

## بررسی ارتباط بین کتوز تحت درمانگاهی با بیماری‌های حوالی زایمان در گاو‌داری‌های اطراف شهرکرد

شاهین نجات<sup>۱\*</sup>، شاهین نکویی<sup>۱</sup>، محسن جعفریان<sup>۲</sup>، تقی تکتاز<sup>۳</sup>، مهدی گودرزی<sup>۱</sup>

۱. بخش داخلی دام‌های بزرگ، گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران.

۲. بخش کلینیکال پاتولوژی، گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران.

۳. بخش بیماری‌های تولید مثل، گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران.

\*نویسنده مسئول: Shndfa@yahoo.com

### چکیده

این مطالعه با هدف ارتباط بین کتوز بالینی و تحت بالینی با بیماری‌های حوالی زایمان در گاو‌داری‌های شیری اطراف شهرکرد، انجام شد. به این منظور، به صورت تصادفی از ۲۰۰ رأس گاو شیری چند شکم زائیده (۲ تا ۹ شکم) از ۵ مزرعه پرورش گاو شیری، نمونه‌ی خون اخذ گردید. از آنجائی که زمان خطر احتمالی وقوع کتوز در طول ۲ تا ۵ هفته بعد از زایمان است، نمونه‌ها، یک هفته قبل، دو هفته بعد و سه هفته بعد از زایمان گرفته شد. از ۳ هفته قبل تا ۳ ماه پس از زایمان، اطلاعات مربوط به بیماری‌های حوالی زایمان از جمله تب شیر، تورم رحم، تورم پستان، کتوز بالینی، جابجایی شیردان، جفت‌ماندگی، سخت‌زایی، پنومونی و لنگش در مورد هر دام ثبت شد. میزان بتا-هیدروکسی بوتیرات با استفاده از دستگاه اتوآنالایزر در نمونه‌های خون اندازه‌گیری و پس از بررسی شیوع کتوز بالینی و تحت بالینی، با استفاده از آزمون‌های آماری، ارتباط بین مقادیر خونی بتا-هیدروکسی بوتیرات اندازه‌گیری شده به عنوان شاخص اصلی شناسایی کتوز و رخداد بیماری‌های حوالی زایمان، مورد ارزیابی قرار گرفت. در مطالعه‌ی حاضر، شیوع کتوز بالینی و تحت بالینی با نقطه‌ی برش ۱۲۰۰ از بتا-هیدروکسی بوتیرات در جمعیت مورد مطالعه، به ترتیب در یک هفته قبل ۰/۹۸ درصد، دو هفته بعد ۹/۸ درصد و سه هفته بعد از زایمان ۱۳/۷۹ درصد به دست آمد. همچنین مشخص گردید که بین بیماری کتوز و وقوع جابجایی شیردان، تورم رحم و ورم پستان ارتباط وجود دارد ( $P < 0/05$ ) و میزان خطر بروز آنها در صورت وجود کتوز به ترتیب ۹/۷۴، ۴/۲۶ و ۶/۶۴ برابر می‌شود.

کلمات کلیدی: کتوز تحت بالینی، بتا-هیدروکسی بوتیرات، شیوع، بیماری‌های حوالی زایمان، شهرکرد، ایران

### مقدمه

استواستات و بتا-هیدروکسی بوتیرات تبدیل شده و حاصل آن ایجاد بیماری کتوز خواهد بود (Radostits et al, 2007). این بیماری به همراه سایر عوارض دیگر در دوره‌ی زمانی اندکی قبل از گوساله‌زایی تا رسیدن به حداکثر شیواری، از فراوانی نسبتاً بالایی برخوردارند. در واقع بیشتر بیماری‌های حوالی زایمان مثل کتوز، تب شیر، جفت ماندگی و جابجایی شیردان در دو هفته اول بعد از زایمان اتفاق می‌افتند. بیماری‌های عفونی مثل تورم پستان و تورم رحم نیز به صورت بالینی در این دوره زمانی ظاهر می‌شوند که در واقع نتیجه‌ی کاهش عملکرد سیستم ایمنی حیوان است (Jorritsma et al, 1998).

