

Állatorvostudományi Egyetem

Állathigiéniai, Állomány-egészségtani Tanszék és Mobilklinika

Az ellés előtt adagolt foszfátkötő takarmánykiegészítő  
hatása a tejlő tehenek ásványianyag egyensúlyára

The effect of a phosphate-binding feed supplement on the mineral balance in dairy cows  
before calving.

Készítette: Budai Klaudia Zsuzsa

Témavezető: Dr. Jurkovich Viktor, tudományos főmunkatárs

Állatorvostudományi Egyetem, Állatvédelmi Központ

2023

## Tartalomjegyzék:

<b>1. Rövidítések jegyzéke .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Absztrakt .....</b>	<b>4</b>
<b>3. Abstract .....</b>	<b>5</b>
<b>4. Bevezetés .....</b>	<b>6</b>
<b>5. Irodalmi áttekintés .....</b>	<b>7</b>
5.1. A kalcium .....	7
5.1.1. Kalcium általános jellemzése, frakciói, élettani hatása.....	7
5.1.2. A kalcium szervezeten belüli forgalma .....	8
5.1.3. A kalcium hormonális szabályozási háttere .....	9
5.1.3.1. Parathormon .....	9
5.1.3.2. D-vitamin .....	10
5.1.3.3. Kalcitonin .....	12
5.1.3.4. Szerotonin.....	12
5.2. A foszfor .....	13
5.2.1. A foszfor általános jellemzése, hormonális szabályozása.....	13
5.3. A magnézium .....	15
5.3.1. A magnézium általános jellemzése, élettani szerepe.....	15
5.3.2. A hypomagneseamia kialakulása, jellemzői, kezelése .....	16
5.4. Az alumínium .....	17
5.4.1. Az alumínium szerepe a szarvasmarha takarmányozásban.....	17
5.5. Hypocalcaemia .....	19
5.5.1. A hypocalcaemia élettani háttere.....	19
5.5.2. A hypocalcaemia formái.....	20
5.5.2.1. Ellési bénulás.....	20
5.5.2.2. Metritis és magzatburok visszamaradás .....	21
5.5.2.3. Oltógyomor-helyzetváltozás .....	21
5.5.2.4. Ketózis.....	21
5.5.3. A hypocalcaemia megelőzési lehetőségei .....	22
5.5.4. A hypocalcaemia kezelési lehetőségei .....	24
<b>6. Anyag és módszer .....</b>	<b>26</b>
6.1. A vizsgálat helye, ideje és a kiválasztott kísérleti tehenek .....	26
6.2. A kísérleti állatok takarmányozása .....	27
6.3. Mintavételek és azok laboratóriumi elemzése .....	28
6.4. Az adatok elemzése .....	29
<b>7. Eredmények és megbeszélés .....</b>	<b>30</b>
<b>8. Következtetések .....</b>	<b>37</b>
<b>9. Összefoglalás .....</b>	<b>38</b>
<b>10. Summary .....</b>	<b>39</b>
<b>11. Hivatkozások jegyzéke .....</b>	<b>40</b>
<b>12. Köszönetnyilvánítás .....</b>	<b>51</b>

## **1. Rövidítések jegyzéke**

PRH - Parathormon

IL -Interleukin

TNF - Tumornekrózis faktor

CT - Kalcitonin

5-HT - Szerotonin

EXP/TRL - Kísérleti (csoport)

CTRL – Kontroll

BHB –  $\beta$ -hidroxi-vajsav

NEFA - Nem észterezett zsírsav

DCAD - Dietary cation anion difference

iCa – Ionizált kalcium

## **2. Absztrakt**

A szarvasmarhatartás napjainkra olyan mértékű átalakuláson ment át amely a tartástechnológia és takarmányozás területén is fejlesztéseket kívánt. A hypocalcaemia egy évszázadot átívelő problémakört jelent, amely máig intenzív kutatások tárgyát képezi. Ezen kísérletsorozat keretei között szerettük volna egy újabb aspektus alapján megközelíteni a kérdést, ezáltal egy lehetséges megoldást kínálni a problémára. A kutatásunkban alkalmazott takarmánykiegészítő jelen pillantban is még szabadalmi eljárás alatt áll, így nevét és összetételét jelen szakdolgozat keretei között nem ismertetjük. Szakdolgozatomban arra a kérdésre kerestük a választ, hogy a takarmány foszfor tartalma hogyan befolyásolja szarvasmarhák ellés után jelentkező hypocalcaemia előfordulásának valószínűségét. Ennek keretében a csökkentett foszfor tartalmú étrend hatására bekövetkező kalcium, szervetlen foszfát, magnézium és BHB ( $\beta$ -hidroxibutirát) vérkoncentrációinak alakulását követtük nyomon egy tejelő szarvasmarha állományában. Igazoltuk, hogy a takarmány foszfor tartalmának csökkentése szignifikánsan csökkenti az ellés után jelentkező hypocalcaemia előfordulásának valószínűségét. Ezen eredmények tükrében feltételezzük, hogy az említett ion takarmánybeli koncentrációjának csökkentésével jelentősen redukálhatóak az ellés körüli anyagcsereproblémák.

### **3. Abstract**

Nowadays, cattle farming has undergone such a transformation that it has also required improvements in live stock management technology and animal feed. Hypocalcemia is a century-long problem that is still the subject of intensive research. Within the framework of this series of experiments, we wanted to approach the question from a new aspect, therefore offering a possible solution to the problem. The feed supplement used in our research is still under patent registration, so its name and composition will not be mentioned within the scope of this thesis. In my thesis, we looked for the answer to the question of how the phosphorus content of the feed affects the probability of hypocalcemia occurring in cattle after calving. Within this framework, we monitored the development of blood concentrations of calcium, inorganic phosphate, magnesium and BHB ( $\beta$ -hydroxybutyrate) in a herd of dairy cattle as a result of a reduced phosphorus and magnesium diet. We have proven that lowering the phosphorus content of feed significantly reduces the likelihood of hypocalcemia after calving. In light of these results, we assume that by reducing the concentration of the mentioned component in the feed, metabolic problems around calving can be significantly reduced.

#### **4. Bevezetés**

A szarvasmarhatartásban az egyik egyre jelentősebb problémakör az anyagcsere-megbetegedések okozta problémák. Ezeknek egy kisebb hányada klinikai formát is ölt, ez azonban a legtöbb gazdasági oldalról megközelíthető gondot a szubklinikai elváltozások okoznak. Ennek egyik nagy tárgykörébe tartozik a hypocalcaemia és annak az összes megjelenő formája és következménye. Általában 2,1 mmol/l alatti össz-kalcium koncentráció esetén beszélhetünk szubklinikai hypocalcaemiáról, míg 1,38 mmol/l alatt a klinikai elváltozások kerülnek előtérbe. Számos tanulmány hivatott igazolni a tényt, miszerint a szubklinikai hypocalcaemiának jelentős szerepe lehet a mastitis, metritis, magzatburok-visszamaradás, ketózis, oltógyomor-helyzetváltozás előfordulásában. Ennek a megelőzésére és kezelésére már eddig is rendelkezésre álltak különböző módszerek, amelyeket minden, elsősorban tejelő szarvasmarhával foglalkozó gazdaságban alkalmaznak a veszteségek csökkentésére. Leginkább ismert formái közé tartozik a csökkentett kalcium-tartalmú diéták, a kation-anion egyensúly befolyásolása, D-vitamin, illetve analógjainak adagolása és a parenterális és enterális Ca-pótlás.

## **5. Irodalmi áttekintés**

### **5.1. A kalcium**

#### **5.1.1. Kalcium általános jellemzése, frakciói, élettani hatása**

A kalcium a 5. leggyakoribb elem a szervezetben amelynek élettani funkciójának feltérképezése még jelen pillanatig is zajlik [1, 2]. Számos, eddigi tudomány által ismert és kutatott területen tölt be kulcsszerepet. A csontozat és a fogak felépítésében, a kapillárisok permeabilitásában, a normál ingerületátvitel szabályozásában ezáltal részt vesz gyakorlatilag az összes fontosabb élettani folyamatban [2–7]. Emellett az immunrendszer optimális működését is lehetővé teszi a mononukleáris sejtek aktivitásának fokozásával [8]. A véralvadási kaskádban több ponton segítik a folyamatok sorrendjét, a protombin aktiváló komplex eleme [6, 7, 9, 10]. Enzimek aktiválásában és a hormonok felszabadulásában is van szerepe [7]. A mitokondrium, mint a szervezet anyagcseréjének legfontosabb motorja számos kötőhellyel rendelkezik a  $\text{Ca}^{2+}$  ionok iránt ugyanakkor ő maga is kulcsszereplője a kalciumforgalom modulálásának transzportcsatornái révén, hiszen az ionok felvételére és raktározására is alkalmas [1].

