és mtsai., 2012). Jelen tanulmányban is interakció volt a kalciumszint és az ellések száma, valamint a magzatburok-visszamaradás és a metritis előfordulása között. A korábbi vizsgálatokhoz hasonlóan, mind a magzatburok-visszamaradás, mind a metritis nagyobb valószínűséggel fordult elő szubklinikai hipokalcémiában (arány > 3,0; P < 0,01), mint a normokalcémiás teheneknél. **A szubklinikai hipokalcémiában a többször ellett teheneknél 4,85-szor nagyobb volt a metritisz esélye a normál kalciumszintű tehenekhez viszonyítva.** Ezenkívül a betegség előfordulásának valószínűsége a szérum Ca-koncentrációjától és a tehen elléseinek számától függően is eltérően változott.

A normál kalciumszintű tehenek esetében kevesebb idő telt el az első ivarzásig, mint a szubklinikai hipokalcémiás tehenek esetében. Ez az adat az ellések számától független volt. **Az első 60 laktációs napon belül a kimutatott ivarzó normál vércalcium-szintű tehenek aránya nagyobb volt (83,2%), mint a szubklinikai hipokalcémiás teheneké (59,5%),** ami valószínűleg összefüggésben volt az ellés utáni méhproblémákkal, amelyek a szubklinikai hipokalcémiával kapcsolatosak. A különböző méhbetegségek negatív hatással vannak a petefészkek működésére (Sheldon és mtsai., 2002). Az első ivarzás (lépésszámlálással kimutatva) 60 laktációs nap előtt ritkább volt a szubklinikai hipokalcémiás teheneknél, mint a normál kalciumszintű tehenek esetében (2. táblázat). Martinez és mtsai. (2012) arról számoltak be, hogy **mind az első ivarzás, mind a sikeres termékenyülés késik a**

szubklinikai hipokalcémia esetében a normokalcémiás tehenekhez képest. Továbbá Caixeta és mtsai. (2017) beszámoltak arról is, hogy a normál kalciumszintű tehenek 1,8-szer nagyobb valószínűséggel térnek vissza a ciklusba az önkéntes várakozási időszakon belül, mint azok a tehenek, amelyeket szubklinikai hipokalcémiásnak minősítettek (vér Ca \leq 2,00 mM).

Jelen munkában a szerzők a szaporodásbiológia egyéb adatai és a SCHC között azonban nem találtak más összefüggést.

A szerzők megállapítása szerint a szubklinikai hipokalcémia előfordulását alkalmazhatjuk az ellés utáni betegségek előrejelzésére, de különféle szérum Ca-határértékre van szükség az egyes betegségek esetében. Ezért a kísérleti adatokat felhasználva betegségenként különböző szérum Ca-határértékeket állapítottak meg (az ellés után előforduló rendellenesség előfordulása és a mért kalciumszintek összefüggése alapján). Az egyes betegségek előrejelzésére (mint szűrési paraméterre) javasolt határértékek az alábbiak:

- ketózis: \leq 1,93 mM,
- magzatburok-visszamaradás: \leq 2,05 mM,
- méhgyulladás: \leq 2,05 mM és
- oltógyomor-helyzetváltozás: \leq 2,10 mM

Összegezve, a SCHC (szérum Ca \leq 2,14 mM) gyakori betegség, amely a tejelő tehenek nagy részét érinti, és jelentős hatással van az egészségi állapotra. A 2,14 mM alatti kalciumkoncentráció szoros összefüggést mutat egyes ellés utáni betegségek előfordulásával. A szubklinikai hipokalcémia előfordulása hajlamosít az oltógyomor-helyzetváltozás, a ketózis, a magzatburok-visszamaradás, valamint a méhgyulladás kialakulására. Az utóbbi két betegségnek nagyobb a valószínűsége a többször ellett tehenek esetében, mint az egyszer ellett teheneknél a hipokalcémia gyakoriságának és mértékének növekedése miatt.