در انتهای آبستنی و ابتدای شیواری، گاو دچار درجاتی از بی‌اشتهایی می‌شود. این وضعیت بشدت مصرف انرژی را برای پاسخ به تقاضای آن نسبت به تولید شیر و نگهداری وضعیت بدنی، در محدودیت قرار می‌دهد. اسیدهای چرب از بافتهای چربی آزاد شده و به عنوان منبع انرژی، مورد استفاده قرار می‌گیرند. با توجه به این‌که کبد گاو ظرفیت محدودی برای اکسید کردن اسیدهای چرب و تبدیل آن به لیپوپروتئین را دارد، تجمع تری‌گلیسریدها در کبد رخ می‌دهد و استیل کوآنزیم A (حاصل از اکسیداسیون اسیدهای چرب) در چرخه‌ی کربس مورد استفاده قرار نمی‌گیرد و به اجسام کتونیک مثل استون،

گاو‌داری‌های مورد بررسی جیره شامل یونجه، سیلوی ذرت و ترکیب کنسانتره حاوی ذرت، آرد سویا و پودر استخوان بود که به صورت آزادانه در اختیارشان قرار می‌گرفت.

پس از جمع‌آوری تمام نمونه‌ها، آزمایشات مربوط به اندازه‌گیری غلظت بتا-هیدروکسی بوتیرات با استفاده از دستگاه اتوآنالایزر BT-3000 (Germany) با استفاده از کیت Radox (United kingdom) صورت گرفت.

در طول ۳ هفته قبل تا ۳ ماه بعد از زایش، رکوردهای مرتبط با سلامتی دام انجام می‌شد و معاینه بالینی نیز به صورت روزانه با کمک دامپزشک و تکنسین‌های هر گاو‌داری صورت می‌پذیرفت.

#### آزمون‌های آماری

تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار SAS و زیر برنامه‌های GLM, Regression, Correlation و Frequency با سطح معنی‌داری  $P < 0.05$  انجام گرفت. آزمون مربع کای به منظور بررسی ارتباط بین مقادیر خونی بتا-هیدروکسی بوتیرات بیشتر از نقطه برش با بیماری‌های حوالی زایمان (از جمله تب شیر، لنگش، جابجایی شیردان به چپ، تورم پستان، تورم رحم، جفت ماندگی، سخت زایی و پنومونی) مورد استفاده قرار گرفت.

#### نتایج

مقادیر بتا-هیدروکسی بوتیرات در مجموع در ۶۰۰ نمونه-ی خون (۲۰۰ رأس گاو در سه مرحله به صورت تعقیبی) مورد سنجش قرار گرفت. میانگین مقادیر بتا-هیدروکسی بوتیرات در یک هفته قبل، دو هفته و سه هفته پس از زایمان به ترتیب ۴۶۹/۲، ۸۱۷/۹ و ۸۱۱/۲ میکرومول بر لیتر بود. این میزان در یک هفته قبل از زایمان بسیار کمتر

اطلاعات موجود در مورد میزان شیوع کتوز، بسیار حائز اهمیت است و این در حالی است که کارشناسان، مهم‌ترین بیماری صنعت پرورش گاو شیری که می‌تواند خسارات اقتصادی قابل توجهی به این بخش تحمیل کند را کتوز می‌دانند. از طرف دیگر نتایج مطالعات متعدد نشان داده است که بیماری کتوز چه به شکل بالینی و چه تحت بالینی، می‌تواند پیش زمینه‌ی ایجاد دیگر بیماری‌ها باشد (Geishauer et al, 1998, Mc Laren et al, 2006). این مطالعه نیز با هدف بررسی فراوانی کتوز تحت بالینی و ارتباط آن با برخی بیماری‌های عفونی و غیرعفونی نزدیک زایمان، انجام شد.

