

DEBRECENI EGYETEM AGRÁRTUDOMÁNYI CENTRUM
MEZŐGAZDASÁGTUDOMÁNYI KAR
ÁLLATTENYÉSZTÉSTUDOMÁNYI INTÉZET

ÁLLATTENYÉSZTÉSI TUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Doktori Iskola vezető: Dr. Kovács András, az MTA doktora

Témavezetők:

Dr. Magyar Károly
az állatorvostudomány kandidátusa

Dr. Huszenicza Gyula
az MTA doktora

**TEJELŐ TEHENEK MÉHGYULLADÁSÁNAK HATÁSA
A SZAPORODÁSBIOLOGIAI TELJESÍTMÉNYRE**

DOKTORI (PHD) ÉRTEKEZÉS

Készítette:

Dr. PÉCSI ANNA
doktorjelölt

Debrecen
2007.

TARTALOMJEGYZÉK

AZ ÁBRÁK JEGYZÉKE	4
A TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE	6
A rövidítések jegyzéke	7
1. BEVEZETÉS	9
2. A VIZSGÁLATOK CÉLJA	11
3. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	13
3.1. A méh involúció lefolyása szarvasmarhában	13
3.2. A méh involúció bakteriológiája. Szennyeződés, fertőződés és betegség	13
3.3. A bakteriális szövődmények klinikai formái	17
3.3.1. Puerperális metritis	17
3.3.2. Klinikai endometritis és pyometra	24
3.3.3. Szubklinikai endometritis	29
3.4. A terápia alapelvei	30
3.5. Szaporodásbiológiai paraméterek, szaporodásbiológiai gondozás	34
4. ANYAG ÉS MÓDSZER	38
1. kísérlet	38
Kísérleti körülmények, kísérleti állatok	38
Klinikai vizsgálatok, a puerperális metritis (PM) osztályozása, adatgyűjtés	39
Mintagyűjtési technikák, helyszíni és laboratóriumi eljárások	40
Statisztikai elemzés	40
2. kísérlet	42
Kísérleti helyszínek, állatok	42
Méh tampon mintavétel és szállítás	42
Baktériumok izolálása és azonosítása	43
A minimális gátló koncentráció (MIC) meghatározása	43
3. kísérlet	44
Kísérleti körülmények, kísérleti állatok, klinikai vizsgálatok, kezelések, adatgyűjtés	44
Mintagyűjtés, helyszíni eljárások, antiketogén kezelés	45
Az adatok statisztikai értékelése	47
4. kísérlet	47
A vizsgálatok helye	47
Kísérleti állatok. Klinikai vizsgálat	48
Bakteriológiai vizsgálat	49
Kísérleti elrendezés, alkalmazott gyógykezelés	49
Adatfeldolgozás	52
5. VIZSGÁLATI EREDMÉNYEK ÉS AZOK ÉRTÉKELÉSE	53
5.1. AZ 1. KÍSÉRLET EREDMÉNYEI	53
5.1. a.1. A hajlamosító tényezők hatásának külön-külön értékelése	53
5.1. a.2. A hajlamosító tényezők hatásának együttes értékelése	60
5.1. b. A PM klinikumával és egyéb involúciós betegségekkel kapcsolatos megfigyelések	69
5.2. AZ 1. KÍSÉRLET EREDMÉNYEINEK MEGVITATÁSA	79
5.3. A 2. KÍSÉRLET EREDMÉNYEI	86
5.4. A 2. KÍSÉRLET EREDMÉNYEINEK MEGVITATÁSA	88
5.5. A 3. KÍSÉRLET EREDMÉNYEI	90

5.6. A 3. KÍSÉRLET EREDMÉNYEINEK MEGVITATÁSA.....	92
5.7. A 4. KÍSÉRLET EREDMÉNYEI.....	95
5.7.1. A PM kezelések hatékonysága (4.a kísérlet)	95
5.7.2. A klinikai EM kezelések hatékonysága (4.b-4.c-4.d kísérlet)	96
5.8. A 4. KÍSÉRLET EREDMÉNYEINEK MEGVITATÁSA.....	99
6. KÖVETKEZTETÉSEK, JAVASLATOK.....	103
7. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK.....	106
8. GYAKORLATNAK ÁTADHATÓ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK.....	107
ÖSSZEFOGLALÁS	108
SUMMARY	112
IRODALOMJEGYZÉK	116
PUBLIKÁCIÓK AZ ÉRTEKEZÉS TÉMAKÖRÉBEN	134
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	137
NYILATKOZATOK	138

AZ ÁBRÁK JEGYZÉKE

1. ábra. Az egyedek megoszlása az egészséges, az ePM és a tPM csoportokban az ellés során végzett méhúri manuális beavatkozás alkalmazásával vagy a nélkül megellett tehenek között.....	53
2. ábra. A PM esetek súlyosságának megoszlása az ellés során végzett méhúri manuális beavatkozás alkalmazásával vagy a nélkül megellett tehenek között.....	54
3. ábra. Az egyedek megoszlása az egészséges, az ePM és a tPM csoportokban magzatburok-visszatartással terhelt vagy nem terhelt teheneknél.....	55
4. ábra. A PM esetek súlyosságának megoszlása MBV terhelt vagy nem terhelt tehenek között	55
5. ábra. Az egyedek megoszlása az egészséges, az ePM és a tPM csoportokban a BHB-szint alapján	56
6. ábra. A PM esetek súlyosságának megoszlása a BHB-szint alapján.....	57
7. ábra. A puerperális metritis előfordulási aránya a BHB-szint függvényében	58
8. ábra. Az egyedek megoszlása az egészséges, az ePM és a tPM csoportokban a különböző Ketostix értékkel rendelkező egyedeknél	59
9. ábra. A PM esetek súlyosságának megoszlása a különböző Ketostix értékkel rendelkező egyedeknél.....	59
10. ábra. A hajlamosító tényezők jelentkezése esetén az egyedek megoszlása az egészséges, az ePM és a tPM csoportokban	60
11. ábra. A hajlamosító tényezők jelentkezésének hatása a betegség különböző súlyosságú formáinak kialakulására	61
12. ábra. Az egészséges, az ePM és a tPM csoportokban az egyedek eloszlása az előző laktációs tejtermelés függvényében	63
13. ábra. A napi tejhozam változása a harmadik és ötödik nap között az egészséges, az ePM és a tPM csoportokban	64
14. ábra. A putrid váladék megjelenésének napja a PM különböző súlyossági formáinál	70
15. ábra. A putrid váladék megjelenése a betegség különböző súlyosságú formáinál ...	71
16. ábra. A testhőmérséklet időbeli változása az egészséges, az ePM és a tPM csoportokban.....	72
17. ábra. A mastitis előfordulása az egészséges, az ePM és a tPM csoportokban.....	73
18. ábra. A klinikai endometritis előfordulása az egészséges, az ePM és a tPM csoportokban.....	74
19. ábra. A csülökirha és az ízületgyulladás előfordulása az egészséges, az ePM és a tPM csoportokban.....	75
20. ábra. A BCS változása a pp első 5 hetében az egészséges, az ePM és a tPM csoportokban.....	76
21. ábra. A tejtermelés időbeli alakulása az egészséges, az ePM és a tPM csoportokban	77
22. ábra. A 150 napon belül vemhesült tehenek aránya az egészséges, az ePM és a tPM csoportokban.....	78
23. ábra. A nem vemhesült tehenek aránya túlélési modellben az egészséges, az ePM és a tPM csoportokban	79
24. ábra. A magzatburok-visszatartás előfordulása a 3. kísérletben.....	90
25. ábra. Az ellés után 150 napon belül újravemhesült tehenek aránya	92

26. ábra. Az elsődleges méhpatogének előfordulási aránya az 5. pp héten és az újravemhesülési arány oxitetraciklinnel, amoxicillinnel illetve gentamicinnel kezelt puerperális metritiszes teheneknél.....	96
27. ábra. A különböző gyógyszerkészítményekkel kezelt, illetve kezeletlen kontroll klinikai endometritiszes tehenek újravemhesülési aránya.....	97

A TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE

1. Táblázat. Az 1. kísérletben szereplő üzemek főbb adatai	38
2. Táblázat. A puerperális metritis osztályozása a tünetek alapján	39
3. Táblázat. A 3. kísérletben szereplő üzemek főbb jellemzői	45
4. Táblázat. Az antiketogén kezelések menete, az alkalmazott antiketogén gyógyszerek összetétele	46
5. Táblázat. A puerperális metritis (PM) antimikrobiális terápiája a 4.a kísérlet három kezelési csoportjában	50
6. Táblázat. A klinikai endometritis kezelése a 4.b, a 4.c, és 4.d kísérletben	51
7. Táblázat. A korrelációs együtthatók értékelése	61
8. Táblázat. A hajlamosító tényezők együttes hatása a PM előfordulására az összes egyed esetén	66
9. Táblázat. Hajlamosító tényezők együttes hatása a tPM előfordulására a méhgyulladásos egyedek között	67
10. Táblázat. Modell a puerperális metritis előfordulására, melyben a hajlamosító tényezők hatását együttesen vizsgáltuk	67
11. Táblázat. A hajlamosító tényezők hatásának együttes vizsgálata a tPM előfordulására a méhgyulladásos egyedek között	68
12. Táblázat. A tPM kialakulása az előző laktációs tejtermelés és tejmenyiség változás alapján a méhgyulladásos tehenek között	68
13. Táblázat. Az <i>A. pyogenes</i> minimális gátló koncentráció (MIC, µg/ml) értékei a két vizsgálat során	86
14. Táblázat. Az <i>E. coli</i> minimális gátló koncentráció (MIC, µg/ml) értékei a két vizsgálat során	86
15. Táblázat. A <i>Prevotella bivia</i> és a <i>Porphyromonas - Prevotella</i> csoport (GN anaerobok) minimális gátló koncentráció (MIC, µg/ml) értékei 2004-ből	87
16. Táblázat. A <i>Bacteroides fragilis</i> és a <i>Bacteroides gracilis</i> és a <i>Fusobacterium</i> csoport (GN anaerobok) minimális gátló koncentráció (MIC, µg/ml) értékei	87
17. Táblázat. A ketonuria hatása a puerperális metritis gyógyulására valamint az újravemhesülés arányára és idejére	91
18. Táblázat. A puerperális metritis (PM) miatt oxitetraciklin (OTC), amoxicillin (AMO) vagy gentamicin (GEN) kezelést kapott tehenekben a post partum 5. hetén kitenyészthető Gram-negatív baktériumok és az újravemhesült tehenek aránya (adatgyűjtési időszak: az újravemhesülésig vagy a selejtezésig)	95
19. Táblázat. A vemhesülési arány a különböző kezeléseket kapott klinikai endometritises teheneknél	98

A rövidítések jegyzéke:

AcAc	acet-ecetsav
AMO	amoxicillin
A. pyogenes	Arcanobacterium pyogenes
α_1 -AG	α_1 -acid glikoprotein
BCS	Body Condition Score – testkondíció-pontszám
BHB	β -hidroxi-vajsav (β -hidroxi-butiric-acid)
CEPH _{iu}	intrauterin cefapirin kezelés
CFU/ml	a milliliterenkénti telepformáló egységek száma
CI	95%-os megbízhatósági tartomány – konfidencia intervallum
CL	corpus luteum - sárgatest
CLP	corpus luteum perzisztens – állandósult sárgatest
DF	domináns folliculus
E ₂	17- β ösztadiol
EC	endometrium citológia
E. coli	Escherichia coli
egs.	egészséges
EM	klinikai endometritis
ePM	a puerperális metritis enyhe formája (csak helyi tünetek)
F. necrophorum	Fusobacterium necrophorum
GEN	gentamicin
GN	Gram-negatív
GNA	Gram-negatív anaerobok
HF	holstein-fríz
HP	haptoglobin
HRP	hazard ratio of pregnancy – a termékenyülés kockázati aránya
i.e.	(id est) azaz
IGF-I	inzulin-szerű növekedési faktor-I
IL-1	interleukin-1
IL-6	interleukin-6
im.	intramuszkuláris
IODINE _{iu}	intrauterin szervetlen jód terápia
iu.	intrauterin
iv.	intravénás
l	liter
LH	luteinizáló hormon
LSD	least significant difference - legkisebb szignifikáns különbség
MBV	magzatburok-visszamaradás
MIC	minimal inhibitory concentration – minimális gátló koncentráció
MIC ₅₀	az a MIC érték, ahol a törzsek 50%-a nem növekedett
MIC ₉₀	az a MIC érték, ahol a törzsek 90%-a nem növekedett
MT	mesterséges termékenyítés
NEB	negative energy balance – negatív energetikai egyensúly
NEFA	nem észterifikált zsírsavak
OR	Odds ratio - esélyhányados
OTC	oxitetraciklin
PEN+NEO _{iu}	intrauterin penicillin-neomicin kezelés

PGE ₂	prosztaglandin E ₂
PGF _{2α}	prosztaglandin F _{2α}
PG _{im}	intramuszkuláris PGF _{2α} kezelés
PGFM	13,14-dihydro-15-keto-PGF _{2α} ,
PM	puerperális metritis
pp	post partum
PVP-jód	polivinil-pirrolidon kötésű szerves jódkészítmény
RP	rektális tapintás (palpáció)
SEM	középérték hibaszórása (standard error of mean)
STH	növekedési (szomatotróp) hormon
TNFα	tumor nekrosis faktor α
tPM	toxikus puerperális metritis
TYL _{im}	intramuszkuláris tilozin kezelés
UH	ultrahang echográfia (vizsgálat)

1. BEVEZETÉS

Az involúció bakteriális szövődményeit, a méhgyulladások különböző formáit, vagyis a *puerperális metritist*, a *klinikai endometritist*, a *pyometrát* és a *szubklinikai endometritist* (SHELDON és mtsai, 2006), a tejhasznú tehenek leggyakoribb ivarszervi megbetegedéseiként tartjuk számon. E kórképek késleltetik az endometrium teljes szövettani regenerációját, akadályozzák a petefészek ciklikus működésének újraindulását, ezért később történik az ellés utáni első termékenyítés, nő a fogamzáshoz szükséges mesterséges termékenyítések (MT) száma, hosszabb lesz a két ellés közti idő és romlik az ellési arány (HUSSAIN és DANIEL, 1991a).

Mivel a tejelő tehenészetek legjelentősebb bevételi forrása a tej eladása és az állatok tejtermelésére csak ellésük után számíthatunk, rendkívül fontos, hogy állatainkat folyamatosan vemhesítsük. A szarvasmarha-tenyésztés gazdaságosságát alapvetően meghatározza a két ellés közti idő hossza. Minél rövidebb ez az időszak, annál több borjú születik évente és annál nagyobb tejtermelésre számíthatunk, az állandó költségek emelkedése nélkül (BRYDL, 2004; ÓZSVÁRI és KERÉNYI, 2004; ÓZSVÁRI, 2004). A két ellés közötti idő a tehenek utolsó két ellése közötti időtartamot öleli fel, amely az elléstől az újravemhesülésig eltelt időből és a vemhességi időből tevődik össze (HARASZTI, 1993). A mutatónak komoly hiányossága, hogy az állomány 30-40%-át kitevő elsőborjas teheneket kirekeszti, és nem számol az adott évben nem ellett tehenek adataival sem (FETROW és mtsai, 2007; KÖCSKI, 2007). A két ellés közti idő hosszában meghatározó az elléstől az újrafogamzásig eltelt idő (üres napok száma), ennek értéke jól jellemzi a tehenészet involúciós körülményeit, szaporodásbiológiai helyzetét. Jól jelzi az ellésforgó várható alakulását és a tehenészet valamennyi leellett állatával számol (HARASZTI, 1993; KÖCSKI, 2007).

A két ellés közötti idő optimális hosszáról és annak gazdasági hatásáról megoszlanak a vélemények az állattenyésztők és állatorvosok között egyaránt. Kijelenthetjük azonban, hogy a két ellés közti idő optimális hossza mindig a vizsgált állománytól, elsősorban annak termelésétől, függ. Néhány szaporodásbiológiai mutató ideális értéke, amelyeket felhasználhatunk a tejelő tehenészeti telepek reprodukciós

helyzetének értékeléséhez: 390 nap alatti két ellés közti idő, 110 nap alatti a két vemhesség közti idő (üres napok), az ellés utáni első termékenyítés ideje 60-70 nap között, az első mesterséges termékenyítésre fogamzottak aránya 50% fölötti, tehenek ellési aránya 80% (SZENCI, 1995, és 2003; BRYDL, 2004; KÖCSKI, 2007). Sajnos, azonban a hazai holstein-fríz állományokban a két ellés közti idő ettől lényegesen hosszabb, átlagosan 438 nap (SEBESTYÉN, 2006), és a többi mutató tekintetében is elmaradnak az ideálistól. DE VRIES és RISCO (2005) által az USA tejelő állományaiban elvégzett felmérő vizsgálat adatai alapján a két ellés közti idő 1976-ban 399 ± 2 nap volt, 2000-re 429 ± 2 napra nőtt. MELENDEZ és PINEDO (2007) vizsgálataiban hasonló emelkedést tapasztalt a két borjázás közti időben 1990 és 2003 között a chilei holstein-fríz állományokban ($399 \pm 1,6$ nap; $415 \pm 1,1$ nap). Ez együtt járt az elléstől az újravemhesülésig eltelt időszak (üres napok) meghosszabbodásával is ($124 \pm 1,3$ nap; 137 ± 1 nap).

A két ellés közti idő rövidítése kimutatható gazdasági előnnyel is jár. Magyarországon elvégzett vizsgálatokban TÓTH és mtsai (2006) szerint minden üres nap tehenenként átlagosan 2,5 euró, ÓZSVÁRI (2006) szerint 750 Ft (2,9 euró).

Az involúció folyamatának nyomon követése, a szövődmények korai diagnosztizálása és kezelése lehetővé teszi a tehén mielőbbi újravemhesítését, ezzel az üres napok számának csökkentését és az ellések között eltelt idő rövidítését is szolgálja. Ezek együttesen gazdasági előnyt jelentenek a tejelő tehenészeteknek, és indokoltá teszik az általunk végzett vizsgálatokat.

2. A VIZSGÁLATOK CÉLJA

Komplex vizsgálat sorozatban tanulmányoztuk a puerperális metritist (PM) **(1. kísérlet)**. Vizsgáltuk egyrészt, hogy a (feltételezett) hajlamosító tényezők (ellés során végzett méhűri manuális beavatkozás, magzatburok-visszamaradás, a tehén energiahányos állapota) milyen hatással vannak a betegség előfordulási gyakoriságára és súlyosságára. Vannak-e egyéb tényezők, amelyek befolyásolják a PM előfordulását és a kórkép lefolyásának súlyosságát? Másrészt, a PM jelentkezése milyen klinikai változásokkal jár és összefüggésben van-e az egyéb involúciós betegségek (mastitis, klinikai endometritis, lábvég betegségek) előfordulásával. Továbbá vizsgáltuk, hogy milyen hatással vannak a PM különböző súlyosságú formái a tejtermelés alakulására és a szaporodásbiológiai teljesítményre.

Vizsgáltuk, hogy milyen antibiotikum-érzékenységek **(2. kísérlet: 2.a és 2.b)** az involúciós szövödmények tüneteit mutató (puerperális metritis - PM vagy klinikai endometritis - EM) tehenek méhtampon mintáiból kitenyésztett elsődleges méhpatogén baktériumok. Változtak-e a minimális gátló koncentráció értékei a különböző antibiotikumokkal szemben?

Vizsgáltuk azt, hogy van-e összefüggés a negatív energetikai egyensúly (negative energy balance – NEB) ketonuriában megnyilvánuló dekompenzációja és a puerperális méhgyulladás lefolyása között. Valamint javítható-e antiketogén szerek egyidejű adagolásával a metritis kezelésére használt antimikrobiális terápia hatékonysága, következésképpen csökkenthető-e a további ivarszervi megbetegedések (klinikai endometritis) előfordulási aránya, illetve javíthatóak-e a szaporodási mutatók **(3. kísérlet)**.

Több éven át kísérlet sorozatot végeztünk magyarországi nagy létszámú tejelő tehenészetekben, hogy megítéljük, milyen az üzemi körülmények között kiterjedten használt egyes gyógykezelési eljárások valós hatékonysága. Elsősorban szaporodásbiológiai, részben bakteriológiai hatás alapján értékeltük a PM **(4.a kísérlet)** illetve a klinikai EM esetén alkalmazott különböző antimikrobiális hatóanyagok, illetve

(EM esetén – **4.b-4.c-4.d kísérlet**) a $\text{PGF}_{2\alpha}$ önmagában vagy antibiotikum és $\text{PGF}_{2\alpha}$ kombinációjának hatékonyságát. Egy alkalommal (**4.b kísérlet**) a legrégebb – de még ma is meglehetősen kiterjedten használt – módszerrel, jó készítménnyel kezelt csoportot is bevontunk a vizsgálatba.

3. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

3.1. A méh involúció lefolyása szarvasmarhában

A nemi traktus ellés utáni visszaalakulását, mely során a méh ismét alkalmassá válik a megtermékenyült petesejt befogadására, **involúciónak** nevezzük. Az involúció három szakaszra osztható: korai illetve kései puerperális szakasz, és a befejező szakasz. A korai puerpérium első óráiban/napján távoznak el a magzatburkok, amelyek oldódása már a vemhesség utolsó heteiben megkezdődik. E két hetes időszakban nagymértékű a méh méret csökkenése illetve nagy mennyiségű lochia ürül ki a méhüregből. A kései puerperális időszakban (a 4. hétig tart) befejeződik a méh anatómiai visszaalakulása, visszanyeri vemhesség előtti nagyságát (tömege ekkor kb. 600 g) és szimmetriáját. Ebben a szakaszban a petefészek ciklikus működése is újraindul. A befejező szakaszban (kb. 42-45. napig) zajlik le a méh szövettani regenerációja és az endometrium a felépülése után ismét készen áll a megtermékenyített petesejt befogadására (HARASZTI, 1993).

3.2. A méh involúció bakteriológiája. Szennyeződés, fertőződés és betegség

Ellés előtt a méh ürege steril. Az ellés alatt és után a környezetből, az állatok bőréből, bélsarából származó baktériumok bejuthatnak a szülőcsatornába és a méh üregébe.

Az ellés utáni (post partum / pp) időszakban két mintavételi módszer használatos a méhflóra kitenyésztéséhez: tampon vagy biopszia. MESSIER és mtsai (1984) szerint biopszia alkalmazásával 33%-kal több izolátum nyerhető. Ezzel szemben NOAKES és mtsai (1991) azt igazolták, hogy a tamponos és biopsziás mintavétel egészséges és beteg teheneknél egyaránt hasonló eredményt adott. A jelenleg általánosan elfogadott eljárás a steril, kettős-védőburkolattal ellátott egyszer használatos tampon, mivel ez a módszer könnyebb, olcsóbb és kisebb kockázatnak teszi ki az állatot. A mintagyűjtés során alapkövetelmény, hogy elkerüljük a tampon szennyeződését a hüvelyben és a

nyakcsatornában, valamint olyan transzport táptalajban szállítsuk azokat, amely a feldolgozásig biztosítja a teljes baktérium flóra, így az érzékeny Gram-negatív (GN) anaerobok túlélését is. A mintákat a táptalaj összetételétől függően 24-72 órán belül fel kell dolgozni.

Az ellést követő első 10-14 napban szokványos lelet a **méh bakteriális szennyeződése (kontamináció)**. A tehenek több mint 90%-ából mutathatók ki baktériumok, klinikai tünetek megjelenésétől függetlenül (SHELDON és DOBSON, 2004). A tünetmentes tehenek méhéből az ellés utáni első 10 napban főként *Streptococcus*, *Staphylococcus* és *Bacillus* genusba tartozó baktériumokat izoláltak, míg a beteg állatokban az *Arcanobacterium pyogenes* (*A. pyogenes*), *Escherichia coli* (*E. coli*) és különböző GN obligát anaerob baktériumok, pl. *Fusobacterium necrophorum* (*F. necrophorum*), *Prevotella* ssp. és *Bacteroides* ssp. voltak túlsúlyban (HUSZENICZA és mtsai, 1999). Számos vizsgálat megerősítette, hogy a legtöbb klinikai megbetegedés és szaporodásbiológiai következmény önmagában az *A. pyogenes*-nek, vagy az *A. pyogenes* és *E. coli* illetve GN anaerobok együttes hatásának tulajdonítható. Az *A. pyogenes* együttműködik a *F. necrophorum*-mal, a *Bacteroides*-ekkel és a *Prevotellákkal* a méhgyulladás kórfejlődésében (OLSON és mtsai, 1984; FREDRIKSSON és mtsai, 1985; PAISLEY és mtsai, 1986; HUSSAIN, 1989; HUSSAIN és DANIEL, 1991a; LEWIS, 1997; SHELDON és DOBSON, 2004; SHELDON, 2004; WILLIAMS és mtsai, 2005). Az involúció előrehaladtával fokozatosan csökken a baktériumok előfordulási gyakorisága és változatossága: a méhflóra az ellés utáni 28-35. npra szórványos lesz, majd optimális esetben a méh ürege csakhamar sterillé válik (PAISLEY és mtsai, 1986; HUSSAIN, 1989; HUSSAIN és DANIEL, 1991a és 1991b). Ha a méhéből az ellés után 28-35 nappal, vagy ezt követően – önmagában, vagy Gram-negatív obligát anaerob baktériumokkal együtt – *A. pyogenes* tenyésztethető ki, az újravemhesülési arány jelentős csökkenésével számolhatunk (HUSZENICZA és mtsai, 1999).

A baktériumok jelenléte (**szennyeződés**) és a méhgyulladás között nincs feltétlen kapcsolat. A méh **bakteriális fertőződése** azonban a betegség kialakulásának egyik előfeltétele. A fertőződés folyamata bizonyos esetekben követi a szennyeződést. Fertőződés (**infekció**) alatt a patogén baktériumok nyálkahártyához tapadását, kolonizációját, a hámrétegbe penetrálását, illetve bakteriális anyagcsere termékek

(toxinok, enzimek stb.) kibocsátását értjük (SHELDON és mtsai, 2006). A méh baktériumos fertőződése sem feltétlenül jelenti még a betegség klinikai megjelenését. A méh involúció idején a baktériumos fertőződés és a méh saját védekező rendszere közötti egyensúly eltolódása határozza meg a betegség kialakulását.

A **méh saját védekező rendszere** élettani állapotban megakadályozza a klinikai tünetek megjelenését. Modellkísérletben *A. pyogenesszel* és *E. colival* végzett intrauterin fertőzés **ellenanyag választ** indukált, ami mérsékelte a későbbi fertőzések súlyosságát (RADCLIFFE és mtsai, 2005). A humorális immunválasz is lényeges eleme a méh védekező rendszerének és ez részben magyarázza, hogy a fiatal állatokban miért súlyosabb a méhfertőzések következménye, mint idősebbekben. Ismereteink azonban még meglehetősen korlátozottak ezen a téren.

A kórokozók elleni védekezés első fázisában a szegmentált magvú leukociták (neutrophil granulociták, macrophagok stb.) az **ellenanyagokhoz nem kötődött baktériumokat fagocitálják** (HUSSAIN, 1989; CAI és mtsai, 1994; LEWIS, 1997; BONDURANT, 1999; KIMURA és mtsai, 2002; LEWIS, 2004; MATEUS és mtsai, 2002; SHELDON és DOBSON, 2004). A fagocita funkció bármilyen károsodása megbetegedéshez vezethet.

Az ellés körüli endokrin változások is befolyásolják az anyaállat természetes védekező rendszerének működését (VANGROENWEGHE és mtsai, 2005). A laktáció korai szakaszában a növekedési hormon (STH) által szabályozott inzulin-szerű növekedési faktor-I (IGF-I) termelése a májsejtekben, és következményesen a plazma IGF-I szintje meglehetősen alacsony (DISKIN és mtsai, 2003; GONG, 2002; VANGROENWEGHE és mtsai, 2005), különösen hiperketonémiás tejelő tehenekben (HUSZENICZA és mtsai, 2006). Az IGF-I és annak kötő fehérjéi kapcsolatba hozhatók a sejt-túléléssel, az apoptózis és a neutrofil granulociták működésének szabályozásával. A laktáció korai szakaszában az IGF-I biológiai elérhetősége, ezzel a granulocitákat serkentő hatása is csökken (VANGROENWEGHE és mtsai, 2005). A nem észterifikált zsírsavak (NEFA) és a β -hidroxi-vajsav (BHB) plazmaszintjének emelkedése is károsítja a neutrofil granulociták és más fehérvérsejtek migrációját, fagocitáló és sejtölő aktivitását, és így növekszik a gazdaszervezet kórokozók iránti fogékonysága (SARTORELLI és mtsai, 1999 és 2000; SURIYASATHAPORN és mtsai, 1999 és

2000; ZERBE és mtsai, 2000). Az ellés utáni 1-3. napon az emelkedett ($\geq 1,00$ mmol/l) BHB szint hajlamosítja a teheneket a környezeti patogének által előidézett mastitis kialakulására. A mastitisnek ez a típusa gyakran jár együtt a puerperális metritisszel (JÁNOSI és mtsai, 2003). Metabolikus rendellenességek, pl. a hiperketonémia (REIST és mtsai, 2003), hiánybetegségek (pl. szelén/E-vitamin és A-vitamin/ β -karotin hiány)(LEWIS, 1997; SHELDON és DOBSON, 2004) módosíthatják a sejtes védekező mechanizmusok működését, és így emelkedhet a metritis kialakulásának kockázata.

A **miometrium összehúzóási képessége** a védekező mechanizmus harmadik összetevője, mivel a kontrakciók ürítik ki a méhtartalmat (lochia vagy izzadmány)(PAISLEY és mtsai, 1986). A miometrium ellés utáni kontraktilitása egyedenként jelentősen különbözik. Általános jellemzője azonban, hogy a méh ritmikus összehúzóadásainak amplitúdója és frekvenciája az ellés óta eltelt idő függvényében gyorsan csökken (BAJCSY és mtsai, 2005). Napjainkban általánosan elfogadott, hogy a miometrium kontraktilitás csökkenésének leggyakoribb okai a mozgás és a rendszeres szoptatás hiánya, valamint a hipokalcémia (ellési bénulás, ide értve annak szubklinikai formáját is), ami a lochia felhalmozódásához és pangásához vezet. Ennek nyomán emelkedik a bakteriális eredetű szövődmények kockázata (KAMGARPOUR és mtsai, 1999; LEWIS, 1997; SHELDON és DOBSON, 2004). Megjegyzendő azonban, hogy a felfogás nagyrészt gyakorlati megfigyeléseken, és kevésbé kísérletes munkán alapul: pl. legújabb munkáikban BAJCSY és mtsai (2005) nem találtak összefüggést a vér ionizált kalcium (Ca^{2+}) tartalma és a miometrium összehúzóó képességét jellemző paraméterek között.

A magzatburok-visszamaradás (MBV), vetélés, ikerellés, és az emberi beavatkozást igénylő nehézellés, továbbá a rossz elletési higiénia **növeli a fertőződés kockázatát**, ami megbetegedéshez vezethet, még akkor is, ha a méh saját védekező mechanizmusai sértetlenek (PAISLEY és mtsai, 1986; HUSSAIN, 1989; HUSSAIN és DANIEL, 1991a; LEWIS, 1997; SHELDON és DOBSON, 2004). Az ellés higiénés feltételei rendszerint jobbak a kisebb méretű (családi), legelőn tartott állományokban, mint a nagyüzemekben, ahol egész évben zártan tartják a teheneket és az elletés folyamatosan használt ellető istállóban történik. A bakteriális eredetű szövődmények gyakoribbak tejelő tehenben, mint a borját szoptató húsmarhában. Az egyes gazdaságok között jelentős, akár 40%-os különbség is lehet. Állomány szinten a metritis

előfordulásának legfontosabb kockázati tényezői az állomány mérete (gyakoribb a nagy tehenészetekben), az évszak (gyakoribb november és április között ellett tehenekben), az ellésszám (gyakoribb az először ellő és a 3-nál többször ellett tehenekben) és a legeltetés hiánya, továbbá a nehézellés és a MBV (BRUUN és mtsai, 2002; SHELDON és DOBSON, 2004).

3.3. A bakteriális szövődmények klinikai formái

Az involúció bakteriális szövődményei következtében kialakuló méhbetegségek elnevezése zavarba ejtő változatosságot mutat a szakirodalomban. Egységes szemlélet kialakítása érdekében SHELDON és mtsai (2006) nyomán a következő kifejezések kizárólagos használatát javasoljuk: (1) *puerperális metritis*, (2) *klinikai endometritis*, (3) *pyometra* és (4) *szubklinikai endometritis*. Ezek a korai puerperium idején (puerperális metritis), az involúció középső és befejező szakaszában (klinikai endometritis, pyometra), vagy azt követően, már ciklikussá vált petefészek-működésű állatokban (klinikai endometritis, pyometra és a szubklinikai endometritis) előforduló megbetegedések, amelyek kórtani események láncolatát alkotva a fenti sorrendben az egyik formából a másikká alakulhatnak, vagy gyógyulással végződhetnek (PAISLEY és mtsai, 1986; KENNEDY és MILLER, 1993; LEWIS, 1997; BONDURANT, 1999; LEBLANC és mtsai, 2002a; KASIMANICKAM és mtsai, 2004; GILBERT és mtsai, 2005).

3.3.1. Puerperális metritis

3.3.1.1. Meghatározás

A **puerperális metritis** a korai puerpérium bakteriális szövődménye, ami az ellés utáni első 2 hétben, leggyakrabban a 4-10. nap között fordul elő. Jellemző tünetei: (1) nagy mennyiségű, bűzös, vöröses-barna, híg, vízszerű, rendszerint elhalt szövettörmelék is tartalmazó (putrid) izzadmány felhalmozódása, a méhfal elvékonyodása, vagy (2) néhány nappal később kevesebb, bűzös, gennyes izzadmány és megvastagodott (ödémás) méhfal. A betegség általános tünetek (tompultság,

legyengülés), lázas állapot ($\geq 39,5^{\circ}\text{C}$) megjelenésével is járhat (SHELDON és DOBSON, 2004; SHELDON és mtsai, 2006). Előfordulásának gyakorisága 2,2-37,3 % (KELTON és mtsai, 1998).

3.3.1.2. A puerperális metritis kórtana

Kórtani szempontból a puerperális metritis a méh **súlyos bakteriális fertőződésének** következtében létrejövő **akut putrid gyulladása**. A degeneratív és infiltratív folyamatok a méh-nyálkahártyájának a károsodását okozzák, és áttérjedhetnek az endometriumon kívül a méhfal további rétegeire, esetenként a hashártyára (*perimetritis*) és a függesztő szalagokra is (*parametritis*) (PAISLEY és mtsai, 1986; KENNEDY és MILLER, 1993; BONDURANT, 1999; SHELDON, 2004; SHELDON és DOBSON, 2004). A megbetegedés során feltehetően változik az endometrium különböző módon (apoptosis, necrosis) degenerálódó hámsejtjeinek aránya is. Jelenleg azonban e hipotézist megerősítő vagy cáfoló adatok nem állnak rendelkezésre.

Az ellés utáni első 10-14 napban a méh baktériumflórája rendkívül változatos, mégis elsősorban az *A. pyogenes*, az *E. coli* és bizonyos GN anaerob baktériumok (*F. necrophorum*, *Bacteroides ssp.* és *Prevotella ssp.*) együttesen tehetők felelőssé a betegség kialakulásáért (SHELDON és DOBSON, 2004). Számos különböző vizsgálat adatai alapján puerperális metritisben szenvedő tehenek méhéből *A. pyogenes*-t 33-83%-ban, GN anaerob baktériumokat 49-67%-ban és koliformokat 67-85%-ban izoláltak (HUSZENICZA és mtsai, 1999; DOHMEN és mtsai, 2000; MATEUS és mtsai, 2002; SHELDON és mtsai, 2004b). Más vizsgálatokban (WILLIAMS és mtsai, 2005) az *A. pyogenes*, az *E. coli*, a nem hemolizáló *Streptococcus*-ok és a *Mannheimia haemolytica* intenzív elszaporodása nyomán vált putrid jellegűvé (bűzössé) a méhtartalom. Patogén baktériumok leginkább akkor hatolhatnak be nagyszámban a méhfalba, ha csökken a neutrofil granulociták migrációja és funkcionális aktivitása (fagocitózis, sejtölő kapacitás, oxidatív károsodás, stb.) (PAISLEY és mtsai, 1986; CAI és mtsai, 1994; MATEUS és mtsai, 2002; SHELDON, 2004). Az *A. pyogenes* és a GN anaerobok nemcsak az endometriumba hatolnak be, hanem rendszerint a szubmukozába és alkalmanként a méhfal mélyebb rétegeibe is (PAISLEY és mtsai, 1986; BONDURANT, 1999).

A méhüregben felhalmozódó lochia *E. coli* és/vagy más koliformok szaporodásának kiváló közege, ami azután e mikrobák lipopoliszacharid sejtfal alkotójának (endotoxin) intenzív felszabadulását is eredményezi (PETER és mtsai, 1987 és 1990; DOHMEN és mtsai, 2000; MATEUS és mtsai, 2003). A nehézellésen átesett és/vagy MBV-os tehenek lochiájában röviddel az ellés után mérhető nagy mennyiségű endotoxin elősegíti a későbbi *A. pyogenes* és a GN anaerobok okozta méhfertőzések kialakulását (DOHMEN és mtsai, 2000). A méhtartalom magas endotoxin szintje a legtöbbször nem jelenik meg a perifériás vérben (DOHMEN és mtsai, 2000), vagy ott csak a legsúlyosabb esetekben mutatható ki (MATEUS és mtsai, 2003). A lochiában lévő endotoxin pozitív kemotaktikus jel a leukociták számára; aktiválja azokat és fokozza migrációjukat a vérből a méhbe. Az endotoxin az aktivált immunsejtekben (főként makrofágokban) hisztamin és *citokinek* (tumor nekrosis faktor α , TNF α , interleukinok, IL-1, IL-6), felszabadulását idézi elő és aktiválja a foszfolipáz A₂, ciklooxygenáz-2 és 5-lipoxigenáz enzim rendszereket, amelyek különféle *eikozanoidokat* termelnek (PGF_{2 α} , PGE₂, prosztaciklinek és tromboxánok) (MADEJ és mtsai, 1984; PETER és mtsai, 1987; KINDAHL és mtsai, 1992 és 1996; BONDURANT, 1999; MATEUS és mtsai, 2003; SHELDON, 2004; SHELDON és mtsai, 2004b). Az eikozanoidok egyike a PGF_{2 α} , amely ismert luteolitikus és immunstimuláns hatásán túlmenően, növeli a miometrium kontraktilitását (HIRSBRUNNER és mtsai, 2003; LEWIS, 2004). Az ellést követő első 2-3 hétben a PGF_{2 α} -nak és stabil inaktív metabolitjának (13,14-dihidro-15-keto-prostaglandin F_{2 α} , PGFM) plazma szintje jelentősen megnövekedik. Ez a magas PGFM koncentráció egybeesik a méh involúció gyors regresszióval jellemezhető fázisával. Szignifikánsan magasabb értékeket találtak puerperális metritises, mint abban nem szenvedő tehenekben (MADEJ és mtsai, 1984; DEL VECCHIO és mtsai, 1992 és 1994). Az endometriális PGF_{2 α} termelés mennyisége és időtartama méhgyulladásos tehenekben egyenes arányban állt az involúció teljessé válásának idejével (DEL VECCHIO és mtsai, 1994; KINDAHL és mtsai, 1992 és 1996). A metritis súlyossága befolyásolja a PGF_{2 α} termelést és plazmaszintet, de nem hat a PGFM méhtartalomban mért mennyiségére (MATEUS és mtsai, 2003). A plazma PGFM koncentrációja kórjelzőként használható a metritis lefolyásának nyomon követésére (DEL VECCHIO és mtsai, 1992 és 1994; NAKAO és mtsai, 1996; SEALS és mtsai, 2002; MATEUS és mtsai, 2003). A PGE₂ szintén lényeges gyulladásos mediátor, amely immunszuppresszív és luteotrop hatású. Magas koncentrációban súlyosbíthatja a puerperális metritis lefolyását (SLAMA

és mtsai, 1991 és 1994), annak ellenére is, hogy önállóan vagy $\text{PGF}_{2\alpha}$ -val együtt fokozza a miometrium összehúzódó képességét (HIRSBRUNNER és mtsai, 2003). MATEUS és mtsai (2003) magasabb PGE_2 szinteket találtak súlyos méhgyulladásos tehenek méhfolyadékában, mint enyhe lefolyású esetekben. HERATH és mtsai (2006) vizsgálata szerint a PGE_2 -t endotoxin-stimulusra adott válaszként az endometrium stroma sejtjei termelik. Ez magyarázhatja súlyos metritis esetén a megemelkedett PGE_2 szintet.