A SZUBKLINIKAI HIPOKALCÉMIA HATÁSA AZ IMMUNRENDSZERRE

Effect of induced subclinical hypocalcemia on physiological responses and neutrophil function in dairy cows

N. Martinez, L. D. P. Sinedino, R. S. Bisinotto, E. S. Ribeiro, G. C. Gomes, F. S. Lima, L. F. Greco, C. A. Risco, K. N. Galvão, D. Taylor-Rodriguez, J. P. Driver, W. W. Thatcher, J. E. P. Santos
University of Florida, Gainesville 32611
J. Dairy Sci. 97:874-887

Összeállította: Dr. Orosz Szilvia
Állattenyésztési Teljesítményvizsgáló Kft.

Ez egy rendkívül bonyolult, sok-paraméteres tudományos kísérlet volt, mégis van a gyakorló szakember számára is jól érthető üzenete. Ezért mutatjuk be. Elnézést kérünk a kutatóktól, de a kísérlet módszertanát egyetlen mondattal

említjük csak (mivel a megértést nehezítő, tudományos jellegű), ezért akiket a részletek érdekelnek, megkereshetik az eredeti cikket angolul a Journal of Dairy Science hivatkozott számában.

BEVEZETÉS

A tejtermelés megkezdését negatív energiamérleg és az immunfunkciók rendellenességei kísérik. Ezen körülményeknek a tükrében (a súlyosság és az időtartam függvényében) a tehenek hajlamosak a fertőző betegségekre és anyagcsere-rendellenességekre (Sordillo és Raphael, 2013). A szubklinikai hipokalcémiát korábban már összefüggésbe hozták az energiametabolizmus zavarával és a csökkent immunfunkcióval (Larsen és mtsai., 2001; Martinez és mtsai., 2012), amelyet összekapcsoltak az ellést követő betegségek emelkedett kockázatával (Martinez és mtsai., 2012). Mivel a szubklinikai hipokalcémiának magas az előfordulási gyakorisága a laktáció első hetében (Reinhardt és mtsai., 2011), valamint gyakoriak az ellés utáni problémák a tejelő tehenekben, ezért hasznos lehet megérteni az ionizált kalcium (iCa^{2+}) alacsony koncentrációjának az energia metabolizmusára és az immunfunkciókra gyakorolt hatását.

A kutatás célja az volt, hogy vizsgálják a mesterségesen előidézett szubklinikai hipokalcémia élettani hatását és az immunsejtek funkciójának változását tejelő

tehenben. A kísérlet során 10 (nem vemhes, szárazonálló) holstein tehenben indukáltak hipokalcémiát (ionizált Ca-szint a vérben: <1.0 mM) 5%EGTA intravénás adagolásával 24 órán keresztül. Az EGTA az ionizált kalciummal kelátot képez és a kalcium a vizelettel ürül, aminek eredményeként a hipokalcémia kiváltható. Azért volt *nem vemhes* és *nem tejelő* (szárazonálló) tehen a modellállat, hogy el lehessen különíteni a szubklinikai hipokalcémia közvetlen élettani hatásait az egyéb, ellés után bekövetkező hormonális és anyagcsere-változásoktól.



AZ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

A kísérlet során, a nem frissen ellett (tehát egészséges, jó bendőműködésű, a hormonális változásokkal nem terhelt, az ellésben nem kifáradt) tehénben mesterségesen előidézett szubklinikai hipokalcémia

- **csökkentette a szárazanyag-felvételt** (1. ábra) az infúzió napján a normokalcémiás tehenekhez képest ($5,3 \pm 0,8$ vs. $9,1 \pm 0,8$ kg/nap). De az étvágy gyorsan helyreállt, amikor az iCa^{2+} koncentrációja normalizálódott a következő napokban.
- **csökkentette a bendő összehúzódásait** ($1,9 \pm 0,2$ vs. $2,7 \pm 0,2$ összehúzódás /2 perc) az infúzió utolsó 12 órájában. Ezáltal befolyásolja a kérődzést és a takarmányrészecskék áthaladási sebességét, ami hatással van a bendő telítettségére. Mások is megfigyelték a rágási aktivitás csökkenését, valamint a bendő és az oltógyomor simaizom-összehúzódásának lassulását szubklinikai vagy klinikai hipokalcémia esetén (Daniel, 1983; Hansen és mtsai, 2003). Feltehetően az emésztőrendszer mozgásának (motilitásának) általános romlása csökkentette az étvágyat ebben az esetben, amely érintette az előgyomrokat, valamint az oltógyomrot és a bélrendszert egyaránt, függetlenül attól, hogy a bélsatorna telítettsége hogyan hatott a nyomásérzékelő receptorokra (Allen, 2000).

