



A GYULLADÁSI FOLYAMATOK ÉS A KALCIUMHIÁNY KAPCSOLATA

Dr. Orosz Szilvia

ÁOTE, Takarmányozástani és Klinikai Dietetikai Tanszék
ÁT Kft., Gödöllő

Az ellés körül kialakuló gyulladási folyamatok és a szubklinikai hipokalcémia kapcsolatáról Dr. Prokop már írt nekünk egy cikket. Most felelevenítjük a gyulladás és a szubklinikai hipokalcémia összefüggéseit, megerősítve a tényt, hogy – többek között – a tehénkomfort, az

előkészítő takarmányadagja, az elletői higiénia, a hőstressz elleni védekezés és a jó menedzsment milyen nagy jelentőséggel bír az ellés után kialakuló anyagforgalmi betegségek megelőzésében.

Bevezetés

A laktáció kezdetén a tejlő tehének kalciumigénye több mint 65%-kal megnő, hogy kielégítse a főcstej- és tejtermelés szükségletét. A tőgy kalciumigénye olyan hirtelen jelentkezik és olyan nagy mértékű, hogy gyakran meghaladja a szervezet szabályozómechanizmusainak a kapacitását (pl. mellékpajzsmirigy-hormon termelődését, illetve a D-vitamin aktiválódását). Ennek következtében klinikai vagy szubklinikai hipokalcémia (SCHC) alakulhat ki. A különböző terápiás és megelőző intézkedések (pl. ellés előtti anionos só etetése) jelentősen csökkentették a klinikai hipokalcémia előfordulását az elmúlt évtizedekben (Reinhardt és mtsai., 2011), de a SCHC továbbra is nagyon gyakori. Korábban egyes kutatók az ellés utáni SCHC-t kóros állapotnak tekintették, és úgy vélték, hogy számos más negatív egészségi probléma (pl. ketózis, gyenge termékenység, oltógyomor-áthelyeződés, immunrendszeri gyen-

gülés) okozója. Egy új szemlélet szerint azonban a szubklinikai hipokalcémia nem kóros, mert szerepe van a gyulladási folyamat mérséklésében azáltal, hogy segíti a szervezetet a méregtelenítésben. Utóbbi esetben a kutatások még kezdeti stádiumban vannak, de érdemes figyelemmel kísérni a fejleményeket, mert azok hatással lehetnek a mindennapi teleti munkára, a megelőzésre és a terápiára.



A szubklinikai hipokalcémia előfordulása

A tejelő tehenek egy része a laktáció megkezdésekor alacsony Ca-koncentrációval termel, ami klinikai hipokalcémia vagy szubklinikai hipokalcémia (SCHC) formájában jelenik meg. Az ellési bénulás aránya már csak 5% körüli, míg a szubklinikai hipokalcémia előfordulása rendkívül gyakori, különösen a második és a harmadik laktációban:

- Reinhardt és mtsai. (2011) mérései szerint az SCHC előfordulása 47% volt a vizsgált állományban az ellést követően.
- Martinez és mtsai. (2012) 65,5% előfordulást mutattak ki.
- Caixeta és mtsai. (2015) a második laktációban 61% előfordulást találtak.

- Rodriguez és mtsai. (2017) mérései szerint a vizsgált tehenek 78%-a volt a szubklinikai hipokalcémia állapotában (764 tehen került bevonásra ebbe a vizsgálatba 6 különböző tehenészetben).



