

ÁLLATORVOSTUDOMÁNYI EGYETEM  
SZÜLÉSZETI TANSZÉK ÉS HASZONÁLLATGYÓGYÁSZATI KLINIKA



Egy akut fázisú fehérje vizsgálata ellés után  
tejelő tehenekben

Készítette: Szücs Friderika Vanda

Témavezető: Dr. Szelényi Zoltán Viktor egyetemi adjunktus

ÁTE, Szülészeti Tanszék és Haszonállat-gyógyászati  
Klinika

Budapest, 2023

## Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke.....	3
2. Bevezetés.....	4
3. Célkitűzések.....	5
4. Irodalmi áttekintés.....	6
4.1. Az akut fázisú fehérjék.....	6
4.1.1. Az ún. akut fázis válasz (Acute Phase Response).....	6
4.1.2. Az akut fázisú fehérjék képződése.....	7
4.1.3. Az akut fázisú fehérjék termelődésének állatfajok közötti különbségei.....	8
4.1.4. A szarvasmarhákban jelentős akut fázisú fehérjék a keringésben.....	8
4.2. A haptoglobin.....	9
4.2.1. A haptoglobin szerkezete.....	9
4.2.2. A haptoglobin mérésének első leírása a klinikai tanulmányokban.....	9
4.2.3. Ismereteink a haptoglobin koncentráció emelkedéséről a különböző megbetegedések esetén.....	10
4.2.3.1. Tőgygyulladások.....	10
4.2.3.2. Ellés körüli szaporodásbiológiai rendellenességek.....	11
4.2.3.3. Lábvégbetegségek és sántaság.....	12
4.2.3.4. Metabolikus és gasztrointesztinális megbetegedések.....	12
4.2.3.5. Légzőszervi betegség.....	13
4.3. Az ellés körüli időszak gyulladással modellezhető szarvasmarha esetén.....	13
4.4. Egyéb akut fázisú fehérjék klinikai jelentősége.....	16
4.4.1. Szérum amiloid A.....	16
4.4.2. Cöruloplazmin.....	16
4.4.3. $\alpha$ 1-savanyú glükoprotein.....	17
4.4.4. Albumin.....	17
5. Anyag és módszer.....	18
5.1. A kísérleti állatokat tartó gazdaságok.....	18

5.2. Mintavételek és adatgyűjtés.....	18
5.4. Az adatok elemzése .....	19
6. Eredmények .....	20
6.1. A kísérletben részt vevő állatok leíró statisztikái.....	20
6.2. A mért haptoglobinkoncentrációk eloszlása a kísérleti állatoknál .....	22
6.3. A haptoglobinkoncentrációk és összefüggésük a klinikai megbetegedésekkel .....	23
7. Megbeszélés.....	26
7.1. A haptoglobinkoncentrációk értékelése a klinikus állatorvos szempontjából .....	26
7.2. Az egyes betegségek és az ellés körüli időszakban mért haptoglobinkoncentrációk összefüggése .....	27
8. Összefoglaló .....	29
9. Summary.....	30
10. Köszönetnyilvánítás .....	31
11. Szerzői jogi nyilatkozat .....	32

## 1. Rövidítések jegyzéke

ACTH	Adrenocorticotrop hormon
AGP	$\alpha_1$ -savanyú glükoprotein
APP	Acute phase protein
APR	Acute phase response
BAL	Bronchoalveolaris lavage
BHB	Beta-hidroxi-butirát
BRDC	Szarvasmarha légzőszervi betegség komplex
C3	Komplement faktor-3
CGRP	Kalcitonin-gén rokon peptid
Cp	Cöruoplazmin
CRP	C-reaktív protein
DAMP	Danger associated molecular patterns
HbBC	Hemoglobin-kötő kapacitás
HDL	High density lipoprotein
Hp	Haptoglobin
HSP	Hősokk fehérje
IL-1, IL-6	Interleukin-1, interleukin-6
LBP	Lipopoliszacharid-kötő fehérje
Lf	Laktoferrin
LPS	Lipopoliszacharid
MAP	Major acute phase protein
M-SAA3	Mammary-associated serum amyloid A3
NEB	Negatív energia egyensúly
NEFA	Nem észterifikált zsírsavak
PAMP	Pathogen associated molecular patterns
ROS	Reaktív oxigéngyök
SAA	Szérum amiloid A
SARA	Szubakut bendőacidózis
TNF- $\alpha$	Tumor nekrosis faktor-alfa

## 2. Bevezetés

Az ellés utáni ún. tranzíciós időszak a beinduló intenzív tejtermelés, az ellés és a csökkenő szárazanyagfelvétel miatt a tehenek életének legmegterhelőbb időszaka. Számos betegség, például méhgyulladás, tőgygyulladás, oltógyomor-helyzetváltozás, ketózis, a laktáció ezen szakaszában a leggyakoribb. Ezen betegségek megjelenése termelés-csökkenéssel vagy termelésekieséssel jár, így a kialakulásuk előrejelzése és megelőzése állatjóléti okok mellett gazdasági érdek is.

Az akut fázisú fehérjék termelődése minden állatfaj esetében jellemző, koncentrációjuk gyulladáshoz vezető folyamatok során a fehérje típusától függően emelkedik vagy csökken. Szarvasmarha esetén a tranzíciós időszakban gyulladás kialakulhat az ellés okozta szövetsérülés, magzatburok-visszatartás, méhet vagy tőgyet érintő fertőzés, gasztrointesztinális barrier gyengülése, májlipidózis stb. miatt. A szarvasmarha egyik legfontosabb akut fázisú fehérjéje a haptoglobin, melynek vérszintje a gyulladáshoz vezető folyamatok során számos kutatás szerint jelentősen megemelkedik. Ezáltal gyulladáshoz vezető folyamatok klinikai markereként használható lehet, és mérésével lehetővé válhat klinikai megbetegedések kialakulásának előrejelzése.

Vizsgálatunkban öt hazai gazdaságból származó Holstein-fríz tehenekből vettünk vért az ellés utáni 1-11. napon. Célunk a szérumban haptoglobin koncentráció meghatározása volt, melyet laboratóriumban biokémiai automatával spektrofotometriás módszerrel végeztünk. A mintázott tehenekről számos egyéb adatot gyűjtöttünk, köztük az ellés lefolyásáról, az esetleges klinikai megbetegedésekről, a tejtermelési adatokról, a szaporodásbiológiai teljesítményről és a hasznos élettartamról. A haptoglobinkoncentráció és a klinikai adatok összehasonlításával vizsgáltuk a haptoglobin meghatározásnak a betegségek és a teljesítmény előrejelzésében való lehetőségét az egyedek szintjén. Kíváncsiak voltunk arra is, hogy az akut fázisú fehérjék mérését mennyire lehet szűrővizsgálatokkal összekapcsolni.

### 3. Célkitűzések

A nagyüzemi tejelő szarvasmarhatenyésztés hatékonyságának további növelése érdekében végzett vizsgálatok közt nagy hangsúlyt kap a betegségek megelőzése, ennek részeként a közelmúltban egyre több, a haptoglobin mérésének jelentőségét vizsgáló szakirodalom jelent meg.

Klinikai vizsgálatunk célja az ellés utáni első napokban a szérum haptoglobin koncentrációjának mérése és az ebben az időszakban előforduló klinikai megbetegedések közötti összefüggés vizsgálata volt. Spektrofotometriás méréssel a haptoglobin meghatározását tűztük ki célul méréseinkben az ellés utáni napokon szűrővizsgálati jelleggel, és kíváncsiak voltunk arra, hogy az ellés után előforduló megbetegedések előrejelzésére mennyire alkalmas a szérum haptoglobin koncentrációjának meghatározása az ellés utáni napokon. Eredményeinket nem csak az egyedi megbetegedések kimutatására, hanem egy állományszintű előrejelzőrendszer felállítására is tervezzük alkalmazni.

## **4. Irodalmi áttekintés**

### **4.1. Az akut fázisú fehérjék**

Az akut fázisú fehérjék olyan speciális fehérjék, amelyek koncentrációja az ún. akut fázis reakció (APR) során gyorsan emelkedik vagy csökken a vérben és más testfolyadékokban. Ezek a fehérjék fontos szerepet játszanak a gyulladási válasz és az immunrendszer működésének szabályozásában, valamint fontos diagnosztikai markerek.

#### **4.1.1. Az ún. akut fázis válasz (Acute Phase Response)**

A szervezet, az őt érintő lokális vagy szisztémás káros behatás következtében, akut fázis válasszal (acute phase response=APR) reagál, mely egy összetett, szisztémás, nem specifikus reakció. Ezt okozhatja fertőzés, trauma, stressz, daganat vagy autoimmun betegség.

Valamennyi állatfajban a folyamat helyi válasszal kezdődik, a szervezetbe jutó kórokozók bizonyos részeinek molekuláris mintázata (pl. LPS, tejkolsav, dsRNS), az ún. patogén specifikus mintázatok (patogen associated molecular patterns=PAMP), és/vagy sérült sejtekből és szövetekből származó egyéb veszélyt jelző mintázatok (danger associated molecular patterns=DAMP) felismerésén keresztül [1]. Ezeket a mintázatokat a veleszületett immunrendszer sejtjei ismerik fel, például a makrofágok és a monociták. A folyamat következtében gyulladási mediátorokat, köztük citokineket termelnek, melyek közül legjelentősebb az IL-1, IL-6 és a TNF- $\alpha$  [2]. A citokinhatásra klinikai változások jelennek meg, mint a láz, a fogyás, és hosszú távon az izomsorvadás. A citokinek testszerte a különböző sejtek befolyásolása által a szisztémás reakció fő stimulátorai. Hatással vannak a központi és az autonóm idegrendszerre, valamint serkentik a mellékvese működését, az ACTH és a glükokortikoidok termelését fokozva [3]. A citokinek továbbá aktiválják a komplement rendszert és a véralvadási kaskádát is. A folyamat során a vérben csökken a kalcium, cink, vas,  $\alpha$ -tokoferol mennyisége, valamint változik számos plazmafehérje koncentrációja, melyeket akut fázisú fehérjéknek neveznek (acute phase protein=APP) [4, 5].

#### 4.1.2. Az akut fázisú fehérjék képződése

A koncentrációváltozás jellege alapján az APP-k két csoportra oszthatók. A negatív akut fázis fehérjék mennyisége gyulladás során csökken a vérben (pl. albumin), a pozitív akut fázis fehérjéké emelkedik.

Az utóbbi csoporthoz tartozik többek között a szérum amiloid A (SAA), C-reaktív protein (CRP), haptoglobin (Hp), lipopoliszacharid-kötő fehérje (LBP), cöruoplazmin (Cp), laktoferrin (Lf), fibrinogén, kalcitonin-gén rokon peptid (CGRP), ferritin, különböző antiproteázok [6, 7]. Pozitív akut fázisú fehérjék csoportjába az a plazmafehérje sorolható, amelynek koncentrációja legalább 25%-kal megemelkedik a gyulladásos folyamat válaszreakciójaként [8].

Az akut fázisú fehérjéket legnagyobb arányban a hepatocyták termelik a gyulladásos mediátorok és az általuk kiváltott, a májbéli sejtek (hepatociták, stellát sejtek, Kupffer sejtek, endotél sejtek) közötti kommunikáció eredményeképpen. A folyamat hatására az APP gén kifejeződése, és ezáltal az adott fehérje szintézisének mennyisége növekedik, majd a képződött fehérjék a véráramba kerülnek [9].

Számos akut fázisú fehérje nem csak a májban, hanem extrahepatikusan, egyéb szövetek és szervek által is termelődhet [5]. A vérplazmán kívül kimutatható a zsírszövetben, a méhlepényben, tüdőben, artériákban, herében, petefészekben és tehének tejmirigyében [7]. Az akut fázisú fehérjék a termelődésüket indukáló citokinek alapján két típusba sorolhatók. Az 1-es típusú APP-k elsősorban IL-1-típusú citokinek, IL-1 és TNF hatására termelődnek, ide tartozik  $\alpha_1$ -savanyú glükoprotein (AGP), szérum-amiloid A, C-reaktív protein, komplement faktor-3.

