

ÁLLATORVOSTUDOMÁNYI EGYETEM

Állathigiéniai, Állomány-egészségtani Tanszék és Mobilklinika

Hipokalcémia vizsgálatok tejelő tehenekben

Készítette: Zolnai Ferenc

Témavezető: Dr. Könyves László Péter Ph.D., habilitált

ÁTE, Állathigiéniai, Állomány-egészségtani Tanszék és Mobilklinika,

Egyetemi docens, Tanszékvezető

Budapest, 2020

1 Tartalom

2	Rövidítések jegyzéke	3
3	Irodalmi áttekintés	4
3.1	Hipokalcémia	4
3.2	Ca élettan	5
3.2.1	Ca poolok tejelő tehénben	5
3.2.2	A vér Ca koncentrációját befolyásoló tényezők tejelő tehénben.....	5
3.3	A kalcium homeostasis felborulására hajlamosító tényezők tejelő tehénben	10
3.3.1	Magas DCAD-es előkészítés.....	10
3.3.2	Kor	12
3.4	A DCAD elmélet alkalmazása a hipokalcémia megelőzésére	12
3.4.1	Kívánatos ásványi-anyag profil az előkészítés során	13
3.4.2	Vizelet pH monitorozása	16
3.5	Alacsony kalciumtartalmú előkészítés a hipokalcémia megelőzésére.....	17
3.5.1	D-hormon kiegészítés	18
3.6	A hipokalcémia kezelése	19
3.6.1	Parenterális kezelés.....	19
3.6.2	Ellés utáni orális kalcium kezelés.....	19
4	Saját vizsgálatok	21
4.1	Célkitűzés.....	21
4.2	Anyag és módszer.....	21
4.2.1	Eszköz bemutatás	21
4.2.2	Mintavételek bemutatása	22
4.2.3	Mintavétel	23
4.2.4	A mérés folyamata	23
4.2.5	Kalcium bólusokkal végzett kísérlet	23
4.3	Eredmények és megbeszélésük.....	24
4.3.1	Felmérés	24
4.3.2	Egészségügyi nyomon követés	26
4.3.3	Kalcium bolusok összehasonlítása.....	30
4.3.4	Megbeszélés	32
5	Összefoglalás	33
6	Summary.....	34
7	Irodalom	35

8	Köszönetnyilvánítás.....	40
---	--------------------------	----

2 Rövidítések jegyzéke

- Ca – kalcium
- TCa – totál kalcium
- iCa - ionizált kalcium
- P - foszfor
- Mg – magnézium
- Cl – klór
- K – kálium
- Na – nátrium
- S - kén
- kg – kilogramm
- mmol/l – milimol/liter
- DCAD - Dietary Cation-Anion Difference
- NRC - National Research Council
- EDTA – etilén-diamin-tetraecetsav
- OHV – oltógyomor helyzetváltozás
- MBV – magzatburok visszamaradás
- TMR – Total Mixed Ration

3 Irodalmi áttekintés

3.1 Hipokalcémia

Ellést követően szinte minden tejelő tehenén vér kalcium koncentrációja a normál tartomány alá süllyed, hipokalcémia alakul ki. Ezt az állapotot azonban a tejelő tehenén megfelelő kalcium homeostasisal könnyedén kivédheti, ha erre nem képes kialakulhat egy elnyújtott vagy súlyosabb fokú hipokalcémia, amit esetleg az ellési bénulás klinikai képe is kísérhet (Goff, 2014). Általában az ellést követő 12-24 órában éri el a kalcium koncentráció a legalacsonyabb szintet, ekkor alakulhatnak ki klinikai tünetek a legnagyobb valószínűséggel.

Amerikai felmérések szerint a tehenek, mint egy 5 %-ban alakul ki ellési bénulás (USDA NAHMS, 2007). Ez azonban csak a jéghegy csúcsa. Jóval gyakoribb a szubklinikai hipokalcémia, ami ugyan nem jár klinikai tünetekkel, elfekvéssel, de számos negatív hatással bír, aminek hatására egyéb klinikai betegségek alakulhatnak ki. Ezzel jelentős gazdasági kárt tud okozni, hiszen nem látjuk a valódi háttér problémát. Egyes kutatások szerint a második laktációs, vagy annál idősebb állatok 50%-nál előfordul szubklinikai hipokalcémia (Horst és mtsai., 2007). De 2017-ben Rodríguez és munkatársai egy kísérlet során 78%-os előfordulást állapítottak meg Spanyolországban, itt a normokalcémia alsó határa 2,14 mmol/l összkalcium volt (Rodríguez és mtsai., 2017).

Fontos tisztázni, hogy szubklinikai hipokalcémiáról akkor beszélhetünk, ha az összkalcium koncentráció a vérben 1,38-2,00 mmol/l között található (Reinhardt és mtsai., 2011) vagy az ionizált kalcium koncentrációja 1,05 alá csökken. Bár ezzel kapcsolatban is több tanulmány született, más-más határértékekkel. Az egyik vizsgálat szerint 2,0 mmol/l összkalcium koncentráció felett beszélünk normokalcémiáról, és 1,5 mmol/l összkalcium koncentrációnál található a szubklinikai és a kliniaki hipokalcémia határa (Goff, 2008). Chapinal 2012-ben a normokalcémia alsó határát 2,20 mmol/l összkalcium koncentrációnál húzta meg (Chapinal és mtsai., 2012), Goff a tartományt kiszélesítette 2,12 és 2,50 mmol/l közé, míg Martinez 2012-ben 2,14 mmol/l összkalcium koncentrációt javasolta alsóhatárnak (Martinez és mtsai., 2012).

A kalciumnak fontos szerepe van az izomműködésben, ezért hipokalcémia során ezzel kapcsolatos probléma alakul ki. Ebben a statusban a tőgybimbó záró sphincter izma nem húzódik össze megfelelően, így a kórokozók könnyebben jutnak be a tejutakba és gyakoribbá válik a mastitis. A csökkent izomműködés negatív hatással van a bendő és az oltógyomor motilitására is, a csökkent összehúzódásoknak köszönhetően megnő az oltógyomor helyzet változás kockázata. Csökkent vér kalcium koncentráció mellett a méhösszehúzódása is gyengébb, így gyakoribbá válik a magzatburok visszamaradás és ezzel párhuzamosan a méhgyulladások száma is nő. Korábbi vizsgálatokkal igazolták, hogy a kliniaki hipokalcémia és az ellés körüli egyéb problémák között (pl. nehéz ellés, magzatburok visszamaradás,

ketózis és oltógyomor helyzetváltozás) összefüggés van (Curtis és mtsai., 1983) továbbá befolyásolja a későbbi szaporodásbiológiai adatokat is (Curtis és mtsai., 1983; Roche, 2006; Maizon és mtsai., 2004). Azonban a legtöbb összefüggésre találni ellenpéldát is. Massey 1993-ban talált összefüggést az OHV és a hipokalcémiák között (Massey és mtsai., 1993), azonban mások nem találtak párhuzamot (LeBlanc és mtsai., 2005; Chamberlin és mtsai., 2013). Ugyan így a szaporodásbiológia területén is találtak összefüggést a csökkent fertilizáció és a hipokalcémia között (Martinez és mtsai., 2012), azonban más kutatásban nem találtak különbséget normokalcémia és hipokalcémia esetében a szaporodásbiológiai mutatók és méhbetegségek tekintetében (Chamberlin és mtsai., 2013). Ezek az eltérések azonban sok esetben visszavezethetőek a normokalcémia határának különböző értékeihez.

3.2 Ca élettan

3.2.1 Ca poolok tejelő tehénben

Fiziológiásan egy tejelő tehén vér kalcium koncentrációja 2,1-2,5 mmol/l között változik (Goff, 2014). Ennek a mennyiségnek körülbelül a fele fehérjékhez, főleg albuminhoz, kötve található (Goff, 2014). Kis hányada (nagyjából 5% pH-tól függően) oldható anionokhoz kötve található (Goff, 2014). A biológiailag aktív kalcium a vérben szabadon, ionizált formában található, ez áll azonnal rendelkezésre a szervezet számára (Goff, 2014). Ez az összes kalcium mennyiség 45%-át jelenti élettani esetben, tehát legalább 1,05 mmol/l.

Egy 600 kg-os, átlagosnak tekinthető tejelő tehénben a legtöbb kalcium a csontokban raktározódik, ennek mennyisége 8 kg, azonban ez nagyon lassan mozgósítható, illetve a csont folyadék terében lokalizálódik 9-15 gramm kalcium, ami viszonylag könnyen hozzáférhető (Goff, 2014). Az extracelluláris térben található nagyjából 11 g, amiből körülbelül 3,5 g van a vérszérumban (Goff, 2014). A takarmányban nagyjából napi 45-150 g Ca található, aminek csak egy része szívódik fel a szervezetben, míg a tejjel veszít az állat 20-30 g-ot, vizelettel 0,2-6 g-ot és bélsárral további 5-8 g-ot (Goff, 2014).

3.2.2 A vér Ca koncentrációját befolyásoló tényezők tejelő tehénben

A vér kalcium koncentrációját (és annak ionizált illetve kötött formában lévő arányát) több minden befolyásolja. Az apróbb változásokkal kezdve befolyásolhatja a koncentrációt a szervezet sav-bázis egyensúlya. Acidotikus állapotban magasabb, míg alkalikus státuszban alacsonyabb az ionizált kalcium aránya a fiziológiához képest, míg ezekkel éppen ellentétesen mozog az oldékony anionokhoz kötött kalcium aránya. A vér total protein szintjében történt változás szintén hatással van a vér kalcium koncentrációjára. Csökkent TP

esetén (például hypoalbuminaemia során) kialakulhat relatív hipokalcémia normális ionizált kalcium koncentráció mellett. Ellés során némileg csökken ugyan a szérum albumin tartalma, de ez nem befolyásolja jelentősen a vér kalcium koncentrációt. (Goff, 2014)

A colostrum termelés megindulásával 1,7-2,3 gramm kalcium ürül minden kilogramm főcstejjel, majd a tejtermelésre történő átállással 1,1 gramm kalcium távozik minden kilogramm tejjel. Ezekből a számokból is látszik, hogy a tejtermelés mekkora megterhelést jelent egy tehén számára. Ha a tehén sikeresen túl jut, ezen az időszakon megpróbálja pótolni az elvesztett kalciumot és újratölti raktárait (Goff, 2014).

3.2.2.1 A parathormon szerepe a kalcium homeostatisban

A kalcium háztartást elsődlegesen a mellékpajzsmirigy szabályozza. A mellékpajzsmirigy sejtjei képesek meghatározni az extracelluláris tér ionizált kalcium koncentrációját, és annak csökkenésére parathormon termeléssel reagálnak. A mellékpajzsmirigy sejtjeinek felszínén kalcium érzékeny receptorok találhatóak, ezek kötik az extracelluláris tér ionizált kalciumát és képesek annak a koncentrációját milimolos pontossággal meghatározni.

A parathormon egy 84 aminosavból álló polipeptid hormon, ami a célsejtek felszínén található receptorokhoz kötődve fejt ki hatását. A parathormon elsődlegesen a csontok osteoblast és osteoclast sejtjein valamint a vese tubuláris epithel sejtjein fejt ki hatását.

A parathormon receptorok transzmembrán fehérjék, egy részük a sejtből kilógva, az extracelluláris térben található, ez a szakasz képes kötni magát a hormont. A receptor másik fele a membránon áthaladva, a sajt belsejében, intracellulárisan található. Ezek a receptorok G-protein kapcsolt receptorok. A G-protein 3 részből alpha, beta és gamma alegységekből áll össze. A G-alpha fehérje alap állapotban inaktív és egy guanozin-difoszfát (GDP) molekula kapcsolódik hozzá. Mikor a parathormon kapcsolódik a receptorhoz, megváltozik annak a harmadlagos szerkezete. A receptor szerkezet változásával egyszerre megváltozik a G-alpha alegység szerkezete is, és lecseréli a hordozott GDP-t egy magnézium-guanozin-trifoszfátra. Ezután Mg-adenozin-trifoszfát kapcsolódik a G-alpha alegységhez, ez újabb konformáció változást okoz, ekkor szakad le az alegység a parathormon receptorról. Ezt követően a szomszédos sejtmembrán szakaszon lévő adenilil-ciklázal képez komplexet. A G-alpha-protein-adenilil-cikláz képes a Mg-ATP-ből ciklikus adenozin-monofoszfátot képezni. A ciklikus AMP mint másodlagos hírvivő aktiválja a protein-kinázokat és egyéb útvonalakat a célsejtekben, amik segítenek visszaállítani a normális vér kalcium koncentrációt. Ezt az útvonalat zavarhatja meg a metabolikus alkalózis, mikor is megváltozik a parathormon-receptor extracelluláris részének harmadlagos szerkezete ezért nem képes akkora affinitással kötni a parathormont. Szintén zavart kelt a hypomagnesaemia, mivel a magnézium lenne az adenilil-cikláz enzim kofaktora (Goff, 2014).

3.2.2.2 A vese kalcium visszaszívása

A parathormon elsőként ezen a ponton szabályozza a kalcium homeostasiszt. Magas DCAD-es takarmányozás esetén egy tehén naponta mindössze 0,5 g kalciumot veszít a vizelettel. Ha csökken a vér ionizált kalcium koncentrációja, a növekvő parathormon hatására kevesebb kalcium fog a vizeletbe kiválasztódni. Ez bizonyos korlátok között rendezi az ionizált kalcium koncentrációt, hiszen a laktáció elején napi 20-30 g távozik a colostrummal. A hipokalcémia tényleges megelőzésére/kezelésére ez az út nem alkalmas, helyette a takarmányban lévő kalcium jobb felszívódását valamint a csontokból történő felszabadítást kell elősegíteni (Goff, 2014).

3.2.2.3 Ca felszabadítás az osteoclast sejtek által

A csontokban lévő kalcium mozgósítása lényeges eleme a normál vér Ca koncentrációt fennartó szabályozó mechanizmusoknak. A kalcium 2 formában is jelen van a csontokban, amivel hozzájárul a homeostasishoz. A legnagyobb része (több mint 99%) kalcium-hidroxiapatit kristály formájában található a csontváz kollagén mátrixában. A kalcium-hidroxiapatit kristály általános képlete: $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$. A kalcium ebből a formából kizárólag az osteoclast sejtek képesek mobilizálni, melyek savakat és enzimeket termelve emésztik fel a kollagén mátrixot és szabadítják fel a kalciumot. Ez a beavatkozás nagymennyiségű szabad kalciumot és foszfát iont juttat a vérbe. Az osteoclast sejtek, melyek a monocitákkal és macrophagokkal rokonok, nem tartalmaznak parathormon receptorokat. Parathormon receptorral csak a csontfelszínen sorba rendeződött osteoblast sejtek bírnak, melyek a hormonhatásra M-CSF-t (macrophag- colony stimulating factor) és a receptor aktivátor NF-kappa-béta ligand (Horn és mtsai., 2013). Ezek a citokin faktorok serkentik az osteoclast sejteket a kalcium felszabadítására a csont mátrixból és a progenitor sejtek differenciációjára. Azonban, hogy ez az út teljesen aktív legyen, jó néhány napra szükség van.