Az aktivált makrofágok által termelt citokinek ($\text{TNF}\alpha$, IL-1) a központi idegrendszerbe, illetve számos egyéb szervbe is eljutnak, és szembetűnő változásokat indítanak el számos neurotranszmitter, illetve hormon – pl. a kortizol és a katekolaminok, a prolaktin, az STH, az IGF-I, a hasnyálmirigy glükózszintet szabályozó hormonjai (inzulin, glukagon), a leptin, a pajzsmirigy hormonok és a gonadotropok (LH) – szekréciójában és/vagy szérumszintjében (HUSZENICZA és mtsai, 2004; KULCSÁR és mtsai, 2005a). Ezzel egyidejűleg megemelkedik egyes akut fázis proteinek, pl. az α_1 -acid glikoprotein (α_1 -AG) és a haptoglobin (HP) termelése (HIRVONEN és mtsai, 1999; SHELDON és mtsai, 2004b; WILLIAMS és mtsai, 2005). A citokinek és/vagy a citokinek közvetítette idegrendszeri és endokrin változások kulcsszerepet játszanak az általános tünetek (láz, bágyadság, étvágytalanság) előidézésében. Emellett számos katabolikus változást okoznak az energia- (zsír, szénhidrát), fehérje- és ásványianyag-forgalomban, amelyek eredményeként gyors és jelentős testtömeg-csökkenést tapasztalhatunk. A legsúlyosabb, szinte mindig elhullással végződő esetekben – miközben a perifériás vérben rendszerint csökken a fehérvérsejtek száma (leukopénia), és súlyos, a folyadék-elektrolit háztartás egyensúlyát veszélyeztető hasmenés is kialakul – az endotoxin sok szindrómára jellemző változások lépnek föl a keringési és légzőrendszer működésében: a vérnyomás csökken, a pulzusszám-emelkedik, a légzés nehezítetté válik, majd a testszerte meginduló trombusképződés (disszeminált intravazális koaguláció), és a vérkeringés teljes összeomlása nyomán az állat elpusztul (CULLOR, 1992; BONDURANT, 1999; HUSZENICZA és mtsai, 2004; SHELDON, 2004; SHELDON és mtsai, 2004b; KULCSÁR és mtsai, 2005a). A részleteket illetően azonban még jelenleg is korlátozottak az ismereteink.

Egyik újabb, a puerperális metritis kórfejlődésével foglalkozó munkában (KULCSÁR és mtsai, 2005b) egyes metabolitok, metabolikus hormonok, citokinek és akut fázis proteinek vérplazmában mért koncentrációinak a változását vetették össze a klinikai tünetek megjelenésével és súlyosságával. Vizsgálataikat kétszer vagy többször ellett olyan tehenekben végezték, amelyek megbetegedését a kórelőzményi adatok (MBV: n=10; nehézellés: n=31) alapján valószínűsíteni lehetett. Az ellést követő 3. naptól 2-3 naponként vaginoszkópiás és rektális vizsgálatot végeztek. Egyidejűleg – az ellés utáni 15. napig naponként, ezt követően a 45. napig 2-3 naponként (hetenként 3 alkalommal) vérmintákat gyűjtöttek, amelyekből meghatározták a NEFA, BHB, IGF-1, inzulin, leptin, TNF α és bizonyos akut fázis proteinek (HP, α_1 -AG) koncentrációját. A kísérletbe vonáskor, 3 és 10 nappal azt követően, továbbá a 28-35. napon a méhből aszeptikus módon tamponmintát vettek bakteriológiai vizsgálatokra. A puerperális metritis *toxikus* (tPM), lázzal (rektális hőmérséklet $\geq 40,5^\circ\text{C}$), valamint a takarmányfelvétel és a tejtermelés csökkenésével járó formáját 7, enyhe lefolyású változatát (ePM; amikor csak a méhtartalom vált putrid jellegűvé, de általános tünetek nem alakultak ki) 15 tehenben figyelték meg, 19 állat pedig egészséges maradt. A hét tPM állatból ötben már 3-4 nappal az ellés után putriddá vált a méhtartalom, a 6. napon pedig már mindegyikük mutatta a kórkép kórjelző tüneteit. Ezzel szemben az ePM tehenek nagy részében csak néhány nappal később – jellemzően inkább csak a 7-9. napon – vált felismerhetővé a megbetegedés. Az ellés utáni 3. napon a későbbiekben megbetegedett tehenek 86%-át, az egészségeseknek viszont csupán 26%-át jellemezte hiperketonémia (BHB: $\geq 1,20$ mmol/l; $P < 0,001$). A tPM, vagy ePM esetének bizonyult, illetve egészséges tehenek egyéb vizsgált paraméterei kezdetben nem különböztek lényegesen. A méhtartalom putriddá válását követően a megbetegedett tehenekben jelentős mértékben és tartósan csökkent a napi tejtermelés, valamint a plazma BHB, IGF-I, inzulin és leptin szintje, átmenetileg emelkedett, széles sávban ingadozott a NEFA koncentráció, és mérsékelt fokban, de tartósan emelkedett a α_1 -AG tartalom. Hullámzó emelkedést mértek a plazma TNF α és HP szintjében: kizárólag azokban a tPM tehenekben észleltek jelentősebb változásokat (erősen fluktuáló jellegű szintemelkedés), amelyekben súlyosabb mértékű volt a testtömegvesztés, illetve perimetritis is kialakult. E tendenciák függtek a méhgyulladás súlyosságától, de nem mutattak összefüggést a méhből kitenyésztett baktériumokkal. Intenzív endotoxin- és/vagy citokin-felszabadulással járó kórképekben a fenti hormonok és energiaháztartás

állapotáról tájékoztató metabolitok plazmaszintjének hasonló változásairól számos más szerző is beszámolt. E megfigyeléseket kísérleti endotoxin vagy TNF α kezelésben részesült (ELSASSER és mtsai, 1995 és 1996; KUSHIBIKI és mtsai, 2000; SOLIMAN és mtsai, 2002; WALDRON és mtsai, 2003), vagy GN kórokozók által kiváltott mastitisben megbetegedett tehenekben (NIKOLIC és mtsai, 2003; HUSZENICZA és mtsai, 2004; KULCSÁR és mtsai, 2005a) végezték.

A puerperális metritis jelentkezése időben egybeesik az első tüszőnövekedési hullámmal. Az így kialakult tüszőkből kiválasztódik az első domináns follikulus (DF), amely az ellés utáni energetikai egyensúly hiány mélypontján gyorsan túljutó állatokban tovább fejlődve jelentős mennyiségű 17 β -ösztradiolt (E₂) termel, a borját nem szoptató állatban ovulálhat is. A petefészek működés gyors ciklikussá válásának endokrinológiai előfeltételei a megfelelő LH alapszekrécio, valamint egy küszöbszintnél magasabb plazma insulin és IGF-I érték (BUTLER, 2003; DISKIN és mtsai, 2003). A post partum 14. és 28. napja között SHELDON és mtsai (2000) sokkal gyakrabban észleltek 8 mm-nél nagyobb tüszőket az előzőleg vemhes méhszarvval ellenoldali (kontralateralis), mint az azonos oldali (ipsilateralis) petefészekben. Ez a különbség az ellés óta eltelt idő előrehaladtával csökkent. Az első és második ciklusban a DF kiválogatódása a vemhes méhszarvval azonos oldali petefészekben fordítottan aránylott a méhüri bakteriális fertőzöttség mértékével (SHELDON és mtsai, 2002). Patkányban a kísérleti endotoxin kezelés károsítja az adenohipofizeális LH-felszabadítást (RETTORI és mtsai, 1994). Ciklikus petefészek-működésű üszőkben a PGF_{2 α} -val indukált luteolízis után 42 órával alkalmazott kísérleti endotoxin kezelés 6 órán keresztül csökkentette a pulzáló jellegű LH alapszekrécio időegység alatti hullámszámát (frekvencia), valamint növelte azok amplitúdóját, továbbá az átlagos LH koncentrációt. Egyidejűleg a plazma E₂ szintje csökkent, a preovulációs LH csúcs pedig késett, vagy teljesen elmaradt, miközben a DF degenerálódott (SUZUKI és mtsai, 2001). A kísérletes endotoxin terhelés anyajuhokban is hasonló hormonális és ovariális változásokat idézett elő (BATTAGLIA és mtsai, 2000; DANIEL és mtsai, 2002). Puerperális metritis során a méhből jelentős mennyiségű endotoxin és citokin szabadul föl, ami gátolja a preovulációs LH csúcs kialakulását (LOPEZ-DIAZ és BOSU, 1992; PETER és mtsai, 1989), emellett pedig csökken a plazma IGF-I szintje is (KULCSÁR és mtsai, 2005b). Bár a neuroendokrin szabályozás minden részletét még nem ismerjük, de bizonyítottnak tekinthető, hogy puerperális metritisben a méh eredetű endotoxin és/vagy citokin-terhelés megtörheti az

első tüszőnövekedési hullám DF-ának a fejlődését, aminek következményeként a DF atretizálódik vagy cisztásan degenerálódik, a petefészek-működés ciklikussá válása pedig késlekedik (PETER és mtsai, 1987; GILBERT és mtsai, 1990; HUSZENICZA és mtsai, 1987 és 1999; PETER, 2004; SHELDON, 2004). A puerperális metritis ezen ovarialis következményei különösen súlyos esetekben nyilvánvalóak (KULCSÁR és mtsai, 2005b). A laktáció első heteiben hasonló ovarialis változásokat idézhetnek elő a tüdőgyulladások intenzív endotoxin és citokin felszabadulással járó esetei is (HUSZENICZA és mtsai, 2004 és 2005).

3.3.1.3. Klinikai tünetek. Diagnózis

A puerperális metritis kórhatározása a nyakcsatornán keresztül ürülő váladék minőségén alapul: a szövődménymentes esetekben szagtalan, a tojásfehérjénél kissé viszkózusabb lochia **putrid** jellegűvé – **bűzössé, barnavörös** színűvé – lesz, a **vízszerű**, hígán folyó alapállományban több-kevesebb elhalt **szövettermeléssel**. Ha annak mennyisége nagyobb, a pérarésen keresztül ürülő váladék vizsgálata (megtekintés, szag) kellő alap a kórhatározáshoz. Kisebb mennyiségű nyálka esetén azonban indokolt a külső méhszáj-tájék vaginoszkópiás vizsgálata. Rektális tapintással a **méhfal** rendszerint **elvékonyodott, petyhüdt** (atóniás), a méhtartalom kipréselésére alkalmatlan: a méh folyadékkal telt ballszerű képletnek tűnik. Más esetekben a méh fala **ödémásan megvastagodik**: a pangó méhtartalom mennyisége ilyenkor általában kevesebb. A heveny gyulladásos folyamat következményei legtöbbször a méhfal minden rétegére kiterjednek, általános az endo- és a miometrium degenerációja. Súlyos esetekben a helyi elváltozások általános tünetekkel – láz ($>39,5^{\circ}\text{C}$), étvágytalanság, tompultság, a tejtermelés csökkenése, az állapot kritikussá válásakor hasmenés és következményes dehidráció – is párosulnak (PAISLEY és mtsai, 1986; HUSSAIN, 1989; HUSSAIN és mtsai, 1991a; LEWIS, 1997; SHELDON és DOBSON, 2004; SHELDON és mtsai, 2006). Ezért a súlyos formák esetében a *toxikus puerperális metritis* elnevezés használata ajánlott (DRILLICH és mtsai, 2001; SHELDON és DOBSON, 2004; SHELDON és mtsai, 2006). Általános tünetek azonban csak az érintett tehenek kisebb részében figyelhetők meg.

A puerperális metritis **diagnózisa a klinikai tünetek alapján** meglehetősen egyszerű. Az elléstől eltelt idő, bűzös, híg, vízszerű, vöröses-barna méhváladék jelenléte, általános tünetekkel vagy azok nélkül elegendő a diagnózis felállításához (SHELDON és DOBSON, 2004; SHELDON és mtsai, 2006). A nyakcsatornán át ürülő nyálka putrid jellege kellő bizonyítéka az uterinális patogének jelenlétének, a költséges, laboratórium- és időigényes bakteriológiai vizsgálatoktól csak kevés, a gyakorlat számára közvetlenül hasznosítható további információ remélhető (WILLIAMS és mtsai, 2005). A puerperális metritis toxikus formájának jellemző velejárójaként a láz összefügg a fontosabb uterinális patogének méhbeli előfordulásával. A lázas állatokban emellett rendszerint magasabb egyes akut fázis proteinek (HP, α_1 -AG) plazma koncentrációja is. Mindezek ellenére a láz önmagában kevés a diagnózis felállításához (SHELDON és mtsai, 2004b). A többnyire ellési segítségnyújtásokat és/vagy MBV-t követően fellépő toxikus forma esetében a nyakcsatornán keresztül ürülő váladék rendszerint már nem sokkal az ellés után ($\leq 3-4$ napon) bűzössé válik, míg enyhébb esetekben ez többnyire csak később (a 6-10. napon) következik be (KULCSÁR és mtsai, 2005b). Az első kórjelző tünetek megjelenésében tapasztalható néhány napos különbség esetenként diagnosztikai tévedések forrása lehet. Ugyanis nagy létszámú állományokban munkaszervezési okokból az involúció korai szakaszának a lefolyását gyakran az ellés utáni 4-5. napon ellenőrzik, amikor a tehén elhagyja az ellető istállót. Az enyhébb, általános tünetekkel nem kísért esetek azonban ekkor rendszerint még nem diagnosztizálhatóak. Helyesebb gyakorlat lenne a fokozottan veszélyeztetett egyedek kórelőzményi adatokon (szülőúton belüli ellési segítségnyújtás, MBV) alapuló követéses vizsgálata, illetve a nem érintett állatok szűrővizsgálat-szerű involúció-ellenőrzésének a 7-10. napra halasztása.

3.3.2. Klinikai endometritis és pyometra

3.3.2.1. Meghatározások

Tehénben az involúció középső (kb. 14-28. nap) és befejező (≥ 28 . nap) szakaszának a szövődményei a klinikai endometritis és a pyometra. A **klinikai endometritis** jellemző tünete a nyitott nyakcsatornán keresztül több-kevesebb mennyiségben ürülő gyulladós (hurutos-gennyes vagy gennyes) izzadmány. Ha az

elváltozás ellenére az állat ovulál, a kialakuló első sárgatest (CL) progeszteron termelése következtében a nyakcsatorna rendszerint zárul, a nyálkás-gennyes (mukopurulens) vagy gennyes (purulens) izzadmány pedig felhalmozódik a méh üregében (**pyometra**). A két kórkép közötti határ azonban nem éles, azok egymásba is átalakulhatnak (BONDURANT és mtsai, 1999; SHELDON és DOBSON, 2004; SHELDON és mtsai, 2006). Előfordulásuk gyakorisága 8-62 % (CURTIS és mtsai, 1985; MARKUSFELD, 1987; GILBERT és mtsai, 2005). A hivatkozott közlemények azonban különbözőképpen definiálják e megbetegedéseket, így a közölt adatok nehezen hasonlíthatók össze.

3.3.2.2. A klinikai endometritis és a pyometra kórtana

Klinikai endometritis esetében a **gyulladásos elváltozások a méh üregére és az endometriumra** korlátozódnak, a folyamat nem terjed a spongiosus rétegnél mélyebbre. Legfontosabb jellemzője a neutrofil **granulociták** és más **gyulladásos sejtek** (limfociták, plazmasejtek) méh nyálkahártyájába és üregébe irányuló erőteljes és tartós **migrációja**, ami az epitélium degeneratív elváltozásaival, illetve az endometrium egészének gyulladásos bővülésével és ödémájával egészül ki (LEWIS, 1997; BONDURANT, 1999; SHELDON, 2004; SHELDON és DOBSON, 2004). A puerperális időszakban majdnem minden tehén méhe szennyeződik baktériumokkal, és akár 90%-ukban is kifejlődik az endometritis enyhe lefolyású, nem patológiás formája. A tehenek többségében a helyi antimikrobiális védekező mechanizmusok el tudják távolítani a kórokozókat, emiatt a puerperális metritisnek ez az enyhe lefolyású, nem patológiás formája néhány napon belül spontán gyógyul (SHELDON, 2004). Az **endometritis** klinikai jelentőségű formája akkor alakul ki, amikor – rendszerint egy korábbi puerperális metritis nyomán, de esetenként attól függetlenül is – a méh *A. pyogenes* és GN anaerob (*F. necrophorum*, *Prevotella* és *Bacteroides ssp.*) fertőzőtsége tartósan fennmarad, vagy esetleg a méh a környezetből újrafertőződik ezekkel a kórokozókkal. Az előbb említett baktériumokkal szemben az *E. coli* kórokozó szerepe az ellés utáni idő előrehaladásával jelentősen csökken, klinikai endometritisben a koliformok jelentősége csak másodlagos (PAISLEY és mtsai, 1986; HUSSAIN, 1989; HUSSAIN és mtsai, 1991a és 1991b). A méh üregében több-kevesebb, degenerálódott és ellökődött hámsejten kívül nagy mennyiségű elpusztult neutrofil granulocitából, fagocitált baktériumokból és szövettörmeléből álló, nyálkás-gennyes (mukopurulens,

kb. 50% genny és 50% nyálka) vagy gennyes (purulens, a becsült gennytartalom >50%) izzadmány halmozódik föl, ami a nyitott nyakcsatornán keresztül folyamatosan a hüvelybe jut (SHELDON és DOBSON, 2004; SHELDON és mtsai, 2006). Emellett az elváltozás ráterjedhet a petevezetőre is. A kórkép idültté váló eseteiben fokozódik a vissza nem fordítható reparatív folyamatok jelentősége: kötőszövetes elemek szövik át az endometriumot, kisebb-nagyobb területekre lokalizált formában a mirigyállomány atrofijával járó periglandularis fibrózis, illetve a mirigyek és/vagy a nyirokerek tágulatából származó cisztás degeneráció alakulhat ki, miközben az izzadmány hurutos-gennyes, vagy gennyes jellege mérséklődhet, vagy esetenként akár meg is szűnhet (LEWIS, 1997).

Az első ovulációt követően, a CL progeszteron termelésének a megindulása nyomán a nyakcsatorna zárulhat, amikor is az elfolyásának akadályozottsága következtében a (muko)purulens izzadmány felhalmozódik a méhben, és a klinikai endometritis **pyometrává** súlyosbodik (LEWIS, 1997; BONDURANT, 1999; SHELDON 2004; SHELDON és DOBSON, 2004). Kísérő jelenséggént a CL működése esetenként néhány héten keresztül állandósulhat is (corpus luteum perzisztens, CLP) (OLSON és mtsai, 1984; MANNS és mtsai, 1985; HUSZENICZA és mtsai, 1999). A mai napig is tisztázatlan azonban, hogy a CLP tulajdonképpen oka-e, vagy következménye a pyometrának. Úgyszintén ismeretlen a két elváltozást összekötő kórtani mechanizmus számos részlete is.

A kórfejlődés lényegi eleme, hogy az elváltozott méhben termelődő TNF α , leukotriének és eikozanoidok (PGF $_{2\alpha}$ és PGE $_2$), pozitív kemotaxis révén, előidézik és fenntartják a gyulladásos sejtelemeknek a fertőzött endometriumba, illetve méhbe áramlását (MANNS és mtsai, 1985; HUSSAIN, 1989; HUSSAIN és mtsai, 1991a; KINDAHL és mtsai, 1992 és 1996; BONDURANT, 1999; SEALS és mtsai, 2002). E gyulladásos mediátor-anyagok helyi felszabadulása és azok felszívódása azonban korlátozott marad. Emiatt a klinikai endometritis/pyometra az esetek döntő többségében nem jár általános tünetek kialakulásával: a méh állapotának direkt következményeként szisztémás megbetegedés csak kivételesen fordul elő (BONDURANT, 1999), és rendszerint nem fokozódik az akut fázis proteinek termelődése sem, noha esetenként a plazma α_1 -AG tartalma kissé emelkedett lehet (HIRVONEN és mtsai, 1999; KULCSÁR és mtsai, 2005b; WILLIAMS és mtsai, 2005).

Az ellés utáni első ovulációig, továbbá a következő ciklusok tüszőfázisában a méh viszonylag kevésbé érzékeny a behatoló kórokozókra vagy a kísérletes baktériumos fertőzésre. Az első ovulációt követően, a CL progeszteron termelésének a megindulása nyomán az endometrium infekció-rezisztenciája lényegesen csökken: az addig látens méhüri fertőzöttség gyorsan klinikai endometritis vagy pyometra kialakulásához vezethet (PAISLEY és mtsai, 1986; HUSSAIN, 1989; HUSSAIN és mtsai, 1991a). Modell kísérletben (LEWIS, 2003 és 2004) a néhány napos progeszteron előkezelés növelte az állatok kísérletes *A. pyogenes* és *E. coli* fertőzés iránti fogékonyságát. Az ovariectomia növelte, a progeszteron kezelés pedig csökkentette a konkanavalin-A-val történő stimulációra adott limfocita proliferációval mérhető sejtes immunválaszt.

Az ovuláció utáni ≥ 5 . napon végzett kísérletes méhüri *E. coli* fertőzés szarvasmarhában korai luteolízist idéz elő (GILBERT és mtsai, 1990), aminek kiváltásában kulcsszerepet tölt be az endometriális $\text{PGF}_{2\alpha}$ -termelés átmeneti megnövekedése. A $\text{PGF}_{2\alpha}$ -produkció fokozódása lehet helyi endotoxin hatás közvetlen következménye (KINDAHL és mtsai, 1996), de citokin ($\text{TNF}\alpha$)-mediált folyamatok eredménye is (OKUDA és mtsai, 2002). A klinikai endometritishoz társuló korai luteolízis jelenségét modell- (PETER és BOSU, 1987; PETER és mtsai, 1987; KINDAHL és mtsai, 1996) és üzemi kísérletekben (HUSZENICZA és mtsai, 1987 és 1999) egyaránt megfigyelték. Súlyos fokú endometriális destrukció, és/vagy a $\text{PGF}_{2\alpha}/\text{PGE}_2$ -arányának az utóbbi javára történő eltolódása esetén ezzel szemben elmarad a ciklusbeli luteolízis, CLP alakul ki (MANNS és mtsai, 1985). A helyi gyulladásos folyamatok eredményeként tehát a CL élettartama az élettani állapothoz képest megrövidülhet (enyhe lefolyású endometritisben), de alkalmanként akár meg is hosszabbodhat (súlyos endometritis/pyometra esetén) (HUSZENICZA és mtsai, 1999).

3.3.2.3. A klinikai endometritis és a pyometra tünetei és diagnózisa

A **klinikai endometritis** diagnózisa egyszerűnek tűnik, de a méh méretét és a tartalom minőségét tekintve jelentős egyedi eltérések mutatkozhatnak, illetve ezek kórjelző értéke erősen függ az ellés óta eltelt időtől is. A klinikai diagnózis ezért meglehetősen szubjektív. Az értékeléskor mindig figyelembe kell venni az involúció

aktuális szakaszát (az ellés után 3-4 héttel még megnagyobbodott a méh, az involúció anatómiai értelemben véve sem teljes). Az első CL kialakulásáig a cervix nyitott. Így endometritisben esély van legalább csekély mennyiségű (muko)purulens cervikális váladék ürülésére, bár ez álló állatban nem mindig észlelhető. Általános tünetek nincsenek, a legtöbb esetben a tejtermelés is normális (BONDURANT, 1999; SHELDON 2004; SHELDON és DOBSON, 2004; SHELDON és mtsai, 2006).

Az eddigiekben is számos kísérlet történt az endometritis kórjelző klinikai tüneteinek az objektivizálására. SHELDON és mtsai (2006) úgy találták, hogy a rektális vizsgálat önmagában nem eléggé megbízható a diagnózishoz: csekély összefüggést találtak a rektális lelet és az elsődleges méhpatogének jelenléte, valamint a későbbi reprodukciós teljesítmény között. Steril fém vagy egyszer használatos fóliás karton **vaginoszkóp** használata, ezáltal a **cervikális nyák** megtekintése és **értékelése** feltétlenül szükséges a pontos diagnózishoz. A klinikai endometritis diagnosztikai paramétereinek értékelése céljából LEBLANC és mtsai (2002a) az ellés utáni 22. és 33. nap között 1865 tehenet vizsgáltak. Leírták és pontoszták a cervikális nyák jellemzőit, és egy regressziós modell segítségével értékelték ezek hatását a szaporodásbiológiai mutatókra. Végül azokat a jellemzőket tekintették a klinikai endometritis lényeges tüneteinek, amelyek statisztikailag szignifikánsan befolyásolták a termékenység valószínűségét. Megállapították, hogy az ellés utáni 21. napon végzett klinikai vizsgálat alapján akkor beszélhetünk endometritisről, ha a nyakcsatornán keresztül ürülő izzadmány gennyes (vagy – ritkán – esetleg még bűzös), és/vagy a **cervix külső átmérője nagyobb 7,5 cm-nél**. A 26. nap után már a mukopurulens kifolyás önmagában is rendellenesnek és az endometritis bizonyítékának tekinthető. A vaginoszkópia helyettesítésére MCDOUGALL és mtsai (2007) új eszközt fejlesztettek ki ("Metrichcek"; Simcrotech, Hamilton, Új-Zéland).

Más szerzők az ellés utáni 21. és 28. napon tamponmintát gyűjtöttek tejelő tehenek méhéből, hogy osztályozzák az izolált baktériumok várható kórokozó képességét. A nyakcsatornán át ürülő izzadmány hurutos-gennyes, vagy gennyes jellege elsődleges méhpatogének (*A. pyogenes*, *F. necrophorum*, *Prevotella ssp.* és *Bacteroides ssp.*) okozta fertőzöttségre utalt, nem függött ugyanakkor a szennyezőként esetenként jelen levő egyéb baktériumoktól (DOHMEN és mtsai, 1995; WILLIAMS és mtsai, 2005).

A **pyometra rektális tapintással** és/vagy transzrektális **ultrahang (UH)** vizsgálattal, a megnagyobbodott méh, a nagy mennyiségű felhalmozódott méhtartalom, a zárt cervix és a CL jelenléte alapján viszonylag egyszerűen diagnosztizálható (BONDURANT, 1999; SHELDON 2004; SHELDON és DOBSON, 2004; SHELDON és mtsai, 2006).

3.3.3. Szubklinikai endometritis

A **szubklinikai endometritis** az involúció szövettani értelemben vett befejeződése idején, vagy azt követően fellépő, az endometrium kiterjedt neutrofil granulocitás beszűrődésével jellemezhető megbetegedés. A méhben nem, vagy csak minimális mennyiségben található izzadmány, így nincs cervikális kifolyás, vagy egyéb, látható vagy rektálisan tapintható klinikai tünet sem. Egyedüli következménye a vemhesülés valószínűségének a csökkenése (GILBERT és mtsai, 2005; KASIMANICKAM és mtsai, 2004; SHELDON és mtsai, 2006).

Kórjelzése a **neutrofil granulocitás beszűrődés** mértékének a **citológiai** módszerekkel történő **becslésével** lehetséges. Az értékeléshez figyelembe kell venni a mintavételi technikát, továbbá az ellés óta eltelt időt is. KASIMANICKAM és mtsai (2004) klinikailag szövődménymentes involúciójú tehenek méhét vizsgálták az ellés utáni 22-33. napon, majd két héttel később (azaz a 34-47. ellés utáni napon), rektális tapintás, endometrium-citológia (EC) és ultrahang-echográfia (UH) módszerével. Az EC mintákat egy e célra kifejlesztett, kefeszerű eszköz segítségével gyűjtötték (ún. cytobrush technika). A mintát tárgylemezre kenték, fixálták és módosított Wright-Giemsa eljárással festették. A túlélési analízis (survival analysis) módszerét használva azokat a faktorokat tekintették a szubklinikai endometritis bizonyítékának, amelyek e módszerrel jelentős hatást gyakoroltak az újravemhesülésre. Megfigyeléseik szerint csökkentette a vemhesülés valószínűségét, ha a két időpont valamelyikében az UH a méh üregében folyadék jelenlétére utalt, vagy a neutrofil granulociták aránya a 22-33. napon >18 %, a 34-47. napon >10 %-nak bizonyult. GILBERT és mtsai (2005) más technikát használtak: 40-60 nappal az ellés után EC vizsgálatra kis mennyiségű méhöblítő folyadék mintákat gyűjtöttek. Mivel ebben az esetben a minta 2-5 ml

folyadék, festés előtt reszuszpendálták és cytospin centrifugával tárgylemezre szélesztették. Szintén módosított Wright-Giemsa festést végeztek. A szubklinikai endometritis diagnosztikai kritériumaként a neutrofil granulociták arányának az alsó határértékét 5%-ban állapították meg. A rektális tapintásnak a szubklinikai endometritis megállapításában, egyik vizsgálatban sem volt diagnosztikai értéke.

KASIMANICKAM és mtsai (2004) az ellés utáni 22-33., 34-47. napon a tehenek 35 illetve 34%-ában számoltak be EC pozitív esetekről. GILBERT és mtsai (2005) az átlagos előfordulási arányt 53%-nak találták, az egyes állományok között 37% és 74% között változtak az értékek. A szubklinikai endometritis mindkét tanulmányban jelentősen rontotta a szaporodási teljesítményt. KASIMANICKAM és mtsai (2004) a következő ellésig vagy a selejtezésig követték nyomon az állatokat, és kiszámították a termékenyülés kockázati arányát (hazard ratio for pregnancy, HRP): az ellés utáni 22-33., illetve 34-47. napon a szubklinikai endometritises tehenek egészségesekhez viszonyított HRP értéke 0,59 és 0,49 – más szavakkal a relatív vemhesülési arány 41% és 51% – volt. GILBERT és mtsai (2005) Kaplan-Meier túlélési analízist végeztek, ami szintén a szubklinikai endometritises tehenek szignifikánsan alacsonyabb átlagos termékenyülési arányát ($P < 0,0001$) igazolta. Az üres napok középértéke (mediánja) a szubklinikai endometritises tehenek esetében 206 nap volt, szemben az egészséges tehenek 118 napos középértékével. A vemhesülési arány 69% és 90% volt a két csoportban, miközben az első termékenyítésre az állatok 11% illetve 36% vemhesült. A vemhesüléshez szükséges termékenyítések középértéke (mediánja) a szubklinikai endometritises, illetve az egészséges csoportban 3 illetve 2 volt.

3.4. A terápia alapelvei

Az involúció bakteriális eredetű szövődményeinek gyógykezelése helyett célszerűbb azok komplex állategészségügyi ellátásáról beszélni. Ez átfogóbb jelentéssel bíró fogalom: a már megbetegedett állatok gyógykezelésén kívül magában foglalja az egyedi és állomány szintű betegség megelőző tevékenységet is. Mivel a méhfertőzések és a méh védekező mechanizmusai közötti egyensúly felbomlását okozó tényezők összetettek, a megelőző intézkedések szintén sokrétűek: magukba foglalják az elletési higiénia, továbbá a szárazonállás és az ellést követő első 1-2 hónap takarmányozási

módszereit is (PAISLEY és mtsai, 1986; HUSSAIN és DANIEL, 1991b). E szempontok ismertetése messze meghaladja a jelen dolgozat kereteit.

A nagy létszámú tejelő tehenészetekben a metritisek sikeres terápiájának kulcsa az időben felállított diagnózis, aminek a tehenek rendszeres rektális és vaginoszkópiás vizsgálatán kell alapulni. A kis létszámú tejhasznú állományokban, valamint a főleg legelőn tartott húshasznú tehenekben a lényegesen alacsonyabb fertőződési veszély miatt ilyen rendszeres kontroll vizsgálatokra nincs szükség, a kórelőzményi adatok alapján elegendő a fokozottan veszélyeztetett egyedekre (nehézellés, MBV) figyelmet fordítani (PAISLEY és mtsai, 1986; HUSSAIN és DANIEL, 1991b).

Az involúció bakteriális szövődményeinek különböző formáiban a gyógykezelés célja és módszerei némileg eltérőek.

MBV és nehézellés esetén, a lochia pangásának megelőzése érdekében a méh összehúzódásait fokozó szerek (**uterotonikumok**; pl. oxitocin vagy PGF_{2α}) ismételt adagolása indokolt: ezekkel csökkenthetjük a méhfertőzések kialakulásának a kockázatát. Az involúció lefolyását segítheti, ha a rektális vizsgálatok során hüvely- és méhmasszázszt is alkalmazunk (PERJÉS, 1981; KÖCSKI, 2007). Napjainkban szinte általánosan elfogadottnak tekinthető az a vélemény, hogy fokozottan veszélyeztetett állatokban (nehézellés, MBV) a puerperális metritis első kórjelző tüneteinek a megjelenése előtti („preventív”) antibiotikum kezeléstől csak kevés eredmény remélhető (PAISLEY és mtsai, 1986; HUSSAIN és DANIEL, 1991b). Ennek ellenére is e módszer sajnos sok üzemben általános gyakorlatnak számít. Újabban vannak ugyan adatok arra, hogy a jól megválasztott antibiotikumos kezelés ilyenkor is jótékony hatású lehet a szaporodási mutatókra (DRILLICH és mtsai, 2003), megjegyzendő azonban, hogy az uterinális patogének – mindenek előtt az *E. coli* törzsek – még jól megválasztott hatóanyag és kellő dózis alkalmazása esetén is gyorsan rezisztenssé válhatnak. Ennek nyomán a kezdetben talán némi eredménnyel járó „preventív” kezelések is gyorsan hatástalanná lesznek. Emellett a gyakorlatban meglehetősen nehéz megítélni a gyógykezelések valós (szaporodásbiológiai teljesítmény javulásában is megnyilvánuló) hatékonyságát. Tekintettel a módszer itt nem részletezett élelmiszerbiztonsági vonatkozásaira is, e „preventív” kezelések költséghatékonysága, és így létjogosultsága is megkérdőjelezhető, alkalmazásuk legfeljebb csak szülőút jelentősebb sérülései esetében lehet indokolt.

A **puerperális metritis** gyógykezelésére – a méhtartalom kiürülését siettető **uterotonikumokon kívül** – **antimikrobiális** kezelést **is** szükséges választanunk. A választandó hatóanyaggal, illetve készítménnyel szemben azonban számos elvárásunk van. A hatóanyagnak a kórtani jelentőséggel bíró valamennyi kórokozóval (*A. pyogenes*, *E. coli* és a GN anaerobok) szemben, és a méhre ez idő tájt jellemző sajátos viszonyok (anaerob körülmények, nagy tömegű gyulladásos izzadmány és nekrotizált szövettörmelék jelenléte) között is hatékonyak kell lennie. A készítmény intrauterinális alkalmazás esetén nem lehet szövetizgató hatású, a méhtartalmon és az endometriumon kívül a méhfal mélyebb rétegeibe is el kell jutnia, ott a fő méhpatogénekkal szembeni minimális gátló koncentrációt (MIC) meghaladó szöveti koncentrációban kell jelen lennie, a keringésből pedig gyorsan ki kell választódnia (PAISLEY és mtsai, 1986; MELENDEZ és mtsai, 2004). Mint minden antimikrobiális kezelésnek, a méhkezelésnek is „kúraszerűnek” kell lennie: a MIC értéket meghaladó szöveti koncentráció biztosítása 3-5 napon át szükséges. Ennek érdekében a legtöbb készítmény alkalmazását indokolt naponként megismételni. Régóta vita tárgya, hogy az antibiotikumokat helyileg vagy szisztémásan célszerű-e alkalmazni. Intrauterin kezeléskor a hatóanyag magas koncentrációban van jelen a méh üregében és az endometriumon, és a vérkeringésbe csak viszonylag kis mennyiségben szívódik fel, a hatóanyag szöveti megoszlása azonban a méhen belül sajnálatosan egyenetlen (MASERA és mtsai, 1980). A szisztémás kezelés eredményeképp a szöveti megoszlás egyenetlen, a méhben azonban a plazma-koncentráció alatt marad a hatóanyag szintje, és ez nem mindig éri el a legfontosabb patogénekre vonatkozó MIC értéket. A parenterális kezelés további hátránya, hogy az antibiotikum nagyobb összmenyiségének beadása szükséges a helyi alkalmazással megegyező koncentráció eléréséhez. Általános vélemény szerint a szisztémás antimikrobiális kezelés mindaddig nem indokolt, amíg a fertőzés csak a méh üregére korlátozódik. A parenterális antibiotikum kezelés a puerperális metritis súlyosabb, toxikus általános tünetekkel is járó eseteiben válik elengedhetetlenné, amikor a fertőződés a méh üregéből már továbbterjedt (CHENAULT és mtsai, 2004). Ezekben a toxikus, potenciálisan életveszélyes esetekben a szisztémás antimikrobiális kezelés mellett szükséges az általános állapotot javító szerek (nem szteroid gyulladás gátlók, elektrolit- és folyadék terápia) alkalmazása is (PAISLEY és mtsai, 1986; HUSSAIN és DANIEL, 1991b). A puerperális metritis antimikrobiális terápiájának a leghagyományosabb módja a helyileg

alkalmazott tetraciklin – rendszerint oxitetra-ciklin (OTC) – kezelés. Feltételezhető, hogy az OTC terápia hatékonysága napjainkra jelentősen csökkent. Emellett a tetraciklinek helyi irritáló hatását sem szabad figyelmen kívül hagynunk. Más hagyományos antibiotikumok (amoxicillin, aminoglikozidok) várható in vivo hatékonysága eleve megkérdőjelezhető (PAISLEY és mtsai, 1986; HUSSAIN és DANIEL, 1991b; COHEN és mtsai, 1993 és 1995 és 1996; SHELDON és mtsai, 2004a). Jelenleg kiterjedt kutatások folynak egyes új, – valamennyi, a puerperium korai időszakában jelentőséggel bíró méhpatogénnel (*A. pyogenes*, *E. coli* és a GN anaerobok) szemben hatékonynak tűnő – 3. és 4. generációs cefalosporinokkal. A legfontosabb méhpatogének e hatóanyagokkal szemben napjainkban kifejezetten érzékenyek (nagyon alacsony MIC érték)(SHELDON és mtsai, 2004a). Emellett, ezen összetevők ideális farmakokinetikai tulajdonságokkal rendelkeznek, ami tejre és húsról egyaránt rövid élelmezésegészségügyi várakozási időt eredményez. Több közlemény látott napvilágot egy 3. generációs cefalosporin (ceftiofur) szisztémás alkalmazásáról: a készítményt a puerperális metritis első, még kevésbé kórjelző tüneteinek (láz) a fellépésekor kezdték alkalmazni (DRILLICH és mtsai, 2003; CHENAULT és mtsai, 2004; MELENDEZ és mtsai, 2004).

Az **endometritis** klinikai és szubklinikai formáinak kezelése a **patogének méhből való eltávolítása** mellett végső soron a szaporodásbiológiai mutatók javítását célozza. A **pyometra** esetében emellett a **luteolízist is** meg kell indítani. E célra a természetes PGF_{2α} vagy annak szintetikus analógjai használatosak. A PGF_{2α} és analógjai emellett stimulálják a miometrium-kontrakciókat, és serkentik a neutrofil granulociták fagocitózisos aktivitását is. Ezért mindkét kórkép kezelésére kiterjedten és eredményesen használják azokat (ETHERINGTON és mtsai, 1994; NAKAO és mtsai, 1996; FELDMANN és mtsai, 2005). Antimikrobiális kezelésként első generációs cefalosporinok (pl. cefapirin) intrauterinális alkalmazása javasolt (igaz, a hatóanyag-csoport *E. coli*-val szemben hatástalan; az endometritis, pyometra kiváltásában azonban a fő uterinális patogének közül az *A. pyogenes*, és a GN anaerobok szerepe a meghatározó). Több, igen nagy állatlétszámon végrehajtott üzemi kísérletben bizonyítást nyert a cefapirinnel végzett intrauterin kezelésnek a reprodukciós teljesítményt javító való-s klinika hatékonysága (MCDUGALL, 2001; LEBLANC és mtsai, 2002b; KASIMANICKAM és mtsai, 2005). A cefapirin kezelés általában

bakteriológiai gyógyulást eredményez, elősegítve ezzel az endometrium gyors regenerálódását. Az endometritis esetében is hangsúlyoznunk kell azonban a megelőzés fontosságát.

3.5. Szaporodásbiológiai paraméterek, szaporodásbiológiai gondozás

A szarvasmarhatartó üzemek gazdaságos működésének fontos feltétele a megfelelő ütemű reprodukció biztosítása és az örökletes szaporodási potenciál hatékony kihasználása. A szaporodási folyamatok ellenőrzése és a termékenységi viszonyok felügyelete (szaporodásbiológiai gondozás) az állatorvosok és állattenyésztők együttműködését igénylő összetett tevékenység (ZÖLDÁG, 1980; KÖCSKI, 2007). E feladatok elvégzéséhez nélkülözhetetlen, hogy egységes értékmérők alkalmazásával tekintsük át az állományok szaporodásbiológiai helyzetét, és lehetőségünk legyen az egyes gazdaságok eredményeinek összehasonlítására (ZÖLDÁG, 1980).

A szarvasmarhatelepek szaporodásbiológiai helyzetének felmérésére több mutatószám együttes vizsgálata szükséges. Ezek a paraméterek alkalmasak a tehenészet aktuális szaporodásbiológiai állapotának felmérésére illetve a szaporodásbiológiai gondozás hatékonyságának megítélésére (KÖCSKI, 2007).

A leggyakrabban használt paraméterek a következők:

Két ellés közti idő (ellésforgó): a két borjazás között eltelt időt mutatja. Alkalmazását sok kritika is éri. A leggyakoribb jogos kritika, hogy a számításánál sem az elsőborjas teheneket, sem az adott évben nem ellett tehenek adatait nem veszik figyelembe. Az éves tejtermelés mértékével való kapcsolata miatt azonban a gazdasági számítások végzésénél alapvető az ismerete (ZÖLDÁG, 1980; HARASZTI, 1993; BRYDL, 2004; ÓZSVÁRI és KERÉNYI, 2004; ÓZSVÁRI, 2004; FETROW és mtsai, 2007; KÖCSKI, 2007). Magyarországon és a világ számos nagy szarvasmarha tartási hagyománnyal rendelkező országában is jelentősen emelkedett az értéke az utóbbi 20 évben, ami összefüggésben lehet a genetikai előhaladás tejtermelés fokozó hatásával. Itthon átlagosan 438 nap volt a holstein-fríz állományokban 2005-ben (SEBESTYÉN,

2006), az USA-ban 429 ± 2 nap 2000-ben (DE VRIES és RISCO, 2005). A mutató ideális értékét 390 nap alatt határozzák meg (ZÖLDÁG, 1980; SZENCI, 1995; KÖCSKI, 2007), azonban nem szabad megfeledkeznünk a produkció és reprodukció egymásra gyakorolt ellentétes hatásáról sem. A két ellés közti idő elhúzódása a tehénellések számának visszaesésében, a borjúszaporulat csökkenésében jelentkezik, és a tejtermelés mérséklődik (ZÖLDÁG, 1980; ÓZSVÁRI, 2006). JAINUDEEN és HAFEZ (2000) szerint, ha 12 hónapos két ellés közti idő fenntartása a célunk tejelő tehenészetben, akkor a tehenek 90%-nak a pp 60. napjáig mutatni kell az álló ivarzás tüneteit és a pp 85. napjáig (üres napok) termékenyülniük kell.