A hagyományos nézet szerint

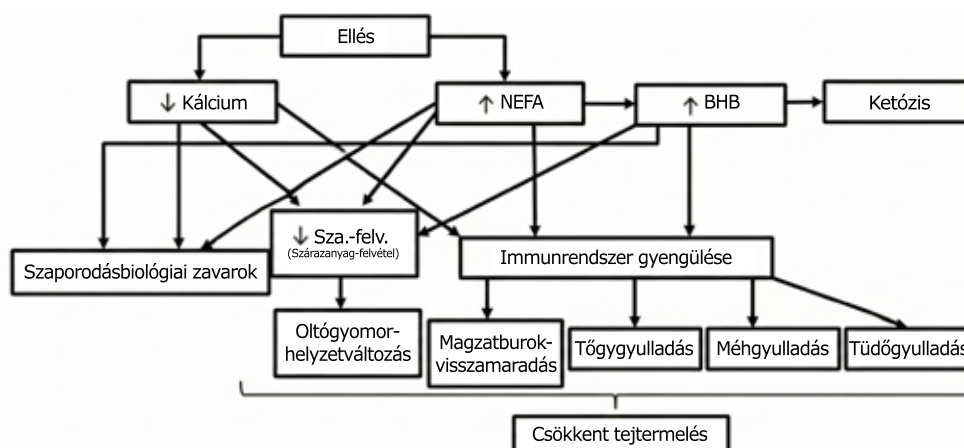
A hipokalcémiát hagyományosan „kapu betegségnek” tekintik, amely olyan állapotokat idéz elő, mint a ketózis, a tőgygyulladás (masztitisz), a méhgyulladás (metritisz), az oltógyomor-helyzetváltozás, a csökkent szaporodási teljesítmény és a tejtermelés visszaesése (1. ábra). A hipokalcémia többek között az alábbi mechanizmusok révén vezet ezekhez a rendellenességekhez:

- Hipokalcémia esetén csökken az izomzat összehúzódó képessége és a gyomor bélrendszeri motilitás, ami hajlamosít oltógyomor-helyzetváltozásra és a magzatburok visszamaradására (Goff, 2008; Oetzel, 2013; Miltenburg és mtsai., 2016).
- A kalciumhiány rontja az inzulintermelést, gyengíti az anyagcsere szabályozását és elősegíti a ketózis kialakulását (Martinez és mtsai., 2012, 2014);
- A kalcium- és az energiahány hozzájárulhat

az immunrendszer elnyomásához, ami növeli a fertőzések (pl. a tőgy- és méhgyulladás) kockázatát (Kimura és mtsai., 2006).

Rodriguez és mtsai. (2017) szerint 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 vércalcium szint esetén. 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. Ezért a NEFA, BHB (β -hidroxivajsav) és Ca-szintek változásának mértékét hagyományosan a jövőbeli teljesítmény és egészségügyi problémák előrejelzőinek tekintették.

1. ábra A hagyományosan elfogadott mechanizmusok, amelyek szerint a hipokalcémia, valamint a megnövekedett NEFA és ketontest szintek rontják az ellés körüli tehenek egészségi állapotát és teljesítményét (Horst és mtsai., 2023)



Az ellés utáni Ca-hiány oka vagy következménye a gyulladásnak? - Az új szemlélet

A lipopoliszacharidok (LPS) szinte a legfontosabb gyulladást kiváltó molekulák a baktériumokból származó toxinok közül. Főként a Gram-negatív baktériumok külső membránjának alkotóelemei, és az immunrendszer „veszélyjelző” anyagaként működnek. Amikor az LPS bejut a szervezetbe (például fertőzés vagy bélfalkárosodás során), az immunrendszer felismeri, citokinek szabadulnak fel, és **kialakul a helyi vagy szisztémás gyulladás**. A kutatók ezt a molekulacsoportot használják a gyulladási folyamatok modellezésekor.