Kisebb mennyiségű, de rendkívül kritikus az a kalcium, amely az osteocyták körüli járatokban található oldott formában. Ez a „csontfolyadék” az osteocyták és azok nyúlványai által határoltan, elzárva található, de egyensúlyban áll az extracelluláris térrel. Ez a kalcium mennyiség mobilizálásra kész és parathormon hatásra percekben belül átpumpálódik a csontfolyadék térből az extracelluláris térbe (Teti, 2009). Ez a kalcium mennyiség metabolikus alkalózisban körülbelül 9 gramm, míg metabolikus acidózisban 15 gramm is lehet (Goff, 2014).

3.2.2.4 Takarmányból történő kalcium felszívódás

A kalcium, csak úgy mint az összes többi ásványi anyag, oldott formában képes csak átjutni a béltraktus falán és belépni a vérbe. Szerencsére az oltó savas közegében az anorganikus kalcium oldott formába kerül. Sajnos azonban a kalcium egy része organikus vegyületekhez kötve, például oxalát vagy lignin, található meg a takarmányban, ami a tehén emésztőszervi környezetében nem képes feloldódni (NRC, 2007; és mtsai., 1990) Az oldható kalcium 2 mechanizmus segítségével képes átjutni az előgyomrok és a bél epitheliumán (Goff, 2014).

3.2.2.5 D-vitaminfüggő transzcelluláris kalcium felszívódás az emésztőcsőből

Az elsődleges kalcium felszívódás egy aktív kalcium transzport a belek epithelium sejtjein át, elsősorban a duodenum és a jejunom területén. Ez a folyamat a D-hormon (1,25-dihydroxi-cholecalciferol) által szabályozott transzport folyamat. A cholecalciferol a tehén bőrében szintetizálódik a nap ultraibolya sugárzás hatására vagy az állat a takarmányból veszi fel, de ez csak egy előformája a ténylegesen fontos D-hormonnak (vagy D-vitaminnak). Az aktiválás első lépése, hogy a cholecalciferol a termelés vagy felszívódás helyéről a vér útján eljut a májba. Itt a cholecalciferol a 2-ös szénatomon hidroxilálódik és 25-hydroxi-cholecalciferol képződik, ami visszajut a keringésbe. Ez található meg a D-vitamin 3 alakjából a legnagyobb mennyiségben a szervezetben, illetve ennek a koncentrációjából lehet következtetni leginkább a tehén D-vitamin ellátottságára. A 25-hydroxi-cholecalciferol a keringés segítségével eljut a vesébe ahol, ha van parathormon hatás, az 1-alpha-hydroxylase enzim hatására az egyes szénatomon is hidroxilálódik, kialakul az 1,25-dihydroxi-cholecalciferol. A kész D-hormon a veséből szekretálódik a vérbe, aminek a segítségével a béltraktushoz szállítódik. Mivel a D-hormon egy szteroid hormon, így energia nélkül passzív transzport útján bejut a bélhám sejtekbe, ahol kapcsolódik a D-vitamin receptorokhoz a sejtmag felszínén. D-vitamin receptor gyakorlatilag az összes bél epithel sejtben megtalálható, ahol lehetséges a kalcium aktív transzportja. Az első akadály, amit a kalciumnak a szervezetbe kerüléshez le kell küzdeni az a bélhám apicalis sejtmembránja. Az intracelluláris kalcium koncentráció rendkívül alacsony, ezért a takarmány kalcium koncentrációja általában elégséges, hogy a képződő elektrokémiai gradiens különbség hatására bejusson a sejtekbe a kalcium a béllumen felől. Azonban a sejtmembrán nem teljesen átjárható a kalcium számára. 1,25-dihydroxi-cholecalciferol hatására növekszik az epithel sejtek apikális oldalán a kalcium csatornát képező fehérjék száma, mint például a TRPV-6 fehérje (transient receptor potencial V fehérje). A TRPV-6 csatorna megnyílásával lehetővé válik a kalcium cytosolba történő beáramlása. Ekkor a kalcium hozzákötődik a második D-hormon függő fehérjéhez a calbindin-9KD fehérjéhez. Ez a kalciumkötő fehérje szállítja a kalciumot az epithel sejt

basolaterális oldalára. Mivel az extracelluláris folyadékban 10,000-szer nagyobb a kalcium koncentráció mint a sejt belsejében az csak aktív transzport útján juthat ki a sejtől, az ehhez szükséges pumpák találhatóak a sejt basolaterális oldalán. Ehhez a folyamathoz a harmadik D-hormon dependens fehérje szükséges, ami a plazma membrán Ca-ATPáz pumpa, ami ATP felhasználásával juttatja a kalciumot a véráramba (Christakos, 2012). Mind a 3 fehérje szükséges, hogy a kalcium aktív transzportja sikeresen végbe menjen a sejten keresztül és mind a 3 fehérje (TRPV-6, calcium binding protein, plasma membrane Ca-ATPase) működése a D-hormontól függ. Ezeket a fehérjéket transzlációs szinten befolyásolja a D-hormon jelenléte, azonban ez a folyamat sok időt igényel. Tudjuk, hogy a D-hormon növekedését követően 18 óra telik el mire elkezd növekedni a calbindin-9KD fehérje mennyisége (Waaserman és mtsai., 1995) és összesen 48 óra telhet el mire egy D-hormon stimulusra megvalósul a maximális transcellularis aktív kalcium transport kialakítása az epithel sejtekben (Goff és mtsai., 1986).

3.2.2.6 Paracellularis kalcium felszívódás

A másik mechanizmus D-hormon függetlenül képes a bél lumenből felszívni az ott lévő kalciumot. Itt a kalcium az epithel sejtek között lépbe az extracellularis folyadékba. Ezt paracellularis kalcium transzportként ismerjük és egyedül a kalcium koncentráció különbsége befolyásolja. Amikor az ionizált kalcium koncentrációja a tight junctionok közelében meghaladja az extracelluláris folyadék koncentrációját, akkor a kalcium a tight junctionok között beáramlik az extracelluláris folyadékba és a vérbe (Christakos, 2012). Ez egy teljesen passzív módja a takarmányból történő kalcium felszívódásnak. Ha veszünk egy átlagos tehenet napi 14 kilogramm szárazanyag felvétellel, aminek nagyjából 0,5%-a kalcium és további napi 35 kilogramm vizet vesz magához, akkor kitudjuk számolni, hogy a kalcium koncentrációja nagyjából 30 mmol/dm^3 míg az extracelluláris térben nagyjából $1,25 \text{ mmol/dm}^3$. Sajnos azonban a kalcium nagyrésze nem felszívódó formában van jelen. Nagymennyiségű kalcium fehérjékhez és egyéb kelátokhoz kötve található a takarmányban, így a ténylegesen ionizált, tehát hasznosuló kalcium koncentrációja 10 mmol/dm^3 (NRC, 2007). Sajnos az aktív és a passzív kalcium felszívás aránya a teljes kalcium felvételen belül nem ismert, de ezek alapján feltételezhető, hogy a takarmány alacsony kalcium koncentrációja esetén megnő a D-hormon függő aktív felszívódás, míg a takarmány nagyobb kalcium koncentrációja esetén nő a paracellularis út fontossága (Goff, 2014).

3.3 A kalcium homeostasis felborulására hajlamosító tényezők tejelő tehénben

A tejtermelés megindulásakor a vérből nagymennyiségű kalcium lép ki, amit a legtöbb tehén az eddig felsorolt mechanizmusokkal (csökkentet kalcium kiválasztás a vizeletbe, csontokból történő kalcium felszabadítás, takarmányból aktív és passzív kalcium felszívódás) sikeresen tud kompenzálni.

Sokáig azt gondolták, hogy az ellési bénulás háttere annyi, hogy a mellékpajzsmirigy nem képes felismerni a laktáció elején a hipokalcémiát és ezért nem képes arra reagálni (Capen és Young, 1967). Később felismerték, hogy akár ellési bénulás során is lehet az állatnak nagyon magas parathormon koncentrációja (Mayer és mtsai., 1969). Egy mérföldkőnek számító tanulmányban sikerült leírni, hogy a laktáció végén járó teheneknek adott exogen parathormon hatásra nem következett be akkora kalcium vér koncentrációnövekedés, mint a laktációban lévő társaiknál, ennek az okát azonban ekkor még nem tudták. Megfigyelték, hogy azoknál a teheneknél, ahol visszatérő ellési bénulás volt 1 intravénás kalciumkezelést követően a parathormon kevésbé volt képes stimulálni a D-hormon termelést mint azoknál a teheneknél, akik 1 intravénás kezelés után már nem estek vissza az ellési bénulásba. Ezzel ismét sikerült igazolni, hogy az ellés előtti időszakban a tehén szövetei egy ideig kevésbé érzékenyek a parathormon hatásra (Goff és mtsai., 1989). Kísérletesen sikerült igazolni néhány faktort melyek zavarják a kalcium homeostasis a tehenekben.

3.3.1 Magas DCAD-es előkészítés

Egy kiváló munkában a '60-as évek végén mutatták be a takarmány kation-anion különbségének (DCAD, dietary cation-anion difference definíció szerint a kationok (elsősorban káliumion és nátriumion) és anionok (elsősorban a kloridion és a szulfátion) miliequivalencia különbségét jelenti) csökkentését, az ellés előtti takarmányozásban, mely javított a kalcium homeostasion a laktáció elején (Ender és mtsai., 1971; Dishington, 1975). Leírták, hogy a takarmány magas kálium tartalma metabolikus alkalosist okoz, és ez növeli az ellés utáni időszakban a hipokalcémia kockázatát illetve a kialakult hipokalcémia mértéke is nagyobb ezekben az állatokban (Goff és Horst, 1997). Hasonló eredményre jutottak a nátruimmal kapcsolatban is. Egy másik kutatás során az előkészítő teheneket magas DCAD-es takarmánnyal, alkalizálva etették, míg a tehenek egy másik csoportját alacsony DCAD-del, enyhe metabolikus acidózisban készítették elő, mind a 2 csoport tagjait parathormonnal kezelték ebben az időszakban. A kísérlet során a magas DCAD-del előkészített állatok kevésbé reagáltak a parathormon hatásra, mint az alacsony DCAD-del takarmányozott társaik. Kevesebb 1,25-dihydroxi-cholecalciferol szintetizálódott a veséjükben és nem növekedett olyan gyorsan a vér kalcium koncentrációjuk. (Goff és mtsai.,

2014). Sok tehénben annak ellenére, hogy a csontokban és a vesékben magas parathormon szint mérhető a laktáció elején, az arra adott válasz rendkívül szegényes. A takarmányhoz adott anionok ellensúlyozzák a vér alkalikus állapotát és növelik a szövetek érzékenységét a parathormon felé. Számos tanulmányt találni, ahol leírják, hogy a takarmányhoz adott többlet anionnal fokozni lehetett a parathormon által kiváltott reakciókat úgymint az osteoclast resorptios működését vagy az 1,25-dihydroxi-cholecalciferol szintézist (Leclerc és mtsai., 1989; Goff és mtsai., 1991; Phillippo és mtsai., 1994; Abu Damir és mtsai., 1994; Lisegang 2008). A vér savasítása a takarmány kálium szintjének csökkentésével és a takarmányhoz adott extra anionnal segítette a szervezet kalcium normál szintjének újbóli elérését. A savasodás növeli a vesében a szűrletbe kiválasztott kalcium mennyiségét 0,5 gramm/napról 5-6 gramm/napra. A magas hidrogén ion koncentráció a glomerulusokban növeli a vese kalcium visszaszívó képességét a szűrletből, ami által kevesebb kalcium fog ténylegesen ürülni a vizelettel. Sajnos ennek a folyamatnak a pontos mechanizmusa nem ismert. Egy kísérlet során anionos takarmányt etettek a száronálló tehennel, majd kalciumkötő EDTA-val kezelték őket, hogy redukálják a vér ionizált kalcium koncentrációját és ezzel fokozzák a parathormon secretióját (Schonewille és mtsai., 1999). Ennek során azt tapasztalták, hogy a szűrletbe kiválasztott 5-6 gramm kalcium teljes egésze visszafiltrálódott a vérbe, mely segíthet visszaállítani a kalcium homeostasis a problémás időszakban. Egy másik vizsgálat során azt találták, hogy a savas vizelettel nagyon kevés kalcium ürül úgy, hogy a tehéneknek exogén parathormont is adtak (Goff és mtsai., 2014). Tanulmányok szerint kutyában és emberben nem növekszik a vese kalcium visszaszívása parathormon hatásra metabolikus acidózis esetén (Batlle és mtsai., 1982). Ha azt feltételezzük, hogy ellés után a tehén takarmányából elveszük az anionokat a vizelet kalcium koncentrációja csökkeni fog, csak azért mert a tehén nem lesz enyhe acidotikus állapotban az ellés elején. Vitatják, hogy a száron állás időszakában a naponta vizelettel ürülő 5-6 gramm kalcium mennyisége stimulálja-e a parathormont a fokozott termelésre és ez által növekszik-e a csontokból történő kalcium mobilizáció, valamint a bélrendszeren keresztül az aktív kalcium felvétel.

A csont a test egyik fő puffer forrása (Lemann és mtsai., 2003). Az acidózis során a vér hidrogénionjai kicserélődnek a csont kalcium kationjaira. Becslések szerint a nagy DCAD értékű recepttel előkészített tehén gyorsan cserélhető csontfolyadék pooljában 6-10 g kalcium található. Metabolikus acidózis kiváltása tehénben 5-6 g-mal megnövelheti a csontfolyadékban található szabad kalcium mennyiségét az oszteocita osteolysis végbemenetele során (Vagg and Payne, 1970). Braithwaite (Braithwaite, 1972) idősebb juhoknál végzet vizsgálatainak adatait felhasználva és extrapolálva 600 kg-os tehénre, amelynél anion dús takarmány kiegészítéssel metabolikus acidózist váltanak ki, a csontban kiválasztható kalcium körülbelül az első heti 3,5 grammról, a kalcium-klorid etetésével, a 10. hétre felemelkedik 14 grammra. Braithwaite adatainak nagyon magas a standard hibája, ami megkérdőjelezi az eredményeket (Goff, 2008); de azóta sok tanulmány beszámolt róla, hogy a csontfolyadék pool kalcium-tartalmát növelik az alacsony DCAD értékű takarmányok. A csontok könnyen cserélhető kalcium tartalma valószínűleg nagymértékben hozzájárul a kalcium homeostasisához az ostecyták PTH általi stimulálásakor. Ez a válasz gyors és

valószínűleg percekkel a PTH-szekréciónövekedése után megindul, ha a szövetek PTH-érzékenysége nem gátolt. Az osteocytikus osteolízist sikerült kísérletesen is alátámasztani, mikor is nem vemhes és egyben nem laktáló teheneknél próbálták hipokalcémiát kiváltani. Az állatoknak 3 órán keresztül adtak intravénásan Na-EDTA-t, ami képes megkötni a kalciumot a vérben és ezzel hipokalcémiát előidézni. A vizsgálatba bevont állatok egyik csoportja alacsony DCAD értékű, míg a másik magas DCAD értékű takarmányt kapott a korábbiakban. A 3. óra végén az alacsony DCAD-del etetett állatok mobilizált kalcium mennyisége 1,1 grammal volt több, mint a magas DCAD-del etetett állatoké. A kísérlethez használt állatok és az időrövidsége miatt, az EDTA által megkötött kalciumot csak az osteocytás osteolízisből tudta a szervezett pótolni, mivel minden más mechanizmus aktiválási útja (osteoclastos osteolízis, az aktív kalcium felszívás a belekből) ennél hosszabb vagy nem függ a kalcium hiányos állapottól (passzív kalcium felszívás a belekből) (Wang és Beede, 1992).