A mesterségesen előidézett szubklinikai hipokalcémiában lévő tehenekben

- **a nem észteresztett zsírsav-koncentráció (NEFA) nagyobb volt (2. ábra), mint a normokalcémiás tehenekben** ($0,110 \pm 0,019$ vs. $0,061 \pm 0,014$ mM). Pedig a kísérleti állatok nem voltak vemhesek és nem is termeltek tejet, tehát alapvetően kiegyensúlyozott energiamérleg jellemezte őket a hipokalcémia indukálása előtt. Ez azt jelenti, hogy a zsírbontás (lipolízis) intenzívebb volt a hipokalcémiás (de egyébként egészséges és eredetileg energiaegyensúlyban lévő) tehenekben. Ez a megállapítás megegyezik a korai laktációs fázisban lévő tehenekkel végzett korábbi vizsgálatok eredményeivel, amelyekben a szubklinikai hipokalcémiával diagnosztizált teheneknél a NEFA és BHBA plazmakoncentrációjának (egyébként jellemző) emelkedése fokozódott a hipokalcémia hatására (Martinez és mtsai., 2012; Ribeiro és mtsai., 2013). A BHB érték azonban nem volt

emelkedett a normokalcémiás tehenekhez képest. Ezt az magyarázhatja, hogy a szubklinikai hipokalcémiás tehenek NEFA-koncentrációja ugyan a normokalcémiás tehenekhez képest magasabb volt, de még így is viszonylag alacsonynak ítéltető ($0,100 \pm 0,02$ mM). Lehetséges, hogy még azután is, hogy a plazma NEFA-koncentrációja 50%-kal nőtt az EGTA infúziós periódus végén ($0,148 \pm 0,03$ mM), a máj által felvett és oxidált NEFA mennyisége nem érte el a májsejtek túlterhelését jelentő és a ketontestek termelődését elindító küszöbértéket.

A mesterségesen előidézett szubklinikai hipokalcémiában lévő, de mással nem terhelt (nem ellett, nem beteg) tehenekben

- **csökkent a vérplazma inzulinkoncentrációja** ($1,44 \pm 0,23$ vs. $2,32 \pm 0,23$ ng/ml), az infúzió megkezdése után 6-18 órával (3. ábra). Ismert, hogy az inzulinválasztás csökken a természetes módon kialakuló hipokalcémia esetében ellési bénulás esetében (Littledike és mtsai., 1968).
- **emelkedett volt a glükózkoncentráció** (4. ábra) a normokalcémiás tehenekhez képest ($4,40 \pm 0,04$ vs $4,17 \pm 0,04$ mM). A vércukorszint emelkedése az inzulintermelés csökkenésének tulajdonítható (Hayirli, 2006).

Különböző állatfajokkal végzett kísérletekkel és humán β -sejtekkel végzett *in vitro* vizsgálatok során kimutatták, hogy a hasnyálmirigy-sejtek számára szükséges az ionizált kalcium beáramlása a sejtbe ahhoz, hogy inzulint tudjanak termelni (Witzel és Littledike, 1973; Rorsman és mtsai., 2012). Ez megmagyarázza a szubklinikai hipokalcémia esetében megfigyelt alacsonyabb inzulinkoncentrációt a plazmában, a normokalcémiás tehenekhez képest. Ezek az eredmények együttesen arra utalnak, hogy a szubklinikai hipokalcémia csökkenti a hasnyálmirigy inzulinszekrécióját, ami viszont növeli a vér glükózkoncentrációját azáltal, hogy csökkenti a perifériás szövetek glükózfelvételét. Ez összhangban van egy másik kísérleti eredménnyel, ahol az ellés után (12 órán belül mérve) a vércukorszint negatív korrelációban volt a vér Ca-koncentrációjával (Larsen és mtsai., 2001). A csökkent inzulinszekréció másik következménye a hormonérzékeny lipáz gátlásának leállása, amely elősegíti a lipolízist (zsírbontást), ezáltal fokozza a lipidmobilizációt és így a

