

کتوز

مقدمه

- زایمان و اولین ماه بعد از آن دوره بحرانی گاوهای شیری می‌باشد .
- این اختلال متابولیکی در نتیجه عدم تغذیه مناسب بویژه از لحاظ انرژی در اوایل شیردهی روی می‌دهد.
- با کاهش تدریجی سطح گلوکز خون ذخایر بدنی مورد استفاده قرار می‌گیرد.
- معمولاً 10 روز تا 6 هفته بعد از زایمان در اوایل شیردهی گاوهای پُرتولید مبتلا به کتوز می‌شوند .

Ketosis

- Affects mainly cattle and sheep
- Usually near parturition (the animal may be off feed at a time energy demand is increasing, maybe because milk production is starting.
 - In ewes often happens before lambing, in cows 6 weeks after calving at peak milk production)
- Too many ketone bodies in the blood
 - Ketone bodies are formed from using fat from the body for energy.
- Not enough pyruvate to form oxaloacetate to provide citrate.

چرا باید مراقب باشیم؟



• کاهش عملکرد سیستم ایمنی :

• افزایش شدت و مدت

• متريت و ورم پستان

● افزایش ریسک ابتلا به دیگر بیماریها :

● جابجایی شیردان

● جفت ماندگی

● کیستهای تخمدانی

● کاهش تولید شیر:

● 660 تا 990 پوند در هر دوره‌ی

شیرواری

● کاهش درصد پروتئین شیر

- کاهش درصد آبستنی
- افزایش درصد کشتار
- ضرر اقتصادی بالغ بر 145 \$ به ازای هر گاو

ارتباط بین کتوز و عملکرد دستگاه تولید مثلی در گاو شیری

مرجع	ارتباط	پارامتر
Reid et al ,1983,Rukwamsuk et al.1999c	++	نخستین فعالیت تخمدانی
Reid et al ,1983	+	نخستین تخمک گذاری
Pualov et al ,1990.Jorritsma et al 2000	+	نخستین استروس
Reid et al ,1983	+	نخستین تلقیح
Heinonen et al ,1987 Paulova et al 1990	++	روز های باز
Haraszti et al ,1982 Jorritsma et al,2000	++	درصد بار داری
Schafer et al ,1988, paulova et al ,1990	+	سرویس دهی

فاکتور های خطر برای گاو شیری در بیماری کتوز

مرجع		فاکتورهای خطر
		قبل از زایمان
Wensing et al, 1997	++	(Obesity BCS>4)
Gerloff and Herdt 1984	+++	محرومیت شدید خوراک
Wensing et al,1997	++	دریافت بیش از حد انرژی توسط خوراک
		بعد از زایمان
Katoh ,2002	++	بیماریها و عفونتها
Brumby et al 1975, Furr et al,1993	+++	ناشتا
Staufenbiel et al,1992,Drackley 1999	++	محرومیت خوراک
Stober and Scholz,1991	+	رژیم کتوزی
Stober and Scholz,1991:Gerloff ,2000	+	تغییر ناگهانی غذایی

ارتباط بین کتوز و سلامت گاو های شیری

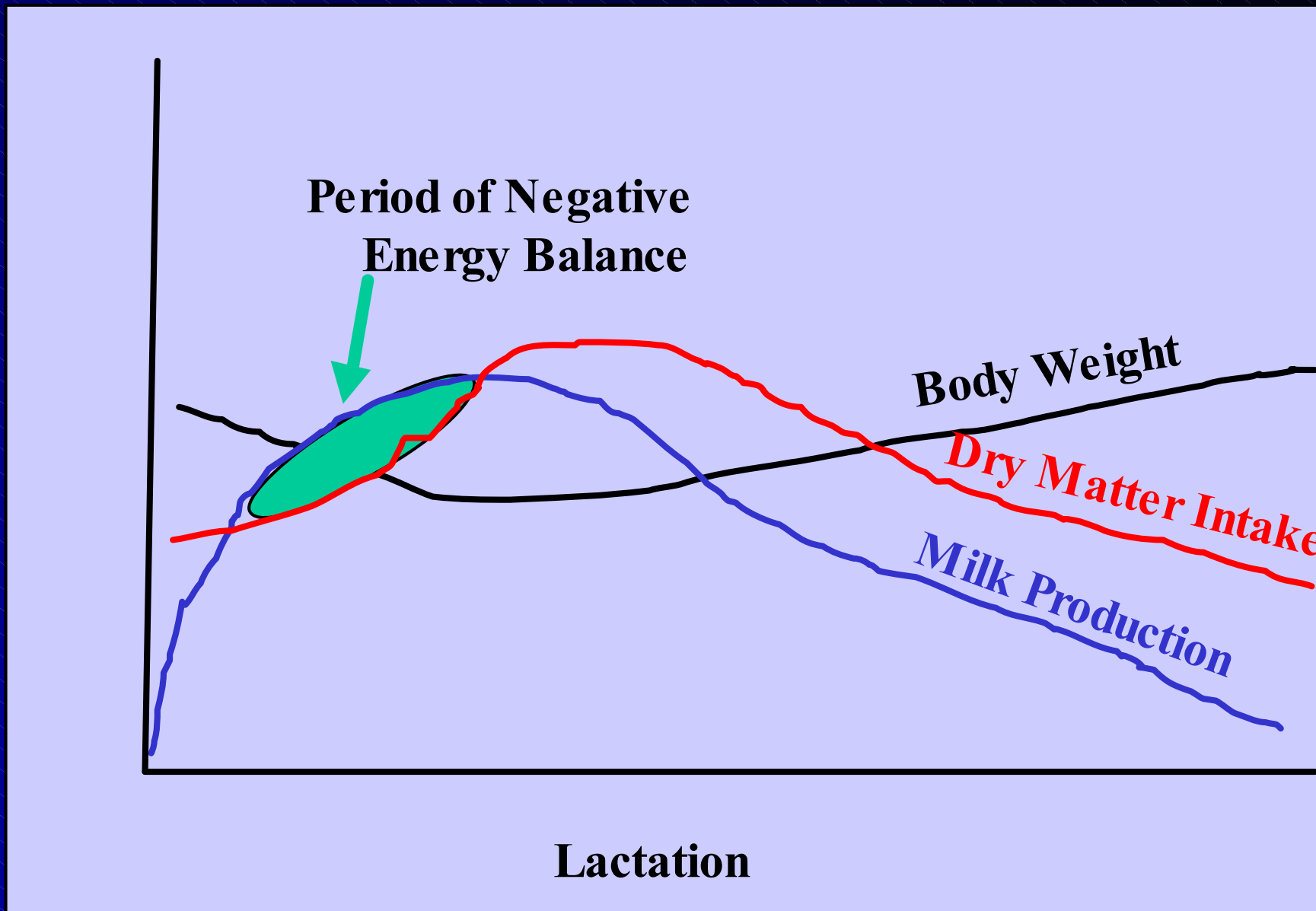
مرجع	ارتباط	اختلال
Wada et al, 1995:Rehage al, et 1996	+++	جابجای شیردان
Wentink et al,1997:Zerbe et al,2000	++	تخریب سیستم ایمنی
Grohn et al,1987,veenhuizen et al ,1991	+++	کبد چرب
Higgins and Anderson, 1983 Grohn et al,1987	+	تب شیر
Haraszti et al,1982:Heinonen et al ,1987	+	جفت ماندگی

انواع کتوز

- کتوز اولیه (کتوز شیرواری)
- کتوز ثانویه
- کتوز ناشی از گرسنگی
- کتوز ناشی از سیلوی نامناسب

کتوز شیرواری

- گاوهای شیری بین هفته چهارم تا ششم به پیک شیرواری خود می‌رسند.
- اما مقدار دریافت ماده خشک که مناسب با تولید پیک شیرواری باشد بین هفته هشتم تا دهم می‌باشد .
- در نتیجه حیوان دچار بالانس منفی انرژی می‌شود.



Period of Negative Energy Balance

Body Weight

Dry Matter Intake

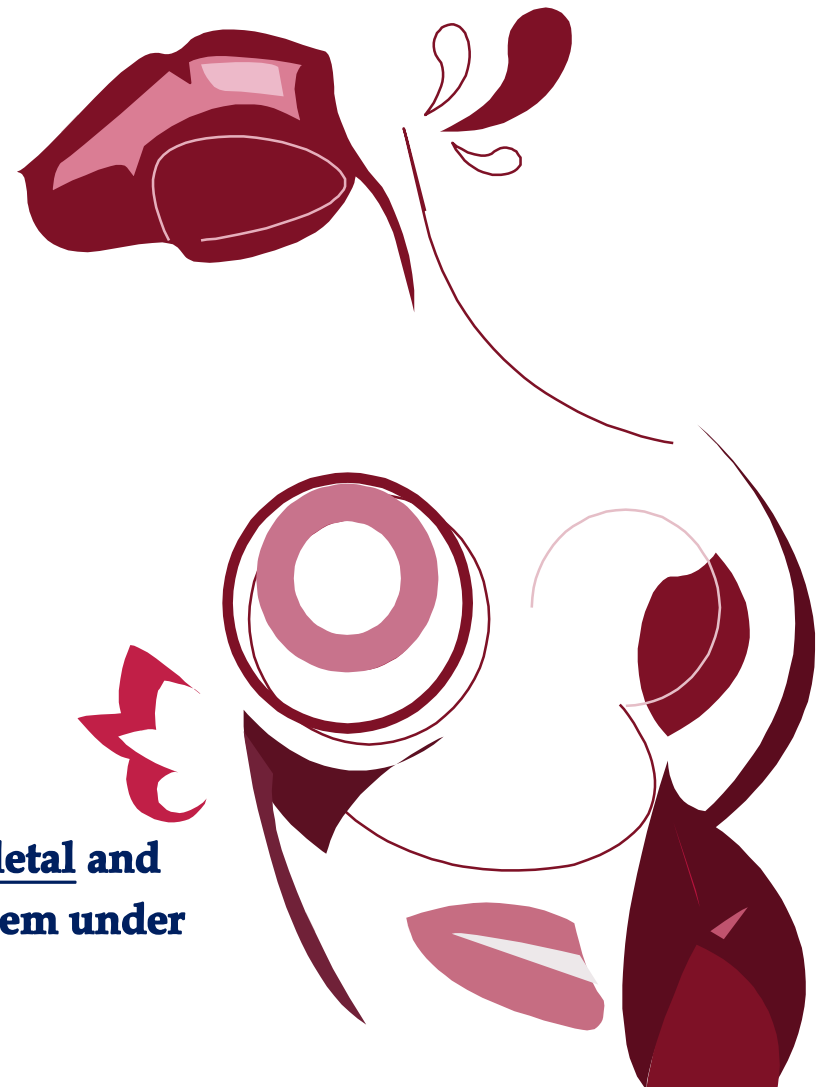
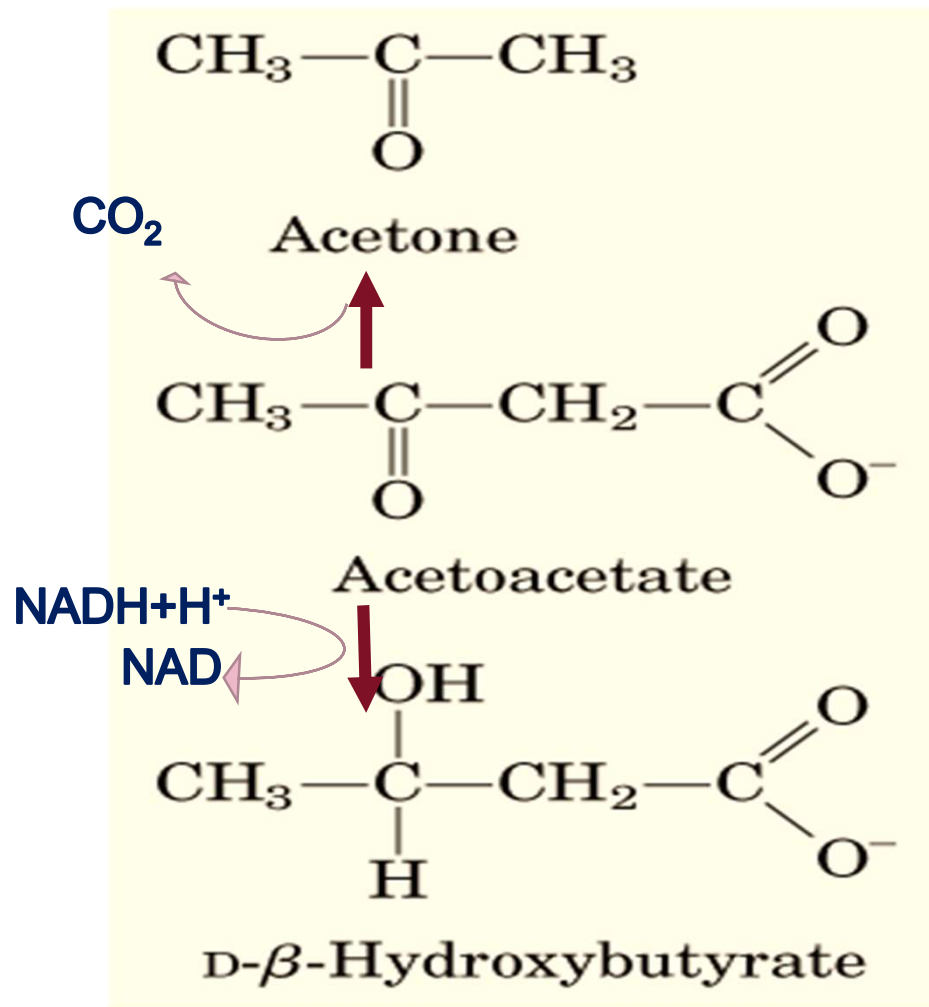
Milk Production