A kalcium jelentősebb része, 99%-a kötött formában van jelen a szervezetben, elsősorban a csontozatban és fogazatban és csak kevés mobilizálódik belőle [2–4, 7]. Ilyen formában leginkább kalcium-hidroxiapatitként találkozunk vele [2–4]. Tudományos szempontból viszont az extracellulárisan elhelyezkedő, intersticiumban illetve az vérben keringő és a sejtek belsejében, intracellulárisan található kalcium kap nagyobb jelentőséget. Az extracellulárisan elhelyezkedő ionok többszörösen meghaladják az intracellulárisan elhelyezkedő ionok mennyiségét, amely a membránokon elhelyezkedő transzportpumpák aktív működésével magyarázható. A sejten kívüli kalcium körülbelül 50% hidrált, azaz szabad kation formájában, a másik közel 50% fehérjékhez kötötten (kiemelt fontosságú az albumin) van jelen, ezen fehérjék negatív töltése miatt. Egy nagyon csekély része egyéb molekulákkal (citrát, laktát) kapcsolódik, így azokkal komplexeket hoz létre. A szarvasmarhát érintő anyagforgalmi megbetegedések kapcsán viszont az ionos formának (iCa vagy ionizált kalcium) van igazán jelentősége. A kalcium homeosztázisa egy pufferrendszer, amely a pH változásra kifejezetten érzékeny, mert az albuminhoz kötött ionok aminosavak révén kapcsolódnak. Így, ha azok körül a pH megváltozik akkor az hatással van az egy molekulán kötésben lévő ionok számára, így közvetetten a teljes szabad Ca-forgalomra. Akár olyan események, mint a légzésszám nagymértékű növekedése, a hyperventilláció is elő tud idézni ionizált kalcium-szint esést a légúti alkalózis révén [2]. Egy szarvasmarha sérumból mérhető kalciumszintje 2,1-2,5

mmol/liter között mozog [11, 12]. A hypocalcaemia szempontjából relevánsabb az ionizált kalcium értékével számolni, amely a szubklinikai hypocalcaemiában 1,00 mmol/l-nél kisebb, míg a klinikai tünetekben megnyilvánuló hypocalcaemia 0,5-0,6 mmol/l alatti koncentrációknál jelenik meg, de ezen adatok mérése inkább laboratóriumi körülmények között lehetséges [13, 14].

### 5.1.2. A kalcium szervezetben belüli forgalma

A kalcium szervezetbe való felszívódását, megoszlását, kiürülését egy kiterjedt hormonrendszer szabályozza [4–6, 15–17]. Az emberek és az állatok a táplálékuk és annak kalciumtartalma révén tudják befolyásolni a felvett mennyiséget, de ezen túlmenően számos más tényező is befolyásolja a felszívódás sikerét. A felszívódás elsősorban a vékonybélben történik, de vannak állatfaji különbségek annak értelmében, hogy milyen mechanizmusok érvényesülnek erősebben, illetve milyen szakaszán a bélnek [5, 6, 18]. Az abszorpció aktív és passzív útjai ismertek annak tükrében, hogy a koncentrációgradiensnek megfelelően vagy sejtek aktív részvételével zajlik. Ezek a sejtek az osteoblastok amelyeken keresztül transzcellulárisan, a hormonhatások bonyolult kölcsönhatásaként megfelelően és paracellulárisan, a koncentráció-különbségnek köszönhetően beszélhetünk  $Ca^{2+}$  felvételtől [19, 20]. Bár ez kettő szorosan együttműködve biztosítja a kalcium-anyagforgalmát, mégis látszik különbség azon tekintetben, hogy egy magas kalciumtartalmú étrend esetén a paracelluláris, míg egy magas kalciumigény vagy nem megfelelő összetételű takarmányozás esetén pedig a transzcelluláris út kerül előtérbe. A sejtek közvetített folyamatban az ionoknak át kell jutniuk a sejtplazmán keresztül az apikális oldalról a basális oldalra. Ezt 3 részfolyamton keresztül tudja elérni, melyhez arra alkalmas transzporterek vagy kalciumcsatornák kellene (különösen a TRPV6). A sejten belüli szállítást kalciumkötő fehérjék végzik, míg a basális oldalra transzporterek (elsődleges és másodlagos) közreműködésével jutnak el az ionok (ATP2B4, SLC8A1) [5, 6, 21].

A kor előrehaladtával a szervezet kalcium-igénye jelentősen eltolódik, mindemellett a raktárként funkcionáló csontok szerkezete is átalakul. A szarvasmarha csontba beépült  $Ca^{2+}$  koncentrációja 1 éves korára éri el a maximális szintet [16]. Egy idős állat bélrendszerében a felszívódás hatékonysága is csökkeni fog a fiatal egyedekéhez képest [5, 21]. Mindamelllett a sejtek 1,25-dihidroxi-D3-vitaminra való érzékenysége is csökken és a receptorok expressziója sem olyan kifejezett [5]. Ezen kationt önmagában tárgyalni azonban elég nehéz, szorosan összefügg ugyanis más ionokkal a homeosztázisa. Elsősorban a foszfor, mint erősen



befolyásoló tényező van jelen a folyamatban [16]. Szerencsésebb tehát a Ca/P arányról beszélni, mint önmagában bármelyik ionról. Innen következik, hogy a fiatal állatokat inkább a szűk míg az idős állatokat inkább tág Ca/P arány jellemzi, így takarmányukat is ennek tükrében kell kialakítani [22–24]. Ideális esetben a Ca:P aránya 1:1 és 2:1 közé esik [24].

A bélben lezajló aktuális folyamatok és jelen lévő anyagok is ronthatják vagy épp javíthatják az anyagok felszívását. Az alacsonyabb pH elősegíti a kalcium oldódását az anyagokból és a fehérjedús takarmányok is serkentik a vér  $\text{Ca}^{2+}$  szint növekedését. Ezzel szemben egy gasztrointesztinális probléma jelenléte vagy egy olyan folyamat, amely egy felerősödött bélperisztaltikát von maga után, továbbá a lúgos takarmányok etetése viszont épp a felszívódás hatékonyságának csökkenésével jár. Mivel a  $\text{Ca}^{2+}$  komplexképző tulajdonsága nagy, így könnyen kötődik savakhoz (oxálsav, fitinsav) és kerül kompetitív viszonyba a kötőhelyekért más kationokkal (Mg, Fe) azokban az esetekben, ahol a takarmány túl nagy mennyiségben tartalmazza ezen ionokat [16, 25]. Az alacsony foszforszint a szoros összefüggés miatt szintén ronthatja a kalcium felvételét [16].

Mivel az egész folyamat hormonok által vezérelt (lásd később), így ezen hormonok termelődött mennyisége és a hozzájuk tartozó receptorok affinitása is befolyásolja a kalciumszintet [4–6, 15–17].

A kalcium szervezetből való kiürülését 3 alappillér határozza meg. Legjelentősebb mennyiségben a fel nem szívódott és a szervezeten belül feleslegessé vált kation bélsár útján történő kiürítése. A másik szabályozási szerv a bél után a vese, hol a vizelettel ürül. Végezetül a tejelő állatok tejjel való ürítése is jelentős, és az olyan nagytermelésű állatoknál, mint a tejelő szarvasmarha. ez egy magas kockázatú területnek minősül, mely komoly kihívást jelent a menedzsmentben és a takarmányozásban dolgozó szakemberek számára [26].

### **5.1.3. A kalcium hormonális szabályozási háttere**

A kalcium (és összefüggésben más ionok) szabályozása egy kiterjedt, több szervet érintő folyamat eredménye, amelyben a parathormon, calcitriol és D-vitamin játszik elsősorban szerepet [4–6, 15–17].

#### **5.1.3.1. Parathormon**

A parathormon egy 84 aminosavból álló hormonfehérje, mely egy pro-parathormonból képződik és a szervezetben az mellékpajzsmirigyben termelődik a vér ion-szintjeinek és a D vitamin aktivitásának hatására [27, 28] . Az egyik legfontosabb feladata a kalcium- és a foszforanyagcserében betöltött szerepe más hormonokkal összehangoltan. Ez a csontállomány

és a vér kalciumszintjének szabályozását is magába foglalja [29]. Amikor a vér kalciumszintje a fiziológias alá csökken akkor a mellékpajzsmirigyben megtalálható kalcium-szenzitív receptorok ezt érzékelik és ennek hatására kezd el parathormon termelődni [27, 30]. 4 fő szervben fejtik ki a hatásukat, így növelik a vér kalciumszintjét. Elsősorban a vesében serkenti a foszfor extrakcióját és csökkenti a kalciumnak a vesén keresztüli ürülését [29]. A vesében egy másik fontos enzim, az 1- $\alpha$ ,25-dihidroxiáz aktivitását, amely a D-vitamin szintézis elengedhetetlen eleme. Ez előzetesen a májban 25-hidroxi-kolekalciferolból (25-[OH] D3) alakul át 1,25-dihidroxi-kolekalciferollá (1,25-[OH]<sub>2</sub> D3) a vesében a parathormon hatására. Ilyen követetett módon, a D- vitamin szintézisén keresztül fokozza a takarmányban jelenlévő ionok felvételét a bélcsatornában [7, 12, 27]. A csontokba az osteoblastokra hatva először megdúsítja a sejten belüli kalcium-koncentrációt, majd ezzel párhuzamosan az osteoclastokra is kifejti hatását, növeli az aktivitásukat így gátolva további ionok beépülését a csontállományba. Mindezekkel együtt fokozza az sejtmembránok permeabilitást, így a szérum kalcium-szintje a fiziológias határ beül tud maradni. Az utolsó, de állatorvosi szempontból talán a legkiemelkedőbb célszerv az az emlőmirigyek [31]. Különösen nagy teljesítményű tejelő teheneknél (de egyéb laktáló állatfajoknál is megfigyelhető) kell hangsúlyt fektetni a tényre, hogy a tej összetételének megőrzése érdekében nagyon nagy mennyisége távozik a szervezetből a kalciumnak [32]. A negatív feedback következménye, hogy amint elkezd emelkedni a vér kalcium-szintje és fokozódik a D vitamin szekréció, úgy kezd el csökkenni a parathormon kibocsátás a mellékpajzsmirigyben [27]. A mellékpajzsmirigyek eltávolítás (például daganatos elváltozás miatt) esetén mindig nagy figyelmet kell fordítani az itt termelődő hormon külső pótlására, ugyanis hiányában életveszélyes hypocalcaemia alakul ki [27].