#### مواد و روش کار

##### حیوانات مورد بررسی

در مجموع ۲۰۰ رأس گاو شیری هلشتاین چند شکم زائیده (۲ تا ۹ شکم) و پرتولید (بیش از ۸۰۰۰ کیلوگرم در ۳۰۵ روز) به مدت ۵ ماه (اسفند ۱۳۸۹ تا تیر ۱۳۹۰) به صورت تصادفی از ۵ مزرعه پرورش گاو شیری (دارای مجموعاً ۳۰۰۰ رأس دام) انتخاب شده و مورد مطالعه قرار گرفتند.

##### جمع‌آوری نمونه‌ها

از هر رأس گاو یک نمونه‌ی خون از ورید و داج به حجم ۱۰ میلی لیتر با استفاده و نوجکت خلاءدار بدون ماده ضد انعقاد و در ۳ نوبت (یک هفته قبل، دو هفته بعد و سه هفته بعد از زایمان) اخذ و بلافاصله در دور ۲۰۰۰ به مدت ۲۰ دقیقه سانتریفوژ و سرم آنها در کنار یخ به آزمایشگاه منتقل شد و تا زمان انجام آزمایشات در ۲۰-درجه سانتی‌گراد، نگهداری گردید. در صورت همولیز شدن نمونه‌های سرم، نمونه‌گیری تکرار می‌شد. در تمام

این بیماری در هفته سوم، ملاک سنجش این ارتباط در نظر گرفته شد.

بر طبق نتایج به دست آمده که در جدول ۲ نیز نمایش داده شده است، بین وقوع کتوز با جابجایی شیردان به چپ، تورم رحم و تورم پستان ارتباط معنی داری وجود دارد ( $P < 0/05$ ). با توجه به وجود ارتباط بین کتوز و وقوع بیماری‌های جابجایی شیردان به سمت چپ، تورم رحم و تورم پستان میزان خطر نسبی (odds ratio) هر کدام را با کمک مربع کای محاسبه گردید. در واقع خطر نسبی نشان می‌دهد که کتوز، احتمال بروز این بیماری-های مذکور را چند برابر خواهد کرد.

از دو هفته و سه هفته بعد از زایمان است؛ که این اختلاف، تفاوت معنی داری نشان ( $P < 0/05$ ).

غلظت‌های ۲۶۰۰ و ۱۲۰۰ میکرومول بر لیتر بتا-هیدروکسی بوتیرات به ترتیب به عنوان نقطه برش شروع کتوز بالینی و تحت‌بالینی در نظر گرفته می‌شد (Sakha et al, 2007)، لذا شیوع موارد کتوز بالینی و تحت‌بالینی به ترتیب در یک هفته قبل و ۰ و ۰/۹۸ درصد، دو هفته بعد و ۱/۹۷ و ۹/۸ درصد و سه هفته بعد از زایمان ۱/۴ و ۱۳/۷۹ درصد، بدست آمد. همچنین تعداد موارد بالینی کتوز در هفته دوم بیشتر از هفته سوم و برعکس به شکل معنی‌داری، تعداد موارد کتوز تحت‌بالینی در هفته سوم بیشتر از هفته دوم بود ( $P < 0/05$ ). برای به دست آوردن ارتباط بین رخداد کتوز و سایر بیماری‌های حوالی زایمان از آزمون آماری مربع کای استفاده گردید. شایان ذکر است که به دلیل کم بودن تعداد موارد کتوز در هفته دوم، موارد

جدول ۲- میانگین غلظت بتا-هیدروکسی بوتیرات مرتبط با کتوز تحت بالینی، با سایر بیماری‌ها

تورم پستان	تورم رحم	جابجایی شیردان به چپ	
۱۳۵۵/۳۳±۱۸۶/۶۵*	۲۰۰۳/۷۱±۱۶۴/۲۳*	۱۵۳۱/۸۵±۱۷۶/۵۴*	مبتلا
۷۹۲/۷۵±۸۳/۰۲	۷۸۷/۷۳±۸۱/۴۳	۷۵۸/۱۶±۸۵/۰۸	سالم