Lactation

علائم

- کاهش تدریجی اشتها
- کاهش تولید شیر
- کاهش وزن بدن
- احساس بوی کتون‌ها در هوای تنفسی
- مدفوع سفت و خشک
- عدم تمایل به حرکت
- افسردگی
- چرخش دایره وار
- حالت تقاطع پاها
- هُل دادن با تکیه دادن سر به دیوار
- کوری بارز
- راه رفتن بدون هدف و سرگردانی
- لیس زدن شدید پوست و اجسام
- حرکات خشن به‌مراه ریزش بزاق

Ketone Bodies



Ketone Bodies - formed in the liver and oxidized in skeletal and heart muscle and the renal cortex. Brain adapts to use them under starvation conditions

بررسی روند بیماری

- یکی از تغییرات اصلی در کتوز کاهش زیاد غلظت گلوکز در خون و مقدار گلیکوژن در کبد است.
- با کاهش غلظت گلوکز پلاسما میزان اسیدهای چرب آزاد پلاسما افزایش می‌یابد زیرا اسیدهای چرب از بافت‌های ذخیره‌ی چربی آزاد می‌شوند.

پاسخ حیوان به بالانس منفی انرژی

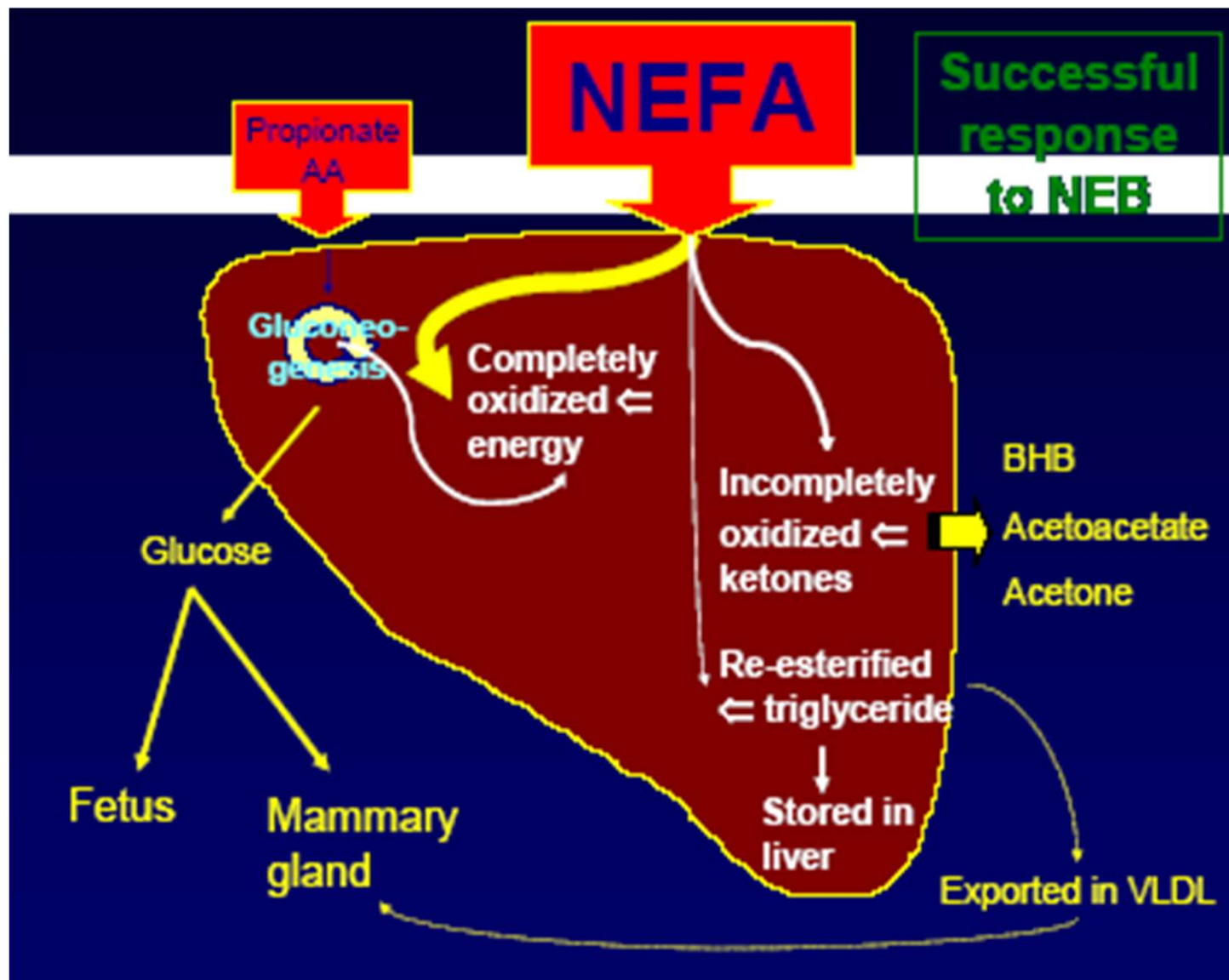
فراخوان و تجزیه‌ی چربی‌های بدن

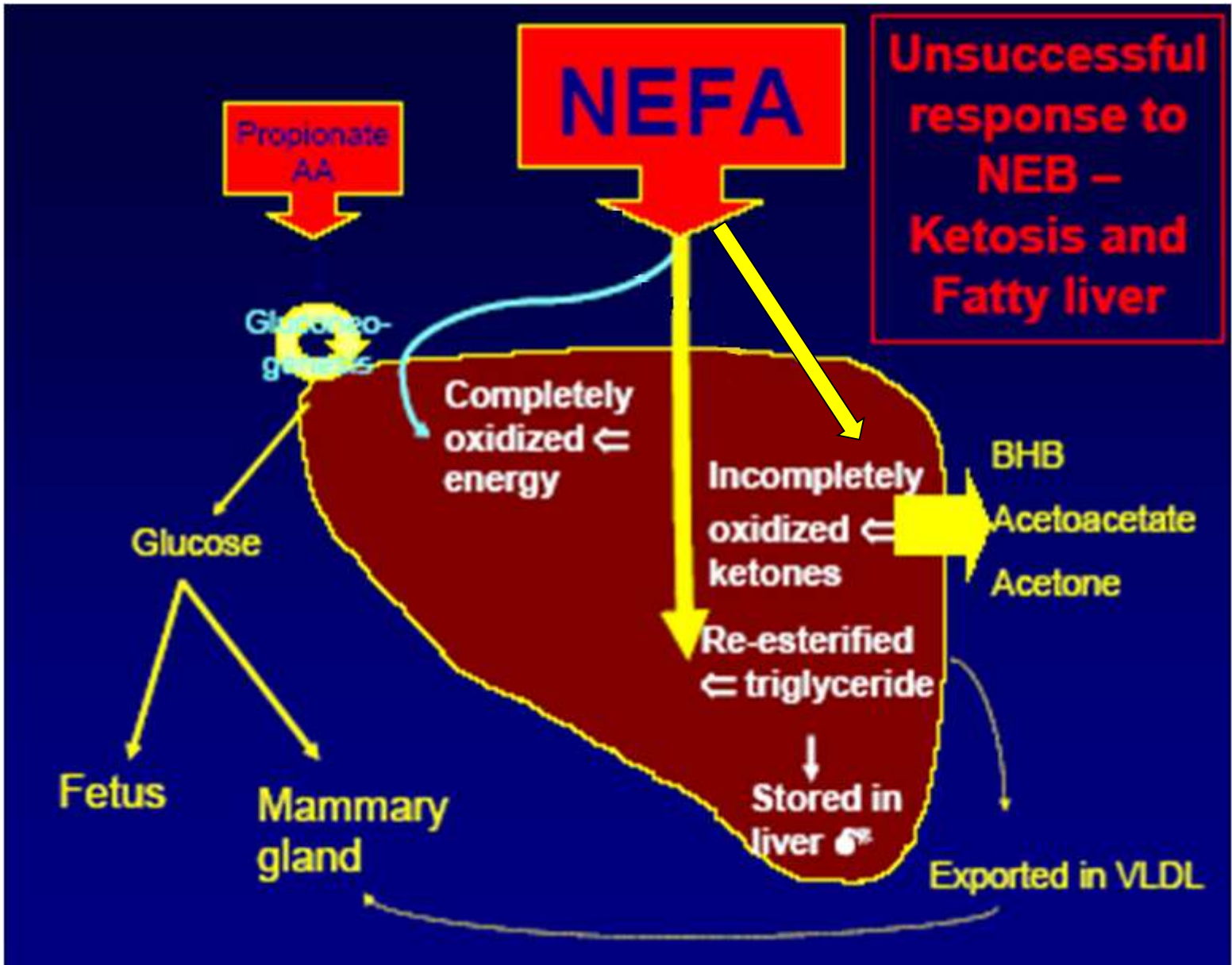


افزایش اسیدهای چرب استریفیه نشده (NEFA)