Az üres napok száma (open days): az elléstől az újravemhesülésig eltelt időt öleli fel. Mivel a vemhesség hossza nagyjából állandónak tekinthető, így az üres napok száma határozza meg a két ellés közti idő hosszát. Vagyis egy tehenészet gazdaságos működtetése során az állatok mielőbbi újravemhesítésére és így az ütemes ellésforgó kialakítására kell törekednünk. Az üres napok száma ideális esetben 110 nap alatt van. Tehát ha a mesterséges termékenyítéseket az ellés utáni 60. nap előtt nem végzünk, akkor szűk három ciklus áll rendelkezésünkre a tehen vemhesítésére (szervizperiódus) (SZENCI, 1995 és 2003; JAINUDEEN és HAFEZ, 2000; BRYDL, 2004; KÖCSKI, 2007). Az elléstől az újravemhesülésig eltelt idő fontos index, mely alkalmas az ivarzás megfigyelés hatékonyságának jellemzésére, valamint jelzi az állományban párosítások fertilitását is (JAINUDEEN és HAFEZ, 2000).

A tehénellések aránya egy év alatt: a tehénellések száma az induló tehenlétszám százalékában kifejezve. Az előző év vemhesülési eredményeit minősíti. Ideális értéke 80%, ha csökken az aránya a tejtermelés, illetve a borjú szaporulat fenntartása csak több üsző leelletésével biztosítható (KÖCSKI, 2007).

Az első termékenyítések száma és aránya egy év alatt szoros kapcsolatban van az előző mutatóval. Csökkenése esetén ugyanis csökken a tehénellések aránya vagy másképpen az állomány termékenyítettségének mértéke (KÖCSKI, 2007).

Az első termékenyítések átlagos ideje a tehenek szaporodási ütemének meghatározója, mivel azt mutatja, hogy az ellés után hány nappal termékenyítették először az állatot. Ideális értéke 60-70 nap között van (SZENCI, 1995 és 2003; BRYDL, 2004; KÖCSKI, 2007).

Az első termékenyítések fogamzási aránya (**fertilitás**) az első termékenyítésre vemhesülő egyedek száma az összes első termékenyítés százalékában. Valamennyi nőivarú állatnál jól jelzi a termékenyülőképességet. Ideális értéke 50% körüli (ZÖLDÁG, 1980; JAINUDEEN és HAFEZ, 2000; SZENCI, 2003; BRYDL, 2004; KÖCSKI, 2007).

ZÖLDÁG (1980) szerint az alábbi tényezők ronthatják a mutató értékét:

- túl korai pp stádiumban végzett termékenyítés
- hibás inszeminálási technika
- helytelen időben végzett inszeminálás
- nem megfelelő minőségű sperma használata
- uterinális eredetű zavarok (pl. involúciós szövődmények előfordulása)
- tartási és takarmányozási hiányosságok.

Termékenyítési index az egy vemhesüléshez szükséges termékenyítések száma. Ez a paraméter jelzi a különböző szaporodásbiológiai és technológiai hibákat is. Ideális esetben 1,5-2,5 közötti az értéke (ZÖLDÁG, 1980; JAINUDEEN és HAFEZ, 2000; SZENCI, 2003; BRYDL, 2004; KÖCSKI, 2007).

A **vemhesülési index** azt fejezi ki, hogy csak a vemhes tehenek fogamzásához hány termékenyítésre volt szükség. A késői vemhesülés okainak kiderítésére használható (KÖCSKI, 2007).

Vizsgálhatjuk az első és második **termékenyítés között eltelt időt**, ami a petefészek rendellenességekre és a korai magzatelhalásra hívhatja fel a szakemberek figyelmét (KÖCSKI, 2007).

A **vemhesülési arány a teheneknél** azt jelenti, hogy adott idő (pl. egy év) alatt az induló tehénlétszám hány százaléka vemhesült (ZÖLDÁG, 1980; JAINUDEEN és HAFEZ, 2000; KÖCSKI, 2007).

Az **első borjazási életkor** azt mutatja, hogy mennyi idő telt el az üszők tenyésztésbevétele és vemhesülése között. A hasznos élettartamot jelentősen meghatározza. Ideális, ha üszőink 24 hónapos életkorban ellenek először (ZÖLDÁG, 1980; JAINUDEEN és HAFEZ, 2000; KÖCSKI, 2007).

Az állomány szaporodásbiológiai teljesítményét bizonyos vonatkozásban a **selejtezési arány** is jellemzi. Hiszen a meddőség miatt bekövetkezett selejtezések jelezhetik a nem megfelelő szaporodásbiológiai munkát (ZÖLDÁG, 1980).

A **szaporodásbiológiai gondozás** komplex tevékenység, amely tenyésztési, takarmányozási, üzemszervezési, élettani, kórtani ismeretek, biotechnikai és terápiás eljárások rendszeres alkalmazása különböző fajú, létszámú és hasznosítású haszonállat-állományok szaporításának elősegítésére. A tejelő szarvasmarha állományokban elvégzendő szaporodásbiológiai gondozás további részleteire nem térünk ki, csak utalunk HARASZTI (1993), SZENCI (1995 és 2003), BRYDL (2004), KÖCSKI (2007) munkáira.

4. ANYAG ÉS MÓDSZER

1. kísérlet

Kísérleti körülmények, kísérleti állatok

A vizsgálatokat két hazai tehenészetben (**1. táblázat**), nagyüzemi körülmények között, második ellésű vagy idősebb holstein-fríz teheneken (n=170: 1. üzemben n=71, 2. üzemben n=99) végeztük.

A vizsgálati időszakban ellett valamennyi egyed bevonunk a kísérletbe, amelyek terheltek voltak a hajlamosító tényezők (ellés során végzett méhűri manuális beavatkozás, magzatburok-visszamaradás, a tehén energiahányos állapota) valamelyikével. Ezen egyedek mindegyikéhez választottunk egy párt, amely hasonló kondícióban volt, azonos ellésszámmal és az előző laktációban hasonló tejtermeléssel rendelkezett.

1. Táblázat. Az 1. kísérletben szereplő üzemek főbb adatai

Vizsgálati helyek	Állatlétszám	Tejtermelés kg/laktáció	Két ellés közti idő (nap)	Termékenyítési index	Selejtezési %
1. üzem	1200	9135	436	2,85	27
2. üzem	1650	7906	409	2,59	25

Az állatokat a tejtermelésük szerint kialakított 80-100-as csoportokban tartották. Az állatok takarmányozását a hazai gyakorlatnak megfelelően kukoricaszilázs, lucerna- és fűszénázs, illetve rétiszéna etetésére alapozták, amelyet a tejtermelés aktuális szintjének megfelelően napi 6-12 kg vitamin- és ásványianyag-premixekkel komplettírozott abrakadag egészített ki. Antiketogén takarmány kiegészítőt (pl. propilénlikol, glicerin) nem alkalmaztak, legeltetésre nem volt lehetőség. A magzatburok-visszamaradás (MBV) előfordulása a tavaszi periódusban 10-15% közötti, ellési segítségnyújtás 5-10%-ban volt szükséges. Mindkét üzemben a február 1. és április 30. közötti első legalább 2. laktációját kezdő azon teheneket válogattuk be,

melyek (1) az ellésük során, a szülőúton belül manuális segítségnyújtást igényeltek; vagy (2) MBV; vagy (3) az ellés után 24-48 órával ketonuriát mutattunk ki. Valamint az illesztett párok módszerével kiválasztott (1) 14 napon belül ellett, (2) hasonló előző laktációs termelésű és ellésszámú/életkorú, (3) a fent felsorolt problémák egyikével sem érintett istálló társaik. A jelentősebb szülőúti sérülés, a hüvely- és a méhelőesés kizáró tényező volt.

Klinikai vizsgálatok, a puerperális metritis (PM) osztályozása, adatgyűjtés

Az ellés alatt végzett segítségnyújtást feljegyeztük. Ellés után 24-48 órával, klinikai vizsgálattal ellenőriztük a magzatburok elvetését vagy megállapítottuk annak visszatartását. Magzatburok-visszatartást akkor állapítottuk meg, ha a placenták az ellés után 24 órán belül nem távoztak el. Az ellés utáni 3-15. nap között 24 óránként a rektumban megmértük az állatok hőmérsékletét. Naponta feljegyeztük a kifejt tej mennyiségét. Elvégeztük a tőgy klinikai vizsgálatát, a mastitis előfordulását rögzítettük. Rektális illetve vaginoszkópiás vizsgálattal a puerperális metritis legjellemzőbb tünetét a hüvelyváladék minőségét határoztuk meg, a putrid kifolyás előfordulását. Az elvégzett klinikai vizsgálatok alapján a PM súlyosságát osztályoztuk (**2. táblázat**).

2. Táblázat. A puerperális metritis osztályozása a tünetek alapján

	Helyi tünet (Putrid kifolyás látható 3-15. nap)	Általános tünetek (tompultság, elesettség, láz)
Enyhe puerperális metritis (ePM)	van	nincs
Toxikus puerperális metritis (tPM)	van	van

Az ellés után 28-35. napok között az elvégzett rektális illetve vaginoszkópiás vizsgálattal a hüvelyváladék gennytartalmát ítéltük meg, vagyis a váladék mukopurulens - purulens jellegét. Az ellés után 24-48 órával illetve a 28-35. napon értékeltük a tehenek test kondícióját (tápláltsági állapotát; Body Condition Score – BCS), az öt pontos skálán elvégzett pontozással (BRYDL, 2003). Az ellést követő 150. napig szaporodásbiológiai és klinikai adatokat gyűjtöttünk. Meghatároztuk, (1) a

klinikai endometritis és a mastitis előfordulását; (2) a csülökirha- és az ízületgyulladás jelentkezését; (3) az újravemhesült, és az üres tehenek arányát, az újravemhesülés idejét.

Mintagyűjtési technikák, helyszíni és laboratóriumi eljárások

Katéterrel friss vizelet mintákat gyűjtöttünk (az ellés után 24-48 órával), majd a vizelettel ürített ketonanyag elsősorban acet-ecetsav (AcAc) mennyiségét meghatároztuk Na-nitroprusszid-ot tartalmazó reagens csíkkal (Ketostix[®], Bayer Corp., USA) a kialakuló püspöklila szín intenzitásának megítélésével, a mellékelt 5 fokozatú skála alapján (GAÁL, 1999). Ketonuriásnak tekintettük azokat az állatokat ahol a Ketostix eredménye legalább ++ volt (ez $\geq 1,5$ mmol/l AcAc szintnek felel meg). A vérplazma β -hidroxi-vajsav (BHB) szintjének meghatározása céljából alvadás gátlót (heparin) tartalmazó csövekbe a v. jugularisból vérmintákat gyűjtöttünk. A mintavételre az ellés után 24-48 órával a reggeli fejést követően kb. 60 perccel, de még a takarmány felvétel megkezdése előtt került sort. A mintákat 2 órán belül lecentrifugáltuk és a vérplazmát az analízis elvégzéséig -20°C-on tároltuk. A laboratóriumban a BHB mennyiségét a vérplazma minták felengedése után enzimatis reagens kittel (RB 1007, Randox Laboratories Ltd., Ardmore, UK) határoztuk meg.

Statisztikai elemzés

Az adatokat csoportonként elemezve vagy a három csoportot (egészséges, enyhébb PM, toxikus PM azaz ePM illetve tPM) egymással hasonlítottuk össze, vagy páros összevetéseket végeztünk. Utóbbi esetben az egészséges egyedeket mindig az összes PM-eshez (enyhe és toxikus összevonva) hasonlítottuk, ekkor a beteg csoportra a PM jelölést használtuk. A tPM-eseket pedig az enyhébb formához hasonlítottuk, ekkor a csoportokra az ePM illetve tPM jelölést alkalmaztuk. Más szavakkal a súlyosabb forma (tPM) kialakulásának kockázatát illetve annak termelésre gyakorolt hatását akkor vizsgáltuk, ha a betegség (PM) már kialakult.

Az egyes hajlamosító tényezők hatásának külön-külön vizsgálatára Fisher-egzakt tesztet vagy Chi-négyzet próbát végeztünk. Minden páros összehasonlításban csak az adott hajlamosító tényező megléte illetve hiánya alapján csoportosítottunk, tehát

másik hajlamosító tényező előfordulását nem zártuk ki (pl. a „MBV nincs” csoportba sorolt tehénnek lehetett ketonuriája). Ezt követően ahol a logisztikus regressziós modell megfelelő illeszkedése lehetővé tette, e módszerrel határoztuk meg az adott hajlamosító tényezőre vonatkozó esélyhányadost (Odds ratio = OR) és annak 95%-os megbízhatósági tartományát (CI). Ahol a modell nem illeszkedett ott a beteg/nem beteg arány a hajlamosító tényező meglétekor illetve hiányakor hányadosa adta meg az esélyhányadost, ez esetben CI nélkül.

A ketonuria esetén negatív (Ketostix: 0 vagy +) enyhe (Ketostix: ++), és súlyos (Ketostix: legalább 3+) állapotot különböztettünk meg. A 0-tól 4+-es ketonuriás reakciók: külön-külön csoportban történő elemzése ellen szólt, hogy a '0' és '+' állapot kérdőjelek esetében fiziológiás, nincs értelme elkülöníteni. Csupán négy tehénnél tapasztaltunk 4+-es reakciót, így azokat külön kezelve az alacsony mintaszám igen bizonytalan becslést jelentett.

Az összes hajlamosító tényező együttes hatásának vizsgálatát logisztikus regresszióval végeztük, a modellbe a korábban ismertetett hajlamosító tényezőkön kívül bevontuk az előző laktációs tejtermelést, az ellésszámot, a testhőmérséklet és a tejtermelés abszolút értékeit és annak változását (növekedés vagy csökkenés) az ellés utáni 3. és 5. napon.

A vér BHB szintjét, az előző laktációs tejtermelést, a tejhozam ellés utáni változását és a testhőmérséklet hatását folytonos változókként és dichotom változókként is értékeltük. Utóbbi esetben BHB-ra illetve testhőmérsékletre az irodalomban közölt és általános elfogadott 1,2 mmol/litert illetve 39,5°C-t tekintettük határértéknek. A tejmenyiség változásra pedig a pozitív vagy negatív értéket (növekedés vagy csökkenés), előző laktációs termelésre a vizsgált tehén adatainak csoportonkénti kumulatív megoszlási diagrammjából megfigyelési alapon adódó 9400 litert használtuk határértéknek.

Az első klinikai tünet (rendellenes méhváladék) megjelenési idejét box plot-tal ábrázoltuk, itt hipotézis vizsgálatnak nem lett volna különösebb értelme.

A testhőmérséklet 3-15. pp napok közötti alakulásának csoportonkénti összehasonlítása egyszempontos ANOVA-val, a lázas ($>39,5^{\circ}\text{C}$) állatok arányának vizsgálata Chi-négyzet próbával történt.

Az egyéb involúciós betegségek gyakoriságát a PM függvényében Fisher-egzakt teszttel elemeztük. A tápláltsági állapot változását pedig Medián-teszttel hasonlítottuk össze.

A PM hatását az állatok tejtermelésére a pp 3-15. nap között vizsgáltuk. A csoportok közötti átlagok összehasonlítására egyszempontos ANOVA-t, a tejhozam időbeli változásának összehasonlítására lineáris regressziót végeztünk.

Szaporodásbiológiai paraméterek közül a vemhesülési arányt illetve az üres napok számát (két vemhesség közötti időt) külön-külön csoportonként Chi-négyzet próbával (vemhesülési arány) illetve Medián-teszttel (üres napok száma) hasonlítottuk össze. A két paraméter komplex összevetésére a csoportok között kumulatív túlélési függvényt készítettünk, ahol a görbék összehasonlítása Mantel-Haenszel teszttel történt.

2. kísérlet

Kísérleti helyszínek, állatok

Vizsgálatainkat két kísérlet sorozatban - az elsőt 1998-ban (**2.a kísérlet**), a másodikat 2004-ben (**2.b kísérlet**) - végeztük hazai tejelő tehenészetekben. A **2.a kísérletben** az ellés utáni 10., 20. és 28-35. napokon vettünk méhtampon mintát PM ($n=78$) vagy klinikai EM ($n=317$) tüneteit mutató állatoktól. A **2.b kísérletben** PM-es állatokból ($n=33$) vettünk mintát a betegség megállapításakor.

Méhtampon mintavétel és szállítás

A mintavételbe bevont állat 7 napon belül nem kaphatott iu. antimikrobiális kezelést. Steril, kettős-védőburkolattal ellátott egyszer használatos méhtampon

használtunk (IMV[®], Franciaország). A tampont transzport táptalajban szállítottuk (Port-A-Germ[®]), amely a feldolgozásig biztosította a teljes baktérium flóra, így az érzékeny GNA-ok túlélését is. A minták 24 órán belül laboratóriumi feldolgozásra kerültek.

Baktériumok izolálása és azonosítása

A baktérium izolálására a tamponokból általános és szelektív szilárd táptalajok felületére szélesztettünk (véres-, csokoládé-, eozin-metilénkék agar; valamint AVA és SAVA), majd a beoltott lemezeket aerob és anaerob körülmények között inkubáltuk. A tampont dúsítóban tartottuk az agar-lemezek elbírálásáig (aerob tenyésztésre: dextróz-buillon; anaerob tenyésztésre: húsos-buillon). Amennyiben a szilárd táptalajokon nem volt növekedés, de a dúsítóban zavarosodást láttunk, visszaoltottunk szilárd táptalajokra. A mikroaerofil törzsek kiszűrésére az anaerob tenyésztéssel nyert telepeket visszaoltottuk táptalajokra és aerob körülmények között inkubáltuk tovább.

Az aerob baktérium törzseket a Bio-Mérieux ATB automata azonosító rendszerrel identifikáltuk. Az anaerob törzseket a Bio-Medica REMEL ANA ID II. panel félautomata rendszerrel azonosítottuk.

A minimális gátló koncentráció (MIC) meghatározása

A **2.a kísérletben** a MIC (µg/ml) meghatározását 7 antibiotikummal végeztük (amoxicillin, cefapirin, oxitetraciklin (OTC), gentamicin neomicin, norfloxacin és tilozin) a PM és klinikai EM eseteiből izolált *A. pyogenes* és *E. coli* törzsekkel agar hígítási eljárással (tápközeg: *Isosensitest agar*[®], Oxoid Ltd, UK; kettes léptékű hígítási sort készítettünk, a tesztelt antibiotikumok koncentrációja 0,032–64,0 µg/ml).

A **2.b kísérletben** a MIC mérését mikrotiter lemezen végeztük. A PM esetekből izolált *A. pyogenes*, *E. coli*, és a GN anaerobok négy csoportjába sorolt törzseknek négy antibiotikummal (OTC, amoxicillin, cefapirin és cefquinom) szembeni érzékenységét határoztuk meg. A vizsgálandó antibiotikumokból kettes léptékű hígítási sort (0,015-1 µg/ml illetve 1-64 µg/ml között) készítettünk 90 µl tápfolyadékba és ehhez adtunk 10 µl standard koncentrációjú ($1,5 \times 10^5$ CFU/ml) baktérium szuszpenziót a vizsgálandó törzsből.

MIC-nek azt a legalacsonyabb antibiotikum koncentrációt tekintettük, ahol baktériumnövekedést már nem tapasztaltunk. Meghatároztuk a MIC₅₀ (a törzsek 50% nem növekedett) és a MIC₉₀ (a törzsek 90% nem növekedett) értékeket is.

3. kísérlet

Kísérleti körülmények, kísérleti állatok, klinikai vizsgálatok, kezelések, adatgyűjtés

A ketonuriás állapot és a puerperális méhgyulladás (PM) lefolyásának összefüggéseit vizsgáltuk két kötetlen tartástechnológiát alkalmazó tejelő tehenészetben (**3. táblázat**), holstein-fríz fajtájú állatokon. Az üzemekben a tehenek napi takarmány fejadagját a tejtermelés alapján számították, összeállításához kukorica szilázst, fű- és lucerna szénát és tejelő koncentrátumot használtak. Antiketogén takarmány kiegészítőt nem etettek. Kísérletünket a téli és tavaszi időszakban végeztük. Legeltetésre és az állatok mozgatására nem volt lehetőség. A kísérletbe a telepek valamennyi, a vizsgálatok ideje alatt normál vemhességi időre (>270 nap) megellett tehenét bevontuk, amelyek az ellés után 10 napon belül a puerperális méhgyulladás kórjelző tüneteit: *putrid*, azaz bűzös szagú, vízszerűen hígán folyó konzisztenciájú, barna-vörös színű, több-kevesebb elhalt szövettörmelék is tartalmazó hüvelyfolyás (HUSSAIN és DANIEL, 1991a; SHELDON és DOBSON, 2004; SHELDON és mtsai, 2006) mutatva megbetegedtek. Nem értékeltük azonban az ikerellő, valamint a jelentősebb szülőúti sérüléseket mutató tehenek adatait (értékelhető állatlétszám: n=131). Az ellési adatok felvételekor feljegyeztük, hogy volt-e magzatburok-visszamaradás (MBV).

A metritis megállapítását követően intrauterinális (iu.) antimikrobiális terápiát alkalmaztunk (alkalmanként 2-3 db Exuter habzó méhtabletta[®], Biogal; hatóanyag-tartalom: tablettánként 500 mg oxitetraciklin, 500 mg neomicin, 670 mg oxikinolin), amelyet uterotonikumok, vagy prosztaglandin F_{2α} (PGF_{2α}) adásával egészítettünk ki. A gyógykezelést a kifolyás *putrid* jellegének az eltűnéséig 24-48 óránként megismételtük. Ha ezt követően a nyakcsatornán keresztül ürülő váladék becsült gennytartalma továbbra is elérte vagy meghaladta az 50%-ot – azaz a *klinikai endometritis* (hurutos-gennyes vagy gennyes) alakult ki – a rendszeres gyógykezelést tovább folytattuk

(PGF_{2α} készítmények, 1%-os Betadin oldattal történő méhöblítés, esetleg antibiotikum tartalmú méhinfúzió), egészen a cervikális nyák feltisztulásáig.

3. Táblázat. A 3. kísérletben szereplő üzemek főbb jellemzői

Vizsgálati helyek	Állomány nagyság	Kísérletbe bevont állatok száma (n)
„A” gazdaság ^{2,3}	1100	95
„B” gazdaság ^{1,2,4}	350	36

¹ A gazdaságban rosszak voltak a szaporodásbiológiai mutatók és az ellés után nagyszámban fordultak elő metabolikus rendellenességek.

² A teheneket 70-110-as csoportokban tartották, nyitott oldalú pihenőboxos istállókban. A fejést fejőházban végezték.

³ A teheneket a havonkénti beférés eredménye szerint csoportosították.

⁴ A teheneket a laktációs állapotuk szerint csoportosították (korai, középső és késői laktációs szakasz).

Feljegyeztük a kezelések számát, illetve az elléstől az utolsó kezelésig eltelt időszak hosszát. A méh anatómiai visszaalakulását heti két alkalommal végzett rektális és vaginális vizsgálattal követtük nyomon: ezt akkor tekintettük befejezettnek, amikor a méhszarak csaknem szimmetrikussá kisebbedtek, méh pedig teljes terjedelmében a medencebejáratban helyezkedett el, vagy a medenceüregen belül volt tapintható, és két egymást követő vizsgálat alkalmával a cervix rektális tapintással becsült átmérője tovább már nem csökkent. Az újravemhesülés idejének és az újravemhesült tehenek arányának megállapítására az ellést követő 150. napig szaporodásbiológiai adatokat gyűjtöttünk.

Mintagyűjtés, helyszíni eljárások, antiketogén kezelés

Az első méhkezelés előtt katéterrel vizelet mintákat gyűjtöttünk a ketonuria megállapítására. A vizelettel ürített AcAc mennyiségét az **1. kísérletnél** leírtak szerint végeztük el.

Az antimikrobiális kezelés megkezdésekor az állatok egy része véletlenszerűen csoportosítva intravénás és/vagy perorális antiketogén kezelést kapott (**4. táblázat**),

másik része nem részesült ilyen kezelésben. Az eredmények értékelése szempontjából tehát ketonuriás és nem ketonuriás, azokon belül antiketogén kezelést kapott és nem kapott csoportok alakultak ki (*nem ketonuriás - nem kezelt*: n=27; *nem ketonuriás - kezelt*: n=29; *ketonuriás - nem kezelt*: n=37; *ketonuriás - kezelt*: n=38). A ketonuriás állatoktól naponta gyűjtöttünk vizelet mintát. A ketonuriás - kezelt csoportban az antiketogén kezelést addig folytattuk, amíg két egymást követő napon vett mintában ketonuria már nem volt kimutatható. A kezelési eljárás függött a kimutatott AcAc mennyiségétől ($\leq 4,00$ mmol/l: csupán perorális antiketogén kezelés; >4 mmol/l: egyidejű intravénás és perorális antiketogén kezelés). A nem ketonuriás, de antiketogén kezelésben részesülő tehenek a 2. és 3. napon csak perorális antiketogén kezelést kaptak.

4. Táblázat. Az antiketogén kezelések menete, az alkalmazott antiketogén gyógyszerek összetétele

Az antiketogén kezelések menete		
1. napon: Ketogenin infúzió 500 ml és Ketogenin pulvis 300 g		
Nem ketonuriás állatoknál	Ketonuriás állatoknál	
2. és 3. napon: Ketogenin pulvis 300 g/nap	<4,00 mmol/l AcAc szintnél	>4,00 mmol/l AcAc szintnél
	Ketogenin pulvis 300 g/nap	Ketogenin inf. 500 ml/nap és Ketogenin pulvis 300 g/nap
	A kezelését addig folytattuk, míg a vizelet mintákban két egymást követő napon ketonuria már nem volt kimutatható.	
Az antiketogén gyógyszerek összetétele		
#Ketogenin infúzió [®] , Egis	100 g dextróz, 0,3 g niacin, 0,2285 g aminosavak, ásványi anyagok, B ₆ és B ₁₂ vitaminok	
#Ketogenin pulvis [®] , Egis	150 g Ca-propionát, 7 g metionin, 0,8 g niacin, 100 g propilénglikol, 300g dextróz, vitaminok, ásványi anyagok	

Kísérleteink idején a készítmények kereskedelmi forgalomban voltak.

Az adatok statisztikai értékelése

A statisztikai feldolgozás során az összehasonlító szempont (faktor) a ketonuriás állapot, illetve az antiketogén kezelés elvégzése vagy hiánya alapján kialakított négy kezelési csoport volt. A ketonuriás, kezelt illetve nem kezelt csoportokban az AcAc ürítés időtartamát két mintás t-próbával hasonlítottuk össze. A kezelések számát, továbbá az elléstől az utolsó kezelésig, a méh anatómiai visszaalakulásáig, illetve az újravemhesülésig eltelt időszak hosszát az átlag ($\bar{x}$) $\pm$ középérték hibaszórása (standard error of mean, SEM) formájában ismertetjük; a négy állatcsoport vonatkozó adatait egy-szemponthus varianciaanalízis (ANOVA) segítségével vetettük össze (DINYA, 2001). Amennyiben a csoportok adatai között az ANOVA az F érték és szabadságfokok alapján szignifikáns különbséget jelzett, a páronkénti összehasonlítást a legkisebb szignifikáns különbség (least significant difference, LSD) módszerével végeztük, és megadtuk az LSD $P=0,05$ -re vonatkoztatott értékét ($LSD_{P=0,05}$). A vemhesülési arányok értékelése Chi-négyzet próbával történt, ahol a próbát páros összehasonlításban végeztük; egy-egy tesztben a ketonuriás nem kezelt csoportot vizsgáltuk a másik három csoport valamelyikével szemben (DINYA, 2001).

4. kísérlet

A vizsgálatok helye

A kísérleteket 16 gazdaságban végeztük (300 és 1850 közötti tehén létszámmal) holstein-fríz (HF) illetve HF és magyar tarka keresztezett állatokon, több éven át, általában késő ősztől tavasz végéig. A tartási és takarmányozási körülmények az átlagos hazai viszonyokat tükrözték (HUSZENICZA és mtsai, 1999). Sem az állatok legeltetésére, sem pedig rendszeres mozgására nem volt lehetőség. Az állatokat folyamatosan használt ellető istállóban, szakképzett alkalmazott felügyelete mellett ellették. Az ivarzásra utaló viselkedés (ún. álló ivarzás) alapján kiválasztott teheneket, amennyiben az ivarszervek vizsgálata az ivarzás tényét megerősítette, továbbá az ivarzási nyálka tisztának bizonyult, az ellés utáni 60. naptól inszemináltak (MT). A vissza nem ivarzó állatokon a MT után 45-60 nappal rektális vizsgálattal igazolták a vemhességet.

Kísérleti állatok. Klinikai vizsgálat

Az involúció lefolyásának az ellenőrzése, az egyes bakteriális szövődmények felismerése céljából minden állomány valamennyi állatát rendszeresen – legalább három alkalommal, az ellés utáni 3-5., 7-11. (max. 15.), valamint a 28-35. napon – vizsgáltuk (rektális tapintás: a méh teriméje, tónusa, a méhfal állapota; vaginoszkópia: a nyakcsatornán keresztül ürülő váladék – továbbiakban méhváladék – mennyisége és minősége). Emellett egyidejűleg feljegyeztük az állat általános állapotára és kondíciójára vonatkozó adatokat is. Az állatok klinikai állapotának minősítése, az involúció egyes bakteriális eredetű szövődményeinek a felismerése az irodalmi adatokkal (DOHMEN és mtsai, 1995; LEBLANC és mtsai, 2002a) összhangban, az irodalmi áttekintésben ismertettek szerint történt:

- **Puerperális metritis (PM):** A korai puerpérium idején (az első 5-10 napban, max. a 14. napig) fellépő szövődmény, ami esetenként súlyos általános tünetekkel is együtt járt. Helyi tünetei: bűzös, híg, vízszerű, vöröses-barna színű méhváladék, petyhüdt, elvékonyodott vagy ödémás, duzzadt méhfal. A méh állapotát annak mérete, a méhfal tónusa és a lehetséges összenövések alapján pontozással értékeltük (0=normál, involúció idejének megfelelő; 4=súlyos rendellenességek).
- **Klinikai endometritis (EM):** Jellemzően az involúció középső és befejező szakaszában, vagy ezt követően előforduló szövődmény. A diagnózis meghatározó kritériuma a méhváladék minősége volt: 0= tiszta, szagtalan nyálka 1= a nyálkában kis gennypelyhek 2= mukopurulens (gennytartalom <50%) 3= purulens (gennytartalom >50%) 4= gennyes, véres, bűzös. Ha a pontszám ≥ 1 klinikai endometritist állapítottunk meg.

A rendelkezésre álló állatok közül azokat a teheneket vontunk be kísérletbe, amelyek a vizsgálati időszakban (a) méhúri manuális beavatkozást igénylő komplikáció nélkül, (b) egy borjat ellettek, (c) szülőúti sérülést nem szenvedtek, és (d) az előbbiekben részletezett diagnosztikai kritériumok alapján a PM, vagy EM kórjelző tüneteit mutatták. A kísérletbe vonás további előfeltétele volt, hogy egyidejűleg az állatoknak ne legyen (d) semmiféle egyéb, általános tünetekben is megnyilvánuló betegsége, (e) vagy lábvég-megbetegedése sem. Kizáró tényezőként értékeltük, ha a kísérletet megelőző 7 napon az állat bármiféle szisztémás vagy intrauterinális antibiotikum kezelést kapott. A kezelési csoportok kialakításakor figyelembe vettük az

ellésszámot és az előző laktációs tejtermelést. A beválogatás a PM illetve az EM jellemző előfordulásához igazodóan az ellés után 5-10 nappal (**4.a kísérlet**: PM), illetve 28-35 nappal (**4.b-4.c-4.d kísérlet**: EM) történt. A klinikai és termékenyítési adatokat az ellés utáni újravemhesülésig illetve a selejtezésig gyűjtöttük.

Bakteriológiai vizsgálat

A mintavétel minden kísérletben az ellés utáni 28-35. napon történt. Ez a PM esetén (**4.a kísérlet**) a gyógykezeléseket követő bakteriológiai ellenőrzést, az EM-es állatokban (**4.b-4.c-4.d kísérlet**) pedig a kezelést megelőző bakteriológiai állapot felmérését célozta. A méhből a tamponmintát aseptikus módon, az erre a célra kifejlesztett kettős izolálású mintavételi eszközzel (Nifa Instrumenten B.V., Leeuwarden, Hollandia) gyűjtöttük, az inszemináló katéterhez hasonló módon, rektovaginális technikával vezetve azt a nyakcsatornán keresztül a méhbe. A tampont azonnal az obligát anaerob baktériumok életben maradását is lehetővé tevő transzport táptalajba (Port-A-Cul, Becton Dickinson B.V., Etter Leur, Hollandia) süllyesztettük, majd +4 °C-on tárolva 24 órán belül a vizsgáló laboratóriumba szállítottuk, ahol azt 24 órán belül feldolgoztuk. A baktériumtenyésztést és azonosítást a korábban közölt módszerekkel végeztük (DOHMEN és mtsai, 1995).

Kísérleti elrendezés, alkalmazott gyógykezelés

4.a kísérlet

Négy tehenészetben az ellés után 5-10 napon a PM kórjelző klinikai tüneteit mutató állatokat (n=118) három csoportra osztottuk és oxitetraciklin (OTC), amoxicillin (AMO) vagy gentamicin (GEN) tartalmú szerekkel kezeltünk (**5. táblázat**). Helyi (intrauterinális, iu.) kezelést minden állat kapott. Az iu. kezeléseket a készítményre vonatkozó gyári előírásoktól, illetve a klinikai állapot változásától függően 1-3 naponként szükség szerint addig ismételtük, amíg a méhváladék putrid jellege meg nem szűnt. Szisztémás antimikrobiális kezelést csak az általános tüneteket is mutató teheneknél alkalmaztunk, minden esetben kúraszerűen, az iu. kezeléssel azonos

hatóanyaggal. A 28-35. napon ismét vizsgáltuk a méh klinikai állapotát, valamint méhtampon-mintát gyűjtöttünk bakteriológiai vizsgálat céljára.

5. Táblázat. A puerperális metritis (PM) antimikrobiális terápiája a 4.a kísérlet három kezelési csoportjában

	Kezelési csoportok		
	OTC (n=42)	AMO (n=38)	GEN (n=38)
Antimikrobiális hatóanyag	oxitetraciklin	amoxicillin	gentamicin
Az iu. használt készítmények (minden esetben használtuk): A készítmény neve: Gyártója:	Terramycin méhtabletta [®] Pfizer, USA	Clamoxyl 400mg tabl. [®] Pfizer, USA	Gentafromm méhpálca [®] Heinrich Fromme GmbH, Németország
Hatóanyag mennyiség egy kezelési dózisban [#] :	3.000 mg ^{##}	800 mg ^{##}	600 mg ^{##}
Az im. adagolt készítmények (tPM-nél): A készítmény neve: Gyártója:	Engemycin inj. [®] Intervet, Hollandia	Clamoxyl L.A. inj. [®] Pfizer, USA	Gentafromm inj. [®] Heinrich Fromme GmbH, Németország
Kísérletünkben alkalmazott kezelési dózis:	10 mg/kg [♦]	15 mg/kg [♦]	4 mg/kg ^{♦♦}

[#] A kísérletben alkalmazott dózis hatóanyag tartalma.

^{###} A kezelést 48 óránként 1-4 alkalommal megismételtük, míg a hüvelyváladék bűzös jellege megszűnt (vagy a tehén elpusztult).

A kezelést vagy 48 óránként 1-3[♦] alkalommal vagy 12 óránként 2-10^{♦♦} alkalommal megismételtük a szeptikus-toxikus általános tünetek megszűntéig (vagy a tehén elpusztult)

4.b-4.c-4.d kísérlet

A vizsgálatokat 12 tehenészetben, az ellés utáni 28-35. napon az EM kórjelző tüneteit mutató összesen 871 állaton végeztük (**4.b kísérlet:** n=317; **4.c kísérlet:** n=278; **4.d kísérlet:** n=276): méhtampon-mintát vettünk bakteriológiai vizsgálatokra (mindenek előtt az *A. pyogenes* fertőzöttség fennállásának a bizonyítására), valamint pontoztuk a méhváladék minőségét. Ezután osztottuk be a teheneket a különböző

kezelési, illetve kezeletlen kontroll csoportokba, és végeztük el a **6. táblázatban** részletesen ismertetett kezeléseket.

6. Táblázat. A klinikai endometritis kezelése a 4.b, a 4.c, és 4.d kísérletben

Kezelési csoportok	Készítmények hatóanyaga, az alkalmazott dózis és az alkalmazás módja
4.b kísérlet (n=317)	
Kontroll (n=63)	Kezeletlen
PG _{im} (n=61)	25 mg PGF _{2α} (dinoprost) inj. ^{1♦} , im.
CEPH _{iu} (n=65)	500 mg cefapirin 19 g vivőanyagban ^{2♦} ,iu.
PEN+NEO _{iu} (n=64)	15 millió NE prokain-penicillin és 500 mg neomicin-szulfát ^{3♦} , iu.
IODINE _{iu} (n=64)	0,2 g jód és 0,4 g kálium-jodid 45,2 g (50 ml) vivőanyagban ^{4♦} , iu.
4.c kísérlet (n=278)	
Kontroll (n=68)	Kezeletlen
PG _{im} (n=71)	25 mg PGF _{2α} (dinoprost) inj. ^{1♦} , im.
CEPH _{iu} (n=70)	500 mg cefapirin 19 g vivőanyagban ^{2♦} , iu.
CEPH _{iu} +PG _{im} (n=69)	500 mg cefapirin 19 g vivőanyagban ^{2♦} , iu. + 25 mg PGF _{2α} (dinoprost) inj. ^{1♦} , im.
4.d kísérlet (n=276)	
Kontroll (n=71)	Kezeletlen
PG _{im} (n=66)	25 mg PGF _{2α} (dinoprost) inj. ^{1♦} , im.
TYL _{im} (n=69)	tilozin ⁵ , 10 mg/kg naponta, 5 napig, im.
TYL _{im} +PG _{im} (n=70)	tilozin ⁵ , 10 mg/kg naponta, 5 napig, im. + 25 mg PGF _{2α} (dinoprost) inj. ^{1♦} , im., a tilozin kezelés első napján

♦ Ha a vaginális váladék gennytartalma 7 napnál tovább megmaradt vagy a nyálka az ivarzásakor gennyet tartalmazott (pontszám ≥1), a kezelést megismételtük.

¹Enzaprost-25 inj.® (CEVA-Phylaxia Rt., Magyarország)

²Metricure susp.® (Intervet International B.V., Hollandia)

³Ubrocelan foam® (Boehringer Ingelheim Vetmed. GmbH, Németország)

⁴Jodofoam endofoam® (Duna-Coop Kft, Hungary)

⁵Tylan 200 inj.® (Eli Lilly & Elanco)

Adatfeldolgozás

A PM kezelések hatékonyságának megítélése során **(4.a kísérlet)** lényeges változóknak elsősorban a vemhesülési arányt, a vemhesült egyedeknél a vemhesülésig eltelt időtartam hosszát, valamint az 5. héten vett bakteriológiai mintákban a primer méhpatogének (*A. pyogenes*, *E. coli* és *GN anaerobok*) izolálásának a gyakoriságát tekintettük. Kiegészítő változókként összehasonlítottuk a PM kezelésének időtartamát, a szükséges kezelések számát, a parenterális kezelések arányát és az ellés utáni 5. héten az EM gyakoriságát.

A EM **(4.b-4.c-4.d kísérlet)** különböző kezeléseinek hatékonyságát a vemhesülési arányok alapján értékeltük. Első lépésként kísérletenként a kezelési csoportok állatainak adatait a kezelés előtti bakteriológiai státusztól függetlenül vizsgáltuk, majd a kezelés előtti bakteriológiai vizsgálat során *A. pyogenes* fertőzöttnek bizonyult egyedek adatait külön is összehasonlítottuk (DINYA, 2001).

A különböző antibiotikumokkal kezelt csoportok fenti adatait Chi-négyzet próba, valamint egyszempontos varianciaanalízis (ANOVA) segítségével vetettük össze (DINYA, 2001). Amennyiben az egyes csoportokra jellemző átlagértékek között az ANOVA az F érték és szabadságfokok alapján szignifikáns különbséget jelzett, a páronkénti összehasonlítást a legkisebb szignifikáns különbség (least significant difference, LSD) módszerével végeztük, és megadtuk az LSD $P=0,05$ -re vonatkoztatott értékét ($LSD_{P=0,05}$).