A 2-es típusú APP-k képződését az IL-6 indukálja, közéjük sorolandó a fibrinogén, haptoglobin, és az antiproteázok (pl.  $\alpha_1$ -antikimotripszin,  $\alpha_1$ -antitripszin,  $\alpha_2$ -makroglobulin). Az 1-es típusú APP-k génexpresszióját tovább serkentik az IL-6-típusú citokinek, ezzel szemben a 2-es típusú APP-k termelődését nem befolyásolják az IL-1-típusú citokinek, de amennyiben mégis, akkor gátló hatást fejtenek ki [10].

Fajtól függően előfordulnak eltérések az említett csoportosításban. A szarvasmarha haptoglobin képzése IL-6 és TNF által serkentett, de IL-1-nek nincs benne szerepe [11].



#### **4.1.3. Az akut fázisú fehérjék termelődésének állatfajok közötti különbségei**

A pozitív akut fázisú fehérjék tovább csoportosíthatók az alapján, hogy koncentrációjuk milyen mértékben növekszik meg az akut fázisú reakció során. Általában 50% körüli növekedést mutat a cöruloplazmin és a komplement faktor-3 (C3), kettő-négyszeres koncentrációváltozás látható a haptoglobin, a fibrinogén és a lipopoliszacharid-kötő fehérje esetében, valamint nagymértékű, 5-1000-szeres hirtelen koncentráció emelkedés jellemző a C-reaktív protein és a szérum-amiloid-A tekintetében, így általában ezutóbbiak a fő akut fázis fehérjék [8]. Azonban jelentős különbségek mutatkoznak különböző állatfajok vonatkozásában. Szarvasmarha (és egyéb kérődzők) esetén a fő APP elsősorban a haptoglobin, valamint a SAA, míg egyéb állatfajok, például sertés (Hp, SAA, major acute phase protein=MAP), ló (SAA), kutya (CRP, SAA), macska ( $\alpha$ 1-glükoprotein, SAA) tekintetében más akut fázisú fehérjék mutatják a legjelentősebb koncentrációváltozást az akut fázisú reakció során [12].

#### **4.1.4. A szarvasmarhákban jelentős akut fázisú fehérjék a keringésben**

A szarvasmarha klinikailag legjelentősebb akut fázisú fehérjéjének, a haptoglobinnak keringésben betöltött fő szerepe a szabad hemoglobin megkötése, ezáltal a vasvesztés megakadályozása. A haptoglobin a bakteriális fertőzéseknek való ellenállásban is jelentős lehet, mivel a haptoglobin-hemoglobin komplex létrejötte által csökken a baktériumok számára elérhető szabad vas koncentráció a vérben, így szaporodásuk gátolt [4]. A hemoglobin megkötése által a haptoglobin véd az oxidatív stressz ellen is, hiszen a szabad hemoglobin peroxidáz aktivitásának hatására reaktív intermedierek keletkeznek [13]. A haptoglobin hemoglobinnal való kötődése miatt a vérben mérhető értéke hemolízis során megbízhatatlan [14].

A szérum amiloid A a nagy sűrűségű lipoproteinekhez (HDL) kapcsolódó apolipoprotein, szerepe van a koleszterol szállításában a szöveti sejtektől a májsejtekhez, az opszonizációban, az oxidatív stressz csökkentésében és a trombocita aggregáció gátlásában [6]. Szarvasmarhában jellemző egy extrahepatikus SAA képződése a tőgyben, ez a M-SAA3 (mammary-associated serum amyloid A3), mely tőgygyulladás esetén termelődik, valamint kimutatható egészséges egyed kolosztrumában is [15, 16].

A lipopoliszacharid-kötő fehérje fő szerepe a bakteriális fertőzés során a LPS kötése és átadása különböző immunsejtek számára. A gyulladást a koncentrációjától függően befolyásolja. Alacsony koncentráció esetén serkenti a gyulladást, ezzel szemben magas koncentrációban gyulladásgátló hatása van.

A fibrinogén a fibrin prekuzora és a véralvadásban van szerepe, az  $\alpha$ 1-savanyú glükoprotein a vérplazmában működhet számos vegyület szállítófehérjeként, csökkenti az immunválaszt a neutrofil granulociták aktivitásának, a citokinek és a szabad oxigényökök felszabadulásának befolyásolása által [1].

Az albumin valamennyi állatfajban, így szarvasmarhában is a fő negatív akut fázisú fehérje. Képződése az akut fázis reakció során a pozitív akut fázisú fehérjék termelésének aminosavigénye miatt jelentősen csökken. Az albumin a vérplazma legfontosabb ozmotikus fehérjéje, valamint a szervezet fő aminosav forrása szükség esetén [17].

## **4.2. A haptoglobin**

### **4.2.1. A haptoglobin szerkezete**

A szarvasmarha eredetű haptoglobin két 20 (16-23) kDa molekulatömegű  $\alpha$ -láncból és két 35 (35-40) kDa molekulatömegű  $\beta$ -láncból áll, melyeket diszulfid hidak kötik össze  $\beta$ - $\alpha$ - $\alpha$ - $\beta$  tetramer láncot alkotva. Az  $\alpha$ -lánc tartalmaz egy komplement kontroll fehérje domént, a  $\beta$ -lánc pedig egy szerin proteáz domént. A haptoglobin a véráramban 2-20 egységből álló polimert képezve van jelen, így a tisztított fehérje 1000-2000 kDa tömegű [18]. Szarvasmarha esetén a Hp komplex albuminnal kötődve fordul elő [19].

### **4.2.2. A haptoglobin mérésének első leírása a klinikai tanulmányokban**

A szarvasmarha haptoglobint elsőként 1964-ben írták le, valamint megfigyelték, hogy egészséges borjak vére nagyon alacsony koncentrációban tartalmaz haptoglobint, azonban terpentin injekció által keltett gyulladás hatására ez a szint jelentősen megemelkedett [20]. A haptoglobin mérésének és vizsgálatának legfontosabb alkalmazhatósága tehát a klinikai diagnózis felállításában rejlik, betegségek biomarkereként való felhasználhatóságát évtizedek óta kutatják és több vizsgálat során megerősítették. Az is bizonyított, hogy a haptoglobin mérés hasznos lehet a prognózis felállításában: beteg állatok 0.1 és 1.0 g/l Hb-kötő kapacitásnak (HbBC) megfelelő Hp értékkel kétes, 1.0 g/l HbBC felett rossz prognózisúnak bizonyultak [4].

### **4.2.3. Ismereteink a haptoglobín koncentráció emelkedéséről a különböző megbetegedések esetén**

Az egészséges állatokban a szérumban a haptoglobín szintje nagyon alacsony, gyakran a kimutatási határérték alatti. Egy vizsgálat 0,00 mg/dl és 1,03 mg/dl koncentráció között tekintette a szarvasmarhát egészségesnek [21], ám jelentős egészségügyi és termelésbeli csökkenést egyes szerzők csak 55 mg/dl határérték felett tapasztaltak [22]. A szervezet gyulladásos állapotai esetén azonban a haptoglobín koncentrációja jelentősen növekedhet, akár százszorosára is, ez jellemzően fertőző, azon belül pedig bakteriális eredetű fertőzéseknel a legnagyobb mértékű. Egyes szerzők szerint a haptoglobín koncentráció 0,4 g/l koncentráció felett jelentős fertőzöttségre, 0,2 g/l felett korai, vagy kisebb mértékű fertőzöttségre utal [23]. A haptoglobín specificitása ugyanakkor kérdéses, hiszen számos okból emelkedhet a koncentrációja a perifériás vérben, ami megnehezítheti a pontos diagnózist. Klinikai alkalmazhatóságát az jelenti, hogy szenzitív a gyulladásos folyamatokra és biomarkerként alkalmazható azok súlyosságának jelzésére.

#### **4.2.3.1. Tőgygyulladások**

A tőgygyulladás a nagyüzemi szarvasmarha tartás mindennapos, nagy gazdasági károkat okozó problémája. Kóroktól függetlenül tőgygyulladás során haptoglobín nem csak a máj által, hanem a tőgy parenchimájában, a tejvezeték körülvevő hámsejteken, valamint a tőgybimbóban is termelődik. Ezt igazolja, hogy a tej haptoglobín koncentráció emelkedés több órával a szérumban a koncentráció növekedés előtt kimutatható [24]. Több vizsgálat is igazolta, hogy a tejben vizsgált APP-k, köztük a haptoglobín megbízható biomarker tőgygyulladás esetén [25].

Egy kísérletben a szérumban a haptoglobinszint növekedésének mértéke összefüggést mutatott a bakteriális fertőzöttség mértékével Gram-pozitív anaerob baktériumok esetében. Ezzel szemben tehenek Gram-negatív baktériummal (*Escherichia coli*) történő kísérleti fertőzésének vizsgálata során a fertőzöttség súlyossága és tünetek mértéke nem mutatott korrelációt a haptoglobín koncentrációval. A jelenség oka lehet, hogy a gennykeltő baktériumok krónikus gyulladást okozva folyamatos haptoglobín termelést indukálnak, míg a coliformok heveny fertőzése csak időszakos haptoglobín emelkedést vált ki [4].

A haptoglobín koncentráció emelkedése függ a tőgygyulladást okozó baktériumfajoktól is. Tejből vett mintában legnagyobb emelkedés *Escherichia coli*, *Streptococcus uberis* és *Streptococcus agalactiae* fertőzés esetén figyelhető meg, viszont alacsonyabb szintű

haptoglobin emelkedés látható a koaguláz-negatív Staphylococcusok esetében, melyek enyhébb tőgygyulladást okoznak [26].

Klinikai tőgygyulladás esetén a mérhető szérumból haptoglobinszint jelentősen magasabb, mint egészséges állatok vérében, de a betegség súlyosságának megállapítására a haptoglobin koncentráció nem bizonyul megbízhatónak [15]. Szubklinikai tőgygyulladás esetén a haptoglobin tejből történő vizsgálata megbízhatóbb eredményt ad a szérumból történő mérésnél [27].

#### **4.2.3.2. Ellés körüli szaporodásbiológiai rendellenességek**

Az ellés után jelentkező negatív energia egyensúly (negative energy balance=NEB) következtében számos betegség jelenhet meg, csökkenő termelési mutatók és szaporodásbiológiai teljesítmény romlása figyelhető meg [28]. Ezek megelőzésében hasznos lehet a szérumból haptoglobinszint ismerete, mivel emelkedett koncentrációját (>10 mg/dl) összefüggésbe hozták az ellési segítségnyújtással, magzatburok-visszatartással, valamint méhgyulladással [29, 30]. Egyes elméletek szerint a NEB okozza a haptoglobin-koncentráció emelkedését, más feltevések szerint az emelkedést a komplikált ellés során bekövetkező hüvelyi és méhbeli sérülések eredményezik [29].

Magzatburok-visszatartás során gyakori a méhbeli bakteriális kontamináció, amely növeli a gyulladást és ezáltal megnövekedett vérbeli haptoglobin koncentrációhoz vezethet, valamint növeli a méhgyulladás kialakulásának valószínűségét. Az akut puerperális metritisz és az emelkedett szérumból haptoglobin koncentráció közötti összefüggést több kutatás is leírta, melyek közül egy alkalommal a haptoglobinnak a méhgyulladás előrejelzésében való alkalmazhatóságát vizsgálták, és különböző határértékek szenzitivitását és specificitását hasonlították össze. A vizsgálat során az 1 g/l koncentrációban megszabott határérték bizonyult optimálisnak szenzitivitás és specificitás szempontjából, de kiemelték, hogy a vizsgálat célja nagyban befolyásolhatja a megfelelő határérték kiválasztását. Például, ha a frissen ellett tehenek szűrése a méhgyulladás szempontjából kockázatos állatok megfigyelése céljából készülne, akkor célszerű alacsonyabb, 0,4 g/l koncentrációnál megszabni a határértéket. Míg, ha a cél a szűrt tehenek antibiotikus kezelése, akkor ajánlott magasabb specificitású, 1,4 g/l haptoglobin koncentrációjú határértéket használni, ezzel is törekedve a lehető legalacsonyabb antibiotikum felhasználásra [29, 31].

Megfigyelték továbbá, hogy egészséges elsőborjas teheneknél gyakoribb a haptoglobin koncentráció emelkedés, mint idősebb egyedekben, melyet az első ellés által okozott intenzívebb szövetsérülés és általa kiváltott gyulladással válaszreakció okozhat [32]. Mivel

az elsőborjas tehenekben egészséges állatok esetén is gyakran előfordulhat haptoglobín koncentráció emelkedés, így méhgyulladás előrejelzésénél érdemes lehet elsőborjas tehenek esetében magasabb határértéket szabni (2,5 g/l), mint többet ellett állatok esetében (1,4 g/l) [33].