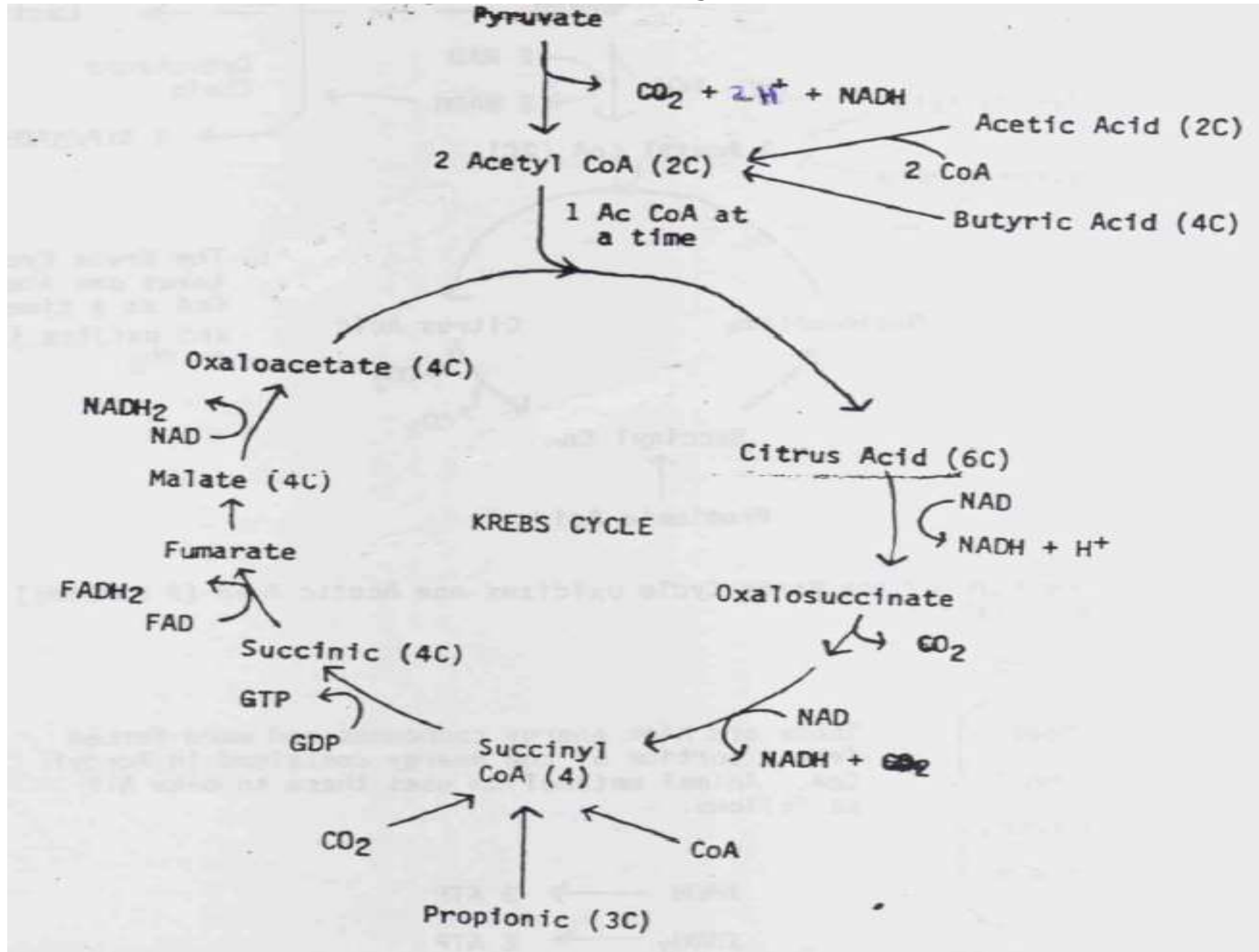


تولید اجسام کتون

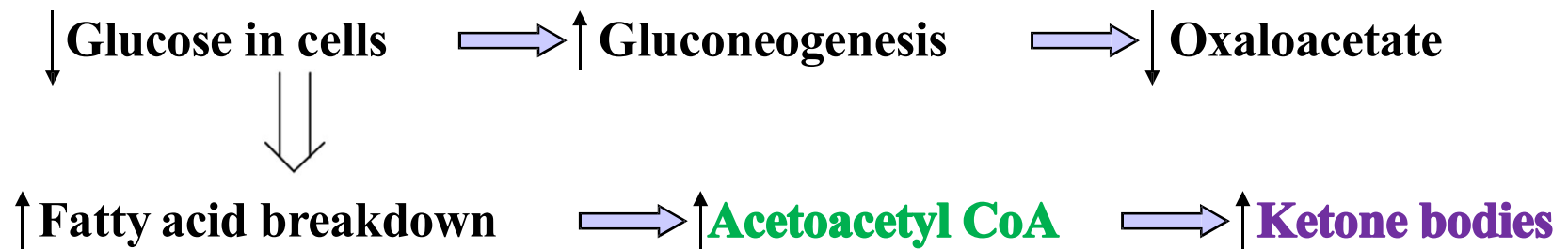
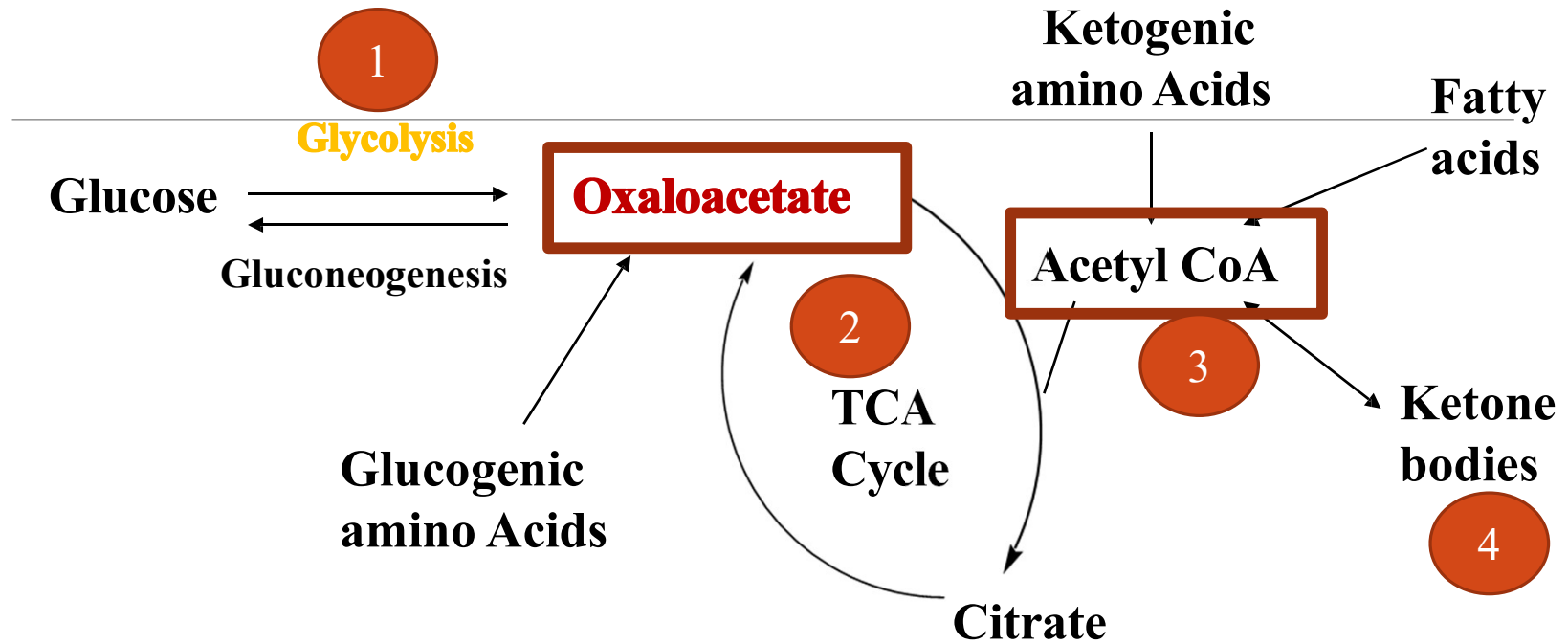