5. VIZSGÁLATI EREDMÉNYEK ÉS AZOK ÉRTÉKELÉSE

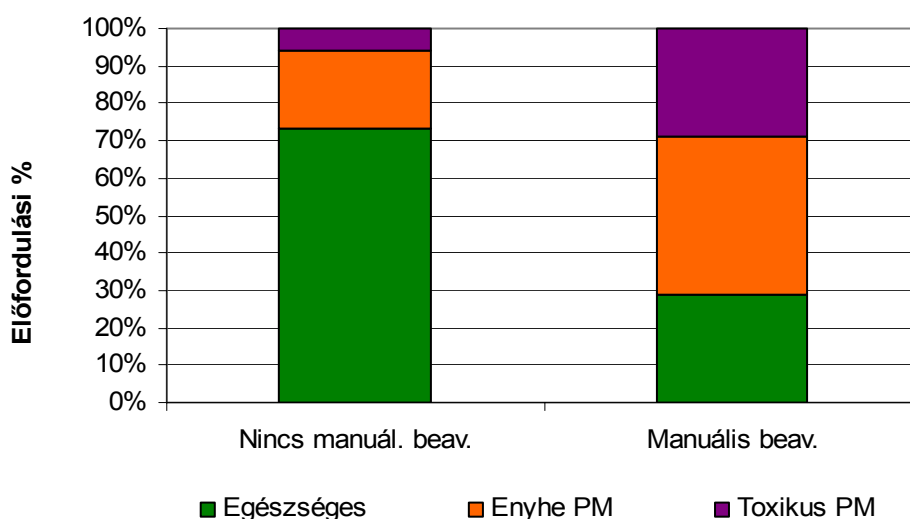
5.1. AZ 1. KÍSÉRLET EREDMÉNYEI

5.1. a.1. A hajlamosító tényezők hatásának külön-külön értékelése

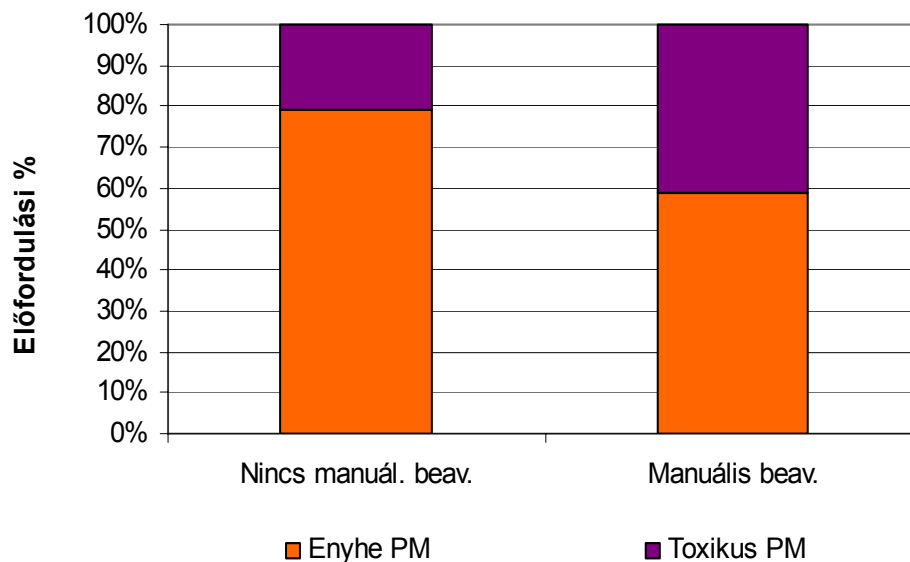
5.1 a.1.1. Manuális beavatkozás az elléskor

Fisher-egzakt próbával megállapítottuk, hogy az ePM, tPM és az egészséges (egs.) tehenek megoszlása a méhűri manuális beavatkozás alkalmazásával (10 ePM; 7 tPM; 7 eg.) vagy a nélkül ellettek (31 ePM; 8 tPM; 107 eg.) (**1. ábra**) között szignifikánsan különbözött ($P < 0,001$), de nem volt különbség, ha a megbetegedés súlyosságát vizsgáltuk (**2. ábra**). A PM esélyhányadosát (Odds ratio – OR) az ellés során végzett manuális beavatkozásnál az összes egyeden vizsgálva 6,66 (CI 2,54-17,51) találtuk. A toxikus PM esélyhányadosa a méhgyulladásos tehenek között 2,71 volt.

1. ábra. Az egyedek megoszlása az egészséges, az ePM és a tPM csoportokban az ellés során végzett méhűri manuális beavatkozás alkalmazásával vagy a nélkül megellett tehenek között



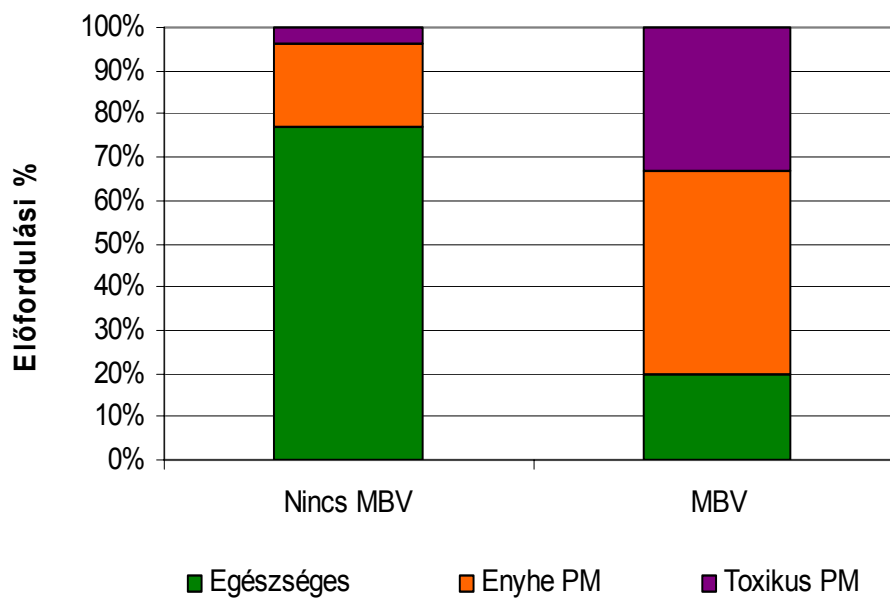
2. ábra. A PM esetek súlyosságának megoszlása az ellés során végzett méhúri manuális beavatkozás alkalmazásával vagy a nélkül megellett tehenek között



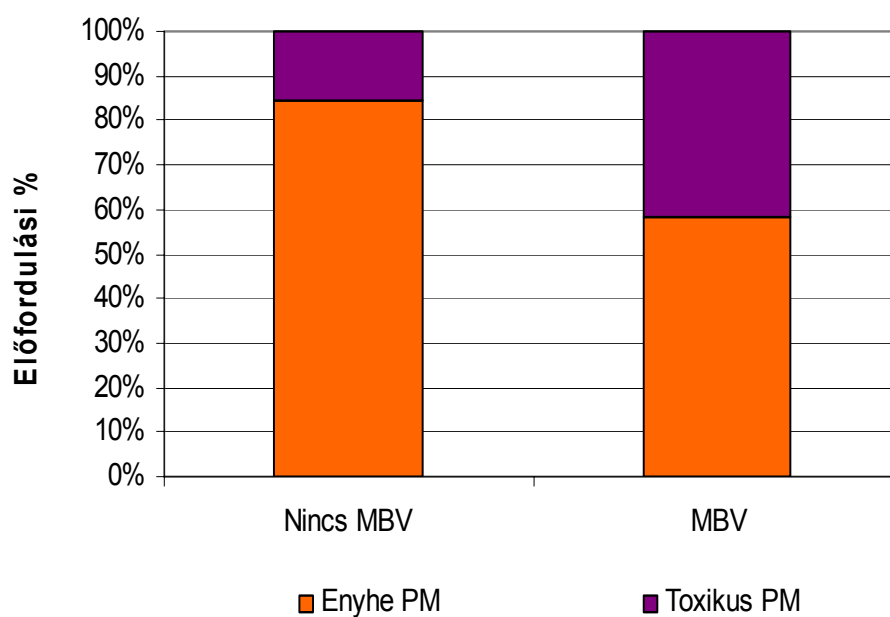
5.1. a.1.2. Magzatburok-visszatartás (MBV)

A Fisher-egzakt próbával az ePM, tPM és az egészséges tehenek megoszlása a magzatburok-visszatartásos (14 ePM; 10 tPM; 6 eg.) és a magzatburkot időre elvető (27 ePM; 5 tPM; 108 eg.) **(3. ábra)** egyedeknél szignifikánsan különbözött ($P < 0,001$). A Chi-négyzet próba a magzatburok-visszatartásos és a burkot 24 órán belül megellők között az ePM és tPM megoszlásában nem mutatott szignifikáns különbséget **(4. ábra)**. Magzatburok-visszatartás esetében a PM bármely változatának esélyhányadosa 13,5 (CI 5,01-36,36) az összes egyed vizsgálva. A PM eseteken belül a tPM esélyhányadosa 3,86 (CI 1,05-14,22) volt.

3. ábra. Az egyedek megoszlása az egészséges, az ePM és a tPM csoportokban magzatburok-visszatartással terhelt vagy nem terhelt teheneknél



4. ábra. A PM esetek súlyosságának megoszlása MBV terhelt vagy nem terhelt tehenek között



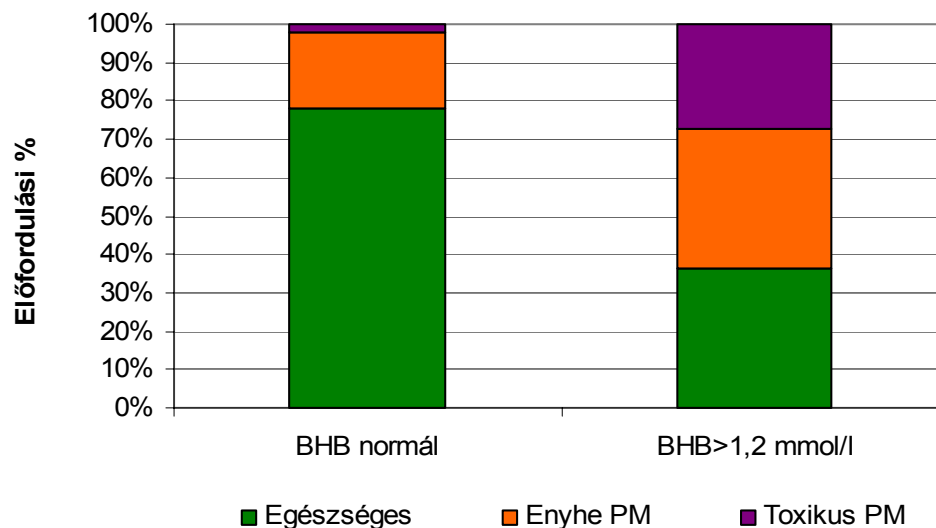
5.1. a.1.3. A tehén energiahiányos állapotának hatása

5.1. a.1.3.1. A vér BHB-szintjének hatása

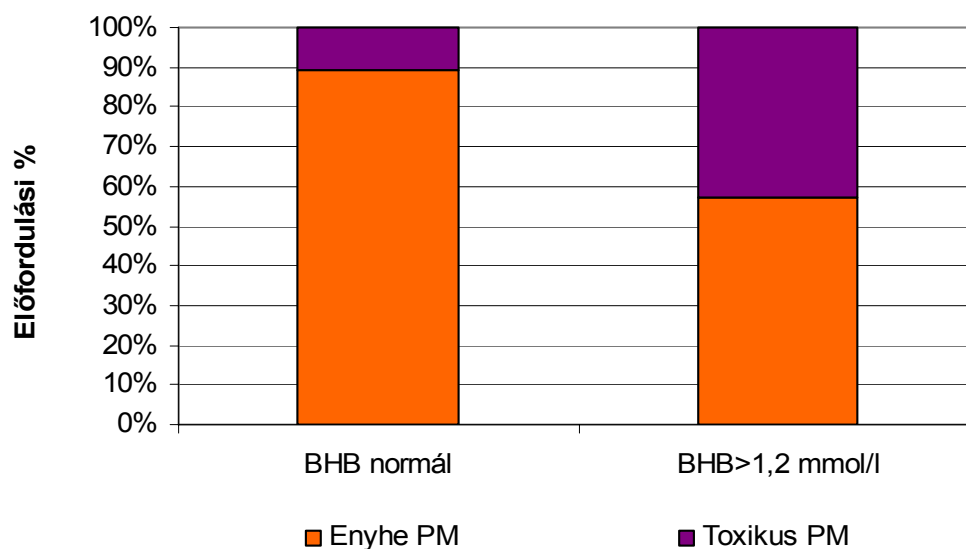
5.1. a.1.3.1.1. A BHB-szint hatása 1,2 mmol/liter határérték felett

Fisher-egzakt próba: Az ePM, toxikus PM és az egészséges állatok megoszlása az alacsony (25 ePM; 3 tPM; 98 eg.) és a magas BHB (>1,2 mmol/l) értékkel (16 ePM; 12 tPM; 16 eg.) **(5. ábra)** rendelkező egyedeknél szignifikánsan különbözött ($P < 0,001$). Chi-négyzet próba: Az ePM és a tPM megoszlása az alacsony és a magas BHB-értékkel rendelkező egyedeknél szignifikánsan különbözött ($P = 0,01578$) **(6. ábra)**. Az 1,2 mmol/l feletti BHB szint esetén a PM bármely változatának esélyhányadosa 6,13 (CI 2,88-13,02) az összes egyedet vizsgálva. A PM eseteken belül a tPM esélyhányadosa 6,25 (CI 1,44-27,21) volt.

5. ábra. Az egyedek megoszlása az egészséges, az ePM és a tPM csoportokban a BHB-szint alapján



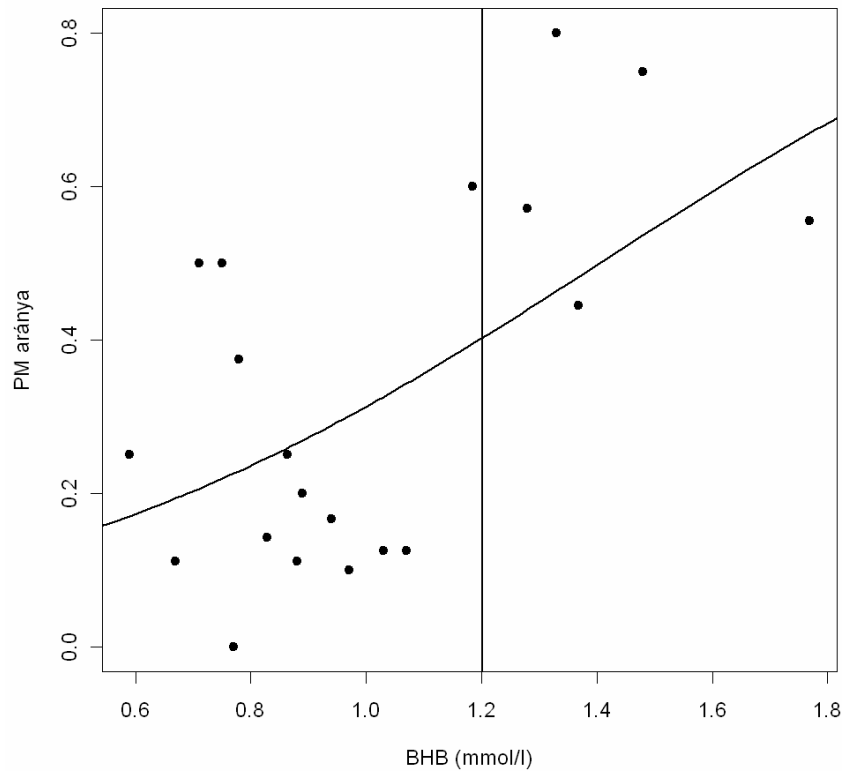
6. ábra. A PM esetek súlyosságának megoszlása a BHB-szint alapján



5.1. a.1.3.1.2 A BHB-szint hatása folytonos változóként

Logisztikus regresszió (7. ábra) elvégzésével azt találtuk, hogy a BHB-szint emelkedése szignifikánsan növeli a PM ($P=0,0004$) illetve a már PM-es tehenek között a tPM ($P=0,0057$) előfordulását is. Amikor a BHB szintet folytonos változóként kezeltük a PM esélyhányadosa 6,97 (CI 2,29-21,14) valamennyi egyed figyelembe vételével, a tPM esélyhányadosa pedig 11,47 (CI 1,62-312,13) az összes PM-s tehen között. Ez más szavakkal azt jelenti, hogy a vér BHB szintjének 1 mmol/l-rel történő emelkedése közel hétszeresére növeli a PM kockázatát.

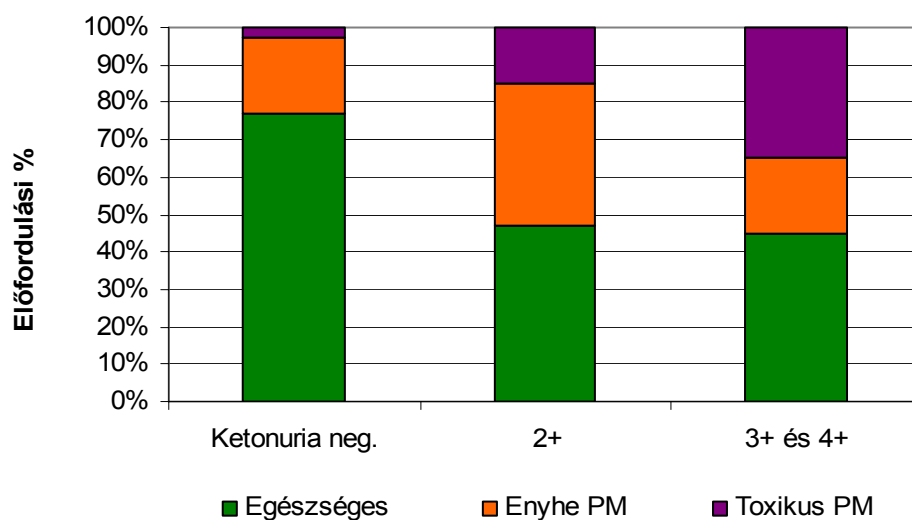
7. ábra. A puerperális metritis előfordulási aránya a BHB-szint függvényében



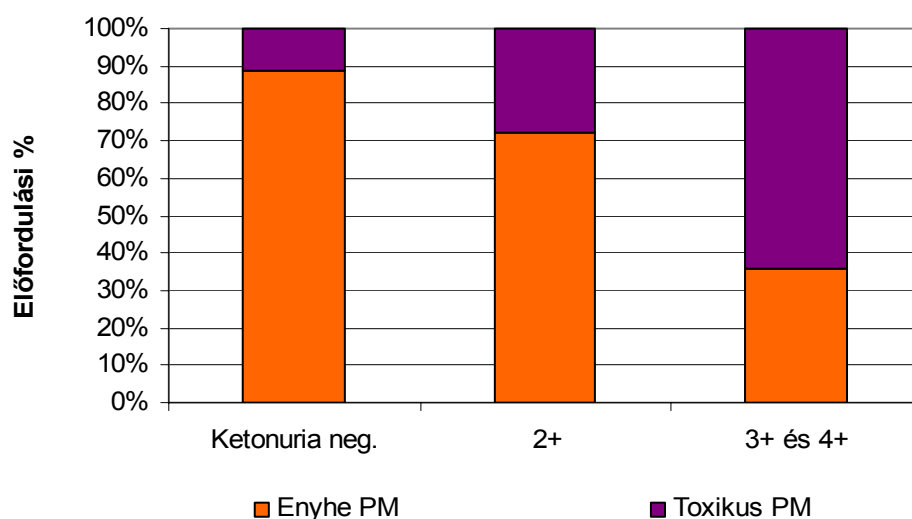
5.1. a.1.3.2. A ketonuria hatása

Fisher-egzakt próba: Az egészséges, ePM, és toxikus PM esetek megoszlása a különböző Ketostix értékkel rendelkező egyedeknél (2+: 16 egs., 13 ePM, 5 tPM.; 3+ és 4+: 9 egs., 4 ePM, 7 tPM; negatív: 89 egs., 24 ePM, 3 tPM) szignifikánsan különbözött ($P < 0,001$)(8. ábra). Fisher-egzakt próbával szignifikánsan különbözött az ePM és a tPM megoszlása a különböző ketonuriás értékekkel rendelkező egyedeknél ($P < 0,0001$)(9. ábra).

8. ábra. Az egyedek megoszlása az egészséges, az ePM és a tPM csoportokban a különböző Ketostix értékkel rendelkező egyedeknél



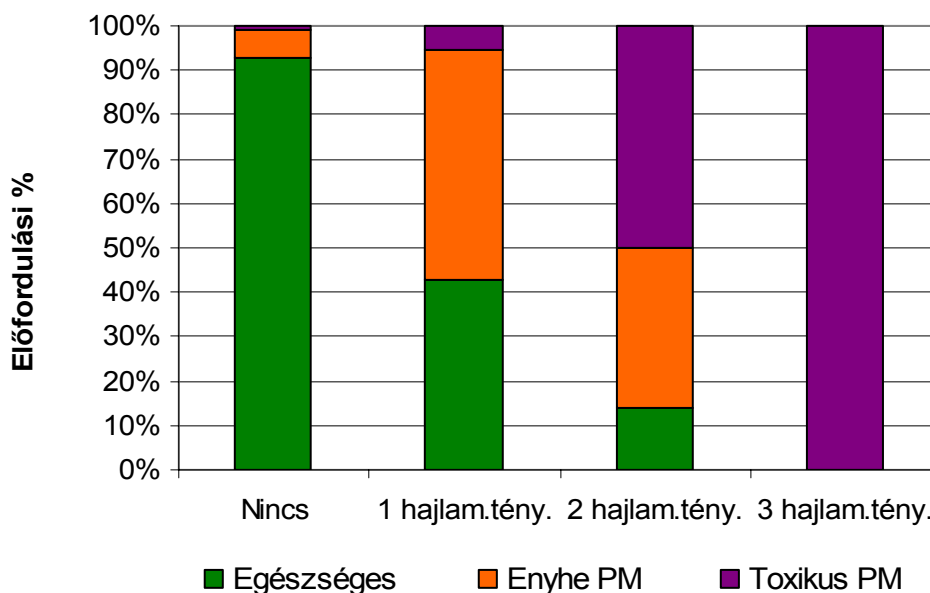
9. ábra. A PM esetek súlyosságának megoszlása a különböző Ketostix értékkel rendelkező egyedeknél



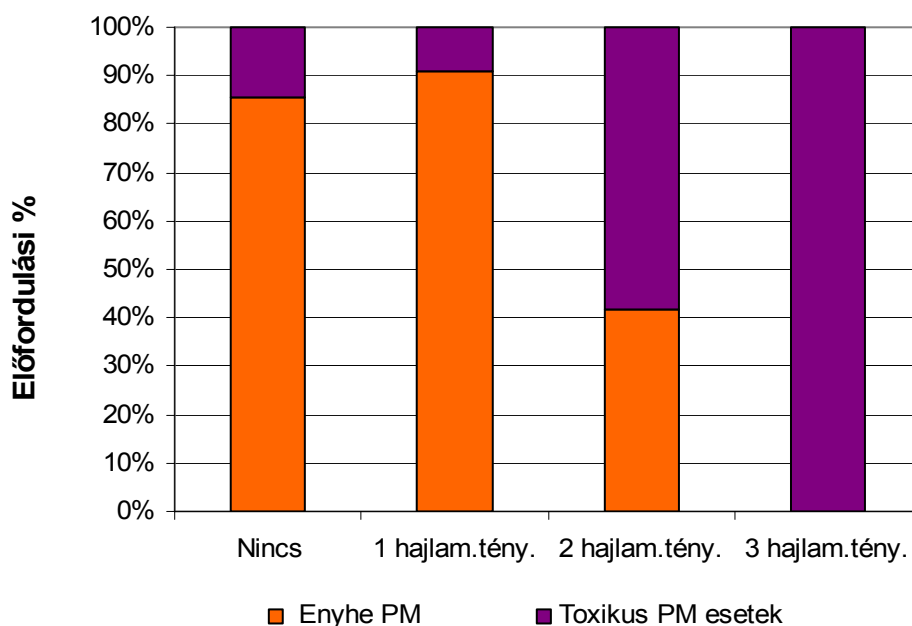
A PM bármelyik változatának esélyhányadosa 2+-es ketonuriás reakció esetén 3,71 (CI 1,65-8,36), legalább 3+-es ketonuriás reakció esetében pedig 4,03 (CI 1,49-10,91). A toxikus esetek előfordulásának esélyhányadosa a méhgyulladásos tehenek között 2+-es reakciónál 3,08 (ns) (CI 0,58-16,26), legalább 3+-es reakciónál 14,0 (CI 2,3-85,26). Más szavakkal ez azt jelenti, hogy enyhébb ketonuria (2+) esetén is szignifikánsan magasabb a(z összes) PM előfordulása a nem ketonuriás egyedekhez képest, de ilyenkor az ePM és tPM gyakorisága között nincs szignifikáns különbség. A súlyos ketonuria ($\geq 3+$) viszont többnyire súlyos metritis (tPM) fellépését vetíti előre.

5.1. a.2. A hajlamosító tényezők hatásának együttes értékelése

10. ábra. A hajlamosító tényezők jelentkezése esetén az egyedek megoszlása az egészséges, az ePM és a tPM csoportokban



11. ábra. A hajlamosító tényezők jelentkezésének hatása a betegség különböző súlyosságú formáinak kialakulására



Az ábrákról (10. és 11. ábra) kétséget kizáróan leolvasható, hogy több hajlamosító tényező fennállása esetén lényegesen gyakrabban fordul elő a PM és nagyobb arányú a toxikus forma kialakulása.

Logisztikus regresszióval megvizsgáltuk a hajlamosító tényezők együttes hatását is. Első lépésben a modellt kizárólag a fent ismertetett és külön-külön vizsgált hajlamosító tényezők bevonásával építettük fel. Először a magyarázó változók függetlenségének tisztázására korrelációs tesztet végeztünk, mert a modellbe csak egymástól független magyarázó változók kerülhetnek. A teszt eredményét a 7. táblázatban mutatjuk be.

7. Táblázat. A korrelációs együtthatók értékelése

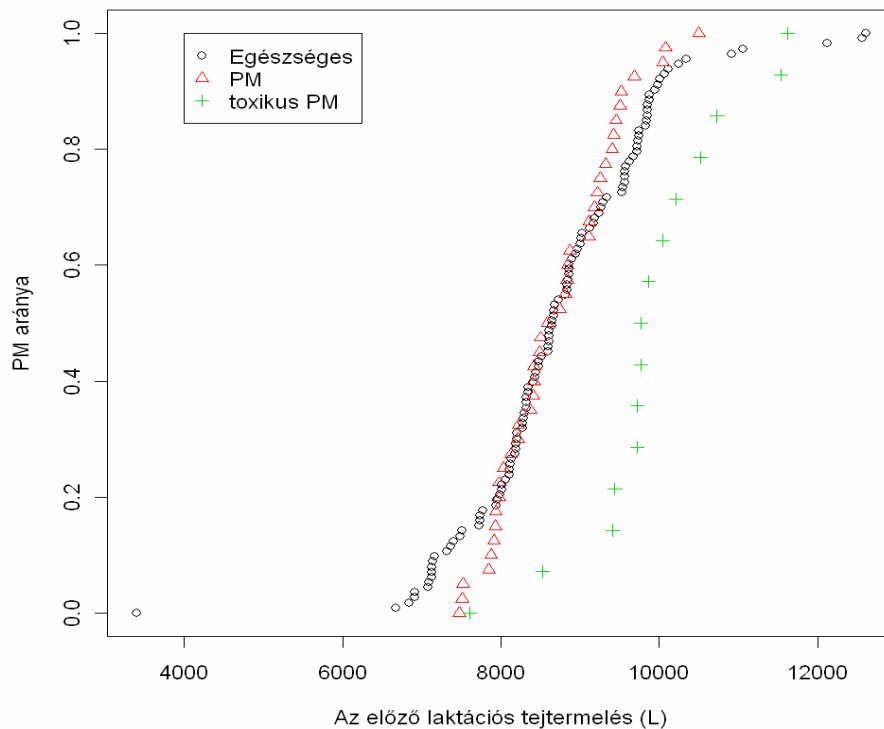
	BHB-szint	Ketonuria	MBV	Manuális beav.
BHB-szint	-	0,8435	0,0077	0,0632
Ketonuria	0,8435	-	0,0221	0,0477
MBV	0,0077	0,0221	-	0,1225
Manuális beav.	0,0632	0,0477	0,1225	-

A BHB-szint és a ketonuria tehát nagyon szoros korrelációt mutattak ($r=0,84$), ami nem meglepő, hiszen mindkettő a szervezetben keletkezett ketonanyagokat mutatja ki, közvetve a tehén metabolikus állapotát jellemzi. Tehát ugyanabba a regressziós modellbe mindkét magyarázó változó nem alkalmazható. A kettő közül önkényesen a BHB-t választottuk és az így felépített első modellben mindhárom változó erősen szignifikáns hatással volt a PM kialakulására ($p<0,0001$), azt azonban, hogy a PM-en belül a súlyosabb tPM fordul-e elő, a BHB-szint és a magzatburok-visszatartás befolyásolta szignifikánsan, az ellés során végzett manuális beavatkozás nem. Kiderült azonban az is, hogy e modell magyarázó ereje (a független változók milyen mértékben „felelősek” a függő változó értékéért) elég alacsony, 31,76% a PM-re és 28,66% a tPM-re.

További lehetséges befolyásoló tényezőket próbáltunk tehát keresni a rendelkezésünkre álló adatok között. Minthogy a beválogatáskor a kontrollokat eleve úgy kerestük, hogy a lehetséges befolyásoló tényezőket (szezonális, ellésszám, előző laktációs tejtermelés) igyekeztünk kiszűrni, ez nem ígérkezett egyszerű feladatnak. Külön-külön megvizsgáltuk az előző laktációs tejtermelés, a termelt tej mennyiségének változása az ellés utáni 3-5. napon, az ellésszám és a testhőmérséklet, valamint a testhőmérséklet változásának hatását a PM és tPM gyakoriságára.

Az átlagos tejtermelés az előző laktációban csoportonként: ePM: 8700 ± 753 liter ($n=41$); tPM: 9899 ± 1019 liter ($n=15$); egészséges: 8731 ± 1221 liter ($n=114$). Már az átlagok alapján is látható, hogy a tPM-es csoport előző laktációs tejtermelése 1000 literrel magasabb a másik két csoportnál. Ha az előző laktációs tejtermelés kumulatív megoszlását vizsgáljuk az egészséges, ePM és tPM csoportban, a következő ábrát kaptuk (**12. ábra**).

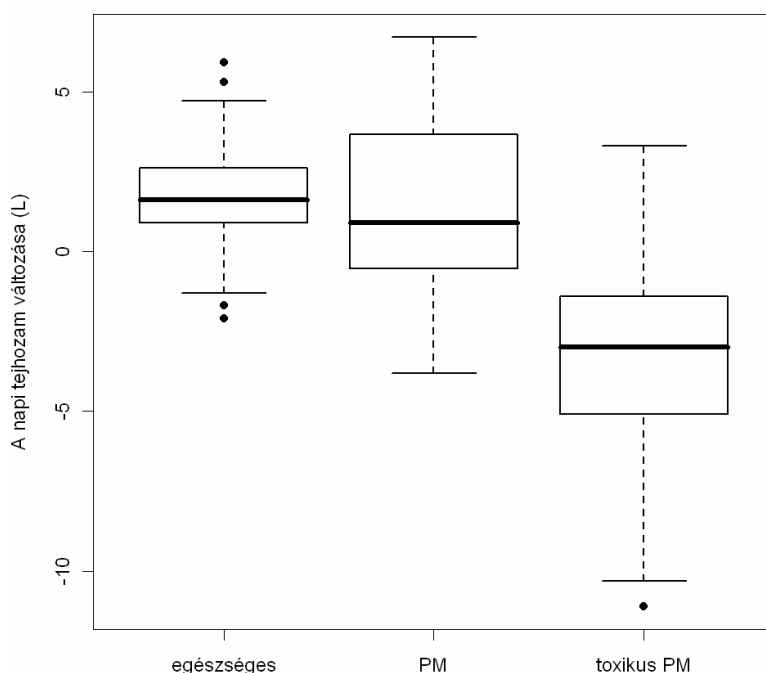
12. ábra. Az egészséges, az ePM és a tPM csoportokban az egyedek eloszlása az előző laktációs tejtermelés függvényében



Egy-egy pont azt jelenti, hogy a tehenek mekkora hányadának (y tengely) volt a tejhozama az x tengelyen ábrázolt értéknél. Az ábráról leolvasható, hogy a tPM-es tehenek több mint 80%-a az előző laktációban 9400 liter fölött termelt, míg ugyanebbe a kategóriába a másik két csoportból az állatok alig 30%-a tartozik. A tPM kialakulása a vizsgált állományokban tehát szoros összefüggést mutat a 9400 liter feletti előző laktációs tejhozammal (Fisher-egzakt teszt $p=0,001$). A tPM esélyhányadosát 9400 literes tejtermelés felett a PM esetek között 23,11 (CI 4,09-130,56) találtuk, ha a termelt tejmenyiséget diszkrét változónak tekintettük.

A 3. napi (ePM: $18,4 \pm 4,1$ liter; tPM: $15,5 \pm 6,3$ liter; egészséges: $17,3 \pm 3,8$ liter) és az 5. napi (ePM: $19,8 \pm 5,2$ liter; tPM: $12,1 \pm 8,4$ liter; egészséges: $19,0 \pm 3,9$ liter) átlagos tejtermelés a csoportok között szignifikáns különbséget mutat (egyszempontos ANOVA $p < 0,0001$) de ez mindkét napon a tPM-es csoport illetve a másik kettő különbségéből adódik. Az egészséges és ePM csoportokban a tejhozam a 3-5. nap között nő (átlagos változás egészséges: +1,78 liter, ePM: +1,49 liter) míg a tPM-esben csökken (változás: -3,48 liter) (**13. ábra**).

13. ábra. A napi tejhozam változása a harmadik és ötödik nap között az egészséges, az ePM és a tPM csoportokban



E megfigyelésből kiindulva megvizsgáltuk, hogy a 3-5. pp nap között a tejhozam változásának iránya (nő vagy csökken) milyen összefüggést mutat a PM előfordulásával. A tejtermelés nőtt 101 egészséges, 24 ePM-es és 3 tPM-es esetben, míg csökkent 9 egészséges, 12 ePM-es és 10 tPM-es esetben. Meg kell jegyeznünk, hogy azon tPM-es esetekben növekedett a tejtermelés a 3-5. pp nap között, ahol a betegsége jellemző putrid hüvelyfolyás csak az ötödik nap után jelent meg. Fisher-egzakt próbával értékelve: az ePM, a tPM és az egészséges esetek megoszlása a csökkenő és emelkedő tejtermeléssel rendelkező teheneknél szignifikánsan különbözött ($P < 0,001$). A tejhozam csökkenés ugyancsak összefüggést mutatott a PM súlyosságával (ePM szemben tPM) a méhgyulladásban szenvedők között ($P = 0,0172$). A tejmenyiség csökkenés esetén a PM előfordulásának esélyhányadosa 9,14 (CI 3,73-22,42) az összes tehen között, a tPM esélyhányadosa pedig 6,67 (CI 1,44-30,94) a méhgyulladásban szenvedők között.

A logisztikus regresszióval értékelve a tejtermelés csökkenése szignifikánsan jelzi a PM ($P = 0,0023$) és tPM ($P = 0,0091$) előfordulásának növekedését. A tejtermelés változás esélyhányadosa 0,77 (CI 0,65-0,91) az összes egyedre, és 0,59 (CI 0,40-0,87) a

méhgyulladásos egyedek között. Következésképpen, ha nincs méhgyulladás, akkor emelkedik a tejtermelés.

Az ellésszámok alakulása a három csoportban: ePM: $2,6 \pm 0,7$; tPM: $3,4 \pm 1$; egészséges: $2,7 \pm 0,8$. Fisher-egzakt próbával vizsgáltuk a PM kockázatát az összes egyeden, és az ePM, a toxikus PM és az egészséges esetek megoszlása a különböző ellésszámú egyedek esetén nem különbözött szignifikánsan ($P=0,058$). Ha a méhgyulladásban szenvedő egyedeken végeztünk el a Fisher-egzakt próbát: az ePM és a toxikus PM megoszlása a különböző ellésszámú egyedek esetén szignifikánsan különbözött ($P=0,013$). Ha az ellésszámot folytonos változóként vizsgáltuk a tPM esélyhányadosa a PM esetek között $3,14$ (CI $1,36-7,29$).

Az ellés utáni 3. napon mért testhőmérséklet adatait (**16. ábra**) valamennyi egyeden a Fisher-egzakt próbával vizsgálva: az ePM ($38,9 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$), a toxikus PM ($39,2 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$) és az egészséges ($38,8 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$) csoportokban az alacsony és a magas testhőmérsékletű egyedek aránya szignifikánsan különbözött ($P<0,0001$). A méhgyulladásban szenvedő teheneket vizsgálva, az ePM és tPM megoszlása az alacsony és magas testhőmérséklettel rendelkező egyedeknél szignifikánsan különbözött ($P=0,0367$). A pp 3. napján mért $39,5^{\circ}\text{C}$ -nál magasabb testhőmérséklet esetén a PM előfordulásának esélyhányadosa valamennyi egyedet vizsgálva $12,33$ (CI $3,32-45,88$) volt, a méhgyulladásos tehenek között a tPM előfordulásának esélyhányadosa pedig $4,25$ (CI $1,72-11,44$). Logisztikus regresszióval értékelve a 3. napi testhőmérséklet adatokat a magasabb érték szignifikánsan jelzi a PM ($P=0,0022$) és tPM ($P=0,0198$) előfordulását is.

A testhőmérséklet adatait az ellés utáni 5. napon vizsgálva (**16. ábra**) Fisher-egzakt próbával valamennyi egyeden: az ePM ($39,3 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$), a toxikus PM ($40,1 \pm 0,8^{\circ}\text{C}$) és az egészséges ($38,9 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$) csoportokban az alacsony és a magas testhőmérsékletű egyedek aránya szignifikánsan különbözött ($P<0,0001$). Viszont a méhgyulladásos egyedek között az elvégzett Chi-négyzet próba alapján nem találtunk szignifikáns különbséget ($P=0,0702$) az ePM és tPM megoszlásában az alacsony és a magas testhőmérsékletű egyedeknél. Az összes egyednél vizsgálva a PM előfordulásának esélyhányadosa a pp 5. napján $39,5^{\circ}\text{C}$ feletti testhőmérsékletnél $8,5$ (CI $3,8-19,02$) volt, a méhgyulladásos tehenek között a tPM esélyhányadosa $3,88$ (CI $1,0-15,07$).

Logisztikus regresszióval értékelve az 5. napi testhőmérséklet adatokat: az emelkedett érték a PM ($P<0,0001$) és a tPM ($P=0,0075$) szignifikánsan nagyobb arányú előfordulását jelzi.

Logisztikus regresszióval értékelve a pp 3. és 5. napja között a testhőmérséklet változását: az emelkedés szignifikánsan növeli az ePM ($P<0,0001$) és a tPM ($P=0,0074$) előfordulását is. A testhőmérséklet emelkedés esetén a PM előfordulásának esélyhányadosa 16,27 (CI 5,91-44,76) az összes tehén között, a tPM esélyhányadosa pedig 12,46 (CI 2,02-76,66) a méhgyulladásban szenvedők között.

Ezután a fenti magyarázó változók bevonásával újra elkészítettük a modelleket, kettőt a PM-et és kettőt a tPM-et befolyásoló tényezők hatásának vizsgálatára, mivel a BHB-érték és a ketonuria csak külön-külön volt beépíthető a modellbe.

Az alábbi eredményeket kaptuk, ha a BHB-szintet vettük be a modellbe:

8. Táblázat. A hajlamosító tényezők együttes hatása a PM előfordulására az összes egyed esetén

Modell	Esélyhányados	CI	Magyarázó erő
PM bármely változatának előfordulása, összes egyed esetén			
BHB-érték	28,82	6,33 - 131,23	0,4060
Magzatburok-visszatartás	9,32	2,87 - 30,22	
Manuális beavatkozás az ellés során	5,42	1,63 - 17,95	
Testhőmérséklet emelkedés	11,75	3,72 - 37,14	

Megjegyzés: A modell 82%-os pontossággal eltalálta a tehén állapotát a becsléskor.

A modell szerint a BHB-érték, a magzatburok-visszatartás, az ellés során végzett méhüri manuális beavatkozás szignifikánsan növeli a méhgyulladás esélyét, a testhőmérséklet emelkedése pedig jelzi a betegség kialakulását (**8. táblázat**).

9. Táblázat. Hajlamosító tényezők együttes hatása a tPM előfordulására a méhgyulladásos egyedek között

Modell	Esélyhányados	CI	Magyarázó erő
A tPM előfordulása, a PM esetek között			
BHB-érték	1,76x10⁴	12,69 -2,43x10⁷	0,5837
Magzatburok-visszatartás	13,16	2,83 - 61,24	
Manuális beavatkozás az elléskor	5,24	1,07 - 25,55	
Előző laktációs tejterm. >9400 l	9,78x10⁵	17,61-5,43x10¹⁰	
BHB és előző laktációs tej >9400 l	2,96x10⁻⁴	1,62x10⁻⁷ -0,54	

Megjegyzés: A modell 89%-os pontossággal eltalálta a tehén állapotát a becsléskor.

A modell szerint a BHB-érték, a magzatburok-visszatartás, az ellés során végzett manuális beavatkozás a szülőútban és a magas előző laktációs tejtermelés szignifikánsan növeli a méhgyulladás esélyét. A magas BHB-érték és a magas előző laktációs tejtermelés hatása azonban nem adódik össze (**9. táblázat**).

Ha a ketonuriát vettük be a modellbe a következő eredményeket kaptuk:

10. Táblázat. Modell a puerperális metritis előfordulására, melyben a hajlamosító tényezők hatását együttesen vizsgáltuk

Modell	Esélyhányados	CI	Magyarázó erő
PM bármely változatának előfordulása, összes egyed esetén			
Ketonuria ++	8,3	2, 6 - 26,6	0,4231
Ketonuria +++	9,2	2,1 - 40,6	
MBV	20,2	5,3 - 77,1	
Manuális beavatkozás az ellés során	12,2	2,9 - 50,4	
Testhőmérséklet vált. pp 3-5. nap	15,3	3,9 - 61,2	

A modell szerint a ketonuria (2+-es valamint a legalább 3+-es reakciók egyaránt), a magzatburok-visszatartás, az ellés során végzett szülőúti manuális

beavatkozás szignifikánsan növeli a méhgyulladás esélyét, és a testhőmérséklet emelkedése jelzi a kialakulását (**10. táblázat**).