A kutatók kimutatták, hogy már 24 órán belül jelentős Ca-hiány alakult ki az indukált gyulladás hatására (lipopoliszacharidokat adagoltak, mint gyulladást kiváltó faktorokat). A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a hipokalcémia nem kizárólag metabolikus eredetű (pl. a nem megfelelő ásványianyag-ellátásból adódóan), hanem a gyulladással járó folyamatok következménye is lehet. Számos kutató ismételtelen megfigyelt egy jelentős és megmagyarázhatatlan kalciumszint-csökkenést a vérkeringésben, miután LPS-t (lipopoliszacharidot) adtak be tejelő teheneknek (Griel és mtsai., 1975; Al Qaisi és mtsai., 2017; Horst és mtsai., 2018a,b, 2019). Ezt nemcsak tehenekben, hanem emberekben, borjakban, kutyákban, lovakban, sertésekben és juhokban is megfigyelték. Ez új megvilágításba helyezi a tejtermelés körüli kalciumhiány értelmezését.



A gyulladással járó mediátorok, például a lipopoliszacharidok (LPS) tehát csökkenthetik a vér kalciumszintjét. A gyulladás hatására a tehenek „visszatartják” a kalciumot a szövetekben, ahelyett hogy az keringene a vérben. Endotoxémia vagy szepszis során például fokozott kalciumbeáramlás történik az immunsejtekbe, hogy az immunsejtek

megfelelően tudjanak reagálni. Endotoxémia esetében az immunsejtek citoplazmájában és endoplazmatikus retikulumában is emelkedett kalciumkoncentráció mutatható ki (He és mtsai., 2020). Patkányokban jelentős kalciumszint emelkedést figyeltek meg a szívben, a lépben, a májban, a vesében és az agyban is endotoxémia során (He és mtsai., 2020).

A kutatások szerint a gyulladás megzavarja a hormonális, immunológiai és anyagcsere-folyamatok közötti kölcsönhatásokat, amelyek normálisan szabályozzák a kalciumháztartást (Horst és mtsai., 2023)! Ez a felvetés megindítja több, a tejelő tehenekről régóta vallott dogmát az állattenyésztési tudományban.

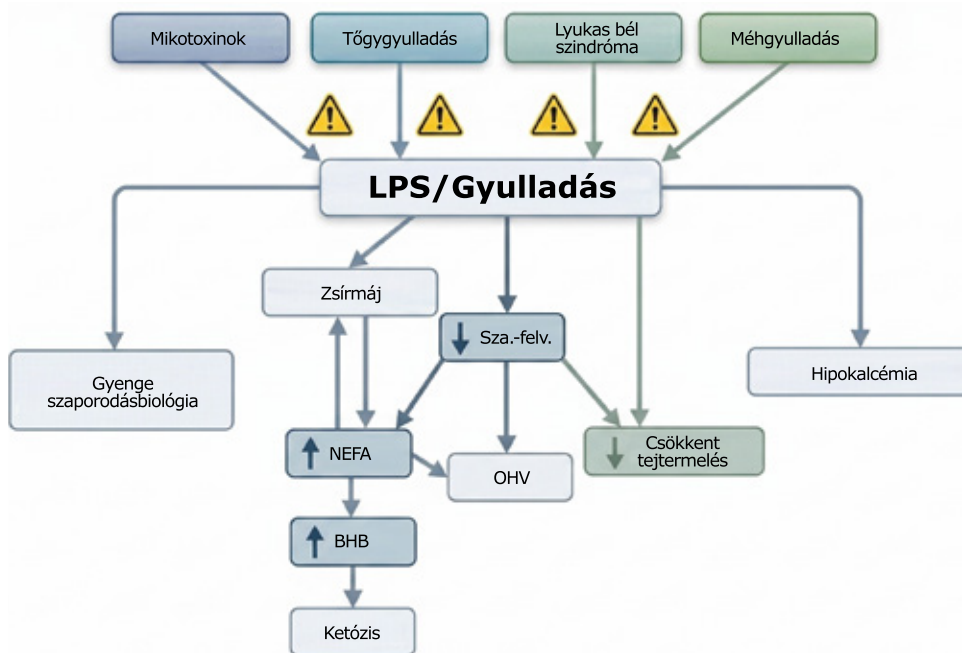
Már régóta feltételezték, hogy az ellési bénulás kialakulásában szerepe van az immunaktivációnak (Thomas, 1889; Hibbs, 1950), ám egészen a közelmúltig nem tekintették a hipokalcémia okának. Az ellés körüli gyulladási folyamatok tehát hozzájárulnak a klinikai és a szubklinikai hipokalcémiához, azaz az alacsony vér-kalciumszint inkább következmény, a gyulladás visszatükröződése, nem pedig az azt követő betegségek előrejelzője (Horst és mtsai., 2023). Összességében feltételezik, hogy sok, az ellést követően megfigyelt kedvezőtlen állapot – például a csökkent szárazanyag-felvétel, a hipokalcémia, a megemelkedett NEFA-szint és a ketózis – nem okai, hanem következményei a gyulladási folyamatoknak, és ezek együttesen járulnak hozzá az ellés körüli anyagcsere-zavarokhoz.