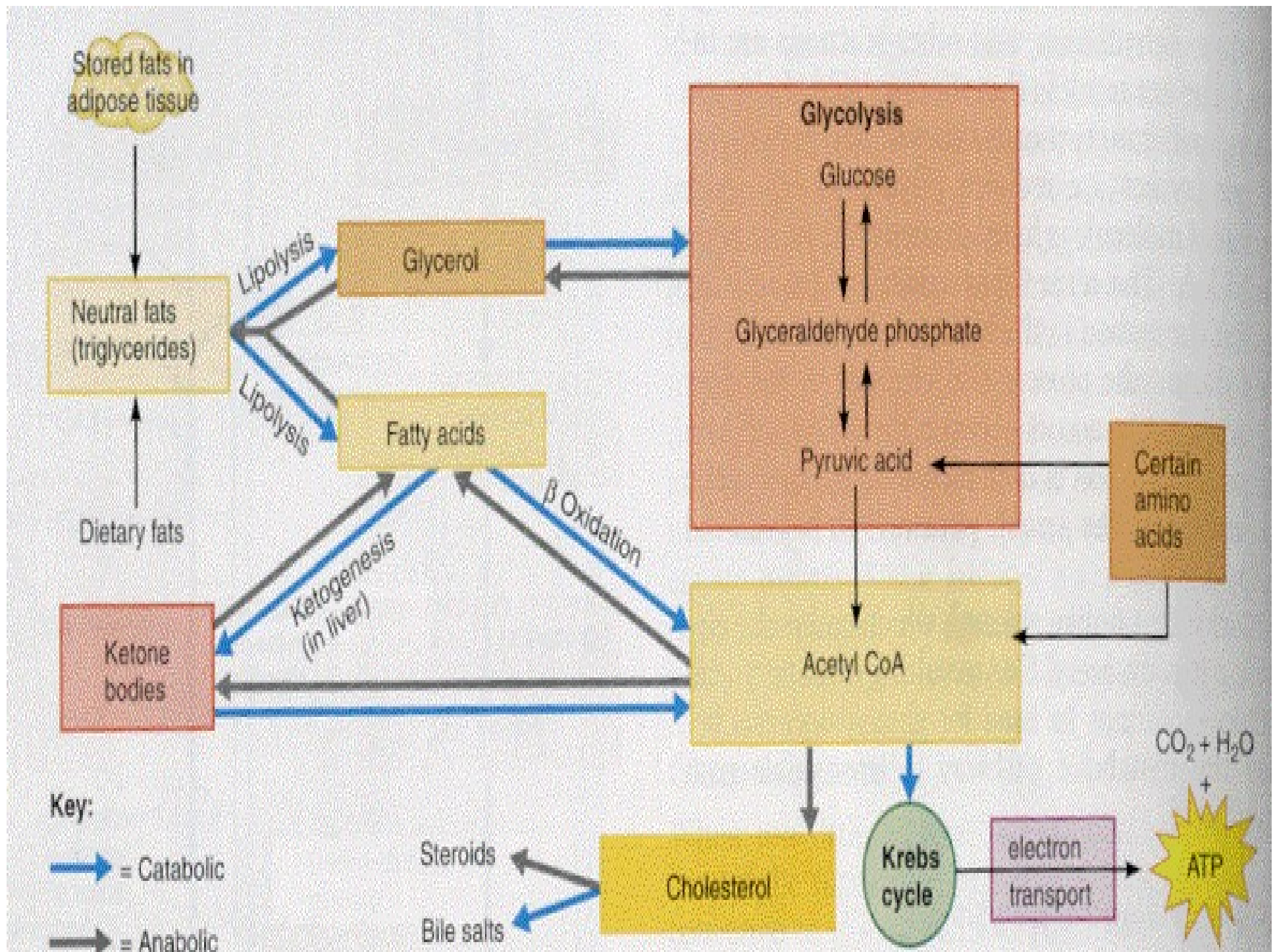


در سلول

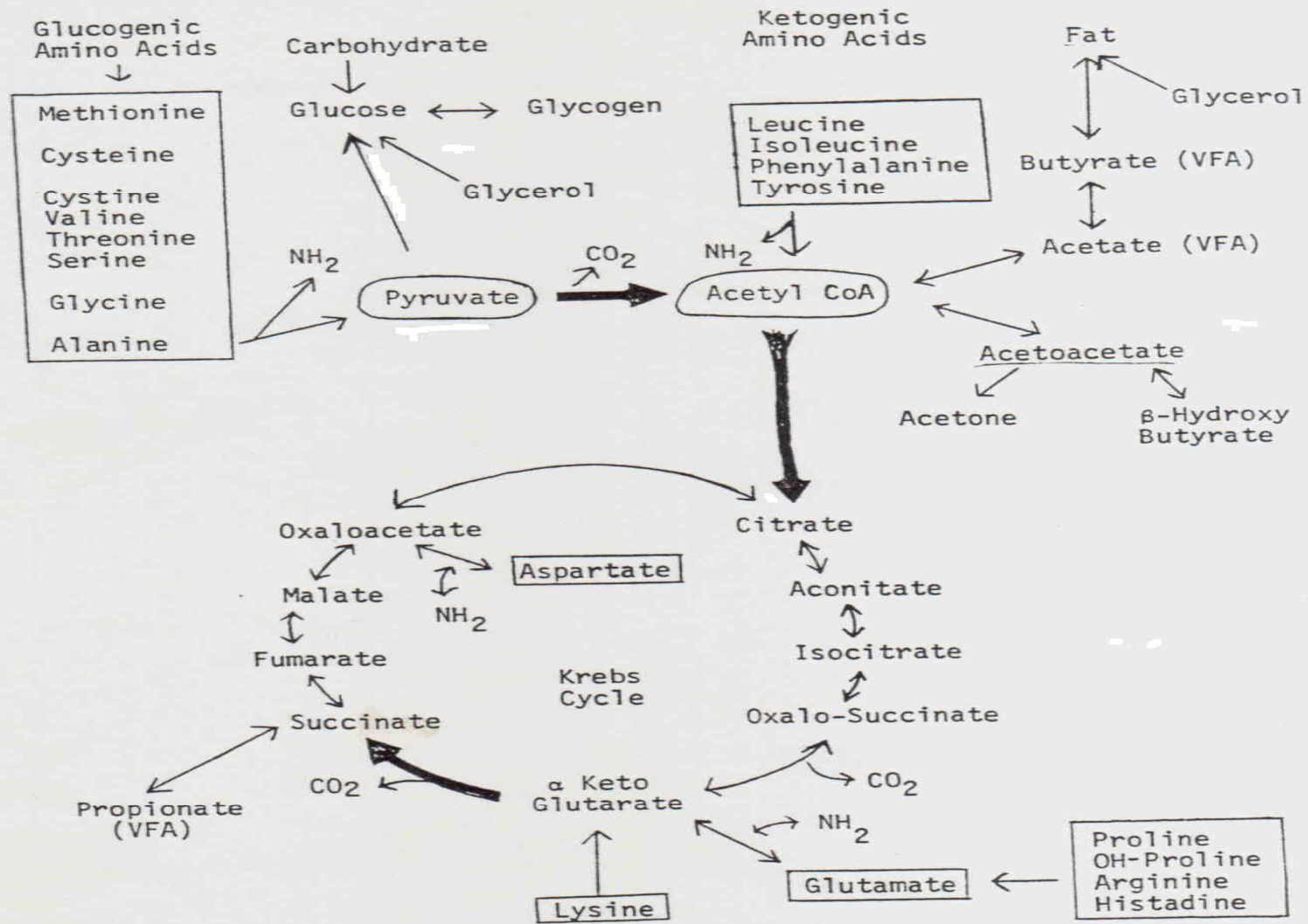


Ketones bodies





INTERMEDIARY METABOLISM OF CARBOHYDRATE, PROTEIN AND FAT



همه‌گیر شناسی

- میزان بروز بیماری بین گاوهای شیری بین 5 تا 16 درصد
- درصد ابتلای گاوهای چند شکم را بیشتر از گاوهای شکم اول
- بیشترین درصد ابتلا بین شکم 3 تا 6 می‌باشد.
- تمام گاوهای شیری در 6 هفته‌ی ابتدای زایمان در معرض خطر ابتلا به کتوز هستند.
- گاوهای چاق نسبت به گاوهای لاغر در معرض خطر ابتلای بیشتر به کتوز

تأثیر بیماری کتوز بر عملکرد سیستم ایمنی و ابتلا به سایر بیماری‌ها

عدم پاسخ مناسب به بالانس منفی انرژی

کاهش عملکرد نوتروفیلها و یا لنفوسیتها

افزایش ابتلا به بیماریها

ورم پستان :
- میزان شیوع
- شدت
- مدت زمان

جفت ماندگی

عفونتهای رحمی

کتوز تحت بالینی

- تاثیر آن بر تولید شیر
 - ارتباط آن با دیگر بیماریهای اوایل شیردهی
 - ارتباط آن با عمل کرد دستگاه تولید مثل
 - شیوع کتوز تحت بالینی در ایران در رنج % 6.9-14.1 در گاو های 2 ماه اول شیردهی گزارش شده است
- پیک شیوع کتوز تحت بالینی در سه هفته اول پس از زایش است.

ارتباط کتوز تحت بالینی و تولید شیر

- تولید شیر بیشتر، باعث افزایش خطر ابتلا به کتوز تحت بالینی می‌شود.
- کتوز تحت بالینی باعث کاهش تولید شیر می‌شود :
 - 1 تا 1.4 کیلوگرم در روز به ازای هر لاکتاسیون (Dohoo,1984)
 - بیشترین کاهش در 100 روز اول
- کاهش معنی دار در تولید شیر (Duffield,1997) :
 - 1.4 کیلوگرم : BHBA سرم بیشتر از $1400 \mu\text{mol/lit}$
 - 1.8 کیلوگرم : BHBA سرم بیشتر از $1600 \mu\text{mol/lit}$
 - 3.2 کیلوگرم : BHBA سرم بیشتر از $1800 \mu\text{mol/lit}$
 - 4.2 کیلوگرم : BHBA سرم بیشتر از $2000 \mu\text{mol/lit}$

علائم بالینی

- بی اشتهايي
- کاهش توليد
- کاهش عملکرد دستگاہ تناسلي
- لاغري شديد
- عدم پاسخ درماني به بيماريهاي حولو حوش زايمان
- علائم عصبي: لرزش عضلات سرو گردن، آسمان نگري
- يبوست
- زمين گيري و در نهايت مرگ



کنترل و پیشگیری

برای کنترل و پیشگیری این بیماری در گله ضروری است که هر ساله گله از لحاظ استعداد ابتلا به این بیماری تست شود و در صورت مشاهده موارد مثبت موارد مدیریتی ذکر شده اعمال گردد.

تست‌ها:

- ۱- تست گلوکز: احتمال ابتلا اگر میزان گلوکز خون در طی ۲ هفته پس از زایش کمتر از ۳۵ میلی گرم در دسی لیتر برای کتوز بالینی و ۴۵ میلی گرم برای تحت بالینی .
- ۲- بررسی کتون بادی‌ها در خون در ۲ هفته پس از زایش
- ۳- تست توأم گلوکز و بتاهیدروکسی بوتیرات که مطمئن ترین تست می باشد.

در صورت مستعد بودن گله اعمال موارد مدیریتی زیر ضروری است.

۱- بررسی جیره از لحاظ انرژی، پروتئین، فیبر، اندازه ذرات جیره، مواد معدنی خصوصاً کبالت، فسفر و ید که تأثیر قابل توجهی در پیشگیری بیماری دارند.

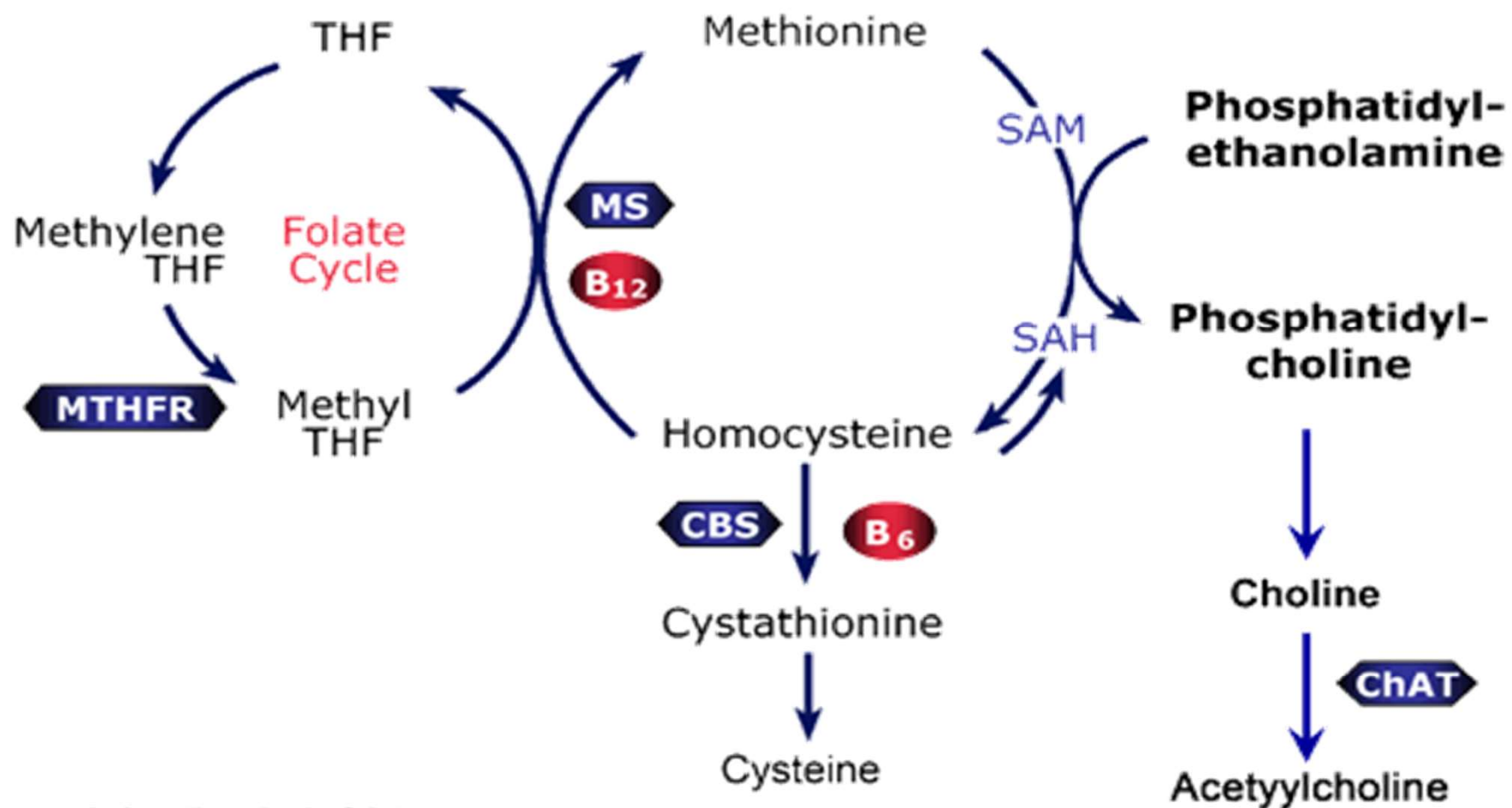
۲- در نظر گرفتن پروپیلن گلیکول (۳۵۰ تا ۱۰۰۰ میلی لیتر) در روز بر حسب جثه دام از روز اول تا ۱۰ پس از زایش

۳- اسید پروپیونیک ۱۱۰ گرم در روز ۳ هفته قبل از زایش تا ۳ هفته پس از زایش

۴- مونسین بصورت کپسول ۲ تا ۴ هفته قبل از زایمان

۵- نیاسین ، ۲ هفته قبل از زایمان تا ۱۲ روز پس از زایمان

در دامهای مبتلا می توان از سرم دکستروز و سایر درمانهای حمایتی به منظور تأمین انرژی استفاده کرد.



MTHFR - methylenetherahydrofolate reductase

MS - methionine synthase

CBS - cystathione beta synthase

ChAT - choline acetyltransferase

درمان کتوز



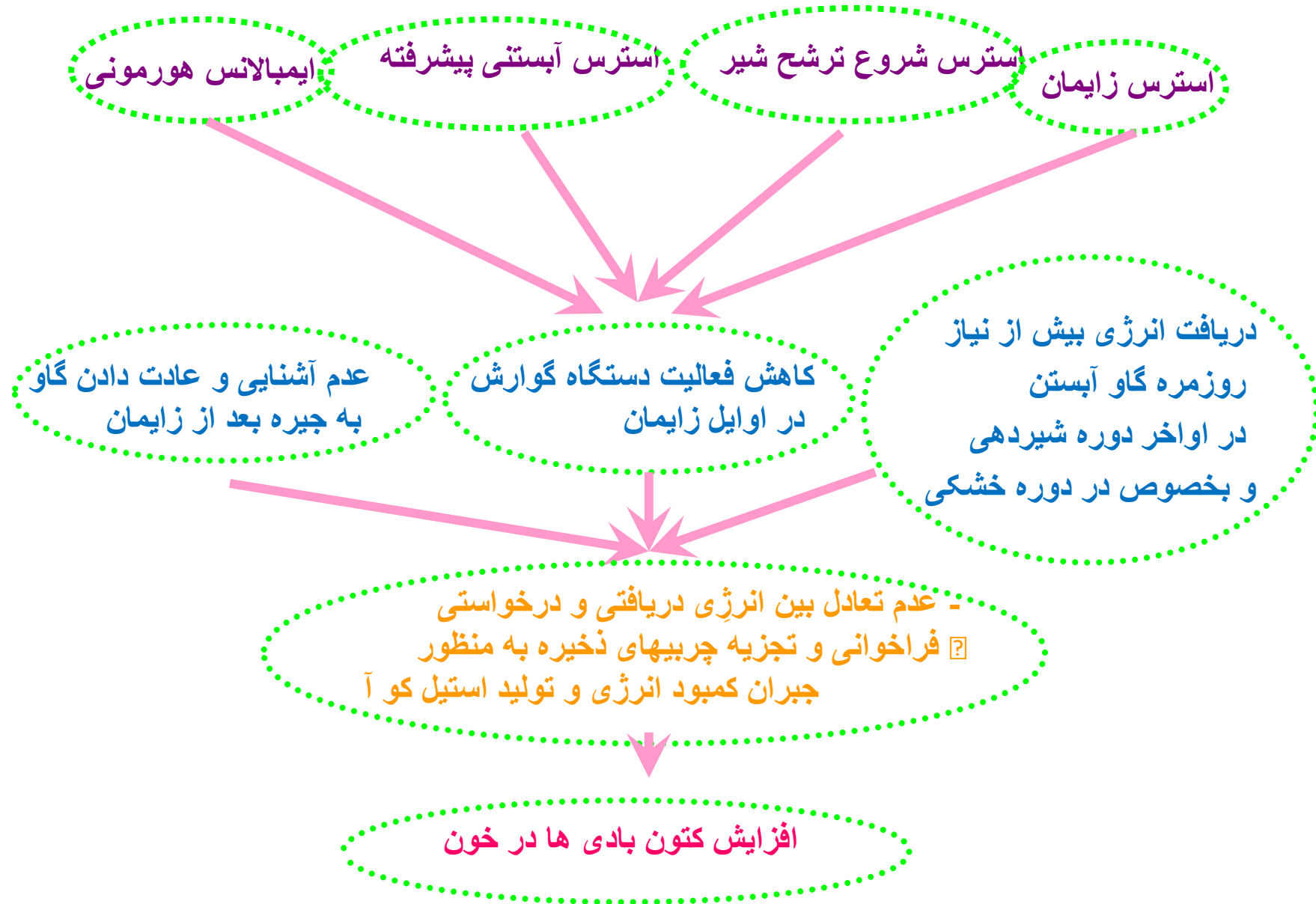
- مکمل چربی
- اینوزیتول
- متیونین
- موننسنین

- پروپیلن گلیکول
- نیاسین
- کولین پروتکت شده

ketosis

- Treat with glucose or propylene glycol, which is gluconeogenic.
- Prevent by keeping energy intake levels up and by avoiding too much grain in advance so that the animal becomes fat and has extra fat to use. Not always possible to prevent, however.
- NOT self-correcting, but rather accelerates and the animal goes down-hill.