11. Táblázat. A hajlamosító tényezők hatásának együttes vizsgálata a tPM előfordulására a méhgyulladásos egyedek között

Modell	Esélyhányados	CI	Magyarázó erő
A tPM előfordulása, a PM esetek között			
Ketonuria	4,7	1,75 - 12,61	0,8225
Manuális beavatkozás az elléskor	0,04	0,005 - 0,38	
Előző laktációs tejterm. >9400 l	764,77	29,79 - 1,96x10⁶	
Ellésszám	6,09	1,6 - 23,09	
Tejmennyiség változás 3-5. nap	0,3	0,18 - 0,51	

A modell szerint az előző laktációs tejtermelés, az ellésszám, a ketonuria mértéke és az ellés során végrehajtott szülőúti manuális beavatkozás alapján becsülhető a toxikus PM előfordulása a méhgyulladásos egyedek között. A napi tejmennyiségnek a pp 3-5. napja közötti csökkenése jelzi a betegség jelentkezését (**11. táblázat**).

Modellen szemléltetjük az előző laktációs tejtermelés és a pp 3-5. napja között a naponta termelt tejmennyiség változás hatását a tPM kialakulására a méhgyulladásos tehenek között:

12. Táblázat. A tPM kialakulása az előző laktációs tejtermelés és tejmennyiség változás alapján a méhgyulladásos tehenek között

Modell	Esélyhányados	CI	Magyarázó erő
A tPM előfordulása, a PM esetek között			
Előző laktációs tejterm. >9400 l	312,72	21,69 - 450,84	0,6991
Tejmennyiség változás 3-5. nap	0,56	0,44 - 0,71	

A modell szerint az előző laktációs tejtermelés alapján becsülhető a toxikus PM előfordulása és a tejmenyiség csökkenése pp 3-5. napján jelzi a betegséget (**12. táblázat**).

Összegezve: elmondhatjuk, hogy az általunk a már korábban feltételezett hajlamosító tényezők és az újonnan alkalmazott befolyásoló illetve diagnosztikai tényezők bevonásával készített modellek alkalmasak mind a méhgyulladás, mind annak súlyosságának előrejelzésére. Minden tehénről rendelkezésre álló adat az ellésszám és az előző laktációs tejtermelés. Az ellés során végzett szülőúton belüli manuális beavatkozás elléskor, illetve a MBV az ellést követő 24 órán belül rendelkezésre álló adat. Ha ezt kiegészítjük az ellést követő 24 órán belül valamilyen a tehén metabolikus állapotát jelző paraméter vizsgálatával (ketonuria vagy BHB-érték) kellő pontossággal valószínűsíthetjük, hogy adott tehénnek mekkora esélye van a puerperális metritis kialakulására. Tovább növelhetjük annak az esélyét, hogy valamennyi a betegség által érintett állatot megtaláljunk, ha a PM következményeit is vizsgáljuk: vagyis az elletőben a kiengedésig naponta elvégezzük a testhőmérséklet mérését, és a napi tej mennyiségét regisztráljuk. Utóbbi különösen fontos (lenne) a termelőcsoportba történő kiengedés után (>5 pp nap) hiszen a tejtermelés csökkenése lehet az egyetlen jel, amely a rutin klinikai vizsgálatokon kívül figyelmeztet a PM (vagy más involúciós betegség) jelentkezésére. A modell alkalmazása a megbetegedések mielőbbi felismerését szolgálja, így a szükséges gyógykezelések hamarabb megkezdhetők, amivel az újravemhesülés nagyobb arányú és korábbi bekövetkezése várható.

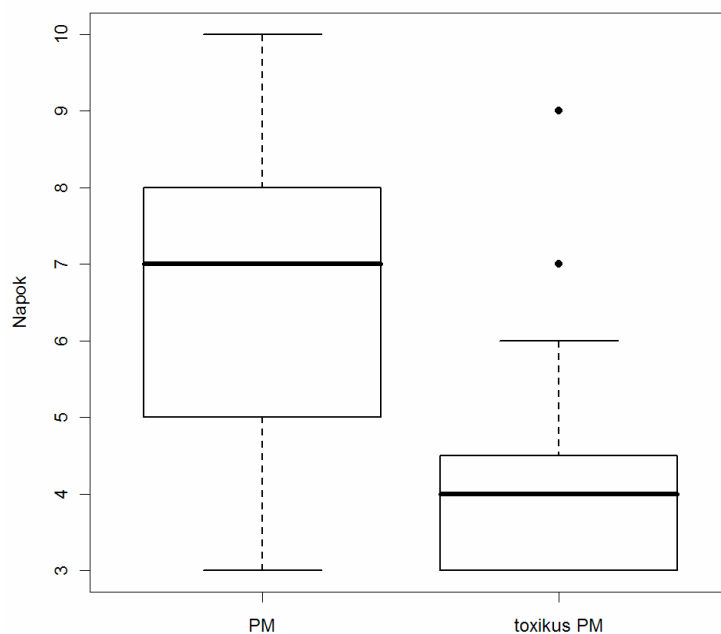
5.1. b. A PM klinikumával és egyéb involúciós betegségekkel kapcsolatos megfigyelések

5.1. b.1. A rendellenes, putrid méhváladék észlelésének ideje

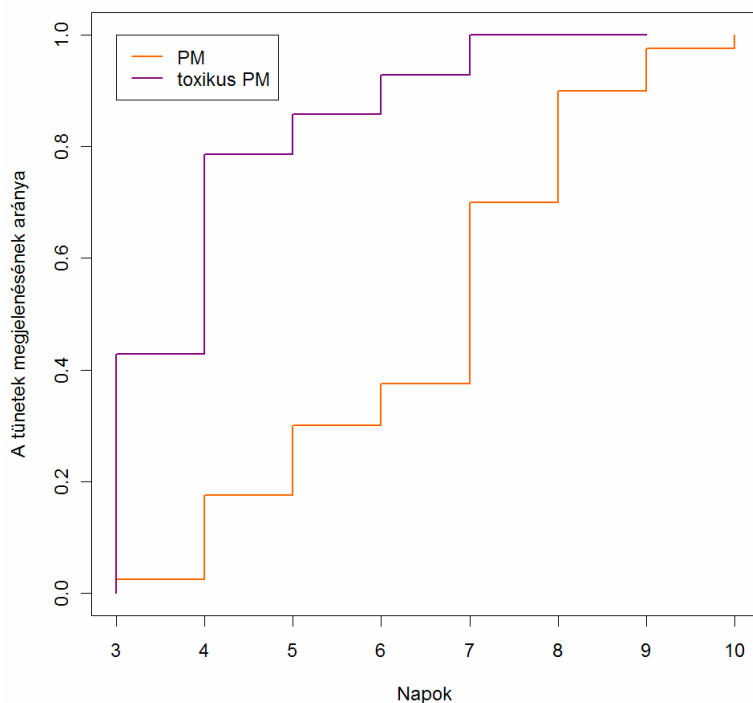
A súlyos általános tünetekkel is együtt járó toxikus puerperális metritiseknél a kórjelző tünet, a putrid kifolyás már az ellés utáni 3. napon a beteg állatok 40 %-ban

megfigyelhető, és a 9. napig minden állatnál megjelent ez a tünet. Míg az általános tünetekkel nem kísért, enyhébb eseteknél az 5. napon csak az állatok 29 %-a mutatta ezt a tünetet, és csak a 10. napon volt látható a putrid váladék valamennyi állatnál (**14. és 15. ábra**).

14. ábra. A putrid váladék megjelenésének napja a PM különböző súlyossági formáinál



15. ábra. A putrid váladék megjelenése a betegség különböző súlyosságú formáinál



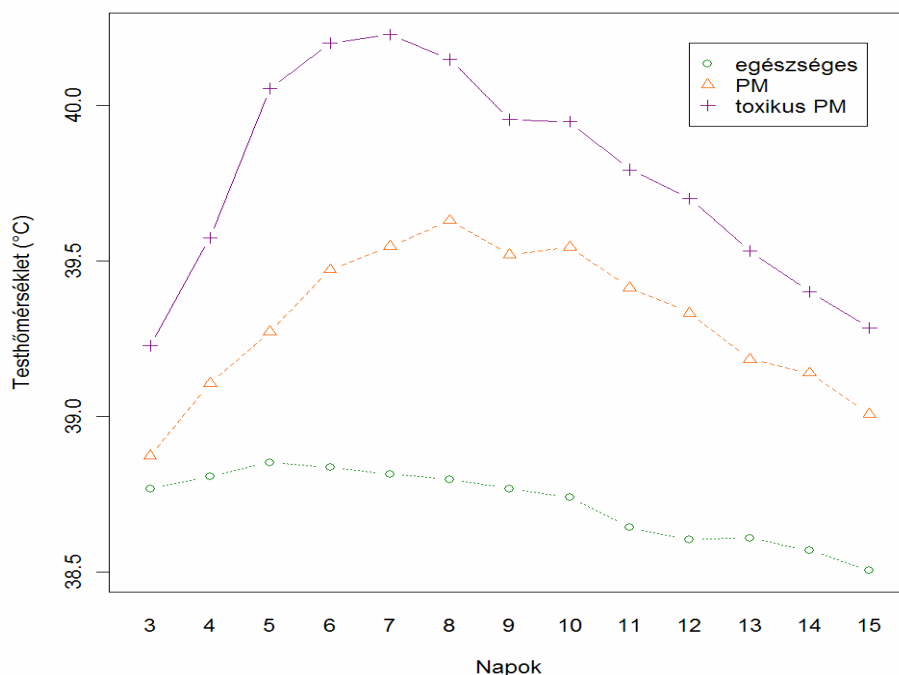
5.1. b.2. A testhőmérséklet illetve a lázas állatok arányának alakulása a pp 3-15 napok között

A testhőmérséklet átlagait illetve változását a 3-5. post partum nap között a regressziós modell magyarázó változóinak leírásakor már ismertettük. Itt a láznak ($>39,5^{\circ}\text{C}$) mint egyes szerzők által kórjelző értékűnek tartott tünetnek az előfordulási gyakoriságát vizsgáltuk az ellés utáni 3. illetve 5. napon, illetve a testhőmérséklet és a lázas állatok arányának alakulását összességében a 3-15. post partum napok között (**16. ábra**).

A három csoport átlagos testhőmérsékleti adatait a 3-15. nap között egyszempontos varianciavizsgálattal (ANOVA) értékelve szignifikáns eltérést tapasztaltunk ($P < 0,0001$), és bármely két csoport között is szignifikáns a különbség

($P < 0,0001$ mindhárom esetben). CI-ok a testhőmérséklet különbségére az ePM és a tPM esetén: [0,52 ; 0,67] illetve [0,93 ; 1,17].

16. ábra. A testhőmérséklet időbeli változása az egészséges, az ePM és a tPM csoportokban



A pp 3. napon a lázas egyedek aránya a következő volt: egészséges csoport: 3%, ePM: 17%, tPM: 47%.; PM összes: 25%. A pp 5. napon egészséges csoport: 11%, ePM: 41%, tPM: 73%; PM összes: 50%. Hasonló következtetést vonhatunk le tehát, mint a rendellenes méhváladék esetében: a pp 3-5. napján a láz alapján a PM-et csak mintegy 25-50%-ban diagnosztizálhatjuk. De ilyen módon a nem PM-es állatok 3-11%-át is tévesen betegnek diagnosztizáljuk.

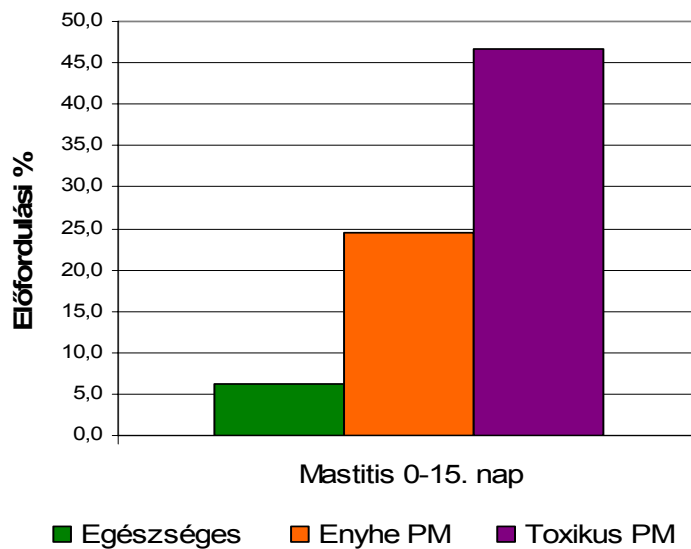
Összességében az ellést követő 3-15. nap között kettő kivételével az összes PM-es egyed (96%) legalább egy napig lázas volt, de ugyanez előfordult a nem PM-es tehenek 17%-ában is. A lázas napok száma átlagosan 4,1 nap volt az ePM-es és 7,9 nap a tPM-es csoportban. Önmagában a lázas állapotot tekintve a fő diagnosztikai kritériumnak, viszonylag sok állatot tévesen fogunk PM-esnek tekinteni, és ami ennél még nagyobb baj, a PM-es állatok kb. felét nem fogjuk betegnek tartani, hacsak nem

végzünk naponkénti hőmérőzést a pp. 14-15. napig, ami a tehenészeti telepek gyakorlatában igen ritka és a termelőcsoportban levő teheneknél nehezen kivitelezhető.

5.1. b.3. A méhgyulladás hatása egyéb betegségek kialakulására

5.1.b.3.1. Mastitis

17. ábra. A mastitis előfordulása az egészséges, az ePM és a tPM csoportokban



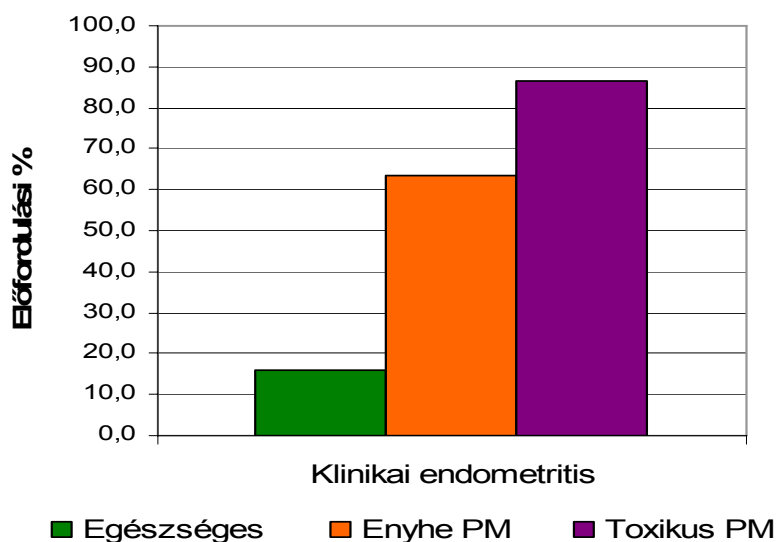
A mastitises és nem mastitises egyedek megoszlása a méhgyulladás különböző súlyossági formájával terhelt tehenekben szignifikánsan különbözött (ePM: 10 mastitises; 31 nem mastitises; tPM: 7 mastitises; 8 nem mastitises; $P < 0,001$) a Fisher-egzakt próbával (17. ábra).

5.1.b.3.2. Klinikai endometritis

A puerperális metritis különböző súlyossági formájában megbetegedett tehenekben az involúció későbbi időszakában a klinikai endometritises és azzal nem

terhelt egyedek megoszlása szignifikánsan különbözött (ePM: 26 EM; 15 nincs EM; TPM: 13 EM; 2 nincs EM; $P < 0,001$) a Fisher-egzakt próbával (**18. ábra**).

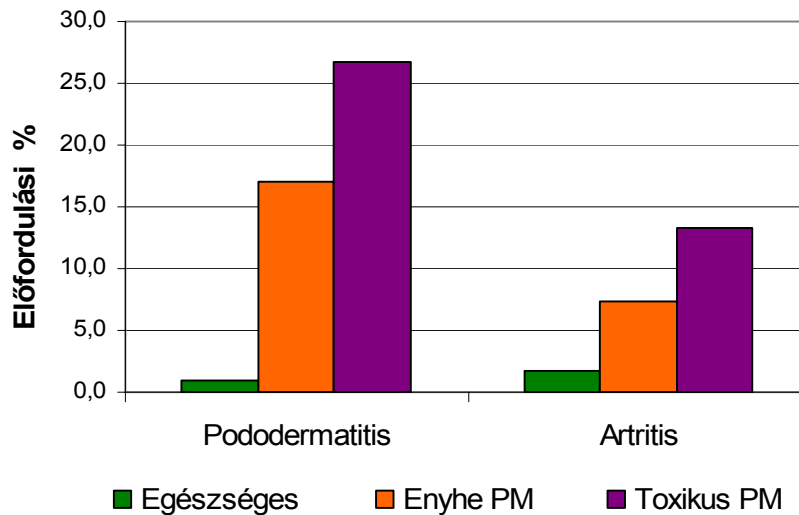
18. ábra. A klinikai endometritis előfordulása az egészséges, az ePM és a tPM csoportokban



5.1.b.3.3. Lábvég megbetegedések

A Fisher-egzakt próbával az artritiszes és nem artritiszes tehenek (ePM: 3 artritis; 38 nincs artritis; tPM: 2 artritis; 12 nincs artritis; [1 állat kiesett az értékelésből] $P = 0,037$), valamint a pododermatitiszes és nem pododermatitiszes tehenek (ePM: 7 pododerm.; 34 nincs pododerm.; tPM: 4 pododerm.; 10 nincs pododerm.; $P < 0,001$) megoszlása szignifikánsan különbözött a méhgyulladás különböző súlyosságú formájában szenvedő egyedekben (**19. ábra**).

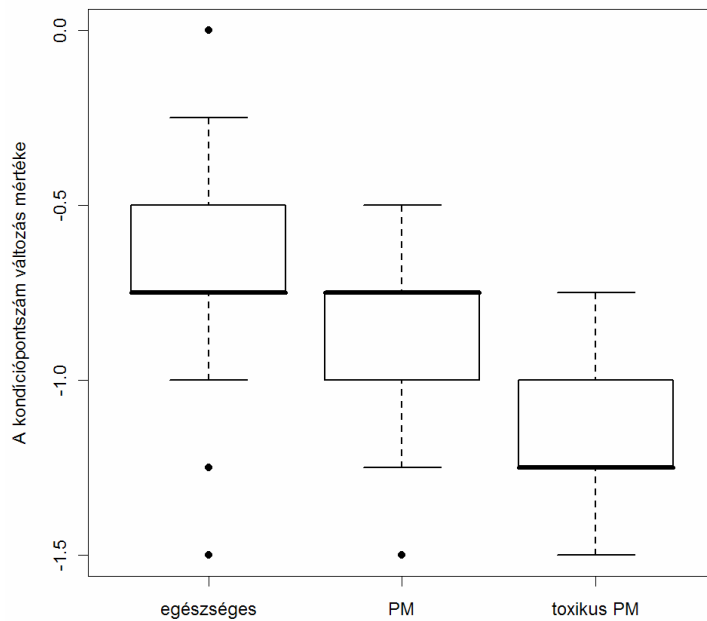
19. ábra. A csülökirha és az ízületgyulladás előfordulása az egészséges, az ePM és a tPM csoportokban



5.1.b.4. A beteg és nem beteg állatok tápláltsági állapotának változása

A kondícióromlás az egészséges (1. nap: $3,62 \pm 0,14$; 5. hét: $2,88 \pm 0,29$) és a toxikus PM (1. nap: $3,68 \pm 0,15$; 5. hét: $2,5 \pm 0,25$) csoportban szignifikánsan különbözött ($P < 0,0001$) az elvégzett Medián-próbával, míg az egészséges és az ePM (1. nap: $3,65 \pm 0,12$; 5. hét: $2,76 \pm 0,23$) valamint az ePM és toxikus PM csoportok kondícióromlása között nem volt szignifikáns különbség ($P = 0,3209$ illetve $P = 0,3209$) (20. ábra).

20. ábra. A BCS változása a pp első 5 hetében az egészséges, az ePM és a tPM csoportokban

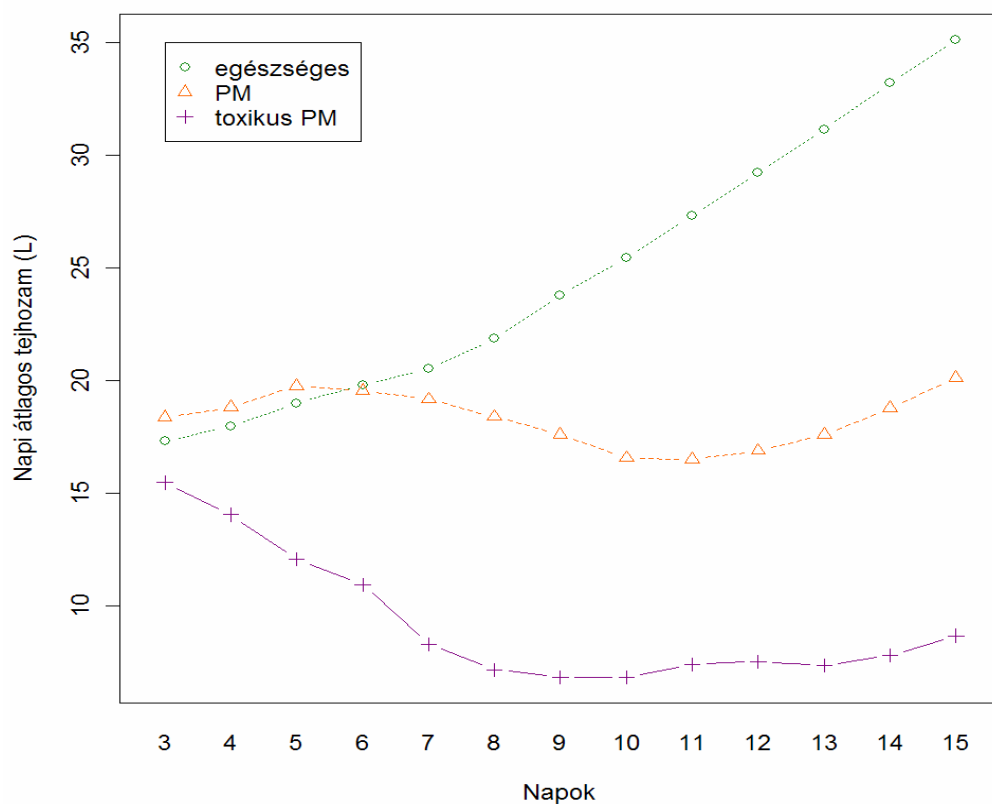


5.1.c. A PM hatása az érintett állatok tejtermelésére és szaporodásbiológiai teljesítményére

5.1.c.1. A méhgyulladás hatása az állatok tejtermelésére

A három állatcsoport tejtermelési adatait egyszempontos varianciaanalízis (ANOVA) segítségével összevetve: a három csoportban a tejtermelés szignifikánsan eltér ($P < 0,0001$), bármely két csoport között szignifikáns az eltérés ($P < 0,0001$ mindhárom esetben). Az ePM-es állatok átlagos tejtermelése a 3-15. post partum nap között 6,54 literrel [CI: -8,12 liter; -4,97 liter], a tPM-eseké 15,54 literrel [-17,83 liter; -13,27 liter] alacsonyabb egészséges társaikénál (**21. ábra**).

21. ábra. A tejtermelés időbeli alakulása az egészséges, az ePM és a tPM csoportokban

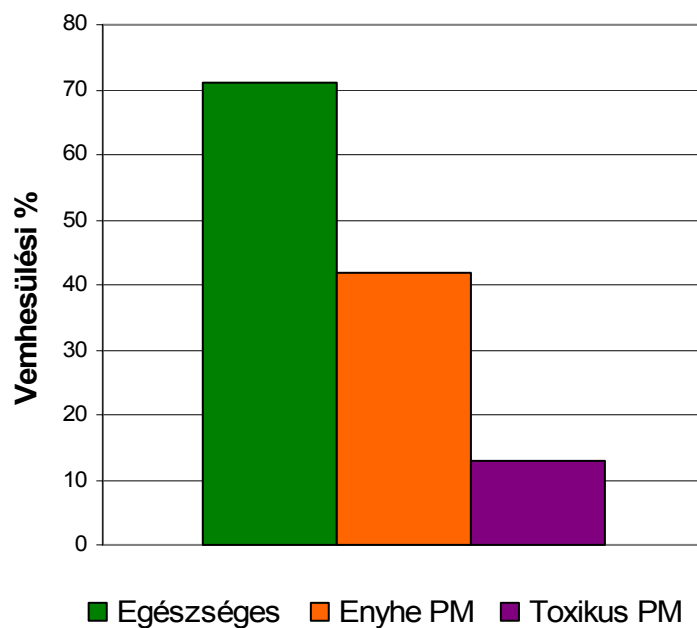


Lineáris regresszióval a tejtermelés időbeli változását vizsgáltuk, ahol az egyedek véletlen faktorként szerepeltek a modellben. Az egészséges csoportban a tejtermelés szignifikánsan nőtt az idő függvényében (3. nap: $17,3 \pm 3,8$ liter; 13. nap: $31,1 \pm 4,9$ liter; 15. nap: $35,1 \pm 5,3$ liter; $P < 0,0001$), az ePM csoportban csökkent (3. nap: $18,4 \pm 4,1$ liter; 13. nap: $17,6 \pm 4,3$ liter; 15. nap: $20,1 \pm 4,6$ liter; $P = 0,0385$), és a toxikus PM csoportban is szignifikánsan csökkent (3. nap: $15,5 \pm 6,3$ liter; 13. nap: $7,3 \pm 2,5$ liter; 15. nap: $8,7 \pm 2,9$ liter; $P < 0,0001$). Az utolsó két napon a beteg csoportokban (ePM és tPM) már emelkedő tendenciát mutatott a tejtermelési görbe, amit a megkezdett kezelés hatásának tulajdoníthatunk.

5.1.c.2. Vemhesülési arány és a vemhesülés ideje

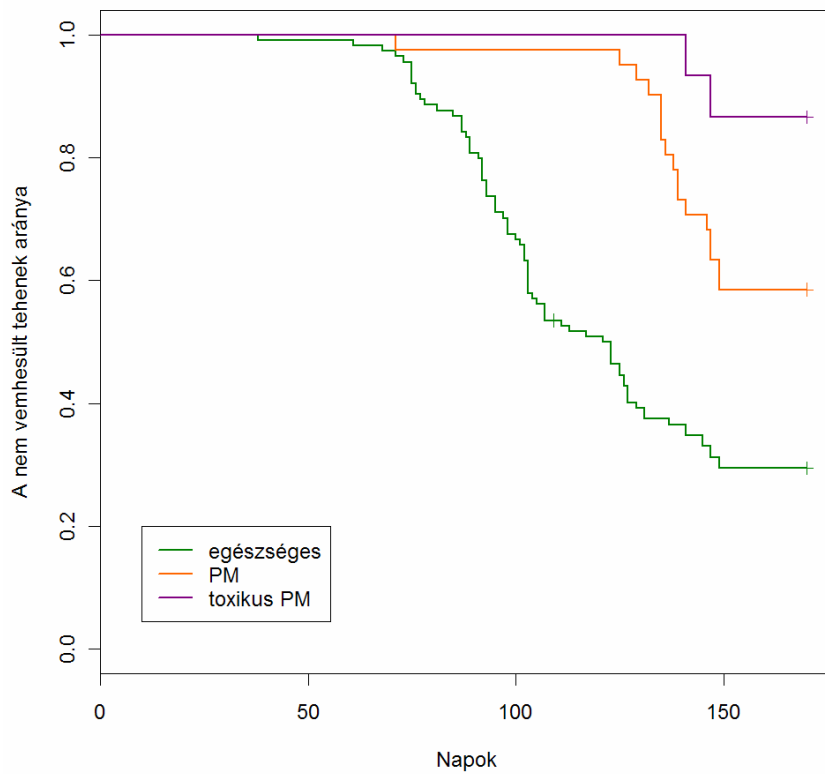
A vemhesült és az üres egyedek megoszlása a méhgyulladás különböző súlyosságú formájában szenvedő egyedeknél Chi-négyzet próbával szignifikánsan különbözött (ePM: 17 vemhes; 24 üres; tPM: 2 vemhes; 13 üres; $P < 0,001$) (**22. ábra**).

22. ábra. A 150 napon belül vemhesült tehenek aránya az egészséges, az ePM és a tPM csoportokban



A vemhesüléshez szükséges idő a három csoport között (egészséges: $103,8 \pm 23,1$ nap, ePM: $134,9 \pm 17,9$ nap, tPM: $144,0 \pm 4,2$ nap) páronként szignifikánsan eltér ($P < 0,0001$ mindhárom esetben) az elvégzett Medián-próbával.

23. ábra. A nem vemhesült tehenek aránya túlélési modellben az egészséges, az ePM és a tPM csoportokban



A Mantel-Haenszel próba alapján a vemhesülésre a görbék szignifikánsan eltértek ($P < 0,0001$) (23. ábra).

5.2. AZ 1. KÍSÉRLET EREDMÉNYEINEK MEGVITATÁSA

Több szerző megfigyelésével (HUSSAIN, 1989; HUSSAIN és DANIEL, 1991a; LEWIS, 1997; PAISLEY és mtsai, 1986; SHELDON és DOBSON, 2004) összhangban statisztikailag is igazoltuk, hogy az ellés során végzett szülőúton belüli manuális beavatkozás, illetve a magzatburok-visszatartás kialakulása hajlamosította a teheneket a méhgyulladás kialakulására, de vizsgálataink szerint a betegség súlyosságát nem befolyásolta.

A laktáció kezdetén számos klinikai kémiai paraméter változása utal a NEB fennállására. Miközben a bőr alatti és zsigeri zsírraktárak triglicerid telítettségét (tápláltsági állapot) tükröző kondíciópontszám (BCS) folyamatosan csökken, a vérszérumban jelentősen magasabb nem észterifikált zsírsav (non-esterified fatty acid, NEFA) tartalom mérhető. A folyamat dekompenzálódásának a jeleként értékelhető, ha – a β -hidroxi-vajsav (BHB), acet- β -ecetsav (AcAc) és aceton produkció fokozódását bizonyítva – e ketonanyagok szintje megemelkedik a vérszérumban (hiperketonémia), a vizeletben (ketonuria), illetve a tejben (ketolakcia). A ketonanyag-szintek emelkedése lényegében valamennyi testfolyadékban egyidejűleg zajlik. A gyakorlatban leginkább használt gyorsdiagnosztikumok azonban – szemben a tejjel – a vizeletben már sokkal kisebb mértékű ketonanyag-szintemelkedés kimutatását is lehetővé teszik. Emiatt a ketonuria a ketolakciánál sokkal korábban és gyakrabban észlelt jelenség. Ebből egyszersmind az is következik, hogy ketonuria esetén még jó esély van az állapot spontán rendeződésére, ketolakcia észlelésekor azonban ennek már sokkal kisebb a valószínűsége (KARSAI és KUTAS, 1982; KUTAS, 1987; GÖNYE, 1987; TÓTH és mtsai, 1989; KÉGL, 1990 és 1992; KÉGL és GAÁL, 1992; KREMER és mtsai, 1993; WENTINK és mtsai, 1997; HUSZENICZA és mtsai, 2002).

A ketonanyagok szintjének jelentős emelkedésével járó energiahíányos állapot befolyásolhatja a szervezet antimikrobiális védekező rendszereinek a működését, ami jelentősen növeli az involúció bakteriális eredetű szövődményeinek – elsősorban a *puerperális méhgyulladás* – a kockázatát. Emellett gyakoribbá válnak a mastitis egyes formái is (JÁNOSI és mtsai, 2002). E megbetegedések kártétele rendszerint többszöröse a ketózis okozta közvetlen gazdasági veszteségeknek. A szervezet immunkompetenciájának csökkenése arányos a NEB illetve a hiperketonémia súlyosságával és időtartamával (JÁNOSI és mtsai, 2002). Ezzel összhangban vizsgálataink során az emelkedett BHB-érték és fennálló ketonuria növelte a puerperális méhgyulladás előfordulásának kockázatát és azon belül a magasabb értékek a tPM előfordulását valószínűsítették.

A betegség során jelentkező általános tünetek kialakulásáért egyrészt a behatolt kórokozók egyes anyagcsere termékei, enzimek és citotoxikus hatású, fehérje természetű exotoxinok tehetők felelőssé. Másrészt a Gram-negatív baktériumok sejtfalából felszabaduló endotoxin (toxikus lipopoliszacharid, LPS), a makrofágokkal

kölcsönhatásban, egyes citokinek (tumor nekrosis faktor- α , TNF α ; különböző interleukinok: IL-1, IL-6) intenzív termelődését idézi elő. A heveny gyulladásos szakaszban a szervezet homeosztázisában citokinek által mediált változások következtében emelkedik a testhőmérséklet, illetve fokozódik egyes hormonok szintézise, és megváltozik a májban az akut fázis fehérjék produkciója és metabolizmusa. Az akut fázis proteinek változásai közül szarvasmarhában a leginkább jellemző a haptoglobin szintjének a megemelkedése (CULLOR, 1992; HIRVONEN és mtsai, 1999; BONDURANT, 1999; JÁNOSI és mtsai, 2002; MATEUS és mtsai, 2002 és 2003; HUSZENICZA és mtsai, 2004; SHELDON, 2004; SHELDON és mtsai, 2004b; KULCSÁR és mtsai, 2005a; WILLIAMS és mtsai, 2005).

A puerperális metritis megállapítása legegyszerűbb a klinikai tünetek alapján. Az elléstől eltelt idő, bűzös, híg, vízszerű, vöröses-barna méhváladék (putrid) jelenléte, általános tünetekkel vagy azok nélkül elegendő a diagnózis felállításához (SHELDON és DOBSON, 2004; SHELDON és mtsai, 2006). A nyakcsatornán keresztül ürülő nyálka putrid jellege kellő bizonyítéka az uterinális patogének jelenlétének (WILLIAMS és mtsai, 2005). Jelen kísérletben szerzett tapasztalataink megegyeznek egy korábbi, kevesebb állaton végzett vizsgálat adataival (KULCSÁR és mtsai, 2005b), miszerint az általános tünetekkel is együtt járó tPM esetében a kórjelző putrid váladék megjelenését néhány nappal korábban észlelhetjük, míg az enyhébb esetek a tünet későbbi megjelenése miatt könnyen elsikkadhatnak. Más megközelítésben ez azt jelenti, hogy a tehenészetekben rendszerint az ellést követő 5. (4-6.) napon az ellető istállóból a fogadó (más néven: friss fejős) csoportba történő áthelyezéskor elvégzett szaporodásbiológiai ellenőrző vizsgálat a tPM-es teheneket mintegy 70-75%-ban diagnosztizálja, de az enyhébb PM-eseket csak mintegy 30%-ban lehet ilyenkor felismerni. Vagyis a 7-10. post partum napon elvégzendő második ellenőrző vizsgálat hiányában az összes PM többsége nem kerül diagnosztizálásra és így kezelésre sem.

A mastitis kialakulásában az immunrendszer működés csökkenése döntő jelentőségű és ez az állapot a jelenlévő metritis miatt nyilvánvalóan fennáll (JÁNOSI és mtsai, 2002). Ezzel összhangban van, hogy a mastitis nagyobb arányú előfordulását találtuk a méhgyulladás különböző súlyossági formái esetén egyaránt.

A korábban PM-es állatok esetén a klinikai endometritis nagyobb arányú előfordulása nem meglepő. A szubepiteliálisan túlélő kórokozók fokozzák a neutrofil granulociták migrációját, aminek következményeként a pp. 14. napja után megjelenhet a klinikai endometritis tüneteként a (muko)purulens vaginális váladék (PAISLEY és mtsai, 1986; HUSSAIN, 1989; HUSSAIN és DANIEL 1991a; LEWIS és mtsai, 1997; SHELDON és DOBSON, 2004; SHELDON és mtsai, 2006).

Mind az arthritis, mind a pododermatitis nagyobb arányban fordult elő a PM bármelyik formájában megbetegedett, mint a szövődménymentes involúciójú tehenekben. A pododermatitis kialakulásában a gyulladásos mediátoroknak illetve a toxikus peptid fragmentek jelenlétének nagy szerepe van (PAISLEY és mtsai, 1986; HUSSAIN, 1989; HUSSAIN és DANIEL 1991a). A korai involúció során kialakuló méhgyulladás alatt bakterémia léphet fel, ami arthritis, bursitis kialakulását eredményezheti (PAISLEY és mtsai, 1986; HUSSAIN, 1989; HUSSAIN és DANIEL 1991a).

A kondíciópontosítás a tehenek tápláltsági állapotának megítélésére szolgáló elfogadott, gyakorlatias módszer. Magyarországon, az 5-ös skálán végzett kondícióbecslést használjuk. Tájékoztat a tehén elzsírosodásáról (túlkondíció) illetve valamely állományban rendszeresen elvégezve a tehenek kondíció változásának nagyságáról és annak mértékéről (RUKKWAMSUK és mtsai, 2000). A tehén ellési kondíciójával illetve a laktáció megindulásával összefüggésben a kondíció változásával jól jellemezhetjük, laktáció elején szükségszerűen fellépő negatív energetikai állapotot (BRAND, 1995; RUKKWAMSUK és mtsai, 2000, BRYDL, 2003). Ezért végeztük el mi is vizsgálataink során a kondíciópontosítást az ellés után 24-48. órával és az 5. héten. Az ellés után közvetlenül a csoportokban (egészséges, ePM, tPM) a BCS értéke 3,5 feletti volt, ami kicsivel magasabb az ajánlott tenyészkondíciót jellemző értéknél. A testtartalékok mobilizálása már az ellés előtt 5-7 nappal elkezdődik és ez az élettani folyamat a laktáció első 6-8 hetében intenzíven zajlik. Arra kell törekednünk, hogy a napi testtömeg csökkenés az 1,0-1,5 kg-nál ne legyen több, és összesen se haladja meg a 60 kg-ot (vagyis egy kondíciópont-számot). Jelentős energiahány esetén, különösen túlkondíciós állatokban, az ellés utáni napokban intenzívebben zajló zsírmobilizáció következtében akár ketózis is kialakulhat (BRYDL, 2003a; 2003c). A tPM-es állatoknál a kondíció vesztes mértéke az 5. hétre meghaladta az egy kondíciópontszámot.

A méhgyulladások tejtermelésre gyakorolt hatásáról meglehetősen kevés és ellentmondásos irodalmi adat áll rendelkezésre. Ha a metritiseket általában szemléljük a súlyosságtól és az előfordulás idejétől függetlenül (PM és klinikai endometritis együtt), többnyire nem lehet semmilyen hatást kimutatni a tejtermelésre (LUCEY és mtsai, 1986; ROWLANDS és LUCEY, 1986; RAJALA és GRÖHN, 1998), bár DELUYKER és mtsai (1991) úgy találták, hogy nagy tejtermelésű tehenekben a metritis általában szignifikáns tejsökkenést okoz. Hazai szerzők egy korábbi vizsgálatban a tPM esetén találtak szignifikáns csökkenést a tejtermelésben az egészséges és ePM-es tehenekhez képest (KULCSÁR és mtsai, 2005a). Ha csak a korai involúció során előforduló PM-t és a rövid távú, nem teljes laktációra kiterjedő összesített tejtermelést vizsgáljuk szignifikáns különbséget találunk az egészséges, ePM-ben illetve tPM-ben szenvedő állatok tejhozama között. Még szembeötlőbb a különbség, ha a tejhozam változását és nem az abszolút értékét tekintjük. A tPM-es tehenek nagy részénél az ellés utáni 3-5. napok között a tejtermelés drasztikusan csökken, ugyanez kisebb mértékben és később, a 6-10. nap körül, figyelhető meg az ePM-es teheneknél. A napi tej mennyiségében a csökkenés kb. a putrid méhváladék megjelenésével egyidejűleg – tehát a betegség kezdetekor - következik be. Mivel a napi tejtermelést a 15. pp napig követtük a kísérletben, a tejtermelés csökkenés teljes időtartamára nem vonhatunk le következtetést. RAJALA és GRÖHN (1998) több mint 37000 tejelő tehen adatait elemezve csak a korai (puerperális) metritis esetén figyelt meg mintegy 4 hétig tartó tejsökkenést, amelyet ellésszámtól függően napi átlagban 2,3 – 4,2 kg-nak találtak. Vizsgált állományunkban az ePM-es tehenek napi átlagban 6,54 literrel [CI: -8,12 liter; -4,97 liter], a tPM-esek 15,54 literrel [-17,83 liter; -13,27 liter] kevesebb tejet termeltek egészséges társaiknál.

A méhgyulladások kimutatható legfőbb kórokozók (*A. pyogenes*, *Bacteroides spp.*, *F. necrophorum*) spermicid illetve embrió toxikus hatása ismert. A méhgyulladás az endometrium fibrotikus degenerációjához vezethet, ami együtt jár a mirigyek atrófiájával. A gyulladásos folyamatok során keletkező endometrium károsodás, hegyszövet képződés megnehezíti, vagy ellehetetleníti a zigóta beágyazódását (PAISLEY és mtsai, 1986; HUSSAIN, 1989; HUSSAIN és DANIEL 1991a; LEWIS és mtsai, 1997; SHELDON és DOBSON, 2004; SHELDON és mtsai, 2006). A fentiek részben magyarázzák, hogy a vemhesülés később, és alacsonyabb arányban következik be a méhgyulladásos egyedekben, különösen a súlyosabb esetekben.