Egy 2020-ban publikált vizsgálat alapján a laktáció elején mérhető emelkedett vérbeli haptoglobín koncentráció szignifikáns összefüggést mutat a következő vemhesség során bekövetkező vetéléssel. Emellett ugyanezen publikáció alapján emelkedett szérumban haptoglobín szintű tehenek esetén csökken a sikeres első mesterséges termékenyítés esélye [34].

#### **4.2.3.3. Lábvégbetegségek és sántaság**

A sántaság változatos oktanú klinikai tünet, kialakulásában szerepet játszik a tartásmód, a menedzsmet, a takarmányozás, az egészségi állapot, valamint kialakulhat sérülés, tályog, idegentestek és emésztőszervi betegségek esetén is. Ezen elváltozások a szövetek sérülése és homeosztázis felborulása miatt az akut fázis reakció kialakulásához, és ezáltal az akut fázisú fehérjék perifériás keringésben való megjelenéséhez vezet [35].

A termelés fokozódásának mértéke több tényezőtől is függ, köztük a betegség konkrét típusától és súlyosságának fokától. Egy vizsgálatban a sántaság mértéke és ezzel összefüggésben a betegség súlyossága arányos volt a szérumban haptoglobín koncentrációjával [36]. Egy friss vizsgálat alapján lábvégbetegségek közül a heveny csülökírha gyulladás és a talpfekély váltja ki a legnagyobb mértékű haptoglobín-koncentráció emelkedést (ebben a vizsgálatban ~1,5 mg/ml), hiszen ezek mélyre ható szöveti elváltozást okoznak. Ezzel szemben fehér-vonal betegség és sarokerózió esetén szakirodalmi adatok alapján nem tapasztalható szignifikáns különbség a szérumban haptoglobín koncentrációjában beteg és az egészséges állatok között [37].

#### **4.2.3.4. Metabolikus és gasztrointesztinális megbetegedések**

Az ellés után fellépő negatív energia egyensúly következtében nem-észterifikált zsírsavak (NEFA) szabadulnak fel a véráramba, egy részüket a májsejtek veszik fel. A növekedett NEFA felhalmozódás a májsejtek stimulálása és az oxidatív folyamatainak serkentése által gyulladást és oxigényökök felszabadulását indukálja [38]. A folyamat előrehaladtával hiperketonémia, majd ketózis, oxidatív stressz és zsírmáj-szindróma alakulhat ki. Ezutóbbi tehát a májbéli lipid felhalmozódás következtében kialakuló oxidatív stressz és gyulladás miatt haptoglobín koncentráció emelkedéshez vezethet [39]. Ketózis

tekintetében már több kutatás is vizsgálta a ketonanyagok (pl. BHB) és a haptoglobin koncentráció emelkedés közti összefüggést, egy ilyen vizsgálat során egészséges állatokhoz képest 4-6-szoros haptoglobin koncentrációt mértek ketózisos egyedekben. E publikáció szerzői a ketózis során meggyengülő bélbarriert és az ott felszívódó bakteriális LPS-t sejtik a gyulladási folyamat a háttérben [40].

Szubakut bendőacidózis (subacute ruminal acidosis=SARA) során az alacsony bendő pH hatására sérül a bendőfal, lehetővé téve a baktériumok és toxinjaik betörését a véráramba. Ezáltal gyulladást indukálnak és megnő egyéb APP-k mellett a vér haptoglobin koncentrációja [41].

Oltógyomor bal és jobboldali helyzetváltozása és csavarodása során is emelkedett haptoglobin szint mutatható ki. Ez azonban szorosabb összefüggést mutat a kórkép miatt megemelkedett májbéli lipidkoncentrációval, mint magával az oltógyomor helyzetváltozással, így inkább hepatikus lipidózis kórjelzésében játszhat szerepet [42].

Az akut gyulladás jeleként átfürödéses recés gyomor és hashártyagyulladás esetén is emelkedett haptoglobin koncentráció figyelhető meg, emellett ez krónikus esetben is fennmarad a folyamatos stimulus hatására [43].

#### **4.2.3.5. Légzőszervi betegség**

A szarvasmarha légzőszervi betegsége (bovine respiratory disease, BRDC) borjak egyik leggyakoribb multifaktoriális kórképe. Több kutatás is bizonyítja, hogy a szérumban haptoglobin koncentráció mérése megbízható paraméter lehet ezen betegség jelenlétének és súlyosságának megállapításában, ezáltal segíthet a terápia szükségességének eldöntésében is, valamint az antibiotikumok felhasználásának csökkentésére is mód nyílik [30, 44].

Akut fázisú fehérjék extrahepatikusan termelődhetnek a tüdőben is, és kimutatták, hogy beteg állatok bronchoalveoláris lavage-ából (BAL) magasabb koncentrációban mutatható ki haptoglobin, mint a klinikailag egészséges állatokéból [45, 46]. Ezzel együtt összefüggést találtak a betegség súlyossága és a BAL haptoglobin koncentráció között. Ezek a megfigyelések felvetik a lehetőséget a haptoglobin markerként való alkalmazásának légzőszervi betegségek esetén.

### **4.3. Az ellés körüli időszak gyulladási modellje szarvasmarha esetén**

Ellés körüli időszaknak a szakirodalomban borjú születését megelőző és követő három hetet tekintik. Ez az időszak a legtöbb emlős szervezetének, így a szarvasmarhának is megterhelő. A nagylétszámú tehénállományokban ilyenkor a leggyakoribb az állományból történő

kiesés, melynek legfontosabb okai a tőgygyulladás, magzatburok visszatartás, méhgyulladás, klinikai ketózis, oltógyomor helyzetváltozás [47].

A tehenek ellés utáni anyagcsere egyensúly- valamint az immunrendszer egyensúlyi működésének zavara tehát elősegíthetik különböző fertőző és anyagcsere betegségek kialakulását a tranzíciós időszakban. A beinduló tejtermeléshez és az ellés során fellépő endotoxin terheléshez való fiziológiás alkalmazkodás és a már patológiás reakció közötti különbséget sokszor nehéz felfedezni, hiszen szinte minden állat átesik egy szervezet szintű gyulladással állapotban ebben az időszakban [38].

A szisztémás gyulladás kialakulásában számos folyamat közrejátszik. Fertőző eredetű betegségek esetén immunsejtek által termelt gyulladáskeltő citokinek és eikozanoidok fontos mediátorok, melyek receptorai szervezet szerte előfordulnak, így szinte mindenhol képesek gyulladást kiváltó hatást eredményezni [38]. Az ellést követő legfontosabb fertőző betegségek a méh- és a tőgygyulladás. Szöveti sérülés minden ellés során előfordul, így az endometrium gyulladása gyakori az involúció során. Súlyosabb, szisztémás tüneteket is okozó méhgyulladás következik be, ha a baktériumok túlszaporodnak és a véráramba törnek, erre hajlamosíthat például a magzatburok-visszatartás [48]. Tőgygyulladást okozhatnak fertőző és környezeti baktériumok, manifesztációjukat tekintve pedig elkülöníthető szubklinikai és klinikai tőgygyulladás. Nagyobb az esélye a klinikai tőgygyulladás kialakulásának az ellés körüli időszakban, mint a laktáció későbbi szakaszaiban [49]. Ha a tőgygyulladást Gram-negatív baktériumok okozzák, a véráramba kerülő LPS serkenti a citokinek termelődését, melyek hatására leukociták (főként neutrofil granulociták) áramlanak a területre. Granulumaikból felszabaduló hatóanyagok nem csak a baktériumokat pusztítják el, hanem károsítják a vér-tej gátat, további gyulladást eredményezve [50].

Fertőző ágensek mellett az ellés körüli időszak metabolikus folyamatai is indukálják és súlyosbítják a szervezet szintű gyulladást. A beinduló tejtermelés magas kalcium- és energiaigényét nem fedezi a takarmányfelvétel, ezért hipokalcémia és negatív energia egyensúly (NEB) alakul ki. Ennek fedezésére lipolízis indul meg és nem-észterifikált zsírsavak (NEFA) szabadulnak fel a vérbe. A magas NEFA koncentráció csökkenti az egyed szárazanyag-felvételét, tovább súlyosbítva ezzel a NEB-t [51]. A NEFA jelentős faktor a szisztémás gyulladás kialakításában, valamint növeli a gyulladással betegségeket, mint a méh- és tőgygyulladás, kialakulásának esélyét [52]. A NEFA a májba kerül, és felhalmozódva a máj zsíros elfajulását okozza, ezzel csökkent májfunkciót okoz [53]. A beinduló tejtermelés glükózigényét a szervezet glükoneogenezissel igyekszik fedezni, ennek során a citrát-körből elvonja az oxálecetsavat. A NEFA-ból keletkező acetyl-CoA oxálecetsav hiányában nem tud

bekapcsolódni a citrát-körbe, helyette ketogenezis indul meg. A ketonanyagok vérben, vizeletben és tejben történő felhalmozódását ketózisnak nevezik, amely számos klinikai tünetet okozhat és hajlamosíthat egyéb megbetegedésekre [54].

Az általánosan elfogadott nézet szerint tehát a hipokalcémia, a nagymértékű zsírsav felszabadulás és a kialakuló hiperketonémia következtében alakulnak ki az ellés körüli megbetegedések és az immunszuppresszió. Bár a tüneteket mutató állatokban az előbbi paraméterek általában emelkedettek, egy új megközelítés szerint itt mégsem ok-okozati összefüggés van. Az új nézet alapján az emelkedett NEFA, a kiperketonémia, valamint hipokalcémia nem a kiváltó oka a betegségeknek, hiszen ezen jelenségek egészséges állatok magasszintű termeléshez való alkalmazkodása során is létrejöhetnek. A szarvasmarha teljesítményét sokkal inkább a gyulladással való válasz nagysága és időtartama határozza meg. Ellés után a szarvasmarha keringésébe számos módon bejuthatnak a gyulladást indukáló endotoxinok, például méhgyulladás, tőgygyulladás, gyengült bél barrier esetén. A gyulladásnak jelentős a glükózigénye, ráadásul az aktív immunrendszer általános következménye a csökkent takarmányfelvétel, így a magas tejtermelés igényein felül emiatt nagyobb mértékű NEFA felszabadítására van szükség és még több ketonanyag keletkezik. Az új nézet szerint a laktáció elején bekövetkező termelési és egészségi problémák kialakulásának oka tehát nem a metabolitok mennyiségének és eloszlásának változása, hanem az aktív immunválasz, és a kialakuló gyulladás következményeként mérhető az immunrendszert támogató metabolikus változás. Ez az elmélet még nem teljesen bizonyított, de a jövőben további kutatások várhatóak ezzel kapcsolatban [55].

Az emelkedett NEFA koncentráció az inzulin jelátvitel zavarát okozva inzulinrezisztenciát is kialakíthat, valamint fokozza a reaktív oxigénradikálok (ROS) felszabadulását [52, 56]. Oxidatív stressz alakul ki, ha a ROS mennyisége meghaladja a szervezet antioxidáns képességét, ennek oka lehet a ROS képződés fokozódása, az antioxidáns képesség csökkenése, esetleg egyszerre mindkettő. A ROS rendkívül reaktív, így számos ponton károsíthatja a sejtek alkotóelemeit, mint a DNS-t, fehérjéket, lipideket és egyéb molekulákat. A sejtek működésének megzavarása által gyulladással kapcsolatos reakciók és metabolikus betegségek kialakulásában jelentős faktor lehet, de egyes szakirodalmak alapján sokszor nem egyértelmű, hogy a betegségek oka, vagy okozata a fokozott ROS képződés [52, 57].

Szisztémás gyulladás kialakításában szerepe lehet a hőstressznek is, mely akkor jelentkezik, ha az állat olyan mértékű hőterhelésnek van kitéve, melyet szervezete nem tud kompenzálni. Hogy a hőre érzékeny fehérjéit megvédje, a szervezet hősokk fehérjék (HSP) termelésébe kezd, amelyek feladata a normál fehérjeszintézis biztosítása, de emellett gyulladáskeltő



citokinek termelését is serkentik [58]. Hőstressz során a hőleadás növelése érdekében a szervezet a véreloszlást a szervektől a perifériára irányítja, ezzel bélbeli hipoxiát okozva. Emiatt sérülhet a bélnyálkahártya integritása és nőhet az átteresztőképessége, szivárgó bél szindrómát kialakítva. A meggyengült barrieren át baktériumok lipopoliszacharidjai a véráramba juthatnak, ezáltal szisztémás gyulladásos reakciót indukálhatnak, és szerepük lehet egyéb betegségek kialakulásában [59].