\*  $P < 0/05$

جدول ۳- محاسبه خطر نسبی کتوز در ایجاد برخی از بیماری‌های مرتبط با آن

P-value	خطر نسبی	بیماری
$P < 0.003$	۹/۷۴	جابجایی شیردان به چپ
$P < 0.006$	۴/۲۶	تورم رحم
$P < 0.002$	۶/۶۴	تورم پستان

## بحث

در مطالعه حاضر، شیوع کتوز بالینی و تحت بالینی به ترتیب در یک هفته قبل ۰ و ۰/۹۸ درصد، دو هفته بعد ۱/۹۷ و ۹/۸ درصد و سه هفته بعد از زایمان ۱/۴ و ۱۳/۷۹ درصد به دست آمد. گزارشات مختلفی از میزان شیوع این بیماری در کشورهای مختلف وجود دارد. میزان شیوع کتوز تحت بالینی در کانادا ۱۶/۴٪ (Geishauser et al., 1998)، در هلند ۱۴٪ (Jorritsma et al., 1998) و در ایران ۱۴/۴٪ (Sakha et al., 2007) گزارش شده است. به طور کلی محدوده‌ی بین ۶/۹ تا ۱۴/۱ درصد را برای کتوز تحت بالینی در دو ماه ابتدای شیرواری در نظر می‌گیرند ولی شیوع بالای ۳۴٪ نیز گزارش شده است (Sakha et al., 2007). بر اساس گزارشات پیشین بیشترین شیوع این بیماری، بخصوص نوع تحت‌بالینی آن از هفته دوم تا پنجم بعد از زایش است (Sakha et al., 2007). در این مطالعه نیز بیشترین وقوع کتوز تحت‌بالینی در هفته سوم بعد از زایش بود.

به خاطر پیامدهای اقتصادی ناشی از کتوز، تشخیص بیماری (چه به شکل بالینی و چه تحت بالینی) حائز اهمیت فراوانی است و نتایج حاصل از برخی آزمون‌های تشخیصی در کنار معاینات بالینی می‌تواند به منظور بهبود عملکرد مدیریتی و پیشگیری از آن مورد استفاده قرار گیرد؛ بدین منظور، اندازه‌گیری بتا-هیدروکسی بوتیرات در سرم یا پلاسما به عنوان آزمون طلایی برای تشخیص این بیماری، استفاده می‌گردد (Sakha et al., 2007).

کتوز تحت‌بالینی در گاو شیری با مشخصه‌ی حضور مقادیر بیش از حد اجسام کتون در گردش خون و بدون حضور علائم بالینی شناخته می‌شود. غلظت‌های آستانه‌ای از بتا-هیدروکسی بوتیرات سرم که برای شروع کتوز

تحت‌بالینی استفاده می‌شود دامنه‌ی نوسانی از ۱۰۰۰ تا ۱۴۰۰ میکرومول بر لیتر را شامل می‌شود. پیش از این کتوز تحت بالینی، با استفاده آزمون‌هایی که استواسات و استون را در شیر و ادرار ردیابی می‌کردند، تشخیص داده می‌شد. این آزمون‌ها عموماً دارای حساسیت یا ویژگی کمی هستند. برای تشخیص کتوز تحت بالینی، Borchardt و Staufenbiel اندازه‌گیری بتا-هیدروکسی بوتیرات و اسیدهای چرب غیراستریفه با حجم نمونه معادل ۱۰ گاو از هر گله را مناسب معرفی نمودند (Borchardt and Staufenbiel, 2012). از سویی دیگر، این بیماری باعث افزایش میزان وقوع سایر بیماری‌های حول وحوش زایمان نیز خواهد شد. هر دو مورد کتوز بالینی و تحت‌بالینی می‌توانند با رخداد بیماری‌های تورم رحم و تورم پستان در ارتباط باشند. مطالعات نشان داده است که افزایش اجسام کتونی به شدت سیستم ایمنی را متأثر کرده و کفایت عملکردی آن را کاهش می‌دهد. در واقع، اجسام کتونی بر روی گلبول‌های سفید اثر گذاشته و به طور غیر مستقیم، سیستم ایمنی بدن را متأثر می‌نمایند (Radostits et al., 2007).