AZ 1. KÍSÉRLET EREDMÉNYEI ÖSSZEGEZVE:

- Az ellés során végzett méhűri manuális beavatkozás és a magzatburok-visszatartás egyaránt hajlamosítanak a méhgyulladásra, de szignifikáns hatásuk nem volt a gyulladás súlyosságára.
 - A magasabb BHB-érték hajlamosít a méhgyulladásra, és azon belül a súlyosabb gyulladást valószínűsíti.
 - A legalább 2+-es ketonuriás reakció hajlamosít a méhgyulladásra, erősebben pozitív teszt súlyosabb gyulladást prognosztizál.
 - A 9400 liter feletti előző laktációs tejtermelés hajlamosít a toxikus méhgyulladásra.
 - A többször ellett egyedek hajlamosabbak a méhgyulladás súlyosabb formájára.
 - A testhőmérséklet emelkedés utal a méhgyulladásra, de önmagában nem elegendő a diagnózis felállításához.
 - A hajlamosító tényezők együttes vizsgálatára logisztikus regressziós modelleket készítettünk. A BHB-érték és a ketonuria erősen korrelált, ezért egy azon regressziós modellben mindig csak az egyiket vettük figyelembe.
- A méhgyulladásra az emelkedett BHB-érték, az ellés során végrehajtott méhűri manuális beavatkozás, a magzatburok-visszatartás egyaránt hajlamosít, és a testhőmérséklet emelkedés utal. A toxikus méhgyulladás bekövetkezését az emelkedett BHB-érték, a magzatburok-visszatartás, az ellés alatt végzett szülőúti manuális beavatkozás és a magas előző laktációs tejtermelés valószínűsíti.
- A PM előfordulását a ketonuria (a 2+-es valamint a legalább 3+-es reakciók egyaránt), a magzatburok-visszatartás, az ellés során végzett szülőúti manuális beavatkozás valószínűsíti, és a testhőmérséklet emelkedés jelzi. A tPM előfordulását a méhgyulladásos tehenek között a ketonuria mértéke, az ellés során végzett méhűri manuális beavatkozás, az előző laktációs tejtermelés, az ellésszám valószínűsíti, és a pp 3-5. napja között mért tejmennyiség csökkenése jelzi.
- A méhgyulladásban szenvedő egyedek kevesebb tejet termeltek. Míg az egészséges csoportban a termelés nőtt az idő függvényében, addig a méhgyulladásos (mind ePM, mind tPM) tehenekben csökkent.

- A súlyos általános tünetekkel is kísért toxikus puerperális metritiseknél a kórjelző tünet (putrid kifolyás) hamarabb megjelent.
- A méhgyulladásban szenvedő egyedekben a mastitis, a klinikai endometritis, a csülökirha-gyulladás, az ízületgyulladás egyaránt nagyobb valószínűséggel alakult ki.
- Az egészséges és a toxikus méhgyulladásban szenvedő egyedek között szignifikáns különbség volt a kondícióromlásban.
- A méhgyulladásban szenvedő egyedek nehezebben és később vemhesültek.

5.3. A 2. KÍSÉRLET EREDMÉNYEI

Az aerob méhpatogénekre (*A. pyogenes* és *E. coli*) mindkét vizsgálatban meghatároztuk a helyi (iu.) és/vagy szisztémás (im.,iv.) kezelésére alkalmasnak látszó és kereskedelembe kapható antibiotikumok MIC értékét. Ezeket az adatokat az **13.** illetve **14. táblázatban** közöljük. Így mód nyílik a MIC időbeli változásának nyomon követésére is.

13. Táblázat. Az *A. pyogenes* minimális gátló koncentráció (MIC, µg/ml) értékei a két vizsgálat során

	1998-as vizsgálatok		2004-es vizsgálatok	
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Amoxicillin	4,0	8,0	0,06	0,25
Cefapirin	0,064	0,25	0,015	0,125
Oxitetraciklin	8,0	32,0	0,25	32,0
Gentamicin	4,0	8,0	-	-
Neomicin	16,0	≥64,0	-	-
Norfloxacin	4,0	16,0	-	-
Tilozin	0,128	0,50	-	-
Cefquinom	-	-	0,015	0,5

14. Táblázat. Az *E. coli* minimális gátló koncentráció (MIC, µg/ml) értékei a két vizsgálat során

	1998-as vizsgálatok		2004-es vizsgálatok	
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Amoxicillin	0,064	0,128	4,0	64,0
Cefapirin	8,0	32,0	8,0	16,0
Oxitetraciklin	1,0	≥64,0	64,0	≥128,0
Gentamicin	0,5	16,0	-	-
Neomicin	4,0	32,0	-	-
Norfloxacin	0,064	0,064	-	-
Tilozin	≥64,0	-	-	-
Cefquinom	-	-	0,06	0,275

Eredményeinkből látható, hogy a méhkezelésekre hagyományosan és kiterjedten használt antibiotikumokra (OTC, amoxicillin, neomicin) már 1998-ban sem volt

ideálisnak mondható az *A. pyogenes* és *E.coli* törzsek érzékenysége és ez a helyzet – főleg az *E.coli* esetében – 2004-ig csak tovább romlott. Ezzel szemben az első generációs cefalosporin (cefapirin) mindkét vizsgálatban egyformán jó MIC értékeket mutat az *A. pyogenes*-szel szemben, míg egy viszonylag új, 4. generációs cefalosporin (cefquinom) in vitro nagyon hatékonynak látszik mindkét aerob kórokozóval szemben.

A GNA-ok vizsgálatainkban in vitro megfelelő érzékenységet mutatnak a cefalosporinok-ra. A *Bacteroides gracilis* és a *Fusobacterium* csoport (kanamicin érzékeny GN anaerobok) az általunk vizsgált antibiotikumokra érzékenyebbek, mint a többi GN anaerob (15. táblázat és 16. táblázat)

15. Táblázat. A *Prevotella bivia* és a *Porphyromonas - Prevotella* csoport (GN anaerobok) minimális gátló koncentráció (MIC, µg/ml) értékei 2004-ből

	<i>Prevotella bivia</i> csoport		<i>Porphyromonas - Prevotella</i> csoport	
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Amoxicillin	2,0	64,0	8,0	64,0
Cefapirin	0,125	≥1	≥1	≥1
Oxitetraciklin	32,0	128,0	32,0	128,0
Cefquinom	≥1	≥1	≥1	≥1

16. Táblázat. A *Bacteroides fragilis* és a *Bacteroides gracilis* és a *Fusobacterium* csoport (GN anaerobok) minimális gátló koncentráció (MIC, µg/ml) értékei 2004-ből

	<i>Bacteroides fragilis</i> csoport		<i>Bacteroides gracilis</i> és <i>Fusobacterium</i> csoport	
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Amoxicillin	64,0	64,0	0,03	0,06
Cefapirin	≥1	≥1	0,015	0,015
Oxitetraciklin	32,0	64,0	0,5	1,0
Cefquinom	≥1	≥1	0,03	≥1

5.4. A 2. KÍSÉRLET EREDMÉNYEINEK MEGVITATÁSA

Az 1998-as adataink lényegében megegyeztek COHEN és mtsai, 1995 és 1996-ban, valamint ZIV és mtsai, 1996-ban közölt megfigyeléseivel.

A PM antimikrobiális terápiájának a leghagyományosabb módja a helyileg alkalmazott OTC kezelés. Az OTC fő méhpatogénnel szembeni MIC értéke az utóbbi 10-15 évben jelentősen emelkedett, ami napjainkban nagy adagokban (2-4 g/nap) történő alkalmazást indokol. Ennek azonban nem kellően tisztázott az ételmisszerbiztonsági kockázata. Az *in vitro* eredmények alapján feltételezzük, hogy az OTC terápia hatékonysága napjainkra jelentősen csökkent. Emellett a tetraciklinek helyi irritáló hatását is figyelmenbe kell vennünk. Más hagyományos antibiotikumok (amoxicillin, aminoglikozidok) várható *in vivo* hatékonysága eleve megkérdőjelezhető (PAISLEY és mtsai, 1986; HUSSAIN és DANIEL, 1991b; COHEN és mtsai, 1993, 1995 és 1996; SHELDON és mtsai, 2004a).

Jelenleg kiterjedt kutatások folynak egyes új, 3. és 4. generációs cefalosporinokkal. A legfontosabb méhpatogénnek e hatóanyagokkal szemben napjainkban kifejezetten érzékenyek (nagyon alacsony MIC érték) (SHELDON és mtsai, 2004a). Emellett, ezen összetevők ideális farmakokinetikai tulajdonságokkal rendelkeznek, ami tejre és húusra egyaránt rövid ételmezéségségügyi várakozási időt eredményez. Több közlemény jelent meg egy 3. generációs cefalosporin (ceftiofur) szisztémás alkalmazásáról: a készítményt a PM első, még kevésbé kórjelző tüneteinek (láz) a fellépésekor kezdték alkalmazni (CHENAULT és mtsai, 2004; DRILLICH és mtsai, 2003; MELENDEZ és mtsai, 2004).

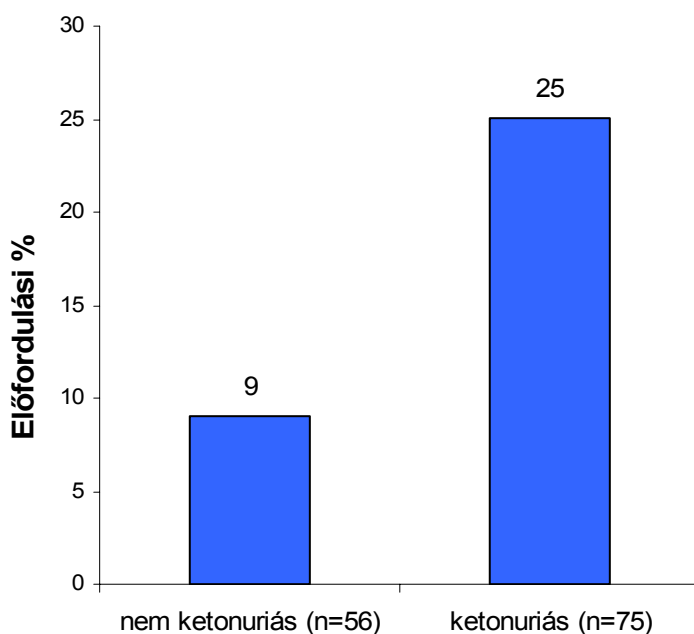
A 2. KÍSÉRLET EREDMÉNYEIT ÖSSZEGEZVE:

- Napjainkban a hagyományosan alkalmazott tetraciklinek már kevésbé hatékonyak (a MIC érték jelentősen emelkedett), e célra újabban a 3. vagy 4. generációs cefalosporinok a leginkább ajánlhatóak. Klinikai endometritis, pyometra, illetve szubklinikai endometritis esetén az első generációs cefalosporinok és/vagy a PGF_{2α} és analógjai választandóak.
- Magyarországon gyűjtött méhtampon mintákból az anaerob kórokozók MIC értékét elsőként meghatározva, hatékonyak találtuk a vizsgált cefalosporinokat (cefapirin, cefquinom).

5.5. A 3. KÍSÉRLET EREDMÉNYEI

A kísérletbe válogatás előtti ellés körülményeit vizsgálva megállapítható, hogy az általunk ketonuriásnak talált tehenek között sokkal nagyobb arányban (25%) jegyezték fel magzatburok-visszatartást, mint a nem ketonuriások között (9%) (24. ábra).

24. ábra. A magzatburok-visszatartás előfordulása a 3. kísérletben



Eredményeinket a 17. táblázat és a 25. ábra mutatja be. A ketonuriás, antiketogénnel nem kezelt tehenek a vizeletükkel 1-4 hétig ürítettek AcAc-at, szemben a ketonuriás kezelt tehenek 2-8 napos AcAc ürítésével. A ketonuriás, antiketogén kezelést nem kapott tehenek méhének visszaalakulása kb. 1 héttel később fejeződött be, mint a másik három állatcsoporté. Ezek az állatok hosszabb időn keresztül, és nagyobb számban igényeltek méhük tünetmentessé válásához gyógykezeléseket, mint a másik három csoport egyedei. Emellett később és jelentősen alacsonyabb arányban vemhesültek, bár az elléstől az újravemhesülésig eltelt idő tartamának különbsége nem érte el a $p < 0,05$ szintet.

17. Táblázat. A ketonuria hatása a puerperális metritis gyógyulására valamint az újravemhesülés arányára és idejére

	Ketonuriás, nem kezelt (A)	Ketonuriás, kezelt (B)	Nem ketonuriás, nem kezelt (C)	Nem ketonuriás, kezelt (D)	egyszem- pontos ANOVA	LSD _{p=0.05} *	Chi ² teszt
Csoport létszám (n)	37	38	27	29	-----	-----	-----
A ketonuria időtartama (nap) ¹	17,3±1,6 ^{§,a}	4,5±0,4 ^{§,b}	-----	-----	-----	-----	-----
Az involúció ideje (nap) ¹	38±1 ^a	31±1 ^b	29±1 ^b	31±1 ^b	F=13,169 p<0,001	3,1	-----
Az iu. kezelés tartama (nap) ¹	55±5 ^a	35±3 ^b	33±3 ^b	32±4 ^b	F=8,730 p<0,001	10,6	-----
Az iu. kezelések száma ¹	9,6±0,7 ^a	4,7±0,6 ^b	3,8±0,4 ^b	4,1±0,5 ^b	F=22,417 p<0,001	1,64	-----
Vemhesült létszám (%)	14 (38%) ^a	23 (61%) ^b	16 (59%)	18 (62%) ^b	-----	-----	p _(A-B) =0,05 p _(A-C) =0,09 p _(A-D) =0,05
Az újravemhesülés ideje (nap) ^{1,2}	113±9	94±6	90±7	89±8	F=1,986 p=0,12	----	-----

¹ átlag ± SEM

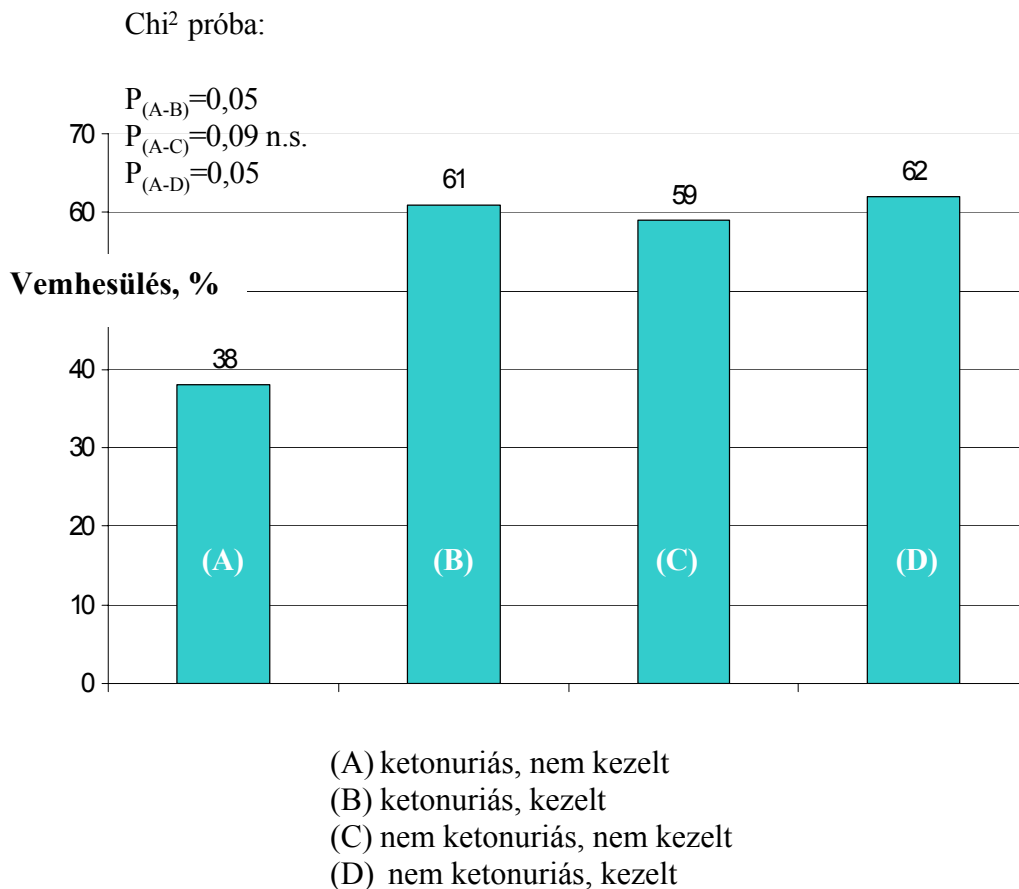
² Az ellés után 150 napon belül vemhesült tehenek esetében

* p=0,05 szinten a legkisebb szignifikáns különbség

§ két mintás t-próba p<0,001

^{a,b} különböző betűkkel jelölt csoportok értékei egy-egy soron belül szignifikánsan különböznek az azonos betűkkel jelöltekétől. Nem jelölt sorok illetve csoportok esetén nincs szignifikáns különbség.

25. ábra. Az ellés után 150 napon belül újravemhesült tehenek aránya



5.6. A 3. KÍSÉRLET EREDMÉNYEINEK MEGVITATÁSA

A kísérletünkben szereplő gazdaságok a fajta, tejtermelés, istállózás, takarmányozás, energetikai státusz, valamint az involúció lefolyása és a szaporodásbiológiai mutatók alakulását tekintve reprezentálták az akkori hazai nagyüzemi állományokat (BRYDL és mtsai, 2003a és 2004; HUSZENICZA és mtsai, 1987; JURKOVICH és mtsai, 2002; KÖNYVES és mtsai, 2004; TIRIÁN és mtsai, 2003). A hazai viszonyokat tükrözték az elletés feltételei és az ellés utáni szaporodásbiológiai gondozás menete is (SZENCI, 1995 és 2003). Vizsgálatainkat a téli-tavaszi időszakban végeztük, amikor is a tapasztalatok alapján a ketonuria és puerperális méhgyulladás egyaránt gyakoribb (SHELDON és DOBSON, 2004).

A ketonuria vizsgálata a NEB inkompenzálttá válásának kimutatására használt egyik fontos, üzemi körülmények között is kivitelezhető módszere (KÉGL 1990 és 1992 és 1994; KÉGL és GAÁL, 1992): a vizelet AcAc szintjének a meghatározása alkalmas arra, hogy a napi gyakorlatba beépítve monitorozhassuk az ellés körüli és utáni időszakban a tejelő tehenek metabolikus státuszát. Nem megkérdőjelezve, hogy a NEB dekompenzálódásának a kialakulását lehetőleg szakszerű takarmányozással kell megelőzni, illetve annak káros következményeit csökkenteni (BRYDL és mtsai, 2003a és 2003b), az érintett állatok ketonuria segítségével történő kiszűrése, illetve glükoplasztikus anyagokkal, glükokortikoidokkal végzett gyógykezelése lehetőséget jelent a gazdasági károk csökkentésére (KÉGL, 1990, 1992, 1994; KÉGL és GAÁL, 1992; METZNER és mtsai, 1993).

Az elléskor is fennálló ketonuria esetén lényegesen nagyobb arányban fordul elő magzatburok-visszatartás (KÉGL, 1990; KÖNYVES és mtsai, 2004; NAGY és mtsai, 1984). Az energiahíányos állapot különböző súlyosságú megnyilvánulásai (hiperketonémia, ketonuria, ketolakcia, klinikai ketózis) és a méh involúció idején fellépő bakteriális szövődmények közötti kapcsolatot az irodalomban különbözőképpen ítélik meg. BAIRD (1982) és KRONFELD (1982) szerint a magzatburok-visszamaradás és a metritis által érintett tehenek étvágyának csökkenése növelheti a hiperketonémia és ketonuria kockázatát (ún. másodlagos ketózis). Ennek gyakori következménye az immunrendszer károsodása, ami hajlamosítja az állatokat a méh- illetve tüdőgyulladások kialakulására (HUSZENICZA és mtsai, 2002). A méh fertőzések klinikai megjelenése függ (a) a fehérvérsejtek sejtes immunválaszt aktiváló képességétől, (b) a vér fehérvérsejtjeinek a fertőzött szervbe (méhbe) irányuló migrációs kapacitásától, továbbá (c) a méhben található falósejtek bekebelező- és baktériumölő képességétől. Számos vizsgálat bizonyítja, hogy a NEB idején, különösen pedig annak dekompenzálódásakor (hiperketonémia és/vagy fokozott máj-elzsírosodása) csökken a sejtes immunválasz-készség (KANDEFER-SZERSZEN és mtsai, 1992; SATO és mtsai, 1995; TARGOWSKI és KLUCINSKI, 1983). Az IgG mellett csökken a fagocitozishoz szükséges opszonin, a citokinek és egyes gyulladásos mediátorok termelődése (DRENTH és mtsai, 1995; KANDEFER-SZERSZEN és mtsai, 1992; WENTIK és mtsai, 1997). A ketonémiás tehenek véréből szeparált limfociták osztódási képessége is gyengébb (KANDEFER-SZERSZEN és mtsai, 1992; SATO és mtsai, 1995; TARGOWSKI és KLUCINSKI, 1983). Csökken a fehérvérsejteknek a fertőzött szervbe

(méh, tőgy) irányuló migrációs kapacitása: szövettényészetben a tápoldathoz adott BHB vagy AcAc lassította a csontvelő sejtek osztódásának ütemét (HOEBEN és mtsai, 1999). A neutrofil granulociták kemotaxisát hátrányosan befolyásolja a hosszú időn át fennálló NEB és/vagy hiperketonémia (BOYUM és mtsai, 1996; HACK és mtsai, 1994; KREMER és mtsai, 1993; SURIYASATHAPORN és mtsai, 1999 és 2000; VAN WERVEN és mtsai, 1997). Szövettényészetben aceton vagy BHB jelenlétében csökken a neutrofil granulociták és a makrofágok fagocitáló képessége (KLUCINSKI és mtsai, 1988). A ketonuriás tehenekben a megfelelő antiketogén kezelés javította a méh antimikrobiális kezelésének hatékonyságát. Megfigyeléseink szerint a NEB dekompenzált állapotában levő, ketonuriás és antiketogén terápiában nem részesült tehenekben a méh involúció lefolyása hosszabb, a puerperális metritis lassabban, nagyobb számú kezelést igényelve gyógyul. Megjegyezzük azonban, hogy e vizsgálatunkban a nem ketonuriás egyedekben is késedelmes volt az involúció lezajlása. Ezt magyarázhatja az elletés nem kielégítő higiéniája, de nem zárható ki a hagyományos méhkezelések esetleges mellékhatása – a szilárd formában ismételt alkalmazott oxitetraciklin, illetve jódtartalmú készítmények – helyi irritáló hatása sem (COHEN és mtsai, 1993, 1995, 1996; HUSSAIN és DANIEL, 1991b; PAISLEY és mtsai, 1986; SHELDON és mtsai, 2004a). A ketonuriás, antiketogén kezelést nem kapott állatok alacsonyabb arányban vemhesültek és a vemhesülésig hosszabb idő telt el, mint a nem ketonuriás, avagy ketonuriás, de megfelelő antiketogén kezelést kapott társaik. Utóbbi csoportok eredményei között ezzel szemben semmilyen különbség nem mutatkozott. A gyengébb reprodukciós teljesítményt magyarázhatja, hogy az energia-háztartás zavara az első ivarzás időpontját is késleltethette (HUSZENICZA és mtsai, 1995).

A 3. KÍSÉRLET EREDMÉNYEIT ÖSSZEGEZVE:

- Eredményeink összefüggést bizonyítanak az energetikai egyensúly-hiány ketonuriában megnyilvánuló dekompenzációja és az involúciós szövődmények lefolyása között. Antiketogenikus kezeléssel javítható az iu. antimikrobiális kezelések hatékonysága, következésképpen csökkenthetők a puerperális méhgyulladásához társuló szaporodásbiológia zavarok és az ebből származó gazdasági veszteségek.

5.7. A 4. KÍSÉRLET EREDMÉNYEI

5.7.1. A PM kezelések hatékonysága (4.a kísérlet)

Az oxitetraciklinnel (OTC), amoxicillinnel (AMO), vagy gentamicinnel (GEN) kezelt három állatcsoportban a méhváladék putrid jellege csaknem azonos időben (az ellés utáni 15 ± 6 , 14 ± 4 , 13 ± 4 napon), illetve azonos számú kezelés után ($3,6 \pm 1,6$, $3,3 \pm 1,2$ és $3,2 \pm 1,2$) szűnt meg. Nem volt különbség azoknak a teheneknek az arányában sem, amelyek a szeptikus-toxikus általános tünetek alapján szisztémás antimikrobiális kezelést is igényeltek (27%, 24% és 29%). A kezelési csoportok között jellemző különbségeket a **18. táblázatban**, illetve a **26. ábrán** mutatjuk be. Az OTC csoportban a tehenek kisebb részénél alakult ki az EM, mint az AMO és GEN csoportokban (33%, 58% és 58%, külön-külön; $P < 0,05$). Az OTC-vel kezelt csoportban az ellés utáni 28-35. napon kevesebb tehénből lehetett *A. pyogenes*-t kitenyészteni, továbbá magasabb volt az újravemhesült állatok aránya, mint a másik két csoportban. Egyik kezelési forma sem befolyásolta azonban a 28-35. napon is még *E. coli*-val vagy *GN anaerob*kal fertőzött méhű egyedek arányát.

18. Táblázat. A puerperális metritis (PM) miatt oxitetraciklin (OTC), amoxicillin (AMO) vagy gentamicin (GEN) kezelést kapott tehenekben a post partum 5. hetén kitenyészthető Gram-negatív baktériumok és az újravemhesült tehenek aránya (adatgyűjtési időszak: az újravemhesülésig vagy a selejtezésig)

	A pp 5. kitenyészített baktériumok			Az újravemhesülés	
	A. pyogenes	E. coli	GN anaerob	pp napja	aránya
OTC (n=42) ¹	n=10=24%*	n=17=40%	n=8=19%	95±25♦	n=29=69% [#]
AMO (n=38) ²	n=19=50%*	n=15=39%	n=11=29%	113±29♦	n=16=42% [#]
GEN (n=38) ²	n=19=50%*	n=14=37%	n=12=32%	116±27♦	n=17=44% [#]

*♦ A kezelési csoportok között szignifikáns különbség volt:

* $P < 0,05$

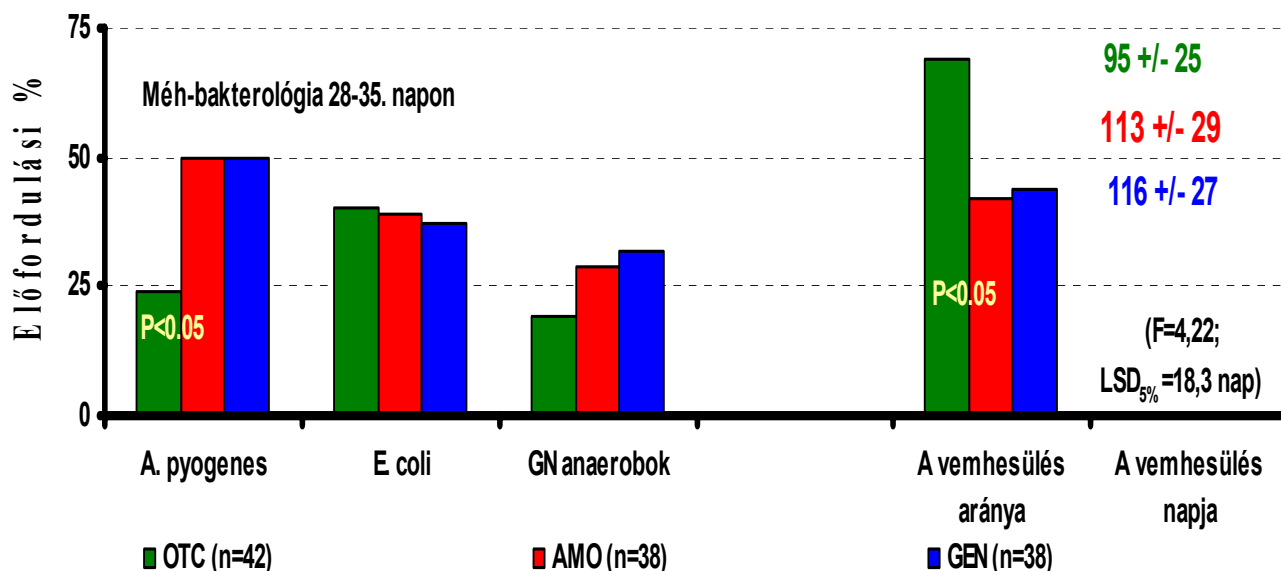
♦ $F = 4,22$; $LSD_{5\%} = 18,3$ nap

$LSD_{5\%}$: Legkisebb szignifikáns különbség (≥ 5 % szinten) páronként összehasonlítva a csoportok átlagát.

¹ A csoportban a pp 5. hetén végzett bakteriológiai vizsgálatkor 7 bakteriológiailag negatív minta volt.

² A csoportban a pp 5. hetén végzett bakteriológiai vizsgálatkor 7 kombinált fertőzéses minta volt.

26. ábra. Az elsődleges méhpatogének előfordulási aránya az 5. pp héten és az újravemhesülési arány oxitetraciklinnel, amoxicillinnel illetve gentamicinnel kezelt puerperális metritiszes teheneknél



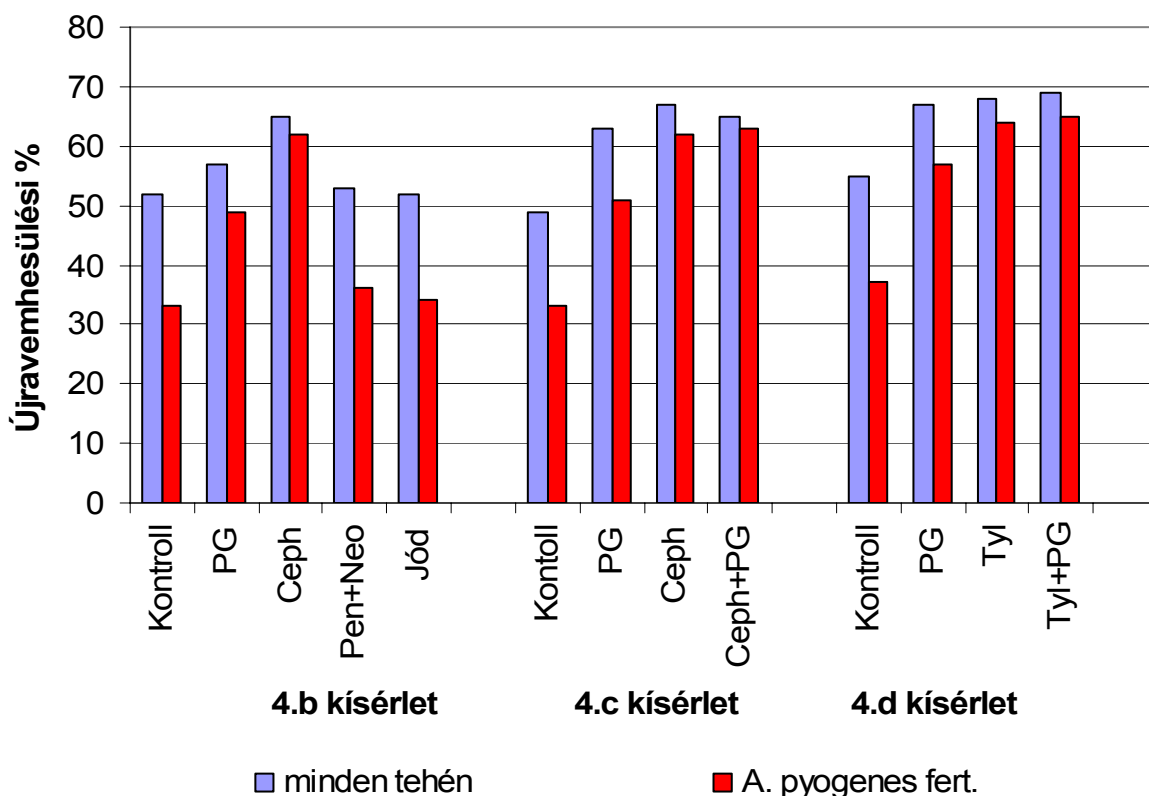
3.7.2. A klinikai EM kezelések hatékonysága (4.b-4.c-4.d kísérlet)

A kezelési csoportok állatainak adatait a kezelés előtti bakteriológiai státusztól függetlenül vizsgálva, a 4.b kísérletben a kontroll állatok adataihoz viszonyítva a PGF_{2α} 5%-kal, a cefapirin 13%-kal javította a vemhesülési arányt, míg a penicillin-neomicin kombináció és a jódkészítmény alkalmazása nyomán nem figyeltünk meg különbségeket. A 4.c kísérletben a PGF_{2α} 14%-kal, a cefapirin 18%-kal, a kettő kombinációja 16%-kal növelte a vemhesülési arányt. Hasonló tendenciát tapasztaltunk a 4.d kísérletben is: a PGF_{2α} kezelést követően 12%-al, az im. tilozin kezelés után 13%-al, a tilozin+PGF_{2α} kombinációt követően pedig 14%-al nőtt a vemhesek aránya. A csoportok közötti különbségek azonban egyetlen esetben sem voltak matematikailag szignifikánsak (19. táblázat, 27. ábra).

Az ellés utáni 5. héten a méh bakteriológiai vizsgálata a tehenek felében-kétharmadában (52-69%) igazolt *A. pyogenes* fertőzöttséget. A fertőzött méhű tehenek aránya az egyes kísérletekben, illetve kezelési csoportokban nem különbözött

lényegesen. Az 5. héten *A. pyogenes*-szel fertőzött méhű tehenek (n=517) az alkalmazott kezeléstől függetlenül alacsonyabb arányban és később vemhesültek, mint (n=354) a nem fertőzött társaik (vemhesülési arány: 50% ill. 76%, $P<0,001$; újravemhesülés ideje: az ellés utáni 107 ± 30 ill. 90 ± 25 nap, $P<0,001$). Az *A. pyogenes*-szel fertőzött méhű tehenek vemhesülési aránya – a kezeletlen kontrollokéhoz viszonyítva – a cefapirin, tilozin valamint a $\text{PGF}_{2\alpha}$ kezelések nyomán mindhárom kísérletben szignifikánsan emelkedett ($P<0,05$). A legnagyobb mértékű növekedést a cefapirin alkalmazását követően figyeltük meg (29% mindkét kísérletben), a tilozin 28%, a $\text{PGF}_{2\alpha}$ 16%, 18% illetve 20% növekedést eredményezett az *A. pyogenes*-szel fertőzött tehenekben. A cefapirin vagy tilozin $\text{PGF}_{2\alpha}$ -val együtt alkalmazva további emelkedést nem idézett elő a termékenyülési arányban. Ezzel szemben a penicillin-neomicin kombináció, illetve a szervetlen jódkészítménnyel végzett kezelés a kontrollhoz viszonyítva nem befolyásolta a vemhesültek arányát (27. ábra, 19. táblázat). Egyik kezelésnek sem volt jelentős hatása az elléstől az újravemhesülésig eltelt időtartam hosszára.

27. ábra. A különböző gyógyszerkészítményekkel kezelt, illetve kezeletlen kontroll klinikai endometritises tehenek újravemhesülési aránya



19. Táblázat. A vemhesülési arány a különböző kezeléseket kapott klinikai endometritises teheneknél
(4b-4c-4d. kísérlet; megfigyelési periódus: újravemhesülésig vagy selejtezésig)

Kezelési csoportok	Az újravemhesülési arány	
	A. pyogenes fertőzött	
	tehenek (eltérés a kontrolltól)	Minden tehén (eltérés a kontrolltól)
4b. kísérlet (n=317)		
Kontroll (n=63)	33%	52%
PG _{im} (n=61)	49% (+16%)	57% (+5%)
CEPH _{iu} (n=65)	62% (+29%)	65% (+13%)
PEN+NEO _{iu} (n=64)	36% (+3%)	53% (+1%)
IODINE _{iu} (n=64)	34% (+1%)	52% (0%)
	P<0.05	Ns
4.c kísérlet (n=278)		
Kontroll (n=68)	33%	49%
PG _{im} (n=71)	51% (+18%)	63% (+14%)
CEPH _{iu} (n=70)	62% (+29%)	67% (+18%)
CEPH _{iu} +PG _{im} (n=69)	63% (+30%)	65% (+16%)
	P<0.05	Ns
4.d kísérlet (n=276)		
Kontroll (n=71)	37%	55%
PG _{im} (n=66)	57% (+20%)	67% (+12%)
TYL _{im} (n=69)	64% (+27%)	68% (+13%)
TYL _{im} +PG _{im} (n=70)	65% (+28%)	69% (+14%)
	P<0.05	Ns

Ns: nem szignifikáns

5.8. A 4. KÍSÉRLET EREDMÉNYEINEK MEGVITATÁSA

GILBERT (1992) ajánlását követve vizsgálatainkat nagyszámú, a hazai nagyüzemi tehenészeteket reprezentáló körülmények között tartott és takarmányozott tehéneken végeztük.

A méh involúció szövődményeinek gyógykezelése helyi (iu.) és szisztémás (im., iv.) antimikrobiális készítmények és/vagy im. PGF_{2α} alkalmazásán alapszik. E készítmények hatékonyságáról sok ellentmondásos adat olvasható (GUSTAFSSON, 1986; HUSSAIN és DANIEL, 1991b; GILBERT és SCHWARK, 1992; LOWDER, 1993; HEUWIESER és mtsai, 2000; RISCO és mtsai, 2007). PM-ben elengedhetetlen az elsődleges méhpatogénekkal szemben hatékony antimikrobiális kezelés alkalmazása, amelynek célja e kórokozók eliminálása, a helyi gyulladásos folyamatok terjedésének, illetve a szeptikus-toxikus szisztémás tünetek kialakulásának megelőzése.

A helyi (iu.) illetve parenterális gyógyszeralkalmazást illetően a szakmai közvélemény megosztott. Főként amerikai szerzők a parenterális terápia kizárólagossága mellett érvelnek (RISCO és mtsai, 2007). Munkánk során a hazai körülmények között általánosan alkalmazott kezelési módszerek hatékonysága felől kívántunk tájékozódni. Ezért előnyben részesítettük az antibiotikumok helyi alkalmazását, amelyet parenterális kezeléssel akkor egészítettünk ki, ha azt az állat rossz általános állapota indokolta (DRILLICH és mtsai, 2001). Ennek figyelembe vételével készítettük a **4.a kísérlet** elrendezését.

A klinikai jelentősége ellenére, csupán kevés adat áll rendelkezésre a fő méh patogén baktériumok fontosabb antimikrobiális szerekkel szembeni *in vitro* érzékenységéről. Az 1990-es években meghatározták több különböző antibiotikumnak az *A. pyogenes*-el és *E. coli*-val szembeni minimális gátló koncentrációját (MIC) (COHEN és mtsai, 1993; ZIV és mtsai, 1996). Ezek kereskedelmi forgalomban is kapható a méh involúció szövődményeinek helyi (iu.) és szisztémás (im., iv.) kezelésére alkalmas készítmények antimikrobiális hatóanyagai voltak. Az OTC-nek e méhpatogénekkal szembeni MIC-e igazoltan magasabb, mint a hatóanyag hazánkban szokásos (IU: 1,0-1,5 g) adagjával a méh szöveteiben (endo- és miometrium) elérhető szintek (COHEN és mtsai, 1993).

A **4.a kísérletben** OTC, továbbá amoxicillin és gentamicin hatóanyag tartalmú szerekkel kezeltünk PM kórjelző tüneteit mutató teheneket. Az OTC újabban ajánlott, megemelt egyszeri iu. dózisa 1,5 g (SHELDON és NOAKES, 1998) és 5-6 g (SMITH és mtsai, 1998) között változik, a nagyobb adagú alkalmazás élelmezés-egészségügyi vonatkozásai azonban nem kellően tisztázottak. Az OTC-t tartalmazó méhtabletták gyártók szerinti ajánlott dózisa 500-1000 mg közötti. Az élelmezés-egészségügyi várakozási idők meghatározása is ezekre a dózisokra történt. Az OTC emelt dózisu alkalmazását a méhpatogén kórokozók OTC-re vonatkozó MIC értékének jelentős emelkedése indokolja. Az általunk végzett kísérletben, a hazánkban általában szokásosnál (és a gyártók által javasoltnál) magasabb dózisban (3000 mg) alkalmazott OTC hatékonysága felülmúlta az amoxicillinét, illetve a gentamicinét: az ellés utáni 5. hétre a tehenek alacsonyabb arányban maradtak *A. pyogenes*-fertőzöttek, a későbbiekben pedig magasabb volt az újravemhesültek aránya. Az aminoglikozida (gentamicin, neomicin) és aminopenicillin (amoxicillin) terápia bakteriológiai értelemben vett viszonylagos sikertelenségét az *A. pyogenes* törzsek mérsékelt *in vitro* érzékenysége mellett további tényezők is magyarázhatják. Ilyen lehet pl. az aminoglikozidák anaerob körülmények közötti, ismerten alacsony antibakteriális aktivitása, továbbá a méhflóra egyes tagjai (pl. egyes *Bacteroides* törzsek) nagyfokú β -laktamáz termelésének tulajdonítható protektív hatás (HUSSAIN és DANIEL, 1991b; GILBERT és SCHWARK, 1992).

Irodalmi adatok szerint az involúció korai időszakában (7. és 14. napon) alkalmazott PGF_{2 α} kezelés nem volt hatással a PM gyógyulására (HENDRICKS és mtsai, 2006). EM esetén, az involúció későbbi szakaszában, viszont a PGF_{2 α} kedvező hatású volt: az első termékenyítést hamarabb végezhatték el és az újravemhesítésig eltelt idő is rövidebb volt (HEUWIESER és mtsai, 2000). Más szerzők azonban kedvező hatást csak klinikailag normál involúciójú tehenek esetében tapasztaltak (MEJÍA és mtsai, 2005). Ezért PGF_{2 α} kezelést csak az EM esetében alkalmaztunk.