#### **4.4. Egyéb akut fázis fehérjék klinikai jelentősége**

##### **4.4.1. Szérum amiloid A**

A szérum amiloid A elsősorban a májban termelődik, koncentrációja egészséges állatban kevesebb, mint 24 µg/ml. A gyulladásos reakció után gyorsan, 2-5 óra után kezd el emelkedni a koncentrációja, maximumát 24 óra után éri el. Emiatt használhatónak bizonyult akut és krónikus gyulladások elkülönítésében [60]. A szérum amiloid A egyik izotípusa extrahepatikusan termelődik a tőgyben (M-SAA3). Ez a fehérje tőgygyulladás során jelenik meg a tejben, így tejmintából masztitisz vizsgálatára alkalmazható. A jelenleg elterjedt szomatikus sejtszám mérésnél vizsgálatok alapján magasabb a specificitása, hiszen értékét a tőgygyulladásokon kívül semmi nem befolyásolja. Ezen publikációk alapján megfelelő biomarkernek bizonyult szubklinikai tőgygyulladás jelzésében, és alkalmazását a magas szenzitivitású szomatikus sejtszám mérésel kombinálva javasolják [61, 62]. A tejben megtalálható amiloid A izotípus mérése jelenleg csak laboratóriumban, ELISA módszerrel végezhető. A fehérje mérésének klinikai alkalmazásának terjedését elősegítené egy, az állat mellett alkalmazható mérési módszer kifejlesztése [62].

##### **4.4.2. Cöruoplazmin**

A cöruoplazmin egy ferroxidáz enzim, mely a haptoglobinin és a szérum amiloid A-n kívül megfelelő vérparaméter lehet endometritisz diagnózisában, valamint koncentrációjának emelkedését retikuloperitonitisz során is kimutatták. Emellett szubklinikai tőgygyulladás esetén a tejből történő mérése során is emelkedést tapasztaltak [63, 64]. Klinikai alkalmazása azonban ezidáig nem terjedt el, hiszen csak manuális kimutatási módszerek voltak ismertek, amelyek nem elég gyorsak és egyszerűek ahhoz, hogy állomány szintű diagnosztikában használhatóak legyenek. Néhány éve azonban publikálásra került egy automatizált vizsgálati módszer szarvasmarha plazma cöruoplazmin koncentráció mérésére, amely az ígéretes

eredmények miatt a cöruoplazmin mérésének szélesebb körű elterjedését eredményezheti [65].

#### **4.4.3. $\alpha$ 1-savanyú glükoprotein**

Az  $\alpha$ 1-savanyú glükoprotein egy gyulladáscsökkentő, valamint hatóanyag-kötő hatással bíró akut fázisú fehérje. Koncentrációja a gyulladással járó reakció során lassan és közepes mértékben emelkedik meg, így inkább krónikus gyulladások diagnosztikájában lehet jelentősége, ilyen például a májtályog-szindróma, a leukózis és a traumás szívburokgyulladás [66]. Egyéb vizsgálatok során borjak légzőszervi betegség komplexé (BRDC) esetén vérbeli koncentrációja szignifikáns ( $p \leq 0,05$ ) emelkedést mutatott [67]. Az  $\alpha$ 1-savanyú glükoprotein nem csak a májban, hanem helyileg, az endometrium epitél sejtjeiben is termelődik. Egy vizsgálat igazolta, hogy ez ellés után méh- és hüvelynyákból mért emelkedett koncentrációja növeli a későbbi klinikai méhgyulladás esélyét, így e betegség előrejelzésére használható biomarkernek bizonyult [68].

#### **4.4.4. Albumin**

Az albumin a legfontosabb negatív akut fázis fehérje. Vérbeli koncentrációjának csökkenésének oka lehet akut fázis reakció vagy májelégtelenség miatti csökkent termelés, valamint vese- és bélbetegségek által okozott fokozott veszteség, vagy csökkent felszívódás [12].

## **5. Anyag és módszer**

### **5.1. A kísérleti állatokat tartó gazdaságok**

Vizsgálatunkban öt hazai Holstein-fríz tejelő szarvasmarha tartó gazdaságból gyűjtöttünk vérmintákat. A szarvasmarhatartó telepek az ország különböző részén helyezkednek el. Az „A” gazdaság a vizsgált telepek közül a legkisebb létszámú, Budapest vonzáskörzetében található és a vizsgálat idején a tejelő tehén létszám 300 körül volt. A „B” gazdaság a dél-dunántúli régióban található, közel 3000 egyedtel számláló tehén létszámmal. A „C” gazdaság a közép-magyarországi régióban helyezkedik el, az ott tartott tehenek száma 800 körüli. Az „Ny” és a „T” gazdaság az észak-alföldi régióban található, előbbi telep tehenállománya 1600 feletti, utóbbi 1000 körüli tehenet számlál.

### **5.2. Mintavételek és adatgyűjtés**

Az „A” gazdaságból 12, a „B” gazdaságból 52, a „C” gazdaságból 33, az „Ny” gazdaságból 70, a „T” gazdaságból 51 állatból gyűjtöttünk vérmintát. A mintavételre a laktáció 5-11. napja között került sor. A tehenekből a farokvénából (v. coccygealis) vettünk vért, alvadás aktivátorral (szilikáttal) bevont granulátumot tartalmazó csövekbe (Monovette, Sarstedt, Németország). Számos adatot gyűjtöttünk a vizsgált tehenekről, melyeket az adott gazdaság számítógépes rendszeréből (Riska, Systo Kft, Budapest) kértünk le. Feljegyzésre került ellésük sorszáma, termelésben töltött napjaik száma, előző laktációs tejtermelésük. Ezen kívül kigyűjtésre kerültek az ellések körülményei, mint az esetleges halvaszületés, nehézellés, ikerellés, illetve az újszülött borjak neme. Feljegyeztük a tehenek ellés utáni megbetegedéseit is, a következő kórképek tekintetében; magzatburok-visszatartás, méhgyulladás, sántaság, elfekvés, metabolikus eredetű megbetegedések, tőgygyulladás, oltógyomor-helyzetváltozás, valamint azt, hogy történt-e kiesés az ellés után 60 napon belül.

### **5.3. Mintakezelés és mérés**

A mintákat vérvétel után azonnal hűtőtáskában a Szülészeti Tanszék és Haszonállatgyógyászati Klinika üllői laboratóriumába szállítottuk. A minták minden esetben 3 órán belül a laborba jutottak és alvadás után centrifugáltuk őket 10 percig 2000/perc fordulaton. A szérumokat Eppendorf csövekbe mértük, majd minden mintagyűjtési alkalommal elvégeztük a méréseket. Olympus AU480 biokémiai analizátorral (Beckman Coulter, Brea, California) lettek a laborértékek, köztük a haptoglobulin mérve. A mérések közötti kalibrációkat folyamatosan végeztük a gyár által biztosított intervallumokban.

A haptoglobín mérése gyári reagensekkel történt (kódszám: OSR6165). A haptoglobín gyári reagensének kalibrációját a gyártó 90 naponta javasolja végezni. A méréshez nem hemolizált, nem lipémiás szérummintákat kell használni. A mérés során humán antigént használ a rendszer, a reagensben található ellenanyagokkal immunkomplexek képződnek. Az immunkomplexek turbidimetriás mérése adja a végső haptoglobinkoncentráció alapját. Ez a mérési módszer a nemzetközi szakirodalomban elfogadott.

#### **5.4. Az adatok elemzése**

Adatainkat a Microsoft Excel program (Microsoft, Redmond, USA) segítségével rendszereztük és az elemzések egy részét a szoftver Analysis Toolpak bővítményével elemeztük. A leíró statisztikai adattáblák készítése során Khí négyzet próbát, a tejtermelési adatok összehasonlítására ANOVA tesztet alkalmaztunk, a "post hoc" elemzésekett a Tukey teszttel végeztük.

A mért haptoglobinkoncentrációk elemzésekor a normalitásvizsgálatot a Shapiro-Wilk teszttel végeztük. A gazdaságonkénti összehasonlítást a koncentrációk tekintetében ismét ANOVA teszttel, valamint post hoc Tukey teszttel végeztük. Vizsgáltuk Pearson féle korrelációs analízissel az összefüggést a klinikai betegségek előfordulása és a haptoglobinkoncentrációk között. Az elemzést elvégeztük az összes mintára vonatkozóan, valamint csak azokra a mintákra vonatkozóan, amelyek a szakirodalomban talált határ felett (0,6 g/l) voltak mérhetőek. Eredményeinket táblázatokban szemléltettük.

A különböző statisztikai tesztek eredményeinek értékelésekor az eredményt 0,05 alatti p érték esetén tekintettük szignifikánsnak.

## 6. Eredmények

### 6.1. A kísérletben részt vevő állatok leíró statisztikái

Összesen 218 állatot mintáztunk meg és gyűjtöttük ki adatait a számítógépes nyilvántartásból öt hazai tejtermelő gazdaságban vizsgálatunkban. A továbbiakban a gazdaságok jelölését nem sorszámozással, hanem a földrajzi helyszín kezdőbetűjével végzem.

Gazdaság	Farm "A"	Farm "B"	Farm "C"	Farm "Ny"	Farm "T"
Mintázott állatok száma (n) (%)	12 (5,5%)	52 (23,8%)	33 (15,2%)	70 (32,1%)	51 (23,4%)

1. táblázat: a résztvevő kísérleti állatok száma az egyes gazdaságokban

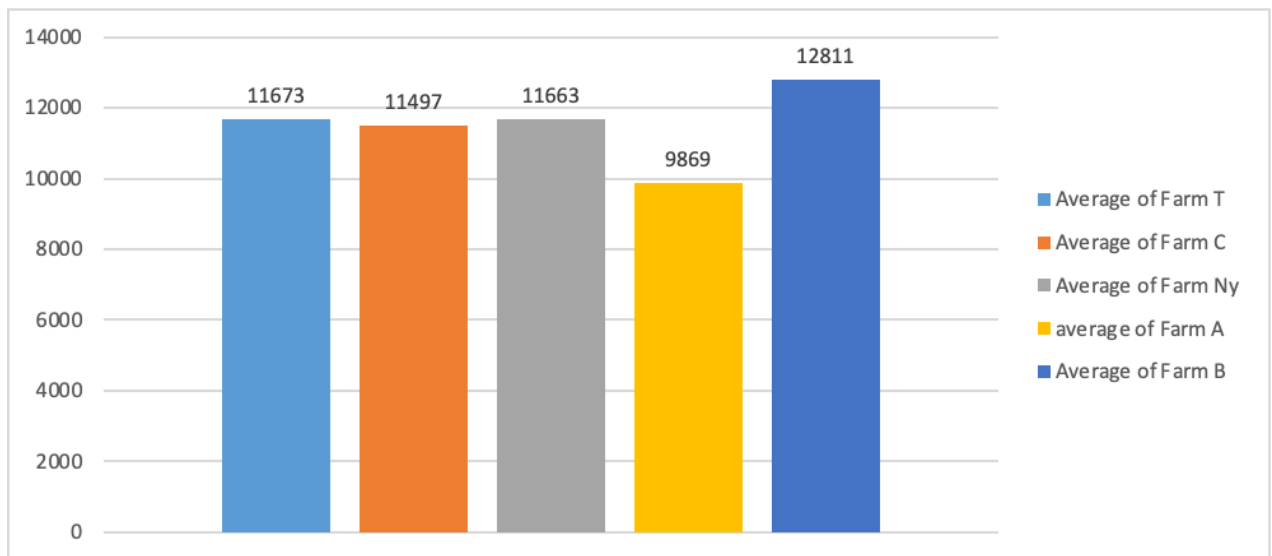
A mintavételekre a laktáció 0. és 11. napja között került sor (0. nap 17/218, 7,8 %; 1. nap 51/218, 23,4%; 2. nap 34/218, 15,6%; 3. nap 38/218, 17,4%; 4. nap 28/218, 12,8%; 5. nap 32/218, 14,7%; 6. nap 12/218, 5,5 %; 7.-11. nap 6/218, 2,8%. Az állatok a kísérletben az 1.-7. laktációjukat teljesítették, 69 állat első laktációját (31,7%), 73 állat második laktációját (33,5%), 38 állat harmadik laktációját (17,4%), míg 38 állat (17,4%) 4.-7. laktációjába lépett a mintavételkor. A 2. táblázat a laktációs napok és a laktáció sorszámának eloszlásáról tájékoztat.