NEFA-koncentrációt a vérben (Fukao és mtsai., 2004). A plazma inzulinkoncentrációjának ilyen irányú változása valószínűleg magyarázza a plazma NEFA emelkedését a jelen vizsgálatban is. Ezeknek a folyamatoknak súlyos következményei vannak a korai laktációs teheneiben, ahol jellemzően kialakul az inzulinrezisztencia (Hayirli, 2006). Az inzulin és a glükóz anyagcseréjének további romlása fokozhatja a lipolízist és elősegítheti a szövetek további katabolizmusát (lebomlását), ezáltal a tehenek hajlamosak lesznek a zsíryanycserével kapcsolatos rendellenességekre (pl. zsírmáj-szindróma). Valójában tehát a hipokalcémia közvetlen összefüggésben áll a ketózis és a zsíryanycsere-problémák fokozott kockázatával a tejelő teheneiben (Curtis és mtsai., 1983).

A kísérlet során mérték a neutrofilek és a limfociták iCa^{2+} koncentrációját és vizsgálták a neutrofil-funkciót *in vitro*. A mesterségesen előidézett szubklinikai hipokalcémiában lévő teheneiben

- **a neutrofilekben a sejt iCa^{2+} koncentrációja gyorsabban csökkent** az ionomicinnel végzett stimuláció után *in vitro* ($9,9 \pm 1,0$ vs $13,6 \pm 1,4$ Fluo-4:Fura Red utáni arány), mint a normokalcémiás tehenek esetében. Tehát az immunsejtek ionizált kalciumszintjének csökkenése direkt hatásként rontja az immunfunkciók működését. Korábban már beszámoltak kutatók a csökkent neutrofil funkció és a szubklinikai hipokalcémia (Martinez és mtsai., 2012) vagy a klinikai hipokalcémia (Ducusin és mtsai., 2003) közötti kapcsolatról. Az ionizált kalciumszint csökkenése a neutrofil sejtekben tehát direkt módon csökkenti a fagocitózis mértékét és a baktériumok elpusztításának hatékonyságát a szubklinikai hipokalcémiás teheneiben. A negatív neutrofil funkció az infúzió befejezését követő 72 órával még fennállt, noha a kalciumszint már 30 órával az infúzió befejezését követően helyreállt. A kifejlett szarvasmarha az 'érett' neutrofileket a csontvelőben tárolja mielőtt a keringésbe jutnának, majd 9 órát maradnak a keringésben, amíg a különböző szervek fel nem használják (Paape és mtsai., 2003). Ezért ezek az eredmények azt sugallják, hogy nemcsak az érett, vérben keringő neutrofilek voltak érintettek a szubklinikai hipokalcémia negatív hatása által, hanem a csontvelőben tárolt vagy végső érés alatt álló neutrofilekre is hatással volt a kalciumhiány.
- a szubklinikai hipokalcémia **csökkentette a fagocitózisban részt vevő neutrofilek (5. ábra) százalékát** ($22,1 \pm 2,1$ vs. $29,3 \pm 2,1\%$). Tehát a

hipokalcémia direkt hatásként csökkentette a fagocitózis mértékét, azaz a kórokozók által kiváltott betegségekkel szembeni ellenállóképeséget.

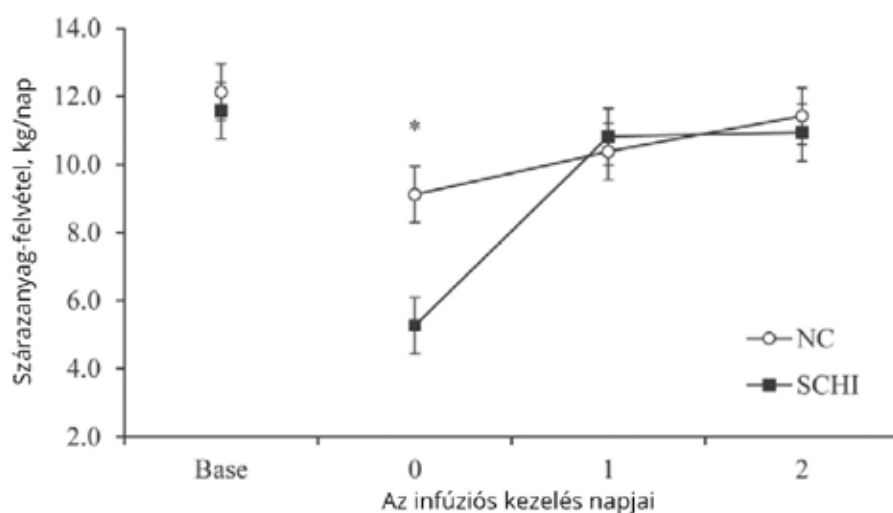
- **csökkentette az oxidatív 'kitörést' (az oxigén szabadgyök kiszabadulását, ami megöli a baktériumot) a kórokozó baktériumokkal szemben** ($16,1 \pm 1,7$ vs. $24,2 \pm 1,7\%$). Azaz a hipokalcémia még szubklinikai állapotban is elnyomta a baktériumok elpusztítására való képeséget.

