

MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA

Hungarian Veterinary Journal
Vol. 143. No. 1. – Budapest, January 2021.
Established by Prof. B. Nádaskay, 1878

Súlyos fokú, idült, atópiás bőrgyulladás kutyában
(DR. PERGE EDINA felvétele)

SZARVASMARHA

Az árnyékolás lehetőségei és hatása a borjakban hazai tejelő tehenészetekben

Coxiella burnetii átfertőzöttség szarvasmarhatelepen dolgozó állatorvosok között

Húshasznosítású tehének korai kiesésének, hasznos élettartamának néhány kockázati tényezője

KISÁLLAT

Kutyák atópiájának korszerű kezelése

ÁLLATKERTI ÁLLAT

Halálos kimenetelű, heveny felső légúti elzáródás egy csimpánz (*Pan troglodytes*) altatása során

ÉLELMISZER-HIGIÉNYIA

Biológiailag aktív peptidek a tejben

TAKARMÁNYOZÁSTAN

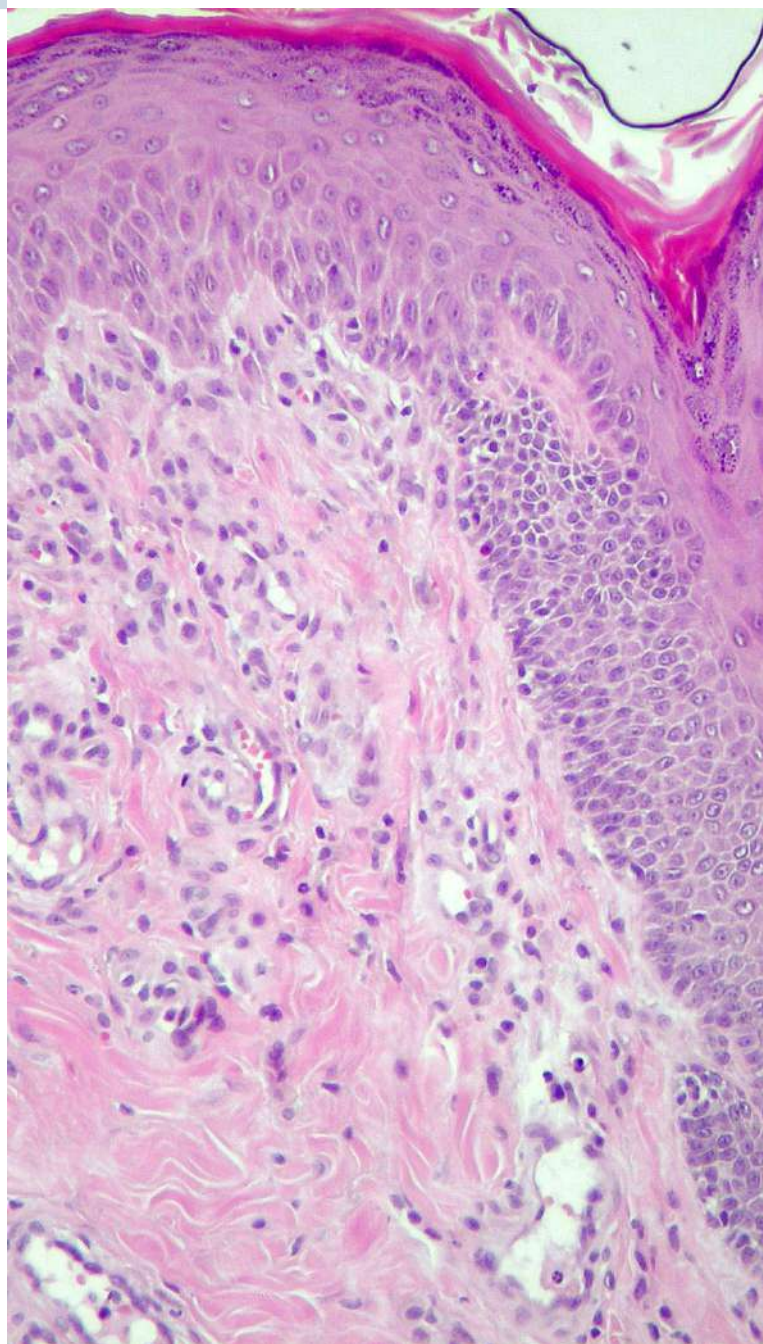
A butirát antibakteriális hatékonyságának *in vitro* vizsgálata különféle *Campylobacter jejuni* törzseken

SZERKESZTŐSÉG

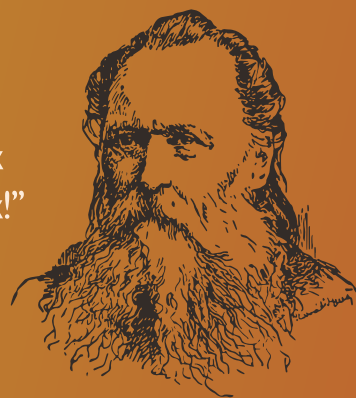
Megváltozik a MÁL hivatkozási formátuma

ALMA MATER

Marek József Ösztöndíj



„Legyünk büszkék arra, amik voltunk, s igyekezzünk
különbek lenni annál, amik vagyunk!”



KÖRNYEZETVÉDELEM TERMÉSZETMEGŐRZÉS VIDÉKFEJLESZTÉS



HERMAN OTTÓ INTÉZET NONPROFIT KFT.
1223 BUDAPEST, PARK UTCA 2. / +36 1 362 8100
HERMANOTTOINTEZET@HOI.HU
WWW.HERMANOTTOINTEZET.HU
WWW.FACEBOOK.COM/HERMANOTTOINTEZET

SZARVASMARHA / BOVINE

3. Bakony M., Jurkovich V.: Az árnyékolás lehetőségei és hatása a borjakban hazai tejelő tehenészetekben
M. Bakony, V. Jurkovich: Possibilities and the effects of shading on calves in Hungarian dairy farms
11. Dobos A., Balla E.: *Coxiella burnetii* átfertőzöttség mértéke az intenzív tejelő szarvasmarhatelepen dolgozó állatorvosok között
A. Dobos, E. Balla: *Coxiella burnetii* infection rate among intensive dairy farm veterinarians
17. Szabó F., Márton J., Szabó E., Bene Sz.: Húshasznosítású tehenek korai kiesésének, hasznos élettartamának néhány kockázati tényezője
F. Szabó, J. Márton, E. Szabó, Sz. Bene: Some risk factors of early loss and longevity of beef cows

KISÁLLAT / SMALL ANIMALS

25. Gyécsek N.: Kutyák atópiájának korszerű kezelése Irodalmi összefoglaló és esetismertetés
N. Gyécsek: The modern therapy of canine atopic dermatitis Literature review and case report

ÁLLATKERTI ÁLLAT / ZOO ANIMALS

39. Liptovszky M., Dobbs P., Moittié S.: Halálos kimenetelű, heveny felső légúti elzáródás egy csimpánz (*Pan troglodytes*) altatása során Esetismertetés
M. Liptovszky, P. Dobbs, S. Moittié: Acute fatal upper respiratory obstruction in a chimpanzee (*Pan troglodytes*) during anaesthesia Case report

ÉLELMISZER HIGIÉNIA / FOOD-HYGIENE

47. Hejel P., Kocsis R., Könyves L., Helyes K.: Biológiailag aktív peptidok a tejben Irodalmi összefoglaló
P. Hejel, R. Kocsis, L. Könyves, K. Helyes: Bioactive Peptides in Milk Literature Review

TAKARMÁNYOZÁSTAN / ANIMAL NUTRITION

57. Petrilla J., Mátis G., Molnár A., Jerzsele Á., Pál L., Gálfi P., Neogrady Zs., Dublec K.: A butirát antibakteriális hatékonyságának *in vitro* vizsgálata különféle *Campylobacter jejuni* törzseken
J. Petrilla, G. Mátis, A. Molnár, Á. Jerzsele, L. Pál, P. Gálfi, Zs. Neogrady, K. Dublec: Investigation of *in vitro* antibacterial efficacy of the short-chain fatty acid butyrate on various *Campylobacter jejuni* strains

SZERKESZTŐSÉG

38. A Magyar Állatorvosok Lapja hivatkozási formátumának változásai

ALMA MATER

56. Az Állatorvostudományi Egyetem Marek József Ösztöndíjat hirdet a haszonállatok iránt érdeklődő állatorvostan-hallgatók részére



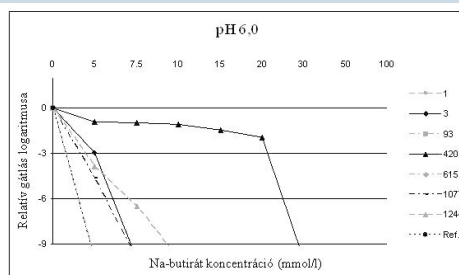
4. Hőszigetelt tetőzet borjak felett



35. Súlyos atópiás bőrgyulladás kutyában



42. Obesitas csimpánzban

61. A butirát hatása *C. jejuni*-ra

A folyóiratot indexeli és referálja/The journal is indexed and abstracted by: CAB Abstracts (CABI), Science Citation Index Expanded, Zoological Record, BIOSIS previews (Thomson Reuters), Scopus (Elsevier).

Tartalom/Contents: Current Contents – Agriculture, Biology & Environmental Sciences (Thomson Reuters)

Ingyenes mutatószám kérhető a főszerkesztőtől/Free sample copies are available from the editor-in-chief: H-1078 Budapest, István utca 2. Hungary

Megrendelhető a fenti címen a szerkesztőségétől/ Subscription orders to the Editorial Office (address above)

*** Internet address
(English contents pages, subscription price, etc.)
<http://www.univet.hu/mal>



Himlő elleni vakcinázás

Népi megfigyelés volt, hogy a fejőnk szinte soha nem himlőhelyesek. A 18. századi Európában 40–60 millió ember halálát okozta a himlő, és tudományos körökben is megfogalmazódott, hogy a tehénhimlő védelmet nyújthat ellene. 1796-ban került sor EDWARD JENNER (1749–1823) kísérletére, amelyben egy nyolc éves kisfiút oltott be egy tehénhimlővel fertőzött nő kezén lévő hólyag váladékával. A gyermek öt évvel később is védett volt, és további próbák bizonyították a feltetelezés helyességét. JENNER végül 1798-ban publikálta eredményét, és ezzel hivatalosan is megkezdődött a PASTEUR által JENNER tiszteletére vakcinációnak (vacca = tehén) elnevezett beavatkozás története. A Vakcina Ellenés Társaság 1802-es karikatúráján JENNER oltja betegeit, akiken itt-ott marhafejek nőnek ki (a kép forrása: Wellcome Library, London). Ugyanebben az évben VÁRADY SÁMUEL több mint 200 oldalon foglalta össze ismereteit *A tehén himlő, avagy a vaktzina természetének és terjesztése módjának rövid előadása* címmel. Sokan JENNER oltását tekintik a One Health megközelítés első diadalának, még ha közel kétszáz évbe telt is a feketehimlő teljes felszámolása.

Néhány évvel korábban a legpusztítóbb és legnagyobb gazdasági veszteséggel járó állatbetegség, a keleti marhavész megfékezésére területén is érzékelhető volt csírájában az ember-állat-környezet rendszer kölcsönhatásait figyelembe vevő szemlélet. VICQ D'AZUR (1749–1794) feladata volt a Dél-Franciaországban jelentkező járvány legyőzése, amit a környezeti tényezők figyelembe vételével, ill. a humán járványok megfékezésében bevált módszerek alkalmazásával próbált megoldani. GALAMBOS MÁRTON 1861-ben elsőként észlelte, hogy a marhavész áterjedhet juhokra, de eredményei nem leltek visszhangra, pedig ezen a nyomon indult el a vakcinák több típusának kidolgozása. Nemzetközi szervezetek összefogásával 2011-ig tartott, míg sikerült a Földet e kórtól mentesíteni.

A világ népessége gyors ütemben növekszik, és ez élelmiszer-, víz- és energiahányhoz vezethet. Az ember jelentősen hozzájárul a környezeti feltételek megváltozásához, ami kedvez az új kórokozók felbukkanásának és gyors terjedésének. Az utóbbi évtized életre hívta a FAO, a WHO és az OIE együttműködését a globális kihívások előrelátó és felelős kezelésére. Jövőképek „egy olyan világ, amely a különböző ágazatok közötti együttműködéssel és szoros partnerség kialakításával képes az élelmiszer-biztonságot veszélyeztető zoonózisok és állatbetegségek okozta állat- és közegészségügyi kockázatokat megelőzni, felismerni, megfékezni és megszüntetni”.

Orbán Éva

FŐSZERKESZTŐ / EDITOR-IN-CHIEF

Dr. BALKÁ Gyula

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG / EDITORIAL BOARD

Dr. Abonyi Tamás
 Dr. Balka Gyula (elnök), Dr. Bándy Pál
 Dr. Bíró Ferenc, Dr. Bodó Gábor
 Dr. Búza László, Dr. Dunay Miklós Pál
 Dr. Farkas Róbert, Dr. Fekete Sándor György
 Dr. Fodor László, Dr. Gál János
 Dr. Gálfi Péter, Dr. Gönczi Gábor
 Dr. Jakab Csaba, Dr. Jerzsele Ákos
 Dr. Korzenszky Emőd, Dr. Laczay Péter
 Dr. Magyar Tibor, Dr. Manczur Ferenc
 Dr. Molnár Viktor, Dr. Nagy Béla
 Dr. Nemes Imre, Dr. Németh Tibor
 Dr. Ózsvári László, †Dr. Sályi Gábor
 Dr. Seregi János, Dr. Solti László
 Dr. Sótonyi Péter, Dr. Szieberth István
 Dr. Tóth Balázs, †Dr. Tuboly Tamás
 Dr. Varga János, Dr. Vetési Ferenc
 Dr. Visnyei László, Dr. Vörös Károly

SZERKESZTŐSÉGI TITKÁR

Tóth Zsuzsanna

SZERKESZTŐSÉG / EDITORIAL OFFICE

H-1078 Budapest, István u. 2. Hungary
 Levélcím: 1400 Budapest 7. Pf. 2.
 Telefon/fax: (36-1) 341-3023
 Internet: <http://www.univet.hu/mal>
 E-mail: mal@univet.hu

KIADÓ / PUBLISHER

Herman Ottó Intézet Nonprofit Kft.
 H-1223 Budapest, Park u. 2.
 Telefon: (36-1) 362-8100
 Telefax: (36-1) 362-8104
 Internet: www.agrarlapok.hu
 E-mail: info@agrarlapok.hu
 Felelős kiadó: Bozzay Péter ügyvezető

HIRDETÉSEK FELVÉTELE

Telefon: (36-70) 232-4231, (36-1) 362-8100
 Telefax: (36-1) 470-0410
 E-mail: info@agrarlapok.hu

Minden jog fenntartva. A lapból értesítéseket átvenni csak a Magyar Állatorvosok Lapjára való hivatkozással lehet. A hirdetések és egyéb reklámkiadványok tartalmáért a kiadó felelősséget nem vállal.

LAPTERV

made by zwoelf – www.zwoelf.hu

TERVEZŐSZERKESZTŐ

Markovics Réka
 Pintéerné Tóth Viktória

NYOMÁS

Hivatalos Biztonsági Okmány- és Jegynyomda Kft.
 Felelős vezető: Kratochwill Balázs vezérigazgató

INDEX: 25531
 HU ISSN 0025-004X

LAPTULAJDONOS



KIADÓ



Possibilities and the effects
of shading on calves in
Hungarian dairy farms

M. Bakony^{1,2*}
V. Jurkovich¹

1. ÁTE, Állathigiéniai, Állomány-
egészségtani Tanszék és Mobilklinika,
H-1078 Budapest, István u. 2.

*e-mail: bakony.mikolt@univet.hu

2. ÁTE, Biomatematikai és Számítás-
technikai Tanszék

Az árnyékolás lehetőségei és hatása a borjakban hazai tejelő tehenészetekben

Bakony Mikolt^{1,2*}, Jurkovich Viktor¹

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők a napsugárzás elleni védelem (árnyékoló háló, hővédő fólia vagy szigetelt tetőzet) szabad, egyedi borjúketrecek hőmérsékleti viszonyaira (száraz léghőmérséklet és sugárzásos hőmérséklet), valamint a borjak viselkedésére (testhelyzet, ill. a ketrecben preferált hely) gyakorolt hatását vizsgálták hazai tejtermelő tehenészetekben. Az eredmények alapján a borjakat érő hőterhelést a sugárzásos hőmérséklet jobban tükrözi, mint a száraz léghőmérséklet. A hőmérsékleti viszonyokat és a borjak viselkedését tekintve a hővédő fólia és az árnyékoló háló csekélyebb mértékben enyhíti a műanyag borjúházat érő hőterhelést, a legkedvezőbb klíma az épített tetőzet alatt volt tapasztalható.

SUMMARY

Background and objectives: Heat stress abatement in preweaning calves is an overlooked area on most dairy farms. The Authors studied the efficiency of thermal protection methods in hutches of dairy calves under hot weather condition.

Materials and methods: Calf hutches without treatment, covered with heat reflective foil, placed under net shading or a thermally insulated roof were compared in terms of the temperature difference between inside and outside the hutch. Ambient and black globe temperatures were measured hourly inside one empty hutch of each group and in the open-air area in the hottest hours of the day (11:00-17:00), five times during the summer of 2019. The respiratory rate and behaviour of calves housed in the differently treated hutches ($n = 10$, respectively) were also recorded parallelly.

Results and discussion: Average ambient temperatures were 2.5 °C higher inside the untreated hutches. They were on average 1–2 °C lower inside the treated hutches compared to the open-air area. Black globe temperatures were lower inside the hutches than the open-air area with an average of 1.4, 4.8, 5.5 and 9.4 °C, in case of untreated, foil-covered, net shaded, and thermally insulated roof shaded hutches, respectively. Average respiratory rates were elevated in all treatment groups, being highest in calves housed in untreated hutches (116 breaths/min). Calves housed in hutches covered with reflective foil, net shading or thermally insulated roof shading had 14, 15 and 27 breaths/min lower respiratory rates on average, respectively than calves in untreated hutches. Behaviour observations showed that calves under the thermally insulated roof and net shaded hutches tended to spend less time inside the hutch than others. The authors concluded that despite the highest cost, the thermally insulated roof is considered to be the most effective in terms of heat stress abatement in dairy calves.

SZARVASMARHA

Magyarországon (ahogy Európában és Észak-Amerikában is [1]) a borjakat születéstől választásig túlnyomórészt árnyékolás nélküli, egyedi borjúketrecekben tartják. A szabad, egyedi borjúketrecek (továbbiakban borjúketrec, ketrec) két részből állnak: egy házikóból és egy ráccsal határolt kifutóból [2]. A házikók hagyományosan fából készültek, de ma már inkább különböző műanyagokat használnak erre a célra. Hazánkban az üvegszál erősítésű poliszterből és különböző típusú polietilénből készült borjúházikók terjedtek el. A műanyagból készült borjúketrecek higiéniai jellemzői jobbak, hőtechnikai tulajdonságaik azonban rosszabbak, mint a hagyományos, fából készült ketreceké [3]. A műanyag borjúketrecek elfogadható védelmet nyújtanak a hideg ellen, ugyanakkor kevésbé védenek a nyári napsugárzás hatásaitól [3]. A napsugárzás felmelegíti a borjúketrecek anyagát, esetenként extrém magas hőmérsékletet eredményezve annak belső terében [4]. A klímaváltozás hatásaként a nyarak melegebbek, a hőstresszes napok száma nő [5]. Tudjuk, hogy a nyári időszakban tapasztalható hőstressz hátrányosan befolyásolja a növedék szarvasmarhák teljesítményét, szaporodását és jóllétét [6], és hogy a nyári hőségben a borjúelhullás mértéke hasonló a téli hidegstresszben tapasztalhatóhoz [7], így az állatok hőterhelésének csökkentése a borjúnevelésben is kiemelt fontosságú.

A borjakat választásukig leginkább árnyékolás nélküli, egyedi borjúketrecekben tartják

A műanyag borjúketrecek kevésbé védenek a nyári napsugárzás hatásaitól

Vizsgálatunk során felmértük, hogy a borjúketrecek a nyári időszakban milyen mértékű védelmet nyújtanak az erőteljes napsugárzás ellen, és ezt valamilyen hőterhelés csökkentését célzó technika, nevezetesen hővédő fóliával való borítás [8], árnyékoló háló [4, 9] vagy épített hőszigetelt tetőzet javítja-e.

ANYAG ÉS MÓDSZER

A vizsgálatot két hazai tejtermelő tehenészetben végeztük. Az egyik telepen a borjakat születésük után üvegszállal erősített műanyagból készült, szalmaalmozású, kifutóval ellátott borjúketrecekben (Agrobox-1, Agroplast Kft, Gyál) tartották 56–60 napos korban történő választásig. Ezen a telepen a borjúketrecek fölött semmilyen árnyékolás nem volt (1. ábra). A másik telepen a borjak születésük után szintén szalmaalmozású egyedi ketrecekbe kerültek (Calf-Tel Compact, Hampel Co., Germantown, WI, USA), de itt a borjúketrecek többsége fölött egy épített, szendvicspanel hőszigetelésű tetőzet van kiépítve (2. ábra). Vizsgálatunk idején a nagy létszám miatt a tetőzet által nem fedett területen is tartottak borjakat.

A szerzők különböző árnyékoló rendszerek hatását vizsgálták



1. ÁBRA. Az árnyékolás nélküli egyedi borjúketrecek



2. ÁBRA. Hőszigetelt tetőzet alatt levő egyedi borjúketrecek

FIGURE 1. Individual calf hutches without shading

FIGURE 2. Individual calf hutches under thermally insulated roof

A vizsgálat 2019. június végétől augusztus végéig zajlott. A vizsgálat kezdetén, az első telepen tíz borjúketrec fölé 80%-os árnyékolású mezőgazdasági hálót feszítettünk a talajtól 2 m magasságban úgy, hogy a ketreceket teljes terjedelmében árnyékolja (3. ábra). További tíz borjúketrec esetében a házikóra hővédő fóliát (Cool-Calf Covers, Oceanside, CA, USA; 4. ábra) tettünk, tíz pedig árnyékolás nélkül maradt kontrollként (1. ábra). Mindegyik vizsgált borjúketrecbe a vizsgálat kezdetekor kerültek az újszülött borjak. A második telepen a hőszigetelt tetőzet alatt levő borjúketrecek szerepeltek vizsgálati csoportként, a tetőn kívül levő téren, nap által sütött borjúketrecek és a bennük lakó borjak pedig kontrollként. A hővédő fóliát, ill. az árnyékoló hálót a vizsgálat teljes időtartamára (a borjak választásáig) telepítettük, és a telepeken a nyári hónapokban több, összesen 5 alkalommal (június vége és augusztus második fele között) végeztünk méréseket.

**A méréseket
5 alkalommal,
a nyári, legmelegebb
hónapokban végezték**



3. ÁBRA. Hálóval árnyékolt egyedi borjúketrecek

FIGURE 3. Individual calf hutches under net shading



4. ÁBRA. Hővédő fóliával árnyékolt egyedi borjúketrecek

FIGURE 4. Individual calf hutches covered with heat reflexion foil covers

**Üres ketrecekben a fekvő
borjak fejmagasságában,
óránként mérték
a környezeti és
a sugárzások
hőmérsékletet**

**Árnyékban és
a napsütötte
ketrec kifutójában
is rögzítették a
hőmérsékleti értékeket**

A hőmérsékleti adatok méréséhez mindkét telepen a vizsgálatba vontakkal egyezően kialakított (fóliával borított, hálóval árnyékolt, tetőzet alatt levő, ill. napsütötte), a borjakéval szomszédos, de üres ketreceket használtunk. A fekvő borjak fejmagasságában (30–50 cm) elhelyezett Kestrel 5400AG Cattle Heat Stress Tracker (Nielsen-Kellerman Co., Boothwyn, PA, USA) műszerekkel óránként mértük a környezeti hőmérsékletet és a sugárzások (glóbusz, vagy black globe) hőmérsékletet. Egy hasonló műszerrel a napsütötte ketrec kifutójában is rögzítettük a hőmérsékleti értékeket. A glóbusz hőmérő egy fekete fém gömb, amelynek a közepében egy hőérzékelő van. A fekete gömbnek köszönhetően a hőérzékelő a környezetből érkező, összegyűjtött sugárzással (pl. napsugárzás) módosított hőmérsékletet mér. Glóbusz hőmérőt akkor célszerű használni, amikor az állat hőcseréjét várhatóan valamilyen, pl. a naptól érkező közvetlen, vagy az istálló tetőzete által szórt hőszugárzás módosíthatja [10]. A környezeti hőmérsékletet (száraz léghőmérséklet, dry bulb temperature) árnyékolt érzékelővel kell mérni, így az a napsugárzásból eredő hőterhelést nem tükrözi. Feltételeztük, hogy a környezeti és a sugárzások hőmérséklet között jelentős eltérés lesz, és ez tükröződni fog a borjakat érő hőterhelés mértékében. A különböző hővédelemmel ellátott borjúketrecek hőség elleni védelmének hatékonyságát úgy vizsgáltuk, hogy összehasonlítottuk a környezetben (a kezeletlen csoport ketrecének kifutójában, továbbiakban kifutó), ill. a kezeletlen, a hővédő fóliával borított, valamint árnyékoló

Összehasonlították az árnyékoló rendszerekkel ellátott és az anélküli borjúketrecekben mért értékeket

Összehasonlították a borjak percenkénti légzésszámainak átlagát is

Az eredményeket statisztikai módszerekkel elemezték

A nem árnyékoló, ill. a hővédő fóliával és az egyéb módokon árnyékoló borjúketrecek között is jelentős hőmérsékleti különbségeket találtak

háló alá, ill. hőszigetelt tetőzet alá telepített borjúházikók belső terében mért környezeti hőmérsékletet. Az enyhítő hatást a külső és belső mutatók közötti különbség mértékével jellemeztük.

Szintén óránkénti gyakorisággal megfigyeltük és feljegyeztük a borjak légzésszámát és viselkedését, különös tekintettel arra, hogy a ketrec fedett részén, vagy a kifutóban tartózkodnak-e, ill. állnak-e vagy fekszenek [4].

A napos kifutóban és a kezeletlen, ill. különböző hővédelemmel ellátott borjúketrecekben (a továbbiakban kezelési csoport) mért hőmérséklet-különbség értékével jellemeztük az adott hővédelmi technika hőstressz enyhítésében mutatott hatékonyságát. A méréseket minden alkalommal felhőtlen, forró nyári napokon (40 °C körüli maximumok), hasonló hőmérsékleti viszonyok között, a nap legmelegebb időszakában (11–17 óra között) végeztük, így az eredményeket függetlennek tekintettük az adott dátumtól. A kifutó és a ketrec belső terében mért hőmérséklet-különbségek átlagait a kezelési csoportok függvényében varianciaanalízissel hasonlítottuk össze. A percenkénti légzésszámok átlagát, mint az állatok hőterhelését tükröző mutatót, az egyes kezelési csoportok között általános lineáris kevert modell használatával hasonlítottuk össze, ami figyelembe veszi az ugyanazon az állaton mért értékek közötti összefüggést. A statisztikai elemzéseket az R statisztikai szoftver segítségével végeztük el [11]. A statisztikai szignifikancia megállapításának határát $p < 0,05$ -nél határoztuk meg. A viselkedésre vonatkozó megfigyelésekről leíró statisztikát készítettünk.

EREDMÉNYEK ÉS MEGVITATÁS

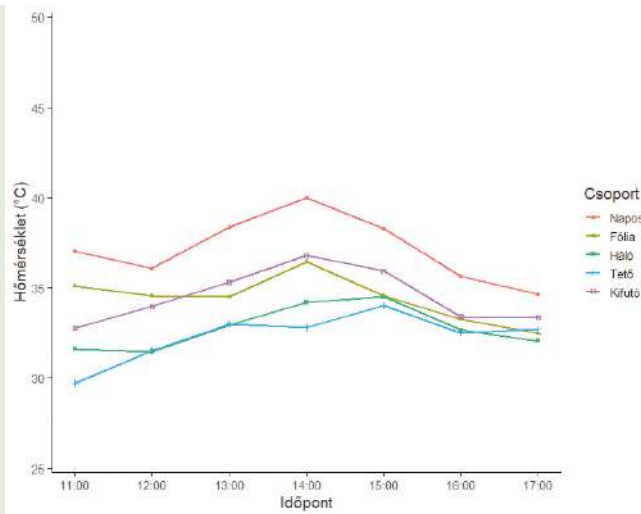
A borjak testhőmérsékletének mérését elvetettük, mert a gyakori testhőmérséklet-mérés komoly zavaró tényező lett volna a viselkedésre vonatkozó megfigyelések során, valamint növelte volna az extrém meleg időjárás miatt már eleve is nagymértékű stresszhatást. Korábbi vizsgálatainkban a testhőmérsékletben nem okozott lényeges változást a hálóval történő árnyékolás [9]. Tejelő tehenek esetében a relatív páratartalom, ill. az ennek felhasználásával számított hőmérséklet-páratartalom-indexet is gyakran használják a környezeti hőterhelés jellemzésére. Ebben a vizsgálatban ettől eltekintettünk, mivel egy korábbi vizsgálatunkban bizonyítást nyert, hogy szabadban tartott borjak esetén a környezeti hőmérséklet elegendő a hőterhelés jellemzésére [12].

HŐMÉRSÉKLETI VISZONYOK

A hővédő fóliával való árnyékolás, ill. a hőség elleni védekezés más módjaival ellátott borjúketrecekben mért környezeti hőmérséklet között jelentős különbséget találtunk. Az 5. és 6. ábrán a kifutóban, ill. a ketrecek belső terében mért hőmérsékletek változását, a *Táblázatban* az átlagos számszerű különbségeket mutatjuk be.

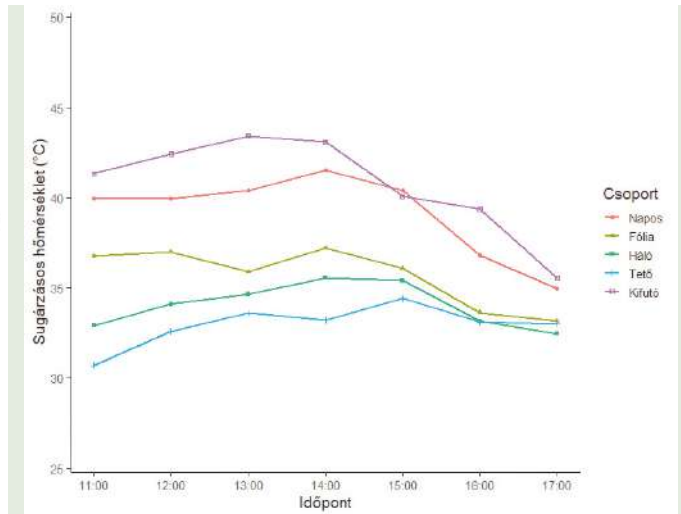
A léghőmérséklet az árnyékolás nélküli, napnak kitett ketrecek belső terében átlagosan magasabb volt, míg az árnyékoló, ill. fóliával borított ketrecek belső léghőmérséklete alacsonyabb volt, mint a napos kifutóban (5. ábra). Ennek oka az lehet, hogy a napon átforrósodó műanyag felmelegíti a belső tér levegőjét, így a léghőmérséklet emelkedik [4], de ez árnyékolás esetén nem figyelhető meg.

A szabadban végzett vizsgálatok során legtöbbször a léghőmérsékletet használják a hőkönyezet jellemzésére, a tapasztalt különbség azonban ellentmond annak a gyakorlati megfigyelésünknek, hogy a borjak általában a borjúketrec házikójának védelmébe vonulnak a tűző nap elől. Ez rámutat arra, hogy a léghőmérséklet nem az optimális mutató szabadban végzett vizsgálatok során. Munkánk során a legnagyobb különbséget a külső és belső hőmérséklet között az árnyékoló háló és az épített hőszigetelt tetőzet esetén tapasztaltuk. A célkitűzésünk szerint a jelen vizsgálat elsősorban a borjúketrec hőtechnikai jellemzőire irányult, és elsősorban a környezet hőmérsékletével kívántuk összehasonlítani, így a hálóval,



5. ÁBRA. A léghőmérséklet változása az egyes mérési pontokon

FIGURE 5. Changes in ambient temperature at the different measurement points



6. ÁBRA. A sugárzásos hőmérséklet változása az egyes mérési pontokon

FIGURE 6. Changes in black globe temperature at the different measurement points

TÁBLÁZAT. A ketrecek belső terében mért átlagos hőmérséklet különbségek a kontroll kifutóhoz viszonyítva

TABLE. Differences in average ambient and black globe temperatures in the hutches compared to the open air area of the control group

| | Kezeletlen | Hővédő fólia | Árnyékoló háló | Tetőzet |
|---|--------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Környezeti hőmérséklet-különbség a kifutóhoz viszonyítva (°C) | 2,5 ± 2,06 ^a | -0,31 ± 1,75 ^b | -1,87 ± 1,94 ^{b,c} | -2,17 ± 1,10 ^c |
| Sugárzásos hőmérséklet-különbség a kifutóhoz viszonyítva (°C) | -1,35 ± 2,8 ^a | -4,86 ± 3,52 ^b | -5,52 ± 3,13 ^b | -9,38 ± 4,50 ^c |

^{a, b, c} A különböző felső indexek statisztikailag szignifikáns különbséget mutatnak ($p < 0,05$).

ill. tetőzettel árnyékolt kifutó hőmérsékletének mérését nem végeztük el. A tapasztalt különbségek iránya fontos információt hordoz módszertani szempontból. Fontos szem előtt tartani, hogy az érzeti hőterhelést nap- vagy egyéb hőszugárzásnak kitett helyen elsősorban a sugárzásos hőmérséklet határozza meg [13].

A sugárzásos hőmérséklet a ketrecek belső terében alacsonyabb volt, mint a napos kifutóban

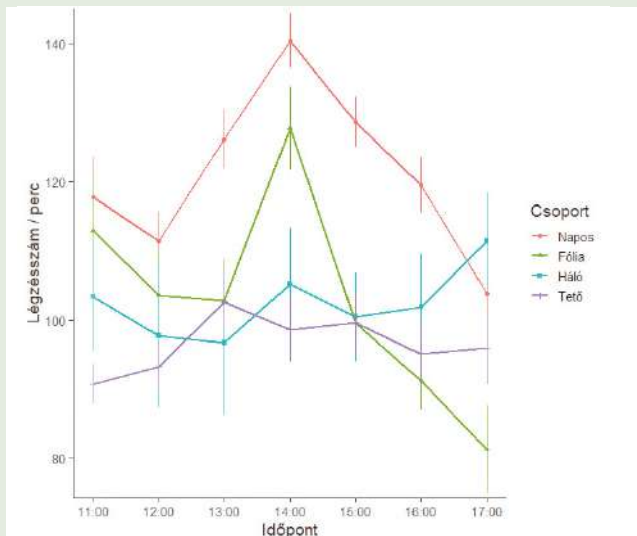
A legkedvezőbb hőkörnyezet mindkét esetben a tetőzet alatt volt tapasztalható

A sugárzásos hőmérsékletben mért különbségeket a 6. ábra és a Táblázat mutatja be.