در مطالعه حاضر نیز بین کتوز تحت‌بالینی و رخداد بیماری‌های تورم پستان و تورم رحم متعاقب آن، ارتباط معنی‌دار بدست آمد ( $P < 0/05$ )، این یافته با مطالعات (Duffield et al., ۱۹۹۸) و (McLaren et al., ۲۰۰۶) هم‌خوانی دارد. تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها در این تحقیق نشان داد که با حضور کتوز تحت‌بالینی، احتمال بروز تورم رحم و تورم پستان به ترتیب ۴/۲۶ و ۶/۶۴ برابر خواهد شد (جدول ۳). این مسأله به دلیل تأثیر مستقیم اجسام کتونی بر روی سلول‌های ایمنی است که در مطالعات

آن به خصوص در دوره انتقالی می‌تواند، حائز اهمیت باشد. در واقع متابولیت‌هایی که به طور معنی‌داری ارزش پیشگویی برای جابجایی شیردان به سمت چپ در قبل و بعد از زایمان را دارند، بتا-هیدروکسی بوتیرات و اسیدهای چرب غیراستریفه هستند که هر دو تخمین غیرمستقیم تعادل منفی انرژی نیز به حساب می‌آیند (LeBlank et al., 2005).

با توجه به یافته‌های این تحقیق و نظر به مطالعات گذشته، بدون تردید کتوز مهم‌ترین بیماری صنعت پرورش گاو شیری است که می‌تواند خسارات اقتصادی قابل توجهی را به این بخش تحمیل کند. صرف‌نظر از کاهش تولید و هزینه‌های درمان در هر دو فرم بالینی و تحت‌بالینی، این بیماری می‌تواند زمینه ساز بسیاری دیگر از اختلالات در دوره‌ی زمانی حول و حوش زایمان و چندین برابر شدن ضررهای اقتصادی گردد. در چنین شرایطی بهترین راه برای پیشگیری از خسارات ناشی از این بیماری، ارائه راهکارهایی امکان‌پذیر در جهت پیشگیری بیماری است که ارتباط مستقیمی با خوراک و مدیریت تغذیه در مزارع پرورش گاو شیری دارد. این امر با پائین نگه داشتن غلظت اسیدهای چرب غیراستریفه و بتا-هیدروکسی بوتیرات در حد متوسط و تعادل جیره در قبل و بعد از گوساله زائی میسر می‌شود. نظارت بر تغییرات جیره و مدیریت تغذیه، پایش گاوهای تازه‌زا، به حداقل رساندن استرس و شناسایی به موقع بیماری از عوامل مؤثر بر کاهش بیماری مذکور هستند.

پیشین نیز به اثبات رسیده است (Mc McLaren et al., 1998; Duffield et al., 2006; Mallard et al., 1998).

بروز جابجایی شیردان به سمت چپ نیز با وقوع کتوز تحت‌بالینی ارتباط معنی‌داری داشت ( $P < 0.05$ )، این یافته با مطالعات برخی از محققین مطابقت داشت (Duffield et al., 1998; LeBlank et al., 2005; McLaren et al., 2006; Sen et al., 2006)، بدین‌صورت که با حضور کتوز تحت‌بالینی، احتمال بروز جابجایی شیردان متعاقب آن، ۹/۷۴ برابر می‌شد. با وجود اینکه در تحقیقات دیگر رقم به دست آمده کمتر بوده است ولی این موضوع که کتوز می‌تواند فاکتور خطر بالقوه برای بروز جابجایی شیردان به سمت چپ باشد در تمام این مطالعات به تأیید رسیده است (Geishauer et al., 2000).