### **5.1.3.2. D-vitamin**

A D-vitamin klasszikus megközelítésben egy vitamin, amely zsírban oldódik. Mai értelmezésben mégis egy átalakult aktív formájának, a kalcitriolnak, hormonszerű hatást is tulajdonítunk a kalcium-anyagcserében, csontfelépítésben foglalt fontos szerepe és egyéb immunfolyamatokban betöltött feladata miatt [30, 33]. A fő átalakulási helye a vese proximális tubulusaiban megy végbe, ahol a 25-hidroxi-D-vitamin (kalcidiol) átalakul a 1- $\alpha$ -hidroxiláz közreműködésével egy 1,25-dihidroxi-D vitaminná (kalcitriol), amely már egy aktív forma és szisztémás határa képes a szervezetben. Ebben az átalakulásban játszik nagy szerepet a PRH. A veséken túl egyéb más szövetben is hidroxilálódhat, de ezekben az

esetekben egy speciális, csak helyi folyamatokra ható molekula képződik [33, 34]. Ilyen szervek a mélepény, csontok, prosztata, hasnyálmirigy, vastagbél és számos immunsejt, mint a makrophagok, limfocyták [33]. Az immunológiai folyamatokba oly módon kapcsolódik be, hogy lokálisan hatva fokozza az immunsejtek aktivitását, azok fagocitáló képességét és a hidrogén-peroxid termelését. A gyulladásoos citokinek hatását csökkenti (pl. IL-12, IL-8, TNF- $\alpha$ ) míg a II-es típusú citokinek termelődését fokozza, amelyek a gyulladásoos folyamatok megfékezésében játszanak szerepet [33, 35]. A D-vitamin aktív formája ezt követően fokozza a bélből a  $\text{Ca}^{2+}$  ionok transzcelluláris úton történő, energiát igénylő felszívódását és a vesékben azok reabszorpcióját kezdeményezi szintén aktív formában, a distális tubulus sejtjeiben [19, 30]. Ezeket a kalcium transzporterek (TRPV6, calbindin-D9k, stb.) számának növelésével éri el [7, 19, 36]. A csontokban az osteoclastok aktivitását és ezen sejtek számának növelését indukálja [30, 33]. A negatív feedback révén a többi hormon szabályozásába is részt vesz, így a kalcitonin és PRH szintjét is befolyásolja. Sajátossága, hogy a saját szintjét is tudja befolyásolni, ugyanis az 1,25-hidroxi-D vitamin fokozza a saját receptorainak a szintézisét, mindemellett olyan enzimek termelését is serkenti, amelyek a hormon inaktiválásáért felelnek [26].

Az élőlények felvehetnek a takarmányból akár állati eredetű ergokalciferolt (D2 vitamin) akár növényi eredetű, kolekalciferolt (D3 vitamin) is. A kolekalciferolt a szervezet raktározni tudja a zsírszövetben, a vázizmokban, szívben, tüdőben és májban is. Közvetlenül az UVB napsugárzás segítségével a bőrön keresztül is elő tudják állítani az élőlények saját maguk is 7-dehidrokoleszterinből. Mindemellett természetesen léteznek külső, szájon át adható és akár parenterálisan, intramuszkulárisan is adagolható készítmények D-vitamin pótlásra [33]. Sajnos a nagyüzemi állattartás magával hozza azokat a megváltozott körülményeket, melyek nem biztosítják például a szarvasmarhák ideális D-vitamin ellátását, melynek következményeként abból adódó hiánybetegségek léphetnek fel, leggyakrabban a rachitis, hypocalcaemia, ostomalacia és következményes metritis, mastitis, oltógyomorhelyzetváltozás. Egy felnőtt szarvasmarha napi D-vitamin szükséglete 30 000 NE [33, 37]. Egyes kutatások igazolták, hogy különösen a téli hónapokban a szarvasmarhák közel 100%-nak volt hiányos a D-vitamin ellátottsága [33]. Emellett olyan hatások, mint a hasmenés vagy a parazitizmus a D-vitamin felszívódásának hatékonyságát ronthatják [38]. A vérben D-vitamin kötő fehérjéhez (DPB) vagy albuminhoz kötődve szállítódik [30, 33]. Mivel zsírban oldódó vitaminról van szó, így lehetséges annak túladagolása is bizonyos növények (*Trisetum flavescens*, *Solanum malacoxylon*, *Cestrum diurnum*) túlzott mértékű fogyasztásakor [33, 39].

A D-vitamin lebontása a vesében indul el és a májban ér véget, kalcitroinsav keletkezik és ott is választódik ki az epével [33].

### **5.1.3.3. Kalcitonin**

A kalcitonin egy 32 peptidből összeálló fehérje, amely szintén oszlopos tagja a  $\text{Ca}^{2+}$  anyagcserének. Ez a hormon a pajzsmirigy parafolliculáris sejtjeiben (C sejtek) termelődik és legfontosabb feladata a vér kalcium-szintjének csökkentése hypercalcaemia esetén [40–42]. Elsődleges célszervei közé tartozik a vese, ahol csökkenti a kalcium reabszorpcióját és a foszforürítést, valamint a csontok, ahol az osztochloraszt aktivitást serkenti [40, 43, 44]. A pajzsmirigy eltávolítását követően (a mellékpajzsmirigyben termelődő parathormonnal szemben) a betegek nem kerülnek életveszélyes állapotba mivel a szervezet más sejtjei is képesek kalcitonint előállítani [40].

### **5.1.3.4. Szerotonin**

Az újabb kutatások egyre nagyobb hatékonysággal igyekeznek feltérképezni további hormonoknak, molekuláknak a jelenlétét, amelyeknek a kalcium- foszfor-anyagcserében és az ellés körüli problémák megfékezésében szerepük lehet. Így került kimutatásra a szerotonin (5-hidroxi-triptamin, 5-HT) egy olyan triptofánból származó biogén amin, amely a szervezetben számos szövetben szintetizálódik, közülük az emlőmirigyben is. A szerotonin már korábban is ismeretes volt a központi idegrendszer területén, mint neurotranszmitter. Megkülönböztetünk központi idegrendszeri eredetű és perifériás eredetű szerotonint is. A különbség abban rejlik, hogy milyen típusú enzim alakítja ki az L-triptofánból a 5-hidroxi-L-triptofánt. A végső, aktív formáját egy aromás aminosav-dekarboxiláz enzim hozza létre [45–47]. A központi idegrendszerben az triptofán-hidroxiláz 1-es típusú, míg a periférián a triptofán-hidroxiláz 2-es típusú enzim vesz rész ezen folyamatokban [48]. A kalcium-anyagcsere szempontjából ezen fejezetben csak a periférián keringő szerotoninnal foglalkozunk. Eddig detektálásra került 5 szerotonin altípus (amely a tejtermelés kapcsán kiemelendő, illetve emlő hámsejtjeiben szintetizálódik). Összességében az 5-HT a szervezetben 15 féle receptorhoz képes kapcsolódni [48].

A kezdeti kutatások elsősorban rágcsálókban próbálták meg modellezni a hatásmechanizmust, de a legfrissebb tanulmányok szarvasmarha-modelleken is igazolják ezen molekula jótékony hatását [46, 48, 49]. Az állítás igaz, miszerint külsőleg adott szerotonin-prekursorokat adva az állatok plazmájában megemelkedik az 5-HT szint és ezzel együtt a

kalciumszint is, így az állat hatékonyan reagált a hypocalcaemiára [46, 50]. A 5-HT, az szerotonin-receptorokhoz kapcsolódva a kalcium transzporterek expresszióját fokozza, így segítve, hogy a tej kalciumtartalma a megfelelő szintet elérje. Habár ez ellentétes mechanizmusnak tűnik, mivel a plazmában átmeneti hypocalcaemia jelentkezik, azonban a negatív feedback hatás révén hosszútávon mégis fokozza a kalcium mobilizálást. A csökkenő ionszintet ugyanis érzékelné fogják a Ca-szenzitív receptorok, így azok beindítják a mellékpajzsmirigyben a parathormon exkrécióját, ami segít helyreállítani a plazma kalciumszintjét [49].

További élettani funkciók is feltérképezésre kerültek a szerotonin hatásaira vonatkozóan. Kutatásokkal igazolták, hogy azoknál a szarvasmarháknál, amelyeknek magasabb volt a vérben mért szerotonin-koncentrációja, hamarabb lezajlott az involúció. Ez annak tulajdonítható, hogy a tight junction-k közötti permeabilitást megnöveli, emellett a tejben lévő fehérjék szintjét csökkenti [51, 52].

## **5.2. A foszfor**

### **5.2.1. A foszfor általános jellemzése, hormonális szabályozása**

A foszfor a periódusos rendszer 15. eleme, amely az élővilágban a szervezetben nem önálló, hanem kötött formában van jelen. Ez kapcsolódhat valami széntaralmú molekulához és szerves formáról beszélhetünk. Gyakoribb azonban, hogy foszfát ion ( $\text{PO}_4^{3-}$ ) alakban jelenik meg, elsősorban a csontokban. A felvétele teljes egészében a takarmányra korlátozódik, innen a bélen keresztül növeli a szervezet a készleteit. Eloszlása a szervezeten belül a  $\text{Ca}^{2+}$  szemben inkább intracelluláris, 99%-a test foszforkészletének sejten belül helyezkedik el. Ennek a mennyiségnek több mint 80% a csontokban van sók formájában, kalcium-foszfátként vagy dihidroxipapatitként [26, 53, 54]. A sejten belüli megoszlás mérése bonyolult folyamat mert a különböző kompartmentek eltérő arányba tartalmazzák. A szervezet P-tartalmának 1% extracellulárisan oszlik el a légyszövetekben és a testfolyadékokban, ennek fiziológiás koncentrációja 1,4-2,6 mmol/l [53]. Az így keringő P különböző lipoproteinekhez kapcsolódik vagy más ionokkal hoznak létre komplexeket. A sejten belül megoszlását, illetve a különböző terek között átjárhatóságát mind máig sok kérdés övezik [54]. Bár a sejtek áteresztőkésége nagy a foszforra nézve, de feltételeznek aktív úton, protonpumpák segítségével létrejövő mechanizmusokat is. Eddig bizonyos nátrium-függő transzportereket találtak, amelyek a nátrium terek közötti gradiensét használja az ionátvitelhez [54].