A sugárzásos hőmérséklet a ketrecek belső terében minden kezelési csoportban alacsonyabb volt, mint a napos kifutóban, ami arra utal, hogy a borjúház anyaga bizonyos fokú védelmet nyújt a napsugárzás ellen. Ez a nem árnyékolt ketrec esetében ellentétes a száraz léghőmérsékletnél tapasztaltakkal és rávilágít a borjak preferenciájára a tartózkodási hely megválasztásakor. Ez az eredmény indokolja, hogy a szabadban végzett vizsgálatoknál a napsugárzás hatását jobban tükröző sugárzásos hőmérséklet alkalmazása javasolt a hőkörnyezet jellemzésére [13]. Ennél a mutatónál is megfigyelhető, hogy mind a fóliával történő árnyékolás, mind a háló alkalmazása tovább csökkenti a ketrecek belsejében a hőmérsékletet, ahogy azt más szerzők is leírták [4, 14, 15]. A legkedvezőbb hőkörnyezet ebben az esetben is a tetőzet esetén volt tapasztalható.

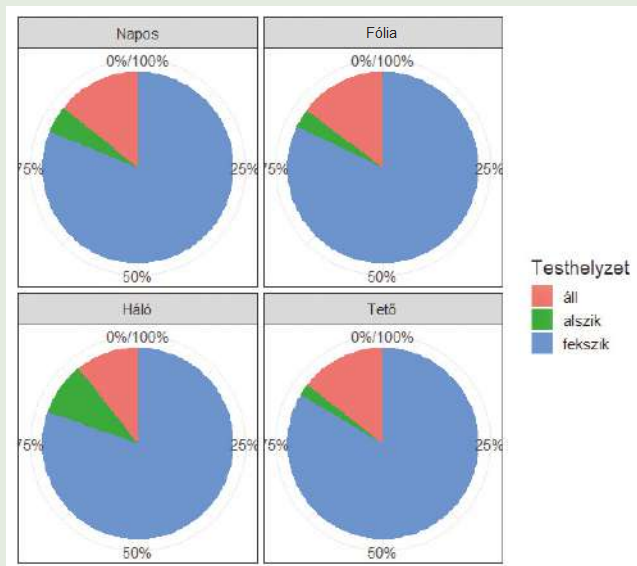
LÉGZÉSSZÁM

Összehasonlítottuk a borjak átlagos légzésszámát a különböző hőterhelésű borjúkretrecekben. Az egyes időpontokban mért átlagos légzésszámok a 7. ábrán láthatók. Feltételeztük, hogy a borjú a rendelkezésre álló legkedvezőbb hőkönyezetet választja [16], amelyet elsősorban az alkalmazott hővédő technika határoz meg. Így az átlagos légzésszámot az alkalmazott hővédő technika függvényében hasonlítottuk össze.



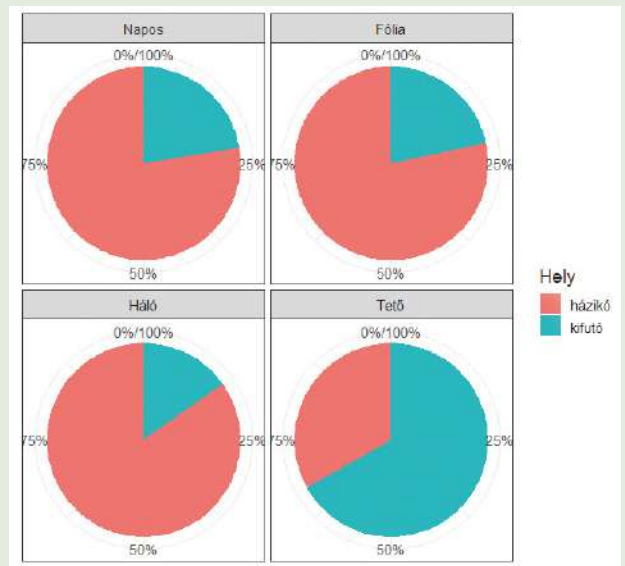
7. ÁBRA. A borjak légzésszámának változása különböző hővédelem esetén

FIGURE 7. Changes in the respiratory rate of calves under different thermal protection



8. ÁBRA. A borjak aktivitása a különböző csoportokban

FIGURE 8. Activity of the calves in the different groups



9. ÁBRA. A borjak helypreferenciája a különböző csoportokban

FIGURE 9. Location preference of the calves in the different groups

Az ugyanazon a borjún, ill. ugyanazon a napon történő mérések közötti összefüggést figyelembe vevő modell által becsült átlagos légzésszám a hővédelem nélküli borjúházakban tartott állatok esetében volt a legnagyobb ($116 \pm 7,8$ / perc, átlag \pm SE), ettől a hővisszaverő fóliával borított, háló, ill. tetőzet alatt tartott borjak

A borjak átlagos légzésszáma is csökkent az árnyékolás hatására

légzésszáma átlagosan $15 \pm 5,3$, $14 \pm 6,5$, ill. $27 \pm 3,5$ légvétel/perc mértékben különbözött ($p < 0,05$). Az egészséges borjak légzésszámtartományának felső határa 70 [17], ennek fényében az átlagok nagyságrendjéből látható, hogy fokozott párologtatásos hőleadás volt megfigyelhető minden csoportban, a kezeletlen borjúházakban extrém nagy maximumokkal. A megfigyeléseink alapján a nyári elhullások hátterében állhat hőguta, ill. egyéb, az alkalmazkodóképesség kimerülésével együtt járó állapotok [18, 19]. A különbségek nagyságrendje a hővédő fólia alkalmazása és a hálóval történő árnyékolás esetén élettanilag kevésbé volt jelentős, a tetőzet alatt tartott borjak esetében azonban ritkán tapasztaltunk extrém magas értékeket. Az eredmények összhangban vannak a sugárzásos hőmérséklet esetén tapasztalt számszerű különbségekkel.

VISELKEDÉSI HŐSZABÁLYOZÁS

A vizsgálat során az állatok legtöbbször fekvő testhelyzetben voltak (8. ábra). Figyelembe kell venni, hogy a megfigyelések óránként történtek, és csak a nap legmelegebb időszakában. Megfigyeléseink egybevágóan azokkal, hogy a borjakat érő hőstressz egyik velejárájaként említik a meleg miatti fokozott inaktivitást [1, 20]. Az egyes csoportok között nem találtunk különbséget a fekvés gyakoriságában.

A borjak a meleg hatására többnyire fekvő testhelyzetben voltak

A kifutóban, ill. a házikóban való tartózkodás megválasztásában valószínűsíthetően a hőkörnyezet a mérvadó [16]. A helypreferenciát mutató ábrán (9. ábra) jól látható, hogy a kifutót is elfedő tetőzet a kifutóban is kedvező mikroklímát biztosít a borjak számára (ezt mérési adatokkal nem tudjuk alátámasztani, hiszen a tető alatti kifutó hőmérsékletét nem mértük).

GYAKORLATI TAPASZTALATOK

A jelen dolgozatban leírt vizsgálat ugyan rövid távú megfigyelésekről számol be, de az általunk telepített hővédő fólia és árnyékoló háló hosszabb ideig volt a házakon. Ezen idő alatt néhány, a gyakorlat számára is fontos megfigyelést tettünk. A hővédő fólia egyszerűhasználatosnak bizonyult, megtérülése így kétséges. Mivel telepítése nehézkes és a fólia nem időtálló, véleményünk szerint telepi körülmények között nem gyakorlatias. Az árnyékoló háló telepítései az anyagok és a telepítés módjának megválasztásakor a helyi időjárási viszonyokat (elsősorban a szeles időjárás gyakorisága) figyelembe kell venni.

A hővédő fólia alkalmazása telepi körülmények között nem gyakorlatias

KÖVETKEZTETÉSEK

Az utóbbi években egyre melegebb, szárazabb és hosszabb nyarakat tapasztalhatunk. Öröndetes, hogy a borjak nyári meleg elleni védelmének fontosságát egyre több tehenészeti telep felismeri. Jelen vizsgálatunk alapján az elérhető technológiák közül az árnyékoló háló, ill. az épített, hőszigetelt tetőzet javasolható. Az árnyékoló háló enyhülést hozhat a legmelegebb órákban, telepítésénél a helyi időjárási viszonyokat figyelembe kell venni, így viszonylag alacsony ráfordítás mellett akár hosszú távra is telepíthető. Az épített tetőzet jár a legnagyobb előnyökkel, azonban telepítése a felsorolt technikák közül legköltségesebb. Mind az árnyékoló háló, mind a tetőzet kedvező hatású a dolgozók szempontjából is [21].

Az egyre forróbb nyarak miatt javasolt árnyékoló hálók, ill. méginkább épített, hőszigetelt tető telepítése a borjúketrecek fölé

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap (ESZA) társfinanszírozásával valósul meg (a támogatási szerződés száma: EFOP-3.6.1-16-2016-00024, projekt címe: Intelligens szakosodást szolgáló fejlesztések az Állatorvostudományi Egyetem és a Széchenyi István Egyetem Mezőgazdaság- és Élelmiszertudományi Karának együttműködésében). BAKONY MIKOLTT az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-19-3 számú Új Nemzeti Kiválóság Programja támogatta.

IRODALOM

1. Roland L, Drillich M, Klein-Jöbstl D, Iwersen M (2016) Invited review: Influence of climatic conditions on the development, performance, and health of calves. *J Dairy Sci* 99:2438–2452
2. Ballásch A (1995) Hasonlóságok és különbségek a „Stejman-féle borjúketrec” és a szabad, egyedi borjúketrec között. *Magy Állatorvosok Lapja* 50:28–30
3. Lammers BP, VanKoot JW, Heinrichs AJ, Graves RE (1996) The effect of plywood and polyethylene calf hutches on heat stress. *Appl Engineer Agriculture* 12:741–745
4. Kovács L, Kézér FL, Ruff F, Jurkovich V, Szenci O (2018) Heart rate, cardiac vagal tone, respiratory rate, and rectal temperature in dairy calves exposed to heat stress in a continental region. *Int J Biometeorol* 62:1791–1797
5. Solymosi N, Torma Cs, Kern A, Maróti-Agóts Á, Barcza Z, Könyves L, Berke O, Reiczigel J (2010) Changing climate in Hungary and trends in the annual number of heat stress days. *Int J Biometeorol* 54:423–431
6. Bakony M, Jurkovich V (2020) Heat stress in dairy calves from birth to weaning. *J Dairy Res* 87(S1):53–59
7. Bakony M, Könyves L, Jurkovich V (2019) Az elhullás előfordulási gyakoriságának összehasonlítása az évszakok függvényében választás előtti holstein-fríz borjakban. In: Szenci O, Brydl E (eds) *A Magyar Buiatrikus Társaság 29. Nemzetközi Konferenciája Proceedings, Hévíz, 2019. november, pp. 206–210.*
8. Binion WR, Friend TH, Holub GA (2014) Usefulness of an aluminized polyester film for reducing heat in polyethylene calf hutches. *Int J Biometeorol* 58:1819–1823
9. Kovács L, Kézér FL, Ruff F, Szenci O, Bakony M, Jurkovich V (2019) Effect of artificial shade on saliva cortisol concentrations of heat-stressed dairy calves. *Domest Anim Endocrinol* 66:43–47
10. Hahn LG, Gaughan JB, Mader TL, Eigenberg RA (2009) Chapter 5: Thermal indices and their applications for livestock environments. In: DeShazer, J (ed) *Livestock energetics and thermal environment management.* American Society of Agricultural and Biological Engineers, St. Joseph, MI, USA, pp 113–130
11. R Core Team (2020) R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, <https://www.R-project.org>
12. Kovács L, Kézér FL, Ruff F, Jurkovich V, Szenci O (2018) Assessment of heat stress in 7-week old dairy calves with non-invasive physiological parameters in different thermal environments. *PLoS ONE* 13:e0200622.
13. Curtis AK, Scharf B, Eichen PA, Spiers DE (2017) Relationships between ambient conditions, thermal status, and feed intake of cattle during summer heat stress with access to shade. *J Thermal Biol* 63:104–111
14. Carter BH, Friend TH, Garey SM, Sawyer JA, Alexander MB, Tomazewski MA (2014) Efficacy of reflective insulation in reducing heat stress on dairy calves housed in polyethylene calf hutches. *Int J Biometeorol* 58:51–59
15. Friend TH, Haberman JA, Binion WR (2014) Effect of four different reflective barriers on black-globe temperatures in calf hutches. *Int J Biometeorol* 58:2165–2168
16. Brunsvold RE, Cramer CO, Larsen, HJ (1985) Behavior of dairy calves reared in hutches as affected by temperature. *Transact ASAE* 28:1265–1268
17. Piccione G, Caola G, Refinetti R (2003) Daily and estrous rhythmicity of body temperature in domestic cattle. *BMC Physiology* 3:7
18. Morignat E, Perrin JB, Gay E, Vinard JL, Calavas D, Hénaux V (2014) Assessment of the impact of the 2003 and 2006 heat waves on cattle mortality in France. *PLoS ONE* 9:e93176
19. Renaud DL, Duffield TF, LeBlanc SJ, Ferguson S, Haley DB, Kelton DF (2018) Risk factors associated with mortality at a milk-fed veal calf facility: a prospective cohort study. *J Dairy Sci* 101:2659–2668
20. Holt S (2014) Ambient temperature, calf intakes, and weight gains on preweaned dairy calves. PhD Thesis, Utah State University
21. Coleman DA, Moss BR, McCaskey TA (1996) Supplemental shade for dairy calves reared in commercial calf hutches in a southern climate. *J Dairy Sci* 79:2038–2043

Közlésre érke.: 2020. nov. 18.

Coxiella burnetii infection
rate among intensive dairy
farm veterinarians

A. Dobos¹
E. Balla²

1. Ceva-Phylaxia Zrt.,
H-1107 Budapest, Szállás u. 5.

*e-mail: attila.dobos@ceva.com

2. Nemzeti Népegészségügyi Központ
Budapest

Coxiella burnetii átfertőzöttség mértéke az intenzív tejelő szarvasmarhatelepen dolgozó állatorvosok között

Dobos Attila¹, Balla Eszter²

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők a *Coxiella burnetii* IgG fázis I és fázis II ellenanyagok jelenlétét és titerét vizsgálták 24, intenzív tejelő szarvasmarhatelepen dolgozó állatorvos esetében, indirekt immunfluoreszcensz módszerrel. A 24 vizsgált állatorvosból mind a 24 szeropozitív volt. A kutatásban résztvevő állatorvosok közül, egy esetben találtunk korábban diagnosztizált akut Q-láz- esetet és két esetben krónikus Q-láz lehetőségét felvető, jelentős IgG fázis I. titerértéket. A kutatásban talált 100%-os szeropozitivitás kiemelkedően nagy arány, összehasonlítva különböző országokban, állatorvosok körében végzett hasonló kutatási eredményekkel. Mivel a krónikus Q-láz sokszor csak évekkel vagy évtizedekkel később alakul ki a heveny fertőzöttség után, így kiemelten fontos lenne az intenzív tejelő szarvasmarhatelepen dolgozó állatorvosok évenkénti, Q-láz szempontjából történő kötelező szűrését bevezetni és az üzemorvosi vizsgálatok részévé tenni.

SUMMARY

Background: Q fever is a zoonotic disease of worldwide distribution. Many studies have reported that goat, sheep and dairy cattle farmers and workers frequently exposed to these animals are the occupational group at the highest risk of acquiring infection by *Coxiella burnetii*.

Objectives: The aim of this study was to compare Q fever infection rate among farm veterinarians in different countries based on the presence of IgG to phase I and phase II antigens of *C. burnetii*, in order to emphasise that veterinarians working on intensive large dairy farms are highly exposed to *C. burnetii* infection.

Materials and methods: Blood samples were collected between May and September 2020 from 19 Hungarian and 5 Slovakian veterinarians working on large industrial dairy cattle farms. The serum samples were tested for the presence of IgG antibodies reacting with phase I and phase II antigens of *C. burnetii* strain Nine Mile using a commercially available immunofluorescence assay (Focus Diagnostics, Cypress, CA, USA). The test was performed according to the manufacturer's instructions in a reference laboratory at the National Public Health Centre, Budapest, Hungary. Questionnaires recorded the participants' demographic data, occupation, length of employment at the farm, and previous history of laboratory-diagnosed Q fever.

Results and Discussion: Both IgG phase I and phase II antibodies were detected in 24 out of 24 (100%) serum samples tested. During the past few years we found a confirmed acute Q fever case in one veterinarian and 2 cases with a possible chronic Q fever. The 100% seropositivity found among dairy farm veterinarians was the highest of all figures previously reported by international surveys. Due to the high bacterial burden, the risk of Q fever is increasing in this occupational group, underlining the importance of monitoring the farm veterinarians by an obligatory yearly serological test for *C. burnetii* antibodies on national level. Particular attention should be paid to the clinical signs of chronic Q fever.

SZARVASMARHA

A Q-láz egy zoonózis, amelynek kórokozója a *Coxiella burnetii*, egy obligát intracelluláris, Gram-negatív baktérium. A betegség Új-Zéland kivételével a világon mindenhol előfordul [1]. A kórokozó három legfontosabb rezervoárja a kecske, a juh és a szarvasmarha. Nem csak ezek a kérődzők üríthetik a baktériumot, hanem tengeri emlősök, hüllők, madarak is, de a kullancsokban is megtelepszik, ami az állatok megfertőzésében játszik szerepet [2]. A betegség első említése az 1930-as évekből származik. Két kontinensen (Queensland, Ausztrália és Montana, USA) szinte egyidőben határozták meg a rickettsiaszerű kórokozót; a *Coxiella burnetii*-t, majd nevezték el a két kutatóról: HEROLD R. COXRÓL és MACFARLANE BURNETRŐL [3]. A Q-láz első leírása Magyarországon 1956-ban történt egy szarvasmarha-állomány fertőzése kapcsán [4]. A Q-láz 1967 óta bejelentési kötelezettség alá tartozó fertőző betegség Magyarországon.

A Q-láz a *Coxiella burnetii* által okozott, világszerte elterjedt, zoonotikus, fertőző betegség

A kórokozó három legfontosabb rezervoárja a kecske, a juh és a szarvasmarha

Az emberi megbetegedések leggyakrabban szarvasmarhatelepi dolgozókat érintik

Az emberek leggyakrabban por, aeroszol útján belélegezve, ill. nem hőkezelt tej és tejtermékek fogyasztása útján fertőződnek

Az első humán bejelentésre 1977-ben került sor. Az első igazolt beteg hazánkban épp egy állatorvos volt [5]. Az elkövetkezendő években (1977–1980), két Bács-Kiskun megyei szarvasmarhatelepen is észleltek *C. burnetii*-hez köthető, elhúzódó, tüdőgyulladással járó járványt a dolgozók körében. A tehenészeti telepen valamennyi dolgozó átfertőződött a kórokozóval, valamint a szarvasmarha-állomány harmadának átfertőződését is igazolták az állategészségügyi vizsgálatok [5]. 2019-ben készült kutatásunk során 126 tejelő szarvasmarha-állományból gyűjtött tanktejminták alapján, 123 állomány (97,62%) mutatott *C. burnetii* PCR- és ELISA-pozitivitást [6]. Állományszinten 52%-os szeropozitivitást találtunk, három nagylétszámú tejelő állomány egyedi vérvizsgálata során ELISA-vizsgálattal [7]. Magyarországon 2015 és 2019 között a diagnosztizált és bejelentett akut humán Q-láz fertőzések száma 28 és 48 közé tehető, ami valószínűleg jócskán elmarad a tényleges értéktől [8]. A számos sporadikus megbetegedés közül az elmúlt években akadtak a tejelő szarvasmarhatelepi dolgozókhöz köthető megbetegedések is (BALLA ESZTER nem publikált adatai). Számos kutatás beszámol arról, hogy a haszonállatokkal, így a szarvasmarhával foglalkozó állatorvosok a leginkább kitettek a *C. burnetii*-fertőződésnek [9]. Dániai állatorvosok között 36%-os a *C. burnetii*-szeropozitivitás, ami a legnagyobb arány a vizsgált különböző foglalkozási csoportok között [10]. Észtországban 17,9% [11], Japánban 13,5% [12], Ausztriában 9,5% [13], az USA-ban 22,2% [14], Törökországban 7% [15] szeropozitivitásról számolnak be a kutatások az állatorvosok között. A legnagyobb szeropozitivitási arányt (69,2%) a holland haszonállatpraxisban dolgozó állatorvosok között találták [16], ami nem is meglepő, hiszen Hollandiában volt az eddigi legnagyobb Q-láz járvány a világon 2007 és 2009 között, több mint 3500 bejelentett humán heveny Q-láz esettel [17].

A humán fertőzések kialakulásában a porral és aeroszollal belélegzett kórokozó játszik a legnagyobb szerepet, de *C. burnetii*-vel fertőzött állat tejének vagy abból készült, nem hőkezelt tejterméknek az elfogyasztása is okozhat megbetegedést [18]. Az inhaláció után a tüdő alveolaris macrophagjaiba jut a kórokozó, majd a környéki nyirokcsomókban szaporodik, azután szisztémás fertőzést okoz. Az 5–7 napos bacteriaemia után a kórokozó a tejmirigyben és a vemhes állat placentájában telepszik meg. A véráram útján más szervekbe is eljut még a, így pl. a májba és a lépbe, ahol granulomatosus elváltozásokat okozhat. Az endocardium érintettsége is kialakulhat, mind az aortai, mind a mitralis billentyűknél [18].

HUMÁN HEVENY Q-LÁZ

A fertőzés az esetek több, mint felében tünetmentes

A betegség leggyakrabban, az esetek több, mint felében tünetmentes átfertőződés formájában zajlik le. A heveny tünetekkel járó forma az inhalációt

A heveny forma során influenzaszerű tünetek jelentkeznek

Az esetek egy részében atípusos tüdőgyulladás, máskor hepatitis alakul ki

Az idült Q-láz a kezeletlen betegek kb. 1–5%-ában alakul ki, leginkább endocarditis formájában

Szarvasmarhában a fertőzés leginkább szaporodásbiológiai zavarokkal hozható összefüggésbe

A szerzők magyarországi és szlovákiai telepi állatorvostól gyűjtöttek vérmintákat

Indirekt immunfluoreszcens módszerrel vizsgálták az ellenanyagok jelenlétét

követően 1–5 hét múlva kezdődik. Az akut Q-láz legfőbb jellemzője a hirtelen fellépő láz, fejfájás és izomfájdalom, azaz influenzaszerű tünetek. Általában a betegség 5. napjától alakulnak ki az atípusos tüdőgyulladásra jellemző tünetek. Máskor hetekig eltartó láz formájában jelenik meg a Q-láz [19]. A heveny forma klinikai megjelenése elég nagy változatosságot mutathat a különböző földrajzi régiókban. A dél-spanyolországi területen a pneumonia ritkábban fordul elő, viszont a hepatitis nagyon gyakori, a dél-franciaországi régióban viszont mindkét kórforma gyakori [18]. A heveny esetek egy részénél, ritkán előfordulhat, hogy a légzőszervi érintettség hiányzik és csak hepatomegalia és icterus észlelhető [19].

HUMÁN IDÜLT Q-LÁZ

Az idült Q-láz, az elsődleges fertőzésen átesett, kezeletlen betegek kb. 1–5%-ában alakul ki. A Q-láz endocarditis a leggyakrabban leírt formája a *Coxiella burnetii* által okozott perzisztens fertőzésnek a szakirodalomban [18]. A *C. burnetii*-fertőzés idült formája rendszerint az elsődleges fertőződés után évekkel, esetleg évtizedekkel kezdődik [19]. A *C. burnetii*-endocarditis tünetei nem specifikusak, visszatérő láz, hidegrázás, krónikus fáradtság, éjszakai izzadás, súlyvesztés és májmegnagyobbodás jellemzik [1]. A perzisztens fertőzés nemcsak endocarditist okozhat, hanem különböző érrendszeri megbetegedéseket is, különösen a hasi és mellkasi aortaszakaszon [1]. Krónikus Q-láz-esetekben leírtak még osteomyelitist és lymphadenitist is, de ezek a kórképek csak nagyon ritkán fordulnak elő [1].

Q-LÁZ SZARVASMARHÁKBAN

A fertőzött szarvasmarhák leggyakrabban tünetmentesek, hasonlóan az emberhez, viszont számos szaporodásbiológiai probléma kialakulásában szerepet játszhat a kórokozó. A vetélés a legrégebb óta és legtöbbször leírt, *C. burnetii*-vel kapcsolatba hozható probléma [20, 21]. A legújabb kutatásaink viszont megerősíteni látszanak azt az elméletet, miszerint a korai magzatvesztés [7] és a magzatburok-vissamaradás [22] is kapcsolatban állhat a tejelő szarvasmarhák Q-láz fertőzöttségével. A *C. burnetii* nemcsak a szaporítószerv-rendszerben, hanem a tőgyszövetben is megtelepszik, ezért a fertőzöttség itt is manifesztálódhat. A szubklinikai, idült tőgygyulladás kialakulásában is szerepet játszhat a kórokozó [23]. Kérődzők esetében a humán atípusos pneumoniához hasonló kórképet még nem írtak le eddig, habár BILDFELL és mtsai szignifikáns összefüggést találtak a *C. burnetii*-vel fertőzött placenta és a magzati pneumonia között [24].

ANYAG ÉS MÓDSZER

A humán vérmintákat 2020 májusa és szeptembere között gyűjtöttük 19 magyarországi és 5 szlovákiai nagyüzemi tejelő szarvasmarha-állománynál dolgozó telepi ellátó állatorvostól. A szarvasmarhatelepek Magyarország, ill. Szlovákia különböző területein helyezkednek el. A telepek átlagos tehénlétszáma 650 és 1500 között volt. A szarvasmarhatelepek előzetes tanktej-mintavétel során mind ELISA-, mind PCR-pozitivitást mutattak *C. burnetii*-re vizsgálva.

A humán vérminták a Nemzeti Népegészségügyi Központ Bakteriológiai osztályának, Bakteriális Zoonózisok Nemzeti Referencia Laboratóriumában kerültek vizsgálatra. A *C. burnetii* IgG fázis I és fázis II ellenanyagok jelenlétének megállapítása kereskedelmi forgalomban lévő indirekt immunfluoreszcens (Focus Diagnostics, Cypress, CA, USA) vizsgálati módszerrel történt a gyártó utasításának megfelelően. Mindkét IgG ellenanyag esetén a szűréshez használt küszöbérték

1. TÁBLÁZAT. Coxiella burnetii IgG fázis I és fázis II ellenanyag-titer-megoszlása a 24 szarvasmarhatelepi állatorvos között

TABLE 1. Titre distribution of IgG antibodies against Coxiella burnetii phase I and phase II antigens among 24 dairy farm veterinarians

| Titer | IgG fázis I. | | IgG fázis II. | |
|--------|--------------|-----|---------------|------|
| | N | % | N | % |
| <16 | 6 | 25 | 6 | 25 |
| 32 | 5 | 21 | 3 | 12,5 |
| 64 | 7 | 30 | 4 | 17 |
| 128 | 2 | 8 | 6 | 25 |
| 256 | 2 | 8 | 3 | 12,5 |
| 512 | 1 | 4 | 1 | 4 |
| 1024 | 1 | 4 | 1 | 4 |
| Totals | 24 | 100 | 24 | 100 |

2. TÁBLÁZAT. Az állatorvosok (n = 24) C. burnetii fázis I és fázis II IgG-ellenanyagok titerértékeinek megoszlása a telepen munkában eltöltött évek számának függvényében

TABLE 2. Titre distribution of IgG antibodies of veterinarians (n = 24) against C. burnetii phase I and phase II antigens in the context of length of employment in dairy farms

| Sorszám | Szarvasmarha telepen eltöltött évek száma | Titer | QF G2 | Titer | QF G1 | Kor | Nem |
|---------|---|--------|---------|--------|---------|-----|-------|
| 1 | 11 | 1:512 | pozitív | 1:1024 | pozitív | 58 | férfi |
| 2 | 9 | 1:128 | pozitív | 1:64 | pozitív | 42 | férfi |
| 3 | 8 | 1:128 | pozitív | 1:64 | pozitív | 48 | férfi |
| 4 | 9 | 1:128 | pozitív | 1:64 | pozitív | 38 | férfi |
| 5 | 15 | 1:128 | pozitív | 1:64 | pozitív | 42 | férfi |
| 6 | 10 | 1:64 | pozitív | 1:64 | pozitív | 52 | férfi |
| 7 | 3 | 1:256 | pozitív | 1:256 | pozitív | 32 | nő |
| 8 | 30 | 1:16 | pozitív | 1:32 | pozitív | 66 | férfi |
| 9 | 7 | 1:64 | pozitív | 1:64 | pozitív | 33 | férfi |
| 10 | 4 | 1:16 | pozitív | 1:16 | pozitív | 50 | férfi |
| 11 | 42 | 1:64 | pozitív | 1:32 | pozitív | 68 | férfi |
| 12 | 36 | 1:128 | pozitív | 1:64 | pozitív | 60 | férfi |
| 13 | 10 | 1:16 | pozitív | 1:16 | pozitív | 51 | férfi |
| 14 | 1 | 1:128 | pozitív | 1:128 | pozitív | 27 | férfi |
| 15 | 3 | 1:16 | pozitív | 1:16 | pozitív | 31 | nő |
| 16 | 15 | 1:16 | pozitív | 1:16 | pozitív | 51 | férfi |
| 17 | 8 | 1:16 | pozitív | 1:16 | pozitív | 41 | férfi |
| 18 | 34 | 1:32 | pozitív | 1:32 | pozitív | 57 | férfi |
| 19 | 8 | 1:64 | pozitív | 1:32 | pozitív | 33 | nő |
| 20 | 22 | 1:256 | pozitív | 1:128 | pozitív | 52 | férfi |
| 21 | 26 | 1:1024 | pozitív | 1:512 | pozitív | 51 | férfi |
| 22 | 16 | 1:32 | pozitív | 1:16 | pozitív | 43 | férfi |
| 23 | 22 | 1:32 | pozitív | 1:32 | pozitív | 48 | férfi |
| 24 | 16 | 1:256 | pozitív | 1:256 | pozitív | 41 | férfi |

1:16 hígítás volt. A vérvétellel párhuzamosan egy kérdőív kitöltésére is sor került, amely a beleegyező nyilatkozat mellett az alábbi adatokat tartalmazta (nem, életkor, szarvasmarhatelepen eltöltött idő, esetleges korábbi Q-láz-diagnózis). A vizsgálatban résztvevő állatorvosok közül 3 nő és 21 férfi található, életkoruk 24 és 66 év között volt (átlagéletkor 46,5 év).

EREDMÉNYEK

Az összes vizsgált állatorvos szeropozitív volt

Egy esetben derült fény 2 éve megállapított súlyos, heveny Q-lázra

A 24, intenzív szarvasmarhatelepen dolgozó állatorvosnál mind a 24 esetben (100%) kimutattunk IgG fázis I és fázis II ellenanyagokat (1. táblázat). A szerológiai vizsgálat alapján két állatorvos esetében merült fel a krónikus Q-láz gyanúja (IgG fázis I titer 1:512 és 1:1024). A kérdőívben szereplő adatok alapján pedig egy esetben derült fény 2 éve megállapított súlyos, heveny Q-lázra. Nem találtunk szignifikáns különbséget a szarvasmarhatelepen végzett munkában eltöltött idő és a *C. burnetii*-vel való átfertőzöttség között. A legrövidebb ideje dolgozó állatorvos szérummintájából (12 hónap) ugyanolyan titerben voltak jelen az ellenanyagok, mint a legrégebben ott dolgozónál (2. táblázat).

MEGVITATÁS

Ez az eddig leírt legnagyobb átfertőzöttségi arány

Fontos lenne az intenzív tejlő szarvasmarhatelepeken dolgozó állatorvosok évenkénti szűrése

Összevetve a különböző, hasonló témájú kutatásokkal, vizsgálataink során beigazolódott, hogy a szarvasmarhapraxisban dolgozó állatorvosok a leginkább veszélyeztetett dolgozói csoport a *C. burnetii*-fertőzöttség szempontjából. A kutatás során talált 100%-os szeropozitivitás viszont kiemelkedően a legnagyobb arányú, összehasonlítva a különböző országok hasonló vizsgálati eredményeivel. Ezek az állatorvosok munkájuk során, napi szinten kerülhetnek kapcsolatba a kórokozóval leginkább fertőzött szövetekkel, váladékokkal, úgy, mint a placenta, hüvelyváladék stb. [25], így folyamatosan fennáll náluk a *C. burnetii*-fertőzés kockázata. Mivel a krónikus Q-láz sokszor csak évekkel vagy évtizedekkel később alakul ki a heveny fertőzöttség után [19], így kiemelten fontos lenne az intenzív tejlő szarvasmarhatelepeken dolgozó állatorvosok évenkénti, Q-láz szempontjából történő kötelező szűrését bevezetni, és az üzemorvosi vizsgálatok részévé tenni. Tünetes dolgozónál feltétlen gondolni kell a Q-láz szerológiai vizsgálatra. Megfontolandó a biztonsági rendszabályok így pl. megfelelő védőöltözetek alkalmazása is.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A humán állatorvosi vérvételezések megszervezéséért és a minták gyors laboratóriumi szállításáért CIRI RÓBERTnek és KARÁCSONY ZSOLTNak szeretnének köszönetet mondani a szerzők.