Érdekes felvetés, hogy a késleltetett, tartós vagy krónikus SCHC-esetek összefügghetnek az ellés körüli gyulladás súlyosságával. Az ilyen SCHC-esetek rosszabb egészségi állapottal járnak – mivel a tünetek inkább a gyulladás közvetlen következményei, nem pedig a csökkent kalciumszint az oka (Caixeta és mtsai., 2017, McArt és Neves, 2019).

Tehát bizonyítékok támasztják alá, hogy a gyulladással járó folyamat számos, hagyományosan az ellés körüli időszakban megfigyelt anyagcsere és szaporodási rendellenesség kiváltó oka lehet. Emellett valószínű, hogy az immunaktiváció legalább részben magyarázza az ellés utáni szubklinikai hipokalcémia (SCH) előfordulását is (2. ábra).



2. ábra Az immunaktiváció (gyulladás) lehetséges következményei. Ebben a **korszerű modellben** a csökkent takarmányfelvétel, a hipokalcémia, a túlzott NEFA-szint, a ketózis és a májzsírosodás nem okai a gyenge ellés körüli teljesítménynek és egészségi állapotnak, hanem korábbi gyulladás következményei, annak visszatükröződései (Horst és mtsai., 2023)



Az ellés utáni tehenekben nagyobb mértékű redox egyensúlyzavar figyelhető meg, mint az ellés előtti időszakban. Ezt a reaktív oxigéngyökök (ROS) koncentrációjának emelkedése és a teljes antioxidáns kapacitás csökkenése bizonyítja. A **fokozott oxidatív stressz** több szövetben – például a méhlepényben (ellés során) és a zsírszövet átalakulása idején – **steril gyulladásos folyamatokkal hozható összefüggésbe** (Baker és mtsai., 2021).

Az ellés utáni időszakban a **máj kulcsszerepet játszik** a megnövekedett táplálékanyag igényhez való alkalmazkodásban. Ez **redox stresszhez és májsejtkárosodáshoz, azaz steril gyulladásos folyamathoz vezethet** (Neves, 2023). Ehhez kapcsolódóan erős negatív összefüggést mutattak ki **a máj zsírtartalma és a plazma kalciumszintje között** az ellést követő első három napban (Arshad és Santos, 2022). Ez az eredmény bizonyítékot szolgáltat arra, hogy kapcsolat állhat fenn **a májzsírosodás, a máj oxidatív stressze és a szisztémás gyulladás, valamint a szubklinikai hipokalcémia (SCH) között**. Továbbá ebben az időszakban a 25-hidroxi-D-vitamin mennyisége is jelentősen csökkenhet **a vesében**, ami **D₃-vitamin-hiányhoz** vezethet. A D₃-vitamin hiánya pedig csökkenti a kalcium felszívódását a gyomor-bélrendszerben, ami magyarázatot adhat a szubklinikai hipokalcémia (SCH) kialakulására.