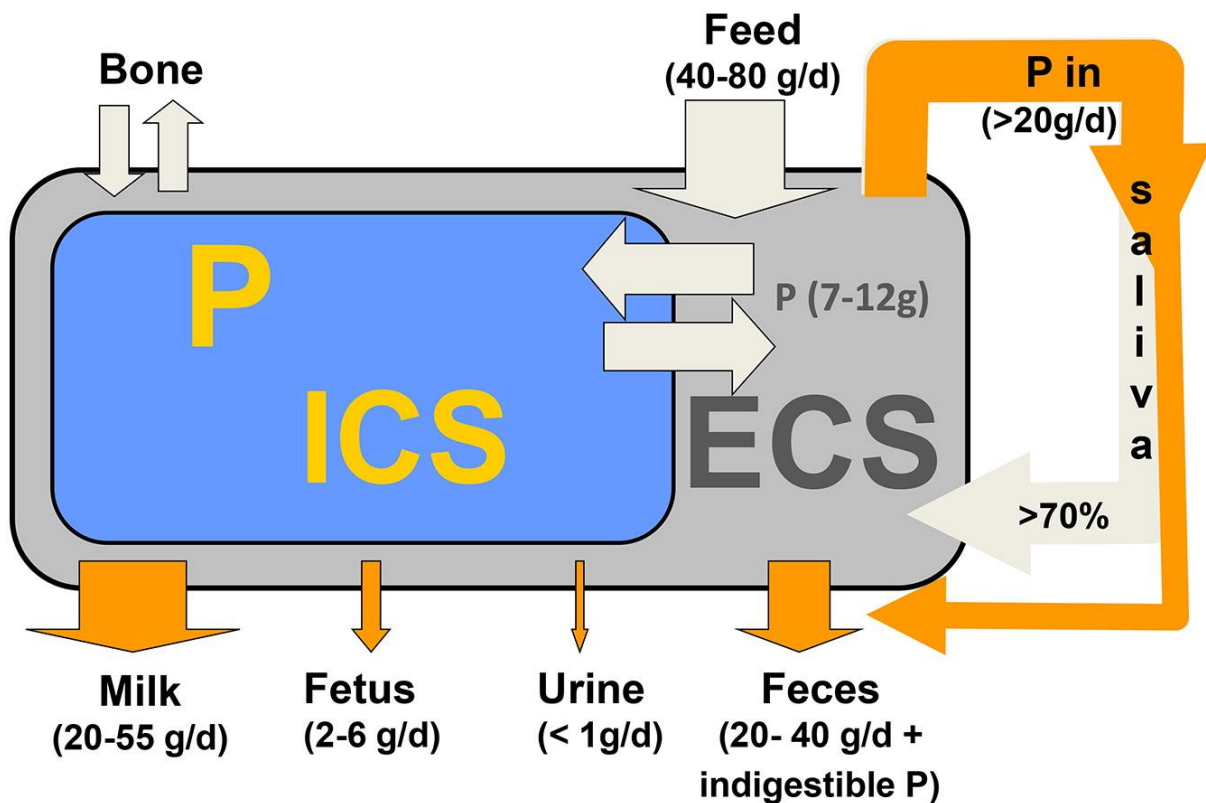
Számos tényező befolyásolja a foszfor-koncentrációját. Az inzulin az egyik lefontosabb hormon, amelynek növekedésekor a sejtekben fokozódik a foszforfelvétel így a plazma

koncentrációja csökken [55]. Ezzel megegyező hatást vált ki a mellékvesében termelődő katekolaminok, amik szintén növelik az intracelluláris P szintet. Ezzel szemben azon metabolikus folyamatok amelyek savas irányban változtatják meg a szervezet pH-ját azok a sejtek ionfelvételét akadályozzák, míg egy alkalotikus folyamat (pl. respirációs alkalózi) viszont növelik [56].

A foszfor kiürülésének elsődleges útvonala a vesén keresztüli kiválasztás. Ezt egy folyamatosan szabályozott, feed back mechanizmusokra épülő hormonrendszer befolyásolja. Kérődző állatok esetében azonban nem a vese, hanem a gasztrointesztinális traktus illetve az tőgy lesz az elsődleges kiválasztószerv [26]. Speciális esetükben a bendő jelenléte, amelyben a mikroorganizmusok szigorú pH-tartományon belül aktívak [57, 58]. Nagyon fontos tehát a bendő folyamatos pufferezése, amely a nagy mennyiségű nyáleválasztással igyekszik megoldani a szervezet. Ezen testváladék 4-15 mm/l-es koncentrációban tartalmaz foszfort [53, 54]. Ez a bélben újra visszakerül az állat keringésébe, szóval csak a feleslegessé vált és a takarmányban feleslegben lévő foszfor kerül kiürülésre a bélsárral (1. ábra). A vemhesség idején is fokozódik annak felhasználása, az utolsó szakaszában háromszorosára nő az anyaállatok igénye [54]. Emellett a tejjel is konstans mennyiséget veszítenek a laktáló állat, mivel a szervezet igyekszik fenntartani a tej összetételét, akkor is, ha a rendelkezésre álló anyagokból szűkölködik a szervezet. Különösen nagy terhet ró ez a manapság extrém tejtermelésű tejelőtehenekre ahol számos olyan probléma származik a hypocalcaemiából és a hypophosphataemiából is, mint ketózis, ellési bénulás, oltógyomor helyzetváltozás, csökkent szárazanyag felvétel és termelékenység valamint az intravasculáris hemolízis [53].

A foszfor-szint szabályozása a szervezeten belül hormonok segítségével történik. Mivel elsősorban intracelluláris ionról van szó, a kalciummal ellentétben így ennek irányítása lazább mechanizmusokon keresztül zajlik [53]. A kalcium és a magnézium anyagcseréjével szoros összefügg, így a kulcshormonok közé a korábban tárgyalt, mellékpajzsmirigy eredetű parathormont, a D-vitamint, és a C-sejtek által termelt calcitonint sorolhatjuk [53]. Ha a plazma foszfor koncentrációja lecsökken akkor a vesében aktivizálódik az 1-hidroxiáz, amely a kalcidiol (25-hidroxi-D-vitami) - kalcitriol (1,25-dihidroxi-D vitamin) átalakulást modulálja. Az aktív alak pedig serkenti a bélcsatornában a foszfor fokozott felszívódását [26]. Érdekessége a folyamatnak, hogy egyes kutatások igazolni vélték, hogy megfelelő kalciumtartalmú, de foszfátban szegény takarmány etetésekor is bekövetkezik ez a folyamat. Vélhetően tehát nem a parathormon aktiválta ezt a reakciót, azaz létezik a Ca-independens P szabályozás is [53, 59]. Emellett a az oszteoclastok aktivitásának növelésével is lehet a kalciumszinttel párhuzamosan a vér foszforszintjét is emelni [53].

A foszfor a szervezetben belül számos folyamat nélkülözhetetlen elem, számos enzimátikus reakcióban szerepel, köztük az ATP szintézisében. Az örökítőanyag szerkezetének, az idegsejtek körül szorosan elhelyezkedő mielinhüvelynek, illetve a sejtfal alkotásában részt vevő foszfolipideknek is elengedhetetlen alkotóeleme [60].



1. ábra: Egy laktációban lévő szarvasmarha foszfor-anyagcseréje. A feliratoknál az ECS rövidítés az extracelluláris teret, míg az ICS rövidítés az intracelluláris teret jelöli [54].

### 5.3. A magnézium

#### 5.3.1. A magnézium általános jellemzése, élettani szerepe

A magnézium a periódusos rendszer 12. eleme amely a szervezet számos pontján nélkülözhetetlen nyomelem [61] [85]. Szerepet vállal számos enzim működésében, az idegizom ingerületátvitelben illetve bizonyos immunológiai folyamatokban is [62–64]. A szervezetben fellelhető teljes mennyiség kb. 70% a kalciumhoz hasonlóan itt is a csontokban található kötött formában és nehezen mobilizálható [65]. A maradék 30 % a lágszövetekben van, intracellulárisan és nagyjából kevesebb mint 1% lelhető fel az extracelluláris térben. A vérben elsősorban plazmafehérjéhez kötődve vagy különböző anyagokkal (pl. citrát) komplexet alkotva szállítódnak. Élettani szintje a vérben 0,75-1,20 mmol/l között mozog [12,

66]. A szervezet egyedül a táplálék útján tudja biztosítani maga számára a szükséges mennyiséget. Sokáig élt az a tévhit, hogy a többi ionhoz hasonlóan a felszívódás fő helye a magnézium esetében is a vékonybél, ezt azonban kutatások cáfolták [66]. Bár tény, hogy a vékonybél és a vastagbél is biztosít némi felszívódási felületet a magnézium számára ennek azonban másodlagos szerepe van a bendőn keresztüli felvétellel szemben [66]. Fejletlen előgyomrok esetében, borjaknál és bárányokál azonban nem elhanyagolható a bélből történő transzport, illetve akután jelentkező hypomagnesaemia kezelésére a vastagbél is egy fontos szereppel bír [26, 67–69]. A szervezeten belüli szabályozását még mindig csak bizonyos részletekig sikerült feltérképezni. Az eddigi ismereteink alapján a kalciumra és foszforra ható hormonoknak van szerepe a felszívásban és az ürítésben ám sokkal kevésbé szigorúan szabályozott általuk, mint az említett ionoknak a homeosztázisa [70]. Vannak tanulmányok, amelyek igazolják hogy a parathormonon és a D-vitamin túl még az inzulin illetve mellékvesevelő hormonok is bekapcsolódnak a szabályozásba [71, 72]. Érdekesség, hogy nem csak a hormonok hatnak a plazma magnéziumszintjére, hanem fordítva is. Kimutatták, hogy alacsony magnéziumszint mellett a sejtek PRH és a 1,25-(OH)<sub>2</sub>D-vitamin kibocsátása is csökken [73, 74]. A fő szabályozási szerv azonban a vese, mely túlzott bevitel esetén képes üríteni a felesleget [65, 75]. Ez a magnézium-vesztés végbemegy a bélsár, a tej útján is, illetve vemhes állatoknál a magzat fejlődéséhez is elengedhetetlen. Emellett kérődzőknél fontos megemlíteni a nyál útján történő elvlasztást is, bár ennek jelentős része a gasztrointestinális traktus további szakaszaiban feltehetően visszaszívódik [75]. A szabályozásban friss kutatások szerint nagyon fontos szerepe lehet egy úgynevezett TRPM6 csatornának amely a vesében és a bélben képes irányítani a felszívást [65, 76]. Szerencsére mivel nem egy toxikus anyagról van szó így a szervezet képes lenne elviselni egy ideig a hypermagnesaemiás állapotot is, bár ez kifejezetten ritka [77].