IRODALOM

1. Eldin C, Mélenotte C, Mediannikov O, Ghigo E, Million M, Edouard S, Mege JL, Max Maurin M, Raoult D (2017) From Q fever to *Coxiella burnetii* infection: a paradigm change. Clin Microbiol Rev 30:115–190
2. Anderson A, Bijlmer H, Fournier PE, Graves S, Hartzell J, Kersh GJ, Limonard G, Marrie TJ, Massung RF, McQuiston JH, Nicholson WL, Paddock CD, Sexton DJ (2013) Diagnosis and management of Q fever United States 2013: recommendations from CDC and the Q Fever Working group. MMWR Recomm Rep 62:1–30
3. Joseph E, Mcdade JE (1990) Historical aspects of Q fever. The disease 5–21
4. Romváry J (1957) Q-láz előfordulása szarvasmarhaállományban. Magy Állatorvosok Lapja 12:25–27
5. EPINFO, Országos Epidemiológiai Központ (2014) 21:6
6. Dobos A, Gyuranecz M, Kreizinger Zs (2020) Prevalence of *Coxiella burnetii* in Central and Eastern European dairy herds. Comp Immunol Microbiol Infect Dis available online 72:101489
7. Dobos A, Gábor Gy, Gyuranecz M (2020) Serological screening for *Coxiella burnetii* in the context of early pregnancy loss in dairy cows. Acta Vet Hung available online DOI: 10.1556/004.2020.035

8. European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction to the Annual Epidemiological Report Stockholm: ECDC (2019) Q fever Annual Epidemiological Report
9. Wielders CCH, Boerman AW, Schimmer B, van den Brom R, Notermans DW, van der Hoek W, Schneeberger PM (2015) Persistent High IgG Phase I Antibody Levels against *Coxiella burnetii* among Veterinarians Compared to Patients Previously Diagnosed with Acute Q Fever after Three Years of Follow-Up. PLoS ONE 10:e0116937
10. Bosnjak E, Hvass AM, Villumsen S, Nielsen H (2010) Emerging evidence for Q fever in humans in Denmark: role of contact with dairy cattle. Clin Microbiol Infect 16:1285
11. Neare K, Janson M, Hütt P, Lassen B, Viltrop A (2019) *Coxiella burnetii* Antibody Prevalence and Risk Factors of Infection in the Human Population of Estonia. Microorganisms 7:629
12. Abe T, Yamaki K, Hayakawa T, Fukuda H, Ito Y, Kume H, Komiya T, Ishihara K, Hirai K (2001) A seroepidemiological study of the risks of Q fever infection in Japanese veterinarians. Eur J Epidemiol 17:1029–1032
13. Nowotny N, Deutz A, Fuchs K, Schuller W, Hinterdorfer F, Auer H, Aspöck H (1997) Prevalence of swine influenza and other viral, bacterial, and parasitic zoonoses in veterinarians. J Infect Dis 176:1414–1415
14. Whitney EAS, Massung RF, Candee AJ, Ailes EC, Myers LM, Patterson NE, Berkelman RL (2009) Seroepidemiologic and occupational risk survey for *Coxiella burnetii* antibodies among US veterinarians. Clin Infect Dis 48:550–557
15. Ergonul O, Zeller H, Kilic S, Kutlu S, Kutlu M, Cavusoglu S, Esen B, Dokuzoğuz B (2006) Zoonotic infections among veterinarians in Turkey: Crimean-Congo hemorrhagic fever and beyond. Int J Infect Dis 10:465–469
16. Van Den Brom R, Schimmer B, Schneeberger PM, Swart WA, van der Hoek W, Vellema P (2013) Seroepidemiological Survey for *Coxiella burnetii* Antibodies and Associated Risk Factors in Dutch Livestock Veterinarians. PLoS ONE 8:e54021
17. Roest HJ, Tilburg JJHC, van der Hoek W, Vellema P, van Zijderveld FG, Klaassen CHW, Raoult D (2011) The Q fever epidemic in The Netherlands : history, onset, response and reflection. Epidemiol Infect 139:1–12
18. Ghaoui H, Achour N, Saad-Djaballah A, Smari A, Temim S, Bitam I (2019) Between Livestock's and Humans, Q Fever Disease is Emerging at Low Noise. Acta Sci Microbiol 2:104–132
19. Tulassay Zs (2010) A belgyógyászat alapjai 1.
20. Agerholm JS (2013) *Coxiella burnetii* associated reproductive disorders in domestic animals- critical review. Acta Vet Scand 55:13
21. Macías-Rioseco M, Riet-Correa F, Miller MM, Sondgeroth K, Fraga M, Silveira C, Uzal FA, Giannitti F (2019) Bovine abortion caused by *Coxiella burnetii*: report of a cluster of cases in Uruguay and review of the literature. J Vet Diagn Invest 31:634–639
22. Dobos A, Gyuranecz M, Albert M (2020) A *Coxiella burnetii* előfordulásának aránya a magzatburok-visszatartásban, tejelő szarvasmarha-állományokban Magyar Állatorvosok Lapja 142:593–597
23. Barlow J, Rauch B, Welcome F, Kim SG, Dubovi E, Schukken Y (2008) Association between *Coxiella burnetii* shedding in milk and subclinical mastitis in dairy cattle. Vet Res 39:23
24. Bildfell R, Thomson G, Haines D (2000) *Coxiella burnetii* infection is associated with placentitis in cases of bovine abortion. J Vet Diagn Invest 12:419–425
25. Guatteo R, Beaudeau F, Joly A, Seegers H (2007) *Coxiella burnetii* shedding by dairy cows. Vet Res 38:849–860

Közlésre érk.: 2020. okt. 27.

Some risk factors of early loss and longevity of beef cows

F. Szabó^{1*}
J. Márton¹
E. Szabó²
Sz. Bene³

Húshasznosítású tehenek korai kiesésének, hasznos élettartamának néhány kockázati tényezője

Szabó Ferenc^{1*}, Márton Judit¹, Szabó Eszter², Bene Szabolcs³

1. Széchenyi István Egyetem Mezőgazdaság- és Élelmiszertudományi Kar, H-9200, Mosonmagyaróvár Vár tér 2.

*e-mail: szabo.ferenc@sze.hu

2. Szegedi Tudományegyetem, Szeged

3. Szent István Egyetem Georgikon Campus, Keszthely

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők a húshasznosítású tehenek korai kiesésének, hasznos élettartamának kockázati tényezőit vizsgálták túléléselemzéssel. A vizsgálatban 1800, véletlenszerűen kiválasztott, 6 fajtába tartozó tehén szerepelt. A statisztikailag igazolt különbségek alapján a hereford tehenek becsült hasznos élettartama (9,3 év) igazoltan a leghosszabb volt. Sorrendben az angus (8,1 év), a magyar tarka (7,9 év), a charolais (7,1 év), a limousin (5,9 év), végül a blonde d'Aquitaine (5,2 év) következett. A tavasszal és nyáron borjazott tehenek hasznos élettartama hosszabb volt (7,2, ill. 6,9 év), és kisebb volt a korai kiesésük kockázata, mint az ősszel (5,7 év), ill. a télen (5,1 év) borjazóké. Ugyancsak hosszabb volt a hasznos élettartama és kisebb a korai kiesésük kockázata azoknak a teheneknek, amelyek segítség nélkül (6,2 év), vagy kis segítséggel borjaztak (6,9 év) azon társaikhoz képest, amelyek állatorvosi segítséggel ellettek (2,8 év), vagy holtellésük volt (4,6 év).

SUMMARY

Background: Longevity of a beef cow, defined as length of productive life from first calving to culling is a complex trait of great importance as it reflects the performance of her total herd life. Longer productive life may increase profits by decreasing annual costs of replacement cows associated with raising breeding heifers.

Objectives: The aim of this study was to estimate the risk factors of early loss and the longevity of beef cows kept in Hungary.

Materials and Methods: Data from 1,800 cows belonging to Hereford, Angus, Simmental, Charolais, Limousin and Blonde d' Aquitaine breeds bred in different herds were estimated. Proportional Hazard (PH) model based on Cox regression was used for data processing. The model is part of SPSS 14.0 software.

Results and Discussion: Breed, calving season and calving difficulty had significant effect on longevity ($p < 0.05$); however herd, age of the cow at first calving, sex and weaning weight of their calves did not affect ($p > 0.05$) the risk and length of productive life. Hereford had significantly longer (9.3 years) estimated longevity than Angus (8.1 years), Simmental (7.9 years), Charolais (7.1 years), Limousin (5.9 years) and Blonde d' Aquitaine (5.2 years). Cows that calved first in spring or summer were estimated to have longer productive life (7.2 years and 6.9 years) and less risk of early culling than those calving in autumn (5.7 years) and in winter (5.1 years). Longer productive life (6.2 years) was estimated for cows calving without assistance or with a little assistance (6.9 years) compared to than those needing veterinary assistance (2.8 years) or having stillbirth (4.6 years).

Conclusion: Because longevity is a complex trait of great economic importance, special attention should be devoted to these risk factors. By using sire breeds with easy calving genetic background and organizing calving in spring or summer, longer productive life and less risk of early cow's loss can be expected.

A húshasznosítású tehenek élettartama nagy jelentőségű, összetett tulajdonság. Ha a hasznos élettartam hosszabb, a tehen által termelt jövedelem nagyobb, mivel az egységnyi produktív időtartamra, vagy a tehen egy borjára jutó felnevelési költség kisebb, mint a rövidebb élettartam esetén. A hasznos élettartam tulajdonság öröklődhetősége meglehetősen gyenge, $h^2 = 0,02-0,26$ közötti [1, 2, 3, 4, 5], emiatt annak alakulását a külső környezeti tényezők jelentős mértékben befolyásolják.

A húshasznosítású tehenek élettartama nagy jelentőségű, de gyenge öröklődhetőségű összetett tulajdonság

Húshasznú tehenekben nehéz küllemi tulajdonságok alapján a várható hasznos élettartamot megbecsülni

Tejhasznosítású állományokban végzett néhány vizsgálat eredménye arra utal, hogy a küllemi tulajdonságok alapján korán, viszonylag megbízhatóan becsülhető a tehenek várható hasznos élettartama [6, 7]. Az eredmények szerint az ilyen tehenek, ha mérsékelt testtömegűek, megfelelő tőgy- és lábalkulásúak, akkor általában hosszabb ideig maradnak a termelésben, mint az olyan tehenek, amelyek e tulajdonságai kedvezőtlenek [6, 8, 9, 10]. Húshasznosítású tehenállományokról kevesebb információ áll rendelkezésre a hasznos élettartammal kapcsolatban lévő tulajdonságokról [11, 12]. Ezek szerint az állomány, ill. az évjárat valamint az izmoltság befolyásolta legnagyobb mértékben a chianina tehenek hasznos élettartamát [13]. A korai tehénkiesés, -selejtezés legfőbb kockázati tényezője a nehézellés [2, 11, 12].

Számos forrás szerint a hasznos élettartamban bizonyos fajták között is különbség van, így a hereford, az angus és a shorthorn között [11, 12, 14], a hereford és a kompozit fajták között [15], a hereford és az angus között [4], a hereford és a magyar tarka között [16], a hereford, az angus, a charolais és a limousin között [12, 17].

A várható hasznos élettartam becslésére különböző modellek állnak rendelkezésre [18]. A megbízható becsléshez a már selejtezett tehenek adataira és a becsléskor még termelésben lévő tehenek adataira egyaránt szükség van. Ezt figyelembe véve kerültek kifejlesztésre a várható hasznos élettartam, a túlélés becslésére a különböző túlélés elemző modellek (survival models). Ezek közül a leggyakrabban használt a Cox-model (Cox regression for survival analyses) [13, 19, 20, 21].

A hazai és a nemzetközi szakirodalom is meglehetősen hiányos a tekintetben, hogy a hústípusú tehenek hasznos élettartamát milyen tényező befolyásolja. Emiatt jelen munkánkban azt a célt tűztük ki, hogy hazai körülmények között értékeljük, vajon a tenyészet, a fajta, a borjú ivara, az első borjazás nehézsége, az első borjazási életkor, a borjazási időszak, és a borjú választási testtömege kapcsolatban lehet-e a húshasznosítású tehenek várható hasznos élettartamával, korai kiesésével.

SAJÁT VIZSGÁLAT ANYAG ÉS MÓDSZER

Vizsgálatunkat a hazai húsmarha-fajtaegyesületek adatbázisán végeztük. Értékeltek a magyar tarka, az angus, a hereford, a charolais, a limousin és a blonde d'Aquitaine tehenek várható hasznos élettartamát, ill. kiesésük kockázatát. A teheneket a hazai gyakorlat szerint nyáron legelőn, télen egyszerűbb épületekben, vagy a szabadban zömmel szénán és silózott takarmányon tartották. A termékenyítések 85–90%-a természetes fedeztetéssel, 10–15%-a mesterségesen történt. A borjakat 6–7 hónapos életkoruk körül választották.

A vizsgálatban csak olyan tehenek adatait elemeztük, amelyek pedigrével rendelkeztek, és róluk pontos feljegyzések álltak rendelkezésre. Fajtánként 300–300 tehenet véletlenszerűen az elmúlt 20 évben választottunk ki az elemzéshez. A kiválasztott tehenek 60%-át a már kiselejteztettek, 40%-a pedig a még termelésben állók tették ki összességében és fajtánként is. A még termelésben lévő állatok adataira a túlélési modell szerint azért van szükség, mert az értékelés

A szerzők célja húshasznú tehenek hasznos élettartamát leginkább befolyásoló tényezők értékelése volt

A vizsgálatokat a hazai húsmarha-fajtaegyesületek adatbázisán végezték el

Az elmúlt 20 évből fajtánként 300–300 tehenet választottak ki az elemzéshez

Számos termelési paramétert bevontak a vizsgálatba

csak akkor végezhető el, ha a már kiesettek adatai a még élők életkoráig egymáshoz hasonlóan alakulnak, azaz az egyes vizsgálati szempontokban nincs szignifikáns különbség a két csoport között, pl. ha a nehézellések aránya mindkét csoportban nagyjából azonos. Ugyanis, ha a különbség túl nagy, akkor a módszer nem ad megbízható eredményt, vagyis a becslés a még élőkre nem végezhető el.

A vizsgálatban a fajta, a tenyészet, az első borjazás időszaka, az első borjazás nehézsége és a borjú ivara kategorizált (paraméteres) változóként, a tehének első ellési életkora és a borjak 205 napra korrigált választási testtömege (továbbiakban 205 napos súly) pedig folytonos változóként (fix hatásként) szerepelt. A kategorizált változókról az 1. táblázatot, a folytonos változókról a 2. táblázatot ad áttekintést.

A túlélési becslést megelőzően az egyes tényezők hatását varianciaanalízissel vizsgáltuk. Mivel a varianciaanalízis csupán a fajta, az első ellés nehézsége, és az első ellés évszaka esetében mutatott szignifikáns hatást, a becslést a továbbiakban csak e tényezőkre végeztük el.

1. TÁBLÁZAT. A húshasznosítású tehének hasznos élettartama értékeléshez figyelembe vett kategorizált változók és megoszlásuk

TABLE 1. Discontinuous variables studied for the effect on longevity of beef cows

| Változók | Osztályok | Létszám | % |
|------------------------------|-----------|---------|------|
| Tenyészet | 12 | 1800 | |
| Fajta | 6 | | |
| Első borjazás évszaka | 4 | | |
| - tavasz | | 830 | 46,1 |
| - nyár | | 260 | 14,4 |
| - ősz | | 186 | 10,3 |
| - tél | | 524 | 29,1 |
| Első borjazás nehézsége | 4 | | |
| - segítség nélkül | | 1389 | 77,2 |
| - kis segítséggel | | 170 | 9,4 |
| - állatorvosi beavatkozással | | 21 | 1,2 |
| - holtellés | | 70 | 3,9 |
| Első borjú ivara | 2 | | |
| - bika | | 912 | 50,7 |
| - üsző | | 898 | 49,3 |

2. TÁBLÁZAT. A húshasznosítású tehének hasznos élettartama értékeléshez figyelembe vett folytonos változók statisztikája

TABLE 2. Statistics of continuous variables studied for the effect on longevity of beef cows

| Tulajdonság | Tehenek száma | Átlag | SE | Min | Max |
|-----------------------------|---------------|--------|-------|--------|--------|
| Első borjazási életkor (év) | 1800 | 2,90 | 0,031 | 1,93 | 4,10 |
| 205-napos súly (kg) | | 207,40 | 2,402 | 157,10 | 295,20 |

Az adatokat statisztikai módszerekkel elemezték

A hasznos élettartam becslését egy speciális, túlélési statisztikai programmal, a Cox-regresszióval (Cox, 1972) végeztük, amely a SPSS 14.0 statisztikai szoftver része. A Cox-analízis speciális túlélési regressziós modell, amely mind a paraméteres (kategorizált), mind a folytonos változókat egyidejűleg kezelni tudja. Alkalmas arra, hogy vele egy adott eseményt, esetünkben a tehén kiesését, selejtezését a kovariációk alapján modellezzük. A modellel értékelhetők azok a tényezők, amelyek a tehén élettartamára, selejtezésére kockázatot jelentenek.

Az általunk használt modell az első elléstől a selejtezésig eltelt idő és a kovariálók tényezők kapcsolatát a következő egyenlettel írja le:

$$h_i(t) = [h_0(t)]e^{b_1x_{i1}+...+b_nx_{in}}$$

ahol: $h_i(t)$ = az i -edik tehén selejtezésének kockázata (annak a valószínűsége, hogy az egyed a „ t ” időpontban kiesik); $h_0(t)$ = a kockázat a „ t ” időpontban; $e = 2,7183$; n = a kovariánsok száma; b = a regressziós koeficiens értéke; x = a kovariáns értéke.

EREDMÉNYEK ÉS MEGVITATÁS

A húshasznosítású tehenek élettartamát befolyásoló tényezőket, azok szignifikanciáját a 3. táblázat foglalja össze. Az eredmények azt mutatják, hogy – a vizsgált adatbázis alapján – a fajta, a borjazás évszaka és az ellés módja szignifikáns ($p < 0,05$) hatást gyakorolt a becsült tényleges és hasznos élettartamra, ugyanakkor a tenyészet, a borjú ivara és választási testtömege, valamint az első ellési életkor hatása nem bizonyult statisztikailag igazolhatónak ($p > 0,05$).

A Cox-regresszióval becsült túlélési, azaz az állományban maradási hányad adatokat a 4., 5., és 6. táblázat tartalmazza. Az adatok egyfelől annak a valószínűségét jelzik, hogy az adott csoportba tartozó egyed a „ t ” időpontban, vagyis a táblázatban szereplő életkor tartományban még életben, termelésben van. Másfelől arra utalnak, hogy az adott állománynak valószínűleg mekkora hányada, hány százaléka áll még termelésben a jelzett időszakban. Mindegyik táblázat oszlopai csökkenő adatsort tartalmaztak, vagyis az életkor előre haladtával csökkent a kortárs állatok létszáma, és növekedett a kiesés, a selejtezés kockázata. Az adatok az előzőkkel összhangban azt is szemléltették, hogy a túlélési arány, vagyis az állományban maradási hányad fajtánként továbbá az első borjazás időszaka, valamint az első ellés nehézsége szerint különböző volt.

A fajta, a borjazás évszaka és az ellés módja szignifikáns hatással volt a becsült tényleges és hasznos élettartamra

3. TÁBLÁZAT. A húshasznosítású tehenek hasznos élettartamát befolyásoló tényezők szignifikanciája

TABLE 3. Significance of factors affecting longevity of beef cows

| Vizsgált tényezők | Szignifikancia |
|----------------------|-----------------------|
| Tenyészet | NS (nem szignifikáns) |
| Fajta | $p < 0,05$ |
| Első borjú ivara | NS (nem szignifikáns) |
| Első ellés nehézsége | $p < 0,05$ |
| Első ellés évszaka | $p < 0,05$ |
| Első ellési életkor | NS (nem szignifikáns) |
| 205 napos testtömeg | NS (nem szignifikáns) |

4. TÁBLÁZAT. Húshasznosítású tehenek becsült állománybanmaradási hányada fajták szerint**TABLE 4.** Estimated ratio of beef cows remaining in the herd by breed

| Életkor tartomány, év | Fajta | | | | | |
|-----------------------|--|----------|----------|--------------------|----------------|-----------|
| | Magyar tarka | Hereford | Limousin | Blonde d'Aquitaine | Aberdeen angus | Charolais |
| | Állományhányad az adott életkor tartományban (%) | | | | | |
| 0-2 | 82 | 77 | 78 | 56 | 85 | 80 |
| 2-4 | 69 | 75 | 60 | 33 | 68 | 70 |
| 4-6 | 58 | 72 | 46 | 24 | 53 | 57 |
| 6-8 | 50 | 68 | 34 | 16 | 46 | 45 |
| 8-10 | 33 | 55 | 26 | 13 | 36 | 14 |
| 10-12 | 18 | 42 | 16 | 3 | 30 | 6 |
| 12-14 | 0 | 31 | 7 | 0 | 30 | 0 |
| 14-16 | - | 20 | 4 | - | 0 | - |
| 16-18 | - | 11 | 0 | - | - | - |
| 18-20 | - | 5 | - | - | - | - |
| 20-22 | - | 0 | - | - | - | - |

5. TÁBLÁZAT. Húshasznosítású tehenek becsült állománybanmaradási hányada az első ellés évszaka szerint**TABLE 5.** Estimated ratio of beef cows remaining in the herd by season of first calving

| Életkor tartomány, év | Az első borjazás évszaka | | | |
|-----------------------|--|------|-----|-----|
| | Tavaszi | Nyár | Ősz | Tél |
| | Állományhányad az adott életkor tartományban (%) | | | |
| 0-2 | 76 | 88 | 74 | 72 |
| 2-4 | 65 | 71 | 62 | 55 |
| 4-6 | 55 | 55 | 48 | 45 |
| 6-8 | 47 | 44 | 39 | 35 |
| 8-10 | 39 | 30 | 23 | 23 |
| 10-12 | 32 | 13 | 12 | 13 |
| 12-14 | 25 | 7 | 2 | 3 |
| 14-16 | 20 | 7 | 0 | 3 |
| 16-18 | 12 | 0 | - | 0 |
| 18-20 | 0 | - | - | - |
| 20-22 | | | - | - |

6. TÁBLÁZAT. Húshasznosítású tehenek becsült állománybanmaradási hányada az első borjazás nehézsége szerint

TABLE 6. Estimated ratio of beef cows remaining in the herd by difficulty of first calving

| Életkor tartomány, év | Az első borjazás nehézsége | | | |
|-----------------------|--|-----------------|----------------------------|-----------|
| | Segítség nélkül | Kis segítséggel | Állatorvosi beavatkozással | Holtellés |
| | Állományhányad az adott életkor tartományban (%) | | | |
| 0-2 | 80 | 88 | 0,55 | 72 |
| 2-4 | 62 | 70 | 0,35 | 50 |
| 4-6 | 49 | 60 | 0,25 | 37 |
| 6-8 | 38 | 49 | 0,18 | 30 |
| 8-10 | 29 | 39 | 0,15 | 23 |
| 10-12 | 20 | 30 | 0,12 | 13 |
| 12-14 | 25 | 7 | 0,00 | 8 |
| 14-16 | 20 | 7 | | 0 |
| 16-18 | 12 | 0 | - | - |
| 18-20 | 0 | - | - | - |
| 20-22 | - | - | - | - |

7. TÁBLÁZAT. Húshasznosítású tehenek becsült, várható hasznos élettartama a szignifikáns hatások szerint

TABLE 7. Estimated longevity of beef cows according to significant effects

| Befolyásoló, szignifikáns hatások | | Becsült hasznos élettartam (év) | A becslés standard hibája |
|-----------------------------------|----------------------------|---------------------------------|---------------------------|
| Fajta | Magyar tarka | 7,9 | 0,19 |
| | Hereford | 9,3 | 0,09 |
| | Limousin | 5,9 | 0,18 |
| | Blonde d'Aquitaine | 5,2 | 0,22 |
| | Aberdeen angus | 8,1 | 0,11 |
| | Charolais | 7,1 | 0,23 |
| Első ellés nehézsége | Segítség nélkül | 6,2 | 0,06 |
| | Kis segítséggel | 6,9 | 0,19 |
| | Állatorvosi beavatkozással | 2,8 | 0,36 |
| | Holt ellés, vetélés | 4,6 | 0,37 |
| Első ellés évszaka | Tavasz | 7,2 | 0,25 |
| | Nyár | 6,9 | 0,28 |
| | Ősz | 5,7 | 0,36 |
| | Tél | 5,1 | 0,23 |

A hereford tehenek becsült hasznos élettartama szignifikánsan hosszabb volt, mint a többi fajtáé

A 7. táblázat a becsült, várható hasznosélettartam-adatokat mutatja a szignifikáns hatások szerint, azaz fajtánként, valamint az ellési nehézsége és évszaka alapján.

A limousin és a blonde d'Aquitaine bizonyult a legrövidebb hasznos élettartamúnak

A fajtánkénti eredmények arra utaltak, hogy a hereford tehének becsült hasznos élettartama szignifikánsan hosszabb volt, mint a többi fajtáé. E tekintetben az angus, a magyar tarka, és a charolais egymáshoz hasonló volt, de a herefordnál valamivel rövidebb volt a becsült hasznos élettartamuk. A limousin és a blonde d'Aquitaine bizonyult a legrövidebb hasznos élettartamúnak a Cox-regresszióval történt becslés alapján. A fajták között e tekintetben kapott különbség hasonló ahhoz, ami az irodalomban [4, 12, 14, 16, 17] található. Az említett források egy része is a hereford hasznos élettartamát találta a leghosszabbnak, amely eredmény szintén megegyezik a jelen megállapításunkkal. Jelenleg nincs megbízható információnk arról, hogy mi okozhatja a fajták között e tekintetben mutatkozó különbséget. Számos vizsgálati eredmény, gyakorlati tapasztalat viszont arra utal, hogy az inkább anyai (reproduktív) típusba tartozó fajták, így a hereford és az angus, alkalmazkodó-, ellenálló képessége jobb, mint a végtermék típusba sorolható, a limousin, blonde d'Aquitaine, vagy a charolais fajtáké.

A tavasszal, vagy nyáron, továbbá segítség nélkül, vagy kis segítséggel ellő tehéneknek hosszabb volt a hasznos élettartama

Azoknak a tehéneknek, amelyek tavasszal, ill. nyáron borjaztak, hosszabb volt a hasznos élettartama, és kisebb volt a korai selejtezésük kockázata, mint azoké, amelyek más évszakban borjaztak. A borjazási évszak hatásáról megjelent viszonylag kevés szakirodalmi közlemény szintén arról számol be, hogy ez a tényező is befolyásolhatja a tényleges és hasznos élettartamot [2, 12, 17]. Kapott eredményeinknek az lehet a magyarázata, hogy az év korábbi időszakában borjazók nagyobb eséllyel vemhesülnek újra a nyári fedezetési időszakban, a nyáron borjazók pedig az őszi, téli időszakban, mint azok, amelyek később borjaztak [12].

A borjazás nehézségének hatását vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy azoknak a tehéneknek, amelyek segítség nélkül, vagy kis segítséggel borjaztak, hosszabb volt a hasznos élettartama, mint azoké, amelyeknek az ellésénél állatorvosi beavatkozásra volt szükség, vagy életképtelen magzatot hoztak a világra. Ez az eredmény szintén hasonló az irodalomban [2, 17] szereplő megállapításhoz, nevezetesen a nehéz ellés és a holtellés kockázati tényezőnek tekinthető a korai kiesés, hasznos élettartam szempontjából. A korábbi kiesést minden bizonnyal az eredményezi, hogy a tenyésztők, ha tehetik, inkább selejtezik a nehezen ellő, vagy életképtelen borjút adó, fiatal teheneiket, mint a könnyen, egészséges borjút világra hozókat. Ugyanis a nehézellés hátrányos, nagyobb odafigyelést igényel, borjú veszteséget okozhat, többlet költséget jelenthet, a tehén involúciója, újra vemhesülése elhúzódóhat.

Mivel a nehézellés a hasznos élettartam szempontjából kockázati tényező, valószínűleg részben e hatás a fajták közötti hasznos élettartam különbségért is.

KÖVETKEZTETÉSEK

Vizsgálatunk eredménye és a mértékadó szakirodalmi források tükrében leszűrhető, hogy a fajta, a borjazás évszaka, és a borjazás nehézsége fontos tényezők lehetnek a húshasznosítási tehének kiesési életkora, hasznos élettartama szempontjából. Ezek kedvező alakulása esetén későbbi tehénkiesésre, hosszabb tényleges és hasznos élettartamra, kedvezőtlen esetben pedig rövidebb élettartamra, korábbi selejtezésekre számíthatunk. Jelen eredményeink természetesen előzetes információknak tekinthetők. Számos részletkérdés tisztázása érdekében mindenképpen további vizsgálatok szükségesek.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők köszönetüket fejezik ki a vizsgálatokhoz adatokat szolgáltató tenyésztő szervezeteknek, az adatgyűjtésben résztvevő állattenyésztő és állatorvos kollegáknak.

IRODALOM

1. Martinez GE, Koch RM, Cundiff, LV, Gregory KE, Van Vleck LD (2004) Number of calves born, number of calves weaned, and cumulative weaning weight as measures of lifetime production for Hereford cows. *J Anim Sci* 82:1903–1911
2. Rogers PL, Gaskins CT (2004) Evaluating longevity of composite beef females using survival analysis techniques. *J Anim Sci* 82:860–866
3. Snelling WM, Golden BL, Bourdon RM (1995) Within herd genetic analyses of stayability of beef females. *J Anim Sci* 73:993–1001
4. Tanida H, Hohenboken WD, DeNise SK (1998) Genetic aspects of longevity in Angus and Hereford cows. *J Anim Sci* 66:640–647
5. Vollema AR, Goren AF (1998) A comparison of breeding value predictors for longevity using linear model and survival analysis. *J Dairy Sci* 81:3315–3320
6. Larroque H, Ducrocq V (2001) Relationship between type and longevity in the Holstein breed. *Genet Sel Evol* 33:39–59
7. Vollema AR, Van Der Beek S, Harbers AG, De Jong G (2000) Genetic evaluation for longevity of Dutch dairy bulls. *J Anim Sci* 83:2629–2639
8. Boldman KG, Freeman AE, Harris BL, Kuck AL (1992) Prediction of sire transmitting abilities for herd life from transmitting abilities for linear type traits. *J Dairy Sci* 75:552–563
9. Ducrocq V (1994) Statistical analysis of length of productive life for dairy cows of Normande breed. *J Dairy Sci* 77:855–866
10. Pasman E, Reinhart F (1999) Genetic relationships between type composites and length of productive life of Black-and-White Holstein cattle in Germany. Proc. of the Int. Workshop on EU Concerted Action on functional traits in Cattle (GIFT)-Longevity, Jouy-en-Josas, France. *Interbull Bull* 21:117–121
11. Burris R (2020) Longevity in the Cow Herd. *Bulletin of University of Kentucky* July 25
12. Damiran D, Kathy AL, Pearce LT, Erickson NE, Lardner BHA (2018) Effect of calving period on beef cow longevity and lifetime productivity in western Canada. *Transl Anim Sci* 2:61–65
13. Ducrocq V, Quaas RL, Pollak EJ, Casella G (1998) Length of productive life of dairy cows.1. Justification of a Weinbull mode. *J Dairy Sci* 71:3061–3070
14. Nunez-Dominguez R, Cundiff, LV, Dickerson GE, Gregory KE, Koch RM (1991) Heterosis for survival and dentition in Hereford, Angus and Shorthorn, and crossbred cows. *J Anim Sci* 69:1885–1898
15. Arthur PF, Makarechian M, Berg RT, Weingardt R (1993) Longevity and lifetime productivity of cows in a purebred Hereford and two multibred synthetic groups under range conditions. *J Anim Sci* 71:1142–1147
16. Nagy N, Tózsér J (1988) Biológiai típusok a húsmarhatenyésztésben. *Vágóállat és hústermelés* 18:1–7
17. Szabó F, Dákay I (2009) Estimation of some productive and reproductive effects on longevity of beef cows using survival analysis. *Livestock Sci* 122:271–275
18. Lagakos SW (1979) General right censoring and its impact on the analysis of survival data. *Biometrics* 35:139–156
19. Cox DR (1972) Regression Models and Life Tables. *J Roy Stat Soc* 34:487–220
20. Cox, DR, Oaks D (1984) Analysis of survival data. Chapman and Hall, London, UK
21. Ducrocq V, Sölkner H (1998) The survival kit. V3.0. A package for Large Analysis of Survival data. Proc 6th World Cong Genet Appl Livestock Prod Armidale Australia 27:447–448

Közlésre érk.: 2020. júl. 1.

**The modern therapy of
canine atopic dermatitis**
Literature review and
case report

N. Gyécsek *

Magánállatorvos

*e-mail: nikolettagy@gmail.com

Kutyák atópiájának korszerű kezelése Irodalmi összefoglaló és esetismertetés

Gyécsek Nikoletta*

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerző irodalmi adatok és egy esetismertetés kapcsán bemutatja a kutyák atópiás bőrgyulladásának korszerű gyógykezelését. Az atópiás dermatitis egy genetikailag prediszponált, gyulladásos, viszketéssel járó bőrbetegség. A megfelelő diagnózis leginkább kizárásosjellegű, amihez más viszkető bőrbetegségeket és a Favrot-kritériumokat javasolt figyelembe venni. A másodlagos bőrfertőzéseket, bolhafertőzöttség jelenlétét és az eleségallergia lehetőségét is fel kell deríteni. A viszketésért felelős allergének azonosítására allergiatesztek elvégzése javasolt. Allergénspecifikus intradermális bőrteszt és/vagy az IgE-szerológiai vizsgálat segít azonosítani a túlérzékenységet okozó környezeti allergéneket. Az atópia tüneteit nem mutató kutyákban is lehet a teszt során azonnal látható vagy mérhető reakció az allergénre, így a diagnózist kizárólag allergiatesztre nem alapozhatjuk. Az atópia kezelésének tervezése összetett és egyedre szabott. Az immunmoduláló készítmények szükséges adagját a lehető legkisebbre kell csökkenteni. A klinikai tünetek hatékony kezeléséhez létfontosságú, hogy mind a gyulladást, mind a viszketést gátoljuk. Az utóbbi években Magyarországon is engedélyezett készítmények a bőr gyulladásának csökkentését és a neurogén, viszketést okozó út gátlását is megcélözzák.

SUMMARY

The aim of this article is to summarize the treatment of atopic dermatitis, advantages and disadvantages concerning efficacy and safety. Canine atopic dermatitis is a genetically predisposed, inflammatory and pruritic skin disease. Atopy can be challenging to diagnose and to treat effectively. These dogs present pruritus, that can also be caused by food allergy, flea allergy, sarcoptic mange and other infectious skin diseases. Definitive diagnosis is difficult. Allergy testing is not a diagnostic step, only to identify causative allergens. Multimodal treatment is required for control of chronic pruritus. The effective treatment is based on anti-inflammatory and anti-pruritic properties of different substances. The most effective treatments are based on anti-inflammatory agents, including topical and oral glucocorticoids, oral cyclosporin and topical tacrolimus; antimicrobial therapy to manage secondary bacterial or fungal infections; bathing with nonirritating shampoos; and allergen-specific immunotherapy.