Összességében, több olyan mechanizmust azonosítottak, amelyek a szisztémás gyulladás során

az ellés körüli tejelő tehenekben alacsony plazma kalciumszinthez vezethetnek. **A steril gyulladás az ellés utáni tehenekben a szubklinikai hipokalcémia (SCH) egyik fő kiváltó tényezője lehet**. Ezért olyan vizsgálatokra van szükség, amelyek célja a **szisztémás gyulladás fő okainak azonosítása és elkülönítése** – különösen az endotoxémia és a steril gyulladás szerepének feltárása – az ellés utáni tehenekben.

Valószínűtlen, hogy a tehenek – még azok is, amelyeket „egészségesnek” tekintünk – átjutnának az ellés körüli tranzíciós időszakon anélkül, hogy ne találkoznának gyulladást kiváltó okokkal (stressz, ellés, csoportváltás), így nagy valószínűséggel alábecsüljük e folyamat szerepét az ellés utáni hipokalcémia kialakulásában.

Az ilyen kutatások nagy jelentőségűek annak megértésében, hogy milyen takarmányozási vagy gyógyszeres módszerekkel lehet befolyásolni a folyamatokat, hogy javítsuk a tranzíciós tejelő tehenek anyagcsere és gyulladásos állapotát.



A kalciumpótlás módja

Kutatók vizsgálták **az orális és intravénás kalciumpótlás hatását** LPS (gyulladásos faktor) adagolását követően tejelő tehenekben (Al-Qaisi és mtsai., 2017; Horst és mtsai., 2018b). Mind az orális, mind az intravénás kalciumadagolás eredményesen mérsékelte a gyulladásos faktorok által kiváltott hipokalcémia mértékét. Ez a megfigyelés további bizonyítékot nyújt arra, hogy az immunaktiváció során a szervezet jelentős mennyiségű kalciumot von el a keringésből, ami összefügghet a gyulladásos sejtek kalciumigényével és az immunválasz közvetlen szabályozásával (kalcium-gyulladás kapcsolati modell). **Bár mind az orális, mind az intravénás (i.v.) kalciumpótlás hatékonyan enyhítette a hipokalcémia mértékét, a termelési mutatókra gyakorolt hatásuk jelentősen különbözött.**

Az orálisan adott kalcium javította a tejtermelést és a szárazanyag-felvételt (DMI) azokhoz a tehenekhez képest, amelyek hipokalcémiássá váltak (Al-Qaisi és mtsai., 2017). **Ezzel szemben az intravénás infúzióval fenntartott normokalcémia erősebb gyulladásos választ váltott ki** (pl. magasabb végbélhőmérséklet), **továbbá rontotta a termelési teljesítményt** (Horst és mtsai., 2018b). Bár az ellentmondásos eredmények okai nem egyértelműek, valószínű, hogy ez a kísérletben használt orális készítmény – amely élő élesztőt és kalciumot is tartalmazott – összetett hatásával magyarázható. Korábbi tanulmányok kimutatták, hogy az élő élesztő immunmoduláló hatású, javítja a táplálékanyag-hasznosítást, a szárazanyag-felvételt, a fermentációs mintázatokat és a laktációs teljesítményt (Desnoyers és mtsai., 2009; Broadway és mtsai., 2015). Emiatt ebben a vizsgálatban nem különíthető el egyértelműen az élesztő és a kalcium hatása.



Egy másik lehetséges magyarázat a beadás módja. Nemrégiben kimutatták, hogy az **intravénás kalcium** a hormonális kalciumszabályozásra nézve kedvezőtlenebb, mint az orális alkalmazás, és **a kutatási eredmények szerint nem ajánlott a szubklinikai esetek kezelésére** (Wilms és mtsai., 2019).