### **5.3.2. A hypomagneseamia kialakulása, jellemzői, kezelése**

A hypomagnesiaemia, vagy másik ismertebb nevén fűtetánia, sokáig nem ismert élettan háttérrel rendelkezett. Az 1900-s évek elején aztán összefüggésként megállapították, hogy a plazma alacsony magnéziumszintje felelős a kialakuló idegrendszeri tünetekért [64]. Az idő előrehaladtával azonban rájöttek, hogy ennek a folyamatnak a lezajlás nagyban függ attól, hogy az állatoknál rapid módon vagy krónikus formában esik le a vér ionszintje [75]. Mivel a csontokban a Mg nagyrészt kötött formában van jelen és a hormonok sem olyan mértékben szabályozzák a szintjét ezért innen nagyon nehéz gyors mobilizációval emelni a koncentrációt a plazmában [78]. Emellett a csontokban a Ca:Mg arány is szabályozva van (42:1 arányban),



így ha itt felborul ez az egyensúly az hatással lesz a kalcium-anyagcserére is [78]. A jelenséget elsősorban tavasszal figyelték meg, miután az állatokat a nagyon friss, zsenge legelőre hajtották. Mivel ezen takarmány alacsony magnézium, de magas kálium és fehérjetartalommal rendelkezett, amik tudottan rontják a Mg bendőbeli felszívódását, így a plazma gyors magnézium-szintjének csökkenése következett be [66, 75, 79–81]. Ugyanakkor nem csak kizárólagosan a fű összetétele idézi elő a tüneteket, sokkal több faktor szerepéről beszélhetünk, melynek áttekintése meghaladná ezen szakdolgozat kereteit.

Ha a vér ionszintje leesik 0,8 mmol/liter alá, akkor hypomagnezémiáról beszélhetünk. Ez azonban nem kell, hogy kötelezően együtt járjon a neurológiai tünetekkel [66, 75]. Ha mégis ilyet tapasztalunk, akkor kezdetben (vagy enyhébb esetben amikor a kalciumszint élettani akkor csak ingerlékenységet, remegést és görcsöket tapasztalunk akár több állat esetében is. Ha a súlyos formájával találkozunk, akkor ott erőteljes tetániás görcsökkel és rövid időn belüli elhullással kell számolnunk [75].

Legfontosabb lépés a megelőzés lenne, amely kapcsán már előre adunk az állatoknak Mg-kiegészítést vagy pedig a legelő érettségével várunk, amely a későbbi hozamra is jótékony hatást gyakorol. A kezelés csak akkor jöhet szóba, ha az állat nem lefekvő, súlyos görcsös állapotban van. Ilyenkor célszerű arról a legelőről mihamarabb eltávolítani és gyors magnéziumpótlást biztosítani számára. Az intravénás készítmények, például kalcium-magnézium glükuronát veszélye, hogy könnyen túladagolhatjuk és szívmegállást idézhetünk elő, így tanácsosabb inkább a szubkután gyógyszereket használni (pl. 200 ml 50%-os magnézium-szulfát oldat). Emellett szájon át naponta lehet kezelni az állatokat magnézium-sókat tartalmazó oldatokkal [82].

## **5.4. Az alumínium**

### **5.4.1. Az alumínium szerepe a szarvasmarha takarmányozásban**

Az alumínium a periódusos rendszer 13. eleme, melyet a takarmánykiegészítők adalékanyagaként hasznosít az ipar. Elsősorban nátrium-alumínium-szilikát formájában használják, mint foszforkötő komponens, illetve ismert hatása van a tehenek ellés utáni hypokalcémiájának csökkentésében. A szarvasmarha takarmányozásnál egy fontos szempont az ellés előtti tehenek kalciumellátásának csökkentése, hogy később a szervezet azt a PTH-on keresztül mobilizálni tudja. Erre sokáig úgy használták az Al-ot, ami a foszforon kívül a kalciumot is képes megkötni. Frissebb tanulmányok azonban rávilágítottak, hogy valójában a plazma foszforszintjének csökkentésén keresztül van hatása a hypokalcémiára [83]. Ezt egy olyan tanulmány igazolta, ahol az ellés előtti 4 hétben vizsgálták a teheneket különböző

mértékű foszforkiegészítés mellett (0,21%, 0,31%, 0,44%) [84]. Az ellés idejére a plazma kalciumszintje azoknak a teheneknek alacsonyabb volt melyeket a magasabb foszfortartalmú takarmánnyal etettek [56, 85]. Egy másik kísérlet is azt igazolta, hogy az ellési benuulás előfordulása az csökkentett foszfortartalmú étrend mellett gyakorlatilag a nullára csökkent [56]. Az alumínium-szilikát jótékony hatását igazolják azok a megfigyelések, amelyek azt mutatják, hogy azokban az esetekben ahol 2000 ppm Al-t adtak a takarmányhoz, ott a vizelet Ca koncentrációja emelkedett volt, a plazma foszforszintje pedig alacsonyabb, azokhoz az esetekhez képest ahol nem adtak hozzá semmit [56, 86]. A szakirodalom számos tanulmányt sorakoztat fel annak bizonyítására, hogy az alumínium-szulfát, amely élettani szempontból ugyanúgy működik, mint a nátrium-alumínium-szilikát hipofoszfatómiát idéz elő tejelő tehenekben [87–92]. Az összes tanulmány beszámolt arról, hogy bizonyos fokig élettaninak kell tekinteni ellés előtt a plazma csökkent foszforszintjét, takarmánykiegészítőtől függetlenül ahhoz, hogy a hipokalcémia elkerülhető legyen. Ez egy átmeneti állapot, amely az ellést követően normalizálódik. A plazma 2,0 mmol/l-nél magasabb foszfor koncentráció ugyanis negatívan befolyásolja a vesében a 25-hidroxi-D vitamin átalakulását azt aktív 1,25-dihidroxi-D-vitaminná, amelynek a következménye, hogy a gastrointestinális traktusban nem fokozódik a kalcium-felszívás [7, 93]. A hipofoszfatómia viszont rontja az állatok takarmányfelvételét és csökkenti az egy laktációs periódusban termelt tej mennyiségét [83, 94]. A kísérletekben használt nátrium-alumínium-szilikát azonban csak a takarmányfelvételt csökkentette átmenetileg az ellésig, de az állatok egészségére nem volt negatív hatással [88, 92]. A magnézium szintet vizsgálva az is megállapítható volt, hogy bár csökkent ionszintet lehetett mérni azoknál az egyedeknél, amelyeket ezzel a takarmánykiegészítővel etettek, de a csökkenés még mindig a referenciatartományon (0,75-1,00 mmol/l) belül volt [83, 93]. Az elv ugyanaz, mint a foszfor esetében, ahol közvetlenül megköti a magnéziumot, így gátolva annak felszívódását [83].

## **5.5. Hypocalcaemia**

A nagyüzemi szarvasmarhatartás a számtalan gazdasági előnyén túl egyre égetőbb globális és egészségügyi terhet ró gazdálkodókra, a tudósokra és az állatorvosokra is [95]. Az egyik ilyen vissza-visszatérő probléma az extrém méretű tejtermelés következményekéül kialakult energetikai problémák. Az ellés önmagában egy éles határ a laktáló és a nem laktáló állapotok között. Vannak olykor kifejezetten súlyos tünetekben megmutatkozó problémák, mint az ellési bénulás [96]. Ezek az elváltozások ugyan nagyon kis százalékát érintik a teljes állománynak, egyes amerikai kutatások szerint az állatok alig 5%-a szenved ezektől, de nem lehet elmenni a megjelenésük mellett [97, 98]. A legtöbb változás nem mutatkozik meg klinikailag, az az állatok kívülről teljesen egészségesnek látszanak, de ha az állomány mutatóit vizsgáljuk akkor számos ponton eltérést tapasztalhatunk az elvárt eredményekhez képest [99]. Egyre több kutatócsoport vizsgálta és jelenleg is vizsgálja ezeket, hiszen az állomány több mint fele érintett ezekben és rengeteg olyan problémának a megalágyai, mint az elhúzódozó involúció, csökkent tejtermelés, magasabb selejtezési arány, oltógyomor helyzetváltozás, immunológia problémák [12, 97, 100].