A szubklinikai hipokalcémia tehát összességében rontotta az étvágyat, hatással volt az anyagcserére és károsította az immunsejtek működését azon teheneiben, melyeket nem terhelt egészségi probléma, elléskörüli stressz vagy fertőzés. Ezért feltételezhető, hogy ellés után ez a direkt hatás még fokozottabb. Ezek az eredmények alátámasztják az ellés utáni tejelő teheneinél végzett korábbi állategészségi vizsgálatok eredményeit (Martinez és mtsai., 2012), megerősítik egy olyan közvetlen mechanizmus tényét, amelynek révén a szubklinikai hipokalcémia tovább csökkenti az energiamérleget és közvetlen módon rontja az immunfunkciót az ellés után tejelő teheneiben.

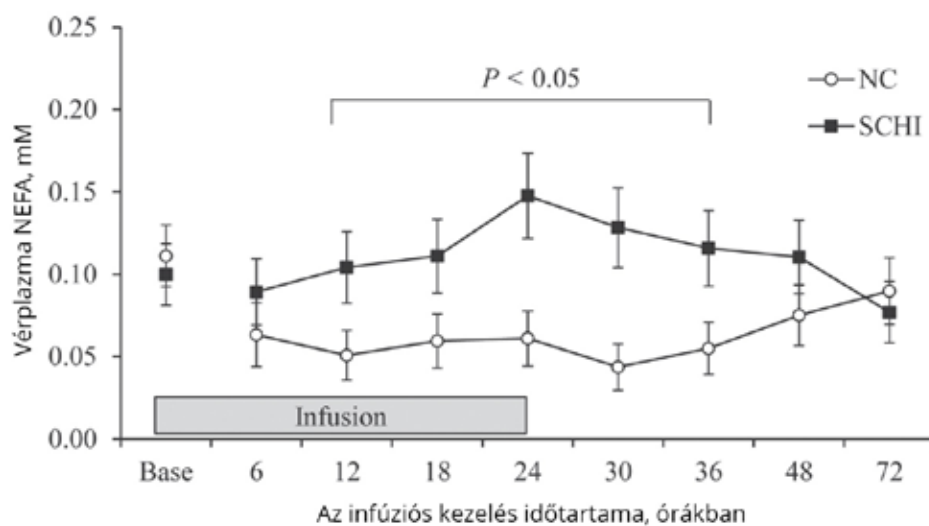
Nyilván további vizsgálatok szükségesek, hogy a frissen ellett tehenek esetében az adaptációs- (tranzíciós) időszak alatt a szubklinikai hipokalcémia hogyan (milyen mértékben és meddig) hat az immunrendszerre.