Az olcsóságuk miatt napjainkban is töretlen népszerűségű jódtartalmú készítmények –pl. Lugol oldat, egyéb szervetlen jódtartalmú, illetve polivinil-pirrolidon (PVP) kötésű szerves jódkészítmények – iu. alkalmazásának valós hatékonyságáról nem egyszer ellentmondó, inkább megfigyeléseken, mintsem megfelelően megtervezett kísérleteken alapuló adatok olvashatóak. Kiterjedt vizsgálataik alapján NAKAO és

mtsai (1988) a PVP-jód kezelések eredménytelenségéről számoltak be, ami talán a fertőtlenítők sejtkárosító és szövetizgató hatásának a következménye (HUSSAIN és DANIEL, 1991b; GILBERT és SCHWARK, 1992; OHTANI és OKUDA, 1997). OHTANI és OKUDA (1997) hasonló hatékonyságot tulajdonított az iu. alkalmazott PVP-jód és az im. adagolt PGF_{2α} kezelésnek. EM kezelésekor a jódkészítmény alkalmazásának szaporodásbiológiai értelemben vett hatástalansága a jelen vizsgálatunkban is beigazolódott. Ugyancsak elmaradt a várakozásoktól az iu. alkalmazott penicillin-neomicin kombináció hatékonysága is. A cefapirin tartalmú készítmények kiváló szöveti diffúziós képességgel rendelkeznek, emellett nincs szövetizgató és sejtkárosító hatásuk sem. Kísérleteinkben a cefapirin és a tilozin hatékonynak bizonyultak az EM gyógykezelésére: az *A. pyogenes*-szel fertőzött méhű tehenekben mindkét hatóanyag – önmagában, vagy PGF_{2α}-val együtt adva is – szignifikánsan magasabb arányú vemhesülést eredményezett.

Az EM kórjelző klinikai tüneteit mutató tehenekben a PGF_{2α} kezelés nyomán is megnőtt a vemhesülés valószínűsége, bár a PGF_{2α} önmagában csak kisebb mértékben javította a vemhesülési arányt, mint a cefapirin vagy a tilozin kezelés. Szignifikáns különbséget PGF_{2α} kezelésre is csak az *A. pyogenes* hordozó tehenek esetében kaptunk. Az iu. cefapirin illetve az im. tilozin antibiotikumok PGF_{2α}-al kombinálása nem eredményezte a hatékonyság további javulását. A kezelték és kezeletlen kontrollok közötti különbség az *A. pyogenes*-szel fertőzött méhű tehenekben kifejezettebb volt, mint amikor az összes egyed adatait a méh bakteriológia vizsgálatának az eredményeitől függetlenül elemeztük. Ennek alapján feltételezzük, hogy az *A. pyogenes*-szel nem fertőzött tehenekben a saját intrauterinális védekező mechanizmusok funkcionális kapacitása elegendő az egyéb kórokozónak a méhből történő eliminálására, az *A. pyogenes*-től való megszabadulás lehetőségét azonban megnöveli a jól megválasztott antimikrobiális hatóanyaggal végzett kezelés. Az EM (és a szubklinikai endometritis) cefapirinnel történt kezelésének szaporodásbiológiai hatékonyságát eredményeinkkel megegyezően számos más szerző is bizonyította (MCDUGALL, 2001; LEBLANC és mtsai, 2002b; KASIMANICKAM és mtsai, 2005).

A 4. KÍSÉRLET EREDMÉNYEI ÖSSZEGEZVE:

- A PM kezelésére a nagy dózisú OTC hatékonyabb az aminopenicillineknél (amoxicillin) és az aminoglikozidoknál (gentamicin). A jobb hatékonyság az ellés utáni 5. héten megfigyelt kisebb arányú *A. pyogenes* fertőzöttségben, továbbá a magasabb vemhesülési arányban nyilvánul meg.
- Az ellés utáni 4-5. héten az *A. pyogenes* jelenléte a méhben hátrányosan befolyásolja a termékenyülést. Más, a méhből izolált baktériumoknak nem tulajdonítható hasonló szaporodásbiológiai jelentőség. Ezért az ellés után 5. héten az *A. pyogenes* kimutatása önmagában is elegendőnek látszik a méh bakteriológiai állapotának a monitorozására.
- Az e kórokozóval szemben hatékony antimikrobiális terápia szignifikánsan javítja az *A. pyogenes* hordozó tehenek vemhesülésének a valószínűségét.
- Az EM kezelésére hatékony az iu. cefapirin, továbbá az im. tilozin vagy PGF_{2α} kezelés. Bár a bakteriológiai státusztól függetlenül az összes tehen vemhesülési arányában is számottevő javulást figyeltünk meg a fenti kezelések hatására, a különbség csak az *A. pyogenes*-szel fertőzött állatok esetében volt statisztikailag szignifikáns. Az IU penicillin-neomicin és jódkezelés ugyanakkor nem bizonyult kellően hatékornak.

Adataink bizonyítják, hogy az involúció bakteriális szövődményeinek a gyógykezelése során jelentősége van az antimikrobiális hatóanyagoknak. Alkalmazásuk mindenképp előtt PM-ben, illetve a méh *A. pyogenes* fertőzöttsége esetén indokolt. A hatékonyság – aminek fontos előfeltétele a méh sajátos viszonyaival, továbbá a kezelt kórkép klinikai és mikrobiológiai sajátosságaival összhangban megválasztott hatóanyag – azonban csak a klinikai és mikrobiológiai vizsgálatok, illetve a szaporodási adatok összevetésével bizonyítható.

6. KÖVETKEZTETÉSEK, JAVASLATOK

Az elvégzett vizsgálataink pontosították az involúció bakteriális szövődményeiről meglévő ismereteinket. Információt gyűjtöttünk a puerperális metritis hajlamosító, illetve a megállapítását elősegíti tényezőkről. Meghatároztuk a fontosabb méhpatogének minimális gátló koncentrációját. A terápiás kísérletek során a kezelési eljárások hatékonyságát és befolyásoló tényezőit értékeltük.

A puerperális metritis illetve általános tünetekkel is járó toxikus puerperális metritis kialakulását hajlamosító és befolyásoló illetve diagnosztikus tényezők hatásait statisztikailag igazoltuk. A már korábban feltételezett hajlamosító tényezők és az újonnan alkalmazott tényezők bevonásával készített logisztikus regressziós modellek alkalmasak mind a méhgyulladás, mind annak súlyosságának előrejelzésére. Ezek segítségével meghatározható a korai méhgyulladások kialakulása szempontjából veszélyeztetett állatok köre. Ezen ismeretek felhasználásával javaslatot tehetünk az involúciós ellenőrző vizsgálatok szervezésére a nagy létszámú tejelő tehenészetekben. Így valamennyi metritis esetet időben felismerhetünk, és jó esélyünk van a gyógykezelésre.

A diagnózis felállításához rendszeres rektális és vaginoszkópiás vizsgálatokat kell végeznünk, amelyeket szerintünk az ellést követő 1-3., 6-10., 14-21. és 28-35. napokra célszerű időzíteni (közülük az első az esetek nagyobb részében elhagyható: csak azokban az állatokban indokolt, amelyek az ellésük alatt szülőúton belüli manuális segítségnyújtást igényeltek, vagy pedig a magzatburkot 24 órán belül nem vetették el). Ha a szubklinikai metritis felderítése is cél, akkor annak vizsgálatát legkorábban a pp 50-60. nap között javasoljuk. Ezek a feladatok a nagy tehenészetekben célszerűen két „szaporodásbiológiai vizsgálati napnak” (pl. hétfő, csütörtök) a heti munkarendbe iktatásával végezhetők el.

A legfőbb méhpatogén baktériumok minimális gátló koncentrációjának *in vitro* meghatározása elősegítheti a metritis terápiák megtervezését, a megfelelő hatóanyagú készítmények alkalmazását. A baktériumok közül az anaerob kórokozók MIC

értékeinek meghatározását szélesebb minta anyagon is szükséges lenne elvégezni. Mind az aerob mind az anaerob kórokozók esetében fontos lehet a MIC értékek esetleges változásának folyamatos nyomonkövetése is.

Összefüggést igazoltunk az energetikai egyensúly-hiány ketonuriában megnyilvánuló dekompenzációja és az involúciós szövődmények lefolyása között. Antiketogenikus kezeléssel javítható az iu. antimikrobiális kezelések hatékonysága, következésképpen csökkenthetők a puerperális méhgyulladásokhoz társuló szaporodásbiológia zavarok és az ebből származó gazdasági veszteségek. Eredményeink alapján javasoljuk, hogy a tejlő tehenészetekben az ellés után rendszeresen vizsgálják a ketonuriát és az emelkedett AcAc-szintnél alkalmazzanak antiketogén terápiát. Így hamarabb újravemhesíthetik az állatokat rövidebb lehet a szervizperiódus és a két ellés közötti idő.

Bár a PM kezelésében a vizsgálatunk során a nagy adagokban alkalmazott OTC hatékonyabbnak bizonyult az amoxicillinnél és a gentamicinnél. De a nagy adagban használt OTC élelmiszerbiztonsági kockázata nem kellően ismert, ezért nem javasolható az ilyen módon való alkalmazása. Helyette a cefalosporinok használatát javasoljuk, melyek közül a cefapirin és cefquinom hatóanyagokkal végeztünk MIC meghatározásokat is. Ezekhez méhgyulladásos tehenek méhtampon mintáiból kitenyésztett baktériumtörzseket használtunk fel, és a vizsgált cefalosporinokra alacsony MIC értékeket határoztunk meg. Így ezek felhasználását javasoljuk a méhgyulladások terápiájára.

Az involúció bakteriális szövődményeinek a gyógykezelése során jelentősége van az antimikrobiális hatóanyagoknak. Alkalmazásuk a PM-nél illetve a klinikai EM azon eseteiben elegendhetetlen, ahol a méh *A. pyogenes*-szel fertőzött. Ugyanis ez a kórokozó tehető felelőssé legnagyobb mértékben a szaporodási zavarokért, az újrafogamzás elmaradásáért. Javasolható, hogy az ellés utáni 5. héten gyűjtsenek méhtampon-mintákat az *A. pyogenes* kitenyésztése céljából, így információnk lehet a méh állapotáról és a várható újravemhesülésről.

Megítélésünk szerint, további vizsgálatok sora szükséges a diagnosztikai módszerek optimalizása, a kórfejlődés területén a citokinek szerepének pontosabb

megismerése, és a gazdaszervezet celluláris immunválasz-készségének a jobb megismerése érdekében. Gyakorlati szempontból azonban még ezeknél is sokkal fontosabb lenne az egységes és objektív vizsgálati módszerek kidolgozása a különböző terápiás protokollok klinikai és bakteriológiai hatékonyságának megítélésére.

7. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

1. Megalkottunk egy a PM előrejelzését jól szolgáló logisztikus regressziós modellt, amely alkalmazásával a gyakorlatban előre meghatározható a betegség által veszélyeztetett állatok köre. Így az ezen esetekben gyakrabban elvégzett klinikai vizsgálat lehetővé tenné a megbetegedés mielőbbi felismerését, és a negatív szaporodásbiológiai hatások megelőzését, csökkentését.
2. Igazoltuk, hogy a puerperális metritis kórjelző tünetének (putrid méhváladék) jelentkezésével egyidejűleg csökken a napi tejtermelés, a súlyosabb esetekben ennek a mértéke nagyobb.
3. A méhgyulladást okozó aerob baktériumok (*E. coli*, *A. pyogenes*) minimális gátló koncentrációjának (MIC) változásai az utóbbi években az oxitetraciklinekkel és az amoxicillinnel szemben csökkenő érzékenységet mutatnak. A cefapirinre az *E. coli* nem érzékeny, de az *A. pyogenes* ellen hatásos lehet. A cefquinom mindkét kórokozó esetében megfelelő *in vitro* érzékenységet mutatott.
4. Magyarországi méhtampon mintákból elsőként határoztuk meg az anaerob méh patogének (*Prevotella* csoport, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides gracilis* és *Fusobacterium* csoport) minimális gátló koncentrációját. Megállapítottuk, hogy a cefapirin és a cefquinom esetében megfelelően alacsony MIC értékeket adtak *in vitro*.

8. GYAKORLATNAK ÁTADHATÓ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

1. Mivel a ketonuria kimutatása egyszerű üzemi módszer, ami a tehenek negatív energetikai állapotát jól jellemzi, javasoljuk tejelő tehenészetek számára az ellés utáni vizsgálatát. Így az időben megkezdett antiketogenikus kezelés lehetőséget teremt a negatív energetikai állapot javítására. Ezzel már az involúció bakteriális szövődményeinek kialakulását is csökkenthetjük, a betegségek kialakulása esetén azok gyógyulása gyorsabb ütemű és az ellés után hamarabb végezhető az első termékenyítés és az újravemhesítés, ami a tejelő tehenészetek számára gazdasági előnyökkel is jár.
2. A puerperális metritis kórjelző tünetének a rendellenes (putrid) méhváladéknak a jelentkezésével egyidejűleg csökkenő napi tejtermelés felhívja a figyelmet erre a betegségre is, amennyiben a tehenészet rendelkezik olyan berendezéssel ami, a kifejt tejmenyiség meghatározására is alkalmas. Illetve a putrid váladék megjelenési idejének ismerete lehetővé teszi, hogy az üzemekben az involúciós ellenőrző vizsgálatokat úgy szervezzék, hogy minden megbetegedést diagnosztizálhassanak.
3. A méhgyulladásos esetekből izolált baktériumok minimális gátló koncentráció értékeinek változása valamint a kezelési kísérletek során szerzett tapasztalataink alapján szükségesnek látjuk a terápiás protokollok újraértékelését. Puerperális metritis esetén: napjainkban a hagyományosan alkalmazott tetraciklinek már kevésbé hatékonyak, e célra újabban a 3. vagy 4. generációs cefalosporinok a leginkább ajánlhatóak. Klinikai endometritis, pyometra, illetve szubklinikai endometritis esetén az első generációs cefalosporinok és/vagy a PGF_{2α} és analógjai választandóak.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az involúció során a méh baktériumos fertőzései és az abból kialakuló gyulladásos megbetegedések rendkívüli mértékben rontják a tejelő tehenek szaporodási teljesítményét. Ezért a kóroktan és kórfejlődés pontosabb megismerése, a diagnosztika fejlődése nagy gyakorlati és gazdasági jelentőségű.

Az involúciós szövődmények egységes nevezéktanának bevezetését szükségesnek tartjuk (*puerperális metritis*, *klinikai endometritis*, *pyometra*, *szubklinikai endometritis*), mert sajnos mind a hazai, mind a külföldi szakirodalom többféle elnevezést alkalmaz.

Bár a baktériumok széles köre izolálható a méhből, a klinikai és szaporodásbiológiai szempontból a legfontosabb kórtani szerepe – önállóan, vagy más baktériumokkal együtt – az *Arcanobacterium pyogenes*-nek (*A. pyogenes*) van. Az *A. pyogenes* együttesen fordulhat elő aerob/fakultatív anaerob törzsekkel, mint pl. *Escherichia coli* (*E. coli*; elsősorban PM esetében), továbbá *Gram-negatív (GN) obligát anaerobokkal*, mint a *Fusobacterium necrophorum* (*F. necrophorum*), *Prevotella* és *Bacteroides* fajok (az involúció bakteriális szövődményeinek bármelyik, előbb említett formájában).

A **puerperális metritis** a méh súlyos bakteriális fertőződésének következtében létrejövő akut putrid gyulladás, mely az ellés utáni első két hétben fordul elő. Legjellemzőbb tünete a putrid méhváladék megjelenése, mely alapján viszonylag könnyen diagnosztizálható. Súlyos, általános tünetekkel is kísért formáját **toxikus puerperális metritisnek** nevezzük. A **klinikai endometritis** és a **pyometra** az involúció középső és befejező szakaszában fordulhat elő. A klinikai endometritis esetén a gyulladásos elváltozások a méh üregére illetve az endometriumra korlátozódnak. Jellemző tünete a több-kevesebb mennyiségben ürülő gyulladásos (hurutos-gennyes vagy gennyes) izzadmány. Megállapítása a vaginális nyák illetve a nyakcsatorna (cervix) átmérőjének vizsgálatával lehetséges. A folyamat akkor súlyosbodik pyometrává, ha az első ovulációt követően megjelenő CL progeszteron termelésének

eredményeként zárul a nyakcsatorna és a (muko)purulens izzadmány felhalmozódik a méhüregben. Viszonylag egyszerűen diagnosztizálható a méhüregben felhalmozódott tartalom, a zárt cervix és a CL jelenléte alapján. A **szubklinikai endometritis** az involúció szövettani értelemben vett befejeződése idején, vagy azt követően fellépő, az endometrium kiterjedt neutrofil granulocitás beszűrődésével jellemezhető megbetegedés. Egyedüli következménye a vemhesülés valószínűségének a csökkenése. Kórjelzése citológiai módszerekkel történhet.

Leírtuk az egyes kórformák kezeléséhez szükséges terápiás alapelveket. Ismertettük a szarvasmarhatelepek szaporodásbiológia helyzetének megítélésére szolgáló legfontosabb szaporodásbiológiai paramétereket. Köztük azokat is, melyeket vizsgálataink során használtunk a kezelések szaporodásbiológiai hatékonyságának megítélésére.

Doktori értekezésem elkészítéséhez szükséges kísérleteket magyarországi nagyüzemi tejelő tehenészetekben hajtottuk végre, négy kísérlet sorozatban, több éven keresztül. Vizsgáltuk a puerperális metritis feltételezett hajlamosító tényezőinek hatását a betegség előfordulására. Tanulmányoztuk a betegség klinikumát, kapcsolatát más involúciós betegségekkel, hatását az állatok tejtermelésére és szaporodásbiológiai teljesítményére. Meghatároztuk PM és EM tüneteit mutató állatok méhtampon mintáiból kitenyésztett legfontosabb méhpatogén baktériumok antibiotikum érzékenységét. Vizsgáltuk az összefüggést a NEB és az involúció lefolyása és a PM gyógyulása között. Terápiás kísérletekben ítéltük meg a különböző kezelési eljárások hatékonyságát PM és klinikai EM esetén.

A PM kialakulásában szerepet játszó hajlamosító és befolyásoló, illetve a diagnosztizálását elősegítő tényezők fennállása esetén a betegség előfordulási aránya nő. A PM kockázata általában szignifikánsan nő ellés során a szülőútban végzett manuális beavatkozás, MBV, ketonuriában és/vagy hiperketonémiában megnyilvánuló energiahányos állapot esetén, és jelzi a betegség jelentkezését, ha a testhőmérséklet a 3-5. pp napok között nő. A tPM nagyobb arányú előfordulását valószínűsíti, ha a fentiekén túl az állat előző laktációs tejtermelése 9400 liter feletti, legalább 3+-es ketonuria, illetve utal a tPM jelentkezésére a pp 3-5. napján a testhőmérséklet emelkedése mellett a tejtermelés csökkenése is. Eredményeink segítségével a nagy

létszámú tejelő tehenészetekben pontosabban szervezhetők meg a megbetegedés felismerése szempontjából meghatározó jelentőségű ellés utáni szűrővizsgálatok, ami lehetővé teszi a metritisek időbeni diagnosztizálását, amitől a terápiás beavatkozások nagyobb hatékonysága illetve a betegségek negatív gazdasági hatásainak csökkentése remélhető. Feltártuk a puerperális metritis illetve egyéb involúciós betegségek közötti kapcsolatot. Vizsgálataink alapján reális kép alkotható a PM tejtermeléssel fennálló összefüggéséről, illetve a szaporodásbiológiai teljesítményre gyakorolt negatív hatásáról.

Meghatároztuk a fontosabb méhpatogének MIC értékét, a GN anaerobok esetén ezt először tettük meg Magyarországon gyűjtött méhtampon mintákból kitenyésztett baktériumtörzsekkel. A fontosabb uterinális patogén baktériumok érzékenysége csökken az oxitettraciklinre és az amoxicillinre (nő a MIC értéke). A cefapirinre az *E. coli* kivételével az összes méhpatogén érzékeny. A cefquinomra valamennyi méhpatogén megfelelő érzékenységet mutatott *in vitro* vizsgálatainkban (alacsony MIC értékek).

Az energetikai egyensúly-hiány ketonuriában megnyilvánuló dekompenzációja és az involúciós szövödmények lefolyása között összefüggést mutatnak eredményeink. Megállapítottuk, hogy antiketogenikus kezeléssel javítható az iu. antimikrobiális kezelések hatékonysága, következésképpen csökkenthetők a PM-hez társuló szaporodásbiológia zavarok és az ebből származó gazdasági veszteségek.

A PM kezelések során a nagy dózisu OTC alkalmazása után kevesebb *A. pyogenes* tenyésztettünk ki pp 5. hetén vett méhtamponokból, és magasabb volt a vemhesülési arány is, de ez az alkalmazási mód magas élelmiszerbiztonsági kockázattal jár, ezért nem javasoljuk. Az ellés utáni 4-5. héten az *A. pyogenes* jelenléte a méhben hátrányosan befolyásolja a vemhesülést. Ezért a méh bakteriológiai állapotának felmérésére az ellés utáni 5. héten elegendő ennek a kórokozónak a kimutatása. Ehhez kapcsolódóan megállapítottuk, hogy az *A. pyogenes* ellen is hatékony antimikrobiális szer alkalmazása szignifikánsan növelte a vemhesülést.

A méhpatogének MIC meghatározása illetve a PM és klinikai EM kezelési kísérleteink alapján az egyes kórformák kezelésére következőket ajánljuk:

- Preventív kezelésként még a fokozottan hajlamos tehenekben is (MBV, nehézellés) elegendő az uterotonikumok adása.
- Puerperális metritis esetén fontos a megfelelően megválasztott antimikrobiális kezelés: napjainkban a hagyományosan alkalmazott tetraciklinek már kevésbé hatékonyak, e célra újabban a 3. vagy 4. generációs cefalosporinok a leginkább ajánlhatóak.
- Klinikai endometritis, pyometra, illetve szubklinikai endometritis esetén a $\text{PGF}_{2\alpha}$ és analógjai, és/vagy az első generációs cefalosporinok választandóak.

A vizsgálataink során pontos képet alkothattunk az egyes, elterjedten használt gyógykezelési eljárások hatékonyságáról, és az azt befolyásoló néhány tényezőről. Mindezek az ismeretek az állattenyésztői, állatorvosi gyakorlat számára egyaránt jól hasznosíthatóak. Eredményeink elősegíthetik tejelő tehenészetekben az ellés utáni időszakban a klinikai ellenőrző vizsgálatok szervezését, az involúció bakteriális szövődményeinek mielőbbi felismerését, gyógykezelését. Mindezzel a tehenek ellés utáni mielőbbi újravemhesülését szolgálva, ami a két ellés közötti idő rövidítését eredményezve a gazdaságos tejtermelés záloga.

SUMMARY

Bacterial infections of postpartum uterus during the involution period and their clinical manifestations i.e. different types of **metritis** have detrimental effects on reproductive performance of dairy cows. Therefore, more precise knowledge on their aetiology and pathogenesis as well as the improvement of diagnostic tools has of great practical and economical importance.

As there is a substantial difference in terminology of uterine diseases caused by bacterial complications of involution, which sometimes lead to confusion, we propose the following terms for uniform use: (i) **puerperal metritis (PM)**, (ii) **clinical endometritis (EM)**, (iii) **pyometra** and (iv) **subclinical endometritis**.

Although a wide variety of bacteria can be isolated from the uterus most of the clinical and reproductive consequences are attributed to the presence of *Arcanobacterium pyogenes* (*A. pyogenes*), either alone or in combination with other bacteria like *Escherichia coli* (*E. coli*) and different Gram Negative obligate anaerobic bacteria namely *Fusobacterium necrophorum* (*F. necrophorum*), *Prevotella spp.* and *Bacteroides spp.* (in the case of any mentioned form of bacterial complication of involution).

Puerperal metritis is the bacterial complication of the early puerperium, which occurs during the first two weeks after calving, and is characterized by a large amount of foul smelling, reddish-brown, watery (e.g. putrid) exsudate and a thin or a thick (oedematous) uterine wall. Its more severe form accompanied by systemic signs of disease (dullness, prostration) including pyrexia is often called **toxic puerperal metritis**. **Clinical endometritis** occurs from the third post partum week onwards, characterized by presence of mucopurulent or purulent content in the uterine cavity, and the same quality of vaginal discharge expelled through the cervix still open. The bovine **pyometra** is a closely related inflammatory disease, which develops after the first ovulation in presence of an active (sometimes persistent) luteal tissue, usually from about the 20th - 21st day onwards. **Subclinical endometritis** occurs any time after the

histological completion of the uterine involution and characterized by extensively infiltrated endometrium with neutrophil granulocytes, which can be recognized only by cytological examination.

Principles of therapy of each type of metritis have been described and discussed as well as the relevant parameters to assess reproduction performance including the ones we used to evaluate the efficacy of different therapeutic protocols in terms of reproduction performance.

The data presented in this doctoral thesis are obtained from four series of field trials performed in large scale dairy herds in Hungary during the past few years. Suspected predisposing factors for puerperal metritis were observed and their influence on the frequency and severity of the disease was analyzed. Clinical aspects of puerperal metritis, its relationship to other diseases at the involution were described, as well as its effect on milk yield and reproduction performance of the affected animals. Antimicrobial sensitivity of bacteria strains isolated from uterine swab samples of cows with PM and EM was measured. Relationship between NEB and course of involution of cows with PM was also studied. Clinical trials were carried out to assess the efficacy of different therapeutic protocols at PM and EM.

Presence of certain predisposing and influencing factors together with early indicator symptoms are good predictor of the disease. Risk of PM is significantly higher, when manual intervention during calving and/or RFM and/or NEB characterized by ketonuria or hyperketonaemia is present, while elevation of rectal temperature between pp days 3-5 is the indicator of the disease. TPM occurs more frequently, when, beside the above mentioned factors, milk yield at the previous lactation was >9400 l and milk yield between pp days 3-5 is decreased. By means of our results the post partum monitoring of cows on large scale dairy farms can be better organized, which enhances the timely diagnosis of PM and may result in a more efficacious therapy and consequently, decreasing of economic losses due to the disease. We also exhibited the relationship between PM and other diseases of involution. By means of our observations a realistic estimation can be made on the relationship of PM with milk yield and its detrimental effect on reproduction performance.

MIC of primary uterine pathogens was determined in a series of trials. For Gram Negative anaerobic strains from bovine uterus, our results are the first ones obtained in Hungary. We revealed that sensitivity of aerobic primary uterine pathogens has been decreased for traditionally used oxytetracyclin and amoxicillin (increasing MIC). All primary uterine pathogens, except *E.coli*, were, however, sensitive for cephalopyrin. Cefquinome proved to be highly efficacious, *in vitro*, against all uterine pathogens (low MIC).

Decompensated NEB, characterized by ketonuria had a significant impact on the course of involution in animals with PM. It means that if NEB is compensated by using an antiketogenic treatment, the efficacy of IU treatment of PM is increased, and consequently the economic losses caused by the poorer reproduction performance of the cows with PM can be reduced.

For the therapy of PM, a high dose (3 g/day) of OTC treatment proved to be more efficacious than amoxicillin and gentamycin in terms of lower frequency of EM as well as lower incidence of *A. pyogenes* as primary uterine pathogen at pp week 5th. Statistically significant difference were found also in higher fertility rate and shorter service period. Presence of *A. pyogenes* at pp week 5th in the uterus has of significant negative effect on reproduction performance, regardless of treatment, as compared to *A. pyogenes* free animals. Therefore we concluded that detection of this species is enough for monitoring of uterine bacteriological status. We also demonstrated that antimicrobial therapy effective against *A. pyogenes* significantly improves fertility rate.

Based on our bacteriological (MIC) and clinical results, we recommend for the treatment of PM and EM the followings:

- In the case of RFM and dystocia, uterotonics, as preventive measurement
- In the case of PM, most important is the proper antimicrobial treatment; for this purpose a 3rd or 4th generation cephalosporine may be more efficacious than those of OTC
- For the treatment of EM and pyometra, PGF_{2α} or its sythetic analogue and/or 1st generation cephalosporine should be used.

Our results can be applied very well in the daily routine of dairy farming. By using them, monitoring examinations can be better organized, timely diagnosis is facilitated, consequently recognition and treatment of bacterial complications of involution will be more effective and reproduction performance will be better, which is an important prerequisite for the economical milk production.

IRODALOMJEGYZÉK:

1. BAJCSY, A.C., SZENCI, O., DOORNENBALB, A., VAN DER WEIJDEN, G.C., CSORBA, C., KOCSIS, L. SZŰCS, I., OSTGARD, S., TAVERNE, M.A.M. (2005): Characteristics of bovine early puerperal uterine contractility recorded under farm conditions. *Theriogenology*, 64. 99-111.
2. BAIRD, G.D. (1982) : Primary ketosis in the high-producing dairy cow: clinical and subclinical disorders, treatment, prevention and outlook. *J. Dairy Sci.*, 65. 1-10.
3. BATTAGLIA, D.F., KRASA, H.B., PADMANABHAN, V., VIGUIE, C., KARSCH, F.J. (2000): Endocrine alterations that underline endotoxin-induced disruption of the follicular phase in ewes. *Biol. Reprod.*, 62. 45-53.
4. BONDURANT R.H. (1999): Inflammation in the bovine reproductive tract. *J. Dairy Sci.*, 82 (Suppl. 2): 101-110.
5. BOYUM, A., WIIK, P., GUSTAVSSON, E., VEIBY, O.P., RESELAND, J., HAUGEN, A.H., OPSTAD, P.K. (1996): The effect of strenuous exercise, calorie deficiency and sleep deprivation on white blood cells, plasma immunoglobulins and cytokines. *Scand. J. Immunol.*, 43. 228-235.
6. BRAND, A. (1995): A tejelő tehenek szárazonállás alatti menedzsmentje. *Magy. Állatorv. Lapja*, 1995. 50. 534-538.
7. BRUUN, J., ERSBOLL, A.K., ALBAN, L. (2002): Risk factors for metritis in Danish dairy cows. *Prev. Vet. Med.*, 54. 179-190.
8. BRYDL, E. (2003): Szarvasmarhatartás higiéniája és állomány-egészségtana. A telepszemle (farmvizit). In: RAFAI, P. BRYDL, E., NAGY, GY. (szerk): A sertés-, a szarvasmarha- és a házityúktartás higiéniája és állomány-egészségtana. Agroiinform Kiadó. Budapest, 2003. (ISBN 963 502 802 4). 204-207.
9. BRYDL, E. (2004): A szarvasmarha-tenyésztés fejlesztésének szükségessége és szakmai lehetőségei. *Magy. Állatorv. Lapja*, 126. 722-731.
10. BRYDL, E., JURKOVICH, V., KÖNYVES, L., TEGZES, L-NÉ, KÁLMÁN, I. (2003a): Szubklinikai anyagforgalmi betegségek előfordulása tejtermelő tehenészetekben Magyarországon 2001-ben. *Magy. Állatorv. Lapja*, 125. 393-400.

11. BRYDL, E., KÖNYVES, L., JURKOVICH, V., TEGZES, L-NÉ (2003b):
Tejhasznú tehenek ellés körüli időszakban előforduló anyagforgalmi zavarainak megelőzése takarmányozási stratégiával. Debreceni Egyetem, ATC, MTK, X. Állattenyésztési Napok. Nemzetközi Szarvasmarha-tenyésztési Tanácskozás. 2003. aug.18-19. Debrecen, előadások összefoglalója: 127-135. p.
12. BRYDL, E., KÖNYVES, L., JURKOVICH, V., TEGZES, L-NÉ, TIRIÁN, A. (2004a): Szubklinikai anyagforgalmi zavarok előfordulása tejtermelő tehenészetekben Magyarországon 2003-ban. 15. Magyar illetve 5. Közép-Európai Buiatrikus Kongresszus 2004. június 2-5. Hajdúszoboszló, előadások összefoglalója: 722-726. p.
13. BUTLER, W.R. (2003): Energy balance relationships with follicular development, ovulation and fertility in postpartum dairy cows. *Livestock Prod. Sci.*, 83. 211-218.
14. CAI, T.Q., WESTON, P., LUND, L.A., BRODIE, B., MCKENNA, D., WAGNER, W.C. (1994): Association between neutrophil functions and periparturient disorders in cows. *Am. J. Vet. Res.*, 55. 934-943.
15. CHENAULT J.R., MCALLISTER, J.F., CHESTER, S.T., DAME, K.J., KAUSCHE, F.M., ROBB, E.J. (2004): Efficacy of ceftiofur hydrochlorid sterile suspension administered parenterally for the treatment of acute postpartum metritis in dairy cows. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 224. 1634-1639.
16. COHEN, R.O., BERNSTEIN, M., ZIV, G. (1995): Isolation and antimicrobial susceptibility of *A. pyogenes* recovered from the uterus of dairy cows with retained fetal membranes and post parturient endometritis. *Theriogenology*, 43. 1389-1397.
17. COHEN, R.O., COLODNER, R., ZIV, G., KENESS, J. (1996): Isolation and antimicrobial susceptibility of obligate anaerobic bacteria recovered from the uterus of dairy cows with retained fetal membranes and postparturient endometritis. *J. Vet. Med. B.*, 43. 193-199.
18. COHEN, R.O., ZIV, G., SOBACK, S., GLICKMAN, A., SARAN, A. (1993): The pharmacology of oxytetracycline in the uterus of postparturient dairy cows with retained fetal membranes. *Isr. J. Vet. Med.*, 48. 69-79.
19. CULLOR, J.S. (1992): Shock attributable to bacteraemia and endotoxaemia in cattle: clinical and experimental findings. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 200. 1894-1902.

20. CURTIS, C.R., ERB, H.N., SCARLET, J. (1985): Path analysis for seven postpartum disorders of Holstein cows. *J. Dairy Sci.*, 67. 1305-1314.
21. DANIEL, J.A., WHITLOCK, B.K., WAGNER, C.G., SARTIN, J.L. (2002): Regulation of the growth hormone and luteinizing hormone response to endotoxin in sheep. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 23. 361-370.
22. DELUYKER, H.A., GAY, J.M., WEAVER, L.D., AZARI, A.S. (1991): Change of milk yield with clinical diseases for a high producing dairy herd. *J. Dairy Sci.*, 74. 436-445
23. DEL VECCHIO, R.P., MATSAS, D.J., FORTIN, S., SPONENBERG, D.P., LEWIS, G.S. (1994): Spontaneous uterine infections are associated with elevated prostaglandin $F_{2\alpha}$ metabolite concentrations in postpartum dairy cows. *Theriogenology*, 41. 413-421.
24. DEL VECCHIO, R.P., MATSAS, D.J., INZANA, T.J., SPONENBERG, D.P., LEWIS, G.S. (1992): Effect of intrauterine bacterial infusion and subsequent endometritis on prostaglandin $F_{2\alpha}$ metabolite concentrations in postpartum beef cows. *J. Anim. Sci.*, 70. 3158-3162.
25. DE VRIES, A., RISCO, C.A. (2005): Trends and seasonality of reproductive performance in Florida and Georgia dairy herds from 1976 to 2002. *J. Dairy Sci.*, 88. 3155-3165.
26. DINYA, E. (2001): Biometria az orvosi gyakorlatban. *Medicina Kiadó*, Budapest, 291-317; 383-393.
27. DISKIN, M.G., MACKEY, D.R., ROCHE, J.F., SREENAN, J.M. (2003): Effects of nutrition and metabolic status on circulating hormones and ovarian follicle development in cattle. *Anim. Reprod. Sci.*, 78. 345-370.
28. DOHMEN, M.J.W, JOOP, K., STURK, A., BOLS, P.E.J., LOHUIS, J.A.C.M. (2000): Relationship between intra-uterine bacterial contamination, endotoxin levels and the development of endometritis in postpartum cows with distocia or retained placenta. *Theriogenology*, 54. 1019-1032.
29. DOHMEN, M.J.W, LOHUIS, J.A.C.M., HUSZENICZA, GY., NAGY, P., GACS, M. (1995): The relationship between bacteriological and clinical findings in cows with subacute/chronic endometritis. *Theriogenology*, 43. 1379-1388.

30. DRENTH, J.P., VAN UUM, S.H., VAN DEUREN, M., PESMAN, G.J., VAN DER VEN-JONGEKRIJG, J., VAN DER MEER, J.W. (1995): Endurance run increases circulating IL-6 and IL-1ra but downregulates ex vivo TNF-alpha and IL-1 beta production. *J. Appl. Physiol.*, 79. 1497-1503.
31. DRILLICH, M., BEETZ, O., PFÜTZNER, A., SABIN, M., SABIN, H.J., KUTZNER, P., NATTERMANN, H., HEUWEISER, W. (2001): Evaluation of systemic antibiotic treatment of toxic puerperal metritis in dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 84. 2010-2017.
32. DRILLICH, M., PFÜTZNER, A., SABIN, H.J., SABIN, M., HEUWEISER, W. (2003): Comparison of two protocols for the treatment of retained fetal membranes in dairy cattle. *Theriogenology*, 59. 951-960.
33. ELSASSER, T.H., CAPERNA, T.J., RUMSEY, T.S. (1995): Endotoxin administration decreases plasma insulin-like growth factor (IGF)-1 and IGF-binding protein-2 in Angus x Hereford steers independent of changes in nutritional intake. *J. Endocrinol.*, 144. 109-117.
34. ELSASSER, T.H., RICHARDS, M., COLLIER, R., HARTNELL, G.F. (1996): Physiological responses to repeat endotoxin challenge are selectively affected by recombinant bovine somatotropin administration to calves. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 13. 91-103.
35. ETHERINGTON, W.G., KELTON, D., ADAMS, J. (1994): Reproductive performance of dairy cows following treatment with fenprostalene, dinoprostum or cloprostenol between 24 and 31 days postpartum: a field trial. *Theriogenology*, 42. 739-752.
36. FELDMANN, M., EMMING, S., HOEDEMAKER, M. (2005): Therapie der chronischen Endometritis des Rindes und Faktoren des Behandlungserfolgs *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.*, 112. 10-16.
37. FETROW, J., STEWART, S., EICKER, S., RAPNICKI, P. (2007): Reproductive health programs for dairy herds: Analysis of records for assesment of reproductive performance. In.: YOUNGQUIST, R.S., THREEFALL, W.R. (szerk.): *Current Therapy in Large Animal Theriogenology*. 2. kiadás. Saunders-Elsevier, 2007. (ISBN 978-0-7216-9323-1). 61. fejezet. 473-490. o.
38. FREDRIKSSON, G., KINDAHL, H., SANDSTEDT, K., EDQVIST, L.E. (1985): Intrauterine bacterial findings and release of PGF_{2α} in the postpartum dairy cow. *Zbl. Vet. Med. A*, 32. 368-380.

39. GAÁL, T. (1999): Vizeletvizsgálat és a veseműködés vizsgálata. In: GAÁL, T. (szerk.): Állatorvosi klinikai laboratóriumi diagnosztika. (ISBN 963 85821 97) Sík Kiadó, Budapest. 6. fejezet. 217-218.
40. GILBERT, R.O. (1992): Bovine endometritis: the burden of proof. Cornell Vet., 82. 11-14.
41. GILBERT, R.O., BOSU, W.T.K., PETER, A.T. (1990): The effect of *Escherichia coli* endotoxin on luteal function on Holstein heifers. Theriogenology, 33. 645-651.
42. GILBERT, R.O., SCHWARK, W. S. (1992): Pharmacologic considerations in the management of peripartum conditions in the cow. Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract., 8. 29-56.
43. GILBERT R.O., SHIN, S.T., GUARD, C.L., ERB, H.N., FRAJBLAT, M. (2005): Prevalence of endometritis and its effects on reproductive performance of dairy cows. Theriogenology, 64. 1879-1888.
44. GONG, J.G. (2002): Influence of metabolic hormones and nutrition on ovarian follicle development in cattle: practical implications. Domest. Anim. Endocrin., 23. 229-241.
45. GÖNYE, S. (1987): Az energia-egyensúly zavarai. In: BRYDL, E. (szerk.): A szarvasmarha anyagforgalmi betegségei és mérgezései. Mezőgazdasági Kiadó, Budapest. (ISBN 963 232 459 5). II. rész. 121-131.
46. GUSTAFSSON, B.K. (1986): SECTION III: Principles of antibiotic therapy. In: MORROW, D.A. (szerk.): Current Therapy in Theriogenology-2. W.B. Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto.
47. HACK, V., STROBEL, G., WEISS, M., WEICKER, H. (1994): PMN cell counts and phagocytic activity of highly trained athletes depend on training period. J. Appl. Physiol., 77. 1731-1735.
48. HARASZTI, J. (1993): Az involúció időszaka. (I. rész. 9. fejezet). és A tehén nemi működése és szaporodási zavarai. (II. rész. 1. fejezet) In.: HARASZTI, J., ZÖLDÁG, L. (szerk.): A háziállatok szülészete és szaporodásbiológiája. (ISBN 963 8160 82 9) Mezőgazda Kiadó, Budapest. 301-306. és 400. o.
49. HENDRICKS, K.E.M., BARTOLOME, J.A., MELENDEZ, P., RISCO, C., ARCHBALD, L.F. (2006): Effect of repeated administration of PGF_{2α} in the early post partum period on the prevalence of clinical endometritis and

- probability of pregnancy at first insemination in lactating dairy cows. *Theriogenology*, 65. 1454-1464.
50. HERATH, S., FISCHER, D.P., WERLING, D., WILLIAMS, E.J., LILLY, S.T., DOBSON, H., BRYANT, C.E., SHELDON M. I. (2006): Expression and function of Toll-like Receptor 4 in the endometrial cells of the uterus. *Endocrinology*, 147. 562-570.
 51. HEUWIESER, W., TENHAGEN, B-A., TISHER, M., LÜRCH, J., BLUM, H. (2000): Effect of three programmes for the treatment of endometritis on the reproductive performance of a dairy herd. *Vet. Rec.*, 146. 338-341.
 52. HIRSBRUNNER, G., KNUTTI, B., KÜPFER, U., BURKHARDT, H., STEINER, A. (2003): Effect of prostaglandin E2, DL-cloprostenol, and prostaglandin E2 in combination with D-cloprostenol on uterine motility during diestrus in experimental cows. *Anim. Reprod. Sci.*, 79. 17-32.
 53. HIRVONEN, J., HUSZENICZA, GY., KULCSÁR, M., PYÖRALA, S. (1999): Acute-phase response in dairy cows with postpartum metritis. *Theriogenology*, 51. 1071-1083.
 54. HOEBEN, D., BURVENICH, C., MASSART-LEEN, A.M., LENJOU, M., NIJS, G., VAN BOCKSTAELE, D., BECKERS, J.F. (1999): In vitro effect of ketone bodies, glucocorticosteroids and bovine pregnancy-associated glycoprotein on cultures of bone marrow progenitor cells of cows and calves. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 68. 229-240.
 55. HUSSAIN, A.M. (1989): Bovine uterine defense mechanisms: a review. *J. Vet. Med. B.*, 36. 641-651.
 56. HUSSAIN, A.M., DANIEL, R.C.W. (1991a): Bovine normal and abnormal reproductive and endocrine functions in the postpartum period: a review. *Reprod. Dom. Anim.*, 26. 101-111.
 57. HUSSAIN, A.M., DANIEL, R.C.W. (1991b): Bovine endometritis: current and future alternative therapy. *J. Vet. Med. A.*, 38. 641-651.
 58. HUSZENICZA, GY., FÉBEL, H., GÁSPÁRDY, A., GAÁL, T. (2002): A nagy tejtermelésű tehén takarmányozásának, tejtermelésének és szaporodóképességének kapcsolata. Irodalmi áttekintés. 1. Az ellés utáni időszak anyagforgalmi jellemzői. *Magy. Állatorv. Lapja*, 124. 719-725.
 59. HUSZENICZA, GY., FODOR, M., GACS, M., KULCSAR, M., DOHMEN, M. J. V., VAMOS, M., PORKOLAB, L., KEGL, T., BARTYIK, J., LOHUIS, J. A.