### **5.5.1. A hypocalcaemia élettani háttere**

A hypocalcaemia a tehenekben az ellés utáni időszakban jelentkezik, döntően az ellést követő 12-24 órán belül. A szarvasmarhák szervezete bár nagyon jól alkalmazkodott az extrém méretű tejtermeléshez sajnos még így is számolhatunk bizonyos mértékű hypocalcaemiával ebben az időszakban [97]. Ennek a magyarázata az, hogy a szarvasmarhák mindenáron biztosítják a tej optimális összetételét, amely viszont gazdag kalciumba. Ilyen esetekben a csontokból igyekeznek kivonni a szükséges mennyiséget, illetve fokozza a bélen keresztüli felszívást [7, 12]. Ezt a kalciumot az extracelluláris térből fedezi és a tejmirigybe választja ki, de ez csak akkor lehetséges, ha előzetesen a hormonhatásnak köszönhetően már azt a csontokból elkezdte mobilizálni. Ha ez nem következett be, azaz például a mellékpajzsmirigyben nem ugrott meg a parathormon szintézise akkor a plazmában hirtelen esik le az ionszint és ez elindítja az élettani elváltozásokat. Külön kiemelendő a laktáció legelején a kolosztrum biztosítása, ugyanis az magasabb koncentrációban tartalmazza a kalciumot és 10-szer annyit igényel, mint amennyi a vérben rendelkezésre áll [32, 101]. Egyes kutatásokban azt is megfigyelték, hogy genetikai faktora is van hypocalcaemiának, a svéd vörös és a jersey fajtákban gyakrabban jelentkezik klinikai tünetekben [102, 103]. Mindemellett az állatok életkoránk előrehaladtával is egyre nagyobb valószínűséggel

számolhatunk a hypocalcaemia megjelenésével, amely alátámasztja azt a tényt, miszerint az egy laktációban termelt tej mennyiség is növekszik a korral [103, 104]. A kalcium felszívódásáról, szervezeten belüli eloszlásáról, kiürüléséről és a hormonális hatásokról a korábbi fejezetekben esett szó.

### **5.5.2. A hypocalcaemia formái**

A szervezetben az szarvasmarhák esetében az élettani kalciumszint (össz-kalcium) 2,1- 2,5 mmol/l. Szubklinikai hypocalcaemiáról általában 2,00-1,38 mmol/l között beszélhetünk, míg klinikai tüneteket 1,38 mmol/l alatt látunk [12, 100] . Ezek az értékek hozzávetőlegesen elfogadottak, de az egyes tanulmányok között megoszlik a vélemény ezekről a határértékekről [100, 105]. A klinikai formák között általában az ellési bénulást szoktuk emlegetni, míg a szubklinikai eseteknél sokkal többféle hatással számolhatunk [99, 104]. Az szubklinikai hypocalcaemiáról 1 mmol/l alatt, míg a klinikai hypocalcaemiáról 0,5 mmol/l alatti ionizált kalciumszint esetén beszélhetünk [13, 14].

#### **5.5.2.1. Ellési bénulás**

Az ellési bénulás egy viszonylag ritka kórkép ám ha előfordulásakor nem kezelik akkor az érintett állatok általában elpusztulnak. Ez egy kiemelt jelentőségű betegség mert a kezelésre szoruló állatok hasznos élettartama is megrövidül [106]. Emellett gazdaságilag sem kifizetődő, elég drága az egyedi állatok kezelése [32]. Elsősorban hypocalcaemia áll ennek a hátterében ám egyre több tanulmány igazolja, hogy sokkal összetettebb kóroktana van [107]. Ezek közé soroljuk a hypomagnezemiát, a csontrendszeri elváltozásokat, az izomsérüléseket, a hypophosphatemia és a ketózist is [107]. Emellett a kor, a fajta, a laktáció száma, a termelt tej mennyisége laktációként, a takarmány összetétele is befolyásolja a kialakulását [106, 108, 109]. Tüneteiben kezdetben nem túl specifikusa, fokozódó izgatottság látható, de tűnhetnek akár gyengének is az állatok. A sternális fekvés amikor az állatok nem az oldalukon fekszenek, nagyfokú elesettséget és kezdetleges bénulást is mutathatnak. A pulzus megemelkedik, a testhőmérséklet az élettani alá csökken, a perifériás testtájuk hidegek és a gasztrintesztinális traktusban atónia lép fel [109]. A legsúlyosabb esetben az állatok teljesen elfeksznek az oldalukon, kómatózus állapot léphet fel és kezelés nélkül szinte biztosan elpusztulnak [32]. Abban az esetben, ha ez elfekvés hosszabb időn keresztül fennáll, úgy a perifériás idegsérülések és következményes izomatrófia veszélyével is számolni kell [12, 110].

Egy 2017-es tanulmány foglalkozott azokkal a hatásokkal, amelyek bár nem tulajdoníthatók közvetlenül az alacsony kalciumszintnek, mégis elmondható, hogy befolyásolja őket. Rodríguez és munktársai egy tejelő tehenészetben vizsgálták a kísérletben lévő közel 800 tehéneken egy 2 hónapos időtávban a ketózis, mastitis, metritis, oltógyomor-helyzetváltozás és a magzatburok-visszamaradás előfordulását [100].

#### **5.5.2.2. Metritis és magzatburok visszamaradás**

Ez a 2017-es tanulmány is azt hivatott igazolni, hogy magasabb valószínűséggel fordul elő azokban az állatokban magzatburok-visszamaradás, ahol a vér nem normocalcaimias [100]. Ez egyrészt magyarázható azzal, hogy a méh nem tud teljes egészében összehúzódní, nem segítve a magzatburok illetve a törmelék eltávolozását, másrészt pedig az immunsejtek aktivitása is csökken a nem megfelelő kalcium-szint mellett [30, 111]. Emellett a többször ellett tehenekben gyakrabban fordult elő mint a frissen ellett üszőknél [100]. Ez tulajdonítható annak a ténynek, hogy az idősödő tehenekben a 1,25-dihidroxi-D3-vitaminra bélben lévő receptorainak száma alacsonyabb, az arra való affinitás lecsökken és mindemellett az azt inaktíváló C24-hidroxiláz enzim mennyisége feldúsul [112, 113].

#### **5.5.2.3. Oltógyomor-helyzetváltozás**

Az oltógyomor bal oldali helyzetváltozás előfordulása többszörösen magasabb az alacsony kalciumszinttel rendelkező tehenek esetében [100, 114, 115]. Ennek magyarázata valószínűleg abból áll, hogy a csökkent ionszint megváltoztatja az izomtónusát az oltónak és ezáltal tud elmozdulni a hasüregen belül [116]. Mivel az állatok az ellést követően hajlamosak kevesebb takarmányt felvenni (ami számos más anyagcsereproblémát is okoz) így a bendő kitelődése kisebb, ami mobilissá teszi azt [117]. Emellett a kevesebb energiabevitel mellett megnő a NEFA-koncentrációja (főleg magas BCS értékű állatokban) ami tovább hajlamosítja tehenet az abomasum elmozdulására [117, 118]. Igazolt továbbá az a feltételezés is, miszerint az állatok kora, a fajtája, neme és az adott éghajlati viszonyok is befolyásolják az elváltozás kialakulását. Az idősebb állatokban, a nőtény egyedekben, a tejelő fajtákban (azon belül is a Csatorna-szigeteki fajtákban) jóval magasabb arányban számíthatunk a oltógyomor-helyzetváltozás megjelenésére [117]. Következésménye az idő előtti selejtezés, a tejtermelés jelentős csökkenése illetve az esetleges elhullás [116].

#### **5.5.2.4. Ketózis**

A ketózis egy olyan állapot amikor a vérben megnövekszik a keringő ketontestek koncentrációja [119, 120]. A ketonanyagok (aceton, acetoacetát, B-hidroxi-butirát) bizonyos

koncentráció alatt élettanilag is keletkeznek a szarvasmarha szervezetében [119]. Ez a folyamat onnan indul, hogy az ellés után beinduló intenzív tejtermelést és az állatok általános energiaszükségletét fedező takarmánymennyiséget fizikailag képtelen felvenni az állatok bendője, ezért egy általános energiahiányos állapotba kerülnek, így a zsírszövetből igyekeznek fedezni zsírmobilizációval [121]. Ez együtt jár a májban lerakott zsír felhalmozódásával, amely májlipidózist eredményez [122, 123]. A hypoglikémia fokozni fogja a glükoneogenesis melyhez aktívan felhasználja az oxálacetátot, így a felhalmozódó acetyl-coenzim-A a ketogenesisbe fog bekapcsolódni [121, 124].

A ketózis, melynek szubklinikai és klinikai megjelenési formái egyaránt intenzív kutatás tárgyát képezik mind a mai napig, előfordulásának a valószínűsége az ellés utáni időszakban nagyon magas [120]. A szakirodalomban, a legtöbb esetben a szubklinikai ketózisban a ketonanyagok vérbeli koncentrációja 1,00- 1,40 mmol/l közé tehető [119, 122]. Több kutatás is igazolta hogy a laktáció 3. illetve a 4. hetében lehet számítani leginkább ezen állapot kialakulására [120, 125]. Ezt számos tényező befolyásolja, többek között az ellésből fakadó fizikai sérülések melyek megnehezítik a tehenek mozgását és takarmányfelvételét, az állatok magas testkondíció-pontja, a csökkent takarmányfelvétel [120]. A ketontestek közül a BHB koncentrációját szokás mérni, mivel ez a 3 közül a legstabilabb vegyület, így a mintákban, amely lehet tej, vizelet vagy vér, ennek a legkisebb a valószínűsége, hogy elbomlik [126]. A klinikai tünetekben megnyilvánuló ketózis esetén általában az állatok kifejezetten száraz bélsarat ürítenek, leesik a termelt tej mennyiség, illetve az állat veszít a testtömegéből mert étvágytalanná válik, valamint egyes esetekben idegrendszeri tüneteket is tapasztalhatunk [119, 127]. A szubklinikai ketózist nehezebben lehet diagnosztizálni, viszont számos kutatás vélt összefüggést felfedezni a hyperketonaemia és a tejhozam, a tejösszetétel az ellés után elforduló megbetegedések megjelenése (mastitis, metritis, magzatburok visszamaradás) között [119, 128, 129]. Azt az összefüggést, hogy az ellés környékén megjelenő probléma miatt alakul ki egy úgynevezett másodlagos ketózis vagy az elsődleges ketózis következményeként kell számolnunk az egészségügyi hatásokkal máig nem teljesen tisztázott [125].