3.3.2 Kor

Az idősebb tehének kalcium homeostasisát nehezebb fenntartani, mint a fiatalabb társaikét, különösen igaz ez a 3. vagy többedik laktációt kezdő állatokra. Az életkor növekedésével a bélben található D-hormon receptorok száma fokozatosan csökken (Horst és mtsai., 1990). Az első laktáció végére jelentősen megnő a csontváz mérete ezzel együtt az aktív állomány mennyisége redukálódik. Ez az aktiváció csökkenés azt jelenti, hogy a csont felületén csökken az osteoclastok és osteoblastok mennyisége. Idősebb tehenekben a parathormon szekréciónövekedésénél fogva a kevesebb osteoblast sejt miatt hosszabb idő telik el az osteocalcin működés beindulásáig és több idő kell, hogy az osteoclast progenitor sejtekből újabb, működőképes osteoclast sejt legyen, és ezáltal fokozottabb legyen a csontból történő kalcium felszabadítás.

3.4 A DCAD elmélet alkalmazása a hipokalcémia megelőzésére

Az elmélet alapja, hogy minden takarmány eredetű anion és kation hatással van a vér elektromos állapotára. A fő kationok, amik a takarmányban találhatóak a nátriumion (+1), a káliumion (+1), a kalciumion (+2) valamint a magnéziumion (+2). A kationokkal szemben található fő anionok a kloridion (-1), a szulfátion (-2) továbbá a foszfátion (-3). Ezek az ionok csak akkor képesek befolyásolni a vér elektromos állapotát, ha képesek felszívódni. A nyomelemek olyan kis mennyiségben szívódnak fel, hogy a sav-bázis állapotra alig van hatásuk. A szerves savak úgy, mint az illó zsírsavak, képesek disszociáció nélkül felszívódni, így nincs töltésük a vérben. Továbbá ezek a savak nagyon gyorsan metabolizálódnak a

májban, így amikor disszociálnak csak nagyon kis hatásuk van a vér pH-jára. Kivételt képez a bendő acidózis, amikor a laktation szokatlanul magas értéket ér el a vérben (Goff, 2014).

3.4.1 Kívánatos ásványi-anyag profil az előkészítés során

A takarmányból felszívódó kationok és anionok különbsége fogja meghatározni a vér pH-ját. A takarmányok kation-anion különbsége leírható a miliekvivalens/kilogramm (mEq/kg) értékkel, melyet a nátriumion, káliumion, kloridion és a szulfácion ekvivalens értékéből számíthatunk ki a következő képpen:

$$DCAD = (mEq Na^+ + mEq K^+) - (mEq Cl^- + mEq SO_4^{2-})$$

Ez az egyenlet nagyon jól használható a hétköznapi életben, azonban nem szabad elfelejteni, hogy a vér pH-ját befolyásolja még a kalciumion, a magnéziumion és a foszfácion is. A klorid és a szulfát savasító hatását összehasonlítva azt kapták, hogy a szulfát mindössze 60%-ban aktív a kloridhoz képest (Tucker és mtsai., 1991; Oetzel és mtsai., 1991; Goff és mtsai., 2004). A savi aktivitással kiegészítve az elméletet egy pontosabb képletet kaphatunk: $(Na^+ + K^+) - (Cl^- + 0,6 * S^{2-})$. Egy összetettebb DCAD számítás/képlet tartalmazza a kalciumion, magnéziumion és a foszfácion mEq értékeit is. A képletben szerepelhet még az ammóniumion is, ami úgy tűnik, szintén hozzájárul a vér kation mennyiségéhez (Constable, 1999). Sajnos hiányoznak azok a kísérleti adatok, amik megadnák a felszívódási együtthatókat a különböző ionoknál. Habár a DCAD egyenlet egy elméleti alapot nyújt a sav-bázis állapot takarmányon keresztüli befolyásolására, még is kevésbé használható az előkészítői takarmány ásványi anyag mennyiségének meghatározása során, mivel a (káliumion és kloridion kivételével) a többi makroelem mennyisége nagyjából állandó a megfelelő élettani mennyiségek biztosítása érdekében (Goff, 2014).

3.4.1.1 Nátrium

Az NRC ajánlása szerint a magas vemhes tejelő tehenek takarmányában a nátrium mennyiségének nagyjából 0,12%-nak kell lennie. A takarmányok általában nem tartalmaznak ekkora mennyiségű nátriumot. (Kivételt képez, ha az etetett abrak takarmányt öntötték és ez megnövelte annak sótartalmát). Általában valamennyi só adnak a tehenek takarmányához, annak érdekében, hogy megelőzzék az úgy nevezett pica jelenséget, mely a nem ehető dolgok fogyasztását jelenti, például a földről történő vizelet felívást vagy más kóros viselkedés elemet. A nátrium pótlására használt konyhasó korlátlan etetése a vemhesség utolsó szakaszában kerülendő a tőgy ödéma kivédése céljából, kevésbé jelentős a sav-bázis háztartásban betöltött szerepe (Goff, 2014).

3.4.1.2 Kalcium

Több tanulmány is bizonyítja, hogy az NRC által ajánlott előkészítői kalcium szint többszöröse sem fokozza feltétlenül az ellési benulás kockázatát teheneknél (Goff és Horst, 1997; Beede és mtsai., 2001). Kísérletesen etettek teheneket az előkészítés/szárason állás időszakában 0,47% - 0,98% - 1,52% és 1,95%-os kalcium tartalmú recepttel, magas klorid szinttel kiegészítve és sikeresen megtudták előzni az ellési benulást (Beede és mtsai., 2001). Azonban az egyre nagyobb kalcium tartalommal fordítottan csökkent a takarmányfelvétel mértéke is. A tanulmány szerint az optimális takarmány kalcium tartalom nagyjából 1% körül van. Célszerű a takarmány kalcium szintjét 0,85 és 1% között tartani (Goff, 2014).

3.4.1.3 Magnézium

A tehén normál magnézium koncentrációja 0,75-1,0 mmol/l között van, a hypomagnesaemia 2 úton is befolyásolja a kalcium homeostasiszt. Egyrészt a PTH szintézisét csökkenti (Littledike és mtsai., 1983), másrészt csökkenti a szövetek érzékenységét a parathormon iránt (Rude, 1998). Ennek oka, hogy a parathormon receptorok sejtre gyakorolt hatása során mind a a közreműködő adenilát-cikláz mind a foszfolipáz C rendelkezik magnéziumion kötőhellyel. Sikertült igazolni, hogy az ellés ellőti időszakban a vér 0,65 mmol/l alatti magnézium koncentrációja jelentősen fokozza a hipokalcémia és az ellési benulás kialakulásának kockázatát (van de Braak és mtsai., 1987). A magnézium vér koncentrációt teljesen a takarmány tartalma befolyásolja, kezdetben a felszívódási helye a belek, míg az előgyomrok fejlődésével ez áttevődik a recésre és a bendőre (Martens és Rayssiguie, 1980). A bendőből történő magnézium felszívódása a bendőben lévő folyadék magnézium koncentrációjától és a felszívó mechanizmusok integritásától függ (Martens és Gabel, 1986). A bendőben pH 6,5 fölött a romlik a magnézium oldhatósága, ami kedvezőtlenül befolyásolja a felszívódást. Továbbá a takarmányok tartalmazhatnak transz-akonitsavat, amik metabolizmus során átalakulnak tricarballylate-tá, ezek pedig komplexet képeznek a magnéziummal és akadályozzák annak a felszívódását (Cook és mtsai., 1994). Ha alacsony a magnézium koncentrációja a bendőben szükség van aktív tarszport. A jelen lévő magas K szint depolarizálja a bendőhámsejtek membránjának apikális oldalát, ezzel csökkentve az elektromotoros potenciált, ami szükséges lenne, ahhoz, hogy a magnézium átmenjen a bendő hámon (Martens és Schweigel, 2000.). Tehát megfelelő mennyiségű magnézium etetés mellett is lehet hypomagnesaemia túl sok K etetése esetén. A passzív magnézium felszívódást akkor tudjuk kihasználni, ha a bendőben a magnézium koncentrációja négyszerese a vérben lévő koncentrációnak, tehát 4 mmol/l (Care és mtsai., 1984; Ram és mtsai., 1998). Ez alapján előkészítői takarmányban szükséges, hogy a takarmány magnézium tartalma 0,35-0,4% körül legyen, így tudjuk kihasználni a bendőből történő passzív felszívódást. A megfelelő magnézium bevitele rendkívül fontos a hipokalcémia megelőzése

szempontjából, hiszen hypomagnesaemia esetén gátolt a kalcium mobilizáció és így másodlagosan alakulhat ki ellési bénulás. A magnézium kiválasztása a vesén keresztül történik, amit az ellés körüli időszakban a megemelkedett parathormon szint csökkent, így akadályozva meg a hypomagnesaemiát (Goff, 2008).

3.4.1.4 Foszfor

A foszfor szint nagyjából megközelíti az NRC ajánlást, de nem haladhatja azt meg, ez nagyjából a takarmány 0,35 %-a, de sokszor ezt a szintet meghaladják (Peterson és mtsai., 2005). A túletetés fő oka, hogy a foszfát, mint anion savanyító hatással bír. Mikor a foszfát tartalma meghaladja a normális koncentrációt (6 mg/100ml) inhibitoroként gátolja a vesében a 25-hydroxi-cholecalciferol átalakulást 1,25-dihydroxy-cholecalciferollá. Ekkor, még ha van is parathormon termelés, és a szövetek fel is ismerik a parathormont, nem lesz elég D-hormon a transzcelluláris kalcium felszívódáshoz a bél epitheliális sejtjein keresztül és így sérül a kalcium homeostais (Barton és mtsai., 1987; Kichur és mtsai., 1982). Ha a takarmány foszfor tartalma több mint napi 80 gramm, az már jelentősen növeli az ellési bénulás kockázatát. Az a biztonságos, ha a foszfor szintet napi 50 gramm alatt tartjuk, habár a még alacsonyabb dózis (35 gramm/nap) javítja a kalcium homeostaiszt (Peterson és mtsai., 2005).

3.4.1.5 Kén

A takarmány szükséges kén tartalma 0,22% és 0,4% között van, alatta zavart szenved a bendő aminosav szintézise, míg e fölött neurológiai problémákat okozhat a kén toxikózis (Gauld és mtsai.,1991). A kalcium-és magnézium-szulfát az egyik legjobb adható kénforrás, mivel a kalcium és magnézium ellátáshoz is hozzá járulnak. A receptírok általában előnyben részesítik a felső határ közelében lévő kén mennyiségeket a takarmányokban. Akár kis koncentrációban kén-sav is használható, de csak a szükséges óvintézkedések betartása mellett, hiszen a légzőszervrendszerre veszélyes gázok keletkeznek (Goff, 2014).

3.4.1.6 Kálium és Klorid

Mivel a DCAD egyenlet többi eleme nagyjából fix az élettani szükségletek kielégítése miatt, a fő mozgástér ennek a két ionnak a takarmányban történő használata során van a megfelelő acidotikus hatás elérése érdekében. Az egyik kulcsa az ellési bénulás megelőzésének, hogy a kálium szintet az NRC ajánláshoz minél közelebb tartjuk, próbáljuk csökkenteni, ez nagyjából 1%. Ahhoz pedig, hogy a szubklinikai hipokalcémiát és az ellési bénulás kockázatát is tudjuk

csökkenteni, több kloridiont kell adjunk az alkalikus állapot ellensúlyozásához. A takarmányt először úgy kell beállítani, hogy a klorid tartalma 0,5%-kal alacsonyabb legyen, mint a kálium tartalma (Goff, 2014). Goff professzor szerint ez az állományok 20%-ban működik. Sok állományban a hozzáadott klorid mennyiségét 0,25-0,3%-kal kell a kálium szintje alatt tartani a megfelelő enyhe acidotikus állapot elérése érdekében, bár ennek a finomra hangolását csak lassan, folyamatos mérésekkel szabad végezni. A konzervatív megközelítés szerint elléshez közeledve az előkészítőben egy magasabb klorid szinttel etetik az állatokat, ezzel azonban az állatokat túlsavasítják. A túlzottan acidotikus állapot csökkenti az étvágyat valamint egyéb metabolikus problémákhoz fog vezetni. Csak akkor szabad magasabb klorid szintet etetni, ha a vizelet savanyítása (amit monitorozásra használunk) nem érhető el kevesebb klorid etetésével. Van egy bizonyos limitje, hogy mennyi anion etethető az étvágy csökkenése nélkül. Ha az etetett kálium meghaladja az 1,4%-ot nehéz a hagyományos klorid sókkal (kalcium-klorid, ammonium-klorid és magnézium-klorid) a megfelelő aciditást elérni valamint fenntartani az étvágyat. Egy ízletesebb anion kiegészítővel lehet savanyítani a takarmányt, és akkor fenntartható az étvágy, ha a kálium szint eléri az 1,8%-ot. Ha nem tudjuk 2% alá csökkenteni a K szintet a takarmányban, akkor legalább 1,5% kloridot kell etetnünk, ami azonban már jelentős szárazanyag felvétel csökkenést fog eredményezni. Mivel a klorid és szulfát sók ízletessége nagyon eltérő, illetve nehéz az alacsony takarmány kálium szint elérése, ezért a recept összeállításakor fontos oda figyelni ennek a 2 anionnak a megfelelő arányára. Például az ammóniumnak mind a kloriddal, mind a szulfáttal képzett sója rendkívül rossz ízű. Ha a tömegtakarmány magasabb pH-val rendelkezik, mint 5,5, akkor a benne található ammóniumion átalakul illékony ammóniává, aminek a szaga nagyon irritálja és zavarja a teheneket, ez tovább rontja az étvágyat. A klorid és szulfát sók porlasztása a takarmányban képes azok rossz ízét redukálni és ezzel nem fogják csökkenteni a tehenek takarmány felvevő képességét, és javítható az anion pótlás sikeressége. Kísérletesen azt tapasztalták, hogy a legízletesebb és leghatásosabb pH csökkentő a takarmányhoz adott kismennyiségű sósav. Habár a sósav kezelése rendkívül veszélyes, ha azt folyékony koncentrátumként állítják elő. Ma már néhány cég gyárt a részecskébe abszorbeált sósavas takarmányt, mely biztonságosan kezelhető, ízletes és segít a megfelelő pH elérésében (Goff, 2008).