DIM	0.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.-11.
Arány	7,8%	23,4%	15,6%	17,4%	12,8%	14,7%	5,5%	2,8%
Laktáció	1.	2.	3.	4.-7.				
Arány	31,7%	33,5%	17,4%	17,4%				

2. táblázat: a kísérleti állatok tejelő napjainak száma (Days in milk-DIM) valamint laktációsorszámának eloszlása

A nem első laktációjukat kezdő állatok esetében az előző laktáció tejtermelése átlagosan 11852 (+2292) kg volt (n=147, min: 5962, max:18268) kg volt. Az ANOVA teszttel vizsgálva a nem első laktációs állatok előző zárt laktációinak termeléseit a gazdaságok átlagai (T:11673±2384, B:12811±2651, C:11496±2530, Ny:11662±1710, A:9868±1753) szignifikáns különbséget mutattak (p=0,03). A post-hoc Tukey tesztben pedig a legnagyobb

és legkisebb átlagokat mutató gazdaságok tejtermelése között szignifikáns különbséget tudunk kimutatni. A továbbiakban - mivel a vizsgálat elsődleges iránya a mért laboratóriumi paraméterekre vonatkozott - adataink között megtartottuk az "A"-val jelölt, a vizsgálatban alacsony elemszámmal részt vevő gazdaság egyedeit is. Adatainkat az előző laktációk tejtermeléséről az 1. ábrán szemléltetjük.



1. ábra: A nem első laktációs állatok előző laktációjának tejtermelése gazdaságonkénti bontásban. "A" és "B" gazdaság termelése között a különbség statisztikailag szignifikáns ( $p=0,016$ ).

Az ellések lefolyását tekintve a rendelkezésünkre álló nyilvántartások alapján a kísérleti állatok között nehézellést (1-nél több segédkezőt az ellésnél) nem regisztráltak, összesen 6 halvaszületés volt (6/218, 2,8%), míg ikerellést 9 esetben (9/218, 4,1%) jegyeztek fel. Az ikerellésekből származó 18 utód közül 1 volt halvaszületett. A 209 egyes születésből 121 üszőborjú (121/209, 57,9%) és 85 bikaborjú (85/209, 40,7%) született. 3 egyes születésű borjú esetében (1,4%) a halvaszületés miatt nem került feljegyzésre a születendő utód neme (2 különböző gazdaság).

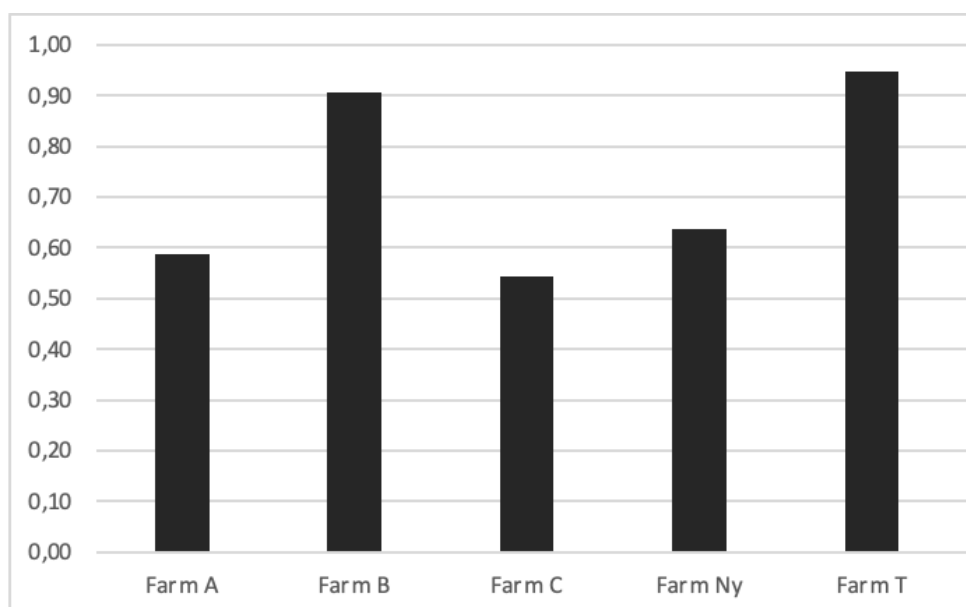
Az ikerellések tekintetében az előfordulás mintázott állatok közül a "B" jelű telepen 7,6% (4/52), a "C" telepen 6,1% (2/33), a "Ny" telepen 4,3% (3/70) volt, míg a másik két gazdaságban a vizsgált állatok között nem fordult elő ikerellés. Az első három telepen az Khí négyzet teszttel összehasonlítva az arányokat statisztikai különbség nem volt kimutatható ( $p>0,05$ ).

Hasonlóan vizsgálva adatainkat a halvaszületések tekintetében a hat halvaszületett egyed 4 gazdaságban volt fellelhető. Gyakoriság szerinti sorrendben "A" gazdaság 16,6% (2/12), "T" gazdaság 3,9% (2/51), "B" gazdaság 1,9 % (1/52), "Ny" gazdaság 1,4 % (1/70). Az "A" gazdaság gyakorisága szignifikánsan különbözött a "B" és a "Ny" gazdaság gyakoriságától, azonban az elemszám meglehetősen alacsony volt a többi gazdasághoz képest. Mindezek miatt a haptoglobinkoncentrációk tekintetében nem elemeztük a halvaszületett állatok haptoglobinkoncentrációit gazdaságonkénti bontásban (ld. következő pont).

## 6.2. A mért haptoglobinkoncentrációk eloszlása a kísérleti állatoknál

Az egyes gazdaságok tekintetében az összes mért mintában a haptoglobinkoncentrációk átlagait a 2. ábra szemlélteti. A normalitásvizsgálat során a haptoglobinkoncentrációk mind a Shapiro-Wilk tesztben, mind a Kolmogorov-Smirnov tesztben nem mutattak normál eloszlást ( $p < 0,00001$ ).

Az egyes gazdaságokban mért haptoglobinkoncentrációk átlagai 0,54 és 0,95 mg/dl között alakultak. A gazdaságokon belül mért átlagokat gazdaságonként ANOVA teszttel összehasonlítva nem adódott szignifikáns különbség, azaz a gazdaságokban mért koncentrációk csoportátlagai nem különböztek. Ez megerősítést nyert a post hoc páronkénti összehasonlításban is (Tukey HSD teszt,  $p > 0,05$ ).



2. ábra: A haptoglobinkoncentrációértékek átlagai az egyes gazdaságokban

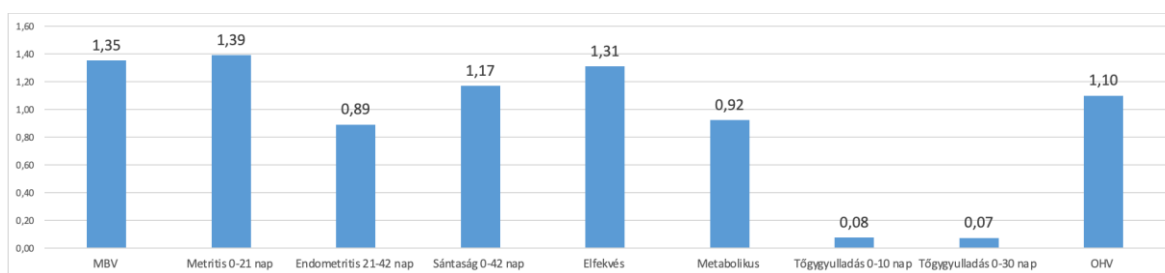
Az egyes gazdaságokban mért haptoglobinkoncentrációk átlagát az egyes mérési napokon a 3. táblázat szemlélteti. A táblázat adatai szerint a laktáció első 4 napjában a koncentrációátlagok maximuma 0,66 mg/dl volt, míg a laktáció 5. és 6. napján 1 mg/dl feletti koncentrációkat lehetett mérni. A laktációs napok haptoglobinkoncentrációi az ANOVA tesztben statisztikailag szignifikáns különbséget mutattak ( $p < 0,05$ ), a Tukey post hoc analízis különbséget mutatott az 5. és a 6. napon mért koncentrációk között az első három naphoz képest.

	DIM 0	DIM 1	DIM 2	DIM 3	DIM 4	DIM 5	DIM 6	DIM 7-11	Total
<b>n</b>	17	51	34	38	28	32	12	6	
<b>Total (g/l)</b>	<b>0,04</b>	<b>0,50</b>	<b>0,66</b>	<b>0,62</b>	<b>0,66</b>	<b>1,63</b>	<b>1,55</b>	<b>0,05</b>	<b>0,16</b>

3. táblázat: Az egyes laktációs napokon mért haptoglobinkoncentrációk átlagai az egyes gazdaságokban.

### 6.3. A haptoglobinkoncentrációk és összefüggésük a klinikai megbetegedésekkel

Az egyes betegségek prevalenciái az összes mintázott tehén vonatkozásában: MBV 6,9% (15/218), puerperalis metritisz 9,6% (21/218), klinikai endometritisz 3,2% (7/218), sántaság 11,2% (26/218), ellés utáni megfekvés 1,4% (3/218), anyagforgalmi megbetegedés 17,4% (38/218), tőgygyulladás az első 10 napban 5,9% (13/218), tőgygyulladás a laktáció első 30 napjában 5,5% (12/218), bal oldali OHV 2,3% (5/218). A 3. ábra az egyes klinikai megbetegedésekhez tartozó haptoglobin szérum koncentrációk átlagát szemlélteti a laktáció első 7 napján. A 0,6 mg/dl-es határérték a tőgygyulladások kivételével minden betegség esetén megfelelő határértéknek bizonyult, míg az 1,0 mg/dl-es koncentráció választásakor a klinikai endometritisz és a metabolikus megbetegedések alatta maradtak a határnak.



3. ábra: Haptoglobin koncentrációátlagok az egyes klinikai megbetegedésekhez kapcsolódóan



#### **6.4. Az egyes klinikai megbetegedésekhez kialakulásához kapcsolódó haptoglobinkoncentrációk összehasonlítása**

Az egyes betegségek bekövetkeztét vizsgáltuk a haptoglobinkoncentrációk összefüggésében is. A 4. táblázat szemlélteti kapott eredményeinket. Meghatároztuk a betegségek esélyhányadosát is. Lineáris regressziót számoltunk a betegség bekövetkezése (0-1) és a haptoglobinkoncentrációk között, a számításokat elvégeztük az összes vizsgált állat tekintetében. Mivel sem statisztikailag szignifikáns összefüggést, sem 1,2 feletti esélyhányadosot nem kaptunk eredményként, ezért az irodalomban elfogadott 0,6 mg/dl-es határérték feletti haptoglobinkoncentrációt mutató állatoknál (azaz azokban, amelyekben az irodalmi adatok szerint az egyes szervi megbetegedések klinikai előfordulására lehet számítani) ismételten elvégeztük a lineáris regresszió számítását. Hasonlóan az első számításhoz, az esélyhányadosok itt is alacsonyak maradtak. Eredményeink interpretációjaként elmondható, hogy a haptoglobinkoncentrációk 1 egységgel történő növekedése 1,1-1,2-szeresére növeli a különböző betegségek előfordulásának valószínűségét. A 4. táblázat utolsó három eredménye azt jelzi, hogy 0,6 mg/dl feletti koncentrációhatárnál nem voltak olyan állatok, ahol a tüdőgyulladás vagy a bal oldali OHV klinikai esetei bekövetkeztek volna. Mivel a táblázat egyik számítása sem hozott szignifikáns eredményt, ezért ebben az adatsorban a betegségek előfordulása nem korrelált a 0-7. nap között mért haptoglobinkoncentrációkkal. Ezekből az adatokból következően a különböző metabolikus profiltesztekben mért haptoglobinszintek értékelésénél körültekintően kell eljárni akkor, amikor állomány szintű következtetéseket vonunk le.