### **5.5.3. A hypocalcaemia megelőzési lehetőségei**

A hypocalcaemia megelőzésére a tudomány jelen állása szerint többféle módszer áll rendelkezésre, amelyek közül a telepi körülmények között is nagy hatékonysággal alkalmazhatók. Mivel évről-évre követhető, hogy növekszik az egy laktációban megtermelt

tej mennyisége így a meglévő megelőzési módszerek finomítására és újabb lehetőségek feltérképezésére van szükség.

Az egyik leggyakrabban alkalmazott módszer az ellés előtt álló állatok takarmányában jelen lévő kalcium szint csökkentése. Erre azért van szükség, mert az előkészítés alatt a vérben fennálló hypocalcaemia a feedback mechanizmuson keresztül folyamatosan arra készíti a mellékpajzsmirigyet, hogy parathormont bocsájtson ki a keringésbe. Ez az aktivált állapot teszi lehetővé, hogy amikor az ellés után a tejtermelés következtében az állatok szérumában leesik az Ca szintje, akkor a mellékpajzsmirigy egy aktivált állapotban van, így nagyobb mennyiségű parathormon termelésre lesz képest rövidebb időn belül a kritikus időszakban [16]. A szakirodalomban azt javasolják, hogy az ellés előtti időszakban a takarmány Ca-tartalma ne legyen több, mint 20-40g [130].

Amennyiben a takarmány Ca-tartalmának csökkentése nem lehetséges vagy túl bonyolult, akkor a hatás eléréséhez kötőanyagokat adnak a takarmányhoz, amely a kalciumon kívül még egyéb anyagokat (Mg, P) is megköt [131]. Ezzel módszerrel tudják biztosítani, hogy az állatok napi kalcium bevitele 20 grammnál kevesebb legyen [59]. Kötőanyagként általában zeolitot alkalmaznak, amely fizikálisan köti meg a takarmányban felelhető Ca egy részét vagy pedig növényi olajakat (pl. szójababolaj) adnak a takarmányhoz, melyekkel oldhatatlan kalcium-szappant képeznek a bendőben [132].

A harmadik lehetőség a hypocalcaemia megelőzésére a DCAB (dietary cation anion difference) módszer, amelynek keretein belül az állatok takarmányában állítják be megfelelően a kation-anion egyensúlyát. Az módszer lényege az, hogy a bevitt kationok, anionok a bélen keresztül felszívódva a keringésbe jutnak és megváltoztatják a vér és vizelet pH értékét. Az ellés előtti időszakban az állatok takarmányában megemeljük az anionos ionok arányát (Cl, P) így azok egy átmeneti, kontrollált metabolikus acidózist hoznak létre. Abban az esetben, ha a takarmányban a kationok (Na, K, Ca) vannak túlsúlyban, úgy a metabolikus alkalózis veszélye áll fent [12]. Ezen metabolikus folyamatoknak a lényege, hogy kutatások sora igazolta, hogy a parathormon alacsony vér és vizelet pH értéken hatékonyabb válaszreakciót vált ki, fokozza a csontban az oszteoklasztok aktivitását és 1,25-dihidroxi-D3-vitamin szintézise is növekszik. Ennek a kiszámítása általában egy képlettel történik, melyben legfontosabb befolyásoló ionokat vesszük számításba:  $DCAD (mEq/kg) = (Na (mg/kg)/23,0) + (K (mg/kg)/39,1) - (Cl (mg/kg)/35,5) - ((S (mg/kg) \times 2) /32,1)$  [32]. A képlet ugyan nem kalkulál a Ca, Mg, P bevitelével, de természetesen ezen ionok is befolyásolják a vér és vizelet pH értékét. Az ionok monitorozása azonban a teljes előkészítés alatt és az ellés után is fontos,

elsősorban vizeletből, hiszen a DCAB egy meghatározott tartományon (–50 és –200 mEq/kg között) belül szükséges tartani, hogy megakadályozzuk a túlzott metabolikus acidózist (a vizelet pH 5,5 alatt), ami aztán többek között csökkent takarmányfelvételt okoz [12, 32, 133]. Ez a gyakorlatba ideális esetben 5,5-6,8 közötti pH tartományt jelent a vizeletből mérve [32]. Egyes tanulmányok ezt az értéket inkább 6,2-6,8 közé helyezik [12]. Egyes kutatások azt is igazolták, hogy az alacsony pH mellett fokozódik a vese Ca-ion kiválasztása, ami tovább javítja a módszer hatékonyságát a hypocalcaemia elleni küzdelemben [134]. Az ellés utáni időszakban pedig fokozni kell a kationok, különösen a Ca bevitelét a szervezetbe [12].

A negyedik módja annak, hogy a hypocalcaemiát megelőzzék a telepen, ha exogén módon adagolnak az állatoknak hormonokat. Sokáig a D vitamin injekciós formában történő adagolásával értek el sikereket (naponta akár 30 000 NE), ugyanakkor ez a vitamin könnyen túladagolható, ami viszont a szervek visszafordíthatatlan meszesedéséhez vezet. Ez a módszer azonban sokszor pont az ellentétes hatásmechanizmust váltotta ki, hiszen a magas 1,25-dihidroxi-D3-vitamin vérbeli szintje gátolta a parathormon szekrécióját az ellés előtti és utáni időszakban. Ennek kiküszöbölésére jött megoldásként az analógok alkalmazása, amely bár biztonságosabb volt a korábbi vegyületeknél, átütő sikert sajnos ezzel sem sikerült elérni [12, 16, 97].

#### **5.5.4. A hypocalcaemia kezelési lehetőségei**

A kialakult hypocalcaemiás állapotot a további egészségkárosodás és szövődmények elkerülése végett a lehető leggyorsabban és leghatékonyabban csökkenteni kell. Az itt felsorolt eljárások között találunk olyan módszereket, amelyeket egy adott telepen protokolszerűen alkalmaznak minden tehénnél egyfajta preventív kezelésként, de a kialakult állapot kezelésére is egyaránt alkalmasnak bizonyulnak.

Az legsúlyosabb forma egyértelműen az, amikor a klinikai tünetek valamilyen módon manifesztálódnak. Az ellési bénulásnak különböző fokozatai vannak a megjelenési formáit tekintve, az enyhébb görcsöktől a teljes elfekvésig és a kóma állapotáig [109]. Ilyenkor az időnek óriási szerepe van a tünetektől számítva, hiszen sokszor egy elfekvő tehén izmain, tőgyén másodlagosan jelennek meg ischémiás, zúzódásos elváltozások, melynek következtében az alapproblémát kezelve sem sikerül az állatokat lábra állítani és visszaintegrálni a termelésbe [12, 110, 135]. Ennek kezelésére általában intravénásan adagolt kalcium-glükonátot (2 g/100 ttkg) alkalmaznak. Van, hogy ezek a készítmények még a kalciumon kívül tartalmaznak egyéb energiaforrásokat (pl. dextróx) és ionokat (pl. Mg) is.



Ügyelni kell, hogy a szív védelme érdekében a beadás sebessége ne haladja meg a 1 g /s-os sebességet [12]. Általában a szubklinikai hypocalcaemia esetén van szerepe a szubkután beadott és szájon át alkalmazott kalciumkiegészítésnek, hiszen ilyenkor nem annyira alacsony a vér kalciumszintje és emellett a hatása is elnyújtottabb [97, 136]. További előnye, hogy az orális készítmények két komponensű, azaz egy lassan (pl. kalcium-karbonát) és egy gyorsan (pl. kalcium-propionát) felszívódó kalciumkomponenst is tartalmaznak a balanszírozott hatás érdekében [97].

A hypocalcaemiával kapcsolatban már korábban említésre került, hogy van, hogy egy elsődlegesen alacsony kalciumszint alakít ki másodlagos elváltozásokat és azzal is találkozhatunk, amikor egy ellés után megjelenő mastitis, lábvégprobléma, ketózis következménye a hypocalcaemia [100]. Sokszor ennek kiküszöbölése végett a fogadócsoport egyedeit protokollszerűen kezelik különböző módszerekkel. Az egyik ilyen módszer az állatok drenselése, melynek segítségével az állatokat gyorsan, jól hasznosuló energiaforrásokhoz lehet juttatni (pl. propilén-glikol, dextróz, stb.) [137]. Az ezekhez kapcsolódó kezelések teljes körének áttekintése eltér ezen szakdolgozat témájától.

## 6. Anyag és módszer

### 6.1. A vizsgálat helye, ideje és a kiválasztott kísérleti tehenek

A kísérletben használt, foszfát megkötő takarmánykiegészítő alkalmi használati engedéllyel rendelkező (engedélyszám: VA/ÉBÁF-ÉBO/00786-4/2021). Az állatokkal végzett vizsgálatot a Pest-megyei Kormányhivatal a PE/EA/1076-5/2020 számon jóváhagyta.

A kísérlet helyszínül egy nyugat-magyarországi nagyüzemi szarvasmarhatelepet választottunk, ahol közel 600 tehenet fejnek és látják el utódaikat. Az egyedek kiválasztása a szárazonálló csoportból történt tehénpáros módszerrel és mivel a kísérleti csoport és a kontroll csoport egyedek adatai is rendelkezéseinkre álltak így figyelembe vettük a párosítás során, hogy az állatok hányadik laktációban vannak, egy átlagos 305 napos laktációs tejtermelést, az előző laktáció hosszát, illetve azokat az eseményeket (pl. tüdőgyulladás, ketózis) amelyek az állatok életében az előző laktációs periódusban előfordultak (1. táblázat). A kísérleti (EXP) illetve a kontroll (CTRL) csoportba is 17-17 egyedet választottunk ki ezen szempontok alapján, amelyeket egy 3 hónapos időtartam alatt vizsgáltunk 2022 februárjától.