3.4.2 Vizelet pH monitorozása

Ez egyszerű visszajelzés a megfelelő anion felhasználásról. A tehenek vizelet pH mérése olcsó és meglehetősen pontos értéket ad a vér pH-jára való következtetéshez. Jó mérőszám lehet az anionpótlás megfelelő szintjének ellenőrzéséhez (Jardon, 1995). Sok kation etetése esetén a vizelet pH 8,2 felett van, míg a kationok mennyiségének leszorítása esetén csak kis mértékben csökkenti a vizelet pH-t, nagyjából 7,8-ig. A hipokalcémia megelőzése érdekében az anionokkal a vizelet pH-ját 6,2 és 6,8 között kell tartani. Ha a vizelet pH leesik 5,5-5,0 közé

kompenzálatlan metabolikus aciózist fogunk kialakítani és csökkeni fog az állatok szárazanyag bevétele, valamint egyéb metabolikus problémák fognak kialakulni. A vizelet pH-t 48 órával vagy még később kell vizsgálni a takarmányváltáshoz képest. A vizeletnek bélsár szennyezettségtől mentesnek kell lennie, valamint a közép sugarat kell értékelni, hogy a hüvely alkalikus váladéka ne befolyásolja a kapott eredményt. A megnövelt anionos takarmányt 1-3 héttel ellés előtt (tehát az előkészítés időszakában) érdemes használni, mivel a megfelelő acidotikus hatása elérése érdekében legalább 5-6 napig kell az állatokat így etetni, viszont hat hét alatt a csontszövet pufferozza a kialakult acidotikus állapotot, így tovább kellene növelni az anionok mennyiségét a takarmányban (Goff, 2014).

3.5 Alacsony kalciumtartalmú előkészítés a hipokalcémia megelőzésére

Ha a tehenek az ellés előtt, az előkészítés időszakában a szükségesnél kevesebb kalciumot kapnak, míg rögtön az ellés után rögtön váltanak nagy kalcium tartalmú takarmányra a hipokalcémia és az ellési bénulás megelőzhető. Ha az ellés előtti időszakban a tehen szövetei a szükségesnél kevesebb kalciumot kapnak, gyakorlatilag egy negatív kalcium egyensúlyba kerülnek. Ez a negatív kalcium egyensúly stimulálja a parathormon fokozott szekrécióját. Az elnyújtott parathormonnak való kitettség stimulálja az osteoclastokat a fokozottabb kalcium felszabadításra és a vesét a nagyobb 1,25-dihydroxi-cholecalciferol szintézisre még a takarmányváltást követő 1-2 héten belül magas DCAD és enyhe metabolikus alkalózis ellenére is. Ez a stimulus fokozza a csontokból történő kalcium felszabadítást valamint növeli a belekből történő transcellularis kalcium felszívódás hatékonyságát (Kichura és mtsai., 1982; Goings és mtsai., 1974; Green és mtsai., 1981). A tanulmányok szerint ez a stratégia akkor működik, ha a napi kalcium bevitel 20 gramm alatt marad. Ez azt jelenti, hogy például TMR esetén, ahol egy 600 kg környéki szárazonálló tehen napi szárazanyag felvétele 13 kg, akkor szárazanyagra vetítve 1,5 g (0,15%) kalciumot lehet etetni szárazanyag kilogrammonként. Jó néhány farmban az Egyesült Államokban 50 gramm alatti napi kalcium bevitelt alkalmaznak, ami nem elegendően alacsony a parathormon szekréció megfelelő stimulálásához az ellés előtti időszakban. A vemhesség késői időszakában egy holstein-fríz napi szükséglete 22 gramm kalcium lenne (Horn és Zietse, 2013) az a felszívható kalcium mennyiség, ami ténylegesen alkalmas stimulálni a parathormon szekréciót kevesebb, mint ez a mennyiség. Könnyebb ezt az alacsony kalcium szintet elérni levegőre alapozott előkészítéssel. Ebben az esetben a napi szárazanyag felvétel az előkészítés során 6-7 kilogramm, aminek a kalcium tartalma maximálisan 0,4%, vagyis 28 gramm körül van, melyből mindössze 9-10 gramm jelenteti a ténylegesen felszívható mennyiséget (Sanchez, 2003). Fontos megjegyezni, hogy e stratégia alkalmazása mellett nagyon fontos, hogy az ellés utáni időszakban a takarmányban bőségesen legyen kalcium.

Ennek a methodusnak a lényege, hogy a felszívható kalcium mennyiségét jelentősen lereducáljuk. Ennek támogatására etethető zeolit, ami egy szilikátféleség és az emésztő

traktusban megköti a kalciumot, ezzel gátolva annak a felszívódását és a bélsárral együtt ürül a zeolit és a kalcium is. Az eredeti tanulmány azonban leírja, hogy ez egy nehezen kezelhető dolog, mivel hatalmas mennyiségű, közel 1 kilogramm, zeolitot kell minden nap megetetni az állattal, hogy a megfelelő hatást elérjük. Továbbá nem tisztázott, hogy a zeolitnak, milyen kötőhatása van a foszforra és egyéb ásványi anyagokra (Thilsing-Hansen és mtsai., 2002). Napjainkban a zeolitnak egy feljavított változata elérhető Európában. A kémiaiilag módosított zeolitnak megnőtt az affinitása és a specificitása is a kalcium felé ezért sikerült jelentősen csökkenteni a napi szükséges adagot, most már ez 500 gramm körül van egy nap. Ezzel együtt még mindig lényeges, hogy alacsony kalcium tartalmú takarmányt etessünk magnézium kiegészítéssel az ellést megelőző időszakban, majd elléskor gyorsan váltsunk egy nagy kalcium tartalmú receptre. Van egy második lehetőségünk is a kalcium megkötésére, ekkor növényi olajok adagolhatóak a TMR-hez. Ezek az olajok megkötik a kalciumot, és oldhatatlan szappanot alkotnak vele, megakadályozva a takarmányból történő kalcium felszívódás egy jelentős részét (Wilson, 2003). Ezeket a módszereket sikeresen alkalmazták 30-50 g Ca/nap tartalmú takarmányokban. Irreverzibilisen megkötik a kalciumot a béltraktusban ahhoz, hogy elérjék azt a hatást, mintha a takarmányban kevesebb, mint 15 g absorbeálható kalcium lenne (Goff, 2014).

3.5.1 D-hormon kiegészítés

A gyakorlat szerint egy szárazon álló tehénnek napi 20.000-35.000 nemzetközi egység D-vitamin kiegészítésre van szüksége. Ez a mennyiség a szérumban 25-hydroxi-cholecalciferol koncentrációját 30 ng/ml-ről megemeli 50 ng/ml-re, ami már megfelelő substrat mennyiséget fog jelenteni a folyamatos D-hormon szintézishez. Korábbi irodalmakban szerepel, hogy az ellés előtti 10-14 napban, takarmányban vagy injekció formájában adott masszív D-vitamin dózissal (több mint 10 millió nemzetközi egység) próbálták megelőzni az ellési bénulást (Hibbs és Conrad, 1976; Littledike és Horst, 1979). Sajnos azonban az a mennyiség, ami hatékonyan képes megelőzni a hipokalcémiát nagyon közel van ahhoz a D-vitamin adaghoz, ami már a lágyszövetek elmeszesedését okozza. Sőt az alacsonyabb szinten adott D-vitamin (500.000-1.000.000 nemzetközi egység) még indukálta is a hipokalcémiát, mivel olyan magas lett a 25-hydroxi-cholecalciferol, és 1,25-dihydroxi-cholecalciferol szint, ami elnyomta a PTH szekréciót és az endogén 1,25-dihydroxi-cholecalciferol szintézist. Ezek az állatok hipokalcémiássá válnak, amint a D-vitamin exogén forrása, amely fenntartotta a bél magas kalcium felszívási képességét, kiürült a szervezetből. Néhány esetben az ellés után egy hétig elnyomott az 1,25-dihydroxi-cholecalciferol endogén szintézise, ami az ellés után 1-2 héttel hipokalcémiát majd ellési bénulást eredményezett (Littledike és Horst, 1980). Az 1,25-dihydroxi-cholecalciferollal és analógaival végzett kezelés hatékonyabb és sokkal biztonságosabb lehet, mint a D-vitamin használata, de a beadás időzítésével kapcsolatos problémák továbbra is fennállnak. A vese 1,25-dihydroxi-cholecalciferol szintézis

elnyomásának problémája minimalizálható az exogén hormon lassú, fokozatos megvonásával az ellés utáni néhány napban (Goff és Horst, 1990).

3.6 A hipokalcémia kezelése

3.6.1 Parenterális kezelés

A hipokalcémia kezelését a lehető leghamarabb el kell végezni, különösen, ha az állat elfekszik. A tehén hatalmas súlya, úgy nevezett „crush syndrome”-ot idéz elő, és teljesen összenyomja a tehén függőrészeit, akár 4 óra alatt is. Ekkor az elnyomott izmokban és idegekben ischemia alakul ki, ami akár necrosisban is folytatódhat az érintett szövetekben a fekvő tehén szindrómában. A vér normál kalcium koncentráció helyreállításának leggyorsabb útja az intravénás, infúziós kalcium só (általában kalcium-boroglukonát) adása. A kereskedelmi forgalomban kapható készítmények általában 8,5-11,5 gramm kalciumot tartalmaznak 500 ml oldatban. Ezekben az infúziós készítményekben gyakran található magnézium és foszfát származék is, továbbá glükóz vagy dextróz is. A leghatékonyabb intravénás kalcium dózis, ha 100 testtömeg kilogrammonként 2 gramm kalciumot adunk az állatnak, fontos hogy ezt a mennyiséget 1 gramm kalcium/ perces sebességgel adjuk be. Ha túl gyors a beadás fatális arrhythmia okozhatunk, és systoleban leáll az állat szíve. Az intravénásan adott kalcium nagyjából 4 órára a normális szintre emeli a vér kalcium koncentrációját (Goff, 2008).

A kalcium sókat esetleg subcutan is beadhatjuk, de ennek hatékonysága kérdéses, mivel a csökkent vérkeringés miatt ezek nehezebben szívódnak fel a véráramba. Subcutan alkalmazott kalcium adása esetén egy helyre maximum 1-1,5 gramm kalciumot injektálhatunk. Esetlegesen rendelkezésre állnak izomban is alkalmazható kalcium tartalmú készítmények, ezek főleg kalcium-laktátot vagy kalcium-levulinátot tartalmaznak. A szöveti nekrosis elkerülése végett ekkor az egy helyre adott kalcium mennyiséget 0,5-1,0 grammban kell maximalizálni. Ezeknél a megoldásoknál a hatékony hipokalcémia kezeléshez 6-10 oltásra van szükség, egymástól jól elkülönülő területekre. Ez nagyban rontja az esetlegesen eladni kívánt hús minőségét ezért nem szokták előnyben részesíteni (Goof, 2008).

3.6.2 Ellés utáni orális kalcium kezelés

A frissen ellett tehénnek orálisan adott kalcium tartalmú készítményt tekinthetjük mind a hipokalcémia megelőzősnek (legalábbis mint ellési bénulás, klinikai kép megelőzése), mind a már kialakult szubklinikai hipokalcémia kezelésének. Az orális kezelés hátterében csupán annyi áll, hogy kihasználjuk a kalcium passzív transzportját a bél epithel sejtek között, ehhez

hatalmas mennyiségű könnyen oldható kalciumot kell az emésztőtraktusba juttatni. Ideálisan egy orális kezelés dózisa 50-90 gramm között van. Erre a célra használható például a kalcium-klorid azonban ez maró hatású. Továbbá a túl sok kalcium-klorid kompenzálatlan metabolikus acidózis irányába is eltolhatja az állatot, különösen ha korábban alacsony DCAD-es előkészítést használtak (Goff és Horst, 1993). Alkalmazható kalcium-propionát is, ami kevésbé szövetkárosító, nem savasít, valamint a felszabaduló propionát mint glükoneogenetikus prekursor is jelen van (Pehrson és mtsai., 1998). A kalcium-karbonát nem elég oldékony, hogy jelentősen befolyásolja a vér kalcium koncentrációját. Az orális kalcium kezelés megfelelő adagolása, ha ellést követően illetve 24 órával később is adunk az állatnak egy nagyobb adag kalciumot. Azonban vigyázni kell, hiszen orális kezeléssel akár könnyedén el is pusztítható az állat, kísérlet során adott 250 gramm könnyen oldható kalciummal néhány tehenet sikerült megöli (Goff és mtsai., 2002). Az alacsony DCAD-es előkészítés mellett végzett orális kalcium kezelésnek egyre nagyobb a jelentősége, hiszen számos tanulmány összekapcsolja már a kismértékű hipokalcémiát is különböző betegségekkel illetve az állatok csökkent termelékenységével (Martinez és mtsai., 2012; Chamberlin és mtsai., 2013; Melendez és mtsai., 2002). A beadást követő 2-3 órában a bendőben és a vékonybelekben mérhető kalcium koncentráció elég magas volt már, hogy a kalcium passzívan átjusson a hámsejtek között, bejusson a véráramba és emelje a vér kalcium koncentrációját (Goff, 2014).

4 Saját vizsgálatok

4.1 Célkitűzés

Saját vizsgálatainkkal a magyar holstein-fríz állomány kalcium-háztartással kapcsolatos problémáinak gyakoriságát próbáltuk felmérni. Próbáltuk összehasonlítani, hogy az eddig használt laboratóriumi totál kalcium szintek mennyire pontosak az ionizált kalciummérésekhez képest. A vizsgálatok és az adatgyűjtés hossza miatt volt szerencsénk több állatnál egészségügyi nyomon követést végezni, hogy az ellés környéki alacsony kalcium szint mennyiben befolyásolta bizonyos betegségek későbbi előfordulását. Továbbá kíváncsiak voltunk, hogy különböző kalcium-tartalmú bolusok hatása között van-e különbség viszonylagosan hosszabb távon.

Feltételeztük, hogy az eddig használt totál kalciummérésekkel ellentétben az újonnan használt ionizált kalciummérésekkel egy szélesebb körű hipokalcémiás státuszt fogunk felderíteni a hazai tejelő szarvasmarha állományokban. Ezen túl feltételeztük, hogy az elléskörüli subklinikai hipokalcémiával rendelkező állatok körében az általunk vizsgált 4 betegség gyakoribb lesz, mint a subklinikai hipokalcémiával nem rendelkező társaik esetében. A kalcium bolusokkal végzett kísérlet során egy, a gyártó által, long acting hatásúnak tekintett készítményt hasonlítottunk össze egy hagyományos kalcium bolussal. Feltételeztük, hogy a long acting hatású készítménnyel hosszabb távon, kedvezőbben befolyásolható az állatok kalcium háztartása.

4.2 Anyag és módszer

4.2.1 Eszköz bemutatás

Vizsgálatainkhoz az i-STAT 1 (Abbott Laboratories, USA) nevű vér analizátorát használtuk. A gép előnye, hogy nagyon sokféle cartridge használható hozzá, így egy géppel rengeteg hasznos információhoz juthatunk. Továbbá más laboratóriumi módszerekhez képest rendkívül gyorsan ad eredményt, hiszen 2 perc alatt elvégezhető vele egy vizsgálat. Valamint nem kell a mintákat laboratóriumba szállítani, a helyszínen, állatmellet is eredményt kapunk az állomány kalcium státuszának felméréshez, diagnózisához. Ezt mutatja be az 1. kép. Hátrányt jelent magának a gépnek a drága beszerzési költsége, továbbá egy-egy cartridge és ezáltal egy-egy mérés magas ára.

Vizsgálataink során mi a Chem8+ nevezetű cartridge-ot használtuk, mely alkalmas a vérből nátrium, klór, kálium, ionizált kalcium, karbamid, TCO₂, glükóz, kreatinin, hematokrit

valamint képes kiszámolni a haemoglobin és anion gap értékeket. Mivel maga a gép és a cartridge is humán gyógyászatban használt eszköz, ezért a haemoglobin értékek nem felelnek meg a tehén valós értékeinek viszont minden más laboratóriumi pontosságú.