The new drugs not only reduce skin inflammation but also block neurogenic, pruritus-causing pathways. Canine IL-31 induces pruritic behavior in dogs and plays a role in the pathogenesis of atopic dermatitis. Given the role of IL-31, targeted treatment for allergic dogs have been developed including oklacitinib. Oklacitinib inhibits JAK1-dependent cytokines- including IL-31. Lokivetmab is a caninized monoclonal antibody that selectively binds to IL-31.

KISÁLLAT

A pruritus vagy viszketés a kutyák allergiás bőrbetegségeinek leggyakoribb tünete. Sok bőrbetegség járhat súlyos viszketéssel, ilyenek pl. a parazitás betegségek (pl. a rühösség), a bakteriális fertőzések (mint a *Staphylococcus pseudintermedius*), sarjadzó gombás fertőzések (*Malassezia* spp. túlszaporodása) és az allergiás hátterű bőrbetegségek, mint a bolhanyál okozta allergiás dermatitis, az eleség vagy adalékanyag kiváltotta kóros reakció és a kutyák atópiás dermatitise [1]. Az allergiás bőrbetegségekhez kapcsolódó viszketés jelentkezhet heveny, szezonális, visszatérő vagy idült formában, de ezek mindegyike jelentősen rontja mind a kutya, mind a gazda életminőségét, hacsak tüneti terápiával gyorsan és hatékonyan meg nem szüntetjük.

A viszketés az egyik leggyakoribb oka annak, hogy a tulajdonosok állatorvoshoz viszik a kutyájukat

A viszketés a kutyák allergiás bőrbetegségeinek leggyakoribb tünete

A különböző forrásokból származó adatok szerint a viszketés az egyik leggyakoribb oka annak, hogy a tulajdonosok állatorvoshoz viszik a kutyájukat [2]. Az Egyesült Királyságban lefolytatott SAVSNET-felmérés azt állapította meg, hogy a kisállat-praxisban a tulajdonos által, betegség miatt kezdeményezett összes vizsgálat 6,4%-a történt viszketés miatt, és ezeknek a vizsgálatoknak a 76,1%-ában kutya volt a beteg. Vagyis körülbelül az összes betegvizsgálat 5%-ában vakarózó kutya volt az érintett egyed [3]. Az Egyesült Királyságban, Franciaországban és Németországban végzett piackutatás szerint a betegek 18,9%-a viszketéssel járó tünetekkel jelentkező kutya. Azt a végkövetkeztetést lehet levonni, hogy egy nem bőrgyógyászatra specializált kisállatpraxisban egy átlagos állatorvos legalább egy viszkető kutyát kezel naponta.

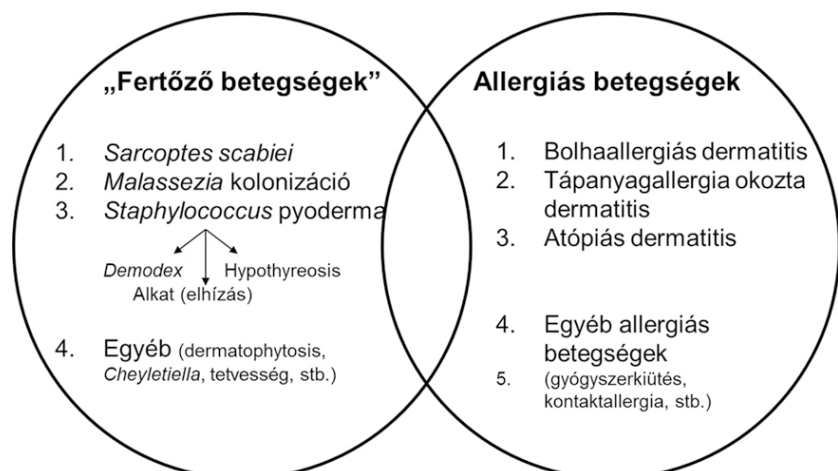
Az állatorvos számára a viszkető kutya nagy kihívást jelenthet mind diagnosztikai, mind terápiás szempontból. Egyrésztől az kell, hogy legyen a célja, hogy tüneti kezeléssel a lehető leghamarabb megszüntesse a kutya viszketését – így szakítva meg a viszketésség ördögi körét – másrésztől pedig, a hosszú távon is sikeres terápia kialakítása érdekében meg kell találnia a kutya viszketésének az okát, vagyis diagnosztizálnia kell a viszketést kiváltó alapbetegséget és célszerűen kell kezelnie, vagy megszüntetnie a háttérben meghúzódó betegséget vagy betegségeket.

A legfontosabb, viszketéssel járó bőrbetegségeket feloszthatjuk parazitás betegségekre, fertőző betegségekre (baktériumok, sarjadzó gombák) és allergiás betegségekre. Az 1. ábra [4] összefoglalja, hogy a viszketéssel járó bőrbetegségek háttere fertőző vagy allergiás lehet. Az egymást részben átfedő körök arra utalnak, hogy a viszkető kutyának gyakran egynél több betegsége is van.

A viszketésnek lehet parazitás, bakteriális, gombás vagy allergiás háttere

1. ÁBRA. A viszketéssel járó bőrbetegségek felosztása

FIGURE 1. Classification of skin diseases with pruritus



A KUTYÁK ATÓPIÁS DERMATITISE

OKTAN

Az atópia genetikai hajlam következtében kialakuló, gyulladással és viszketéssel járó allergiás bőrbetegség

Becslések szerint a kutyák 10%-át érinti világszerte

HALLIWELL és NUTTAL szerint az atópia “genetikai hajlam következtében kialakuló, gyulladással és pruritussal járó allergiás bőrbetegség, amelynél a jellemző klinikai tünetek az általában környezeti antigének elleni IgE-ellenanyagok termelődése miatt alakulnak ki” [5, 6, 7]. Tanulmányok igazolták, hogy az allergénnel szembeni érzékenység genetikai hajlam, bizonyos allergiás tünetek fenotípusos megjelenése fajtán belül jellegzetes [7]. Az öröklődés pontos menete azonban nem ismert. A genetikailag hajlamos fajták, ill. a betegség megjelenése a predisponált fajtákon belül is országonként nagy változatosságot mutat [8]. Korábban azt feltételezték, hogy az allergének belégzéssel jutnak a szervezetbe, de ma már ismert, hogy a bőrön keresztüli (percutan) abszorpció fontosabb, és a bőr védőgátfunkciójának megváltozása fontos szerepet játszhat a kutyák atópiás dermatitisének kórfejlődésében [7]. NUTTALL és MARSELLA szerint az atópia klinikai tüneteit emberben és kutyában is a genetikai hajlam és a környezet közötti szoros interakciók határozzák meg [8,9].

A kutyák atópiás dermatitise egy gyakori betegség, amely becslések szerint a kutyák 10%-át érinti világszerte [7]. Leggyakrabban olyan környezeti antigének ellen termelődő IgE-antitestek jelennek meg, mint a fa-, a fű- és gyomfélék pollenje, a penész, a házi poratka és az állati hámképletek (szőr és bőr). A házi poratka (pl. *Dermatophagoides farinae*) allergénje gyakori okozója az atópiának. A házi poratka megtalálható az ágyneműn, a szőnyegen és bent tartott kutyák környezetében mindenütt, ahol a relatív páratartalom 70–80%, a hőmérséklet pedig 23–25 °C. A kutyák allergiáját gyakran egynél több allergén váltja ki. A betegség először jellemzően 1–3 éves kor között jelentkezik. A viszketés lehet szezonális, főleg a betegség kialakulásakor (pl. fa- vagy fűfélék pollenjére), majd az idő előrehaladtával krónikussá válik, és eltűnik a szezonális (pl. házi poratkára).

Az atópia egy ártalmatlan környezeti fehérjére adott túlérzékenységi reakció klinikai megjelenése, azaz egy rendellenes immunválasz. Végeredményként kialakul a viszketés-gyulladás-vakarózás ördögi köre (viszketési ciklus), ami tovább károsítja a bőrt, és ezzel egyben annak védőgát funkcióját is. Ennek eredményeként az atópiás kutyák hajlamosak a másodlagos bőrfertőzésekre, mint a bakteriális pyoderma, amit jellemzően a *S. pseudintermedius* okoz, és/vagy a *Malassezia* spp. túlszaporodására, ami önmagában is tovább károsítja a bőrt, és tovább súlyosbítja a tüneteket, ideértve a viszketést is.

A KUTYÁK ATÓPIÁS DERMATITISÉNEK KÓRFEJLŐDÉSE

Eredetileg úgy gondolták, hogy az atópiás dermatitis I. típusú túlérzékenységi reakció, ami elsősorban a belélegzett allergének hatására alakul ki, így a kórfejlődés és gyógykezelés kutatása főleg a hízósejtekre, és az allergénspecifikus IgE-ellenanyagra koncentrált.

Az atópia hátterében az immunrendszer rendellenes működése és a hám fokozott átteresztőképessége áll

Ma már ismert, hogy az atópia egy összetett kóroktanú betegség, amelynek folyamatában a bőr dendritikus sejtjei, a T- és B-lymphocyták, plazmasejtek, hízósejtek és a védőgátfunkciójának megváltozása áll a középpontjában. A genetikai hajlammal vagy a felhám veleszületett, fokozott permeabilitásával rendelkező kutyáknál a környezeti allergének átjutnak a bőr védőgátján, és egy összetett immunológiai reakciót váltanak ki.

Az embereken és állatokon folytatott intenzív kutatásnak köszönhetően jól ismert az atópiás dermatitis mechanizmusa: mind I., mind IV. típusú túlérzékenységi válaszreakció alakul [9]:

Az atópiás dermatitis kifejlődésének két szakasza van; az első szakaszban a kutya érzékenyítődik az allergénekre, a második szakaszban pedig allergiás válaszreakció alakul ki az antigén hatására, így alakul ki az allergiás bőrbetegség.

A kórfejlődés első szakaszában az állat érzékenyítődik a hámon keresztül bejutó allergénekre

A következő szakaszban az ismételt expozíció már túlérzékenységi reakciót vált ki

1. szakasz. Az érzékenyítődés során a károsodott védőgátfunkciójú felhámom keresztül bejutó környezeti allergénnel történő ismételt, hosszú időn át (hónapok vagy évek) történő találkozás hatására az immunrendszer a felhám Langerhans-sejtjei révén elkezd reagálni az allergénre. Ezek a Langerhans-sejtek prezentálják a felületükön megkötött antigéneket a T-helper (Th0) lymphocytáknak a nyirokcsomókban. Ezen lymphocyták Th2-típusú sejtekké differenciálódva gyulladáscitokineket – IL-2, IL-4 és IL-13 – termelnek. A termelődött interleukinek aktiválják a többi immunsejtet. Stimulálják a B-sejtek (B-lymphocyták) plazmasejtté alakulását, amelyek allergén-specifikus IgE-t (ASlgE) kezdenek termelni. Az ASlgE is bejut a keringésbe, és a hízósejtek és bazofil granulocyták felszínéhez tapad a bőr irharétegében. A kutya eddigre már „szenzitizálódott” az allergénre.
2. szakasz. A túlérzékenység/progresszió szakaszában – amennyiben a kutya ismételt találkozik az allergénnel a percutan expozíció során, az aktivált Th2-lymphocyták ezután további citokineket – legfőképpen IL-31-et termelnek. Az irhában az ASlgE kötődik és kereszt-kötést alakít ki a bőr hízósejtjeinek felszínéhez tapadt IgE antitesttel. Ez percekben belül beindítja a hízósejt (mastocyt) degranulálódását, így többféle, előre szintetizált gyulladáscitokineket (pl. hisztamin) és még több citokin szabadul fel. A citokinek és más gyulladáscitokinek felszabadulásának hatására a bőr kapillárisai kitágulnak és átteresztővé válnak, így még több gyulladáscitokin és folyadék jut ki a bőrbe az érből, így hozva létre a gyulladást. A kutyán a heveny allergia gyulladáscitokinhez kapcsolódó klasszikus klinikai tünetek figyelhetők meg a bőrben, vagyis az kipirul, megduzzad és meleggé válik.

Az IL-31 citokin aktiválja az érző neuronokat a bőrben, ami a viszketésért felelős agyi területek aktiválódását okozva, viszketést vált ki. A viszketés a heveny allergia egy másik biztos klinikai tünete. A viszketés hatására már idült elváltozások fognak kialakulni a bőr sérülésének következményeként; a baktériumok, sarjadzó gombák és allergének tovább súlyosbíthatják a gyulladást, és hatásukra több sejt jut a bőrbe. A felhám és a stratum corneum megvastagszik, és a védőgátfunkció gyengül, még több allergén tud átjutni rajta, így a viszketés ördögi köre tovább folytatódik.

IL-31 szerepe a kórfolyamatban

A citokinek – közülük is az IL-31 – alapvető szerepet játszanak az allergiás betegségekhez vezető folyamatokban, mivel kulcsszereplők a bőr gyulladásához vezető immunválaszban, és a viszketést kiváltó neurológiai folyamatban is. Az allergiás bőrbetegséghez kapcsolódó klinikai tünetek hatékony kezeléséhez létfontosságú tehát, hogy mind a gyulladást, mind a viszketést gátoljuk. Az IL-31 egy különleges sejtjelátviteli útvonalon – JAK/STAT útvonal – keresztül befolyásolja a sejtek működését. A JAK/STAT citokinreceptor jelátviteli útvonalában részt vevő enzimek intracelluláris fehérjék, amelyek a citokinreceptor intracelluláris részéhez kötődnek. Eredetileg a kapuk kétarcú római istenéről (Janus) nevezték el, mivel az enzim két, majdnem azonos kinázdomént tartalmaz, de csak az egyik rendelkezik kináz-aktivitással. Az allergiás bőrbetegségekben részt vevő citokinek egy egyedi sejtmembránreceptorhoz kötődnek, és aktiválják a kapcsolódó JAK-enzimet. Az aktivált JAK-enzimek ezután aktiválják a STAT-nak (a transzkripció jelátvitelére és aktivációjára) nevezett intracelluláris fehérjét, így üzeneteket juttatnak el a sejtmaghoz, hogy szabályozzák a géntranszkripciót, a fehérjeszintézist és az olyan biológiai válaszokat, mint a sejtek működésében bekövetkező változások, vagy az olyan fehérjék (egyéb citokinek) termelése, amelyek megváltoztatják a környező sejtek aktivitását gyulladáscitokin toborzása révén.

Az IL-31 – amit a Th2-sejtek termelnek – az atópiás bőrgyulladás meghatározó gyulladáscitokine, nevezhető akár „pruritogén citokinnek” is, mivel kulcsszerepet játszik a viszketés-vakaródzás ciklusban. Az IL-31 kötődése az egyedi receptorhoz az idegsejten aktiválja a JAK-enzimet, és a sejtek jelátvitelét. A bőr neuronjaiban ez egy idegi jelet generál, amely végighalad az idegrostok mentén az agyig és viszketésre készíti az állatot [10, 11].

Az IL-31 citokin aktiválja az érző neuronokat a bőrben, ami viszketést vált ki

A KUTYÁK ATÓPIÁS DERMATITISÉNEK GYÓGYKEZELÉSE

Az állatorvosi bőrgyógyászatban az egyik legnagyobb kihívást jelentő kórkép az atópia. Kezelése élethosszig tart. A teljes gyógyulás elérése a legtöbb esetben nem lehetséges és előfordulhat a betegség későbbi kiújulása is.

A gyógykezelésnek 4 pillére van: az idő (heveny vagy idült folyamat), a viszketés, a gyulladás és a másodlagos fertőzések jelenléte.

A helyi kezelés fontosságára a 2010-ben, majd megújítva 2015-ben az összefoglaló terápiás útmutató hívta fel a figyelmet [12, 13]. A bőr állapotának javítása és a szőrzet higiéniája alapvető a betegség szinten tartásához: ezt hidratáló készítményekkel érhetjük el, amik csökkentik a gyulladást és a vakarózás mértékét is. A legfontosabb gyulladáscsökkentő, viszketéscsillapító helyileg alkalmazott készítmények glükokortikoidokat és ciklosporint tartalmaznak.

Dinamikusan szemlélve a gyógykezelés két alappillére a következő [14, 15]:

- *Reaktív kezelés*, amely az atópiás beteg meglévő heveny vagy idült bőrelváltozásait célozza. A leggyakrabban ilyenkor gyorsan ható gyógyszereket – rövidhatású glükokortikoidot, ill. oklacinibet alkalmaznak. A bőr gyulladásának csökkenésekor a gyógyszeradagokat csökkentjük, hogy a viszketés ne térjen vissza. Ebben a „nyugalmi” részben térhetünk át a proaktív kezelésre.
- *Proaktív kezelés* során a fellángolások számát és azok súlyosságát csökkentjük. Ebben az időszakban mindig az allergének kerülése a cél, ekkor kell az allergénspecifikus immunterápiát elkezdeni. Amennyiben a tünetek miatt gyógyszeresen kell beavatkozni, úgy helyi glükokortikoid-kezelés vagy a biológiai kezelés, pl. lokivetmab mérlelhető [14].

DEBOER szerint a modern kezelés alapillérei [16]:

- Az állat diszkomfortérzéséért és az életminősége romlásáért elsődlegesen felelős *viszketés csillapítása*, ha lehet a neuro-immunológiai örögi kör megszakításával.
- Az allergénterhelés csökkentése, amennyiben ez lehetséges. Különös fontosságú a *külső élősködők – elsősorban a bolhák – elleni tervszerű védekezés*, az állat környezetében is ható, lehetőleg larvicid és/vagy ovid hatású készítmény használatával. Fontos, hogy gyorsan és tartósan ható készítményt használjunk, több állat együttélése esetén minden, a háztartásban élő állatot kezelve.
- A *bőr elsődleges védőfunkciójának fokozása, ill. helyreállítása* az allergén percutan bejutásának csökkentése, megakadályozása.
- Az esetleges *másodlagos bakteriális fertőzések szigorú kontrollja*, antibiogram alapján kivitelezett, célzott antibiotikumos terápiával. Gombafertőzések esetén is megfelelő kezelés.
- A *bőr antimikrobiális védőfunkciójának javítása*.
- *Allergénspecifikus immunterápia*, ill. *biológiai terápia* alkalmazása.
- A *gyulladásos folyamatok*, ill. a viszketés csökkentése helyileg alkalmazott készítményekkel.
- Szoros kapcsolattartás a tulajdonossal.

A KUTYÁK ATÓPIÁS DERMATITISÉNEK GYÓGYSZERES KEZELÉSE

Glükokortikoidok

A glükokortikoidok az állatgyógyászatban legszélesebb körben használt gyógyszerek közé tartoznak. Az állatorvosi bőrgyógyászatban rendeltetésszerűen és megfelelően a viszketésellenes, gyulladáscsökkentő és immunmoduláns tulajdonságaik alapján használhatók [17].

A reaktív kezelés a bőrelváltozásokat, a proaktív pedig a fellángolások számát és súlyosságát mérsékli

A glükokortikoidok endogén hormonok (mint pl. a kortizol) a szervezet egészséges működéséhez nélkülözhetetlenek. A gyógyszeripar a kémiai struktúra átalakítása révén kifejlesztette a szintetikus glükokortikoidokat annak érdekében, hogy különböző módon növeljék a hatékonyságukat (pl. receptorukhoz való affinitásuk növelésével) és hatástartamukat (pl. kiürülésüket hosszabban ható gyógyszerekkel késleltetik); pl. a dexametazon 30-szor hatékonyabb a hidrokortizonnál. A szintetikus glükokortikoidok lehetnek szájon át adható, injektálható vagy helyileg alkalmazható szerek.

A kívülről bevitt glükokortikoidok fő hátránya, hogy iatrogén mellékvesekéreg-szuppressziót váltanak ki, vagyis csökkentik az endogén glükokortikoidok termelését, ami azt eredményezi, hogy hosszú távú használat esetén az adatot fokozatosan csökkenteni kell. Hátránya továbbá a mellékhatások széles köre, amelyek főleg a nagyobb hatásereőségű, hosszú hatástartamú szteroidokhoz, azok adagolásához és a kezelés időtartamához kapcsolódnak. Az állatgyógyászati irodalomban nincs a glükokortikoidokra vonatkozó standardizált adagolási protokoll. Minden esetet annak természetétől és súlyosságától, a kívánt hatástól (gyulladáscsökkentő vagy immunuszuppresszív), a terápia várható időtartamától és az egyéni kórtörténettől függően, egyedileg kell kezelni.

Allergiás megbetegedésben szenvedő kutyáknál, főleg atópia esetén, nagyon hatékonyak a glükokortikoidok. Egy atópiás kutyákon végzett tanulmányban a prednizolon (0,5 mg/ttkg, naponta kétszer, 6 héten át), hatékonyságát 63%-osra becsülték. Ám ennek a hatékonyságnak ára van, mivel a kutyák 80%-ában figyeltek meg mellékhatásokat, úgymint poliuria/polidipsia, ill. emelkedett májenzimaktivitás [18]. A glükokortikoidok számos mellékhatást válthatnak ki rövid és hosszú távon egyaránt. A mellékhatások gyakorisága és súlyossága korlátozni fogja használatukat, különösen a hosszan tartó kezelések esetén.

Helyileg használt glükokortikoidok az elmúlt évtizedek középpontjába kerültek a jelentősen ritkább mellékhatásaik miatt, ám komedonok, bőrelvékonyodás és calcinosis itt is előfordulhat. Kémiai szerkezetű alapján „régli” és „új” típusú glükokortikoidokat különböztetnek meg. Előbbiekhez a hidrokortizon, prednizolon, triamcinolon, betametazon és dexametazon sorolható. Az újabb generációs, helyileg alkalmazható glükokortikoidok a mometazon-furoát, hidrokortizon-aceponát, és prednikarbát. A triamcinolon-tartalmú készítmény bizonyult a leghatékonyabbnak, a legkevesebb mellékhatással az atópia kezelése során. A hidrokortizon-aceponát tartalmú spray hasonló hatékonyságot mutatott a vizsgálatok során [19].

A bőrgyógyászatban használt szisztémás és topikális glükokortikoidok előnyei és hátrányai a *Táblázatban* láthatók.

Atópia esetén nagyon hatékonyak a glükokortikoidok, de számos mellékhatásuk lehet

TÁBLÁZAT. A bőrgyógyászatban használt glükokortikoidok előnyei és hátrányai

TABLE. The pros and cons of glucocorticoid use

| Előnyök | Hátrányok |
|---|--|
| Nagyon hatékonyan csökkenti a viszketést és a bőrgyulladást | Nem specifikus/nincs célzott hatásmechanizmusa – szinte valamennyi szövetre és anyagcserefolyamatra hatással van |
| Széles körben elérhető | Hosszú távú alkalmazás esetén a mellékhatások és a szövődmények súlyosak lehetnek |
| Olcsó | Befolyásolják az allergiateszteteket |
| Helyileg alkalmazva kevesebb mellékhatás | Kölcsönhatásba lépnek más gyógyszerekkel |
| | Befolyásolhatják a védőoltások hatékonyságát |
| | Felületi bőrfertőzésekre hajlamosíthat |
| | Gyulladt bőrfelszínen helyileg alkalmazva bőrirritációt okozhat |

Ciklosporin

A ciklosporin egy kalcineurin-inhibitor, amely elsősorban a T-lymphocyták aktivitását gátolja az antigénstimuláció során azáltal, hogy főként az IL-2 citokint valamint más T-sejt eredetű citokinek (mint az IL-4) a termelését csökkenti. Az atópiás dermatitis kezelése során a ciklosporinnak gyulladáscsökkentő és viszketésellenes hatása van. A ciklosporin nincs hatással a fagocitáló sejtek működésére [20].

A szájon át alkalmazott glükokortikoidok, ciklosporin és az oklacinib alapvető a krónikus atópia kezelésében, amennyiben a heveny fellángolást okozó faktórokat kontrolláljuk. Glükokortikoid és az oklacinib jelentősen gyorsabb hatású, mint a ciklosporin [9]. A ciklosporin kombinálható az első 3 hétben rövidhatású glükokortikoidokkal. Hosszan tartó, egyidejű, bármilyen kombinációjuk ezeknek a gyógyszereknek viszont nem javasolt mivel használatuk immunszuppresszióhoz vezethet.

Ciklosporin használata a klinikai tünetek javulásáig 5 mg/ttkg adagban javasolt, ami gyakran 4–6 hét után várható csak. Ha az első 8 hétben nincs változás, azt sikertelen kezelésnek kell tekinteni [21].

Hosszú távú használat során ritkán számoltak be más mellékhatásokról; ezek között szerepelt a letargia vagy hiperaktivitás, anorexia, enyhe vagy mérsékelt fogíny-hyperplasia, bőrreakciók, mint pl. verruciform elváltozások vagy vedlés, vörös és duzzadt fülcimpák, izomgyengeség és izomgörcsök. Ezek általában spontán elmúlnak a kezelés leállítását követően.

Védőoltás beadásakor különleges figyelemmel kell eljárni. Az állatgyógyászati termékekkel való kezelés zavarhatja a védőoltások hatékonyságát. Előlt vakcina esetében nem ajánlott a kezelés alatt, vagy a termék beadását megelőző vagy azt követő 2 hetes időtartamban oltani, míg élő kórokozót tartalmazó vakcinákkal az oltás ellenjavallt [20].

A topikális glükokortikoidok alternatívájaként fordult a figyelem a szintén helyileg alkalmazható kalcineurin-inhibitorokra (takrolimus, ciklosporin). Takrolimus a magas költségei ellenére rendkívül hatékonyan bizonyult a krémek, kenőcsök vizsgálata során, amelyekkel atópiás bőrsérüléseket kezeltek 4–12 hétig. A mellékhatások csekélyek [22, 23].

Antihisztaminok

A viszketés megszüntetésére szájon át adva antihisztamin-terápiát (pl. hidroxizin, difenhidramin, klórfeniramin) is választhatunk. A viszketési, gyulladási ciklus más területeire nincsenek hatással. Az antihisztaminok az akut viszketéses esetek 10–15%-ában bizonyultak hatásosnak. Szájon át használt, H1-receptoron ható antihisztaminok előnye kismértékű és korlátozott az atópiás dermatitisben. A heveny fellángolás előtti időszakban, még a hisztaminfelszabadulás előtt javasolt adni, így csak enyhe atópiában lehet hatásos. A hidroxizin-clorfeniramine kombinációs készítmény, ill. a dimetinden hatóanyag enyhén csillapítja a viszketést a vizsgálatok szerint [24]. Helyileg használt antihisztaminok hatásosságára pedig nincs alátámasztott bizonyíték. Előnyük, hogy az antihisztaminok kevesebb mellékhatással járnak, mint a kortikoszteroidok, különösen hosszú távú alkalmazás esetén. Használatuk során az elsődleges látható mellékhatások a szedáció és az antikolinerg hatás [13].

Allergénspecifikus immunterápia

A betegséget okozó allergének allergiasteszttel azonosíthatók: vérből az adott allergénnel szemben termelődött IgE-szint mérésével, vagy a bőrbe injektált allergének okozta bőrreakciók mérésével (intracutan bőrteszt).

Az allergénspecifikus immunterápia (ASIT) az egyetlen oktani kezelési mód, aminek hatékonyságát több klinikai vizsgálat ellenőrizte már. A teszttel azonosított allergénekből vakcina készíthető, amelyet hosszabb időn át, rendszeresen adva,

A ciklosporinnak gyulladáscsökkentő és viszketésellenes hatása van

A ciklosporin befolyásolhatja a védőoltások hatékonyságát

Az antihisztaminok a heveny viszketéses esetek 10–15%-ában hatásosak

Az allergénspecifikus immunterápia az egyetlen, klinikailag igazoltan hatékony oktani kezelési mód

Esetenként jelentős allergiás mellékhatások jelentkezhetnek ASIT során

a kutyát hozzászoktathatjuk az allergénekhez, csökkentve ezzel a rendellenes immunválasz mértékét. ASIT hatásos és biztonságos módja a klinikai tünetek csökkentésének. Az ASIT alkalmazásának sikerességi arányát 50–90%-osnak írják le [25]. A kezelés kivitelezésére elfogadott protokoll még nincs, hiszen azt az egyedhez kell szabni. Az ASIT-terápiát 9 hónapos, vagy annál idősebb kutyákon lehet alkalmazni. Az ASIT mellékhatásai általában ritkák, és az allergiás reakcióhoz köthetők. Az állatorvosi felügyeletet igényelő mellékhatások közt szerepel csalánkiütés, a pofa duzzanata, hányás, hasmenés, gyengeség, ájulás. A legtöbb mellékhatás röviddel az injekció beadása után jelentkezik. A viszketés vagy az aktivitásbeli változás a beadás után 1–2 nappal jelentkezik. Mivel a jótékony hatás később jelentkezik csak, gyulladáscsökkentő gyógyszereket kell alkalmazni egy ideig. A hatásosság eléréséhez gyakran legalább 1 évig alkalmazni kell az immunterápiát. Egy vizsgálat rámutatott hogy az ASIT-kezelés esetén a kutyáknak csupán az 5%-a javult kizárólag ezt a terápiát alkalmazva, allergiaellenes egyéb kezelés nélkül [13].

Oklacitinib

Az oklacinib gátolja a JAK-enzim aktivációját, így leállítja a gyulladást és viszketést kiváltó citokinek tevékenységét

A citokinek gátlása allergiás betegségeknél a terápiás beavatkozás egyik lehetséges megközelítése. A JAK-enzimrendszer gátlásával, számos gyulladást és viszketést kiváltó citokin hatása gátlható, ezáltal az allergiás bőrbetegségek klinikai tünetei csökkenthetők, ill. megszüntethetők. Az oklacinib, mint JAK-inhibitor, blokkolja a JAK-enzim aktivációját, így leállítja a gyulladást és viszketést kiváltó citokinek tevékenységét, ami megszünteti az allergiás bőrbetegségek klinikai tüneteit [26]. A kutyatulajdonosok már az első megfigyelés időpontjában (az első kezelést követő 24 órában) a viszketés súlyosságának csillapodását figyelték meg, és a viszketés súlyossága a vizsgálat végéig folyamatosan csökkent a kiindulási értékekhez képest. A bőrelváltozások súlyosságát az állatorvosok értékelték. Egy héttel a kezelés megkezdése után szignifikáns javulást tapasztaltak, amely a vizsgálatok során (4 hónap) tovább folytatódott.

A klinikai vizsgálatoknál a leggyakrabban megfigyelt mellékhatás az oklacinibbel kezelt kutyáknál a hányás és hasmenés voltak [27].

A kezelést legfeljebb két héten át naponta kétszer, 0,4–0,6 mg/ttkg adaggal kell megkezdeni. A kezelést ezt követően naponta egyszer 0,4–0,6 mg/ttkg adaggal folytatható, ha közép- vagy hosszú távú gyógykezelésre van szükség, mint a szezonális allergiában és atópiás dermatitisben szenvedő kutyák esetében. Az oklacinib az állateledellel együtt vagy önmagában is adható és gyors felszívódás jellemzi [28]. Az oklacinibet biztonságosan alkalmazták más gyógyszerekkel együtt, bármely egyéb megbetegedés során alkalmazott antibiotikumokkal, féregellenes szerekkel és gyulladáscsökkentő gyógyszerekkel is. Egy 436 egyedből álló kutyapopulációban végzett rövidtávú, 28 napos vizsgálat során a hatóanyaggal kezelt egyik kutyán sem lépett fel súlyos fokú mellékhatás. A mellékhatások egy esetben sem igényeltek kiegészítő kezelést [28]. Oklacinib adása után a pruritus elleni hatás beállta egyszeri adagolást követően (0,4 mg/ttkg) is nagyon gyorsan, a beadást követően 1 órával megtörténik [29].

Az oklacinib gyors, hatékony és fenntartható módon csillapítja a viszketést

Egy hosszabb távú, 112 napos vizsgálatban az előforduló mellékhatások a következők voltak: otitis externa, húgyhólyaggyulladás, hasmenés, hányás és étvágytalanság [27, 28]. Ez az új molekula a viszketés gyors, hatékony és fenntartható csillapítását biztosítja; folyamatosan enyhíti a bőrelváltozásokat; és mindezeket túl rövid és hosszú távon is biztonságosan alkalmazható. A rövidtávú mellékhatások közt volt alkalmanként hányás, hasmenés, letargia, anorexia és polidipsia, de gyakoriságuk csekély volt (< 5%), hasonló, mint a placebo csoportban, és folyamatos adagolás mellett spontán megszűntek. A kezelt kutyák jól tolerálják a legkülönbözőbb, egyidejűleg használt gyógyszereket is, amelynek nagy jelentősége van, hiszen gyakran van szükség több gyógyszer egyidejű alkalmazására [30].

**A lokivetmab
IL-31-ellenes
monoklonális
ellenanyag**

Lokivetmab

Lokivetmab az első kereskedelmi forgalomban kapható, injektálható, biológiai hatóanyag, amit az allergiás hátterű bőrgyulladások célzott kezelésére választ-hatunk. Működése meglehetősen egyszerű: A lokivetmab egy caninizált (kutyákra adaptált) monoklonális ellenanyag (mAb), amelynek specifikus támadáspontja az interleukin-31 citokin. Az injekció beadást követően a lokivetmab megköti (neutra-lizálja) a természetes módon termelődött IL-31-et, így megelőzi az IL-31 sejtekhez kötődését, ezáltal a jelátvitel megszűnik. A gyulladásellenes aktivitást és az atópiás bőrgyulladással összefüggő viszketés enyhülését biztosítja [10, 31].

A hatóanyagot tartalmazó készítmény oldatos injekció formájában kapható, amelyet havonta egyszer kell a bőr alá fecskendezni. Az alkalmazandó adag a kezelendő kutya testtömegétől függ. A lokivetmab az injekció beadását követő nyolc órán belül kezdi el kifejteni hatását, és a hatás legfeljebb 28 napig tart.

Egy atópiás bőrgyulladásban szenvedő kutyákkal végzett terepvizsgálatban 142 kutya 3 hónapon keresztül kapott havonta lokivetmabot, 132 kutyát pedig ciklosporinnel, az atópiás bőrgyulladás kezelésére engedélyezett másik gyógyszerrel kezeltek. A lokivetmab ugyanolyan hatásos volt a bőrvizketés kezelésében, mint a ciklosporin: a (vizketegséget mérő) viszketési pontszám 28 nap után 52%-kal csökkent a lokivetmabot, ill. 44%-kal a ciklosporint kapó kutyáknál. A vizsgálat három hónapja alatt a viszketési pontszámérték a kezdeti 74-ről 26-ra csökkent a lokivetmabbal kezelt kutyáknál [32].