- C. M., JANOSI, SZ., SZITA, G. (1999): Uterine bacteriology, resumption of cyclic ovarian activity and fertility in postpartum cows kept in large-scale dairy herds. *Reprod. Dom. Anim.*, 34. 237-245.
60. HUSZENICZA GY., JÁNOSI SZ., GÁSPÁRDY A., KULCSÁR M. (2004): Endocrine aspects in pathogenesis of mastitis in postpartum dairy cows. *Anim. Reprod. Sci.*, 82-83. 389-400.
61. HUSZENICZA, GY., JÁNOSI, SZ., KULCSÁR, M., KÓRÓDI, P., REICZIGEL, J., KÁTAI, L., PETERS, A.R., DE RENSIS, F. (2005): Effects of clinical mastitis on ovarian function in postpartum dairy cows. *Reprod. Dom. Anim.*, 40. 199-204.
62. HUSZENICZA, GY., KULCSÁR, M., DANKÓ, G., BALOGH, O., GAÁL, T. (2003b): A nagy tejtermelésű tehén takarmányozásának, tejtermelésének és szaporodóképességének kapcsolata. Irodalmi áttekintés. 4. A ketonanyagképződés fokozódása és annak klinikai következményei. *Magy. Állatorv. Lapja*, 125. 203-208.
63. HUSZENICZA, GY., KULCSÁR, M., KÁTAI, L., BALOGH, O. (2003a): A nagy tejtermelésű tehén takarmányozásának, tejtermelésének és szaporodóképességének kapcsolata. Irodalmi áttekintés. 2. A petefészek működése az ellés utáni időszakban. *Magy. Állatorv. Lapja*, 125. 75-82.
64. HUSZENICZA, GY., KULCSÁR, M., KÓRÓDI, P., BARTYIK, J., RUDAS, P., RIBICZEY-SZABÓ, P., NIKOLIC, J.A., SAMANC, H., IVANOV, I., GVOZDIC, D. (2006): Adrenocortical and thyroid function, hormone and metabolite profiles and the onset of ovarian cyclicity in dairy cows suffering from various forms of ketosis. *Acta Vet. (Beograd)*, 56. 25-36.
65. HUSZENICZA, GY., MOLNÁR, L., SOLTI, L., HARASZTI, J. (1987): Postpartal ovarian function in Holstein and crossbred cows on large scale farms in Hungary. *J. Vet. Med. A.*, 34. 249-263.
66. HUSZENICZA, GY., SZIGETI, G., FEKETE, S., KULCSÁR, M., CSEH, S., ABAVÁRYNÉ MIHÁLY, K., NAGY, P. (1995): A mesterséges termékenyítés eredményességét befolyásoló ovarialis zavarok tej típusú szarvasmarhában. *Magy. Állatorv. Lapja*, 50. 819-828.
67. JAINUDEEN, M.R., HAFEZ, E.S.E. (2000): Cattle and Buffalo. In.: HAFEZ, B., HAFEZ, E.S.E. (ed.): *Reproduction in Farm Animals*. 7th Edition. Lippincott Williams & Wilkins. A Wolters Kluwer Company, Philadelphia-Baltimore-New

York-London-Buenos Aires-Hong Kong-Sydney-Tokyo. (ISBN:0-683-30577-8)
159-171.

68. JÁNOSI, SZ., KACSKOVICS, I., VERESEGYHÁZY, T., HUSZENICZA, GY. (2002): A szarvasmarha tőgygyulladásra hajlamosító anyagcsere-rendellenességei és hiányállapotai. Irodalmi áttekintés. 1. rész. Az ellés körüli energiahányos állapot. Magy. Állatorv. Lapja, 124. 643-649.
69. JÁNOSI, SZ., KULCSÁR, M., KÓRÓDI, P., KÁTAI, L., REICZIGEL, J., DIELEMAN, S.J, NIKOLIC, J.A., SÁLYI, G., RIBICZEI-SZABÓ, P., HUSZENICZA, GY. (2003): The energy imbalance related predisposition for mastitis in group-fed high-producing postpartum dairy cows. Acta Vet. Hung., 51. 409-424.
70. JURKOVICH, V., BRYDL, E., KÖNYVES, L., TEGZES, L-NÉ (2002): Szubklinikai anyagforgalmi betegségek előfordulása tejtermelő tehenészetekben Magyarországon 2001-ben. 13. Magyar Buiatrikus Kongresszus 2002. október 10-12. Hajdúszoboszló, előadások összefoglalója: 1-4. p.
71. KAMGARPOUR, R., DANIEL, R.C.W., FENWICK, D.C., MCGUIGAN, K., MURPHY, G. (1999): Post partum subclinical hypocalcaemia and effects on ovarian function and uterine involution in a dairy herd. Vet. J., 158. 59-67.
72. KANDEFER-SZERSZEN, M., FILAR, J., SZUSTER-CIESIELSKA, A., RZESKI, W. (1992): Die Verminderung der Interferonproduktion boviner Leukozyten im Verlauf der klinischen und subklinischen Ketose von Milchkühen. Dtsch. Tierartzl. Wochenschr., 99 (11): 440-443.
73. KARSAI, F., KUTAS, F. (1982): A táplálóanyag emésztése és felszívódása. A szénhidrát-anyagforgalom. In: KARSAI, F. (szerk): Állatorvosi kórélettan. Második, jelentősen átdolgozott kiadás. Mezőgazdasági Kiadó, Budapest. (ISBN:963 231 385 2) 401-405. és 407-413.
74. KASIMANICKAM, R., DUFFIELD, T.F., FOSTER, R.A., GARTLEY, C.J., LESLIE, K.E., WALTON, J.S., JOHNSON, W.H. (2004): Endometrial cytology and ultrasonography for detection of subclinical endometritis in postpartum dairy cows. Theriogenology, 62. 9-23.
75. KASIMANICKAM, R., DUFFIELD, T.F., FOSTER, R.A., GARTLEY, C.J., LESLIE, K.E., WALTON, J.S., JOHNSON, W.H. (2005): The effect of a single administration of cephalixin or cloprostenol on the reproductive performance of dairy cows with subclinical endometritis. Theriogenology, 63. 818-830.

76. KÁTAI, L., KULCSÁR, M., KISS, G., HUSZENICZA, GY. (2003): A nagy tejtermelésű tehén takarmányozásának, tejtermelésének és szaporodóképességének kapcsolata. Irodalmi áttekintés. 3. Az újravemhesülés zavarai. Magy. Állatorv. Lapja, 125. 143-146.
77. KÉGL, T. (1990): A ketonuria vizsgálatának és ellenőrzésének tapasztalata egy holstein-fríz tehénállományban. Magy. Állatorv. Lapja, 45. 393-398.
78. KÉGL, T. (1992): A ketonuria csökkentése glukokortikoidok alkalmazásával ellés után lévő holstein-fríz teheneknél. Magy. Állatorv. Lapja, 47. 162-163.
79. KÉGL, T. (1994): A ketosis kártételének megelőzési programja korai diagnosztizálással és gyógykezeléssel. Tapasztalatok a ketonuriás index és egy glukokortikoid alkalmazásával. Magy. Állatorv. Lapja, 49. 527-529.
80. KÉGL, T., GAÁL, T. (1992): Ketonuriás index – egy új, gyakorlatias mutatószám a tejelő tehenek energia-egyensúlyának megítélésére. Magy. Állatorv. Lapja, 47. 159-161.
81. KELTON, D.F., LISSEMORE, K.D., MARTIN, R.E. (1998): Recommendations for recording and calculating the incidence of selected clinical diseases of dairy cattle, J. Dairy Sci., 81. 2502-2509.
82. KENNEDY, P.C., MILLER, R.B. (1993): The female genital system. In: JUBB, K.V.F., KENNEDY, P.C., PALMER, N. (szerk): Pathology of Domestic Animals, 4. kiadás. San Diego, Academic Press, 378-387.
83. KIMURA, K., GOFF, J.P., KEHRLI, E., JR., REINHARDT, T.A. (2002): Decreased neutrophil function as a cause of retained placenta in dairy cattle. J. Dairy Sci., 85. 544-550.
84. KINDAHL, H., ODENSVIK, K., AIUMLAMAI, S., FREDRIKSSON, G. (1992): Utero-ovarian relationships during the bovine postpartum period. Anim. Reprod. Sci., 28. 363-369.
85. KINDAHL, H., ODENSVIK, K., BEKANA, M., KASK, K. (1996): Prostaglandin release as a radiator between infections and impaired reproductive performance. Reprod. Dom. Anim., 31. 441-444.
86. KLUCINSKI, W., DEGORSKI, A., MIERNIK-DEGORSKA, E., TARGOWSKI, S., WINNICKA, A. (1988): Effect of ketone bodies on the phagocytic activity of bovine milk macrophages and polymorphonuclear leukocytes. Zentralbl. Vetinarmed. A., 35. 632-639.

87. KÖCSKI, L. (2007): Szaporodásbiológiai gondozás. In.: Pécsi, T. (szerk.): Házi emlősállatok mesterséges termékenyítése. (ISBN 978-963-286-237-8). Mezőgazda Kiadó, Budapest. 181-219. o.
88. KÖNYVES, L., BRYDL, E., JURKOVICH, V., KAREN, A., BECKERS, J.F., SULON, J., SZENCI, O. (2004): Az energiaegyensúly zavarának hatása a méh involúciójára és a ciklikus petefészek működésére tejhasznú tehenekben. 15. Magyar illetve 5. Közép-Európai Buiatrikus Kongresszus 2004. június 2-5. Hajdúszoboszló, előadások összefoglalója: 713-720. p.
89. KREMER, W.D.J., NOORDHUIZEN-STASSEN, E.N., GROMMERS, F.J., SCHUKKEN, Y.H., HEERINGA, R., BRAND, A., BURVENICH, C. (1993): Severity of experimental *Escherichia coli* mastitis in ketonemic and nonketonemic dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 76. 3428-3436.
90. KRONFELD, D.S. (1982): Major metabolic determinants of milk volume, mammary efficiency and spontaneous ketosis in dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 65. 2204-2212.
91. KULCSÁR, M., JÁNOSI, SZ., LEHTOLAINEN, T., KÁTAI, L., DELAVALD, C., BALOGH, O., CHILLIARD, Y., PYÖRÄLÄ, S., RUDAS, P., HUSZENICZA, GY. (2005a): Feeding-unrelated factors influencing the plasma leptin level in ruminants. *Domest. Anim. Endocrin.*, 29. 214-226.
92. KULCSÁR, M., KÁTAI, L., BALOGH, O., PÉCSI, A., DALEVALD, C., FÖLDI, J., HIRVONEN, J., FAIGL, V., CHILLIARD, Y., HUSZENICZA, GY. (2005b): Metabolic and endocrine changes, inflammatory proteins and ovarian activity in dairy cows with acute puerperal metritis. *Abstract. Reprod. Dom. Anim.*, 40. 407.
93. KUSHIBIKI, S., HODATE, K., UEDA, Y., SHINGU, H., MORI, Y., ITOH, T., YOKOMIZO, Y. (2000): Administration of recombinant bovine tumor necrosis factor- α affects intermediary metabolism and insulin and growth hormone secretion in dairy heifers. *J. Anim. Sci.*, 78. 2164-2171.
94. KUTAS, F. (1987): A közti anyagcsere. In: BRYDL, E. (szerk.): A szarvasmarha anyagforgalmi betegségei és mérgezései. Mezőgazdasági Kiadó, Budapest. (ISBN 963 232 459 5). I. rész. 40-42.
95. LEBLANC, S.J., DUFFIELD, T.F., LESLIE, K.E., BATEMAN, K.G., KEEFE G.P., WALTON, J.S., JOHNSON, W.H. (2002a): Defining and diagnosing

- postpartum clinical endometritis and its impact on reproductive performance in dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 85. 2223-2236.
96. LEBLANC, S.J., DUFFIELD, T.F., LESLIE, K.E., BATEMAN, K.G., KEEFE, G.P., WALTON, J.S., JOHNSON, W.H. (2002b): The effect of treatment of clinical endometritis on reproductive performance in dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 85. 2237-2249.
 97. LEWIS, G.S. (1997): Uterine health and disorders. *J. Dairy Sci.*, 80. 984-994.
 98. LEWIS, G.S. (2003): Role of ovarian progesterone and potential role of prostaglandin F_{2α} and prostaglandin E₂ in modulating the uterine response to infectious bacteria in postpartum ewes. *J. Anim. Sci.*, 81. 285-293.
 99. LEWIS, G.S. (2004): Steroidal regulation of uterine immune defences. *Anim. Reprod. Sci.*, 82-83. 281-294.
 100. LOPEZ-DIAZ, M.C., BOSU, W.T.K. (1992): A review and update of cystic ovarian degeneration in ruminants. *Theriogenology*, 37. 1163-1183.
 101. LUCEY, S., ROWLANDS, G.J., RUSSEL, A. (1986): Short-term association between disease and milk yield of dairy cows. *J. Dairy Res.*, 53. 7-15.
 102. MADEJ, A., KINDAHL, H., WOYNO, W., EDQVIST, L.E., STUPNICKI, R. (1984): Blood levels of 15-keto-13,14-dihydro-prostaglandin F_{2α} during the postpartum period in primiparous cows. *Theriogenology*, 21. 279-287.
 103. MANNS, J.G., NKUUHE, J.R., BRISTOL, F. (1985): Prostaglandin concentrations in uterine fluid of cows with pyometra. *Can. J. Comp. Med.*, 49. 436-441.
 104. MARKUSFELD, O. (1987): Periparturient traits in seven high performance dairy herds. Incidence rates, association with parity and interrelationships among traits. *J. Dairy Sci.*, 70. 158-164.
 105. MASERA, J., GUSTAFSSON, B.K., AFIEFY, M.M., STOWE, C.M., BERGT, G.P. (1980): Disposition of oxytetracycline in the bovine genital tract : systemic versus intrauterine administration. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 176. 1099-1102.
 106. MATEUS, L., LOPE DE COSTA, L., DINIZ, P., ZIECIK, A.J. (2003): Relationship between endotoxin and prostaglandin (PGE₂ and PGFM) concentrations and ovarian function in dairy cows with puerperal endometritis. *Anim. Reprod. Sci.*, 76. 143-154.

107. MATEUS, L., LOPE DE COSTA, L., ROBALO SILVIA, J. (2002): Influence of puerperal uterine infection on uterine involution and postpartum ovarian activity in dairy cows. *Reprod. Dom. Anim.*, 37. 31-35.
108. MCDOUGALL, S. (2001): Effect of intrauterine antibiotic treatment on reproductive performance of dairy cows following periparturient disease. *New Zealand Vet. J.*, 49. 150-158.
109. MCDOUGALL, S., MACAULAY, R., COMPTON, C. (2007): Association between endometritis diagnosis using a novel intravaginal device and reproductive performance in dairy cattle. *Anim. Reprod. Sci.*, 99. 9-23.
110. MEJÍA, M.E., LACAU-MENGIDO, I.M. (2005): Endometritis treatment with a PGF_{2α} analog does not improve reproductive performance in a large dairy herd in Argentina. *Theriogenology.*, 63.1266-1276.
111. MELENDEZ, P., MCHALE, J., BARTOLOME, J., ARCHBALD, L.F., DONOVAN, G.A. (2004): Uterine involution and fertility of Holstein cows subsequent to early postpartum PGF_{2α} treatment for acute puerperal metritis. *J. Dairy Sci.*, 87. 3238-3246.
112. MELENDEZ, P., PINEDO, P. (2007): The association between reproductive performance and milk yield in Chilean Holstein cattle. *J. Dairy Sci.*, 90. 184-192.
113. MESSIER S., HIGGINS, R., COUTURE, Y., MORIN, M. (1984): Comparison of swabbing and biopsy for studying the flora of the bovine uterus. *Can. Vet. J.*, 25. 283-288.
114. METZNER, M., HOFMANN, W., LAIBLIN, C. (1993): Untersuchungen zur Wirksamkeit Intravenös verabreichten hohen Glukosemengen bei der Behandlung der Ketose des Rindes. *Tierarztl. Prax.*, 21. 289-293.
115. MONNIAUX, D., HUET, C., BESNARD. N., CLEMENT, F., BOSC, M., PISSELET, C., MONGEL, P., MARIANA, J.C. (1997): Follicular growth and ovarian dynamics in mammals. *J. Reprod. Fert., Suppl.*, 51. 3-23.
116. NAGY, E., BELLE, K., HUSZENICZA, GY., RÉNES, I., MOLNÁR, L., HARASZTI, J., GÖNYE, S. (1984): Gyakorlati tapasztalatok a szarvasmarha ún. zsírmáj-szindrómájának előrejelzéséről és megelőző gyógykezeléséről. *Magy. Állatorv. Lapja*, 39. 421-425.
117. NAKAO, T., GAMAL, A., OSAWA, T., NAKADA, K., MORIYOSHI, M., KAWATA, K. (1996): Postpartum plasma PGF metabolite profile in cows with

- dystocia and/or retained placenta, and effect of Fenprostalene on uterine involution and reproductive performance. *J. Vet. Med. Sci.*, 59. 791-794.
118. NAKAO, T., MORIYOSHI, M., KAWATA, K. (1988): Effect of postpartum intrauterine treatment with 2% polyvinyl-pyrrolidone-iodine solution on reproductive efficiency in cows. *Theriogenology*, 30. 1033-1043.
 119. NIKOLIC, J.A., KULCSÁR, M., KÁTAI, L., NEDIC, O., JÁNOSI, SZ., HUSZENICZA, GY. (2003): Periparturient endocrine and metabolic changes in healthy cows and in those affected by various forms of mastitis. *J. Vet. Med. A.*, 50. 22-29.
 120. NOAKES, D.E., WALLACE, L., SMITH, G.R. (1991): Bacterial flora of the uterus of cows after calving on two hygienically contrasting farms. *Vet. Rec.*, 128. 440-442.
 121. OHTANI, S., OKUDA, K. (1997): Effect of intrauterine infusion of polyvinyl-pyrrolidone iodine and intramuscular injection of prostaglandin F_{2α} on reproductive performance in cows. *Reprod. Dom. Anim.*, 32. 259-262.
 122. OKUDA, K., MIYAMOTO, Y., SKARZYNSKI, D.J. (2002): Regulation of endometrial prostaglandin F_{2α} synthesis during luteolysis and early pregnancy in cattle. *Domest. Anim. Endocr.*, 23. 255-264.
 123. OLSON, J.D., BALL, L., MORTIMER, R.G., FARIN, P.W., ADNEY, W.S., HUFFMAN E.M. (1984): Aspects of bacteriology and endocrinology of cows with pyometra and retained fetal membranes. *Am. J. Vet. Res.*, 45. 2251-2255.
 124. ÓZSVÁRI, L. (2004): Állat-egészségügyi döntéselemzés a tejtermelő gazdaságokban. Doktori (PhD) értekezés. Szent István Egyetem, Gödöllő, 2004.
 125. ÓZSVÁRI, L. (2006): A szaporodásbiológiai zavarok által okozott gazdasági veszteségek becslése és számszerűsítése. In.: BÍRÓ, O., ÓZSVÁRI, L.: Állat-egészségügyi gazdaságtan. Egyetemi jegyzet. SZIE ÁOTK. Budapest. 129-139.
 126. ÓZSVÁRI, L., KERÉNYI, J. (2004): A szaporodásbiológiai zavarok által okozott gazdasági veszteségek számszerűsítése egy nagyüzemi holstein-fríz tehenészetben. *Magy. Állatorv. Lapja*, 126. 523-531.
 127. PAISLEY, L.G., MICKELSEN, W.D., ANDERSON, P.B. (1986): Mechanisms and therapy for retained fetal membranes and uterine infections of cows: a review. *Theriogenology*, 25. 353-381.

128. PERJÉS, I. (1981): A szarvasmarha szaporodásbiológiája. In.: BECZE, J. (szerk.): A nőivarú állatok szaporodásbiológiája. Mezőgazdasági Kiadó. Budapest, 219-267.
129. PETER, A.T. (2004): An update on cystic ovarian degeneration in cattle. *Reprod. Dom. Anim.*, 39. 1-7.
130. PETER, A.T., BOSU, W.T.K. (1987): Effects of intrauterine infection on the function of the corpora lutea formed after first postpartum ovulation in dairy cows. *Theriogenology*, 27. 593-600.
131. PETER, A.T., BOSU, W.T.K., DE DECKER, R.J. (1989): Suppression of preovulatory LH surges in heifers after intrauterine infusion of *E. coli* endotoxin. *Am. J. Vet. Res.*, 50. 368-373.
132. PETER, A.T., BOSU, W.T.K., GILBERT R.O. (1990): Absorption of *E. coli* endotoxin (lipopoly-saccharide) from the uteri of postpartum dairy cows. *Theriogenology*, 33. 1011-1020.
133. PETER, A.T., BOSU, W.T.K., LUKER, C.V. (1987): Plasma endotoxin and concentrations of stable metabolites of prostacyclin, thromboxane A2 and prostaglandin E2 in postpartum dairy cows. *Prostaglandins*, 34. 15-28.
134. RADCLIFFE, W., SEALS, R.C., LEWIS, G.S. (2005): Uterine response to multiple inoculations with *Arcanobacterium pyogenes* and *Escherichia coli* in nulliparous ewes. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 54. 249-261.
135. RAJALA, P.J., GRÖHN, Y.T. (1998): Effects of dystocia, retained placenta and metritis on milk yield in dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 81. 3172-3181.
136. REIST, M., ERDIN, D.K., VON EUW, D., TSCHÜMPERLIN, K.M., KEUENBER, H., HAMMON, H.M., KÜNZI, N.K., BLUM, J.W. (2003): Use of threshold serum and milk ketone concentrations to identify risk for ketosis and endometritis in high-yielding dairy cows. *Am. J. Vet. Res.*, 64. 188-194.
137. RETTORI, V., DEES, W.L., HINEY, J.K., LYSON, K., MCCANN, J. (1994): An interleukin-1-alpha-like neuronal system in the preoptic-hypothalamic region and its induction by bacterial lipopolysaccharide in concentrations which alter pituitary hormone release. *Neuroimmunomodulation*, 1. 251-258.
138. RISCO, C. A., YOUNGQUIST, R.S., SHORE, M.D. (2007): Postpartum uterine infections In: YOUNGQUIST, R.S., THRELFALL, W.R. (szerk.): *Current Therapy in Large Animal Theriogenology*. 2. kiadás. Saunders-Elsevier, 2007. (ISBN 978-0-7216-9323-1). 44. fejezet. 339-344.

139. ROWLANDS, G.J. LUCEY, S. (1986): Changes in milk yield in dairy cows associated with metabolic and reproductive disease and lameness. *Prev. Vet. Med.*, 4. 205-221.
140. RUKKWAMSUK, T., KRUIP, T.A.M., WENSING, T. (2000): Összefüggés a nagy teljesítményű tejelő tehenek túltáplálása és túlkondíciója között a szárazonállás időszakában, tekintettel az ellés utáni periódusban bekövetkező problémákra. *Szemleciikk. Magyar. Állatorv. Lapja*, 122. 15-20.
141. SARTORELLI, P., PALTRINIERI, S., AGNES, F. (1999): Non-specific immunity and ketone bodies I. In vitro studies on chemotaxis and phagocytosis of ovine neutrophils. *J. Vet. Med., A.*, 46, 613-619.
142. SARTORELLI, P., PALTRINIERI, S., COMAZI, S. (2000): Non-specific immunity and ketone bodies II. In vitro studies on adherence and superoxide anion production in ovine neutrophils. *J. Vet. Med. A.*, 47. 1-8.
143. SATO, S., SUZUKI, T., OKADA, K. (1995): Suppression of mitogenic response of bovine peripheral blood lymphocytes by ketone bodies. *J. Vet. Med. Sci.*, 57. 183-185.
144. SEALS, R.C., MATOMOROS, I., LEWIS, G.S. (2002): Relationship between postpartum changes in 13,14-dihydro-15-keto-prostaglandin $F_{2\alpha}$ concentrations in Holstein cows and their susceptibility to endometritis. *J. Anim. Sci.*, 80. 1068-1073.
145. SEBESTYÉN, S. (szerk)(2006): A szarvasmarhatenyésztés 2005. évi eredményei.
www.ommi.hu/kiadvany/allatteny/szarvasmarha/szarvasmarhatenyeredm05.pdf
(2007. 02. 13.)
146. SHELDON, I.M. (2004): The postpartum uterus. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.*, 20. 569-591.
147. SHELDON, I.M., BUSHNELL, M., MONTGOMERY, J., RYCROFT, A. N. (2004a): Minimum inhibitory concentrations of some antimicrobial drugs against bacteria causing uterine infection in cattle. *Vet. Rec.*, 155. 383-387.
148. SHELDON, I.M., DOBSON, H. (2004): Postpartum uterine health in cattle. *Anim. Reprod. Sci.*, 82-83. 295-306.
149. SHELDON, I.M., LEWIS, G., LEBLANC, S., GILBERT, R. (2006): Defining postpartum uterine disease in dairy cattle. *Theriogenology*, 65. 1516-1530.

150. SHELDON I.M., NOAKES, D.E. (1998): Comparison of three treatments for bovine endometritis. *Vet. Rec.*, 142. 575-579.
151. SHELDON, I.M., NOAKES, D.E., DOBSON, H. (2000): The influence of ovarian activity and uterine involution determined by ultrasonography on subsequent reproductive performance. *Theriogenology*, 54. 409-419.
152. SHELDON, I.M., NOAKES, D.E., RYCROFT, A.N., PFEIFFER, D.U., DOBSON, H. (2002): Influence of uterine bacterial contamination after parturition on ovarian dominant follicle selection and follicle growth and function in cattle. *Reproduction*, 123. 837-845.
153. SHELDON, I.M., RYCROFT, A.N., ZHOU, C. (2004b): Association between postpartum pyrexia and uterine bacterial infection in dairy cattle. *Vet. Rec.*, 154. 289-293.
154. SLAMA, H., VAILLANCOURT, D., GOFF, A.K. (1991): Pathophysiology of puerperal period: relationship between prostaglandin E₂ (PGE₂) and uterine involution in the cow. *Theriogenology*, 36. 1071-1090.
155. SLAMA, H., VAILLANCOURT, D., GOFF, A.K. (1994): Effect of bacterial cell wall and lipopolysaccharide on arachidonic acid metabolism by caruncular and allantochorionic tissues from cows that calved normally and those that retained fetal membranes. *Theriogenology*, 41. 923-942.
156. SMITH, B.I., DONOVAN, A., RISCO, C., LITTEL, R., YOUNG, C., STANKER L.H., ELLIOTT, J. (1998): Comparison of various antibiotic treatments for cows diagnosed with toxic puerperal metritis. *J. Dairy Sci.*, 81. 1555-1562.
157. SOLIMAN, M., ISHIOKA, K., KIMURA, K., KUSHIBIKI, S., SAITO, M. (2002): Plasma leptin responses to lipopolysaccharide and tumor necrosis factor- α in cows. *Jpn. J. Vet. Res.*, 50. 107-114.
158. SURIYASATHAPORN, W., DAEMEN, A.J.J.M., NOORDHUIZEN-STASSEN, E.N., DIELEMAN, S.J., NIELEN, M., SCHUKKEN, Y.H. (1999): Beta-hydroxybutyrate levels in peripheral blood, and ketone bodies supplemented in culture media affect the in vitro chemotaxis of bovine leukocytes. *Vet Immunol. Immunopathol.*, 68. 177-186.
159. SURIYASATHAPORN, W., HEUER, C., NOORDHUIZEN-STASSEN, E., SCHUKKEN, Y.H. (2000): Hyperketonaemia and the impairment of udder defense: a review. *Vet. Res.*, 31. 397-412.

160. SUZUKI, C., YOSHIOKA, K., IWAMURA, S., HIROSE, H. (2001): Endotoxin induces delayed ovulation following endocrine aberration during the prooestrus phase in Holstein heifers. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 20. 267-278.
161. SZENCI, O. (1995): Az ellés utáni időszak szaporodásbiológiai gondozása tejhasznú tehenészetekben. Összefoglaló ismertetés. *Magyar. Állatorv. Lapja*, 50. 540-542.
162. SZENCI, O. (2003): Tejhasznú szarvasmarha-állományok szaporodásbiológiai gondozása. In: RAFAI, P., BRYDL, E., NAGY, GY. (szerk.): A sertés-, a szarvasmarha- és a házityúktartás higiénája és állomány-egészségtana. Agroiinform Kiadó, Budapest. 2003. (ISBN 963 502 802 4). 289-298.
163. TARGOWSKI, S. P., KLUCINSKI, W. (1983): Reduction in mitogenic response of bovine lymphocytes by ketone bodies. *Am. J. Vet. Res.*, 44. 828-830.
164. TIRIÁN, A., BRYDL, E., KÖNYVES, L., JURKOVICH, V., TEGZES L-NÉ (2003): Szubklinikai anyagforgalmi betegségek előfordulása tejtermelő tehenészetekben Magyarországon 2002-ben. 14. Magyar Buiatrikus Kongresszus 2003. október 9-11. Keszthely, előadások összefoglalója: 57-61. p.
165. TÓTH, F., GÁBOR, GY., MÉZES, M., VÁRADI, E., ÓZSVÁRI, L., SASSER, R.G., ABONYI-TÓTH, ZS. (2006): Improving the reproductive efficiency by zoo-technical methods at a dairy farm. *Reprod. Domest. Anim.*, 41. 184-188.
166. TÓTH, L., CSENDES, P., GAÁL, T. (1989): Untersuchungen und Bedeutungen der Ketonuria bei laktierende Kühen. *Dtsch. Tierartzl. Wochenschr.*, 96.(1): 10-14.
167. VANGROENWEGHE, F., LAMOTE, I., BURVENICH C. (2005): Physiology of the periparturient period and its relation to severity of clinical mastitis. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 29. 283-293.
168. VAN WERVEN, T., NOORDHUIZEN-STASSEN, E.N., DAEMEN, A.J., SCHUKKEN, Y.H., BRAND, A., BURVENICH, C. (1997): Preinfection in vitro chemotaxis, phagocytosis, oxidative burst, and expression of CD11/CD18 receptors and their predictive capacity on the outcome of mastitis induced in dairy cows with *Escherichia coli*. *J. Dairy. Sci.*, 80. 67-74.
169. WALDRON, M.R., NISHIDA, T., NONNECKE, B.J., OVERTON, T.R. (2003): Effect of lipopolysaccharide on indices of peripheral and hepatic metabolism in lactating cows. *J. Dairy Sci.*, 86. 3447-3459.

170. WENTINK, G.H., RUTTEN, V.P., VAN DEN INGH, T.S., HOEK, A., MULLER, K.E., WENSING, T. (1997): Impaired specific immunoreactivity in cows with hepatic lipidosis. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 56.(1-2):77-83.
171. WILLIAMS, E.J., FISCHER, D.P., PFEIFFER, D.U., ENGLAND, G.C., NOAKES, D.E., DOBSON, H. SHELDON, I.M. (2005): Clinical evaluation of postpartum vaginal mucus reflects uterine bacterial infection and the immune response in cattle. *Theriogenology*, 63. 102-117.
172. ZERBE, H., SCHNEIDER, N., LEIBOLD, W., WENSING, T., KRUIP, T.A.M., SCHUBERTH, H.J. (2000): Altered functional and immunophenotypical properties of neutrophil granulocytes in postpartum cows associated with fatty liver. *Theriogenology*, 54. 771-786.
173. ZIV, G., COHEN, R.O., WINKLER, M., SARAN, A. (1996): Antimicrobial susceptibility of *E.coli* and *Streptococcus* sp. recovered from the uterus of dairy cows with postparturient metritis. *Isr. J. Vet. Med.*, 51. 385-388.
174. ZÖLDÁG, L. (1980): Adatfelvételi szempontok szarvasmarha-állományok reprodukciós teljesítményének értékeléséhez. *Magy. Állatorv. Lapja*, 35. 400-402.

PUBLIKÁCIÓK AZ ÉRTEKEZÉS TÉMAKÖRÉBEN

Tudományos folyóiratban megjelent közlemények

PÉCSI, A., FÖLDI, J., KULCSÁR, M., PÉCSI, T., HUSZENICZA, GY. (2006): Az involúció bakteriális eredetű szövődményei szarvasmarhában Irodalmi áttekintés 1. rész. Magy. Állatorv. Lapja, **128. 721-730.** (utolsó ismert IF:0,114)

FÖLDI, J., KULCSÁR, M., PÉCSI, A., HUYGHE, B., DE SA, C., LOHUIS, J.A.C.M., COX, P., HUSZENICZA, GY. (2006): Bacterial complications of postpartum uterine involution in cattle, Anim. Reprod. Sci., 96. 265-281. (utolsó ismert IF:2,136)

PÉCSI, A., FÖLDI, J., KULCSÁR, M., PÉCSI, T., HUSZENICZA, GY. (2007): Az involúció bakteriális eredetű szövődményei szarvasmarhában Irodalmi áttekintés 2. rész. Magy. Állatorv. Lapja, **129. 77-83.** (utolsó ismert IF:0,114)

PÉCSI, A., FÖLDI, J., NAGY, P., KÉGL, T., PÉCSI, T., KULCSÁR, M., HUSZENICZA, GY. (2007): A ketonuriás állapot és a puerperális metritis lefolyásának összefüggései tejelő tehenekben. Magy. Állatorv. Lapja, **129. 337-344.** (utolsó ismert IF:0,114)

PÉCSI, A., FÖLDI, J., SZABÓ, J., NAGY, P., KULCSÁR, M., HUSZENICZA, GY.: A puerperális metritis és a klinikai endometritis antimikrobiális kezelésének hatékonysága tejelő tehenekben. Magy. Állatorv. Lapja, (közlésre elfogadva) (utolsó ismert IF:0,114)

PÉCSI, A., FÖLDI, J., ABONYI-TÓTH, ZS., HUSZENICZA, GY.: A puerperális metritis klinikuma, azonnali és hosszútávú hatása a tejelő tehenek tejtermelési és szaporodásbiológiai teljesítményére. Magy. Állatorv. Lapja, (közlésre benyújtva)

FÖLDI, J., **PÉCSI, A.**, ABONYI-TÓTH, ZS., HUSZENICZA, GY.: Hajlamosító tényezők hatása a puerperális metritis kialakulására és súlyosságára, összefüggések az involúciós időszak során előforduló egyéb megbetegedésekkel. Magy. Állatorv. Lapja, (közlésre benyújtva)

Lektorált tudományos könyvfejezetek

PÉCSI, A., FÖLDI, J., SZABÓ, J., KULCSÁR, M., HUSZENICZA, GY. (2007): Méh patogén baktériumok antibiotikum érzékenységének vizsgálata. Debreceni Egyetem ATC MTK. „Az állati influenzák és más állatbetegségek sodrában” tudományos ülés. (szerk.: Jávor, A., Tanyi, J.) Debrecen, 2007. május 7., 138-146. o.

Magyar nyelvű konferenciák

HUSZENICZA, GY., FÖLDI, J., **PÉCSI, A.**, SZABÓ, J., PÉCSI, T., BALOGH, O., KULCSÁR, M., NEMES, Z. (2005): Az involúció szövődményeinek egyes kórtani és klinikai vonatkozásai szarvasmarhában. 16. Magyar Buiatrikus Kongresszus, Balatonfüred, 2005. október 5-8., 141. o.

HUSZENICZA, GY., KÁTAI, L., KERESZTES, M., FAIGL, V., BALOGH, O., **PÉCSI, A.**, FÖLDI, J., KULCSÁR, M. (2006): A tejhasznú tehén u.n. tünetmentes meddőségéről az újabb ismeretek tükrében 13. Szaporodásbiológiai Találkozó és Nemzetközi Szimpózium, Budapest, SZIE Állatorvostudományi Kar, Díszterem, 2006. június 26-27.

PÉCSI, A., FÖLDI, J., KULCSÁR, M., HUSZENICZA, GY. (2007): A kezelt és nem kezelt ketonuria hatása a puerperális metritis gyógyulására Holstein-fríz tehenekben. MTA Állatorvos-tudományi Bizottság. Akadémiai beszámolók. SZIE ÁOTK, Budapest, 2007. január 22-25. Élettan, biokémia, kórélettan, morfológia szekció, 2007. január. 22.

Idegen nyelvű konferenciák

FÖLDI, J., **PÉCSI, A.**, PÉCSI, T., SZABÓ, J., KULCSÁR, M., HUSZENICZA, GY. (2005): Clinical aspects and pharmacological considerations in antimicrobial therapy of bacterial complications of postpartum uterine involution in dairy cows, Magyar Mikrobiológiai Társaság 2005. évi Nagygyűlése, 2005. október 26-28., Keszthely

SZABÓ, J., FÖLDI, J., **PÉCSI, A.**, PÉCSI, T., KULCSÁR, M., HUSZENICZA, GY. (2005): Characterization of bacteria isolated from acute puerperal (endo)metritis in large scale dairy herds in Hungary: evaluation of antibiotic sensitivity by means of MIC (poster), Magyar Mikrobiológiai Társaság 2005. évi Nagygyűlése, 2005. október 26-28., Keszthely

HUSZENICZA, GY., FÖLDI, J., **PÉCSI, A.**, DOMOKOS, M., SZABÓ, J., KULCSÁR, M., GÁLFI, P. (2007): Complicaciones bacterianas de la involución uterina en vacas de tambo. (Bacterial complications of uterine involution in dairy cows; translated from English) Proceedings of the XXXVth Uruguayan Buiatric Congress (Paysandú, Uruguay, 7-9 June 2007), pp. 144-157.

HUSZENICZA, GY., FÖLDI, J., **PÉCSI, A.**, SZABÓ, J., DOMOKOS, M., GÁLFI, P., KULCSÁR, M. (2007): Bacterial complications of uterine involution in cattle: clinical pathology, prevention, therapy. Proceedings of the 13th International Conference on Production Diseases in Farm Animals Leipzig, Germany, 29 July - 4 August 2007

Egyéb publikáció

PÉCSI A. (2007): Az ondó biológiai és mikrobiológiai vizsgálata. In: PÉCSI T. (szerk.): Házi emlősállatok mesterséges termékenyítése. Mezőgazda Kiadó, Budapest. (ISBN 978-963-286-237-8) 104-114.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálás szívvel köszönöm témavezetőm **Dr. Huszenicza Gyula** Professzor Úr áldozatos munkáját, sok-sok segítségét, a megfelelő időben kapott biztatásokat és kritikai észrevételeket, hiszen ezek nélkül nem készülhetett volna el ez az értekezés.

Köszönöm másik témavezetőmtől **Dr. Magyar Károly** Docens Úrtól kapott biztató szavakat, bátorítást.

Nagyon köszönöm az Egyetem vezetőségének, az Intézeti munkatársaknak, közvetlen kollégáknak a munka elvégzéséhez szükséges anyagi és erkölcsi támogatásokat.

Hálával gondolok valamennyi munkatársra, alkotótársra, aki segítséget nyújtott a kísérletek elvégzése, értékelése, a publikációk megírása során: **Dr. Kulcsár Margit, Dr. Szabó Judit, Dr. Földi József, Abonyi-Tóth Zsolt**, Dr. Balogh Orsolya, Dr. Domokos Mónika, Dr. Faigl Vera, Dr. Keresztes Mónika, Dr. Gálfi Péter, Dr. Kátai Levente, Dr. Kégl Tamás, Dr. Nagy Péter, Dr. Nemes Zoltán.

Köszönettel tartozom a kísérletek elvégzését lehetővé tevő gyógyszer gyártóknak, a helyszínt biztosító állattartóknak, és a kivitelezésben segítséget nyújtó állattenyésztőknek, állatorvosoknak és telepi dolgozóknak.

Szeretettel gondolok valamennyi egykori tanáromra és iskolámra.

Hálás köszönetemet fejezem ki édesapámnak, **Dr. Pécsi Tamásnak**, egyrészt az értekezés elkészítése során nyújtott támogatásáért, másrészt, hogy saját nyomdokain elindított az állatorvosi pályán.

Köszönetemet fejezem ki **Édesanyámnak, Páromnak, Fiamnak, Testvéreimnek és Családjuknak, Barátaimnak** a Tőlük kapott feltétlen szeretettért, támogatásért.

NYILATKOZATOK