4.2.2 Mintavételek bemutatása



1. kép Állat mellett, gyorsan is diagnózist kaphatunk

Felmérő vizsgálatainkat Magyarország 14 különböző telepén végeztük 181 állaton. Ezen állatok mindegyike a holstein-fríz fajtába tartozott. Található volt közöttük elsőborjas és többet ellett állat is. Mintavételeinket az ellés körüli időszakban végeztük, az ellés előtti vagy azt követő 10 napban. Az adott telepeken vegyesen alkalmaztak mind DCAD-es mind hagyományos, alacsony kalciumos előkészítést is. Az állatok egészségügyi nyomon követését 3 gazdaságban tudtuk végezni és összesen 79 állatot tudtuk bevonni. A nyomon követés során a Riska telepírányítási rendszer adatait használtuk fel. Ennek során kíváncsiak voltunk, hogy volt-e az állatnak az adott laktációban magzatburok visszamaradása, klinikai mastitis-e, klinikai anyagforgalmi betegsége, oltógyomor helyzetváltozása illetve az adott laktációban újra vemhesült-e vagy kikerült a termelésből. Végül a kalcium bolusok összehasonlítását egy olyan telepen végeztük, ahol alacsony kalciumos előkészítést alkalmaznak, és protokollszerűen adnak minden egy napos tehénnek kalcium bolust. Ebben a vizsgálatban csak többet ellett tehének vettek részt. Itt összehasonlítottuk 10-10 állat esetében a beadás előtti, majd a két nappal később vett vér ionizált kalcium koncentrációit.

4.2.3 Mintavétel

Mintavételeink első és talán legfontosabb része az állatok helyes és megfelelő rögzítése, fékezése volt a későbbi balesetek megelőzése érdekében. Mintavételre a tőgyvénát, a vena epigastrica cranialis superficialis-t használtuk, hiszen a legtöbb nemzetközi szakirodalom, publikáció és laborparaméter az ebből történő mintavételre van validálva. Mintavétel során lítium-heparinátos csövet használtunk, mivel az egyéb véralvadás gátló szerek torzítják a vér ásványi anyag összetételét, méréseink nem lettek volna pontosak. Mint említettem a tőgyvénát használtuk vérvételre, melyet cranio-caudalis irányból szúrtunk meg. A vénás vért a mintavételi cső falán kelettl végig folytatni, hogy a haemolizist elkerüljük. Az elegendő minta mennyiség levétele után, a kupakot felhelyezve a csőre, a vért többször át kellett forgatni az alvadás gátló megfelelő eloszlása érdekében. A levett vérmintákat maximum 48 órán át lehetett hűtve tárolni. Mi a méréseket jellemzően még a mintavétel napján, sokszor kint a telepen elvégeztük, hogy azonnal tájékoztatni tudjuk a gazdákat, telepi állatorvosokat az esetleges problémáról.

4.2.4 A mérés folyamata

Mérés során az eszköz bekapcsolása után először a vizsgálatot végző személy azonosítóját kellett megadni, majd ezt követően a páciens azonosítóját kellett beírni. Ezt követte a cartridge egyedi csomagolásán található vonalkód beolavastatása az eszközzel. Miután végeztünk az azonosítással kibontható volt a cartridge. A cartridgeba pipetta segítségével betöltöttünk 0,95 ml heparinos vért, majd lezártuk és behelyeztük az eszköz befogadó nyílásába. A mérés ezután automatikusan végigfutott és 2 perccel később eredményt is kaptunk az adott állatról. Az eredmények tudatában már a haszonállat-tartó telepen javaslatokat tehattünk a takarmány esetleges módosítására.

4.2.5 Kalcium bólusokkal végzett kísérlet

A vizsgálatot egy olyan holstein-fríz tartó telepen végeztük, ahol az előkészítés során klasszikus, alacsony kalcium tartalmú recepttel próbálják a hypocalcaemiát kivédeni, ennek ellenére rendszeresen fordul elő ellési bénulás. A betegség megelőzése, és a kalcium homeostatis helyreállítására eddig is protokoll-szerűen alkalmaztak a telepen, az ellést követő 24 órán belül, valamilyen kalcium-pótlást a teheneknél. A vizsgálatban kizárólag többet ellett teheneket vettek részt, változó egészségügyi és kondicionális állapotban. Az „A bolus” a telepen eddig is használt kalcium bolus, mely kalcium-foszfátot és kalcium-formiátot is tartalmaz. Az „A bolus”-ban továbbá található még magnézium és D3 vitamin is, az

összkalcium tartalma pedig 42 gramm. A „B bolus”, ami egy újabb típusú bolus és a forgalmazó szerint tartalmaz gyorsan és kifejezetten lassan, elnyújtottan felszívódó kalcium frakciót is. A „B bolus” kalcium-kloridot és calmint (speciális, algákból nyert kalcium és magnézium tartalmú kivonat) tartalmazott, összkalcium tartalma pedig 100 gramm volt, és szintén tartalmazott D3 vitamint valamint magnéziumot. Mind a két bolust 10-10 állaton vizsgáltuk. A tehenek szárazon álló és előkészítői takarmánya teljesen azonos volt. Azért hogy a vizsgálatot kevésbé befolyásolják a külső tényezők a két féle bolust felváltva adtuk be a teheneknek és nem pedig egymás után alakítottunk ki két csoportot. A telep méretei lehetővé tették, hogy a vizsgálathoz szükséges 20 állat 1 héten belül elljen. A vizsgálat során a beadást megelőzően, tőgyvénából vettünk litium-heparináttal alvadásban gátolt vért, melyet maximum 2 órán belül mértünk ionizált kalciumra. A vérvételt követően, mind a két fajta bolusból, a forgalmazók ajánlásai szerint, 2-2 darabot kaptak az állatok szájon át. A telepi protokoll szerint ezek az állatok ezt követően át is kerültek a fogadó csoportba. A vérvételt 48 órával később megismételtük. A vérvételek mind a 2 esetben a fejés után 2 órával történtek. Az állatok a fogadó istállóban, csak úgy mint az előkészítés során, azonos körülmények között voltak tartva és azonos takarmányt kaptak.

4.3 Eredmények és megbeszélésük

4.3.1 Felmérés

A vizsgált 181 állatból 156-nál végeztünk az ionizált kalciummérésen kívül total kalcium mérést is, ezen mérések során 50 esetben találtunk valamilyen mértékű hipokalcémiát. Az 50 hipokalcémiás esetből 3 volt klinikai és 47 volt szubklinikai. Hipokalcémiának tekintettük, ha a vér total kalcium koncentrációja 2,10 mmol/l alatt volt (mivel különböző publikációk más-más értéket határoznak meg, jelenleg a tanszéki anyagforgalmi vizsgálatoknál a mindennapi gyakorlatban ezt tekintjük alapnak), valamint 1,38 mmol/l koncentrációnál határozhatjuk el a szubklinikai és klinikai hipokalcémiát. Ez alapján a vizsgált állományok mint egy 32%-a szenvedett valamilyen mértékű hipokalcémiában az ellés környéki időszakban. Továbbá a hipokalcémiás egyedek 94%-a szubklinikai volt. Ha az ionizált kalcium szinteket tekintjük, amik pontosabb képet adnak a tényleges kalcium ellátottságról, akkor azt kapjuk, hogy a vizsgált 181 állatból 51 szenvedett valamilyen szintű hipokalcémiában. Ez azt jelenti, hogy a vizsgált állatok 28,18%-ának volt legalább szubklinikai hipokalcémiája az ellés környéki időszakban. Ionizált kalcium esetében azt tekintettük hipokalcémiának, ha a vér ionizált kalcium koncentrációja kevesebb volt, mint 1,05 mmol/l.

Ha tovább bontjuk ezeket az eredményeket, és megnézzük, hogy a total kalcium szint alapján hipokalcémiás állatból, hány volt ionizált kalcium alapján is hipokalcémiás azt kapjuk, hogy az 50 állatból 38 ténylegesen, ionizált kalcium alapján is hipokalcémiában szenvedett. Ezek

szerint ezeknek az állatoknak 78%-áka volt ténylegesen hipokalcémiás, míg 22%-ának valamilyen egyéb okból volt csökkent a total kalcium koncentrációja. Ezzel szemben a total kalcium alapján 106 állatnál mondhatnánk, azt hogy rendben volt a kalcium ellátottság, de ezek között található volt 9 egyed, akiknek a vér ionizált kalcium koncentrációja alapján kijelenthető, hogy hipokalcémiája volt. Így a hagyományos anyagcsere vizsgálatok alapján, ahol is a vér teljes kalcium koncentrációját vesszük alapul, az egészségesnek gondolt állatok 8,5%-ka bírt hipokalcémiával.

Ezen adatok ismeretében a következőket tudjuk megállapítani:

- total kalcium alapján végzett mérések alapján 50 állatból 12 hibásan lett hipokalcémiásnak megállapítva, ez 24%;
- total kalcium alapján végzett mérések alapján 106 állatból 9 hibásan lett normokalcémiásnak megállapítva, ez 8,5%;
- total kalcium alapján végzett mérések alapján 156 állatból 21 állat diagnózisa nem volt megfelelő az ionizált kalcium alapú vizsgálatok ismeretében, ez 13,46%-os pontatlanságot jelent.

A továbbiakban a totál kalcium ionizált kalciumhossz való viszonyában ismertetjük a mérés specificitását és sensitivitását, továbbá a pozitív és negatív prediktív értékeket. Ezt az 1. táblázat mutatja be.

	Hipokalcémiás állatok	Normokalcémiás állatok	
Pozitívok	Igaz (+) = 51 db	Hamis (+) = 12 db	PPV a) 75.86%; b) 90.41%
Negatívok	Hamis (-) = 13 db	Igaz (-) = 130 db	NPV= a) 81.84%; b) 93.11%
	Szenzitivitás = 79,69%	Specificitás = 91,55%	

1. táblázat Az ionizált kalcium szenzitivitása és specificitása a totál kalciumhoz képest

Magyarázat:

Igaz (+) jelentés: amit iCa-val pozitívnak találtunk. Igaz (-) jelentés: amit iCa-val negatívnak találtunk. Hamis (+) jelentése: ami TCa-val pozitív, de iCa-val negatív. Hamis (-) jelentése: ami TCa-val negatív, de iCa-val pozitív

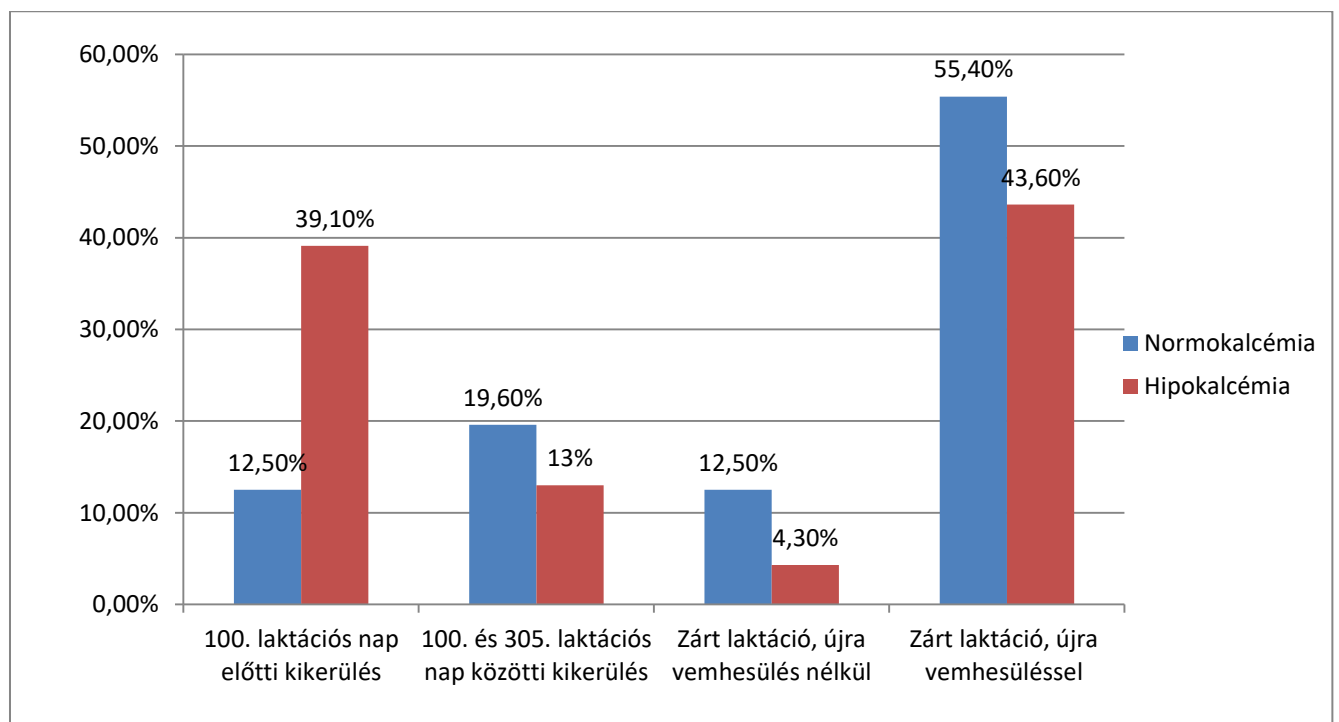
A PPV és NPV esetében az a) értéknél 25%-os prevalenciát feltételeztünk, míg a b) értéknél 50%-os prevalenciával számoltunk.

Ezen értékek alapján kijelenthető, hogy a totál kalciummal végzett vizsgálatok specificitása ugyan elégséges a ténylegesen hipokalcémiás állatok megtalálásához, de a sensitivitása nem megfelelő, hogy minden hipokalcémiás állatot azonosítani tudjunk.

4.3.2 Egészségügyi nyomon követés

Vizsgálataink során 79 állat egészségügyi nyomon követését végeztük el. Ennek során arra voltunk kíváncsiak, hogy a hipokalcémia kimutathatóan predisponálja-e az állatokat bizonyos egyéb betegségekre illetve mennyiben befolyásolja az adott laktáció befejezését.

A vizsgált 79 állatból 23 volt a laktáció elején hipokalcémiás. Az állatokat 4 csoportba osztottuk, az első csoportot képezik a laktáció századik napja előtt kikerültek, egy másik csoportban a 100. laktációs nap után, de zárt laktáció előtt kikerültek tartoznak, a harmadik csoportban a zárt laktációval rendelkezők tartoznak, de újra vemhesülés nélkül, míg a negyedik csoportban a laktációt lezárók és újra is vemhesült állatokat sorolhatjuk. Ennek során azt kaptuk, hogy a vizsgálat során 56 normokalcémiás állatból 7 egyed került ki az első 100 napban, ez az állatok 12,5%-át jelenti. 11 állat került ki a 100-ik laktációs nap után, de még zárt laktáció előtt, ez a vizsgált egyedek 19,6%-át jelentette. Az 56 egyedből 7 állat ugyan befejezte a laktációt, de nem vemhesült újra ezért selejtezték, ez 12,5%-ot jelent. Az 56 állatból 31 sikeresen befejezte a laktációt és sikeresen újra is vemhesült. A bizonyítottan hipokalcémiás 23 állatból 9 még a laktáció első 100 napja során kikerül, ami az állatok 39,1%-át jelenti. 3 egyed a laktáció 100-ik napja után, de még a laktáció vége előtt kikerült a termelésből, ez 13%-ot jelent. 1 állat befejezett laktációval, de újra vemhesülés nélkül került selejtezésre, ez 4,3%. A diagnosztizált hipokalcémiás 23 állat közül 10 fejezte be a laktációt és lett sikeresen újra vemhesítve, ez az állatok 43,6%-a. Mindezen adatok egymáshoz való viszonyulását az 1. ábra szemlélteti.