Egy utókövetési vizsgálatban a kutyák közül 81-nél további hat hónapon keresztül folytatták a lokivetmab-kezelést, és a viszketési pontszám 14-re csökkent. Egy 9 hónapig tartó klinikai vizsgálatban, az atópiás dermatitisben szenvedő kutyák kezelése kedvező hatást mutatott a viszketés csökkenése és a betegség súlyos-sága szempontjából a kutyák atópiás bőrgyulladásának mértékét és súlyosságát jelző index (CADESI-3) értékelése alapján. Csak kevés kutya mutatott a lokivetmab kezelésre elmaradt vagy csökkent klinikai választ. Ez valószínűleg az összetett kóroktanú és változatos kórfejlődésű betegség kezelésére alkalmazott lokivetmab nagyfokú célzott hatásmechanizmusa miatt van [33, 34].

Esszenciális zsírsavak és ceramidok

Az esszenciális zsírsavak (essential fatty acid, EFA) atópiában szenvedő kutyák szőrminőségének javítására, valamint a száraz bőr hidratálására, megnyugtatósára használhatók [35]. EFA esetén nincs konkrét kombináció, adagolás vagy gyógyszerformátum, amelyről bebizonyosodott volna, hogy jobb, mint a többi. Az EFA-tartalmú táplálékkiegészítés vagy diéta önmagában várhatóan nem okoz javulást atópia esetén. Ugyanakkor az EFA-k használata kevesebb mellékhatással jár, és hasznos, szteroidokat helyettesítő szerek lehetnek. Helyileg, spot on készítményekben használva a viszketés mértéke és a bőrön keresztüli vízvesztés (transepidermal water loss, TEWL) mértéke is csökkent a vizsgálatok során. Viszont heveny fellángolásban a szájon át alkalmazott szabad zsírsavak nem használha-tók, eredménytelenek [13].

Az esszenciális zsírsavak alternatívájaként a legújabb figyelem a ceramidok, koleszterol és zsírsav kombinációkat tartalmazó készítmények felé fordult, amivel mérhetően hidratáltabb bőr érhető el. A ceramidok derivátumaként fitoszfin-gozinokat alkalmaznak a legújabb samponokban és helyi készítményekben. Haté-konyóságukat a gyulladásellenes, antimikrobiális és a bőr védőgát szerepében keresik [13, 36].

Samponok

A samponokkal végzett helyi kezelésnek fontos szerepe van a kutyák bőrbe-tegségeinek kezelésében. Ezeknek sok fajtája létezik. Egy enyhe, bőrpuhító, nem irritáló samponos fürdetés nyugtatja a bőrt, fizikailag eltávolítja a felületi

**Hatása a beadást
követő nyolc órán
belül jelentkezik és
legfeljebb 28 napig tart**

**Az esszenciális
zsírsavak a
szőrminőség
javítására, a száraz
bőr hidratálására,
megnyugtatósára
használhatók**

A samponok és öblítők segíthetnek a másodlagos bakteriális és/vagy gombás fertőzések kezelésében

A szerzők egy középsúlyos viszketés tüneteit mutató 5 éves keverék kutyát vizsgáltak

Kórszövettani vizsgálattal idült allergiás dermatitis, valamint bakteriális folliculitis volt megállapítható

Lokivetmabot is tartalmazó összetett kezelés hatására a viszketés és a bőrelváltozások is meggyógyultak

allergéneket és mikrobákat, és hidratálja a bőrt. Enyhe esetekben a topikális kezelések használhatók magukban, de csak részlegesen és átmenetileg nyújtanak enyhülést. Leggyakrabban szisztémás gyógyszerekkel kombinálva alkalmazzuk őket és nagyon értékes kiegészítői a viszketéssel járó betegségek kezelésének. Néhány sampon aktív hatóanyagot tartalmaz (antiszeptikus klórhexidin, gombaellenes mikonazol, glükokortikoidok stb.). A samponok és öblítők segíthetnek a másodlagos bakteriális és/vagy gombás fertőzések kezelésében azáltal, hogy csökkentik a staphylococcusok és a gombák elszaporodását atópia esetén és korlátozzák az allergének csökkent barrierfunkciójú bőrön keresztüli abszorpcióját. Ha a bőr zsíros és pikkelyes, seborrheaellenes sampon javasolt. A nem megfelelő samponnal történő rendszeres fürdetés a bőr kiszáradását és irritációját okozhatja [13, 37].

SAJÁT TAPASZTALATOK, ESETBEMUTATÁS

A 2019-es év tavaszán a tulajdonos halála miatt menhelyre került 5 éves, keverék kan kutya (2. ábra) vakaródzása a vizsgálat idején középsúlyosnak volt ítéltető. Az oltási könyv szerint a beteg évente megfelelő védőoltásban részesült, féregtelenítést évente kétszer-háromszor végeztek. Szőrhiány és bőrelváltozások a fejen, a végtagokon, ill. a törzsön és a hasaljon voltak láthatók (3. ábra). Erythema, papula, pustula, ill. papulocrustosus elsődleges és másodlagos elemi bőrtünetek uralták a kórképet (4–8. ábra). A beteget elsőként ellátó állatorvos hipoallergén tápot rendelt kizárólagos táplálékként.

A viszketés mértékének nyomomonkövetésére és jellemzésére az ún. VAS-t (Visual Analog Scale) használtunk (9. ábra). A vizuális skála a tulajdonos és az állatorvos értékelő, pontozó rendszere. Az állat viselkedését, a viszketétség súlyosságát pontozza centiméteres vagy pontszámú rendszerben. Esetünkben az alaposabb leírás érdekében 100 pontos rendszerben kértük a tulajdonos jellemzését, ahol 0 a néha vakarózik, 100 az elviselhetetlen állapotot jelentette. A kezdetekben 40–50-es VAS oklacinib adása után jelentősen javult, 20–30-ra csökkent, a gyógyszer adásának felfüggesztése után a tünetek visszatértek, amelyek időszakos antibiotikumadagolás mellett sem javultak. A fejen, az arcon nedvedző, pyodermára emlékeztető elváltozások voltak láthatóak. A hátán a bőr erősen korpázó és kiterjedt vastos pörköktől fedett volt. A gondozó az alábbi VAS-skála szerint a viszketés súlyosságát 40–60 közöttire értékelte.

A beteg hallójáratának otoszkópos vizsgálatával mindkét oldali hallójárat bőrének kipirultságát, duzzadtságát állapítottam meg, bennük bőséges, bűzös, barnás színű váladék volt látható. A hallójáratokból vett váladék mikrobiológiai vizsgálata *S. pseudintermedius* és *M. pachydermatis* jelenlétét igazolta. A bőr elváltozott területeiről vett bőrkaparék vizsgálatával *S. pseudintermedius* volt kimutatható. Az egyidejűleg elvégzett bőrbioopszia kórszövettani vizsgálatával idült allergiás dermatitis, valamint bakteriális folliculitis volt megállapítható.

A vérvizsgálat során a hematológiai és biokémiai paraméterek a normál tartományban voltak.

Az állat kezelése kezdetekor a következő terápiát vezettem be: Cytopoint 40 mg injekció (Zoetis) 2× (0. és 30. nap) (lokivetmab, 1,2 mg/ttkg); Amoxicillin + klavulánsav 500 mg naponta kétszer a 0. naptól 10 napig (2 × 15mg/ttkg); Pyoderm samponnal (klórhexidin) történő fürdetés 3–4 naponta; Külsőparazita-ellenes kezelés fluralanerrel (Bravecto tableta, MSD Animal Health).

A 14. napon végzett kontrollvizsgálatkor a gondozó a VAS szerint a beteg vakaródzásának súlyosságát 10 pontosra értékelte (10. ábra).

A 30 napos kontroll során a bőrelváltozások jelentős javulása volt észlelhető és a gondozó elmondása szerint az állat nem vakaródzott.

A 60 napos kontroll során (11. ábra) az állat viszketését a gondozó a VAS szerint 0 pontra értékelte.



ÁBRA 2. A bemutatott állat a rendelőben

FIGURE 2. The dog presented, at the veterinarian



ÁBRA 3. Alopecia a törzsön

FIGURE 3. Alopecia on the trunk



ÁBRA 4. Erythema, papulák és pustulák az érintett területen

FIGURE 4. Erythema, papulae and pustulae on the affected area



ÁBRA 5. Lichenificatio a hason

FIGURE 5. Lichenification on the belly



ÁBRA 6. Malassezia-túlszaporodás, lichenification a nyakon

FIGURE 6. Malassezia overgrowth, lichenification on the skin of the neck



ÁBRA 7. Vaskos pörkkel fedett papulocrusta

FIGURE 7. Papulocrustal lesions



ÁBRA 8. Korpázás

FIGURE 8. Seborrhea

| 0 | 20 | 40 | 60 | 80 | 100 |
|-----------------|--|---|--|---|--|
| Nincs viszketés | Viszketés alkalmanként. | Közepes gyakoriságú viszketés. | Rendszeres viszketés éber állapotban. | Elhúzódó viszketés éber állapotban. | Elhúzódó és állandó viszketés és nyalakodás. |
| | A kutya némileg többet vakarózik, mint a probléma megjelenése előtt. | Alkalmanként éjszakai vakaródzás. Nincs viszketés alvás, evés és/vagy játék közben. | Az éjszakai vakaródzás miatt a kutya felébred. Nincs viszketés alvás, evés és/vagy játék közben. | Az éjszakai vakaródzás miatt a kutya felébred. Viszketés alvás, evés és/vagy játék közben is. | Gyakorlatilag a kutya állandóan vakarózik, akármi is történik körülötte. |

9. ÁBRA. Viszketést értékelő skála

FIGURE 9. Scale of pruritus by the owner



10. ÁBRA. 14 napos kontroll, a vakaródzás mértéke csökkent

FIGURE 10. Control on day 14, the severity of the pruritus decreased



11. ÁBRA. 60 napos kontroll, a viszketés megszűnt

FIGURE 11. By control day 60 the pruritus ceased completely

Az állat tünetmentessé vált, ill. 6 hónappal a kezelés befejezése az továbbra is tünetmentes volt. A lokivetmab kezelés előnyei ebben az esetben is nyilvánvalók: hosszú időre biztosít tünetmentességet, a viszketés hatékony csillapításával jelentősen javítja a beteg és a tulajdonos életminőségét, biztonságos és mellékhatásoktól mentes kezelés lehetőségét biztosítja.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Kiemelt köszönettel tartozom DR. VARGA ZSOLTNAK az önzetlen és gyors segítségért, amivel követte és felügyelte a szakmai munkát. Továbbá köszönöm, hogy a bőrgyógyászat iránt érdeklődő kollégák hónapról hónapra kitartó cikkk fordításra ösztönöznek.

IRODALOM

1. Schweickhardt E, Tarpataki N, Tóth Sz (2019) A *Sarcoptes scabiei* var. *canis* rühösség elkülönítő kórjelzése és kezelése fluralaner használatával. *Magy Állatorvosok Lapja* 141:425–438
2. Favrot C, Linek M, Mueller R, Zini E, International Task Force on Canine Atopic Dermatitis (2010) Development of a questionnaire to assess the impact of atopic dermatitis on health-related quality of life of affected dogs and their owners. *Vet Dermatol* 21:63–69
3. www.liverpool.ac.uk/savsnet/
4. Souza CA (2014) Diagnostic approach to the itchy dog. *In Practice* 35:2–61.
5. Halliwell R (1973) The localization of IgE in canine skin: an immunofluorescent study. *J Immunol* 110:422–430
6. Halliwell REW (2006) Revised nomenclature for veterinary allergy. *Vet Immunol Immunopathol* 114:207–208
7. Nuttall T, Uri M, Halliwell M (2013) Canine atopic dermatitis - what have we learned? *Vet Rec* 172:201–207
8. Nuttall T, Marsella R, Rosenbaum MR, Gonzales AJ, Fadok VA (2019) Update on pathogenesis, diagnosis, and treatment of atopic dermatitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 254:1291–1300
9. Marsella R, De Benedetto A (2017) Atopic Dermatitis in Animals and People: An Update and Comparative Review. *Vet Sci* 4:E37
10. Collard, WT, Hummel BD, Fielder AF, King VL, Boucher JF, Mullins MA, Malpas PB, Stegemann MR (2013) The pharmacokinetics of oclacitinib maleate, a Janus kinase inhibitor, in the dog. *J Vet Pharmacol Ther* 37:279–285
11. Marsella R, Souza CA, Gonzales AJ, Fadok VA (2012) Current understanding of the pathophysiologic mechanisms of canine atopic dermatitis. *J Am Vet Med Assoc* 241:194–207
12. Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, Prélaud P, International Task Force on Canine Atopic Dermatitis (2010) Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Vet Dermatol* 21:233–248
13. Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, Prélaud P, International Committee on Allergic Diseases of Animals (2015) Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *BMC Vet Res* 11:210
14. Olivry T, Banovic F (2019) Treatment of canine atopic dermatitis: time to revise our strategy? *Vet Dermatol* 30:87–90
15. Tarpataki N (2016) A pruritus terápiás lehetőségei. Előadás
16. Halliwell REW, Fadok V, Gonzales AJ, DeBoer DJ (2012) Allergic skin disease: new models, new targets, new tactics. Proceedings of a Symposium held at the 7th World Congress of Veterinary Dermatology
17. Fadok VA (2015) Which Drugs are Most Effective in the Management of Atopic Dermatitis and What's New? <https://wes-tiefoundation.org/assets/atopicdermatitisdrugswhatsnew.pdf>
18. Olivry T, Rivierre C, Jackson HA, Murphy KM, Davidson G, Souza CA (2002) Cyclosporine decreases skin lesions and pruritus in dogs with atopic dermatitis: a blinded randomized prednisolone-controlled trial. *Vet Dermatol* 13:77–87
19. Olivry T, Baeumer W (2017) Treatment of itch in dogs: a mechanistic approach. The Authors. Compilation © 2017 ESVD and ACVD
20. Forsythe P, Paterson S (2014) Cyclosporin 10 years on: indications and efficacy. *Vet Rec* 174(Suppl 2):13–21
21. Nuttall T, Reece D, Roberts E (2014) Life-long diseases need life-long treatment: long-term safety of ciclosporin in canine atopic dermatitis. *Vet Rec* 174(Suppl 2):3–12
22. Bensignor E, Olivry T (2005) Treatment of localized lesions of canine atopic dermatitis with tacrolimus ointment: a blinded randomized controlled trial. *Vet Dermatol* 16:52–60
23. Marsella R, Nicklin CF, Saglio S, Lopez J (2004) Investigation on the clinical efficacy and safety of 0.1% tacrolimus ointment (Protopic) in canine atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study. *Vet Dermatol* 15:294–303
24. Eichenseer M, Johansen C, Mueller RS (2013) Efficacy of dimetinden and hydroxyzine/chlorpheniramine in atopic dogs: a randomised, controlled, double-blinded trial. *Vet Rec* 173:423
25. Little PR, King VL, Davis KR, Cosgrove SB, Stegemann MR (2015) A blinded, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of oclacitinib and ciclosporin for the control of atopic dermatitis in client-owned dogs. *Vet Dermatol* 26:23–e8
26. Gonzales AJ, Bowman JW, Fici GJ, Zhang M, Mann DW, Mitton-Fry M (2014) Oclacitinib (APOQUEL®) is a novel Janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. *J Vet Pharmacol Ther* 37: 317–324
27. Cosgrove SB, Cleaver DM, King VL, Gilmer AR, Daniels AE, Wren JA, Michael Stegemann MR (2015) Long-term compassionate use of oclacitinib in dogs with atopic and allergic skin disease: safety, efficacy and quality of life. *Vet Dermatol* 26:171–e35
28. Jerzsele Á, Kovács D, Somogyi Z (2017) Az oklacinib, egy új Janus-kináz-gátló hatóanyag kutyák atópiás bőrgyulladásáinak és egyéb, viszketéssel járó megbetegedéseinek kezelésére. *Magy Állatorvosok Lapja* 139:545–552
29. EPAR-Apoquel https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/apoquel-epar-summary-public_en.pdf
30. Cosgrove SB, Wren JA, Cleaver DM, Martin DD, Walsh KF, Harfst JA, Follis SL, King VL, Boucher JF, Stegemann MR (2013) Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. *Vet Dermatol* 24:479–e114
31. Gonzales AJ, Humprey WR, Messamore JE, Fleck TJ, Fici GJ, Shelly JA, Teel JF, Bammert GF, Dunham SA, Fuller TE, McCall RB (2013) Interleukin-31: its role in canine pruritus and naturally occurring canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 24:48–e12
32. Moyaert H, Brussel LV, Borowski S, Escalada M, Mahabir SP, Walters RR, Stegemann MR (2017) A blinded, randomized clinical trial evaluating the efficacy and safety of lokivetmab compared to ciclosporin in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 28:593–e145
33. Souza CP, Rosychuk RAW, Contreras ET, Schissler JR, Simpson AC (2018) A retrospective analysis of the use of lokivetmab in the management of allergic pruritus in a referral population of 135 dogs in the western USA. *Vet Dermatol* 29:489–e164

34. Tamamoto-Mochizuki C, Paps JS, Olivry T (2019) Proactive maintenance therapy of canine atopic dermatitis with the anti-IL-31 lokivetmab. Can a monoclonal antibody blocking a single cytokine prevent allergy flares? *Vet Dermatol* 30:98–e26

35. Piekutowska A, Pin D, Rème CA, Gatto H, Haftek M (2008) Effects of a Topically Applied Preparation of Epidermal Lipids on the Stratum Corneum Barrier of Atopic Dogs. *J Comp Pathol* 138:197–203

36. Tretter S, Mueller RS (2011) The Influence of Topical Unsaturated Fatty Acids and Essential Oils on Normal and Atopic Dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 47:236–240

37. Rème C, Mondon A, Calmon JP, Poisson L, Jasmin P, Carlotti DN (2004) Efficacy of combined topical therapy with antiallergic shampoo and lotion for the control of signs associated with atopic dermatitis in dogs. *Vet Dermatol* 15(Suppl. 1):20–40

Közlésre érkező: 2019. okt. 28.

SZERKESZTŐSÉG

A MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA HIVATKOZÁSI FORMÁTUMÁNAK VÁLTOZÁSAI

Tisztelt Szerzőink!

A Magyar Állatorvosok Lapja szerkesztősége Szerzőink többszöri kérésének eleget téve olyan hivatkozási formátumot választott, amely jobban hasonlít más, nemzetközi tudományos újságokéhoz, ill. a hivatkozáskézelő programokkal is kompatibilis. Ezek alapján a 2021. januári számtól kezdődően az ún. Springer Basic formátumot fogjuk használni. Ugyanezt használja pl. az egyik legrangosabb, tisztán állatorvos-tudományi periodika a *Veterinary Research* is (az újság szerzői útmutatójából letölthető a megfelelő EndNote-bővítmény).

Ez alapján a legfontosabb változások:

1. A hivatkozott közleményeket, egyéb forrásokat nem az első szerző neve szerinti ábécérendben, hanem a szövegben történő elfordulás sorrendje szerint kell beszámozni mind a szövegben, mind az irodalomjegyzékben.
2. A szövegezésben ezentúl szögletes zárójelben [] kell megadni hivatkozások sorszámát (több hivatkozás felsorolásakor azokat a kapcsos zárójelen belülre, vesszővel elválasztva növekvő számsorrendben kell beírni, pl. [4, 7, 18, 19]).
3. Az irodalomjegyzékben a források felsorolásakor az összes szerzőt ki kell írni (csak 30 szerző felett lehet használni et al.-t), továbbá megszűnik a kiskapitális betűforma az irodalomjegyzékben. A szövegben megjelenő nevek kapcsán esetünkben továbbra is megmarad a kiskapitális forma.
4. A csak on-line megjelent közlemények esetén a teljes DOI-hivatkozást kell megadni.

Példák az idézésre:

1. Papp M, Krikó E, Borbély F, Reibling T, Makrai L, Solymosi N (2020) Sertésbélbár bakteriomvizsgálata egy hazai nagy létszámú állományban. *Magy Állatorvosok Lapja* 142:469–480
2. Dénes L, Biksi I, Albert M, Szeredi L, Knapp DG, Szilasi A, Bálint Á, Balka G (2018) Detection and phylogenetic characterization of atypical porcine pestivirus strains in Hungary. *Transbound Emerg Dis* 65:2039–2042
3. Szilasi A, Dénes L, Krikó E, Heenemann K, Ertl R, Mándoki M, Vahlenkamp T W, Balka G (2019) Prevalence of feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus in domestic cats in Hungary. *JFMS open reports* 5(2), 2055116919892094. <https://doi.org/10.1177/2055116919892094>
4. Schurath U, Wipprecht V (1980) Reactions of peroxiacyl radicals. In: Versino B, Ott H (eds) *Proceedings of the 1st European Symposium on the Physico-Chemical Behavior of Atmospheric Pollutants*, Ispra, October 1979. Commission of the European Communities, pp 157–166
5. Smith J, Brown B (eds) (2001) *The demise of modern genomics*. Blackwell, London
6. Pichon A (2010) Debating cyclobutadiene. http://blogs.nature.com/thesepticalchymist/2010/11/debating_cyclobutadiene.html. Accessed 22 Feb 2011

További kérdésekkel forduljanak Tóth Zsuzsanna titkárságvezetőhöz a mal@univet.hu email-címen. Munkájukat ezúton is köszönjük.

Üdvözlettel:
Dr. Balka Gyula
 Főszerkesztő
 Magyar Állatorvosok Lapja

Acute fatal upper respiratory obstruction in a chimpanzee (*Pan troglodytes*) during anaesthesia
Case report

M. Liptovszky^{1*}
P. Dobbs¹
S. Moittié^{1,2}

1. Twycross Zoo, East Midland
Zoological Society,
CV9 3PX Atherstone, Burton road,
Egyesült Királyság

*e-mail: liptovszky@gmail.com

2. University of Nottingham, School
of Veterinary Medicine and Science,
Egyesült Királyság

Halálos kimenetelű, heveny felső légúti elzáródás egy csimpánz (*Pan troglodytes*) altatása során

Esetismertetés

Liptovszky Máttyás^{1*}, Phillipa Dobbs¹, Sophie Moittié^{1,2}

ÖSSZEFOGLALÁS

A csimpánz (*Pan troglodytes*) általános anesztéziája más állatfajokkal összehasonlítva kockázatos. A legfontosabb kockázati tényezők az állat életkora, egészségi állapota, kondíciója és a beavatkozás sürgőssége. A jelen esetleírásban a szerzők egy általános anesztézia bevezetése során jelentkező, heveny felső légúti elzáródást mutatnak be, amely az elvégzett sürgősségi beavatkozások ellenére az állat elhullásához vezetett. Ez az eset felhívja a figyelmet az elhízás szerepére az altatás során felmerülő heveny felső légúti elzáródás kialakulásában.

SUMMARY

Background: In chimpanzees (*Pan troglodytes*) the most common risk factors associated with anaesthesia are the age of the animal, health status, body condition and procedural urgency. Co-existing disease processes, including obesity, can also put the animal at a higher anaesthesia-related risk. Out of these, cardiac risk factors are the most studied, while comparatively less is known about respiratory risks.

Objectives: In this case report we describe an acute upper respiratory airway obstruction in a female chimpanzee, primarily caused by obesity and leading to fatal consequences despite the emergency treatments carried out.

Materials and Methods: A 39.5-year-old, clinically healthy, but severely overweight (body condition score 9/9, estimated body weight 70 kg, actual body weight 82 kg) female chimpanzee was anaesthetised for routine health check and enclosure move. The animal was given oral midazolam premedication (0.43 mg/bwkg), then induced with tiletamin-zolazepam (1.7 mg/kg) and medetomidine (0.017 mg/kg) via im. hand injection.

Results and Discussion: Respiratory arrest was experienced shortly after induction. Intubation was proved to be difficult due to the excess laryngeal tissue and positioning difficulties, due to the severe obesity of the animal. Cardiopulmonary resuscitation (CPR) was provided but was ultimately unsuccessful and the animal died under anaesthesia. A full post mortem examination revealed previously undiagnosed idiopathic myocardial fibrosis and subclinical heart failure, a well-demarcated intraabdominal abscess adhered to the ventral aspect of the uterus, as well as severe obesity without further relevant organ damage. There were no anatomical or pathophysiological changes noted in the upper airways. In summary the upper airway obstruction, which ultimately led to the death of the animal, was caused by severe obesity, difficulty in securing an airway under anaesthesia and the consequential hypoxia, which was likely compounded by the previously undiagnosed subclinical heart failure.

The authors highlight the risk of obesity in chimpanzee anaesthesia and how this can affect securing an airway.

ÁLLATKERTI ÁLLAT

A csimpánz (*Pan troglodytes*) az emberfélék (Hominidae) családjába tartozó faj, amely az ember (*Homo sapiens*) genetikai értelemben vett egyik legközelebbi rokona. Ennek megfelelően anesztéziája sok szempontból hasonlít az emberéhez. Egy – 1182 altatási eseményen keresztül – az emberfélék altatási kockázatát elemző vizsgálat 1,35%-os perioperatív elhullást talált, aminek 31%-a volt visszavezethető közvetlenül az anesztéziára. Az elhullások 20%-a az altatás fenntartási szakaszában, míg 80% az ébredés során vagy azt követően (de egy héten belül) történt. Az anesztézia indukciója során egyetlen állat sem hullott el. Az altatás kockázatát növelő tényezők voltak az állat idős kora, rossz egészségi állapota, a sürgős beavatkozás és az állat nem megfelelő kondíciója. Az anesztéziát megelőző rossz általános állapot 26-szorosára, míg a 30 év feletti életkor 30-szorosára növelte az elhullás kockázatát [1]. Tekintve, hogy állatkerti körülmények között a csimpánzok akár 50–60 évig is élhetnek, ez jelentős kockázati tényezőt jelent sok állat számára. A rossz kondíció és a sürgősségi beavatkozás külön-külön 12-szeres kockázatnövekedést jelentett [1].

A csimpánz anesztéziája sok szempontból hasonlít az emberéhez

Az idős kor és az elhízás is jelentős kockázati tényező a csimpánzok altatása során

A humán aneszteziológiai gyakorlatból ismert, hogy a túlsúly, ill. az elhízás jelentős kockázati tényező általánosságban és az anesztézia szempontjából is. A WHO definíciója szerint a testtömeg-index (Body Mass Index, BMI) 25–30 kg/m² közötti tartománya túlsúlyt, a 30 kg/m² feletti tartománya pedig elhízást (obesitas) jelent. Az utóbbi években további kategóriák bevezetésére került sor, így 35 kg/m² felett „morbid elhízásról”, míg 40 kg/m² felett „szuper elhízásról” beszélünk [2]. A túlsúly növeli a szív- és érrendszeri, valamint légzőszervi betegségek, egyes hormonális és daganatos betegségek, idült mozgásszervi betegségek, ill. az összehalálozás kockázatát [2, 3].

Az anesztézia szempontjából az elhízás számos hátrányos következménnyel jár. A tüdő funkcionális reziduális kapacitása (FRC) exponenciálisan csökken a BMI növekedésével. Ez következményesen a kis légutak elzáródásához, ventilációs-perfúziós aránytalansághoz, jobb-bal sönthöz és végső soron az artériás vér hypoxaemiájához vezethet. Mindezt az altatás során ellensúlyozni lehet pozitív végkilégzési nyomás (positive end-expiratory pressure, PEEP) fenntartásával, ez azonban a szív perctérfogatát (cardiac output, CO) és a szövetek oxigénellátását csökkenti. Az elhízás ezzel párhuzamosan növeli a szövetek oxigénfelhasználását és széndioxid-termelését. Mindezek együttesen jelentősen csökkentik az elhízott páciens toleranciáját az apnoéval szemben. Ezek a betegek előzetes oxigén-belélegeztetés esetén is gyorsan deszaturálódnak, és csak nagy belélegzett oxigénarány mellett képesek fenntartani a vér és szövetek fiziológiás oxigenizációját [2, 4, 5].

Az elhízott embereknél szokásos, részletes aneszteziológiai vizsgálat csimpánzok esetében nem oldható meg

A humán aneszteziológiai gyakorlatban az elhízott beteg altatás előtti részletes kivizsgálása abszolút elvárás. Ez magában foglalja a részletes klinikai vizsgálatot, kardiológiai, légzésélettani és képalkotó vizsgálatokat, ill. a felső légutak vizsgálatát. Súlyosan elhízott betegeknél megfontolandó az éberén történő intubálás [3, 5].

Mindezek nem megvalósíthatóak egy csimpánz esetében. A csimpánzok rendkívüli intelligenciájuk mellett nagy mozgékonyssággal és fizikai erővel rendelkeznek, ami kifejezett baleseti kockázatot jelent a velük dolgozó ápolók és állatorvosok számára. Ezen kívül az emberhez való genetikai közelségük miatt számos zoonotikus betegséget is terjeszthetnek. Ezért vizsgálatuk és kezelésük, az egészen fiatal kölyköket leszámítva, csak általános anesztéziában valósítható meg biztonságosan [6].

A fentiekből következik, hogy az elhízás súlyos kockázati tényezőt jelenthet csimpánzok anesztéziája során. A humán BMI-rendszer csimpánzok esetében nem alkalmazható változtatások nélkül [7], de a kondíció (Body Condition Score, BCS)

becslése bevett módszer. Ez esetben képzett szemlélő rendel egy BCS-értéket az állathoz, amely különböző skáláktól függően 1–5/5, 1–9/9, vagy 1–10/10 között mozog. A középértéknél (3, ill. 5) kisebb értékek soványságot, míg az annál nagyobbak túlsúlyt, ill. elhízottságot jelentenek. Ez a módszer sok állatfajban használt, és jól korrelál az állat testzsírarányával [8]. A módszer részletes ismertetése és validálása csimpánzok esetében is leírásra került [7].

ESETISMERTETÉS

A szerzők egy súlyosan elhízott, 39,5 éves nőstény csimpánzot altattak részletes egészségügyi vizsgálat céljából

Az állat az altatószerek im. beadását követő 7. percben oldalfekvésbe került, légzőmozgásai leálltak

Egy 39,5 éves, nőstény csimpánz altatására került sor. Az állatot 13 másik fajtársával együtt új kifutóba szállították, és ennek során részletes egészségügyi vizsgálatot végeztünk minden egyed esetében. Az állat testtömegét 70 kg-ra becsültük az altatás megkezdése előtt. Éber állapotban pontos mérésre nem volt lehetőség. A BCS 9/9 volt, ami súlyos fokú elhízást jelent. Az állat 16–24 órán át koplalt, de ivóvíz rendelkezésére állt az altatás megkezdése előtt 2 óráig.

Premedikációra 35 mg (0,43 mg/kg) midazolamot (Hypnovel 5 mg/ml, Cheplapharm, Németország) adtunk szájon át, amelyet az állat kis mennyiségű folyadékban fogyasztott el. (Táblázat) Harminc perc elteltével az állaton minimális szedáció jelei látszódtak: inaktívvá vált, agressziót nem mutatott, de ülő pozícióját megtartotta és szólításra reagált. Ekkor 140 mg tiletamin-zolazepam (Zoletil, Virbac, Franciaország; 1,7 mg/kg) és 1,4 mg medetomidin (Medetomidine 10 mg/ml, Bova, Egyesült Királyság; 0,017 mg/kg) kombinációját injektáltuk im. a bal felkarba, kézből adott injekció segítségével, pozitív megerősítésen alapuló tréning alkalmazásával. Az állat hét perccel később került oldalfekvésbe.

Ezzel egy időben észleltük, hogy az állaton légzőmozgások nem voltak láthatóak. A beavatkozást végzők biztonságát szem előtt tartva, az altatás megfelelő mélységének ellenőrzését követően, az állatot hátfekvésbe helyeztük, de az apnoe továbbra is fennállt, a nyálkahártyák porcelánfehér színűek voltak. A légútbizto-

TÁBLÁZAT. Az eseteírásban ismertetett csimpánz anesztéziájának főbb eseményei időrendben

TABLE. Main events during the anaesthesia of the chimpanzee described in this case report

| Eltelt idő (perc) | Esemény |
|-------------------|---|
| 0 | 35 mg (0,43 mg/ttkg) midazolam po. premedikáció |
| 30 | 140 mg tiletamin-zolazepam (1,7 mg/ttkg) és 1,4 mg medetomidin (0,017 mg/ttkg) im. |
| 37 | Az állat oldalfekvésbe kerül, légzőmozgások nem láthatóak |
| 40 | Ultrahangvizsgálattal igazolt szívűködés, apnoe továbbra is fennáll Mellkaskompresszió megkezdése a légcsere fenttartása érdekében, Doxapram csepp sublingvisan |
| 45 | Intravénás kanüláció többször sikertelen 7 mg (0,085 mg/ttkg) atipamezol im., 20 mg (0,24 mg/ttkg) doxapram iv. |
| 50 | Szívleállítás megállapítása 7 mg (0,08 mg/ttkg) adrenalin intracardialisan |
| 60 | Sikeres orotrachealis intubáció Kézi lélegeztetés megkezdése ambu-ballonnal, 5 liter/perc oxigénáramlás mellett, 100 mg (1,22 mg/ttkg) doxapram intratrachealisan |
| 70 | 0,6 mg (0,007 mg/ttkg) atropin intratrachealisan |
| 75 | Újraélesztés vége, halál beálltának megállapítása |

Az intenzív gyógyszeres kezelés ellenére a spontán légzés nem tért vissza, az állat elpusztult

sítás céljából azonnal megkezdett orotrachealis intubáció többszöri próbálkozás ellenére is sikertelen volt, a száj-garatüregbe türemkedő lágyszöveti redők nagy volumene miatt. Ultrahangvizsgálattal igazoltuk a szív működését, de a kontraktilitás szubjektíven jelentősen csökkentnek tűnt. Mivel lélegeztetésre más eszköz nem állt rendelkezésre, mellkaskompressziók végzését kezdtük meg. Doxapram cseppeket applikáltunk sublingualisan (Dopram-V, Zoetis, Egyesült Királyság; 0,24 mg/ttkg), és ezzel egy időben a jobb alkarba 7 mg (0,085 mg/ttkg) atipamezolt (Antisedan, Zoetis, Egyesült Királyság) injektáltunk im. Az ezzel párhuzamosan megkísérelt iv. kanülálás sikertelen volt ugyan, de 20 mg (0,24 mg/ttkg) doxapramot injektáltunk a jobb oldali v. cephalica-ba, a légzés stimulálása céljából. Miután szívhangok nem voltak hallhatóak, 7 mg (0,08 mg/ttkg) adrenalint (Epinephrine 1 mg/ml, Macarthy Laboratories, Egyesült Királyság) adtunk intracardialisán. Ezt követően sikeres orotrachealis intubáció után 5 liter/perc oxigén adását kezdtük meg, kézi lélegeztetés segítségével. A spontán légzés továbbra sem állt vissza, így további 100 mg (1,22 mg/ttkg) doxapramot és 0,6 mg (0,007 mg/ttkg) atropint (Atropine sulphate 600 µg/ml, Macarthy Laboratories, Egyesült Királyság) adtunk intratrachealisán. A folyamatos mellkaskompresszió ellenére 38 perc elteltével az újraélesztést abbahagytuk, és megállapítottuk a halál beálltát.