علت شناسی



یک شاخص مناسب برای قضاوت در مورد مدیریت صحیح در دوره انتقال میزان کتون بادی های خون است .

کتون بادی به صورت طبیعی پس از زایش در بدن افزایش مییابد اما میزان زیاد آن نرمال نیست و میزان زیاد آن را که بدون نشانه کلینیکی باشد کتوز تحت بالینی مینامند .

بتا هیدروکسی بوتیرات بهترین شاخص جهت تشخیص کتوزیس است.

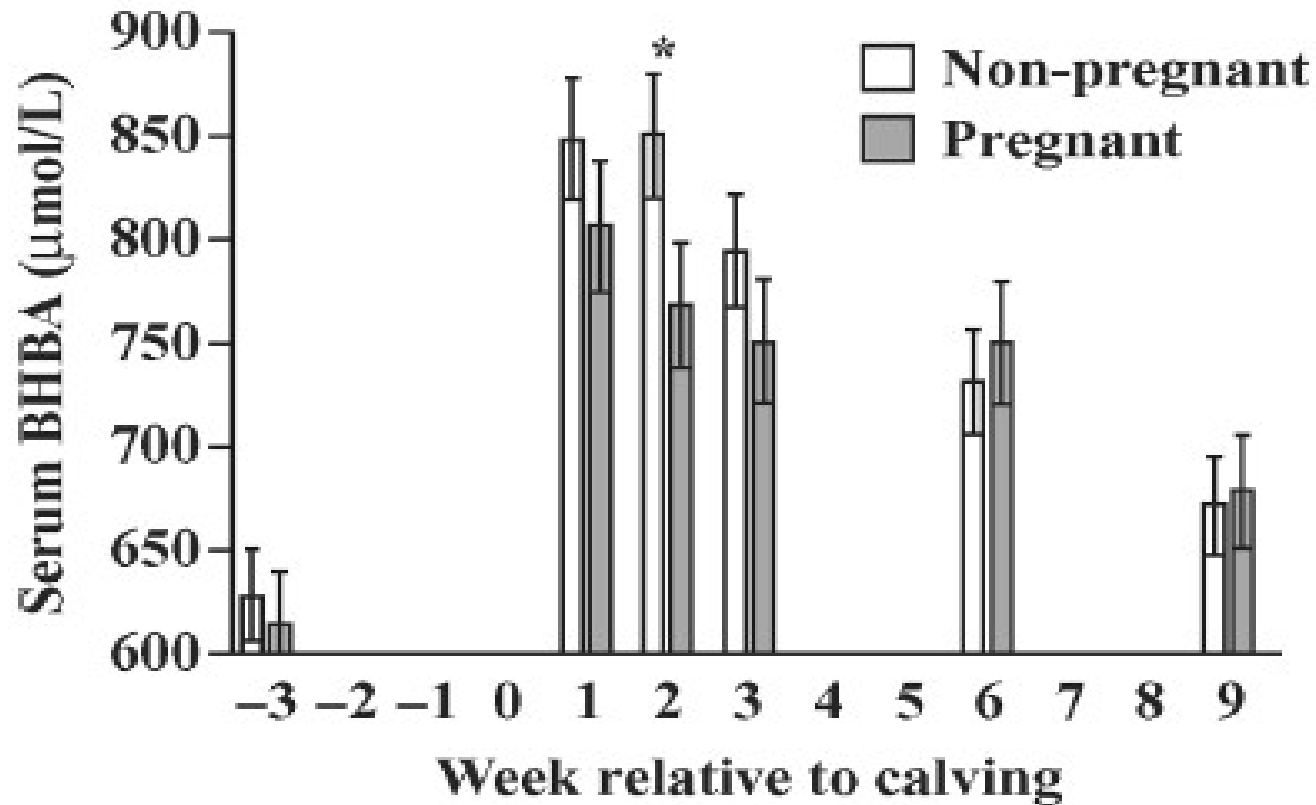
از استوآستات هم می توان به این منظور استفاده کرد ولی هم غلظتشان 7-6 برابر کمتر از بتا هیدروکسی بوتیرات است و هم به راحتی به استون تبدیل می شود.

استون هم به علت فرار بودن از طریق تنفس نمی تواند به این منظور قابل استفاده باشد .

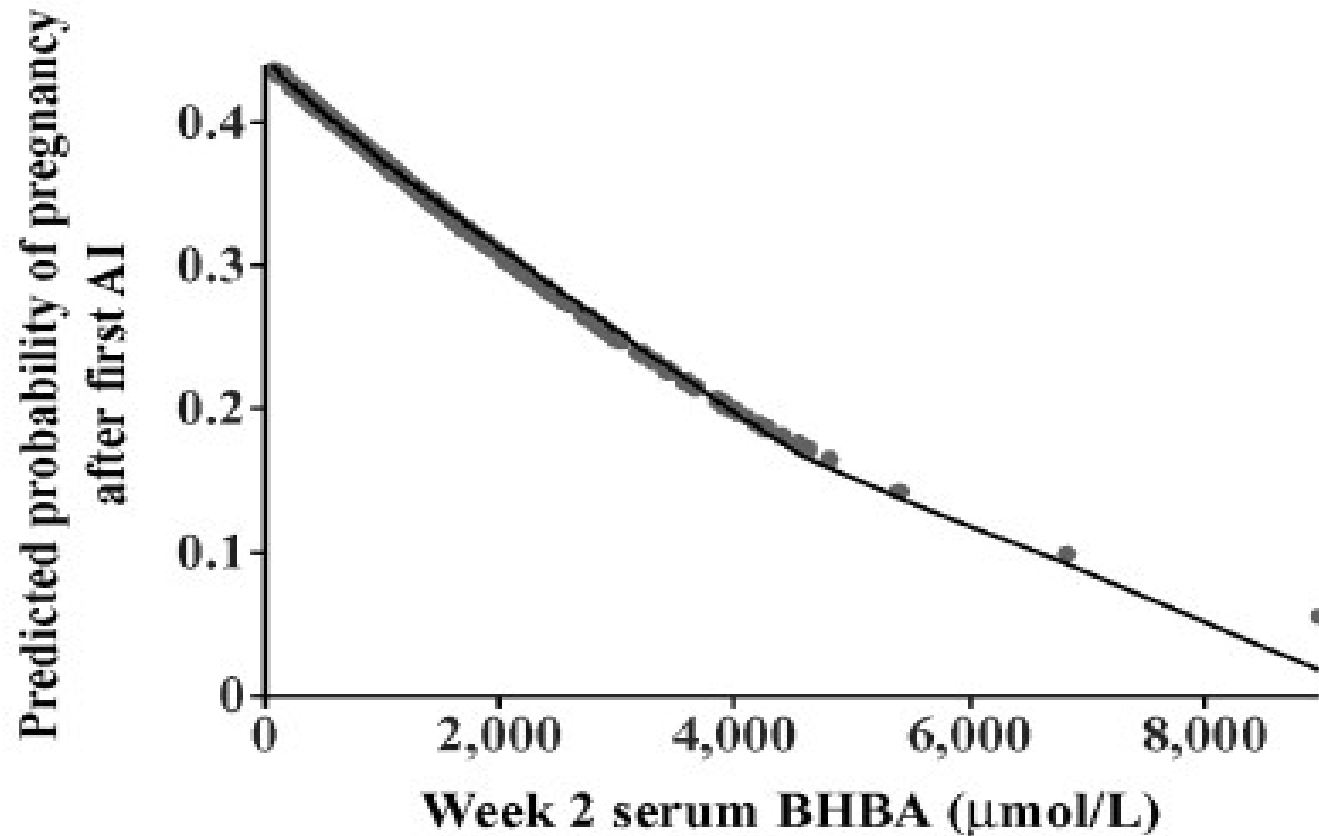
در اوایل شیردهی افزایش کتون بادی ها پس از زایمان طبیعی است
باید نقطه ای را مبنای افزایش زیادی کتون بادی ها در نظر گرفت
Kelly(1977) پیشنهاد کرد کتوز تحت بالینی زمانی که غلظت بتاهیدروکسی
بوتیریک اسید بالاتر از 1000 میکرومول در لیتر باشد
Nielen(1994) مبنای 1200 را برای بیماری کتوز تحت بالینی تعریف کرد
استفاده کتون بادی ها توسط سلول ها بخشی از متابولیسم نرمال گاو هاست و
ظرفیت شخصی افزایش کتون بادی ها برای مصرف از گاوی به گاو دیگر ممکن است
تغییر.

- در یک آزمایش که روی 25 گلهی ناحیهی Ontario انجام شده بود، 796 گاو نژاد هلشتاین ثبت شده، بررسی شدند.
- در این آزمایش ارتباط بین غلظت BHBA سرم خون و عملکرد تولید مثلی بررسی شد.
- گاوهای غیر باردار، نسبت به گاوهای باردار (بعد از اولین تلقیح) از 3 هفته قبل از زایمان تا 9 هفته بعد زایمان غلظت BHBA آنها افزایش یافته بود.