1. ábra Adott laktáció elején fenn álló hipokalcémiás állapot hatása a kikerülés idejére illetve az újravemhesítésre

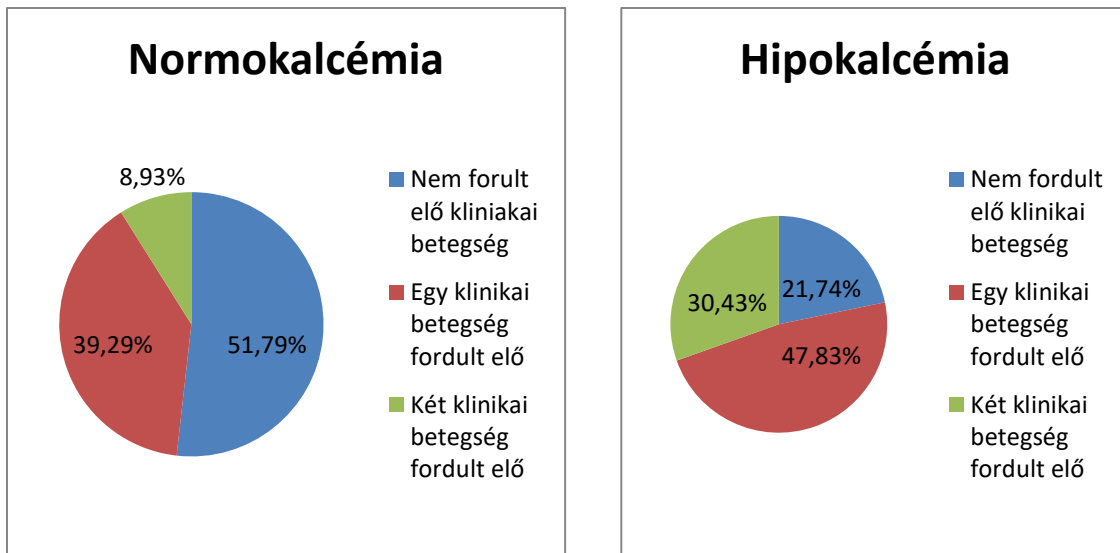
Mint az adatokból és a diagramból is jól látszódik, a nagy különbség a 100. laktációs nap előtti kikerülésnél illetve a zárt laktációval bíró és újra is vemhesült állatoknál van. Továbbá megjegyzendő, hogy a hipokalcémiában szenvedő állatok 52,1%-a zárt laktáció nélkül kikerült, míg a hipokalcémiában nem szenvedő társaiknál ez mindössze 32,1% volt.

A továbbiakban a hipokalcémiával kapcsolatban leggyakrabban emlegetett 4 összetett oktanú betegség állatalunk rögzített gyakoriságát tárgyaljuk. Fontos megjegyezni, hogy mint említettem is összetettoktanú betegségekről beszélünk, ezért a hipokalcémiát mint hajlamosító tényező és nem, mint kiváltó ok kezeljük. Ez a 4 betegség a magzatburok visszamaradás, az oltógyomor helyzetváltozás, a mastitis illetve a klinikai anyagforgalmi betegségek gyűjtőköre (ketózis, acidózis, zsírmáj szindróma, ellési bénulás). Továbbá fontos megjegyezni, hogy ha egy állatnál több betegség is előfordult, akkor minden betegséget külön esetnek számoltunk, így volt olyan egyed, amelyiknél egy sem fordult elő illetve olyan, ahol a betegségek halmozottan jelentkeztek.

Az 56 ionizált kalcium alapján normokalcémiás állatból adott laktáción belül 7-nél találtak valamilyen anyagforgalmi betegséget, mely az állatok 12,5%-át jelenti. Ezen állatoknál 7 esetben diagnosztizáltak magzatburok visszamaradást, ami szintén az egyedek 12,5%-át jelenti. Mastitis 18 esetben fordult elő, ami 32,14%-os előfordulást jelent. Oltógyomor helyzetváltozást nem diagnosztizáltak ezeknél az állatoknál. 29 állatnál a négy problémából egyet sem diagnosztizáltak, ami az állatok 51,79%-át jelenti. 22 állatnál legalább 1 betegség előfordult, ami 39,29%, továbbá 5 állatnál fordult elő az adott laktációban 2 betegség is, ami a tehének 8,92%-át jelenti. 3 vagy annál több betegség egyetlen állatnál sem fordult elő.

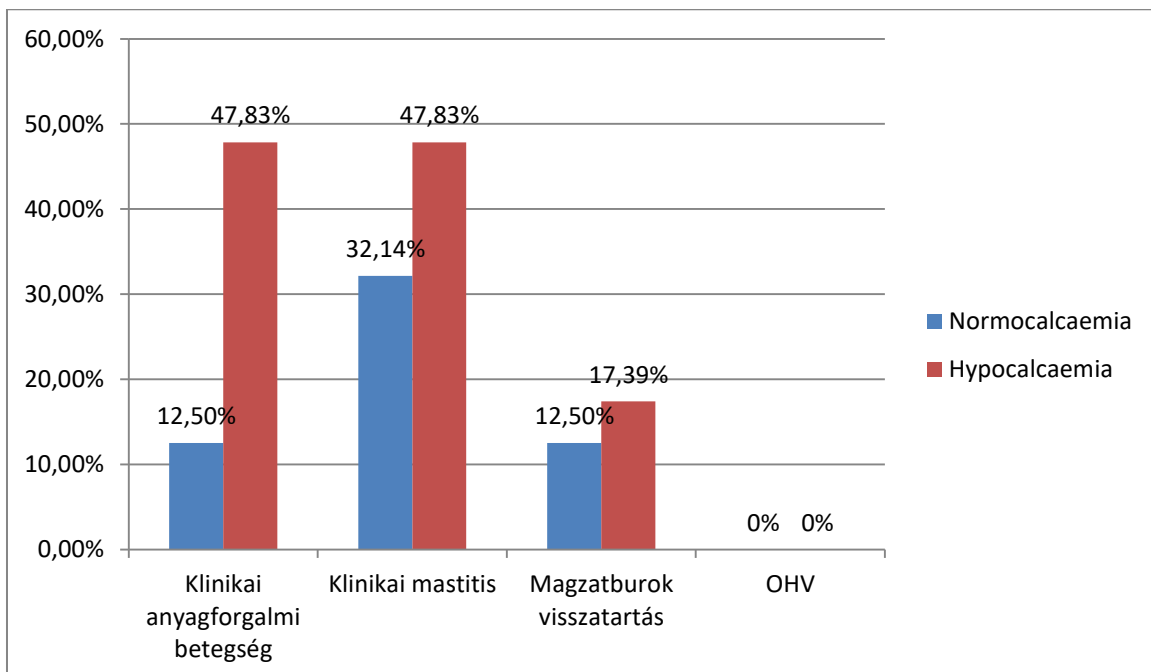
A 23 ionizált kalcium alapján hipokalcémiás állatból 11-nél fordult elő az adott laktációban valamilyen klinikai anyagforgalmi betegség, ami az állatok 47,83%-át jelenti. 11 esetben állapítottak meg klinikai mastitist ezeknél az állatoknál, ami szintén 47,83%-át jelenti ezeknek az egyedeknek. 4 esetben fordult elő magzatburok visszamaradás, ami 17,39%-os gyakoriságot jelent a hipokalcémiás állatok között. Oltógyomor helyzetváltozós állatot ezek közül sem diagnosztizáltak. A bizonyítottan hipokalcémiás állatok közül 5-nél nem találtak a 4 betegségből egyet sem, ami az állatok 21,74%-át jelenti. 11 hipokalcémiás állat a felsorolt négy betegségből legalább egyben szenvedett az adott laktációban, ami az állatok 47,83%-át jelenti, továbbá 7 állat ezek közül kettőben is szenvedett, ami 30,43%-ot jelent.

A normokalcémiás és hipokalcémiás állatok adatait összehasonlítását két ábrán mutatom be. A 2. ábrán a betegségek halmozódást mutatom be, míg a 3. ábrán a különböző betegségek egymáshoz viszonyított arányát normokalcémia illetve hipokalcémia esetében.



2. ábra Összetett oktanú betegségek halmozódásának előfordulása normokalcémia és hipokalcémia esetén az adott laktációban

A két kördiagram jól szemlélteti a 2. ábrán, hogy mekkora különbség van mind a 3 terület között. Kiemelendő, hogy azoknak az állatoknak az aránya, akik nem szenvedtek klinikai betegségben több mint kétszerese a normokalcémiás csoportban, mint a hipokalcémiás csoportban. Továbbá szintén lényeges különbség van, azoknál az állatoknál, akik két klinikai betegségben is szenvedtek, hiszen az ő arányuk több mint háromszor magasabb a hipokalcémiás állatoknál, mint a normokalcémiás állatoknál.



3. ábra Összetett oktanú betegségek előfordulási gyakorisága normokalcémia és hipokalcémia esetében az adott laktációban

A 3. ábra jól szemlélteti, hogy a hipokalcémiás állatoknál mind a klinikai anyagforgalmi betegségek, mind a klinikai tőgygyulladások mind a magzatburok visszamaradások aránya jóval magasabb, mint normokalcémiás állatok esetében.

A kapott eredményeket statisztikai vizsgálatnak is alávetettük, melynek során a betegségek esélyhányadosát (odds ratiót) vizsgáltuk Fischer-egzakt teszttel. Ezen eredményeket a 2. táblázatban ismertetem. Mivel OHV pozitív egyed egyik csoportban sem szerepel, így ezt nem tudtuk vizsgálni.

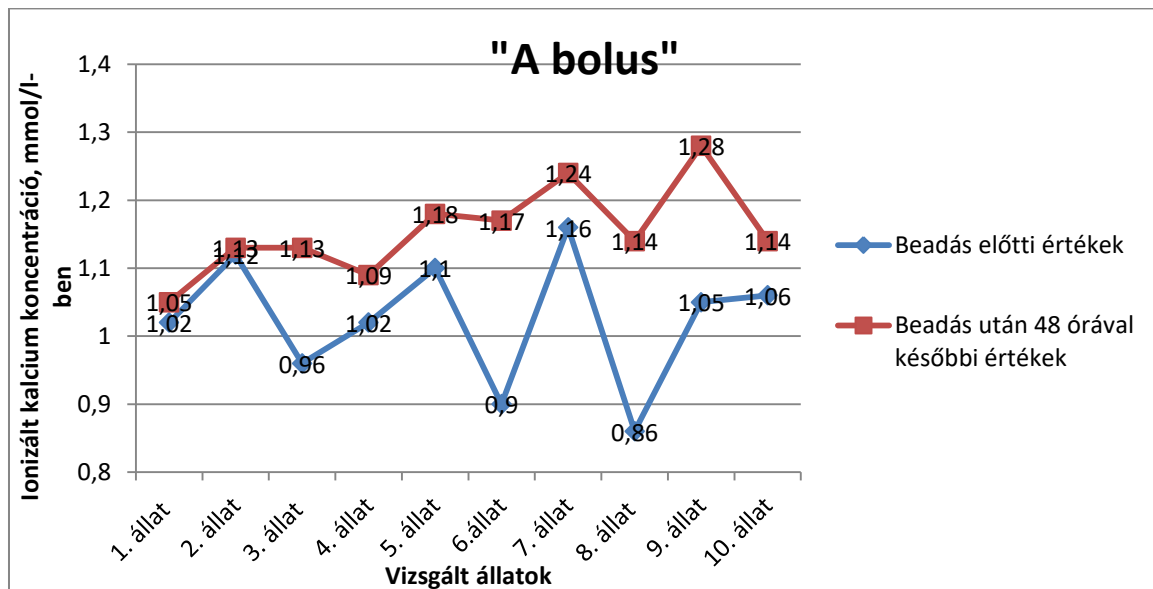
Betegség	Odds ratio	95%-os konfidencia intervallum	P-érték
Anyagforgalmi zavar	5.645	1.633-21.076	0.00268
Mastitis	1.727	0.577-5.16	0.3174
MBV	1.366	0.263-6.11	0.7273

2. táblázat A hipokalcémia kockázat növelő hatása az összetett oktanú betegségekre

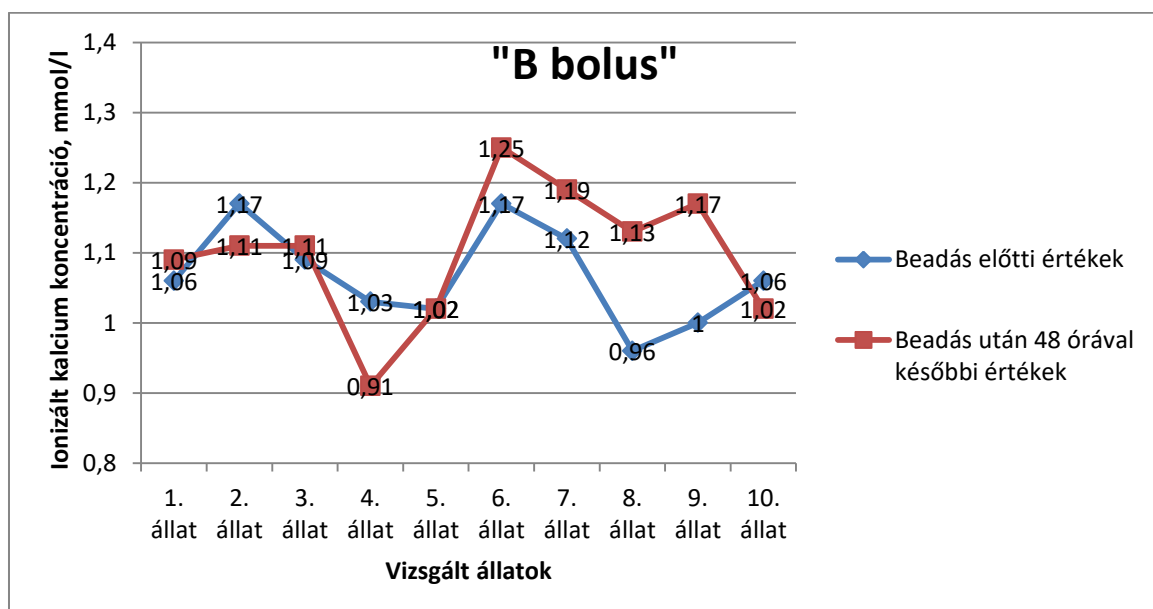
Mint azaz esélyhányadosokból is látszódik, a hipokalcémia jelentősen emelte a különböző összetettoktanú betegségek kockázatát, bár a mintaelem szám miatt nem volt statisztikailag szignifikáns az összefüggés.