1. ÁBRA. Az esetleírásban bemutatott, súlyosan túlsúlyos (BCS 9/9) csimpánz (*Pan troglodytes*) kórbonctani felvétele. Jól látható a jelentős mennyiségű bőr alatti és intra-abdominális zsír felhalmozódása.

FIGURE 1. Post mortem photograph of the severely overweight (BCS 9/9) chimpanzee (*Pan troglodytes*) described in the case report. Note the significant amount of subcutaneous and intra-abdominal fat deposits.



2. ÁBRA. Jelentős mennyiségű zsírszövet felhalmozódása a mellüregben.

FIGURE 2. Large amounts of adipous tissue in the thoracic cavity.

Az állat boncolása során jelentős mellúri zsírszövet-felhalmozódást állapítottak meg

A szívet részletes patológia vizsgálatnak vetették alá

A szív izomzatában idiopátikus szívizomfibrózis jeleit figyelték meg

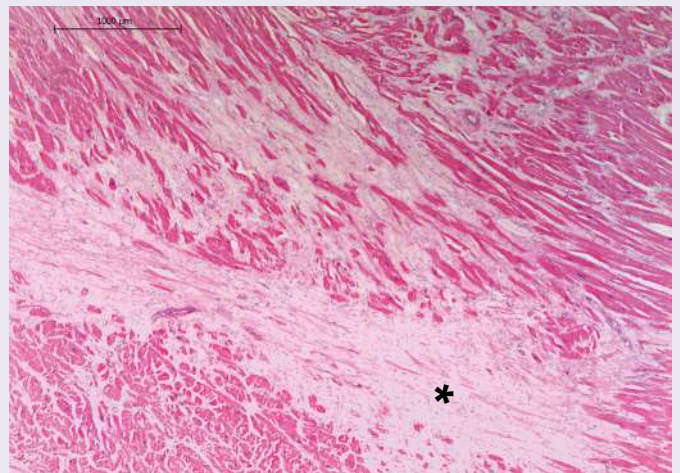
Az elhullást követően részletes kórbonctani vizsgálatot végeztünk. Az állat tényleges testtömege 82 kg-nak bizonyult, 17%-kal többnek, mint azt az altatás előtt becsültük. A felső légutakban kóros elváltozást nem találtunk. A mellüregben nagy mennyiségű zsír volt látható, és mindkét tüdőfél heterogén tarkázott volt (1. és 2. ábra). Mindkét oldali elülső tüdőlebeny sötétkékes-lilás, tarkázott elszíneződést mutatott. A tüdő metszési felületéről közepes mennyiségű tiszta, habos váladék volt levonható. A szív tömege 446 g volt, ami a szerzők tapasztalata alapján az átlagosnál nagyobb, de nem extrém méretű. A szívtömeg/testtömeg arány 0,544% volt, ami átlagosnak tekinthető. Az epicardium és a sulcus coronarius közepes-nagy mennyiségű zsírt tartalmazott, a szív más makroszkópos elváltozást nem mutatott, a szívbillentyűk épek voltak. A máj széle lekerekedett volt, felülete barnásvörösen tarkázott. A méhfal megvastagodott volt, és ahhoz szorosan kapcsolódva egy 5 cm átmérőjű, a hasüregben vastag kötőszövetes fallal elhatárolt, fehér purulens váladékot tartalmazó tályog volt található. A többi szerv makroszkópos elváltozást nem mutatott. A szívet részletes patológiai vizsgálatnak vetették alá, az Ape Heart Project (Egyesült Királyság) korábban publikált protokolljának megfelelően (3. ábra) [9].

A kórszövettani vizsgálat során a szívben kiterjedt, enyhe-közepes fokú myocardialis fibrosis volt látható minimális-enyhe lympho-histiocytás infiltrációval (4. ábra). Ez a kép hasonló ahhoz, amit csimpánzokban korábban leírtak [10], és vélhetően geriátriai oktanú idült elváltozás, amelynek pontos kiváltó oka nem ismert. A tüdőben közepes fokú intraalveolaris vizenyő és vérzés volt látható, emellett alveolaris macrophagok, valamint többmagvú óriássejtek jelentek meg, az ereket lympho-plasmocytás gyulladással sejteték körül. A macrophagok és az óriássejtek gyakran tartalmaztak haemosziderint. Ezek az elváltozások egy szubklinikai szívelégtelenség következtében alakultak ki, és az állat altatásának időpontjában már bizonyosan jelen voltak. A gyomor-bélrendszer önmérsztett volt,



3. ÁBRA. Az elhullott állat formalinban fixált szívének keresztmetszeti képe

FIGURE 3. Cross section of the formaline fixed heart



4. ÁBRA. Kórszövettani felvétel a szívizomzatról

Idiopátikus szívizomfibrózis: a normál szívizomsejtek között látható elszórt interstitialis fibrosis és nagyobb területet kitöltő helyettesítő (replacement) fibrosis (csillag) H.-E., 100×; Bar = 1000 μm

FIGURE 4. Section of the heart muscle, idiopathic myocardial fibrosis

Both interstitial and replacement fibrosis can be seen (asterisk)

A tüdőben szubklinikai szívelégtelenség nyomán kialakult vizenyő, vérzés és szívbajsejtek voltak láthatók

A halál elsődleges oka heveny felső légúti elzáródásra vezethető vissza

Az emberfélék altatása méretük, fizikai erejük, intelligenciájuk és potenciális agresszivitásuk miatt jelentős kihívás

A csimpánzok erősen szociális viselkedése megnehezíti az optimális fizikai kondíció fenntartását

Az anesztézia indukciója különösen veszélyes szakasz

Elhízott egyedek intubációja sokkal nehezebb

a vakbélben gyulladás volt észlelhető. A méhfalban annak megvastagodása ellenére kóros szövettani elváltozás nem volt látható, a hozzá szorosan tapadó tályogfalban elhalt szövet és nagy számú neutrophil granulocytá volt látható. Az agytörzsben és az agy kérgi állományában perivascularis ödéma volt látható, ami valószínűsíthetően agoniálisan alakult ki. A vesékben és a lépben pangásos bővérűség volt látható, míg a húgyhólyag, a petefészkek, a méh, a lép, a mesenterialis nyirokcsomók, a mellékvesék, a vázizomzat, a pajzsmirigy, a tobozmirigy, a gyomor, a vékonybél, és a hasnyálmirigy nem mutatott elváltozást.

Összességében a kórbonctani vizsgálat enyhe-közepes fokú idiopatikuss szív-izomfibrosist (idiopathic myocardial fibrosis, IMF), szubklinikai szívelégtelenséget és súlyos elhízást mutatott ki, további súlyos szervi elégtelenség nélkül. A hasüregben talált tályog jól elhatárolt volt, és a kórszövettani vizsgálat nem igazolta szepszis fennállását a halál időpontjában. A felső légutakban észlelhető anatómiai vagy kórleletani elváltozások hiányában és a klinikai képpel összevetve a halál elsődleges oka heveny felső légúti elzáródásra vezethető vissza, amelyben jelentős szerepet játszott az állat súlyos elhízása és az annak következtében a száj-garatüreget szűkítő, megnagyobbodott anatómiai képletek.

MEGVITATÁS

Az emberfélék (*Hominidae*) altatása jelentős kihívásokat támaszt az állatorvossal szemben. Az állatok mérete, fizikai ereje, intelligenciája és potenciális agresszivitása miatt elengedhetetlen, hogy megfelelő mélységű narkózist hozzunk létre felnőtt állatokban, mielőtt azokat vizsgálni vagy kezelni lehetne. Az anesztézia szempontjából jelentős társbetegségek diagnosztizálása gyakran csak az altatás során végezhető el [6].

Az elhízás bizonyos esetekben visszavezethető a nem megfelelő takarmányozásra. Ebben az esetben azonban az állatok a jelenlegi ajánlásoknak megfelelő táplálékot kapták, a legtöbb állat ideális fizikai kondícióban volt, a leírt egyed mégis túlsúlyos volt. A szerzők tapasztalata szerint az állatok erősen szociális viselkedése megnehezíti az optimális fizikai kondíció fenntartását. A csoporton belül a domináns egyedek gyakran kisajátítják a takarmány egyes elemeit, és könnyen elhízhatnak. Ennek súlyos következményei lehetnek az állat egészsége, és az anesztézia szempontjából is. A szakirodalom erről nem ad részletes információt, de tekintve az emberfélék emberhez közeli genetikai-evolúciós helyzetét, ill. a jelentős anatómiai és élettani hasonlóságokat, észszerű feltételezni, hogy az ezzel kapcsolatos humán vizsgálati eredmények a csimpánzokban is relevánsak. Ennek megfelelően a túlsúly és különösen az elhízás szerepe igen jelentős lehet a csimpánzok anesztéziájában. Az anesztézia megkezdése előtti pontos testtömegmérés segíthet elkerülni a becslésből adódó pontatlanságokat. Ezen túlmenően az altatást megelőző kondícióbecslés ugyancsak segíthet a kockázat felmérésében.

Az anesztézia indukciója különösen veszélyes időszak a vadállatok anesztéziájában, mivel a légutak és a vénás út még nem biztosítottak és – a beavatkozást végzők biztonsága miatt – erre csak a megfelelő narkózismélység elérése után kerülhet sor. Az állatok monitorizálása szintén kihívásokat jelent ebben az időszakban, és általában csak vizuális megfigyelésre szorítkozik. A nehéz vagy sikertelen intubálás kockázata túlsúlyos egyedekben nagyobb, és ezekben az esetekben az állat könnyen deszaturálódhat a háttérben meghúzódó krónikus élettani változások miatt [2, 3]. A szerzők véleménye szerint a már az anesztézia kezdetén megfigyelt porcelánfehér nyálkahártya a szöveti perfúzió elégtelenségével magyarázható. A medetomidin erős perifériás érösszehúzó hatása miatt szöveti hypoperfúzió gyakran jelentkezik, de normális esetben ez kompenzált. Valószínűsíthetően ebben az esetben a hypoxia már rövid időn belül jelentős negatív hatással volt a myocardiumra, aminek következtében a szívteljesítmény

Csimpánzok esetében az egyik leggyakoribb halálok a szívbetegség, azon belül is az idiopatikus myocardialis fibrosis

Elhízott emberfélék altatásakor fel kell készülni az esetleges szövődményekre

csökkenése következhetett be. Ez, a perifériás érösszehúzóddással együtt súlyos szöveti hypoperfúzióhoz vezethetett. Amennyiben lehetséges, az állat folyamatos, legalább vizuális monitorizálása az indukció alatt segíthet a súlyos vészhelyzetek időben történő felismerésében és kezelésében. Ugyanakkor a beavatkozás lehetőségei ebben a szakaszban továbbra is korlátozottak maradnak, a dolgozók biztonságának szem előtt tartása miatt.

Jól ismert, hogy csimpánzok esetében az egyik leggyakoribb halálok a szívbetegség, azon belül is az idiopatikus myocardialis fibrosis [10, 11]. Egyelőre nem teljesen tisztázott, de feltételezett, hogy ezekben az állatokban az elhullás akkor is bekövetkezhet hirtelen – vélhetően fatális kimenetelű szívritmuszavar miatt –, ha az állat nem mutatta klinikailag szívelégtelenség jeleit [12].

Az itt leírt eset szemlélteti az emberfélék anesztéziájának néhány fontosabb kihívását, és felhívja a figyelmet a súlyos túlsúlyra, mint az anesztézia szempontjából fontos kockázati tényezőre. A szerzők véleménye alapján egy ilyen eset megelőzése nehéz, ha az állatot mindenképpen altatni kell. Ha elhalasztható a beavatkozás, akkor az állat fizikai kondíciójának optimalizálása javasolt az anesztézia kockázatának csökkentése érdekében. Megkísérelhető az állat pozitív megerősítésen alapuló tréningje is, hogy bizonyos beavatkozások éberrel bizalommal elvégezhetőek legyenek. Ha azonban az altatás elkerülhetetlen, célszerű az állatot preoxigenizálni, ha ez biztonságosan megvalósítható. Törekedni kell a minél gyorsabb indukcióra, amelyhez szükséges lehet az alkalmazott altatószerek dózisének növelése. Továbbá fel kell készülni nehéz vagy sikertelen intubációra. Az intubáció megkönnyítésére minden esetben javasolt laringoszkópot alkalmazni, amelyhez ezeknek a fajoknak az anatómiája miatt a szerzők tapasztalata alapján az ívelt Macintosh-lapoc a legmegfelelőbb. Ha az intubáció nem sikeres, megkísérelhetjük az állat 100% oxigénnel történő manuális lélegeztetését egy jól záró arcmaszkkal segítségével, orron át. Megkísérelhető továbbá a nasotrachealis intubáció, bár a szerzők véleménye szerint ez akár tovább is súlyosbíthatja a helyzetet, ha a légcsőtubus vért okoz az orrüregben. Szintén alkalmazható laringeális maszk (laryngeal mask airway, LMA), amely mind a humán anesztéziában, mind a háziállatok altatása során ma már rutinszerűnek tekinthető. Ez könnyebb és gyorsabb lehet, mint a hagyományos intubálás, de korlátai közé tartozik, hogy nem védi a légutakat teljesen az esetleges aspirációtól, ill. könnyen kimoszthat a helyéről [13, 14]. Az állatkerti állatorvoslásban azonban ez a módszer egyelőre nem általánosan elterjedt. Végül célszerű felkészülni légcsőmetszésre is, ami vészhelyzetben életmentő lehet. Ehhez megfelelő anatómiai ismeretekre és felszerelésre van szükség, amelynek rendelkezésre kell állnia olyan helyzetekben, amikor a légútbiztosítás nehéz.

A szerzők felhívják a figyelmet a súlyos túlsúly szerepére a csimpánzok és más főemlősök anesztéziájában, amely az altatás kockázatát növelő, kevésbé ismert tényező. A túlsúly megelőzése megfelelő takarmányozással, a testtömeg és a BCS rendszeres monitorizálásával kísérhető meg, de egyes állatcsoportokban így is nehéz lehet. A súlyosan túlsúlyos emberfélék anesztéziája az átlagosnál nagyobb kockázatot jelent, és ezt tovább súlyosbíthatja korábban nem diagnosztizált társbetegségek, különösen szívbetegségek jelenléte.

IRODALOM

1. Masters NJ, Burns FM, Lewis JCM (2007) Peri-anaesthetic and anaesthetic-related mortality risks in great apes (Hominidae) in zoological collections in the UK and Ireland. *Vet Anaesth Analg* 34:431–442
 2. Lotia S, Bellamy MC (2008) Anaesthesia and morbid obesity. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 8:151–156
 3. Adams JP, Murphy PG (2000) Obesity in anaesthesia and intensive care. *Br J Anaesth* 85:91–108
 4. Hillman DR, Platt PR, Eastwood PR (2003) The upper airway during anaesthesia. *Br J Anaesth* 91:31–39
 5. Hodgson LE, Murphy PB, Hart N (2015) Respiratory management of the obese patient undergoing surgery. *J Thorac Dis* 7:943–952
 6. Cerveny S, Sleeman J (2014) Great Apes. In: West G, Heard D, Caulkett N (eds) *Zoo animal and wildlife immobilization and anaesthesia*. 2nd ed. pp 573–584
 7. Reamer LA, Neal Webb SJ, Jones R, Thiele E, Haller RL, Schapiro SJ, Lambeth SP, Hanley PW (2020) Validation and utility of a body condition scoring system for chimpanzees (*Pan troglodytes*). *Am J Primatol* 82:e23188
 8. Clingerman KJ, Summers L (2005) Development of a body condition scoring system for nonhuman primates using *Macaca mulatta* as a model. *Lab Animal* 34:31–36
 9. Strong VJ, Sheppard MN, Redrobe S, Baiker K (2018) Guidelines for consistent cardiovascular post-mortem examination, sampling and reporting of lesions in European zoo-housed great apes. *Int Zoo Yearb* 52:1–11
 10. Strong V, Moittié S, Sheppard MN, Liptovszky M, White K, Redrobe S, Cobb M, Baiker K (2020) Idiopathic myocardial fibrosis in captive Chimpanzees (*Pan troglodytes*). *Vet Pathol* 57:183–191
 11. Strong V, Martin M, Redrobe S, White K, Baiker K (2017) A retrospective review of great ape cardiovascular disease epidemiology and pathology. *Int Zoo Yearb* 52:1–13
 12. Moittié S, Baiker K, Strong V, Cousins E, White K, Liptovszky M, Redrobe S, Alibhai A, Sturrock CJ, Rutland CS (2020) Discovery of os cordis in the cardiac skeleton of chimpanzees (*Pan troglodytes*). *Sci Rep* 10:9417
 13. Johnson JA, Atkins AL, Heard DJ (2010) Application of the laryngeal mask airway for anesthesia in three chimpanzees and one gibbon. *J Zoo Wildl Med* 41:535–537
 14. Vilani RGD'OC, Vilani PD'OC, Pachaly JR, Mangini PR, Machado GV, Susko I (2000) Inhalatory anesthesia with laryngeal mask in a chimpanzee (*Pan troglodytes*). *Arch Vet Sci* 5:17–21
- Közlésre ér.: 2020. okt. 2.

Bioactive peptides in milk
Literature reviewP. Hejel^{1*}
R. Kocsis²
L. Könyves¹
K. Helyes³**Biológiailag aktív peptidek a tejben**
Irodalmi összefoglalóHejel Péter^{*1}, Kocsis Róbert², Könyves László¹, Helyes Katalin³

1. Állatorvostudományi Egyetem,
Állathigiéniai, Állomány-egészségtani
Tanszék és Mobilklinika,
H-1078 Budapest, István u. 2.

*e-mail: hejel.peter@univet.hu

2. Magyar Tejgazdasági Kísérleti
Intézet Kft., Mosonmagyaróvár

3. Magánállatorvos
Budapest

ÉLELMISZER-HIGIÉNIA

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők dolgozatukban rövid irodalmi áttekintést adnak a tejben megtalálható biológiailag aktív peptidekről, azok lehetséges szerepéről az egészség megőrzésében, egyes betegségek megelőzésében. A tehéntejben, ill. a kolosztrumban mintegy 514 féle, különböző biológiai hatású fehérjét azonosítottak: vannak baktérium-, vírus- és gombaellenes hatásúak, rendelkezhetnek antioxidáns vagy daganatellenes hatással, de akár szabályozó szerepük is lehet egyes anyagcsere-, ill. immunológiai folyamatokban, vagy a bél természetes barrierfunkciójának fenntartásában.

SUMMARY

Milk of mammals is a unique and complex food and has a high nutritive value. The most important nutrients in milk and their concentrations are well known. However, both colostrum and milk contain, or are the source of molecules that exert biological functions, such as bioactive peptides. 514 proteins have been identified in cow milk and colostrum, 352 of them in the cell fraction and 162 in the fluid phase. Many of these bioactive molecules possess antibacterial, antiviral, antifungal or antioxidant properties. Some regulate metabolic and immune processes. Others contribute to maintaining gut integrity, the barrier function of the gut. Opioid and antihypertensive peptides are also intensively researched and we have also identified peptides that can be used effectively in the prevention of certain tumours, thrombosis, caries or osteoporosis. Some peptides function as vasorelaxants, others may be antagonists of certain toxins. Due to the wide range of proposed beneficial effects on human health, milk proteins are considered as potential ingredients for the production of health-promoting functional foods. Although we know more and more about bioactive compounds and have described the mode of action of new bioactive molecules, most of the evidence for bioactive effects comes from in vitro studies, and there is need for further research to fully evaluate the true potential of milk-derived bioactive factors and to investigate allergenic and toxic properties and the stability of these molecules. Universal guidelines for the evaluation of BAPs in humans, such as adequately powered double blind randomised clinical trials are needed. In this review we give a short, scientifically founded review of bioactive peptides in milk and their proven effects that contribute to maintaining human health.

Az emlősállatok teje egy rendkívül összetett és nagy nutritív értékű állati eredetű táplálék, hiszen a tejelválasztás elsődleges célja, hogy az anya jól felszívódó, táplálóanyagokban gazdag táplálékot szolgáltatson utódja számára, elősegítve ezzel annak mielőbbi megerősödését és gyors fejlődését (Ábra). A tejben lévő fontosabb táplálóanyagok és azok mennyisége jól ismert. Azonban mind a kolosztrumnak, mind később a tejnek a tápláláson túl, a még fejletlen immunitással rendelkező utód egészségének megőrzésében is jelentős szerepe van. Ezt a tejben megtalálható biológiailag aktív molekulák, elsősorban peptidek biztosítják. Sokrétű humánegészségügyi hatásuk miatt a tejfehérjéket kiterjedten kutatják, vizsgálva felhasználási lehetőségeiket funkcionális élelmiszerek összetevőjeként.

Az emlősállatok teje egy rendkívül összetett és nagy nutritív értékű táplálék

A tehéntejben, ill. a kolosztrumban mintegy 514 féle fehérjét azonosítottak

A tejfehérjék számos biológiai folyamatra lehetnek hatással

A tehéntejben, ill. a kolosztrumban mintegy 514 féle fehérjét azonosítottak, amelyekből 352 a sejtfrakcióban volt megtalálható, 162 pedig a folyadékfázisban. Ez utóbbiból 50 fehérje kizárólag a kolosztrumban, 13 pedig kizárólag a tejben volt megtalálható, míg 99 volt azon fehérjék száma, amelyek mindkettőben jelen voltak [1]. E bioaktív anyagok közül több baktérium-, vírus- és gombaellenes, ill. antioxidáns tulajdonságú. Ezen túlmenően több közülük szabályozó szerepet játszik egyes anyagcsere-, ill. immunológiai folyamatokban. Egyesek kedvező hatásúak az emésztőrendszer integritásának, természetes barrierfunkciójának fenntartásában. Újabbban intenzíven kutatják az opiátagonista, a vérnyomás-szabályozásban szerepet játszó peptideket, de felfedeztek olyanokat is, amelyek eredményesen használhatóak egyes daganatok, a thrombosis, valamint a fogszuvasodás, vagy az osteoporosis megelőzésében. Léteznek értágító hatású peptidek is, míg mások hatékony antagonistái bizonyos toxikus anyagoknak [2]. A genetika és a takarmányozás alapvetően meghatározza a fehérjefrakciók arányát, így ezeken keresztül befolyásolni lehetne az egyes bioaktív peptidek koncentrációját [3].

A területtel kapcsolatos ismereteink még koránt sem teljes körűek, és a módszerek fejlődésével újabb biológiailag aktív anyagok felfedezése várható. Egyre több az ismeretanyag a már korábban megismert, ill. az újonnan felfedezett anyagok hatásmechanizmusáról, azonban még további kutatások szükségesek a biológiailag aktív molekulák allergén- és toxikus hatásának, ill. stabilitásának vizsgálatára.

Napjainkban gyakran jelennek meg a tejfogyasztás ellen érvelő közlemények, amelyek gyakran nélkülözik a tudományos megalapozottságot, így félrevezetőek lehetnek.

Jelen munkánkban rövid, tudományos alapú áttekintést szeretnénk adni a tejben megtalálható biológiailag aktív anyagokról, azok hatásáról, amelyek biztosan hozzájárulhatnak az emberek egészségének megőrzéséhez [2, 4, 5, 6, 7].

A TEJEN MEGTALÁLHATÓ BIOAKTÍV PEPTIDEK (BAP)

A biológiailag aktív anyagok közül a legtöbb a tejfehérjékhez köthető, azokból az emésztés vagy tejtermékek gyártása során szabadul fel

A biológiailag aktív anyagok közül a legtöbb a tejfehérjékhez (kazeinhez és savófehérjékhez) köthető, azokból az emésztés vagy tejtermékek gyártása során szabadul fel enzimek hatására. Ezeket az anyamolekulából felszabaduló fragmentumokat hívjuk bioaktív peptideknek és a legintenzívebb kutatás ezekhez kapcsolódik. Biológiai funkcióik miatt sokan érdemesnek tartják vizsgálni egészségmegőrző készítményekben, funkcionális élelmiszerként vagy gyógyszerek alapanyagaként való felhasználásuk lehetőségét [8]. Eddig csak korlátozott számú BAP-ról igazolták, hogy a humán emésztőtraktusban vagy keringésben olyan koncentrációban lenne jelen, ami alkalmas a biológiai hatás kiváltására. Annak ellenére, hogy számos humán vizsgálat zárult ígéretes eredménnyel, olyan vizsgálatok is vannak, ahol nem sikerült pozitív hatást kimutatni. Ennek oka lehet a vizsgált BAP-ok csekély hatásereősége és biológiai elérhetősége, de egyéb tényezők is szerepet játszhatnak, mint pl. az egyének közötti

variabilitásért felelős genotípus, vagy egészségügyi státusz. A további kutatásokhoz szükség lenne egységes irányelveket meghatározni a BAP humánegészségügyi hatásainak értékelésére, pl. megfelelő erejű, kettős vak, randomizált klinikai kipróbálásokra lenne szükség [9].

ANTIMIKROBIÁLIS HATÁSÚ ANYAGOK

A tej mikrobaellenes hatású anyagai gátolják bizonyos kórokozó baktériumok elszaporodását

A tej mikrobaellenes hatású anyagai gátolják bizonyos Gram-pozitív, ill. Gram-negatív kórokozó baktériumok elszaporodását, továbbá közreműködhetnek egyes, a fertőzés során lejátszódó folyamatok szabályozásában is. Egy kimozin hatására kazeinből felszabaduló peptid, a *kazeicidin* jelentős antimikrobiális hatással rendelkezik a *Staphylococcus* spp., *Sarcina* spp., *Bacillus subtilis*, *Diplococcus pneumoniae* és a *Streptococcus pyogenes* ellen, míg a kazeocidin-I képes növekedésében gátolni egyes *Escherichia coli* és a *Staphylococcus carnosus* törzseket. A kazeinből izolálták az f183-207 és az f164-179 peptideket is, amelyek szintén kórokozó-ellenes hatással rendelkeznek. Az *izracidin*nek erős védő hatása van *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Candida albicans* és *Listeria monocytogenes* okozta fertőzésekkel szemben. Ezt az anyagot eredményesen használták tüdőgyulladás kezelésére. A *gliko-makropeptid* (GMP) és a *kazein-makropeptid* (CMP) szintén a kazeinből szabadulnak fel kimozin hatására a sajtgyártás, vagy pepszin hatására az emésztés során. A GMP létfontosságú immunmodulációs feladatokat lát el. A CMP támogatja a *Bifidobacterium* spp., ill. a *Lactobacillus* spp. növekedését, amelyek jelentős szerepet játszanak az enterális fertőzések megelőzésében a kórokozó baktériumok kolonizációjának megakadályozása révén [10]. A *laktoferrin* széleskörű antibakteriális hatása jól ismert. Hatékony többek között *Clostridium perfringens*, *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* Enteritidis, *Staphylococcus aureus* és *Vibrio cholerae* ellen. De vírusellenes és gombaellenes (*Candida albicans*) hatása miatt is aktívan kutatják. Antivirális hatással rendelkezik a hepatitis C, G és B vírusok, a HIV-1, a poliovírus, a rotavírus és a herpes simplex vírus ellen [11]. A laktoferrin proteolitikus bontása után keletkező hidrolizátumai, mint a laktoferricin B, szintén jó hatékonyságot mutatnak. A laktoferrinből izolált laktoferrampin gátló hatású *Streptococcus mutans*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* és *Pseudomonas aeruginosa* ellen. E széleskörű antibakteriális hatás elsősorban a peptid pozitív töltésének köszönhető, amely képes elpusztítani az érzékeny baktériumokat azáltal, hogy megváltoztatja azok membránjának permeabilitását [12]. A kappa kazein (κ -kazein) rotavírus-fertőzés elleni hatása ismert emberben. Ezzel kapcsolatos újabb megfigyelés, hogy a tej kazeinfehérjéi közül a κ -kazein az egyetlen glikozilált fehérje (glikán), és rotavírus-ellenes hatását pontosan a glikán-rész biztosítja a vírusokhoz való közvetlen kötődés révén [13].

A kappa kazein rotavírus-fertőzés elleni hatása ismert emberben

DAGANATELLENES HATÁSÚ PEPTIDEK

Kutatások során igazolták, hogy a laktoferrinből származó *laktoferricin*₄₋₁₄ csökkentette vastagbéladenocarcinoma-eredetű Caco-2 sejteken az UV-sugárzással előidézett DNS-károsodást. A kezelés hatására megnövekedett a DNS-szintézis fokozódására utaló endonukleáz-1 enzim aktivitása és csökkent az apoptózisban szerepet játszó fehérje, a B-sejtes lymphoma 2-asszociált X fehérje expressziója, ami arra utal, hogy kisebb mértékű volt a sejthalál. Szintén csökkent a cyclin E és a γ -H2AX expressziója is, ami azt jelzi, hogy hatékonyabbá vált a DNS-javítás [14]. A *laktoferricin* B25 peptid ígéretes lehet bizonyos humán gyomordaganatok kezelésében, mivel képes emberi gyomoradenocarcinoma-sejtekből (AGS) álló sejttenyészetben szelektíven kötődni a daganatsejtek membránjához és azokon kifejteni specifikus citotoxikus hatását, mégpedig anélkül, hogy ellene rezisztencia

A laktoferricin B25 peptid ígéretes lehet bizonyos humán gyomordaganatok kezelésében

alakulhatna ki [15]. Kimutatták azt is, hogy citotoxikus hatást fejtenek ki neuroblastoma-sejtekre is [16] és apoptózist indukálnak T-sejtes leukaemia-sejtvonalakon a ceramid-anyagcsere megváltoztatása révén [17].

IMMUNMODULÁCIÓS HATÁSÚ ANYAGOK

Az immunmodulációs hatású glükopeptidek, hormonok és peptidfragmentumok szerepet játszhatnak mind a humoralis, mind a sejtes immunműködés szabályozásában. Származhatnak a kazeinből és a tejsavófehérjékből is. Serkentik a humán lymphocyták proliferációját, a macrophagok fagocitózis-aktivitását, az ellenanyag-szintézist és részt vesznek a citokinek szabályozásában. Ide sorolható a már említett gliko-makropeptid (GMP), amely jelentős inhibitora az immunglobulin G (IgG) termelésének. Az f(63–680) és az f(191–193) peptidek szintén a tehéntej kazeinéből származnak és képesek befolyásolni a fagocitózist *in vitro* [7]. A laktoferrinből származó *laktoferricin B* azáltal fokozza a fagocitózist, hogy képes közvetlenül kötődni a humán neutrophil granulocytákhoz és opszoninhoz hasonló hatást kiváltani [18]. Egy vizsgálat során nyolc peptid-szubfrakciót izoláltak tejsavófehérjékből, közöttük két újonnan felfedezett is (DYKKY és DQWL), amelyek hatékonyan gátolták olyan gyulladásos-mediátorok működését, mint az interleukin-1 β (IL-1 β), ciklooxygenáz-2 és a tumor nekrozis faktor- α (TNF- α), lipopoliszacharidok (LPS) által indukált gyulladás során egér macrophagokban. DQWL-kezeléssel pedig gátolni lehetett a nukleáris faktor-kappa B (NF- κ B) aktivációját [19].

Egyre növekvő probléma a tejallergia, ill. -intolerancia. A kisgyerekek mintegy 2,5%-a allergiás a teje. Egy vizsgálat eredményei szerint tejfehérje-hidrolizátum hatására egerekben javult az állatok immunitása, megnövekedett az egyes immunszervek tömege, nőtt a hemolizin szintje a szérumban és javult a macrophagok fagocitáló aktivitása. A hidrolizátumok csökkentették az I-típusú túlérzékenység előfordulását azáltal, hogy csökkentették az immunglobulin-E (IgE) és interleukin-4 (IL-4) szinteket a szérumban, valamint a hisztamin- és bikarbonát-felszabadulást a peritonealis őssejtekben. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a tejfehérje-hidrolizátumok immunitást javító hatását érdemes lehet kihasználni táplálékkiegészítőkben, főleg, hogy allergizáló hatásuk kicsi [20].

MAGAS VÉRNYOMÁS ELLEN HATÓ PEPTIDEK (ANGIOTENZIN KONVERTÁLÓ ENZIMET GÁTLÓ ANYAGOK)

Az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) egy peptidil-dipeptidáz enzim, amely képes leválasztani a szubsztrát terminális karboxilcsoportját. Az angiotenzin I – angiotenzin II átalakítás révén okoz vérnyomásemelkedést, aldosteron szabadul fel, megemelkedik a vér nátrium-koncentrációja, ennek következtében pedig a vérnyomás.

A tej ACE-működést gátló, antihipertenzív peptidjei származhatnak kazeinből (β -kazein, κ -kazein) vagy savófehérjékből (α -laktorfin és β -laktorfin) [7]. Azonban ezek nincsenek jelen a tejben, csak az emésztés vagy az élelmiszerek feldolgozása (pl. tej fermentációja tejsavbaktériumokkal) során bekövetkező proteolízis révén keletkeznek. Egyes fermentált tejkészítmények vérnyomáscsökkentő hatását sikerült igazolni *in vitro* [21, 22, 23, 24], *in vivo* [25, 26, 27], ill. klinikai vizsgálatok során [28], és bár hatásukat többnyire a bioaktív peptideknek tulajdonítják, valószínű, hogy ebben más vérnyomáscsökkentő mechanizmusok is szerepet játszanak [29, 30]. Az ilyen fermentált tejkészítmények ugyanolyan hatékonyak voltak, mint a szintetikus ACE-gátlók, így vérnyomáscsökkentő hatásukat ki lehet használni a napi étrendbe építve [31].