میزان BHBA سرم در گاوهای حامله و غیر حامله



رابطه‌ی میزان BHBA در سرم و احتمال حاملگی



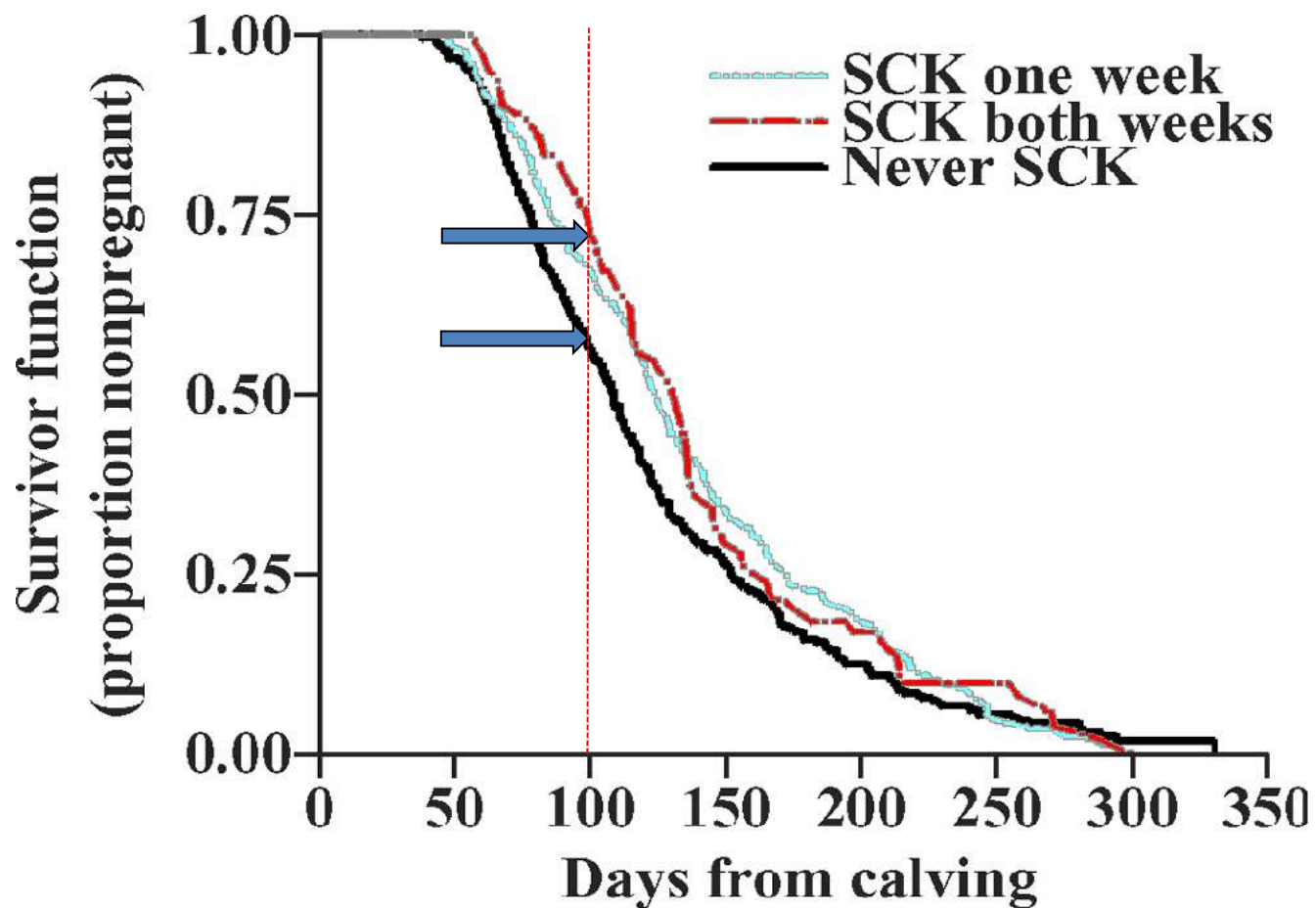
- در همان آزمایش پس از 9 هفته بررسی و رکورد برداری، حد آستانه‌ای برای BHBA تعیین شد.
- درصد آبستنی دام‌های بالای حد آستانه کمتر از دام‌های زیر حد آستانه است.
- این موضوع نشان دهنده‌ی تاثیر غلظت BHBA بر آبستنی است.

اثر حد آستانه‌ی BHBA سرم خون بر آبستنی پس از اولین تلقیح

هفته	حد آستانه BHBA (micromole/L)	تعداد زیر حد آستانه	(%) باردار	تعداد بالای حد آستانه	(%) باردار
1	≥ 1000	508	37.9	288	29.9
	≥ 1400	670	36.1	126	27.7
2	≥ 1000	532	37.5	270	31.0
	≥ 1400	651	37.9	151	22.5

- احتمال حاملگی برای گاوهایی که در هفته‌ی اول بعد زایمان SCK داشتند تا 20% کاهش داشت.
- گاوهایی که هم در هفته‌ی اول و هم در هفته‌ی دوم SCK داشتند تا 50% کاهش نشان دادند.
- به طور مشابه‌ای زمان متوسط (فاصله) برای حاملگی گاوهایی که در هفته‌ی اول و دوم بعد زایمان غلظت‌های بالای BHBA داشتند افزایش یافت.

تأثير مدت زمان SCK بر فاصله حاملگی



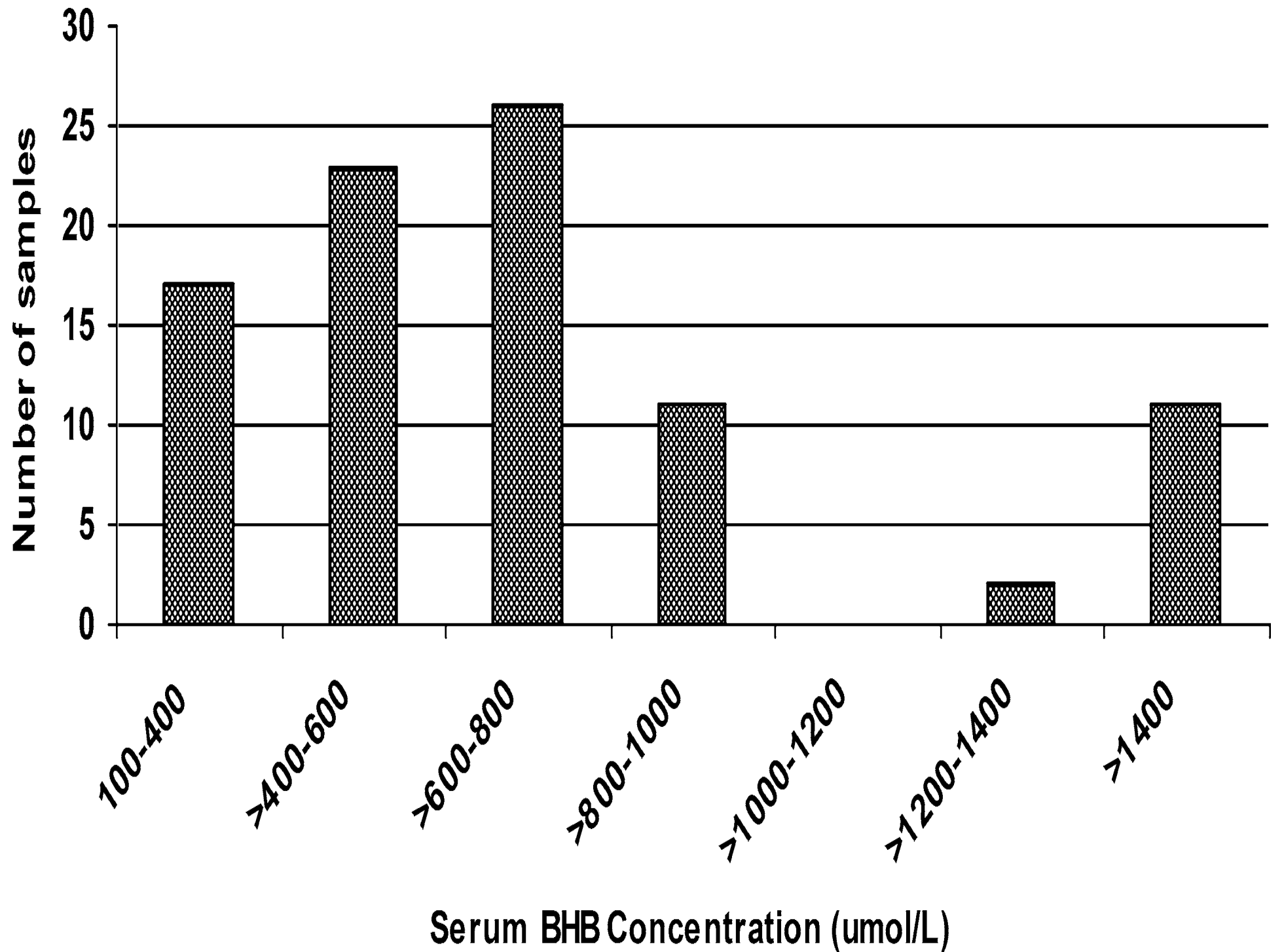
M.Sakha.et.al (2007)

مطالعه ای در در کرمان صورت گرفته و هدف از آن ارتباط بین غلظت BHBA و

گلوکز در گاو های با SCK بوده است.

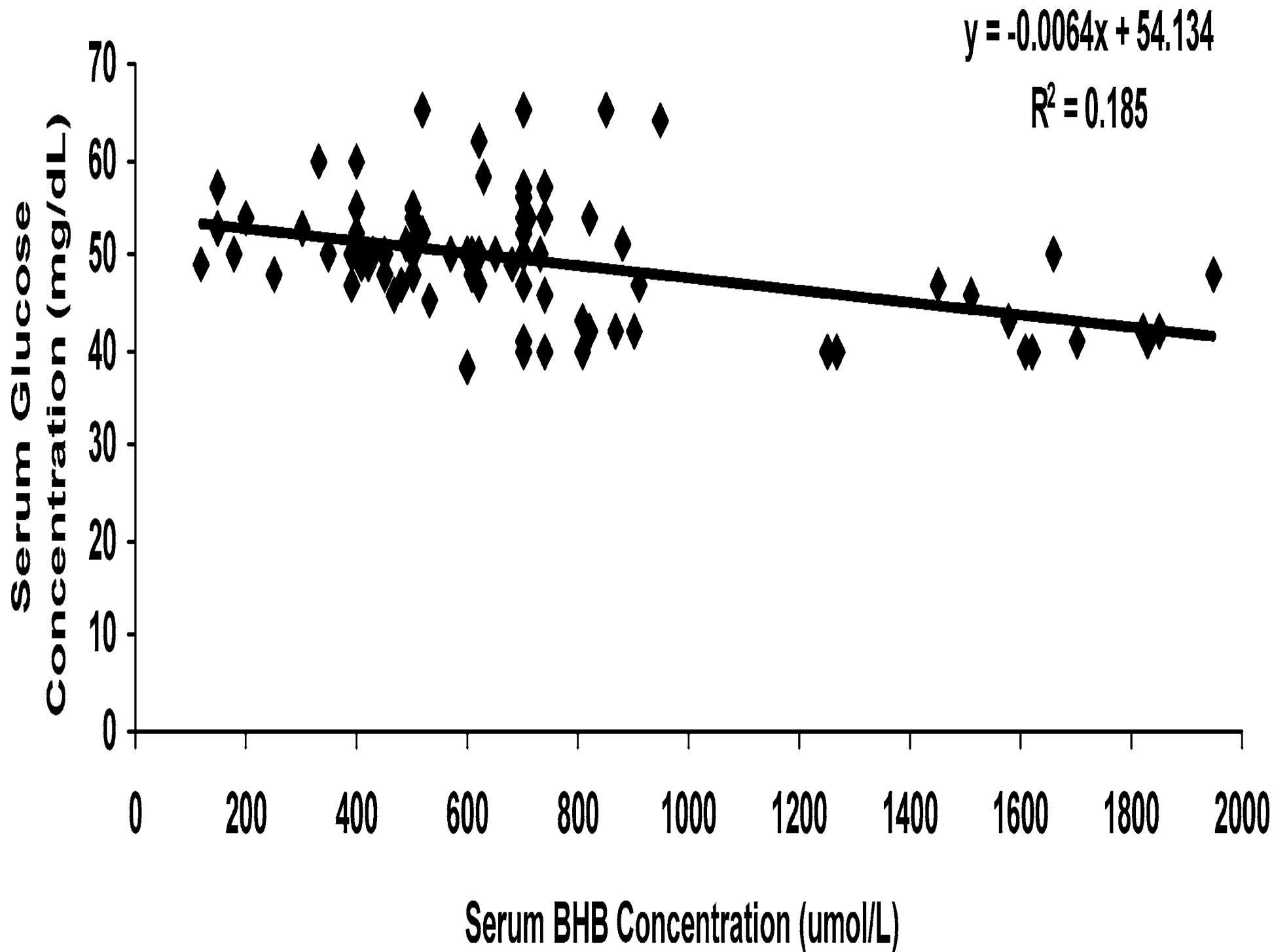
در این مطالعه 90 گاو هلشتاین 4 تا 6 ساله از 11 فارم در 3 تا 4 هفته پس از زایمان بررسی شدند و نقطه ی 1200 میکرو مول بر لیتر مبنا قرار گرفت .

6 نمونه خون از هر گاو گرفته شد و میزان BHBA و گلوکز آنها بررسی شد



Serum β -hydroxybutyrate (BHB) and glucose concentrations in 90 multiparous Holstein cows

	Cows with BHB concentration <1200 mol/L N=77	Cows with BHB concentration > 1200 mol/L N=13	All cows N=90
	Median	median	median
BHB mol/L	600	1620	620
Glucose (mg/dl)	50	42.0	50



Dffield.T.F.et al (2008)

مطالعه ای از 1010 گاو از 25 فارم صورت گرفته است میانگین گله ها 25-160 بود

جمع اوری نمونه ها

نمونه های خونی از تیمار ها در هفته های اول و دوم پس از زایمان گرفته شده و میزان بتا هیدروکسی بوتیریک اسید، تست DHI و وجود بیماری در گاو ها بررسی شد.