4.3.3 Kalcium bolusok összehasonlítása

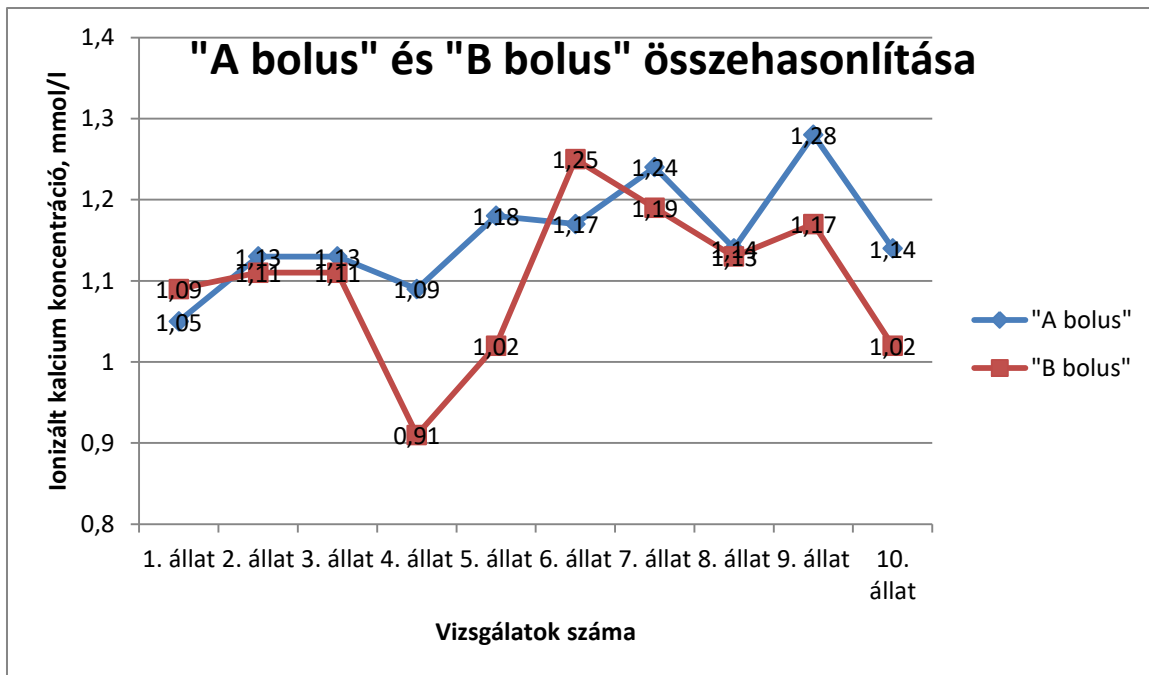
Vizsgálatunk során kíváncsiak voltunk, hogy néhány különböző kalciumot tartalmazó bolust összehasonlítva van-e különbség ezek viszonylagos hosszabb távú hatásában (az egyik bolust úgy is reklámozza a forgalmazó, hogy kifejezetten long akting hatású). Valamint ezek a termékek mennyire alkalmasak a kalcium hoemostasis helyreállítására. A különböző mérési eredmények összehasonlítását a 4. ábra, az 5. ábra és a 6. ábra mutatja be.



4. ábra A vér ionizált kalcium koncentrációja a beadás előtti időpillanatban és a beadást követő második napon az „A bolus” esetében



5. ábra A vér ionizált kalcium koncentrációja a beadás előtti időpillanatban és a beadást követő második napon az „A bolus” esetében



6. ábra Vér iCa koncentrációk összehasonlítása a bolusok beadását követő második napon

A 4. ábra bemutatja az „A bolus” esetében a beadás előtt és a beadás után 48 órával mért ionizált kalcium koncentrációkat. A diagramon jól látszódik, hogy beadás után mind a 10 állat esetében magasabb kalcium szinteket mértünk, mint beadás előtt. Vizsgálataink alapján a bolus használata után az állatok kalcium homeostasisa rendeződött, és nem alakult ki hipokalcémia (1 állat kalcium koncentrációja volt az alsó határértéken).

Az 5. ábrán a „B bolus” beadás előtt és beadás után mért ionizált kalcium koncentrációkat tüntettük fel. A diagram, jól szemlélteti, hogy méréseink során 3 esetben is a 48 órával későbbi koncentráció érték kisebb volt, mint a beadás előtti érték, továbbá 1 esetben nem változott az ionizált kalcium koncentrációja a vérben a beadáshoz képest. Az is érdekes tapasztalat volt, hogy 3 állat a beadást követően is hipokalcémiás értéket produkált.

A 6. ábrán a két bolus esetében a beadást követő 48 órával későbbi ionizált kalcium értékeket hasonlítottuk össze. Fontos kiemelni, hogy az x tengelyen szereplő állatok nem azonosak, nem ugyanannak az állatnak adtuk a 2 különböző bolust, csupán az összehasonlíthatóságért tüntettük fel így. Méréseink alapján az „A bolus” hatékonyabbnak bizonyult és kiegyensúlyozottabb értékeket produkált a visszaellenőrzések során. Továbbá fontos kiemelni, hogy az „A bolus” esetében nem fordult elő 48 órával később hipokalcémia, míg a „B bolus” esetében igen.

4.3.4 Megbeszélés

Vizsgálatainkat a magyarországi holstein-fríz állomány hipokalcémia felméréseivel kezdtük. Ennek során a totál kalcium koncentrációk alapján azt kaptuk, hogy a vizsgált állományok 32%-a szenved hipokalcémiában, míg az ionizált kalcium mérések során ez az érték 28,18%. Bármelyik értéket is nézzük, ezek jóval alacsonyabb értéket jelentenek, mint az amerikai felmérések során kapott 50%-os gyakoriság (Horst és mtsai., 2007), illetve egy spanyol tanulmányban megjelent 78%-os gyakoriság (Rodríguez és mtsai., 2017). Azonban meg kell jegyezni, hogy viszonylag kis mintaszámmal dolgoztunk, mindenféleképpen érdemes lenne a vizsgálatot kiszélesíteni és több tehenet valamint gazdaságot bevonni, hogy átfogóbb képet kapjunk.

Az egészségügyi nyomonkövetés során vizsgálatainkkal sikerült alátámasztani Curtis professzor állítását, miszerint hipokalcémia növeli az anyagforgalmi betegségek és a magzatburok visszamaradások esélyét tehenekben (Curtis és mtsai., 1983). Illetve sikerült igazolni, hogy a hipokalcémiás állatok esetében romlik az újra vemhesülés esélye, hiszen a vizsgált, hipokalcémiás állatok mindössze 43,6%-a vemhesült újra, míg normokalcémiában ez a szám 55,4%, tehát van hatása a hipokalcémiának aszaporodásbiológiai mutatókra, mint azt már számos cikk bizonyította (Curtis és mtsai., 1983; Roche, 2006; Maizon és mtsai., 2004). Ugyanakkor az OHV-val kapcsolatos összefüggéseket sem igazolni (Massey és mtsai., 1993) sem cáfolni (LeBlanc és mtsai., 2005; Chamberlin és mtsai., 2013) nem tudtuk, mivel a nyomonkövetés során nem sikerült OHV-s állatot azonosítani.

A kalcium bolusokkal végzett kísérletből ki kell emelni, hogy az eddigi irodalmak szerint az 50 gramm feletti kalcium tartalom szükséges a hipokalcémia kezeléséhez (Goff, 2008), ezzel szemben a mi kísérletünk során 42 gramm kalciummal is sikeresen kezeltük a hipokalcémiás állapotot. Méréseink alapján a kalcium homeostasis helyre billentése szempontjából előnyösebbnek tűnik az egyszeri, nagyobb adagú és gyorsabb felszívódású kalcium használata, mint egy lassabban felszívódó, hosszabb hatású, de adott pillanatban kevesebb mobilizálható kalcium tartalmú bolus használata. Bár a „B bolus” összességében több kalciumot tartalmazott, mint az „A bolus”, a lassabb oldódás miatt egyszerre mégis kevesebb felszívható kalciumot jelentett az állat számára. Fontos megjegyezni, hogy vizsgálatunk alacsony kalciumos (de nem elég alacsony) előkészítés mellett zajlott, más típusú előkészítésekhez újabb kísérleteket kellene folytatni.

5 Összefoglalás

A hipokalcémia és különösen a szubklinikai hipokalcémia egy nagyon elterjedt, de nehezebben detektálható anyagforgalmi betegség. Jelentősége a klinikai hipokalcémia, tehát az ellési bénuláson túlmutatva az egyéb összetett oktanú betegségekre való hajlam növelése.

Vizsgálataink elsődleges célja a korábban, és elterjedten használt total kalciumon alapuló anyagforgalmi vizsgálatok pontosságának ellenőrzése, valamint ennek alapján következtetni a tényleges hipokalcémia elterjedtségének mértékére. Fontos volt, hogy ezen vizsgálati módszer a korábbinál jóval gyorsabban szolgáltatott diagnózist és az állat mellet is elvégezhető, laboratóriumi pontosságú mérési adatokat kaptunk.

Vizsgálatainkhoz holstein-fríz tejelő tehenekből vettünk litium-heparináttal alvadásban gátolt vért. Méréseinket az i-STAT1 készülékkel és a Chem8+ cartridge használatával végeztük.

Sikerült megállapítani, hogy a klasszikus, total kalciumon alapuló mérések az esetek 13,46%-ban nem adtak megfelelő diagnózist az állatok kalcium ellátottságával kapcsolatban. Fontos megállapítás volt, hogy a vizsgált állatok több mint negyede (méréseink szerint pontosan 28,18 %-a) hipokalcémiás volt. Továbbá sikerült igazolni, hogy az ionizált kalcium mérés szenzitívebb és specifikusabb a totál kalcium mérésnél.

Az egészségügyi nyomon követés során igazoltuk, hogy a hipokalcémia jelentősen növeli a laktáció első 100 napjában való kikerülést, továbbá rizikó faktora több különböző, összetett oktanú betegségek előfordulásának. A vizsgálat során igazoltuk, hogy a hipokalcémiás tehenek 40%-a az első 100 laktációs napban kikerül a termelésből. Közel 50%-uknál fordul elő klinikai anyagforgalmi betegség, hasonlóan magas a mastitis gyakorisága illetve közel 20% az MBV-s állatok aránya. Ráadásul négyszer nagyobb ezen betegségek halmozódásának aránya egy állatban hipokalcémiánál mint normokalcémiánál.

A kalcium bolusokkal végzett kísérlet során az eredményekből azt a következtetést tudjuk levonni, hogy méréseink alapján, az alacsony kalciumos előkészítés mellett hatásosabbnak bizonyult az egyszer, rövid idő alatt nagy mennyiségben felszívódó kalcium alkalmazása. Szintén fontos kiemelni, hogy a hagyományos, alacsony kalciumos előkészítés során előnyös a kalcium ilyen formájú pótlása az ellést követően, hiszen nagymértékben hozzájárul a hipokalcémiás állapot leküzdéséhez.

6 Summary

Hypocalcemia and especially subclinical hypocalcemia is a frequent metabolic disease but the diagnosis of hypocalcemia is so difficult. Clinical disease is milk fever but the subclinical problem which increase risk of some other complex disease, for example ketosis, mastitis etc.

In our examination we wanted to check the precision of classical blood total calcium concentration opposite the precision of new blood ionized calcium concentration. It was a really important thing we got diagnosis faster than with the older methods and this investigation can be done near animals.

We examined blood from holstein-friz, we used lithium-heparinate to inhibit blood clotting. We measured iCa concentration with i-STAT1 blood analyser with Chem8+ cartridge.

We recognized that total calcium measurement 13,46% in the cases had not given correct diagnosis of calcium status. Important data more than the quarter of cows suffered in hypocalcemia (exactly 28,18% of cows). We could prove to ionized calcium measurement is more sensitive and more specific than total calcium measurement.

In health monitoring we demonstrated that hypocalcemia can increase the risk of death in the first 100 DIM and participate in emergence of some complex disease. We found that 40% of cows with hypocalcaemia had left the farm in the first 100 DIM. 50% of cows had suffered in some clinical metabolic disease, 50% of cows had got mastitis and 20% of cows had got placenta retention. Unfortunately in hypocalcemia the accumulation of those disease was four times bigger than in cows with normocalcemia.

Experiment with calcium boluses showed that after low-calcium dry-off diet using calcium boluses is especially important to re-establish normal calcium level. Based on our measurements in low-calcium dry-off diet the using of calcium bolus which is absorbed in large amounts in a short time is more effective than a calcium bolus with long acting effect but low amount of absorbable calcium in a short time.

7 Irodalom

- Abu Damir, H., M. Phillippo, B. H. Thorp, J. S. Milne, L. Dick, and I. M. Nevison. 1994. Effects of dietary acidity on calcium balance and mobilization, bone morphology and 1,25-dihydroxyvitamin D in prepartal dairy cows. *Res. Vet. Sci.* 56: 310
- Barton BA, Jorgensen NA, DeLuca HF. Impact of prepartum dietary phosphorus intake on calcium homeostasis at parturition. *J Dairy Sci* 1987; 70(6): 1186-1191
- Batlle D, Itsarayoungyuen K Haxs S, et al. Parathyroid hormone is not anticalciuric during chronic metabolic acidosis. *Kidney Int* 1982; 22(3): 264-271
- Beede, D.K., Pilbean, T.E., Puffenbarger, S.M., Tempelman, R.J., 2001. Peripartum responses of Holstein cows and heifers fed graded concentrations of calcium (calcium carbonate) and anion (chloride) three weeks before calving. *Journal of Dairy Science* 84, 83.
- Braithwaite GD. The effect of ammonium chloride on calcium metabolism in sheep. *Br J Nutr* 1972; 27 (1): 201-209
- Capen, C. C., and D. M. Young. 1967. The ultrastructure of the parathyroid glands and thyroid parafollicular cells of cows with parturient paresis and hypocalcemia. *Lab. Invest.* 17:717
- Care, A.D., Brown, R.C., Farrar, A.R., Pickard, D.W., 1984. Magnesium absorption from the digestive tract of sheep. *Quarterly Journal of Experimental Physiology* 69, 577–587.
- Chamberlin, W. G., J. R. Middleton, J. N. Spain, G. C. Johnson, M. R. Ellersieck, and P. Pithua. 2013. Subclinical hypocalcemia, plasma biochemical parameters, lipid metabolism, postpartum disease, and fertility in postparturient dairy cows. *J. Dairy Sci.* 96:7001–7013.
- Chapinal, N., M. E. Carson, S. J. LeBlanc, K. E. Leslie, S. Godden, M. Capel, J. E. P. Santos, M. W. Overton, and T. F. Duffield. 2012. The association of serum metabolites in the transition period with milk production and early-lactation reproductive performance. *J. Dairy Sci.* 95:1301–1309
- Christakos S. Recent advances in our understanding of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) regulation of intestinal calcium absorption. *Arch Biochem Biophys* 2012; 523 (1): 73-76
- Constable, P.D., 1999. Clinical assessment of acid–base status. Strong ion difference theory. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 15, 447–471
- Cook, G.M., Wells, J.E., Russell, J.B., 1994. Ability of *Acidaminococcus fermentans* to oxidize trans-aconitate and decrease the accumulation of tricarballic acid, a toxic end product of ruminal fermentation. *Applied and Environmental Microbiology* 60, 2533–2537.
- Curtis, C. R., H. N. Erb, C. J. Sniffen, R. D. Smith, P. A. Powers, M. C. Smith, M. E. White, R. B. Hillman, and E. J. Pearson. 1983. Association of parturient hypocalcemia

with eight periparturient disorders in Holstein cows. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 183:559–561.