Számos tejalktóelem lehet befolyással a humoralis és a sejtes immunrendszer működésére

A hidrolizált tejsavófehérjéknek kicsi az allergizáló hatása

A tejnek ACE-működést gátló, magasvérnyomás-ellenes hatása is van

OPIOID PEPTIDEK

A tejben lévő opioid peptidek hatással lehetnek az idegrendszer, ill. a gyomor-bélrendszer működésére

A kazeinből *in vitro* izolált opioid peptidek megtalálhatók természetes körülmények között az endokrin-, az ideg- és az immunrendszerben, ill. a gyomor-bélrendszerben is. Szerepük lehet az olyan központi és perifériás idegrendszeri szabályozás alatt álló folyamatokban, mint az alacsony vérnyomás, étvágytalanság, testhőmérséklet-ingadozás, ill. a szexuális viselkedés. A tejben jelenlévő opiát természetű peptidek megfelelő – egyébként meglehetősen kicsi – koncentrációban jótékony hatásúak lehetnek az idegrendszer és a bél-agy tengely hatékony működésének fenntartásában is.

Bizonyos peptideknek a táplálékfelvétel szabályozásában is szerepe van

A nyolcvanas években fedezték fel, hogy a kérődzőkben is fontos szerep jut a táplálékfelvétel szabályozásában bizonyos peptideknek. Az opiáthatású peptidek az éhség kialakulásában, míg a kolecisztokinin típusú peptidek a jóllakottságérzés kialakulásában játszanak szerepet, és így végsősoron a táplálékfelvételt szabályozzák [32]. Opioidreceptor-gátló adására csökken borjakban a takarmányfelvétel és a plazma gasztrointesztinális hormon (GLP1) szintje. Megváltoztak a szájbán történő érzékelés preferenciái is [33]. Az endogén opioidagonista peptidek szabályozzák a központi idegrendszerben található sejtek növekedését, működését is. A β -kazomorfin ellenáll az emésztőrendszer enzimjeinek [2], képes újszülöttekben átjutni a bélnyálkahártyán és közreműködhet egyes élettani reakciók szabályozásában, mint a fájdalomtűrés, a nyugodtság és az alvás. Másrészt a bél savóshártyájának opiátreceptorai kölcsönhatásba lépve szerepet játszik olyan kritikus folyamatokban, mint az elektrolittranszport szabályozása, az inzulin- és szomatosztatin-szekréció és a tápanyag-felszívódás [7]. Hízóbikákban az oltógyomorba injektált kazein és kazeinhidrolizátum (β -kazomorfin) az opioidokhoz hasonlóan csökkentette az oltógyomor összehúzódások mértékét és frekvenciáját, ami hatással volt a bendőtartalom mennyiségére és a passzázsra. A hatást opiátantagonista (Naltrexone, AOP Orphan Pharmaceuticals AG, Austria) adagolása gátolta [34], ami megerősíti a peptid funkcionális opiát jellegét.

ANTIOXIDÁNSOK

Egyes tejpeptidek, leginkább a tiolok, képesek megakadályozni a szabadgyökök képződését

A reaktív oxigénszarmazékok (reactive oxygen species, ROS) folyamatosan képződnek az aerob szervezetekben, jellemzően a sejtek energiatermelő folyamata, az oxidatív foszforiláció során. A szervezeten belüli ROS-képződés elkerülhetetlen, de külső forrásból is bekerülhetnek a szervezetbe. A ROS-anyagok jelentősen károsíthatják a lipid- és fehérjestruktúrákat és a nukleinsavakat is, ami a sejtek károsodásához, pusztulásához vezethet. A szervezet természetes antioxidáns-rendszerekkel védekezik a ROS káros hatásai ellen. A tejben található olyan peptidek is, amelyek szabályozó szerepet töltenek be az oxidatív anyagcsere-folyamatokban. Képesek megakadályozni a szabadgyökök képződését, gátolva ezzel mind az enzimatis, mind a nem enzimatis lipidperoxidációt. Az ilyen hatású bioaktív peptidek kutatása rendkívül időszerű, mivel több országban korlátozzák a számos mellékhatást előidéző mesterséges antioxidánsok használatát, így megnyílik a lehetőség a természetes eredetű antioxidáns hatású vitaminok (E- és C-vitamin), a béta-karotin és enzimek (glutathion-peroxidáz, GPx; szuperoxid-dizmutáz, SOD; kataláz, CAT) használata előtt [7]. A kis molekulatömegű tiolok az antioxidáns hatású anyagok egyik fontos csoportja. A tej oldható frakciójából mintegy hatféle tiolt izoláltak. A kettős hasznosítású szarvasmarha-fajtakörbe tartozó egyedek tejében nagyobb tiolkoncentrációt mértek, mint a tejhasznúakéban [35]. Egy vizsgálatban egészséges és cukorbeteg patkányokat kezeltek tejfehérjét, ill. hidrolizált tejfehérjét tartalmazó koncentrátummal. Mindkét kísérleti anyag növelte az antioxidáns enzimek (CAT, SOD, GPx) aktivitását és hatásukra csökkent a tiobarbitursav reaktív anyagok (TBARS) koncentrációja [36].

A GASZTROINTESTINÁLIS RENDSZER INTEGRITÁSÁT TÁMOGATÓ PEPTIDEK ÉS DIABETESZ-ELLENES SZEREPÜK

A gasztrointesztinális rendszer (gastrointestinal tract, GIT) egyik legfontosabb szerepe, hogy miközben biztosítja a belekből a víz és a táplálóanyagok felszívódását és véráramba kerülését, egyidejűleg hatékonyan megakadályozza a kórokozók átjutását a bél üregéből a szervezetbe. Ez a barrierfunkció különböző behatásokra zavart szenvedhet és ilyenkor nő az esélye a kórokozók véráramba-kerülésének és más kóros folyamatok kialakulásának, mint pl. az elhízásnak, egyes anyagcserezavaroknak, a májfibrózisnak vagy a gyulladós bélbetegségnek (inflammatory bowel disease, IBD) [6]. A GIT barrierfunkcióinak zavara számos allergiás, ill. autoimmun betegségben is szerepet játszik [37]. Számos környezeti és endogén hatás idézheti elő a GIT barrierfunkcióinak zavarát. Ilyenek többek között a különböző a stressztényezők [38], de összefüggést találtak a GIT működészavara és az oxidatív stressz között is [39], ill. előidézik azt egyes kórokozók [40], a cukorbetegség [41] és a dohányzás is [42] hajlamosíthat rá. Bizonyos mesterséges élelmiszer-adalékanyagok is előidézik a működészavart [37]. Egyes gyümölcsökben, zöldségekben található bioaktív anyagok, mint a *ferulasav* hatékony a GIT barrierfunkció-csökkenésének megelőzésében [43]. Mivel a ferulasav képes kiválasztódní a tejben, így egy potenciális lehetőség lehet a kutatásra [44]. A tejből izolálhatók olyan további biológiailag aktív peptidok is, amelyek képesek támogatni a GIT barrierfunkcióinak fenntartását, helyreállítását [6]. Ilyen pl. a β -kazofenzin, ami a szarvasmarha-kazein f(94-123) fragmentuma és több variánsa is előfordul. Ez a bioaktív peptid a kehelysejtekre, a mucintermelődésre hatva fejt ki hatást a GIT barrierfunkciójára. A jelenleg ismert hatásai miatt a β -kazofenzin potenciálisan hatékony bioaktív összetevője lehet a bélbetegségek megelőzésében használt táplálékkiegészítőknek [45].

A bél barrierfunkciójának megőrzésében is segíthetnek a tej egyes összetevői

Jótékony hatásuk lehet I-es típusú cukorbetegségben is

Az I-es típusú cukorbetegség kialakulásához vezető autoimmun folyamatok kórfejlődésében kulcsszerepe van a GIT barrierfunkció-zavarának. Hidrolizáltkazein-alapú (200 g/kg) étrend hatására 50%-kal csökkent az autoimmun diabétesz kialakulása diabéteszre hajlamos patkánymodellben. Az étrend megváltoztatta a bélbeli citokinprofilot, kedvező hatást gyakorolt a sejtkapcsoló fehérjékre (tight junction), és csökkentette a zonulin termelődést [41]. A tej több összetevője is kedvezően befolyásolja a GIT integritását. Pl. a laktóz is: stimulálja a glukagonszerű peptidok (glukagon-like peptid, GLP), a GLP-1 és GLP-2 vékonybélben történő szekrécióját, amelyek fontos szerepet játszanak az újszülött állatok anyagcseréjének szabályozásában és hatnak a GIT barrierfunkciójára is. A GLP serkenti az inzulin-elválasztást, így hatására csökken a vér glükózkoncentrációja. Ezen túlmenően úgy tűnik, hogy a GLP kulcsfontosságú az újszülöttkori, ill. az anyatejről történő átállás előtti intesztinális adaptációban. Terápiás alkalmazásával csökkenthető az újszülöttkori hasmenés káros hatása. A GLP-szekréciót bizonyos tápanyagok váltják ki [46] [47] [48]. Kísérletek alapján feltételezhető, hogy a laktoferrin, ill. az apolaktoferrin hatékonyan használható a GIT barrierfunkció-károsodása miatt kialakuló letális szepszis ellen újszülöttekben, mivel *in vitro*, Caco-2-sejtvonalon hatékonyan gátolta a macrophagok gyulladást okozó hatását [49]. Korai laktációban lévő tehének tejből izolált laktoferrin is javította az epithelialis barrier integritását [50].

Egyes kazein-, α -laktalbumin-, ill. β -laktoglobulin-hidrolizátumok növelték a bélhámsejtreteget borító mucin termelődését [51].

A butirát intracaecalisán alkalmazva szintén hatékonyan támogatja a bél barrierfunkcióját. Bár a tejben természetes módon is megtalálható a butirát, az előzőleg említett vizsgálatban egy bakteriális eredetű anyag hatását vizsgálták és megállapították, hogy per os nem mutatható ki a butirát preventív hatása [52]. Ez felveti a kutatás szükségességét arra vonatkozóan, hogy a tejben található butirát felhasználható-e a GIT-integritás támogatására. Jó alternatívát jelenthet az antibiotikum-tartalmú hozamfokozók helyettesítésére, előnyös hatását borjakon is igazolták [53].



ÁBRA. A tej mint funkcionális élelmiszer
(Fotó: GYUROVSZKI NÓRA)

FIGURE. Milk as functional food
(Photo credit: NÓRA GYUROVSZKI)

*A nyerstej ipari
feldolgozásakor az
említett értékes
összetevők egy része
megsemmisül vagy
inaktiválódik*

KÖVETKEZTETÉSEK

A nyerstej, mint egy csaknem teljes értékűnek tekinthető állati eredetű táplálék az elsődleges tápanyagokon túl számos biológiailag aktív anyagot tartalmaz. Fogyasztása jelentősen hozzájárul az ember egészségének megőrzéséhez. A jelenleg alkalmazott tejtermelési, ill. a tejalapú élelmiszerek előállítási technológiája biztonságát szigorú ellenőrzési lánc garantálja, így az ellenőrzött forrásból származó tej és tejtermék fogyasztása nem jelent kockázatot a fogyasztó egészségére. Sajnos igaz azonban, hogy a nyerstej ipari feldolgozásakor az említett értékes összetevők egy része megsemmisül vagy inaktiválódik. Indokolt tehát olyan újabb ipari módszerek kidolgozása, amellyel minél több előnyös hatású anyag őrizhető meg és juttatható a fogyasztó asztalára. Megállapítható, hogy a tej még a feldolgozás során elszenvedett veszteségek hatására is jelentős mennyiségben tartalmaz számos olyan biológiailag aktív anyagot, ami természetes módon járul hozzá az egészség fenntartásához.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap (ESZA) társfinanszírozásával valósul meg (a támogatási szerződés száma: EFOP-3.6.1-16-2016-00024, projekt címe: Intelligens szakosodást szolgáló fejlesztések az Állatorvostudományi Egyetem és a Széchenyi István Egyetem Mezőgazdaság- és Élelmiszertudományi Karának együttműködésében).

IRODALOM

1. Nissen A, Andersen PH, Bendixen E, Ingvarstsen KL, Røntved CM (2017) Colostrum and milk protein rankings and ratios of importance to neonatal calf health using a proteomics approach. *J Dairy Sci* 100:2711–2728
2. Clare DA, Swaisgood HE (2000) Bioactive Milk Peptides: A Prospectus. *J Dairy Sci* 83:1187–1195
3. Vargas-Bello-Pérez E, Márquez-Hernández RI, Hernández-Castellano LE (2019) Bioactive peptides from milk: animal determinants and their implications in human health. *J Dairy Res* 86:136–144
4. Fiat A-M, Migliore-Samour D, Jollès P, Drouet L, Sollier CBD, Caen J (1993) Biologically Active Peptides from Milk Proteins with Emphasis on Two Examples Concerning Antithrombotic and Immunomodulating Activities. *J Dairy Sci* 76:301–310
5. Bösze Z (2008) *Bioactive Components of Milk*. Springer New York, New York, NY
6. Martínez-Augustin O, Rivero-Gutiérrez B, Mascaraque C, Sánchez de Medina F (2014) Food Derived Bioactive Peptides and Intestinal Barrier Function. *Int J Mol Sci* 15:22857–22873
7. Mohanty DP, Mohapatra S, Misra S, Sahu PS (2016) Milk derived bioactive peptides and their impact on human health – A review. *Saudi J Biol Sci* 23:577–583
8. Jakopović KL, Barukčić I, Božanić R (2019) Bioactive components derived from bovine milk. *Bioaktivni Sastoj Krvljeg Mlijeka* 69:151–161
9. Nongonierma AB, FitzGerald RJ (2015) The scientific evidence for the role of milk protein-derived bioactive peptides in humans: A Review. *J Funct Foods* 17:640–656
10. Córdova-Dávalos LE, Jiménez M, Salinas E (2019) Glycomacropptide Bioactivity and Health: A Review Highlighting Action Mechanisms and Signaling Pathways. *Nutrients* 11:598
11. Mancinelli R, Rosa L, Cutone A, Lepanto MS, Franchitto A, Onori P, Gaudio E, Valenti P (2020) Viral Hepatitis and Iron Dysregulation: Molecular Pathways and the Role of Lactoferrin. *Molecules* 25:1997
12. Bruni N, Capucchio MT, Biasibetti E, Pessione E, Cirrincione S, Giraud L, Corona A, Dosio F (2016) Antimicrobial Activity of Lactoferrin-Related Peptides and Applications in Human and Veterinary Medicine. *Molecules* 21:752
13. Inagaki M, Muranishi H, Yamada K, Kakehi K, Uchida K, Suzuki T, Yabe T, Nakagomi T, Nakagomi O, Kanamaru Y (2014) Bovine κ -casein inhibits human rotavirus (HRV) infection via direct binding of glycans to HRV. *J Dairy Sci* 97:2653–2661
14. Freiburghaus C, Lindmark-Månsson H, Paulsson M, Oredsson S (2012) Reduction of ultraviolet light-induced DNA damage in human colon cancer cells treated with a lactoferrin-derived peptide. *J Dairy Sci* 95:5552–5560
15. Pan W-R, Chen P-W, Chen Y-LS, Hsu H-C, Lin C-C, Chen, W-J (2013) Bovine lactoferrin B induces apoptosis of human gastric cancer cell line AGS by inhibition of autophagy at a late stage. *J Dairy Sci* 96:7511–7520
16. Eliassen LT, Berge G, Leknessund A, Wikman M, Lindin I, Løkke C, Ponthan F, Johnsen JI, Sveinbjørnsson B, Kogner P, Flægstad T, Rekdal Ø (2006) The antimicrobial peptide, lactoferrin B, is cytotoxic to neuroblastoma cells *in vitro* and inhibits xenograft growth *in vivo*. *Int J Cancer* 119:493–500
17. Furlong SJ, Ridgway ND, Hoskin DW (2008) Modulation of ceramide metabolism in T-leukemia cell lines potentiates apoptosis induced by the cationic antimicrobial peptide bovine lactoferrin. *Int J Oncol* 32:537–544
18. Miyauchi H, Hashimoto S, Nakajima M, Shinoda I, Fukuwatari Y, Hayasawa H (1998) Bovine Lactoferrin Stimulates the Phagocytic Activity of Human Neutrophils: Identification of Its Active Domain. *Cell Immunol* 187:34–37
19. Ma Y, Liu J, Shi H, Yu L (Lucy) (2016) Isolation and characterization of anti-inflammatory peptides derived from whey protein. *J Dairy Sci* 99:6902–6912
20. Pan DD, Wu Z, Liu J, Cao XY, Zeng, XQ (2013) Immunomodulatory and hypoallergenic properties of milk protein hydrolysates in ICR mice. *J Dairy Sci* 96:4958–4964
21. Flambard B, Johansen E (2007) 23 - Developing a functional dairy product: from research on *Lactobacillus helveticus* to industrial application of Cardi-04™ in novel antihypertensive drinking yoghurts. In: Saarela M (ed) *Functional Dairy Products*. Woodhead Publishing, pp 506–520
22. Pihlanto A, Virtanen T, Korhonen H (2010) Angiotensin I converting enzyme (ACE) inhibitory activity and antihypertensive effect of fermented milk. *Int Dairy J* 20:3–10
23. Rodríguez-Figueroa JC, Reyes-Díaz R, González-Córdova AF, Troncoso-Rojas R, Vargas-Arispuro I, Vallejo-Córdoba B (2010) Angiotensin-converting enzyme inhibitory activity of milk fermented by wild and industrial *Lactococcus lactis* strains. *J Dairy Sci* 93:5032–5038
24. Tu M, Wang C, Chen C, Zhang R, Liu H, Lu W, Jiang L, Du M (2018) Identification of a novel ACE-inhibitory peptide from casein and evaluation of the inhibitory mechanisms. *Food Chem* 256:98–104
25. Nakamura Y, Yamamoto N, Sakai K, Takano T (1995) Antihypertensive Effect of Sour Milk and Peptides Isolated from It That are Inhibitors to Angiotensin I-Converting Enzyme. *J Dairy Sci* 78:1253–1257
26. Masuda O, Nakamura Y, Takano T (1996) Antihypertensive Peptides Are Present in Aorta after Oral Administration of Sour Milk Containing These Peptides to Spontaneously Hypertensive Rats. *J Nutr* 126:3063–3068
27. Sipola M, Finckenberg P, Korpela R, Vapaatalo H, Nurminen M.-L (2002) Effect of long-term intake of milk products on blood pressure in hypertensive rats. *J Dairy Res* 69:103–111
28. Jauhainen T, Vapaatalo H, Poussa T, Kyrönpalo S, Rasmussen M, Korpela R (2005) *Lactobacillus helveticus* Fermented Milk Lowers Blood Pressure in Hypertensive Subjects in 24-h Ambulatory Blood Pressure Measurement. *Am J Hypertens* 18:1600–1605
29. Kim SM, Park S, Choue R (2010) Effects of fermented milk peptides supplement on blood pressure and vascular function in spontaneously hypertensive rats. *Food Sci Biotechnol* 19:1409–1413
30. Majumder K, Wu J (2015) Molecular Targets of Antihypertensive Peptides: Understanding the Mechanisms of Action Based on the Pathophysiology of Hypertension. *Int J Mol Sci* 16:256–283
31. Beltrán-Barrientos LM, Hernández-Mendoza A, Torres-Llanez MJ, González-Córdova AF, Vallejo-Córdoba B (2016) Invited review: Fermented milk as antihypertensive functional food. *J Dairy Sci* 99:4099–4110
32. Baile CA, Della-Fera MA (1981) Nature of Hunger and Satiety Control Systems in Ruminants. *J Dairy Sci* 64:1140–1152
33. Montoro C, Ipharraguerre IR, Bach A (2012) Blocking opioid receptors alters short-term feed intake and oro-sensorial preferences in weaned calves. *J Dairy Sci* 95:2531–2539

34. Kil SJ, Froetschel MA (1994) Involvement of Opioid Peptides from Casein on Reticular Motility and Digesta Passage in Steers. *J Dairy Sci* 77:111–123
35. Niero G, De Marchi M, Masi A, Penasa M, Cassandro M (2015) Short communication: characterization of soluble thiols in bovine milk. *J Dairy Sci* 98:6014–6017
36. Awad S, El-Sayed MI, Wahba A, El Attar A, Yousef MI, Zedan M (2016) Antioxidant activity of milk protein hydrolysate in alloxan-induced diabetic rats. *J Dairy Sci* 99:8499–8510
37. Csáki KF (2011) Synthetic surfactant food additives can cause intestinal barrier dysfunction. *Med Hypotheses* 76:676–681
38. Luo B, Xiang D, Nieman DC, Chen P (2014) The effects of moderate exercise on chronic stress-induced intestinal barrier dysfunction and antimicrobial defense. *Brain Behav Immun* 39:99–106
39. Assimakopoulos SF, Vagianos CE, Patsoukis N, Georgiou C, Nikolopoulou V, Scopa C.D (2004) Evidence for intestinal oxidative stress in obstructive jaundice-induced gut barrier dysfunction in rats. *Acta Physiol Scand* 180:177–185
40. Dean P, Kenny B (2004) Intestinal barrier dysfunction by enteropathogenic *Escherichia coli* is mediated by two effector molecules and a bacterial surface protein. *Mol Microbiol* 54:665–675
41. Visser JTJ, Lammers K, Hoogendijk A, Boer MW, Brugman S, Beijer-Liefers S, Zandvoort A, Harmsen H, Welling G, Stellaard F, Bos NA, Fasano A, Rozing J (2010) Restoration of impaired intestinal barrier function by the hydrolysed casein diet contributes to the prevention of type 1 diabetes in the diabetes-prone BioBreeding rat. *Diabetologia* 53:2621–2628
42. Zuo L, Li Y, Wang H, Wu R, Zhu W, Zhang W, Cao L, Gu L, Gong J, Li N, Li J (2014) Cigarette smoking is associated with intestinal barrier dysfunction in the small intestine but not in the large intestine of mice. *J Crohns Colitis* 8:1710–1722
43. He S, Liu F, Xu L, Yin P, Li D, Mei C, Jiang L, Ma Y, Xu J (2016) Protective Effects of Ferulic Acid against Heat Stress-Induced Intestinal Epithelial Barrier Dysfunction *In Vitro* and *In Vivo*. *PLoS ONE* 11:e0145236
44. Soberon MA, Cherney JH, Liu RH, Ross DA, Cherney DJR (2012) Free ferulic acid uptake in lactating cows. *J Dairy Sci* 95:6563–6570
45. Bruno J, Nicolas A, Pesenti S, Schwarz J, Simon J-L, Léonil J, Plaisancié P (2017) Variants of β -casofensin, a bioactive milk peptide, differently modulate the intestinal barrier: *In vivo* and *ex vivo* studies in rats. *J Dairy Sci* 100:3360–3372
46. Connor EE, Kahl S, Elsasser TH, Baldwin RL, Fayer R, Santin-Duran M, Sample GL, Evock-Clover CM (2013) Glucagon-like peptide 2 therapy reduces negative effects of diarrhea on calf gut. *J Dairy Sci* 96:1793–1802
47. Morrison SY, Pastor JJ, Quintela JC, Holst JJ, Hartmann B, Drackley JK, Ipharraguerre IR (2017) Short communication: Promotion of glucagon-like peptide-2 secretion in dairy calves with a bioactive extract from *Olea europaea*. *J Dairy Sci* 100:1940–1945
48. Connor EE, Evock-Clover CM, Wall EH, Baldwin RL, Santin-Duran M, Elsasser TH, Bravo DM (2016) Glucagon-like peptide 2 and its beneficial effects on gut function and health in production animals. *Domest Anim Endocrinol* 56:S56–S65
49. Majka G, Więcek G, Śróttek M, Śpiewak K, Brindell M, Kozieł J, Marcinkiewicz J, Strus M (2016) The impact of lactoferrin with different levels of metal saturation on the intestinal epithelial barrier function and mucosal inflammation. *BioMetals* 29:1019–1033
50. Anderson RC, Bassett SA, Haggarty NW, Gopal PK, Armstrong KM, Roy NC (2017) Short communication: Early-lactation, but not mid-lactation, bovine lactoferrin preparation increases epithelial barrier integrity of Caco-2 cell layers. *J Dairy Sci* 100:886–891
51. Mukhopadhyaya A, Sweeney T (2016) Milk Proteins: Processing of Bioactive Fractions and Effects on Gut Health. In: Gigli I (ed) *Milk Proteins - From Structure to Biological Properties and Health Aspects*. InTech
52. Kanauchi O, Iwanaga T, Mitsuyama K, Saiki T, Tsuruta O, Noguchi K, Toyonaga A (1999) Butyrate from bacterial fermentation of germinated barley foodstuff preserves intestinal barrier function in experimental colitis in the rat model. *J Gastroenterol Hepatol* 14:880–888
53. Guilloteau P, Zabielski R, David JC, Blum JW, Morisset JA, Biernat M, Woliński J, Laubitz D, Hamon Y (2009) Sodium-butyrate as a growth promoter in milk replacer formula for young calves. *J Dairy Sci* 92:1038–1049

Közlésre érck.: 2020. nov. 18.

Az Állatorvostudományi Egyetem Marek József Ösztöndíjat hirdet a haszonállatok iránt érdeklődő állatorvostan-hallgatók részére

Az Állatorvostudományi Egyetem a 2021/2022-es tanévtől Marek József Ösztöndíjat hirdet meg 15 fő számára a haszonállat-gyógyászat és az élelmiszerlánc-biztonság iránt érdeklődő, a későbbiekben e szakterületeken dolgozni szándékozó állatorvostan-hallgatók számára. Ennek forrását az Állatorvostudományi Egyetem fenntartója, a Marek József Alapítvány biztosítja. Az Ösztöndíjat azok nyerhetik el, akik az Állatorvostudományi Egyetem állatorvosszakának önköltséges képzési formájára 2021-ben felvételt nyertek, legalább 400 felvételi ponttal rendelkeznek és a szóbeli szakmai beszélgetésen megfeleleltek. A Marek József Ösztöndíjra jelentkezéshez az érdeklődőknek részletes önéletrajzot, egy kézzel írt motivációs levelet, valamint kettő – lehetőség szerint haszonállat-gyógyászatban dolgozó vagy hatósági munkát ellátó állatorvostól származó – szakmai ajánlólevelet kell benyújtania. A szóbeli szakmai beszélgetésen bizottság értékeli az ösztöndíjra jelentkezők szakmai felkészültségét és elkötelezettségét, kommunikációs képességeit, logikus gondolkodását, emberi habitusát.

A Marek József Ösztöndíjra felvételt nyert hallgatóknak tanulmányaik során ugyanazokat a tanulmányi és vizsgafeltételeket kell teljesíteniük, mint bármely más

állatorvostan hallgatónak, ez biztosítja az ösztöndíjas jogviszony fenntartását a 11 féléves képzési idő során. A képzés időtartama alatt az ösztöndíjas hallgatónak 10 féléven keresztül összesen 30 kreditpontot kell gyűjtene a haszonállat-gyógyászat és az élelmiszerlánc-biztonság témakörébe tartozó fakultatív tantárgyakból, valamint az Egyetem elvégzése után 10 évig a haszonállat-gyógyászat, ill. élelmiszerlánc-biztonság területén vállal teljes munkaidőben állást Magyarországon. Az ösztöndíjas hallgatók nem kérhetik átsorolásukat állami ösztöndíjas képzésre, és amennyiben nem tartják be a képzési szerződésben leírtakat, akkor elveszítik az ösztöndíjra való jogosultságot. Ha az ösztöndíjas hallgató a képzési szerződésben előírt kötelezettségeit megszegi, úgy ösztöndíjas jogviszonya megszűnik, és az ösztöndíj vonatkozásában visszafizetési kötelezettsége keletkezik. Az ösztöndíjas tanulmányok sikeres teljesítése esetén a frissen végzett kolléga állatorvosi diplomája mellé betétlapot kap emeltszintű haszonállat-gyógyászati és élelmiszerlánc-biztonsági tanulmányainak teljesítéséről.

További információ elérhető a következő honlapon: <https://univet.hu/hu/felveteli/>



Investigation of *in vitro* antibacterial efficacy of the short-chain fatty acid butyrate on various *Campylobacter jejuni* strains

J. Petrilla^{1*}
G. Mátis¹
A. Molnár²
Á. Jerzsele³
L. Pál²
P. Gálfi³
Zs. Neogrády¹
K. Dubleczy²

1. Állatorvostudományi Egyetem,
Élettani és Biokémiai Tanszék,
Biokémiai Osztály,
H-1078 Budapest, István u. 2.

*e-mail: petrilla.silmex@gmail.com

2. Szent István Egyetem Georgikon
Campus, Állattudományi Tanszék,
Keszthely

3. Állatorvostudományi Egyetem,
Gyógyszertani és Méregtani Tanszék,
Budapest

A butirát antibakteriális hatékonyságának *in vitro* vizsgálata különféle *Campylobacter jejuni* törzseken

Petrilla Janka^{1*}, Mátis Gábor¹, Molnár Andor², Jerzsele Ákos³, Pál László², Gálfi Péter³, Neogrády Zsuzsanna¹, Dubleczy Károly²

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők *in vitro* modellben vizsgálták a Na-(n-)butirát *Campylobacter jejuni*-val szembeni antibakteriális hatékonyságát. Nyolc *C. jejuni* törzset butiráttartalmú Bolton-levesben inkubáltak (pH 7,4 és 6,0) 48 órán keresztül, majd telepszámlálással meghatározták a butirát minimális gátló és baktericid koncentrációit (MIC és MBC). A butirát MIC-értéke pH 7,4-en 100 mmol/l, pH 6,0-on 5 mmol/l volt, míg a MBC pH 6,0 esetében törzstől függően 5 vagy 7,5 mmol/l-nek adódott. A szerzők megállapították, hogy a butirát hatékony lehet a legtöbb *C. jejuni* törzssel szemben *in vitro*, azonban az *in vivo* hatást még számos tényező befolyásolhatja.

SUMMARY

Background: Although there is a great emphasis on meat safety in the poultry industry, chicken meat is a frequent source of the zoonotic *Campylobacter jejuni* infections. The possibility of carcass contamination is correlated with the number of *C. jejuni* bacteria in the intestinal tract of the birds, therefore, controlling bacterial colonization is of special importance already at the flock level. Application of short chain fatty acids could be an alternative strategy meeting the needs of the animals and the requirements of food safety regulations, as well.

Objectives: In this study, we aimed to assess the antibacterial efficacy of butyrate on various *C. jejuni* strains at two pH values (6.0 and 7.4) *in vitro*, together with enrofloxacin and ampicillin sensitivity.

Materials and Methods: Eight *C. jejuni* strains (7×10^5 CFU/ml) were incubated in Bolton broth buffer with different concentrations of sodium butyrate for 48 hours. Minimal inhibitory and bactericidal concentrations (MIC and MBC) of butyrate were determined by colony counting on *Campylobacter* selective agar plates. Conventional agar-diffusion test was used for the evaluation of antibiotic sensitivity.

Results and Discussion: Butyrate exerted its inhibitory effect only at 100 mmol/l concentration at pH 7.4, while its effectivity remarkably increased on the lower pH: MIC was detected to be 5 mmol/l and MBC was measured strain-dependently as 5 or 7.5 mmol/l. All tested strains were sensitive to enrofloxacin, only one showed ampicillin-resistance, and all strains with the exception of one showed similar sensitivity to butyrate. Decreased butyrate susceptibility of this single field isolate was associated with ampicillin resistance. Based on our results, it can be stated that butyrate applied in the required concentration and at lower pH acts effectively against most *C. jejuni* strains *in vitro*. Hence, it might be a useful tool to reduce enteric *C. jejuni* colonization. However, several additional factors might influence the antibacterial efficacy of butyrate under *in vivo* conditions, which should be further analysed.

TAKARMÁNYOZÁSTAN

A kiváló tápértékű, kémiai és mikrobiológiai szennyeződésektől mentes baromfi-hús és tojás termelése kiemelkedően fontos az agrárágazat számára. Ugyanakkor a szárnyasokból készült ételek gyakori forrásai az ember ételmszer-eredetű bakteriális fertőzéseinek, ezért nagy szükség volna a brojlerállományok zoonotikus baktériumokkal történő fertőződésének megelőzésére, ill. a mentesítésre. Az egyik legjelentősebb, csirkehússal átvitt emberi kórokozó a *Campylobacter jejuni*, amely számos országban a gyomor-bélrendszeri megbetegedések leggyakoribb okozója, sokszor a *Salmonella*-fertőzéseket is megelőzve [1]. Noha több intézkedést is foganatosítottak, hogy a vágóhídi feldolgozás során a hús *Campylobacter*-fertőződésének esélyét csökkentsék, az ételmszer-eredetű campylobacteriosis előfordulási valószínűségét nem sikerült a kívánt mértékben mérsékelni [2]. Mivel a hús szennyezettsége összefügg a bélben előforduló *C. jejuni* mennyiségével, már az élő állatban csökkenteni kellene a baktérium kolonizációjának mértékét [2, 3, 4]. Az ételmszer-biztonsági intézkedések és a brojlerek rövid élettartama nem teszik lehetővé az antibiotikumok és vakcinák felhasználását a *Campylobacter*-mentesítésben, ugyanakkor szükség volna olyan alternatív beavatkozási stratégiákra, mint az új takarmánykiegészítők alkalmazása, amelyek hasznos eszközök lehetnének a bakteriális bélfertőzések elleni küzdelemben [4].

Az egyik legjelentősebb, csirkehússal átvitt emberi kórokozó a *Campylobacter jejuni*

Szükséges lenne már az élő állatban csökkenteni a baktérium kolonizációjának mértékét

A vajsav *C. jejuni*-ra kifejtett antibakteriális hatását több tanulmány is megállapította

Képes enterotoxikus *Escherichia coli* törzsek, *Clostridium* és *Salmonella* fajok növekedését gátolni a gyomor-bélrendszerben

A hatásért a baktériumok sejten belüli pH-jának csökkenése felelős, amire a kórokozók kifejezetten érzékenyek

Az illózsírsavak (vagy rövid szénláncú zsírsavak) takarmánykiegészítőkként használhatók a brojlerágazatban, *C. jejuni*-ra kifejtett antibakteriális hatásukat több tanulmány is megállapította már. Közülük is leginkább az (n-)vajsav ([n-]butirát) alkalmazása jellemző a bélmikrobióta egyensúlyát javító, a bél fejlődését segítő és az állatok növekedési teljesítményét serkentő tulajdonságai miatt [5]. A butirát bizonyult a legsikeresebbnek a *C. jejuni* KC40 törzs baktériumszámának csökkentésében *in vitro*, valamint a Caco-2 (humán vastagbél-adenocarcinoma) sejtek *C. jejuni* inváziójával szembeni védelme során is [6, 7].