	Összes minta			Haptoglobin >0,6 mg/dl		
	<i>Esély (OR)</i>	<i>p</i>	<i>95% konfidencia intervallum</i>	<i>Esély (OR)</i>	<i>p</i>	<i>95% konfidencia intervallum</i>
<b>MBV</b>	1.13	0.22	(0.92, 1.40)	1.07	0.71	(0.72, 1.60)
<b>Metritis</b>	1.15	0.11	(0.96, 1.38)	1.03	0.83	(0.73, 1.46)
<b>Endometritis</b>	1.03	0.85	(0.71, 1.49)	1.19	0.62	(0.58, 2.46)
<b>Sántaság</b>	1.10	0.26	(0.92, 1.32)	0.92	0.67	(0.65, 1.30)
<b>Elfekvés</b>	1.12	0.61	(0.71, 1.75)	0.88	0.77	(0.36, 2.11)
<b>Metabolikus bet.</b>	1.05	0.56	(0.88, 1.24)	1.20	0.28	(0.85, 1.68)
<b>Mastitis 0-10 nap</b>	0.15	0.46	(0.001, 21.44)	1	1	(0, 0)
<b>Mastitis 0-30 nap</b>	0.02	0.35	(0.000006, 74.9)	1	1	(0, 0)
<b>OHV</b>	1.08	0.68	(0.73, 1.58)	1	1	(0, 0)

4. táblázat: az egyes klinikai megbetegedések és a szérumban mért haptoglobinkoncentrációk összefüggésének lineáris regresszióval számolt eredményei

## 7. Megbeszélés

### 7.1. A haptoglobinkoncentrációk értékelése a klinikus állatorvos szempontjából

Az akut fázisú fehérjék mérése a napi gyakorlatban jól tájékoztat a szervezetben a nem specifikus gyulladások folyamatairól, valamint egyes klinikai megbetegedésekben a gyógyulási folyamat monitorozására is jól használható mérésük. Esetünkben egy szűrőprogramba illesztett haptoglobinn mérés volt a vizsgálatunk célja.

A tejtermelő tehenek ellés körüli időszakban végbemenő anyagcsere-változásainak közös eredője a metabolikus változások miatti immunszuppresszió. A folyamat következménye lehet többféle klinikai betegség előfordulása. Mivel a haszonállattartásban elsősorban a prevención van a hangsúly, ezen betegségek rendszeres szűrése és kezelése a napi munkafolyamatok részét képezi a különböző állattartó telepeken. Mivel a diagnosztika elsődleges részét képezi a fizikális vizsgálat - sok esetben a képalkotó vizsgálatok használata nem megoldott - a különböző laboratóriumi paraméterek meghatározása sokat segít a diagnózis felállításában.

A haptoglobin meghatározására jelenleg istállóteszt (point-of-care mérés) nem áll rendelkezésre. A mérés "gold standardjának" az ELISA vizsgálat tekinthető [29]. A mérés egyrészt laboratóriumi körülményeket igényel, másrészt kisszámú minta vizsgálata nehézkes, ezért a napi rutinba nehezen illeszthető be, ezért a gyakorlat számára nehezen elérhető. Ugyanakkor jelenleg már nagy számban végzünk egyéb paraméterek tekintetében szűrővizsgálatokat. A haptoglobinn mérés ebbe a sorba kiválóan illeszkedik, előrejelzés-szerűen a laktáció korai napjain több dolgozatban is meghatározzák koncentrációját és szűrőprogramokat javasolnak [34, 40, 48].

Munkánkban a napi munkában használt vérbiokémiai automatával, humán reagenseket használva turbidimetriás módszerrel mértünk haptoglobint. A módszer nemrégiben került validálásra és jó korrelációt mutatott mind az ELISÁ-val történő, mind a radiális diffúzióval történő mérésekkel [69]. A közelmúlt dolgozataiban több esetben is ezzel a készülékkel határozták meg a szérum haptoglobinkoncentrációját, mára teljesen elfogadottnak tekinthető a használata. A spektrofotometriával történő mérésnek további előnye, hogy kisszámú minta is mérhető, egyelőre laboratóriumi körülmények között, ilyenformán - amennyiben élő kapcsolat van laboratóriummal - akár a napi gyakorlatba is illeszthető a használata. A különböző, nem napi, hanem heti rendszerességgel vett korai laktációs időszak szűrések pedig kiválóan megvalósíthatóak akár egy távoli laboratóriummal történő élő kapcsolattartáson alapulva.

Adatainkban a minták koncentrációinak eloszlását befolyásolta, hogy alapvetően egészséges teheneket válogattunk mintavételre az egyes gazdaságokban. Egészséges állatokban a szérumban kis mennyiségben, nyomokban találhatóak akut fázisú fehérjék, ezeket mérni is voltunk képesek. Ez a kis mennyiség nem tekinthető kórosnak, viszont a statisztikai elemzésünket befolyásolta, mintáink nem mutattak normál eloszlást a különböző statisztikai próbákban. Legnagyobb mennyiségben 10 mg/dl körüli értékeket tudtunk meghatározni egészséges állatokban. A különböző szűrővizsgálatokban a 0,6 mg/dl ill. 1 mg/dl feletti koncentrációk nagymértékben megemelték az egyes klinikai betegségek gyakoriságát. Adataink ezért rámutatnak arra, hogy az eddigi módszerekkel klinikailag egészséges állatok között fordulnak elő vélhetően betegségben érintett állatok -ha nem is mindegyikük-, ez pedig a rendszeres szűrővizsgálatok fontosságát hangsúlyozza.

## **7.2. Az egyes betegségek és az ellés körüli időszakban mért haptoglobinkoncentrációk összefüggése**

Vizsgálatunkban az elléshez kapcsolódó tényezők (nehézellés, ikerellés, halvaszületés) alacsony gyakorisággal fordultak elő, a jelenséghez kapcsolódó, néhány nappal később vett haptoglobín koncentrációk nem mutattak különbséget azok között az állatok között, amelyekben a jelenség nem fordult elő, összehasonlítva azokkal, ahol előfordult. Vélhetően a különböző szülészeti problémákhoz kapcsolódó rendellenességek (méhgyulladás, lágyszülőút sérülés stb.) az akut fázisú fehérjék koncentrációinak emelkedésével jár együtt. Annak megítélése, hogy a súlyos szöveti károsodással nem járó kórformák milyen eltéréseket okoznak, a jelenlegi mintaszámunk nem volt alkalmas, ezeket a vizsgálatokat nagyobb számú mintán meg kell ismételni, hogy pontos képet kapjunk.

A laktáció napja viszont statisztikai hatást mutatott a haptoglobinkoncentrációkra mintáinkban, a laktáció első három napján vett minták koncentrációi statisztikailag különböztek a laktáció 4. és 5. napján vett mintáktól (a laktáció 7. és 11. napja között vett mintákat a kis számuk miatt nem vontuk ebbe az elemzésbe). Ennek a jelenségnek magyarázatai lehetnek a különböző állomány szintű prevenciós programok alkalmazásával végzett munkák eredményei [29, 31, 33, 40], amelyek megerősítik a mi megfigyeléseinket a különböző klinikai megbetegedések tekintetében. Mivel az akut fázisú fehérjéket a máj termeli, így néhány napra szükség van egy bizonyos küszöbkoncentráció eléréséhez, hogy betegség diagnózisát tudjuk kimondani. Ez viszont azt jelenti - és jövőbeni munkánk célja is - hogy meg kell állapítani egy laktációs napot, ahol a legnagyobb eséllyel tudunk egy klinikai szűrővizsgálattal potenciálisan betegségben érintett állatokat megtalálni. Nem teljesen

egységes a szakirodalom abban, hogy ez a szűrés a laktáció első 10 napján mikor legyen. Adataink azt támasztják alá, hogy inkább az 5. és 10. nap között kell keresni a megfelelő időpontot, mivel az első három napon a koncentrációátlagok nem emelkedtek az 1 mg/dl-es koncentráció fölé, valamint a gazdaságok között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség.

A betegségek előfordulásával kapcsolatos megfigyelésünk kettős. Egyrészt azok az állatok, akik később a laktáció korai szakaszában klinikai betegségekben szenvedtek, már itt a korai mintavétel során emelkedett haptoglobinkoncentrációkat mutattak 0,89 és 1,35 mg/dl között. Viszont a haptoglobinkoncentrációk nem mutattak szignifikáns eredményt a korrelációanalízisben - az egyes betegségek megvalósulását illetően - és az esélyhányadosok is alatta maradtak a vártnak. Különösen igaz ez a tőgygyulladások tekintetében, ahol még a bekövetkezett koncentrációk sem jeleztek emelkedett haptoglobinkoncentrációt a laktáció első 6 napján. Ez meghatározza jövőbeli vizsgálataink irányát is, valószínűsíthetően az egyes betegségekkel kapcsolatosan külön-külön kell vizsgálnunk a haptoglobin szérumbeli koncentrációját.

Összefoglalva a szérumminták haptoglobinkoncentrációinak mérésekor elmondható volt, hogy a szakirodalomban megállapított határértékek alkalmazásával képesek voltunk az ellés körüli időszakban klinikai betegségeket előrejelezni. További vizsgálatok szükségesek az ellés körülményeinek kapcsolatának vizsgálatához, valamint a jövőben a klinikai betegségek önálló vizsgálatát tervezzük monitorozni mind a kialakulás, mind a gyógyulás mozzanatait akut fázisú fehérjék mérésével monitorozva.

## 8. Összefoglaló

Az akut fázisú fehérjék minden állatfajban a különböző gyulladós folyamatok nem specifikus klinikai markerei. Szarvasmarhában az egyedi vizsgálatokon túl az állomány szintű felmérésekben is egyre elterjedtebb a használatuk.

Vizsgálatunkban 5 hazai tehenészetben vettünk vérmintákat az ellés utáni 1-7. napon. Összesen 218 állat mintázására került sor. A gyűjtött vérmintákban elsődlegesen a szérumban a haptoglobinkoncentrációkat határoztuk meg Olympus AU 480 biokémiai automatával spektrofotometriával. A mért haptoglobinkoncentráció mellett adatokat gyűjtöttünk az ellés lefolyásával kapcsolatban, az ellés körüli klinikai megbetegedésekkel, a vizsgálatban szereplő állatok tejtermelésével és az állatok hasznos élettartamával kapcsolatban.

Vizsgálatunkban a laktáció 1. és 7. napja között történt mintavétel, kísérleti állataink zömében az 1.-3. laktációjukat teljesítették. Nehézellés, ikerellés vagy halvaszületés nem fordult elő olyan mértékben, amely zavarhatta volna eredményeink értékelését. Mért haptoglobinkoncentrációk nem mutattak normális eloszlást. A haptoglobinkoncentrációk átlagértékei nem különböztek az egyes gazdaságok esetében. A laktáció 5. és 6. napján mért haptoglobinkoncentrációk statisztikailag szignifikáns eltérést mutattak a laktáció megelőző napján mért koncentrációkhoz képest. Az egyes betegségek prevalenciái alacsonyak voltak vizsgálatunkban. A bekövetkező betegségek elléskori haptoglobinkoncentrációinak elemzésekor a betegségekkel terhelt állatok átlagkoncentrációi magasabbak voltak, míg a laktáció első 10 napjában előforduló tüdőgyulladás - csakúgy mint a 10.-30. nap között előforduló - az irodalomban meghatározott határértéknél (0,6 mg/dl) alacsonyabbnak bizonyult. 0,6 mg/dl határértéket alapul véve nem találtunk szignifikáns korrelációt a bekövetkező betegségek és a haptoglobinkoncentrációk között, a betegségek esélyhányadosa sem volt 1,15-nél nagyobb.

Mivel a laktáció első három napján a vizsgált állatok vérszéruma csak nyomokban tartalmazott mérhető haptoglobint, a későbbiekben a laktáció napját mindenképpen figyelembe kell venni a mintavételkor. Ez a tényező valószínűleg hatással volt eredményeinkre: bár a bekövetkezett betegségek tekintetében határérték feletti koncentrációkat mértünk, a korrelációanalízis nem mutatott összefüggést a betegség előfordulása és a haptoglobinkoncentráció között. Az állomány szintű szűrővizsgálatok jövőbeli iránya ezért elsősorban a szűrővizsgálatok idejének pontos meghatározása.

## 9. Summary

Acute phase proteins are non-specific clinical markers of various inflammatory processes in all animal species. In cattle, in addition to individual tests, their use is also becoming more widespread in herd level screening.