- Dishington 1W: Prevention of milk fever (hypocalcemic paresis puerperalis) by dietary salt supplements. *Acta Vet. Scand.* 1975, 16, 503-512.
- Ender I Dishington 1W, Helgehostad, A: Calcium balance studies in dairy cows under experimental induction and prevention of hypocalcaemic paresis puerperalis. The solution of the aetiology and the prevention of milk fever by dietary means. *Z. Tierphysiol. Tierernahr. Futtermittelkd.* 1971, 28, 233-256.
- Goff JP Horst RL, Mueller FI, Miller JK, Kiess GA, Dowlen HH: Addition of chloride to a prepartal diet high in cations increases 1,25-dihydroxyvitamin D response to hypocalcemia preventing milk fever. *J. Dairy Sci.* 1991, 74, 3863-3871
- Goff JP Reinhardt TA, Horst RL: Recurring hypocalcemia of bovine parturient paresis is associated with failure to produce 1,25-dihydroxyvitamin D. *Endo.* 1989, 125, 49-53.
- Goff JP, Brown TR, Stokes SR, et al. Titration of the proper dose of calcium propionate (NutroCAL) to be included in an oral drench for fresh cows. *J Dairy Sci* 2002;85(Suppl. 1):189
- Goff JP, Horst RL, Littledike ET, et al. Bone resorption, renal function and mineral status in cows treated with 1,25-dihydroxycholecalciferol and its 24-fluoro analogs. *J Nutr* 1986; 116 (8): 1500-1510
- Goff JP, Ruiz R, Horst RL. Relative acidifying activity of anionic salts commonly used to prevent milk fever. *J Dairy Sci* 2004;87:1245.
- Goff, J. P. 2008. The monitoring, prevention, and treatment of milk fever and subclinical hypocalcemia in dairy cows. *Vet. J.* 176:50–57.
- Goff, J. P. 2008. The monitoring, prevention, and treatment of milk fever and subclinical hypocalcemia in dairy cows. *Vet. J.* 176:50–57
- Goff, J. P., A. Liesegang, and R. L. Horst. 2014. Diet-induced pseudo-hypoparathyroidism: A hypocalcemia and milk fever risk factor. *J. Dairy Sci.* 97:1520–1528
- Goff, J.P., Horst, R.L., 1990. Effect of subcutaneously released 24F-1,25-dihydroxyvitamin D₃ on incidence of parturient paresis in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 73, 406–412.
- Goff, J.P., Horst, R.L., 1993. Oral administration of calcium salts for treatment of hypocalcemia in cattle. *Journal of Dairy Science* 76, 101– 110
- Goff, J.P., Horst, R.L., 1997. Effects of the addition of potassium or sodium, but not calcium, to prepartum rations on milk fever in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 80, 176–186.
- Goings, R. L., N. L. Jacobson, D. C. Beitz, E. T. Littledike, and K. D. Wiggers. 1974. Prevention of parturient paresis by a prepartum, calcium-deficient diet. *J. Dairy Sci.* 57:1184-1188
- Gould, D.H., McAllister, M.M., Savage, J.C., Hamar, D.W., 1991. High sulfide concentrations in rumen fluid associated with nutritionally induced

polioencephalomalacia in calves. *American Journal of Veterinary Research* 52, 1164–1169.

- Green, H.B., Horst, R.L., Beitz, D.C., Littledike, E.T., 1981. Vitamin D metabolites in plasma of cows fed a prepartum low-calcium diet for prevention of parturient hypocalcemia. *Journal of Dairy Science* 64, 217–226.
- Hibbs JW, Conrad HR. Milk fever in dairy cows. VII. Effects of continuous vitamin D feeding on incidence of milk fever. *J Dairy Sci* 1976;59(11):1944-1946
- Hoorn EJ, Zietse R. Disorders of calcium and magnesium balance: a physiology-based approach, *Pediatr Nephrol* 2013; 28(8): 1195-1206
- Horst, R. L., J. P. Goff, and T. A. Reinhardt. 1990. Advancing age results in reduction of intestinal and bone 1,25-dihydroxyvitamin D receptor. *Endocrinology* 126:1053.
- Horst, R. L., J. P. Goff, and T. A. Reinhardt. 2003. Role of vitamin D in calcium homeostasis and its use in prevention of bovine periparturient paresis. *Acta Vet. Scand. Suppl.* 97:35–50
- Jardon, P., 1995. Using urine pH to monitor anionic salt programs. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 17, 860.
- Jesse P. Goff: *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, Volume 30, Issue 2, July 2014, p. 359
- Kichura, T.S., Horst, R.L., Beitz, D.C., Littledike, E.T., 1982. Relationships between prepartal dietary calcium and phosphorus, vitamin D metabolism and parturient paresis in dairy cows. *The Journal of Nutrition* 112, 480–487.
- LeBlanc, S. J., K. E. Leslie, and T. F. Duffield. 2005. Metabolic predictors of displaced abomasum in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 88:159–170.
- Leclerc, H., Block, E., 1989. Effects of reducing dietary cation–anion balance for prepartum dairy cows with specific reference to hypocalcemic parturient paresis. *Canadian Journal of Animal Science* 69, 411–417
- Lemann J Jr, Bushinsky DA, Hamm LL. Bone buffering of acid and base in humans. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;285 (5): F811-832
- Liesegang A. Influence of anionic salts on bone metabolism in periparturient dairy goats and sheep. *J Dairy Sci* 2008;91 (6): 2449-2460
- Littledike ET, Horst RL. Problems with vitamin D injections for prevention of milk fever: toxicity of large doses and increased incidence of small doses. *J Dairy Sci* 1979;63:89
- Littledike, E.T., Horst, R.L., 1980. Problems with vitamin D injections for prevention of milk fever: toxicity of large doses and increased incidence of small doses. *Journal of Dairy Science* 63, 89
- Littledike, E.T., Stuedemann, J.A., Wilkinson, S.R., Horst, R.L., 1983. Grass tetany syndrome. In: Fontenot, J.P., Bunce, G.E., Webb, Jr., K.E., Allen, V. (Eds.), *Proceedings of John Lee Pratt International Symposium on the Role of Magnesium in Animal Nutrition*. Virginia Polytechnic Institute and State University, Blacksburg, Virginia, VA, USA, pp.173.

- Maizon, D. O., P. A. Oltenacu, Y. T. Gröhn, R. L. Strawderman, and U. Emanuelson. 2004. Effects of diseases on reproductive performance in Swedish Red and White dairy cattle. *Prev. Vet. Med.* 66:113–126
- Martens, H., Gabel, G., 1986. [Pathogenesis and prevention of grass tetany from the physiologic viewpoint]. *Deutsche tierärztliche Wochenschrift* 93, 170.
- Martens, H., Rayssiguier, Y., 1980. Magnesium metabolism and hypomagnesemia. In: Ruckebusch, Y., Thivend, P. (Eds.), *Digestive Physiology and Metabolism in Ruminants*. MTP Press Ltd, Lancaster, England, pp. 447–466.
- Martens, H., Schweigel, M., 2000. Pathophysiology of grass tetany and other hypomagnesemias. Implications for clinical management. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 16, 339–368
- Martinez, N., C. A. Risco, F. S. Lima, R. S. Bisinotto, L. F. Greco, E. S. Ribeiro, F. Maunsell, K. Galvão, and J. E. P. Santos. 2012. Evaluation of periparturient calcium status, energetic profile, and neutrophil function in dairy cows at low or high risk of developing uterine disease. *J. Dairy Sci.* 95:7158–7172.
- Martz FA, Belo AT, Weiss MF, et al. True absorption of calcium and phosphorus from alfalfa and corn silage when fed to lactating cows. *J Dairy Sci* 1990; 73(5): 1288-1295
- Massey, C. D., C. Wang, G. A. Donovan, and D. K. Beede. 1993. Hypocalcemia at parturition as a risk factor for left displacement of the abomasums in dairy cows. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 203:852–853.
- Mayer, G. P., C. F. Ramberg, Jr., D. S. Kronfeld, R. M. Buckle, L. M. Sherwood, G. D. Aurbach, and J. T. Potts, Jr. 1969. Plasma parathyroid hormone concentration in hypocalcemic parturient cows. *Am. J. Vet. Res.* 30:1587-1597
- Melendez, P., Donovan, A., Risco, C.A., Hall, M.B., Littell, R., Goff, J., 2002. Metabolic responses of transition Holstein cows fed anionic salts and supplemented at calving with calcium and energy. *Journal of Dairy Science* 85, 1085–1092.
- National Research Council, 2000. *Nutrient Requirements of Dairy Cattle*, National Academy Press, Washington, DC, USA.
- Oetzel GR, Fettman Mi, Hamar DW, Olson JD: Screening of anionic salts for palatability, effects on acid-base status and urinary calcium excretion in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 1991, 74, 965-971.
- Pehrson, B., Svensson, C., Jonsson, M., 1998. A comparative study of the effectiveness of calcium propionate and calcium chloride for the prevention of parturient paresis in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 81, 2011–2016.
- Peterson AB, Orth MW, Goff JP, et al. Periparturient responses of multiparous Holstein cows fed different dietary phosphorus concentrations prepartum. *J Dairy Sci* 2005;88 (10):3582-3594
- Phillipppo MG, Reid W, Nevison LM: Parturient hypocalcaemia in dairy cows: effects of dietary acidity on plasma minerals and calciotropic hormones. *Res. Vet. Sci.* 1994, 56, 303-309.

- Ram, L., Schonewille, J.T., Martens, H., van't Klooster, A.T., Beynen, A.C., 1998. Magnesium absorption by wethers fed potassium bicarbonate in combination with different dietary magnesium concentrations. *Journal of Dairy Science* 81, 2485–2492.
- Reinhardt TA, Lippolis JD, McCluskey BJ, et al. Prevalence of subclinical hypocalcemia in dairy herds. *Vet J* 2011; 188(1):122-4
- Roche, J. F. 2006. The effect of nutritional management of the dairy cow on reproductive efficiency. *Anim. Reprod. Sci.* 96:282–296
- Rodríguez, E.M., Arís, A., Bach, A. Associations between subclinical hypocalcemia and postparturient diseases in dairy cows. *J Dairy Sci* 2017; 100(9) 7427-7434
- Rude, R.K., 1998. Magnesium deficiency: a cause of heterogeneous disease in humans. *Journal of Bone and Mineral Research* 13, 749–758.
- Sanchez, J.M., 2003. Personal Communication. University of Costa Rica, San Jose, Costa Rica.
- Schonewille JT, Van't Klooster AT, Wouterse H, et al. Hypocalcemia induced by intravenous administration of disodium ethylenediaminetetraacetate and its effects on excretion of calcium in urine of cows fed a high chloride diet. *J Dairy Sci* 1999;82(6): 1317-1324
- Teti A Zallone A. Do osteocytes contribute to bone mineral homeostasis? Osteocytic osteolysis revisited. *Bone* 2009; 44(1):11-16.
- Thilising-Hansen, T., Jorgensen, R.J., Enemark, J.M., Larsen, T., 2002. The effect of zeolite A supplementation in the dry period on periparturient calcium, phosphorus and magnesium homeostasis. *Journal of Dairy Science* 85, 1855–1862
- Tucker WB, Hogue J1 Waterman D1 Swenson TS, Xin Z, Hemken RW, Jackson, JA, Adams, GD, Spicer U: Role of sulfur and chloride in the dietary cation-anion balance equation for lactating dairy cattle. *J. Anim. Sci.* 1991, 69, 1205-1213.
- USDA National Animal Health Monitoring Survey: Dairy 2007. Part 1: reference of dairy cattle health and management practices in the United States, USDA-NAHMS Technical Bulletin 2007. p. 84
- Vagg, M. J., and J. M. Payne. 1970. The effect of ammonium chloride induced acidosis on calcium metabolism in ruminants. *Br. Vet. J.* 126:531.
- van de Braak, A.E., van't Klooster, A.T., Malestein, A., 1987. Influence of a deficient supply of magnesium during the dry period on the rate of calcium mobilisation by dairy cows at parturition. *Research in Veterinary Science* 42, 101–108.
- Waaserman RH, Fullmer CS. Vitamin D and intestinal calcium transport: facts, speculations and hypotheses. *J Nutr* 1995; 125(Suppl 7): 197 1S-9S
- Wang C, Beede DK: Effects of ammonium chloride and sulfate on acid-base status and calcium metabolism of dry Jersey cows. *J. Dairy Sci.* 1992, 75, 820-828
- Wilson, G.F., 2003. Development of a novel concept (Calcigard) for activation of calcium absorption capacity and prevention of milk fever. *Acta Veterinaria Scandinavica. Supplementum* 97, 77–82.

8 Köszönetnyilvánítás

Köszönetet szeretnék mondani Dr. Könyves Lászlónak, témavezetőmnek, aki jó néhány éven át segítette egyetemi pályafutásomat, nagyban segítette szakmai előrehaladásomat és rendkívül motiválóan hatott rám. Külön kiemelném azt a hatalmas bizalmat, amit belém fektetett! Mindent köszönök, Tanár úr!

Szeretném megköszönni Hejel Péternek, a tanszékmunkatársának, a dolgozathoz szükséges matematikai számításokban való segítségét. Szeretném külön megköszönni Péternek a rengeteg szakmai tapasztalatot, amit útjaink során megosztott velem és azt a tudományos szemléletet, amit Ő képvisel, és amivel engem is formált némileg. Nagyon köszönöm, Péter!

Szeretném meghálálni a segítséget Dr. Bartyik Jánosnak, az Enyingi Agrár zrt. szarvasmarhatenyésztési főágazat-vezetőjének, aki vizsgálatainknak helyet biztosított és anyagiakban is támogatta azok megvalósulását.

Továbbá szeretném megköszönni szüleimnek, testvéremnek és családomnak, hogy az egyetemi évek alatt minden nehézségen átsegítettek, nélkülük most nem tartanék itt, és ez a dolgozat sem készülhetett volna el. Köszönöm Nektek!

És végül, de korántsem utolsósorban szeretnék köszönetet mondani mennyasszonyomnak, Kiss Dorottyának, Dodónak, hogy annyiszor átsegített a nehéz napokon, és amikor kellett ott volt mellettem. Köszönök Neked mindent!

Konzulensi ellenjegyzés

Alulírott *Dr. Könyves László* Igazolom, hogy
Solmai Terenc (a hallgató neve)
A lipobalcermia receptora tejhasmi
telebetegsége című

diplomamunkáját ismerem, azt beadásra és védésre alkalmasnak tartom.

Budapest, 2020 - *11.18.*



Aláírás

Allatorvostudományi Egyetem
Allathigiéniai, Állomány-egészségügyi
Tanszék és Mobilklinika
1078 Budapest, István u. 2.
1400 Budapest, Pf.: 2.

Tanszék

HuVetA
ELHELYEZÉSI MEGÁLLAPODÁS ÉS SZERZŐI JOGI NYILATKOZAT*

Név: ZOLNAI FERENC
Elérhetőség (e-mail cím): zolnai.ferenc@szeged.hu
A feltöltendő mű címe: Hipohalászás a V. században, Tegyő, Tegyővárosban
A mű megjelenési adatai: Diplomamunka, 2020
Az átadott fájlok száma: 1

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

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

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

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

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

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



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

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

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

Budapest, 2019. év .~~november~~ hó .13. nap

Zolnai Ferenc

aláírás

szerző/a szerzői jog tulajdonosa

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

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

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