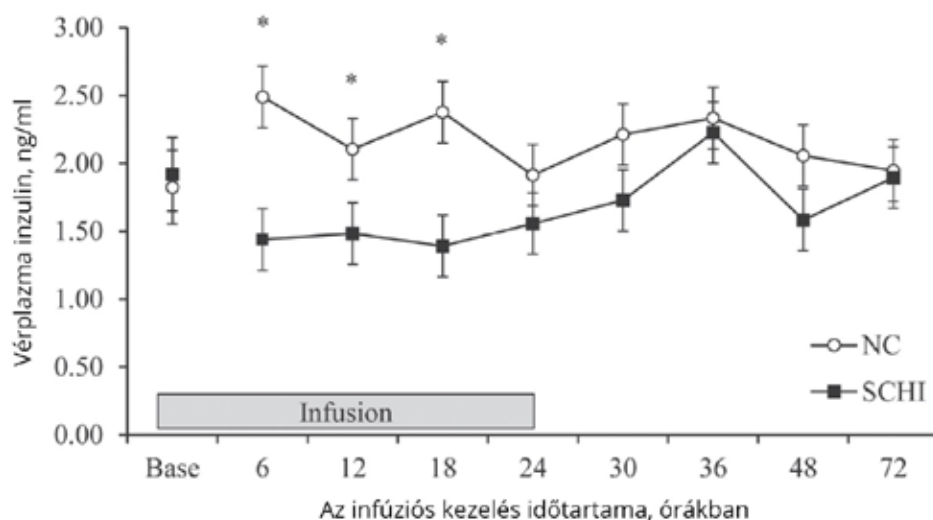
1. ÁBRA A SZÁRANYAG-FELVÉTEL ALAKULÁSA MESTERSÉGESEN ELŐIDÉZETT SZUBKLINIKAI HIPOKALCÉMIÁBAN LÉVŐ (SCHI) ÉS NORMOKALCÉMIÁS (NC) NEM VEMHES, SZÁRAZONÁLLÓ TEHENEKBEN. ELEM SZÁM: 10.



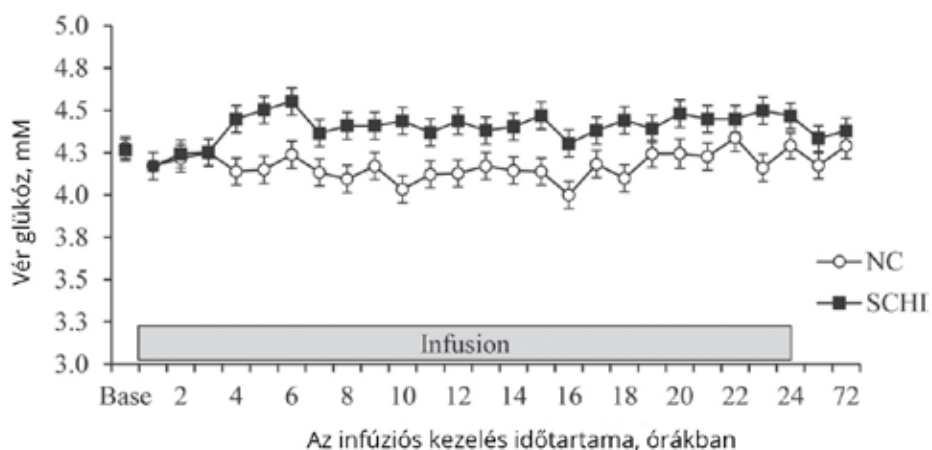
2. ÁBRA A VÉR NEFA-KONCENTRÁCIÓJÁNAK ALAKULÁSA MESTERSÉGESEN ELŐIDÉZETT SZUBKLINIKAI HIPOKALCÉMIÁBAN LÉVŐ (SCHI) ÉS NORMOKALCÉMIÁS (NC) NEM VEMHES, SZÁRAZONÁLLÓ TEHENEKBEN. ELEM SZÁM: 10.



3. ÁBRA A VÉR INZULINKONCENTRÁCIÓJÁNAK ALAKULÁSA MESTERSÉGESEN ELŐIDÉZETT SZUBKLINIKAI HIPOKALCÉMIÁBAN LÉVŐ (SCHI) ÉS NORMOKALCÉMIÁS (NC) NEM VEMHES, SZÁRAZONÁLLÓ TEHENEKBEN. ELEM SZÁM: 10.



4. ÁBRA A VÉR CUKORKONCENTRÁCIÓJÁNAK ALAKULÁSA MESTERSÉGESEN ELŐIDÉZETT SZUBKLINIKAI HIPOKALCÉMIÁBAN LÉVŐ (SCHI) ÉS NORMOKALCÉMIÁS (NC) NEM VEMHES, SZÁRAZONÁLLÓ TEHENEKBEN. ELEMESZÁM: 10.



5. ÁBRA A NEUTROFIL FAGOCITÓZIS ALAKULÁSA MESTERSÉGESEN ELŐIDÉZETT SZUBKLINIKAI HIPOKALCÉMIÁBAN LÉVŐ (SCHI) ÉS NORMOKALCÉMIÁS (NC) NEM VEMHES, SZÁRAZONÁLLÓ TEHENEKBEN. ELEMESZÁM: 10.