In our study we took blood samples in 5 Hungarian dairy farms on days 1 to 7 after calving. A total of 218 animals were sampled. The collected blood samples were analysed for serum haptoglobin concentrations by spectrophotometer using an Olympus AU 480 automated biochemical analyzer. In addition to the measured haptoglobin concentrations, we collected data about the course of parturition, clinical diseases around calving, milk production of the animals in the study and the lifespan production of the animals.

Animals were sampled between the first and the seventh day of lactation, respectively. Study animals were mostly in their first three lactations. Dystocia, twinning or stillbirth did not have outstanding incidence with a possible effect on our results. The measured haptoglobin concentrations did not show normal distribution. Haptoglobin concentration averages did not differ statistically between farms. The concentrations measured on the 5th and 6th days of lactation statistically differed from those that were measured in the first three days of lactation. The prevalence of the clinical diseases were low in our study. The clinical cases of the different diseases showed increased haptoglobin concentration, while mastitis occurrences both in the first ten days and between 20-30 days did not show this phenomenon. Choosing the 0,6 mg/dl clinical threshold for diseases there was no significant correlation between diseases a haptoglobin concentration whereas odds ratios did not exceed 1,15.

Because haptoglobin was measurable only in traces in the first three days of lactation, primary focus is on the sampling day for the future evaluations. This variable was probably effecting our results: however we measured considerable concentrations in the different clinical cases, correlation was not present between disease occurrence and haptoglobin concentrations. Herd level screening programs therefore must have a focus on the day of sampling.

## **10. Köszönetnyilvánítás**

Elsősorban szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Szelényi Zoltán Viktornak, hogy felügyelete alatt dolgozhattam, valamint, hogy szakértelmével, segítőkészségével és türelmével lehetővé tette számomra a dolgozat megírását.

Köszönöm Dr. Lénárt Leának a laboratóriumi mérésekben nyújtott segítségét, valamint szeretném megköszönni az Állatorvostudományi Egyetem Szülészeti Tanszék és Haszonállatgyógyászati Klinikának, hogy témámat befogadta.

Köszönettel tartozom mindenkinek, aki valamilyen formában segítette, lehetővé tette a mintagyűjtést és ezáltal hozzájárult a dolgozat elkészüléséhez.

Nem utolsó sorban köszönetem fejezem ki családomnak, amiért mindvégig támogattak, hálás vagyok azokért az áldozatokért, amelyeket a sikerem érdekében tettek. Szeretném megköszönni páromnak és barátaimnak a kitartó támogatásukat, hasznos tanácsaikat és biztatásukat.



## 11. Szerzői jogi nyilatkozat

**HuVetA**

### **ELHELYEZÉSI MEGÁLLAPODÁS ÉS SZERZŐI JOGI NYILATKOZAT\***

**Név:** Szücs Friderika Vanda

**Elérhetőség (e-mail cím):** szutsfrida@gmail.com

**A feltöltendő mű címe:** Egy akut fázisú fehérje vizsgálata ellés után tejelő tehenekben

**A mű megjelenési adatai:** TDK 2023.

**Az átadott fájlok száma:** 1 db fájl

---

Jelen megállapodás elfogadásával a szerző, illetve a szerzői jogok tulajdonosa nem kizárólagos jogot biztosít a HuVetA számára, hogy archiválja (a tartalom megváltoztatása nélkül, a megőrzés és a hozzáférhetőség biztosításának érdekében) és másolásvédett PDF formára konvertálja és szolgáltatassa a fenti dokumentumot (beleértve annak kivonatát is).

Beleegyeznek, hogy a HuVetA egynél több (csak a HuVetA adminisztrátorai számára hozzáférhető) másolatot tároljon az Ön által átadott dokumentumból kizárólag biztonsági, visszaállítási és megőrzési célból.

Kijelenti, hogy az átadott dokumentum az Ön műve, és/vagy jogosult biztosítani a megállapodásban foglalt rendelkezéseket arra vonatkozóan. Kijelenti továbbá, hogy a mű eredeti és legjobb tudomása szerint nem sérti vele senki más szerzői jogát. Amennyiben a mű tartalmaz olyan anyagot, melyre nézve nem Ön birtokolja a szerzői jogokat, fel kell tüntetnie, hogy korlátlan engedélyt kapott a szerzői jog tulajdonosától arra, hogy engedélyezhesse a jelen megállapodásban szereplő jogokat, és a harmadik személy által birtokolt anyagrészt mellett egyértelműen fel van tüntetve az eredeti szerző neve a művön belül.

A szerzői jogok tulajdonosa a hozzáférés körét az alábbiakban határozza meg **(egyetlen, a megfelelő négyzetben elhelyezett x jellel):**

- engedélyezi, hogy a HuVetA-ban -ban tárolt művek korlátlanul hozzáférhetővé váljanak a világhálón,
- az Állatorvostudományi Egyetem belső hálózatára (IP címeire) korlátozza a feltöltött dokumentum(ok) elérését,
- a Könyvtárban található, dedikált elérést biztosító számítógépre korlátozza a feltöltött dokumentum(ok) elérését,
- csak a dokumentum bibliográfiai adatainak és tartalmi kivonatának feltöltéséhez járul hozzá (korlátlan hozzáféréssel),

Kérjük, **nyilatkozzon a négyzetben elhelyezett jellel a helyben használatról is:**



Engedélyezem a dokumentum(ok) nyomtatott változatának helyben olvasását a könyvtárban.

Amennyiben a feltöltés alapját olyan mű képezi, melyet valamely cég vagy szervezet támogatott illetve szponzorált, kijelenti, hogy jogosult egyetérteni jelen megállapodással a műre vonatkozóan.

A HuVetA üzemeltetői a szerző, illetve a jogokat gyakorló személyek és szervezetek irányában nem vállalnak semmilyen felelősséget annak jogi orvoslására, ha valamely felhasználó a HuVetA-ban engedéllyel elhelyezett anyaggal törvénytörő módon visszaélne.

Budapest, 2023. év október hó 13. nap

aláírás  
szerző/a szerzői jog tulajdonosa

---

*A HuVetAMagyar Állatorvos-tudományi Archívum – Hungarian Veterinary Archive az Állatorvostudományi Egyetem Hutýra Ferenc Könyvtár, Levéltár és Múzeum által működtetett egyetemi és szakterületi online adattár, melynek célja, hogy a magyar állatorvos-tudomány és -történet dokumentumait, tudásvagyonát elektronikus formában összegyűjtse, rendszerezze, megőrizze, kereshetővé és hozzáférhetővé tegye, szolgálta, a hatályos jogi szabályozások figyelembe vételével.*

*A HuVetA a korszerű informatikai lehetőségek felhasználásával biztosítja a könnyű, (internetes keresőgépekkel is működő) kereshetőséget és lehetőség szerint a teljes szöveg azonnali elérését. Célja ezek révén*

- *a magyar állatorvos-tudomány hazai és nemzetközi ismertségének növelése;*
- *a magyar állatorvosok publikációira történő hivatkozások számának, és ezen keresztül a hazai állatorvosi folyóiratok impakt faktorának növelése;*
- *az Állatorvostudományi Egyetem és az együttműködő partnerek tudásvagyonának koncentrált megjelenítése révén az intézmények és a hazai állatorvos-tudomány tekintélyének és versenyképességének növelése;*
- *a szakmai kapcsolatok és együttműködés elősegítése,*
- *a nyílt hozzáférés támogatása.*

## 12. Irodalomjegyzék

1. Ceciliani F, Ceron JJ, Eckersall PD, Sauerwein H (2012) Acute phase proteins in ruminants. *Journal of Proteomics* 75:4207–4231. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2012.04.004>
2. Heinrich PC, Castell JV, Andus T (1990) Interleukin-6 and the acute phase response. *The Biochemical Journal* 265:621–636. <https://doi.org/10.1042/bj2650621>
3. Moshage H (1997) Cytokines and the hepatic acute phase response. *The Journal of Pathology* 181:257–266. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199703\)181:3<257::AID-PATH756>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199703)181:3<257::AID-PATH756>3.0.CO;2-U)
4. Hirvonen J (2000) Hirvonen's Thesis on Acute Phase Response in Dairy Cattle. University of Helsinki, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Clinical Veterinary Sciences
5. Raynes JG (1994) The acute phase response. *Biochemical Society Transactions* 22:69–74. <https://doi.org/10.1042/bst0220069>
6. Petersen H, Nielsen J, Heegaard PMH (2004) Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Veterinary Research* 35:163. <https://doi.org/10.1051/vetres:2004002>
7. Veas F (2011) Acute Phase Proteins as Early Non-Specific Biomarkers of Human and Veterinary Diseases. InTech
8. Kushner I (1982) THE PHENOMENON OF THE ACUTE PHASE RESPONSE. *Ann NY Acad Sci* 389:39–48. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1982.tb22124.x>
9. Ehrling C, Wolf SD, Bode JG (2021) Acute-phase protein synthesis: a key feature of innate immune functions of the liver. *Biological Chemistry* 402:1129–1145. <https://doi.org/10.1515/hsz-2021-0209>
10. Baumann H, Gaudie J (1994) The acute phase response. *Immunology Today* 15:74–80. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(94\)90137-6](https://doi.org/10.1016/0167-5699(94)90137-6)
11. Nakagawa-Tosa N, Morimatsu M, Kawasaki M, Nakatsuji H, Syuto B, Saito M (1995) Stimulation of Haptoglobin Synthesis by Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor, But Not by Interleukin-1, in Bovine Primary Cultured Hepatocytes. *J Vet Med Sci* 57:219–223. <https://doi.org/10.1292/jvms.57.219>
12. Cray C, Zaias J, Altman NH (2009) Acute Phase Response in Animals: A Review. *Comparative Medicine* 59:517–526
13. Alayash AI, Andersen CBF, Moestrup SK, Bülow L (2013) Haptoglobin: the hemoglobin detoxifier in plasma. *Trends in Biotechnology* 31:2–3. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2012.10.003>
14. Gruys E, Toussaint MJM, Niewold TA, Koopmans SJ (2005) Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci B* 6:1045–1056. <https://doi.org/10.1631/jzus.2005.B1045>
15. Eckersall PD, Young FJ, McComb C, Hogarth CJ, Safi S, Weber A, McDonald T, Nolan AM, Fitzpatrick JL (2001) Acute phase proteins in serum and milk from dairy cows with clinical mastitis. *Vet Rec* 148:35–41. <https://doi.org/10.1136/vr.148.2.35>
16. McDonald TL, Larson MA, Mack DR, Weber A (2001) Elevated extrahepatic expression and secretion of mammary-associated serum amyloid A 3 (M-SAA3) into colostrum. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 83:203–211. [https://doi.org/10.1016/S0165-2427\(01\)00380-4](https://doi.org/10.1016/S0165-2427(01)00380-4)
17. Tthov C, Nagy O, Kov G (2013) The Use of Acute Phase Proteins as Biomarkers of Diseases in Cattle and Swine. In: Janciauskiene S (ed) *Acute Phase Proteins*. InTech
18. Morimatsu M, Syuto B, Shimada N, Fujinaga T, Yamamoto S, Saito M, Naiki M (1991) Isolation and characterization of bovine haptoglobin from acute phase sera. *Journal of Biological Chemistry* 266:11833–11837. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)99032-0](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)99032-0)
19. Eckersall PD, Conner JG (1990) Plasma haptoglobin in cattle (*Bos taurus*) exists as polymers in association with albumin. *Comp Biochem Physiol B* 96:309–314. [https://doi.org/10.1016/0305-0491\(90\)90379-8](https://doi.org/10.1016/0305-0491(90)90379-8)
20. Bremner K (1964) STUDIES ON HAPTOGLOBIN AND HAEMOPEXIN IN THE PLASMA OF CATTLE. *Aust J Exp Biol Med* 42:643–656. <https://doi.org/10.1038/icb.1964.62>
21. Tsukano K, Suzuki K (2020) Serum iron concentration is a useful biomarker for assessing the level of inflammation that causes systemic symptoms in bovine acute mastitis similar to plasma haptoglobin. *J Vet Med Sci* 82:1440–1444. <https://doi.org/10.1292/jvms.20-0388>