Bár ezen vizsgálat (Horst és mtsai., 2018b) eredményei meglepőek voltak, összhangban állnak a szepszisre vonatkozó orvosi szakirodalommal. A szepszikus betegek rendszerint hipokalcémiások, és a korai megfigyelések szerint a kalcium adagolása a szepszikus páciensekben növelte a szervkárosodás és halálozás kockázatát (Malcolm és mtsai., 1989). Ma már az a feltételezés, hogy **a szepszis által kiváltott hipokalcémia védelmi mechanizmusként szolgál, és nem tekinthető kóros állapotnak**. A korai kutatók (Skarnes és Chedid, 1964) leírták, hogy **az alacsony vér-kalciumszint kulcsszerepet játszik az LPS (lipopoliszacharid) méregtelenítésében. Kalcium hiányában ugyanis az LPS-aggregáció gátlódik, ami lehetővé teszi, hogy az epe-útvonalon kiválasztódjon a szervezetből. Így az LPS kiürítése a szervezetből alacsony vér Ca-szint mellett mérsékelt gyulladással zajlik le.** Ezzel szemben **normokalcémiás** állapotban az LPS-monomerek nem esnek szét, így az LPS-t a szervezet gyulladásfokozó mechanizmusok révén ismeri fel, ami **hipergyulladásos** választ válthat ki.

Még mindig nem teljesen világos, miért csökken a kalciumszint immunaktiváció után, előnyös-e ennek megakadályozása, valamint hová kerül a kalcium a fertőzés idején. **Ezek a kérdések érzékenyen érintik az ellés körüli gyulladásos állapotban lévő tejelő teheneket, és fontos gyakorlati következményeik vannak a tartási és takarmányozási döntések szempontjából.**



A megelőzés a szárazonálláskor kezdődik

Összességében tehát a hipokalcémiának, a ketózisnak és az emelkedett NEFA-nak két formája létezik:

1. az egyik takarmányozási eredetű, amely a takarmányadag összeállításával kezelhető, a másik pedig
2. a tehénben zajló gyulladós folyamatok által elindított tünet.



Azok a tehenek, amelyek végül az ellést követően anyagcsere-betegségben szenvednek, valószínűleg az ellést megelőzően vagy az ellés környékén (fel nem ismert) gyulladáson mentek keresztül. A Dr. Prokop által a Hírlevélben megjelent cikk szerint környezeti stressz hatására, a tehén emésztőrendszerének vérellátása károsodik, ami a bélhám integritásának elvesztéséhez vezet. Ez lehetővé teszi a kórokozók bejutását a bélhámon keresztül a véráramba, ami a „lyukas bél” szindróma néven ismert állapotot eredményezi. Az „áteresztő bélrendszer” gyulladós

válaszreakcióban nyilvánul meg, a behatoló kórokozó szervezetek elleni védekezés részeként. Az immunrendszer hosszú távú aktiválása 12 óránként 1 kg glükózzal egyenértékű energiát használ fel. Ez az „elvonás” óriási mértékű, és a magzati növekedéshez vagy a tejtermeléshez szükséges glükózt rabolja el.

Hozzá kell tenni, hogy a kalciumhiány bár lehet következménye egy gyulladási folyamatnak, de ha már kialakult, akkor mindenképpen tovább súlyosbítja a helyzetet, ezért megelőzendő.

Ezért a takarmányozási, környezeti és tartási stressz minimalizálását alapvető technológiai feladatként kell kezelni a gyulladási folyamatok és az SCHC megelőzése szempontjából (jó telepi technológia – best management practice).

Összességében, a gyakorlat nyelvére lefordítva a fenti információkat az a feladatunk, hogy a korai szárazonálló és az előkészítő teheneink esetében

1. a takarmányadagban minden megfelelően legyen beépítve és azt rendszeresen ellenőrizzük is (Ca, P, K, Na, -DCAD, metabolizálható fehérje, emészthetőkeményítő-lépcső), valamint hogy
2. a gyulladós folyamatok, a fertőzések és a stressz lehetőségét a minimálisra csökkentjük az ellés előtt valamint az ellés alatt a tartástechnológiával és a jó menedzsmenttel.