A butirát széleskörű jótékony hatásait leginkább az magyarázza, hogy képes bizonyos patogén baktériumok, mint pl. enterotoxikus *Escherichia coli* törzsek, *Clostridium* és *Salmonella* fajok növekedését gátolni a gyomor-bélrendszerben [8]. Ezt a szelektív, enterális kórokozókra kifejtett antimikrobiális hatást hagyományosan azzal magyarázzák, hogy a disszociálatlan vajsavmolekula képes a baktérium sejtmembránján keresztülhatolni, majd az intracelluláris környezetben disszociál [9]. Ezt követően az ionizált (anion) forma nem jut át a membránon passzív diffúzióval, ezért felhalmozódik a baktériumsejten belül, míg a disszociált protonok a citoplazma pH-ját savas irányba mozdítják. Mivel a legtöbb, bélben lévő kórokozó kivételesen érzékeny az intracelluláris pH csökkenésére, a képződött protonok aktív kipumpálása fokozott intenzitással folyik, ami a sejt ATP-készletének kimerüléséhez vezet. A citoplazma megnövekedett protonkoncentrációja a nátriumion transzportját is serkentheti a Na^+/H^+ antiport mechanizmus fokozásával, ezáltal növelve a sejt turgorát. Ezen felül a felhalmozódott butirát, mint epigenetikusan aktív molekula a bakteriális génexpressziót is befolyásolhatja: a butirát *Salmonella* fajokban csökkentette a baktérium kolonizációjáért és virulenciájáért felelős *Salmonella* pathogenicity island gene 1 (SPI1) expresszióját [10], amelynek eredményeként a mikrobák invazív készsége csökkent *in vitro* bélfémsejt-tenyészetben [4].

Ugyanakkor a legtöbb eubiotikus bélflórához tartozó fermentatív baktérium (mint a *Lactobacillus* fajok és a *Streptococcus bovis*) kevésbé érzékeny az intracelluláris pH csökkenésére, valamint a pH-gradiens a sejtmembrán két oldalán kisebb, így védett az anion-akkumulációval szemben [11]. Ezen felül e baktériumok a butirátot energiaforrásként is hasznosíthatják: a sejtben keletkező nagy mennyiségű acetil-koenzim A molekula beléphet a citrátkörbe vagy a glioxalát-ciklusba.

A legtöbb bélbeli kórokozóval szemben kifejtett antibakteriális hatása révén a butirát segít a bélmikrobióta egyensúlyának kialakításában és prebiotikumnak

**A butirát segít
a bélmikrobióta
egyensúlyának
kialakításában és
prebiotikumnak
is tekinthető**

**A butirát antibakteriális
hatását vizsgálták
C. jejuni törzseken,
azok antibiotikum-
érzékenységével
összehasonlítva**

**A butirát-
hígítási sorozat
baktériumellenes
hatását pH 6,0-án és
pH 7,4-en is vizsgálták**

is tekinthető. A fentiekből adódóan a butirát potenciális segítség lehet a leggyakoribb baromfieredetű zoonotikus enterális patogénekkal szemben, így a *S. Enteritidis* és a *C. jejuni* vakbélbeli kolonizációjának mérséklésére brojlerállományokban [8]. Ugyanakkor a hagyományos antibiotikumokhoz hasonlóan a különböző *C. jejuni* törzsek butirátérzékenysége nagy különbségeket mutathat, ezért a butirát hatékonyságát több, baromfitelepen izolált mintán és referencia törzson is tesztelni szükséges.

SAJÁT VIZSGÁLAT

Kutatásunk során a butirát antimikrobiális hatását vizsgáltuk és vetettük össze a hagyományosan használt antibiotikumokéval különböző, baromfitelepeken izolált és referencia *C. jejuni* törzseken *in vitro*. E célból minden esetben megállapítottuk a butirát minimális gátló koncentrációját (minimal inhibitory concentration, MIC) és minimális baktericid koncentrációját (minimal bactericidal concentration, MBC). Tekintve, hogy a vakbél tartalom pH-ja a takarmányozástól függően változik, mi is két pH-t (pH 6,0 és 7,4) alkalmaztunk az *in vitro* rendszerünkben.

In vivo körülmények között számos további tényező befolyásolhatja a *Campylobacter* fajok kolonizációját, ilyenek a bél nyálkatermelése, a glikozilációs mintázatok vagy a bél ökoszisztémájának más kompetitív tagjai [6, 12, 13], amelyeket ebben az *in vitro* kísérletben nem tudtunk figyelembe venni. Ugyanakkor ez az *in vitro* rendszer megfelelő modell lehet arra, hogy összehasonlítsuk a butirát több *C. jejuni* törzssre kifejtett antibakteriális hatását különböző pH-értékeken, az eredményeket összevetve ugyanezen törzsek antibiotikum-érzékenységével. A butirát *C. jejuni* törzsekre kifejtett közvetlen hatásának vizsgálatával ez a kísérlet hozzájárulhat a butirát alkalmazásának kiterjesztéséhez, és értékes adatokkal szolgálhat a *Campylobacter*-gyérítési programok számára.

ANYAG ÉS MÓDSZER

A kísérlethez használt *C. jejuni* törzseket (7 baromfitelepen gyűjtött mintából izolált és 1 referenciatörzs [ATTC 700819]) a Bécsi Állatorvostudományi Egyetem Baromfi- és Halegészségügyi Klinikája bocsátotta rendelkezésünkre (Bécs, Ausztria). A baktériumokat $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ról kíméletesen felolvasztva *Campylobacter*-szelektív agar (CSA) lemezekre oltottuk. A lemezek *Campylobacter* Agar Base (Biolab, Budapest, Hungary), steril juhvér és *Campylobacter*-szelektív adalék (Biolab) felhasználásával készültek. A mikroorganizmusokat mikroaerofil körülmények között inkubáltuk (48 óra, $40\text{ }^{\circ}\text{C}$), majd néhány telepet kiválasztva azokat 4 ml, *Campylobacter*-szelektív adalékot tartalmazó Bolton-táplevesbe oltottuk (Biolab). A továbbiakban 48 óra tenyésztés után meghatároztuk a szuszpenziók baktériumszámát CSA-lemezre történő kioltást és újabb 48 óra inkubációt követő telepszámlálással (colony forming unit, CFU/ml). Az inkubáció során a mikroaerofil körülményeket Campygen-tasakokkal (Oxoid, Basingstoke, UK) biztosítottuk.

A Na-(n-)butirát-tartalmú oldatok (5; 7,5; 10; 15; 20; 30; 50; 100 mmol/l) elkészítésekor Na-butirátot oldottunk puffereelt Bolton-levesben, majd ezt a törzsoldatot hígítottuk a kívánt koncentráció eléréséig. Az oldatokat kétféle pH-értékre (pH 6,0 és 7,4) állítottuk be megfelelő mennyiségű tömény sósav felhasználásával. Minden *C. jejuni* törzset a feltüntetett butirát koncentrációk mindegyikén és két pH-értéken vizsgáltunk, egy pozitív kontrollal (tenyésztés, butirát hozzáadása nélkül) és egy negatív kontrollal, amely nem tartalmazott *Campylobacter*-törzset. A butirát tartalmú oldatokat 96 lyukú lemezen 7×10^5 CFU/ml mennyiségű *C. jejuni* baktériummal oltottuk be, 220 μl /lyuk osztérfogat eléréséig.

Miután a *C. jejuni* törzseket a különböző butirát tartalmú oldatokkal 48 órán keresztül inkubáltuk, hígítási sort készítettünk, majd telepszámlálással állapítottuk meg

Telepszámlálással meghatározták a minimális gátló és a minimális baktericid értékeket

A vizsgált törzsek antibiotikumérzékenységét ampicillinre és enrofloxacinra vizsgálták agardiffúziós módszerrel

a CFU/ml értékeket. Ennek során az oldatokból foszfáttal pufferelt sóoldat (PBS) felhasználásával tízes alapú hígítási sort készítettünk 10^{-8} hígítás eléréséig. Minden hígításból 100 μ l mintát vettünk és CSA-lemezen 48 órán keresztül tenyésztettük, ezt követően megszámoltuk a *Campylobacter* telepeket és meghatároztuk belőlük az MBC- és MIC-értékeket. Az egyes butirátkoncentrációk *C. jejuni* törzsekre kifejtett relatív gátló hatását a butiráttal kezelt lyukak és a kezeletlen (butirátot nem tartalmazó) pozitív kontroll CFU/ml értékeinek hányadosaként határoztuk meg. Ezen felül minden esetben kiszámoltuk és elemeztük a relatív gátlás tízes alapú logaritmusát; releváns esetekben a prediktív és konfidencia-intervallumokat szintén meghatároztuk.

A vizsgált törzsek antibiotikumérzékenységét ampicillinre (10 μ g/lemez) és enrofloxacinra (5 μ g/lemez) teszteltük CSA-lemezekon hagyományos agardiffúziós módszerrel. A tenyésztő lemezeket mikroaerofil környezetben inkubáltuk (48 óra, 40 °C), majd megmértük a kialakult gátlási zóna átmérőjét (mm). Ha a gátlási zóna 5 mm-nél kisebb értéknek adódott, a baktériumtörzset rezisztensnek ítéltük az adott antibiotikummal szemben. Az antibiotikumérzékenység tesztelésekor nem volt célunk az antibiotikum MIC-értékének meghatározása, a kapott eredmények tájékoztató jellegűek és háttérinformációként szolgáltak a kísérlet során.

A kis mintaelemszám miatt leíró statisztikai elemzést végeztünk, amelyhez R 2.14.0 szoftvert használtunk.

EREDMÉNYEK

A baktériumok 48 órás, Bolton-táplevesben, 96 lyukú lemezen történő inkubációja a beoltott kezdeti baktériumszám (7×10^5 CFU/ml) hozzávetőlegesen ezerszeres CFU-növekedését eredményezte a pozitív kontroll esetében. A MIC-érték esetében a baktériumok száma, definíció alapján, nagyságrendileg nem változik, ami 10^{-3} -szoros (azaz 3 nagyságrendnyi) relatív gátlást jelent. Az MBC, definíció szerint, olyan szerkoncentrációt jelöl, amelynél a baktériumok 99,9%-a elpusztul, így a 10^{-6} -szoros (azaz 6 nagyságrendnyi) relatív gátlás felel meg az MBC követelményeinek, ekkor ugyanis a MIC-értéknél tapasztalt 100%-os baktériummennyiségnek csupán 0,1%-a marad életben.

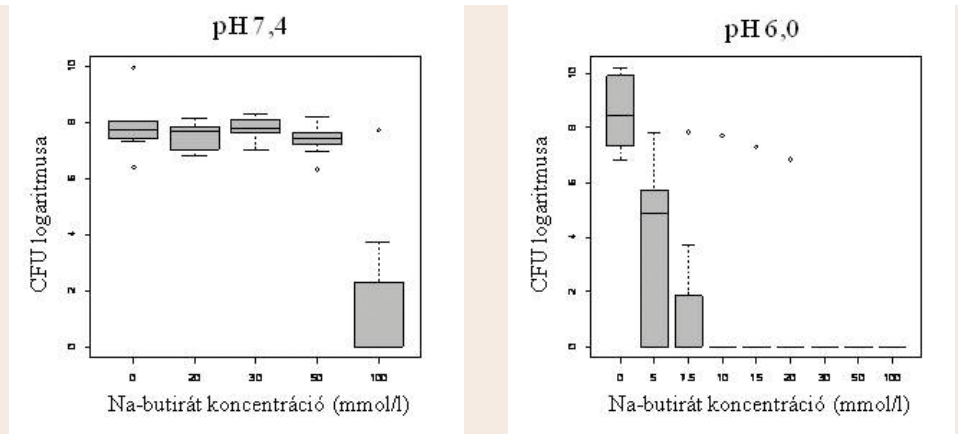
A számított CFU/ml értékek tízes alapú logaritmusait az 1. ábra szemlélteti. A butirát a kialakított *in vitro* modellben figyelemre méltó gátló hatást fejtett ki a *C. jejuni* törzsekre. Ez a hatás erős pH-függést mutatott: a MIC- és az MBC-értékek jelentősen csökkentek 6,0-os pH-n a 7,4-es pH-hoz képest.

Amikor pH 7,4-en inkubáltuk a mintáinkat, a MIC-érték egy kivételével (No 420) minden törzsnél 100 mmol/l butirátkoncentrációnak adódott. A használt 100 mmol/l koncentráció a *Campylobacter*-telepek számának intenzív csökkenése miatt öt törzs esetében megfelelt az MBC kritériumainak is (2. ábra). A butirát antibakteriális hatékonysága pH 6,0 esetében jelentősen megemelkedett: már 5 mmol/l butirát is gátolta a telepek növekedését (MIC), törzstől függően pedig 5 vagy 7,5 mmol/l MBC értéket figyeltünk meg. Érdekes módon a 420-as törzs, ami a magasabb pH-értéken kifejezett rezisztenciát mutatott, a pH 6-os inkubáció esetében is rezisztensebbnek bizonyult a többi törzshöz viszonyítva (3. ábra). A vizsgált referenciatörzs a legtöbb, telepi mintából származó törzshöz hasonló butirátérzékenységet mutatott. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a tapasztalható különbségek ellenére a butirát hatékonyságát jelző MIC- és MBC-értékek feltehetően viszonylag jól extrapolálhatók lehetnek más *C. jejuni* törzsekre is.

A 6,0-s pH-n számolt MIC-értékek esetében 90%-os prediktív és konfidencia-intervallumokat határoztunk meg. Eredményeink alapján a MIC várható értéke 3,87 mmol/l butirát, 0–8,01 mmol/l előrejelző intervallummal és 2,75–4,86 mmol/l konfidenciaintervallummal. A fentiek alapján feltételezhető, hogy bármely *C. jejuni* törzs növekedése 90%-os megbízhatósággal gátolható 8 mmol/l koncentrációjú butirátkezeléssel 6,0-os pH értéken.

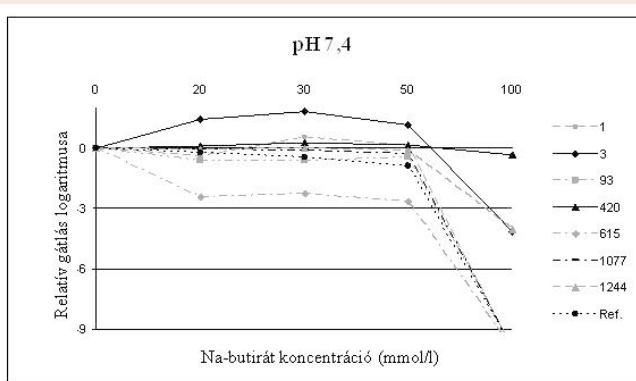
A butirát a kialakított in vitro modellben, főként pH 6,0-án jelentős gátló hatást fejtett ki a C. jejuni törzsekre

A vizsgált referenciatörzs a legtöbb, telepi mintából származó törzshöz hasonló butirátérzékenységet mutatott



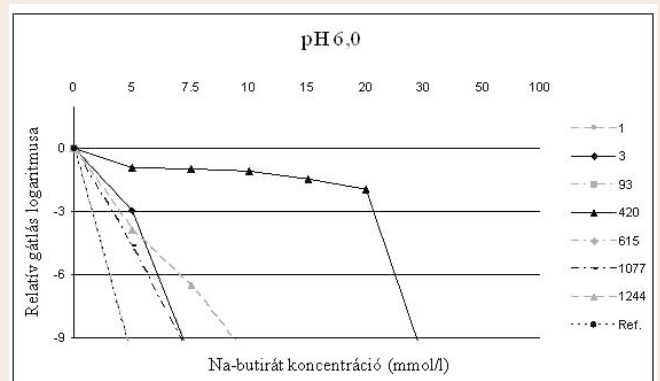
1. ÁBRA. A *C. jejuni* törzsek különböző butirát koncentrációk jelenlétében és két pH-n nyert CFU/ml értékeinek tízes alapú logaritmusai. A mediánok, felső és alsó kvartilisok, maximum és minimum értékek, valamint a kiugró értékek boxplotokban ábrázolva.

FIGURE 1. Decimal logarithm of CFU/ml values of *C. jejuni* strains in the presence of various concentrations of butyrate at different pH values. Medians, upper and lower quartiles, maximum and minimum values and outliers are shown in boxplots.



2. ÁBRA. A különböző butirát koncentrációk pH 7,4-en *C. jejuni* törzsekre gyakorolt relatív gátló hatásának tízes alapú logaritmusai. A relatív gátlóhatást a butiráttal kezelt és a kezeletlen (butirátot nem tartalmazó) pozitív kontroll lyukak esetében kapott CFU/ml értékek hányadosaként határoztuk meg. A telepí mintákból származó törzseket számok jelzik, míg a „Ref.” a vizsgált referenciatörzset jelöli.

FIGURE 2. Decimal logarithm of relative inhibition of different butyrate concentrations on *C. jejuni* strains at pH 7.4. Relative inhibition was considered as the ratio of CFU/ml values in butyrate-treated wells compared to those of the positive controls (no butyrate). Field isolate strains are marked with numbers, while “Ref.” refers to the tested reference strain.



3. ÁBRA. A különböző butirát koncentrációk pH 6,0-n *C. jejuni* törzsekre gyakorolt relatív gátló hatásának tízes alapú logaritmusai. A relatív gátlóhatást a butiráttal kezelt és a kezeletlen (butirátot nem tartalmazó) pozitív kontroll lyukak esetében kapott CFU/ml értékek hányadosaként határoztuk meg. A telepí mintákból származó törzseket számok jelzik, míg a „Ref.” a vizsgált referenciatörzset jelöli.

FIGURE 3. Decimal logarithm of relative inhibition of different butyrate concentrations on *C. jejuni* strains at pH 6.0. Relative inhibition was considered as the ratio of CFU/ml values in butyrate-treated wells compared to those of the positive controls (no butyrate). Field isolate strains are marked with numbers, while “Ref.” refers to the tested reference strain.

Minden törzs
érzékenynek bizonyult
enrofloxacin iránt,
egy törzs mutatott
ampicillinrezisztenciát

A vizsgált *C. jejuni* törzsek antibiotikumérzékenységének tesztelése során minden törzs érzékenynek bizonyult enrofloxacin iránt. Hasonlóan, a legtöbb törzs növekedését sikerrel gátoltuk ampicillinnel, csak egy törzs (No 420) mutatott ampicillin-rezisztenciát (5 mm-nél kisebb gátlási zónát): ebben az esetben egyáltalán nem alakult ki (0 mm) gátlási zóna (Táblázat). Érdekes módon ez ugyanaz a törzs volt, amelynél a butirát az antibakteriális hatását csak kivételesen nagy koncentrációban volt képes kifejteni.

TÁBLÁZAT. Enrofloxacin- (5 µg/lemez) és ampicillin- (10 µg/lemez) kezelés hatására kialakult gátlási zónák agar diffúziós teszttel 48 órás inkubációt követően

Az eredményeket átlag ± SEM (átlag ± átlag standard hibája) formában közöljük. Abban az esetben, ha a gátlási zóna 5 mm-nél kisebb értéknek adódott, a baktériumtörzset rezisztensnek ítéltük az adott antibiotikummal szemben

TABLE. Inhibitory zones gained by agar-diffusion test with enrofloxacin (5 µg/plate) and ampicillin (10 µg/plate) after 48 h incubation

Results are expressed as mean ± SEM (mean ± Standard Error of Mean). *C. jejuni* strain was considered resistant to a given antibiotics in case of an inhibitory zone below 5 mm

| Törzs No | Enrofloxacin (mm) | Ampicillin (mm) |
|------------|-------------------|-----------------|
| 1 | 40,0 ± 0,0 | 10,0 ± 0,0 |
| 3 | 41,5 ± 0,5 | 9,0 ± 0,0 |
| 93 | 36,0 ± 0,0 | 23,0 ± 0,0 |
| 420 | 34,5 ± 0,5 | 0,0 ± 0,0 |
| 615 | 41,5 ± 0,5 | 19,5 ± 0,5 |
| 1077 | 15,5 ± 0,5 | 17,5 ± 0,5 |
| 1244 | 9,0 ± 1,0 | 38,5 ± 1,5 |
| Referencia | 41,5 ± 0,5 | 19,5 ± 0,5 |

MEGVITATÁS

Eredményeink alapján a butirát jelentős antibakteriális hatást fejtett ki a vizsgált *C. jejuni* törzsek nagy részére, amely hatás erős pH-függést mutatott: a butirát gyengén savas közegben, 6,0-s pH-n sokkal hatékonyabbnak bizonyult a 7,4-es pH-n történt inkubációhoz képest. Ez összhangban van VAN DEUN és mtsai eredményeivel, akik leírják, hogy savasabb közegben a butirát képes baktericid hatást kifejteni már kisebb koncentrációban is [6]. A pH kulcsszerepe a vajsav disszociációjával magyarázható: kisebb pH-n több molekula marad disszociálatlan vajsav formában, amely a disszociált butirát anionokhoz képest passzív diffúzióval könnyebben áthatol a baktérium membránján. Ezek az eredmények aláhúzzák a vakbél tartalom pH-jának fontosságát *in vivo*, amelyet szintén csökkenteni volna érdemes az optimális hatékonyság elérése érdekében. A vakbél pH-ja többek között speciális takarmányozási körülményekkel is befolyásolható, ilyen a különböző nem-keményítő típusú poliszacharidok alkalmazása (non-starch polysaccharides, NSP) és a takarmány kiegészítése szénsav-anhidráz enzimmel [14, 15]. *In vitro* eredményeink alapján a butirát hatékony eszköze lehet a *Campylobacter*-kolonizáció mérséklésének brojlerekben. Ezt támasztja alá, hogy a jelen kísérletben meghatározott, 6,0-s pH-n mért MIC-értékkel megegyező butirát koncentrációt sikerült elérnünk búzaalapú takarmányozással 6 hetes brojlercsirkék vakbelében [16].

A butirát jelentős,
erősen pH-függő
antibakteriális
hatást fejtett ki a
vizsgált *C. jejuni*
törzsek nagy részére

A kapott *in vitro* eredmények nem extrapolálhatóak közvetlenül az *in vivo* körülményekre

A butirát csak védett formában képes kellő mennyiségben a vakbélbe jutni

További vizsgálatok szükségesek a butirát *in vivo* használatára vonatkozóan

Ugyanakkor a kapott *in vitro* eredmények nem extrapolálhatóak közvetlenül az *in vivo* körülményekre számos, a butirát antibakteriális hatását esetlegesen befolyásoló tényező miatt. Először is feltétlenül el kell érni a kívánt butirátkoncentrációt a vakbél tartalomban, amelyet a butirát bélből történő felszívódása is nagy mértékben befolyásol. A szerves savak gyors felszívódása miatt a szájon át adagolt L-tejsav képtelen volt eljutni a vakbélbe, ezért az ivóvíz laktátkiegészítése nem vezetett a caecalis *Campylobacter*-szám csökkenéséhez [6, 17, 18, 19]. VAN DER WIELEN és mtsai megállapították, hogy az *Enterobacteriaceae* fajok és az enterococcusok száma negatív korrelációban áll a vakbél butirát tartalmával brojlercsirkékben [20]. A butirát vagy más szerves savak védett formái jóval lassabban, főleg a gyomor-bélrendszer distalis szakaszaiból szívódnak fel. Butirát tartalmú mikrogyöngyöket sikerrel alkalmaztak csirke *Salmonella*-mentesítési programokban [21], és saját vizsgálataink is azt mutatják, hogy a védett butirát képes szignifikánsan megemelni az ileum butirátkoncentrációját [16]. A védett formájú butirátot a *Campylobacter*-gyérítésben is fel lehetne használni, esetleg a vakbélbeli bakteriális fermentációt serkentő anyagok bevitelével kombinálva. A bypass szénhidrátok, mint az NSP vagy a rezisztens keményítő ugyanis nem bomlanak le a vékonybelekben, így a mikrobiális illózsírsav-szintézis prekursoraiként támogatják az endogén bakteriális butiráttermelést, amely emelkedett vakbélbeli butirátkoncentrációt és csökkent pH-t eredményezhet, fokozva a butirát antibakteriális hatását [22].

Leírták, hogy a nyálkaréteg növelte a butirát MIC-értékét, ezáltal csökkentve annak hatékonyságát *in vitro* [6]. Ebből következik, hogy a védett butirát szájon át alkalmazva nem tudta hatékonyan mérsékelni a vizsgált *C. jejuni* törzs kolonizációját brojlercsirkék vakbélében *in vivo* [6]. Ugyanakkor a vakbél tartalom pH-ját és butirátkoncentrációját nem mérték ebben a tanulmányban, holott azok rendkívüli mértékben meghatározhatják a kezelés hatékonyságát.

VAN DEUN és mtsai szerint a butirát képes volt megvédeni a Caco-2 tenyésztett bélhámsejteket attól, hogy bizonyos *C. jejuni* törzsek behatoljanak a sejtekbe, de nem tudta kivédeni a *C. jejuni* sejtkárosító és a bél barrierfunkcióját rontó hatásait [7]. A *Campylobacter*-kolonizáció korlátozása alkalmas a hús fertőzöttségének csökkentésére, ám a bélbarrier épségének megtartása szintén fontos az állatok egészségének megőrzése szempontjából.

Az ampicillin-rezisztencia viszonylag gyakori jelenség a szárnyas eredetű *C. jejuni* mintáknál, amely számos esetben multidrog-rezisztenciával kombinálódhat [23, 24]. Noha a kísérletbe vont törzsek többsége érzékeny volt a vizsgált antibiotikumokra, az ételmiszertermelő állatok antibiotikumterhelését csökkenteni kell, így a hagyományos antimikrobiális szerek használata nemkívánatos a *Campylobacter*-mentesítési programokban [21]. Ennélfogva az illózsírsavak használata általában, de mindenképp a butirát alkalmazása megfelelő alternatívát nyújthat a hagyományos antibiotikumokkal szemben.

Eredményeink és a felsorolt irodalmi adatok alapján a szájon át alkalmazott védett butirát, valamint különböző takarmányozási tényezők, így a nagy NSP-tartalom [25], a takarmányba kevert pro- és prebiotikumok [26], valamint egyes enzimek [12] – amelyek befolyásolják a vakbélben folyó fermentációt és a vakbél tartalom pH-ját – hasznosak lehetnek a bélbéli *C. jejuni* kolonizációjának mérséklésére. Megállapíthatjuk, hogy a butirát megfelelő koncentrációban és kisebb pH-értékeken hatékony a legtöbb *C. jejuni* törzsszel szemben *in vitro*. Ugyanakkor további vizsgálatok szükségesek a butirát *in vivo* használatára vonatkozóan, különös tekintettel a megfelelő formára és dózisa, amely biztosítja az antibakteriális hatás kifejtéséhez szükséges optimális butirátkoncentrációt a vakbélben.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A munka elkészítését az INTERREG V-A Ausztria-Magyarország 2014-2020 program keretében megvalósuló CEPI projekt és az EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00008 számú projekt támogatta. Ezen projektek az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósultak meg. Külön köszönettel tartozunk DR. CLAUDIA HESSNEK (Bécsi Állatorvostudományi Egyetem, Baromfi- és Halebézségügyi Klinika, Bécs, Ausztria) a *Campylobacter* törzsekért és az antibiotikum-érzékenységi vizsgálatok elvégzéséért. A szerzők hálásan köszönik VÖRÖS-MEZEI ANGÉLA ügyintézésben és adminisztrációban nyújtott nélkülözhetetlen segítségét.

IRODALOM

- Bereswill S, Kist M (2003) Recent developments in *Campylobacter* pathogenesis. *Curr Opin Infect Dis* 16:487-491
- EFSA (2011) Scientific opinion on *Campylobacter* in broiler meat production: control options and performance objectives and/or targets at different stages of food chain. *EFSA J* 9:2105
- Ghareeb K, Awad WA, Mohl M, Schatzmayr G, Böhm J (2013) Control strategies for *Campylobacter* infection in poultry production. *Poultry Sci* 69:57-75
- Van Immerseel F, De Buck J, Pasmans F, Velge P, Bottreau E, Fievez V, Haesebrouck F, Ducatelle R (2003) Invasion of *Salmonella* Enteritidis in avian intestinal epithelial cells in vitro is influenced by short chain fatty acids. *Int J Food Microbiol* 85:237-248
- Hu Z, Guo Y (2007) Effects of dietary sodium butyrate supplementation on the intestinal morphological structure, absorptive function and gut flora in chickens. *Anim Feed Sci Tech* 132:240-249
- Van Deun K, Haesebrouck F, Van Immerseel F, Ducatelle R, Pasmans F (2008a) Short-chain fatty acids and L-lactate as feed additives to control *Campylobacter jejuni* infections in broilers. *Avian Pathol* 37:379-383
- Van Deun K, Pasmans F, Van Immerseel F, Ducatelle R, Haesebrouck F (2008b) Butyrate protects Caco-2 cells from *Campylobacter jejuni* invasion and translocation. *Brit J Nutr* 100:480-484
- Fernández-Rubio C, Ordóñez C, Abad-González J, García-Gallego A, Honrubia MP, Mallo JJ, Balaña-Fouce R (2008) Butyric acid based feed additives help protect broiler chickens from *Salmonella* enteritidis infection. *Poultry Sci* 88:943-948
- Kashket ER (1987) Bioenergetics of lactic acid bacteria: Cytoplasmic pH and osmotolerance. *FEMS Microbiol Rev* 46:233-244
- Gantois I, Ducatelle R, Pasmans F, Haesebrouck F, Hautefort I, Thompson A, Hinton JC, Van Immerseel F (2006) Butyrate specifically down-regulates *Salmonella* pathogenicity island 1 gene expression. *Appl Environ Microbiol* 72:946-949
- Gálfi P, Neogrady S (1996) Short chain fatty acids (acidifiers) as probiotics in diets for piglets. In: Piva G (ed) Proceedings of the 4th International Feed Production Conference Bureau Veritas Milan, pp 25-26
- Fernandez F, Sharma R, Hinton M, Bedford MR (2000) Diet influences the colonisation of *Campylobacter jejuni* and distribution of mucin carbohydrates in the chick intestinal tract. *Cell Mol Life Sci* 57:1793-1801
- Karlyshev AV, Everest P, Linton D, Cawthraw S, Newell DG, Wren BW (2004) The *Campylobacter jejuni* general glycosylation system is important for attachment to human epithelial cells and in the colonization of chicks. *Microbiology* 150:1957-1964
- Angkanaporn K, Choct M, Bryden WL, Annison EF, Annison G (1994) Effects of wheat pentosans on endogenous amino acid losses in chickens. *J Sci Food Agr* 66:399-404
- van Beilen JB, Li Z (2002) Enzyme technology: An overview. *Curr Opin Biotech* 13:338-344
- Kulcsár A, Mátis G, Molnár A, Petrilla J, Wágner L, Fébel H, Husvéth F, Dublec K, Neogrady Zs (2017) Nutritional modulation of intestinal drug-metabolizing cytochrome P450 by butyrate of different origin in chicken. *Res Vet Sci* 113:25-32
- Byrd JA, Hargis BM, Caldwell DJ, Bailey RH, Herron KL, McReynolds JL, Brewer RL, Anderson RC, Bischoff KM, Callaway TR, Kubena LF (2001) Effect of lactic acid administration in the drinking water during preslaughter feed withdrawal on *Salmonella* and *Campylobacter* contamination of broilers. *Poultry Sci* 80:278-283
- Heres L, Engel B, Van Knapen F, Wagenaar JA, Urlings BAP (2003) Effect of fermented feed on the susceptibility for *Campylobacter jejuni* colonisation in broiler chickens with and without concurrent inoculation of *Salmonella enteritidis*. *Int J Food Microbiol* 87:75-86
- Heres L, Engel B, Urlings HAP, Wagenaar JA, van Knapen F (2004) Effect of acidified feed on susceptibility of broiler chickens to intestinal infection by *Campylobacter* and *Salmonella*. *Vet Microbiol* 99:259-267
- van der Wielen PW, Biesterveld S, Notermans S, Hofstra H, Urlings BA, van Knapen F (2000) Role of Volatile Fatty Acids in Development of the Cecal Microflora in Broiler Chickens during Growth. *Appl Environ Microb* 66:2536-2540
- Van Immerseel F, Russell JB, Flythe MD, Gantois I, Timbermont L, Pasmans F, Haesebrouck F, Ducatelle R (2006) The use of organic acids to combat *Salmonella* in poultry: a mechanistic explanation of the efficacy. *Avian Pathol* 35:182-188
- Guilloteau P, Martin L, Eeckhaut V, Ducatelle R, Zabielski R, Van Immerseel F (2010) From the gut to the peripheral tissues: the multiple effects of butyrate. *Nutr Res Rev* 23:366-384
- Kim JM, Hong J, Bae W, Koo HC, Kim SH, Park YH (2010) Prevalence, Antibigrams, and Transferable tet(O) Plasmid of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* Isolated from Raw Chicken, Pork, and Human Clinical Cases in Korea. *J Food Protect* 73:1430-1437
- Kittl S, Kuhnert P, Hächler H, Korczak BM (2011) Comparison of genotypes and antibiotic resistance of *Campylobacter jejuni* isolated from humans and slaughtered chickens in Switzerland. *J Appl Microbiol* 110:513-520
- Choct M, Annison G (1992) Anti-nutritive effect of wheat pentosans in broiler chickens: roles of viscosity and gut microflora. *Brit Poultry Sci* 33:821-834
- Chichlowski M, Croom J, McBride BW, Havenstein GB, Koci MD (2007) Metabolic and physiological impact of probiotics or direct-fed microbials on poultry: A brief review of current knowledge. *Int J Poultry Sci* 6:694-704



Hirdetési felületek már 60 000 Ft-tól

Többszöri megjelenés esetén további engedményeket biztosítunk

Hirdessen Ön is a Magyar Állatorvosok Lapja c. tudományos-szakmai folyóiratban!

Most kedvező áron tesszük közzé hirdetését!

| Felület | Méret (mm) | Nettó ár (Ft) | | | | | |
|------------|------------|---------------|--|--|--|--|--|
| 1/1 | 200 X 285 | 130 000 | | | | | |
| 1/2 | 200 X 142 | 110 000 | | | | | |
| 1/3 | 200 X 95 | 75 000 | | | | | |
| 1/4 | 200 X 70 | 60 000 | | | | | |
| B2, B3, B4 | 200 X 285 | 155 000 | | | | | |
| PR | - | 100 000 | | | | | |



Bővebb információért keresse kollégáinkat a lenti elérhetőségek bármelyikén:
 Postacím: Herman Ottó Intézet Nonprofit Kft.
 1223 Budapest, Park u. 2.
 Telefon: 06-1/362-8100
 E-mail: info@agrarlapok.hu

VAN MÉG MIT MONDANUNK:



LAPOZZON BELE
TOVÁBBI FOLYÓIRATAINKBA IS!

Archív lapszámok és előfizetési információk a www.agrarlapok.hu oldalon.