22. Kerwin AL, Overton TR (2020) Association Between Haptoglobin and Cow and Herd Level Outcomes
23. Skinner JG, Brown RA, Roberts L (1991) Bovine haptoglobin response in clinically defined field conditions. *Vet Rec* 128:147–149. <https://doi.org/10.1136/vr.128.7.147>
24. Hiss S, Mielenz M, Bruckmaier RM, Sauerwein H (2004) Haptoglobin Concentrations in Blood and Milk After Endotoxin Challenge and Quantification of Mammary Hp mRNA Expression. *Journal of Dairy Science* 87:3778–3784. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(04\)73516-X](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(04)73516-X)
25. Thomas FC, Waterston M, Hastie P, Parkin T, Haining H, Eckersall PD (2015) The major acute phase proteins of bovine milk in a commercial dairy herd. *BMC Vet Res* 11:207. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0533-3>
26. Thomas FC, Geraghty T, Simões PBA, Mshelbwala FM, Haining H, Eckersall PD (2018) A pilot study of acute phase proteins as indicators of bovine mastitis caused by different pathogens. *Research in Veterinary Science* 119:176–181. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2018.06.015>
27. Safi S, Khoshvaghti A, Jafarzadeh SR, Bolourchi M, Nowrouzian I (2009) Acute phase proteins in the diagnosis of bovine subclinical mastitis. *Veterinary Clinical Pathology* 38:471–476. <https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2009.00156.x>
28. Bertoni G, Trevisi E, Han X, Bionaz M (2008) Effects of Inflammatory Conditions on Liver Activity in Puerperium Period and Consequences for Performance in Dairy Cows. *Journal of Dairy Science* 91:3300–3310. <https://doi.org/10.3168/jds.2008-0995>
29. Pohl A, Burfeind O, Heuwieser W (2015) The associations between postpartum serum haptoglobin concentration and metabolic status, calving difficulties, retained fetal membranes, and metritis. *Journal of Dairy Science* 98:4544–4551. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-9181>
30. Moisés SJ, Aly SS, Lehenbauer TW, Love WJ, Rossitto PV, Van Eenennaam AL, Trombetta SC, Bortoluzzi EM, Hulbert LE (2019) Association of plasma haptoglobin concentration and other biomarkers with bovine respiratory disease status in pre-weaned dairy calves. *J VET Diagn Invest* 31:40–46. <https://doi.org/10.1177/1040638718807242>
31. Huzzey JM, Duffield TF, LeBlanc SJ, Veira DM, Weary DM, von Keyserlingk MAG (2009) Short communication: Haptoglobin as an early indicator of metritis. *Journal of Dairy Science* 92:621–625. <https://doi.org/10.3168/jds.2008-1526>
32. Humblet M-F, Guyot H, Boudry B, Mbayahi F, Hanzen C, Rollin F, Godeau J-M (2006) Relationship between haptoglobin, serum amyloid A, and clinical status in a survey of dairy herds during a 6-month period. *Veterinary Clinical Pathology* 35:188–193. <https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2006.tb00112.x>
33. Burfeind O, Sannmann I, Voigtsberger R, Heuwieser W (2014) Receiver operating characteristic curve analysis to determine the diagnostic performance of serum haptoglobin concentration for the diagnosis of acute puerperal metritis in dairy cows. *Animal Reproduction Science* 149:145–151. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2014.07.020>
34. Macmillan K, Gobikrushanth M, Helguera IL, Behrouzi A, Colazo MG (2020) Relationships between early postpartum nutritional and metabolic profiles and subsequent reproductive performance of lactating dairy cows. *Theriogenology* 151:52–57. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.03.034>
35. Tóthová C, Nagy O, Seidel H, Paulíková I, Kováč G (2011) The influence of hoof diseases on the concentrations of some acute phase proteins and other variables of the protein profile in heifers. *Acta vet (Beogr)* 61:141–150. <https://doi.org/10.2298/AVB1103141T>
36. Tadich N, Tejada C, Bastias S, Rosenfeld C, Green LE (2013) Nociceptive threshold, blood constituents and physiological values in 213 cows with locomotion scores ranging from normal to severely lame. *The Veterinary Journal* 197:401–405. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.01.029>
37. Ilievska K, Atanasov B, Dovenski T, Smolac O, Stojanov B, Trojachanec P (2019) Acute Phase Proteins – As Indicators of Claw Diseases in Dairy Cattle. *Macedonian Veterinary Review* 42:95–100. <https://doi.org/10.2478/macvetrev-2019-0011>
38. Bradford BJ, Yuan K, Farney JK, Mamedova LK, Carpenter AJ (2015) Invited review: Inflammation during the transition to lactation: New adventures with an old flame. *Journal of Dairy Science* 98:6631–6650. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-9683>

39. Katoh N (2002) Relevance of apolipoproteins in the development of fatty liver and fatty liver-related peripartum diseases in dairy cows. *J Vet Med Sci* 64:293–307. <https://doi.org/10.1292/jvms.64.293>
40. Abuajamieh M, Kvidera SK, Fernandez MVS, Nayeri A, Upah NC, Nolan EA, Lei SM, DeFrain JM, Green HB, Schoenberg KM, Trout WE, Baumgard LH (2016) Inflammatory biomarkers are associated with ketosis in periparturient Holstein cows. *Res Vet Sci* 109:81–85. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2016.09.015>
41. Zhao C, Liu G, Li X, Guan Y, Wang Y, Yuan X, Sun G, Wang Z, Li X (2018) Inflammatory mechanism of Rumenitis in dairy cows with subacute ruminal acidosis. *BMC Vet Res* 14:135. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1463-7>
42. Guzelbektes H, Sen I, Ok M, Constable P d., Boydak M, Coskun A (2010) Serum Amyloid A and Haptoglobin Concentrations and Liver Fat Percentage in Lactating Dairy Cows with Abomasal Displacement. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24:213–219. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0444.x>
43. Kirbas A, Ozkanlar Y, Aktaş M, Ulaş N, Erol H (2015) Acute Phase Biomarkers for Inflammatory Response in Dairy Cows with Traumatic Reticuloperitonitis. *Israel Journal of Veterinary Medicine*
44. Humblet M-F, Coghe J, Lekeux P, Godeau J-M (2004) Acute phase proteins assessment for an early selection of treatments in growing calves suffering from bronchopneumonia under field conditions. *Res Vet Sci* 77:41–47. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2004.02.009>
45. Boehmer JL, DeGrasse JA, Lancaster VA, McFarland MA, Callahan JH, Ward JL (2011) Evaluation of protein expression in bovine bronchoalveolar fluid following challenge with *Mannheimia haemolytica*. *PROTEOMICS* 11:3685–3697. <https://doi.org/10.1002/pmic.201000710>
46. Prohl A, Schroedl W, Rhode H, Reinhold P (2015) Acute phase proteins as local biomarkers of respiratory infection in calves. *BMC Vet Res* 11:167. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0485-7>
47. Mulligan FJ, Doherty ML (2008) Production diseases of the transition cow. *The Veterinary Journal* 176:3–9. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.12.018>
48. LeBlanc SJ (2014) Reproductive tract inflammatory disease in postpartum dairy cows. 8:54–63. <https://doi.org/10.1017/S1751731114000524>
49. Vangroenweghe F, Lamote I, Burvenich C (2005) Physiology of the periparturient period and its relation to severity of clinical mastitis. *Domestic Animal Endocrinology* 29:283–293. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2005.02.016>
50. Xu T, Dong Z, Wang X, Qi S, Li X, Cheng R, Liu X, Zhang Y, Gao M-Q (2018) IL-1 $\beta$  induces increased tight junction permeability in bovine mammary epithelial cells via the IL-1 $\beta$ -ERK1/2-MLCK axis upon blood-milk barrier damage. *Journal of Cellular Biochemistry* 119:9028–9041. <https://doi.org/10.1002/jcb.27160>
51. Ingvarsten KL, Andersen JB (2000) Integration of Metabolism and Intake Regulation: A Review Focusing on Periparturient Animals. *Journal of Dairy Science* 83:1573–1597. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(00\)75029-6](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(00)75029-6)
52. Sordillo LM, Contreras GA, Aitken SL (2009) Metabolic factors affecting the inflammatory response of periparturient dairy cows. *Animal Health Research Reviews* 10:53–63. <https://doi.org/10.1017/S1466252309990016>
53. Grummer RR (1993) Etiology of Lipid-Related Metabolic Disorders in Periparturient Dairy Cows. *Journal of Dairy Science* 76:3882–3896. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(93\)77729-2](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(93)77729-2)
54. McArt JAA, Nydam DV, Oetzel GR (2012) Epidemiology of subclinical ketosis in early lactation dairy cattle. *Journal of Dairy Science* 95:5056–5066. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-5443>
55. Rodriguez-Jimenez S, Abeyta MA, Goetz BM, Opgenorth J, Freestone AD, Combs GJ, Flemming TA, Baumgard LA (2022) Inflammation During the Transition Period
56. Chuang X, Shi S, Cheng X, Bo W, HongYou Z, Bao J (2014) Investigation on the relationship of insulin resistance and ketosis in dairy cows. *Journal of Veterinary Science and Technology* 5:
57. Sordillo LM, Aitken SL (2009) Impact of oxidative stress on the health and immune function of dairy cattle. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 128:104–109. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2008.10.305>

58. Chen S, Wang J, Peng D, Li G, Chen J, Gu X (2018) Exposure to heat-stress environment affects the physiology, circulation levels of cytokines, and microbiome in dairy cows. *Sci Rep* 8:14606. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32886-1>
59. Rodriguez-Jimenez S, Horst EA, Mayorga EJ, Kvidera SK, Abeyta MA, Goetz BM, Carta S, Baumgard LH (2019) The what, why, and physiologic cost of leaky gut syndrome. *American Association of Bovine Practitioners Conference Proceedings* 165–171. <https://doi.org/10.21423/aabpro20197129>
60. Horadagoda NU, Knox KM, Gibbs HA, Reid SW, Horadagoda A, Edwards SE, Eckersall PD (1999) Acute phase proteins in cattle: discrimination between acute and chronic inflammation. *Vet Rec* 144:437–441. <https://doi.org/10.1136/vr.144.16.437>
61. Gerardi G, Bernardini D, Elia CA, Ferrari V, Iob L, Segato S (2009) Use of serum amyloid A and milk amyloid A in the diagnosis of subclinical mastitis in dairy cows. *Journal of Dairy Research* 76:411–417. <https://doi.org/10.1017/S0022029909990057>
62. Jaeger S, Virchow F, Torgerson PR, Bischoff M, Biner B, Hartnack S, Rüegg SR (2017) Test characteristics of milk amyloid A ELISA, somatic cell count, and bacteriological culture for detection of intramammary pathogens that cause subclinical mastitis. *Journal of Dairy Science* 100:7419–7426. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-12446>
63. Kaya S, Merhan O, Kacar C, Colak A, Bozukluhan K (2016) Determination of ceruloplasmin, some other acute phase proteins, and biochemical parameters in cows with endometritis. *Vet World* 9:1056–1062. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2016.1056-1062>
64. Szczubial M, Dabrowski R, Kankofer M, Bochniarz M, Komar M (2012) Concentration of serum amyloid A and ceruloplasmin activity in milk from cows with subclinical mastitis caused by different pathogens. *Polish Journal of Veterinary Sciences* 15:
65. Hussein HA, Bäumer J, Staufenbiel R (2019) Validation of an automated assay for measurement of bovine plasma ceruloplasmin. *Acta Veterinaria Scandinavica* 61:34. <https://doi.org/10.1186/s13028-019-0470-4>
66. Bozukluhan K, Merhan O, Bozukluhan K, Merhan O (2022) Clinical Significance of Some Acute Phase Proteins in Cattle. In: *Cattle Diseases - Molecular and Biochemical Approach*. IntechOpen
67. AM A, WM E-D, EME, TA F, M A (2015) Clinical, Biochemical and Bacteriological Investigation of Pneumonia in Calves with Special Reference to Alpha-1-Acid Glycoprotein Response. *International Journal of Veterinary Health Science & Research (IJVHSR)* 3:60–63
68. Adnane M, Kelly P, Chapwanya A, Meade KG, O’Farrelly C (2018) Improved detection of biomarkers in cervico-vaginal mucus (CVM) from postpartum cattle. *BMC Veterinary Research* 14:297. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1619-5>.
69. Bassols A, Robles-Guirado JA, Arroyo L, Soler L, García N, Pato R, Peña R, Saco Y, Armengol R, Lampreave F, Alava MA, Canalías F, Piñeiro M (2023) Validation of new automated turbidimetric immunoassays for the measurement of haptoglobin and inter- $\alpha$ -trypsin inhibitor heavy chain H4 specific for the bovine species. *Veterinary Clinical Pathology* 52:64–74. <https://doi.org/10.1111/vcp.13164>