ثبت بیماری

اطلاعات بیماری توسط دامپزشک و تکنسین در چند هفته اول شیردهی صورت گرفت و میزان آستانه BHBA که سبب بروز بیماری های کتوز بالینی CK برگشتگی شیردان DA و متریتیس و ورم پستان بالینی CM میشود بررسی شد .

❖ خلاصه

غلظت سرمی BHBA بالای 1200 میکرو مول بر لیتر در هفته اول پس از زایش خطر

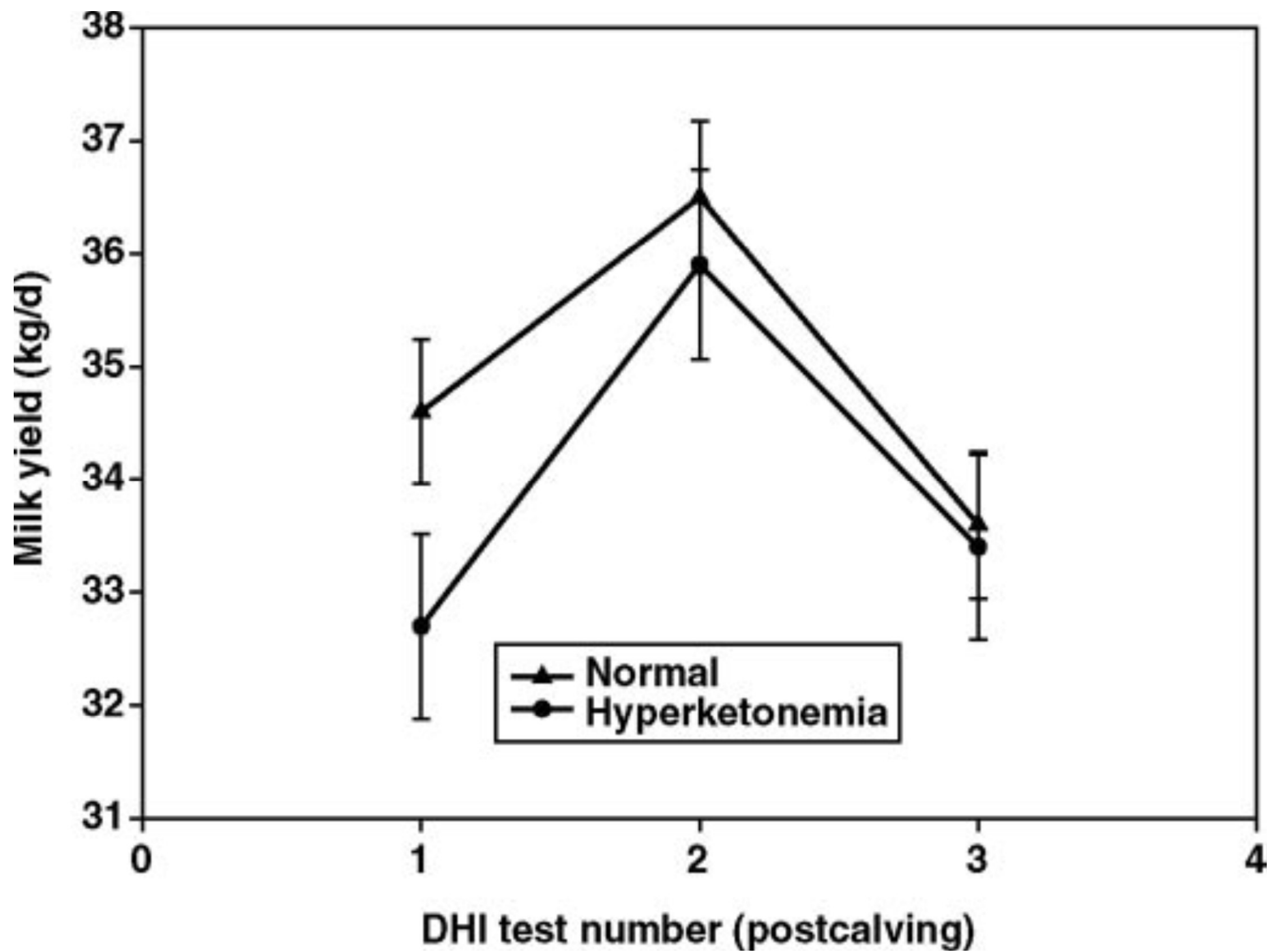
افزایش جابجایی شیردان و عفونت رحم را بالا میبرد

در حالی که غلظت BHBA بالای 1800 خطر جابجایی شیردان را در هفته دوم نشان میدهد

غلظت BHBA بالای 1400 خطر کتوز بالینی را در هفته های اول و دوم پس از زایش افزایش میدهد.

ارتباطی بین ورم پستان بالینی و غلظت BHBA در مطالعه وجود نداشت .

ارتباطی بین افزایش غلظت BHBA و عفونت رحمی در هفته دوم پس از زایش وجود نداشت.





J. Dairy Sci. 95:1759–1766

<http://dx.doi.org/10.3168/jds.2011-4580>

© American Dairy Science Association[®], 2012.

Alterations of fatty acid β -oxidation capability in the liver of ketotic cows

P. Li,^{*†1} X. B. Li,^{*1} S. X. Fu,^{*} C. C. Wu,^{*} X. X. Wang,^{*} G. J. Yu,^{*} M. Long,[†] Z. Wang,^{*} and G. W. Liu^{*2}

^{*}Department of Clinical Veterinary Medicine, College of Animal Science and Veterinary Medicine, Jilin University, Changchun 130062, Jilin, China

[†]College of Animal Science and Veterinary Medicine, Shenyang Agricultural University, Shenyang 110161, Liaoning, China

In this study, we investigated FA metabolism in ketotic cows and nonketotic cows by evaluating the expression of FA oxidation-related enzymes in liver

❑ Metabolic disorders such as ketosis are common in dairy cows during the periparturient period (Goff and Horst, 1997).

❑ High concentrations of NEFA and ketone bodies (acetoacetate, BHBA, acetone) and concurrent low blood glucose levels in early lactating dairy cows are indicative of a negative energy balance.

(Grummer, 1995; Melendez et al., 2006)

❑ Subclinical ketosis is generally diagnosed when plasma BHBA concentration exceeds 1.2 mmol/L.

(Duffield, 2000; Geishauser et al., 2000)

- ❑ Three hundred twenty-seven cows in postpartum wk 4 were screened to identify ketotic cows.
- ❑ According to blood parameters and clinical signs, 26 cows with high BHBA levels were obtained and, of these, 15 cows showed obvious signs of ketosis.
- ❑ Finally, in consideration of parity, BW, and milk production, 6 cows were selected as ketotic cows, having high BHBA levels (BHBA >1.2 mmol/L, glucose <2.5 mmol/L, and NEFA >500 μ mol/L) and obvious signs of ketosis.
- ❑ In addition, 6 cows with low BHBA levels (BHBA <0.60 mmol/L, glucose >3.75 mmol/L, and NEFA <400 μ mol/L) and no obvious signs of ketosis were selected as nonketotic cows.

Table 1. Parity, BW, and milk production of ketotic and nonketotic cows

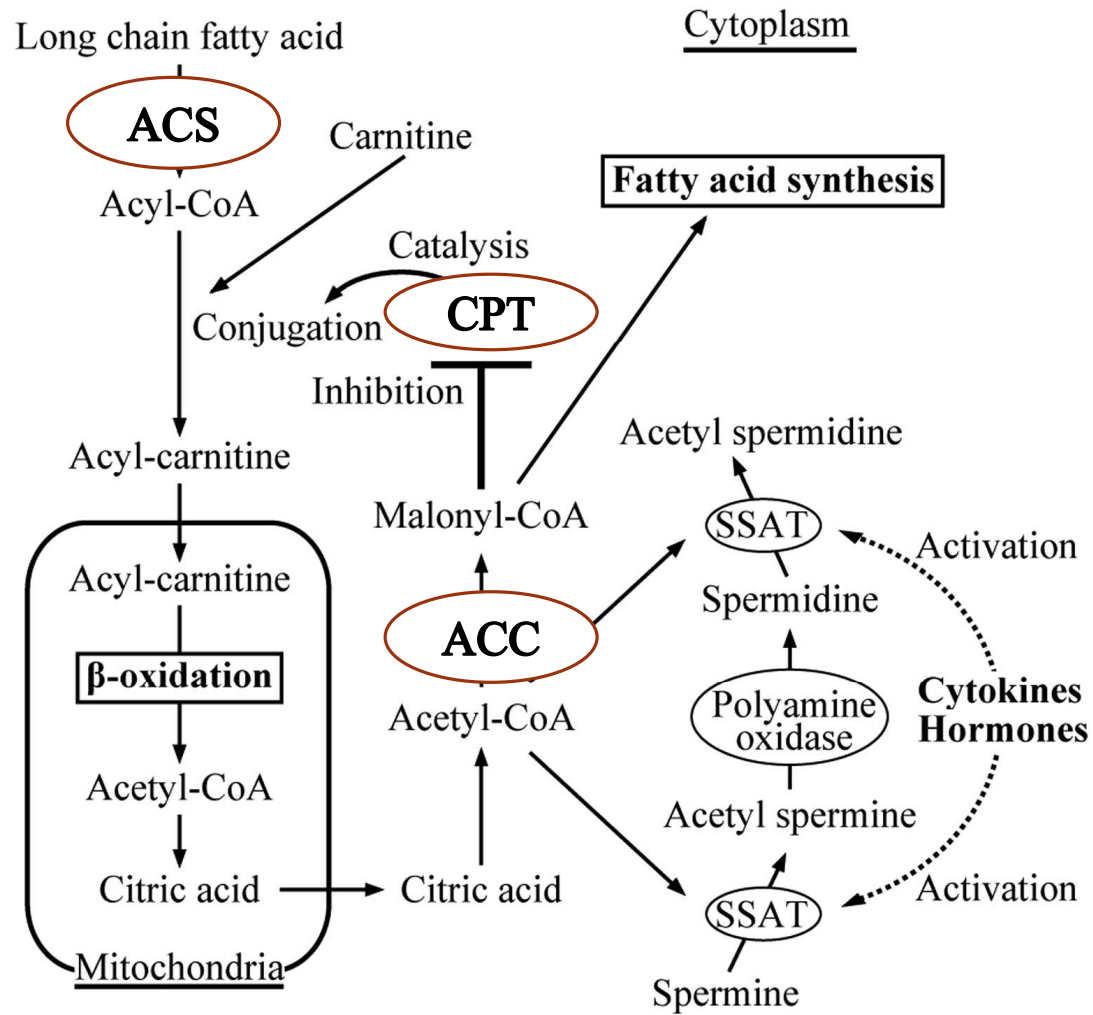
<u>Item</u>	<u>Ketotic cows (n = 6)</u>	<u>Nonketotic cows (n = 6)</u>
Parity	3.8 ± 0.9	3.5 ± 1.1
BW (kg)	605.33 ± 62.15*	653.64 ± 54.36
Milk production (kg/d)	26.23 ± 4.35*	30.38 ± 3.73