جابجایی شیردان یکی از مشکلات رایج در گاوان شیری، در اوایل شیرواری است. علاوه بر هزینه‌ی مستقیم درمان، گاوان مبتلا حداقل در یک دوره زمانی کوتاه، شیر کمتری نیز تولید خواهند کرد و ممکن است حتی منجر به حذف دام گردد (LeBlank et al., 2005). بررسی گزارشات منتشر شده در ایالات متحده آمریکا و کانادا نیز نشان داده است که وقوع جابجایی شیردان به چپ در دهه‌ی اخیر افزایش یافته و از ۱ تا ۲ درصد به ۵ تا ۷ درصد رسیده است (LeBlank et al., 2005). مطالعات متعدد نشان داده است که دوقلو زایی، سخت‌زایی، تب شیر، جفت ماندگی، تورم رحم و به خصوص کتوز، همگی می‌توانند به عنوان فاکتور خطر برای جابجایی شیردان به سمت چپ به حساب آیند. در این رابطه مواردی مثل تغذیه و مدیریت

## References

1. Borchardt, S., and Staufenbiel, R. 2012. Evaluation of the use of nonesterified fatty acids and  $\beta$ -hydroxybutyrate concentrations in pooled serum samples for herd-based detection of subclinical ketosis in dairy cows during the first week after parturition. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 240: 1003-11.
2. Duffield, T.F., Sandals, D., Leslie, K.E., Lissemore, K., McBride, B.W., Lumsden, J.H., Dick, P., and Bagg, R. 1998. Efficacy of monensin for the prevention of subclinical ketosis in lactating dairy cows. *J. Dairy. Sci.* 81: 2866-2873.
3. Geishauser, T., Leslie, K., and Duffield, T. 2000. Metabolic aspects in the etiology of displaced abomasum. *Vet. Clin. North. Am. Food Anim. Pract.* 16: 255-265.
4. Geishauser, T., Leslie, K., Kelton, D., and Duffield, T.F. 1998. Evaluation of five cow-side tests for use with milk to detect subclinical ketosis in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 81: 438-443.
5. Jorritsma, R., Baldee, S.J.C., Schukken, Y.H., Wensing, T., and Wentink, G.H. 1998. Evaluation of a milk test for detection of subclinical ketosis. *Vet. Quar.* 20: 108-110.
6. LeBlank, S.J., Leslie, K.E., and Duffield, T.F. 2005. Metabolic predictors of displaced abomasums in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 88: 159-170.
7. Mallard, B.A., Dekkers, J.C., Ireland, M.J., Leslie, K.E., Sharif, S., Lacey Vankampen, C., Wagter, L., and Wilkie, B.N. 1998. Alteration in immune responsiveness during the periparturient period and its ramification on dairy cow and calf health. *J. Dairy. Sci.* 81: 585-595.
8. Mc Laren, C.J., Lissemore, K.D., Duffield, T.F., Leslie, K.E., Kelton, D.F., and Grexton, B. 2006. The relationship between herd level disease incidence and a return over feed index in Ontario dairy herds. *J. Dairy. Sci.* 47: 767-773.
9. Radostits, O.M., Gay, C.C., Blood, D.C., Hinchcliff, K.W., and Constable, P.D. 2007. *Veterinary Medicine, A text book of the disease of cattle, sheep, pigs, goats and horses.* 10<sup>th</sup> ed, Saunders Elsevier, Edinburg. p: 1661-1668.
10. Sakha, M., Ameri, M., Sharifi, H., and Taheri, I. 2007. Bovine subclinical ketosis in dairy herds in Iran. *Vet. Res. Comm.* 31: 673-679.
11. Sen, I., Ok, M., and Coskun, A. 2006. The level of serum ionized calcium, aspartate aminotransferase, insuline, glucose, beta-hydroxybutyrate concentrations and bloodgas parameters in cows with left displacement of abomasum. *Pol. J. Vet. Sci.* 9: 227-32.