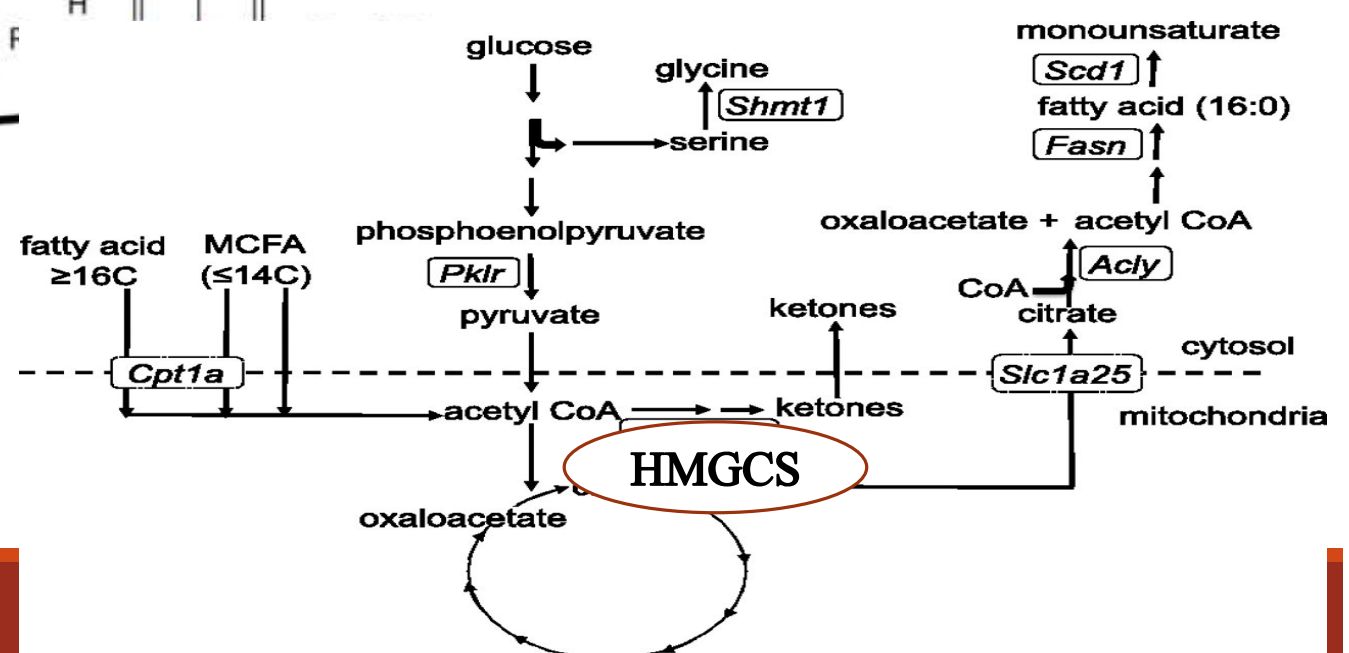
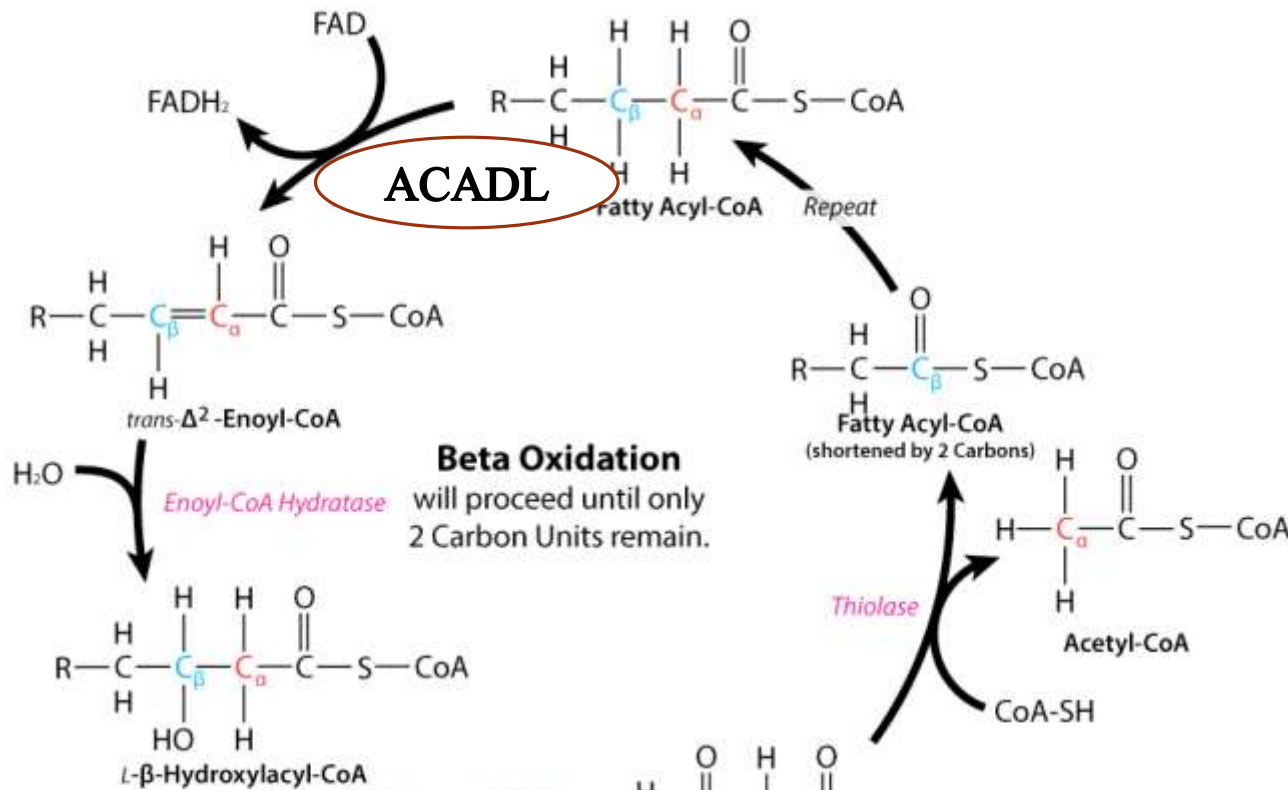
***P < 0.05.**

Table 2. Serum BHBA, NEFA, and glucose concentrations of ketotic and nonketotic cows

<u>Item</u>	<u>Ketotic cows (n = 6)</u>	<u>Nonketotic cows (n = 6)</u>
BHBA (mmol/L)	<u>1.98 ± 0.90*</u>	0.48 ± 0.22
NEFA (µmol/L)	<u>762.60 ± 152.10*</u>	272.70 ± 62.30
Glucose (mmol/L)	2.05 ± 0.29*	<u>4.36 ± 0.85</u>

***P < 0.05.**





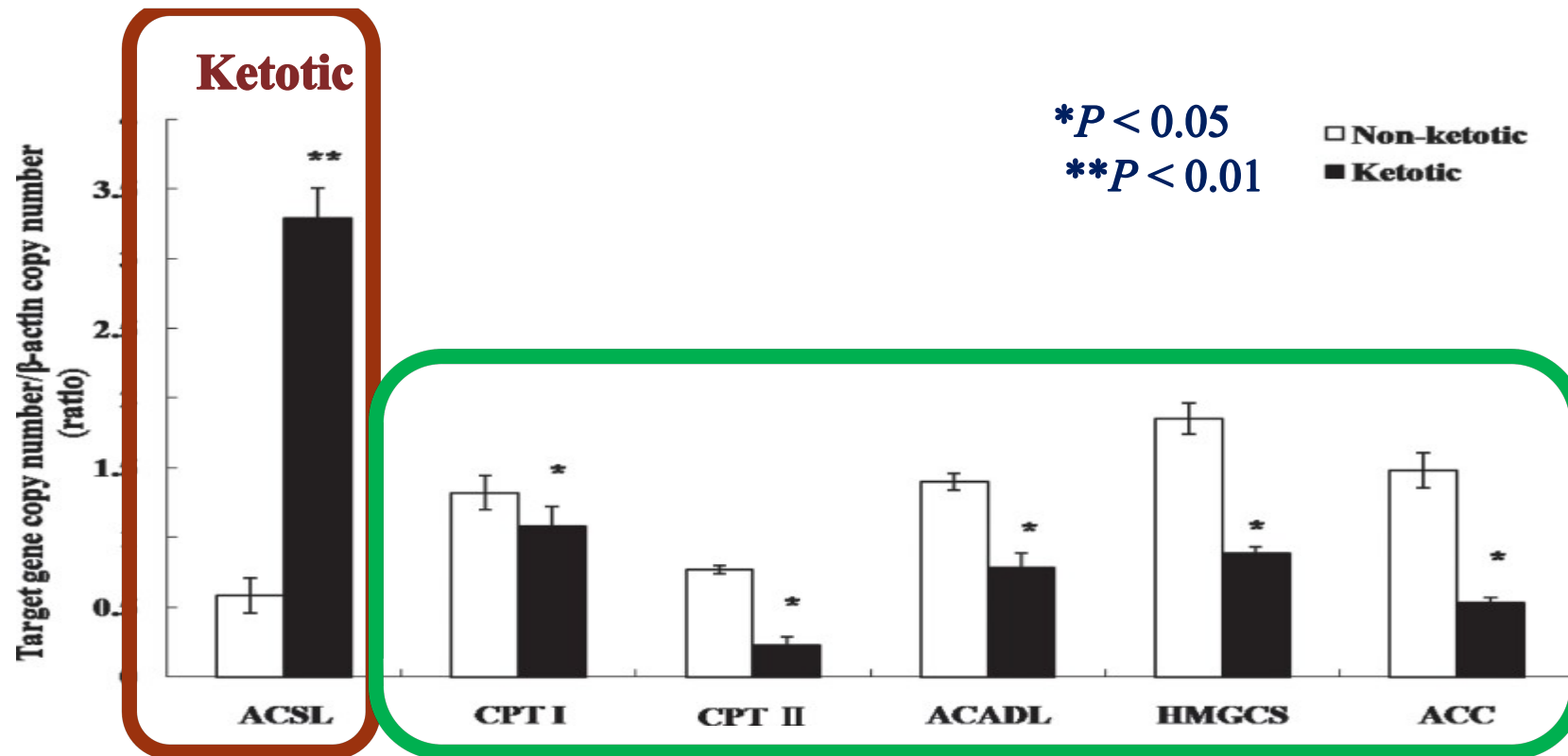


Figure 1. Real-time reverse transcription-PCR analysis of fatty acid metabolism-related enzymes in the liver. Values are reported as target gene mRNA copy number of 1 μ g of total RNA/ β -actin mRNA copy number. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$. Error bars indicate standard errors.

The mRNA abundance and protein content of :
acyl-CoA synthetase long-chain (ACSL)
carnitine palmitoyltransferase I (CPT I)
carnitine palmitoyltransferase II (CPT II)
acyl-CoA dehydrogenase long chain (ACADL)
3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase (HMGCS)
acetyl-CoA carboxylase (ACC)

❑ **Expression of the ACSL gene was increased in ketotic cows compared with nonketotic cows ($P < 0.01$).**

Suggests: ketotic cows require enhanced oxidation of long-chain FA derived mainly from adipose tissue to meet energy requirements.

❑ **The CPT system is composed of:**


1. **CPT I**
2. **CPT II and promotes the mitochondrial translocation of FA**



□ NEFA in the liver are mainly metabolized via 3 pathways:

- (1) complete oxidation, producing H₂O, CO₂, and ATP**
- (2) incomplete oxidation, producing ketones**
- (3) esterification to triacylglyceride.**

□ Therefore, large amounts of NEFA will be incompletely oxidized to ketones or esterified to triacylglyceride when the uptake of NEFA exceeds the oxidation ability in the liver, thereby potentially leading to ketosis.

- 
- ❑ Levels of CPT I and CPT II, levels of mRNA and protein of ACADL, an enzyme catalyzing the first step of the β -oxidation of long chain FA in the mitochondria, were lower in the liver of ketotic cows.**
 - ❑ These findings suggest that the ability of β -oxidation of hepatocyte was decreased.**
 - ❑ Which indicates that high serum NEFA may regulate expression of those genes; however, a threshold concentration for this regulation is not known.**

- **↑ Acyl-CoA synthetase long-chain:**
activates FA to fatty acyl-CoA for FA oxidation.

- **↓ Carnitine palmitoyltransferase I:**
is a membrane transporter of fatty acids (acyl-CoA) from the cytoplasm into the mitochondrial matrix and is a primary regulatory enzyme involved in mitochondrial β -oxidation.

- **In this study, CPT I and CPT II mRNA levels were decreased.**

- **Xu et al. (2011) reported that CPT I transcription and translation were decreased significantly when NEFA concentrations exceeded 1.2 mmol/L in cultured bovine hepatocytes.**

❑ Serum NEFA concentration was negatively correlated with protein levels of :

1. CPT II
2. ACADL
3. HMGCS
4. ACC

❑ Positively correlated with ACSL

00

- ✓ **A possible explanation for this finding could be that the expression of HMGCS is regulated by feedback inhibition of high serum BHB concentration (Ness and Chambers, 2000).**
- ✓ **However, reports about this are limited, especially in dairy cows.**
- ✓ **BHBA may affect FA metabolism by regulating CPT II, ACADL, and HMGCS expression in the liver of ketotic cows; however, the underlying mechanism for this effect is unknown.**