1. táblázat: A kísérleti és a kontroll csoportban lévő tehenek előző laktációjának adatai

		<b>Kontroll</b>	<b>Kísérlet</b>
<i>Laktáció</i>		2,9 + 1,1	3,2 + 1,3
	2. laktáció	8	7
	3. laktáció	3	3
	4. laktáció	5	4
	5. laktáció	1	2
	6. laktáció	0	1
<i>Tejtermelés (305 napos laktáció)</i>		11241 +2544	11318 + 1962
<i>Laktáció hossza az előző periódusban (nap)</i>		344 + 116	351 + 86
<i>Méhgyulladás előfordulása</i>		0	1
<i>Oltógyomor-helyzetváltozás előfordulása</i>		0	0
<i>Ellési bénulás előfordulása</i>		0	0
<i>Ketózis előfordulása</i>		1	0

## 6.2. A kísérleti állatok takarmányozása

A teheneket 3 héttel a várható ellés előtt előkészítő csoportba kerültek. A takarmányozásuk csak egyetlen összetevőben különbözött a kísérleti és a kontroll csoport esetében, ugyanis a kísérleti csoport adagját 400g kísérleti anyaggal kiegészítettük. Egyéb különbség nem volt fellelhető a két csoport TMR-jében (2. és 3. táblázat).

2. táblázat: A vizsgált egyedek TMR összetétele az ellés előtt és az ellés után.

Hozzávalók (kg)	Ellés előtt	Ellés után
Kukorica szilázs	14.0	17.0
Búzaszalma	4.0	0.0
Víz	4.0	4.0
Starter koncentrátum	3.5	0.0
Prémium konjugált linolsav koncentrátum	0.5	1.0
Koncentrátum fejős tehenek részére	1.5	10.0
Árpa széna	0.0	7.0
Nedves CGF	0.0	5.0
Réti széna	0.0	1.0
Összesen	27.5	45.6

3. táblázat: A vizsgált tehenek TMR adagjának részletes analitikai elemzése az ellés előtt és az ellés után

Vegyí összetétel	Ellés előtt	Ellés után
Száranyag (kg)	13.1	22.1
NEI (%DM)	5.9	7.5
Nyersfehérje (%DM)	13.7	18.7
RDP (%DM)	9.3	13.5
RUP (%DM)	4.2	6.2
Cukor (%DM)	2.9	4.9
Keményítő (%DM)	20.9	23.7
Nyersrost (%DM)	22.3	13.5
ADF (%DM)	25.4	15.4
NDF (%DM)	39.9	30.4
NFC (%DM)	35.7	39.2

<i>Nyerszsír (%DM)</i>	3.2	4.5
<i>Hamu (%DM)</i>	7.3	7.1
<i>Ca (%DM)</i>	0,59	0,89
<i>P (%DM)</i>	0,42	0,43
<i>Ca:P arány</i>	1.41	2.07
<i>Mg (%DM)</i>	0,25	0,39
<i>DCAD</i>	10.6	29.1

A vizsgálat idején, hagyományos, alacsony Ca tartalmú takarmányozási módszert alkalmaztak az előkészítő csoportban. A takarmánykiegészítőt csak az ellés előtti időszakban etették, az ellés utáni frissen ellett és fogadó csoportban megszüntették azt. A két csoport takarmányadagjának összetételében nem volt különbség az ellés utáni időszakban.

### **6.3. Mintavételek és azok laboratóriumi elemzése**

A tehenektől vért vettünk az előkészítő csoportba válogatás napján, az ellés várható időpontja előtt 10, 7, 5, 3 és 1 nappal, az ellés napján és az ellést követő 1, 2, 3, 5, 7 és 14 napon. A mintákat natív mintavételi csövekbe vettük a farokvénából. A mintavételt követően alacsony hőmérsékleten (4°C) tároltuk és kevesebb mint 6 órán belül minden mintát feldolgoztunk, hogy szérumot nyerjünk belőlük. A laboratóriumi vizsgálatig -20°C-on tároltuk ezeket. A vérmintákon túl a kísérlet részeként még tejmintákat is vettünk az ellés utáni 2. és 7. napon, amelyekből az alumínium-koncentrációt vizsgáltuk.

A szérum mintákból az összes és ionizált Ca, anorganikus P, Mg ionokat, valamint a ketonanyagok közül a BHB koncentrációját vizsgáltuk. A vizsgálathoz Siemens Advia 1800 Chemistry berendezést használtuk. Az össz-kalcium meghatározására az arsenazó módszert alkalmaztuk, amelyet 1981-ben fejlesztett ki Bauer [80]. A foszfor méréséhez Daly és Erthinghausen diagnosztikai mérés technikáját választottuk [81]. Ehhez egy magyar gyártmányú, No. 43941, No. 41341 és No. 41341 számú reagenskészletet használtunk. A magnézium koncentráció meghatározásához az 1964-ben kifejlesztett xylidyl-blue-complex eljárást vettük alapul. Végezetül a vér ketonanyag-szintjét is monitoroztuk egy német gyártmányú BHB 21 FS reagenskészlet segítségével. Az ionizált kalcium méréséhez HORIBA gyártmányú LAQUAtwin Ca-11 ionmérőt használtunk. A tejminták elemzéséhez és alumínium-szint meghatározásához egy ICP-MS módszert alkalmaztunk.

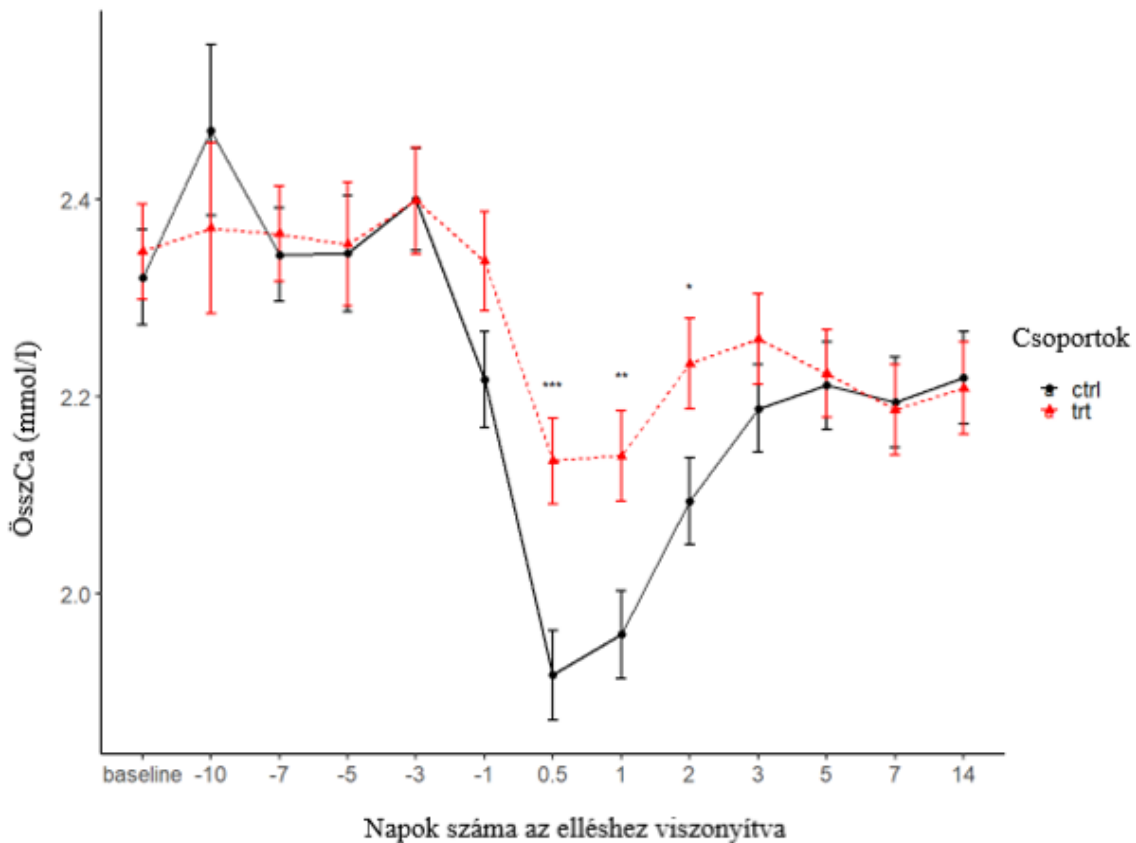
#### 6.4. Az adatok elemzése

Az adatok elemzését az R Core Team statisztikai programmal végeztük. A programban az lme4 és az lmerTest csomagokon belül az 'lmer' és az 'lmerTest' nevezetű függvényeket alkalmaztuk, valamint az emmeans csomag 'emmeans' funkcióját használtuk abban az esetben ha a különböző mintavételi idők esetén szeretnénk volna összehasonlítani a méréseket a két csoport között. A mérések átlagát vettük alapul mindkét csoportban és ezeket vetettük össze a csoportok között. Az egyes állatokon végzett mérések véletlenszerű komponensként voltak figyelembe véve a lineárisan kevert modellben. Az egyes mérési eredmények pontdiagrammal lettek ábrázolva. Azokban az esetekben, ahol az adat nem követte a standard normális eloszlást, ott logaritmusos transzformációt alkalmaztunk mielőtt a modellbe beillesztésre kerültek volna az adatok.

Az analízis során alkalmazott képlet a következő volt: Paraméter ~Csoport + Mintavételi idő + Csoport (Mintavételi idő). A grafikonon és a táblázatban is feltüntetésre kerültek a marginális átlagok, illetve az átlagok mintavételi szórásai, melyeket a kezelés és mintavétel során rögzítettünk. Csillaggal jelöltük azokat az eseteket, amelynél a kontroll és a kísérleti csoport között szignifikáns eltérés volt tapasztalható (\*\*\*  $p < 0,001$ , \*\*  $p < 0,01$ , \* $p < 0,05$ ).

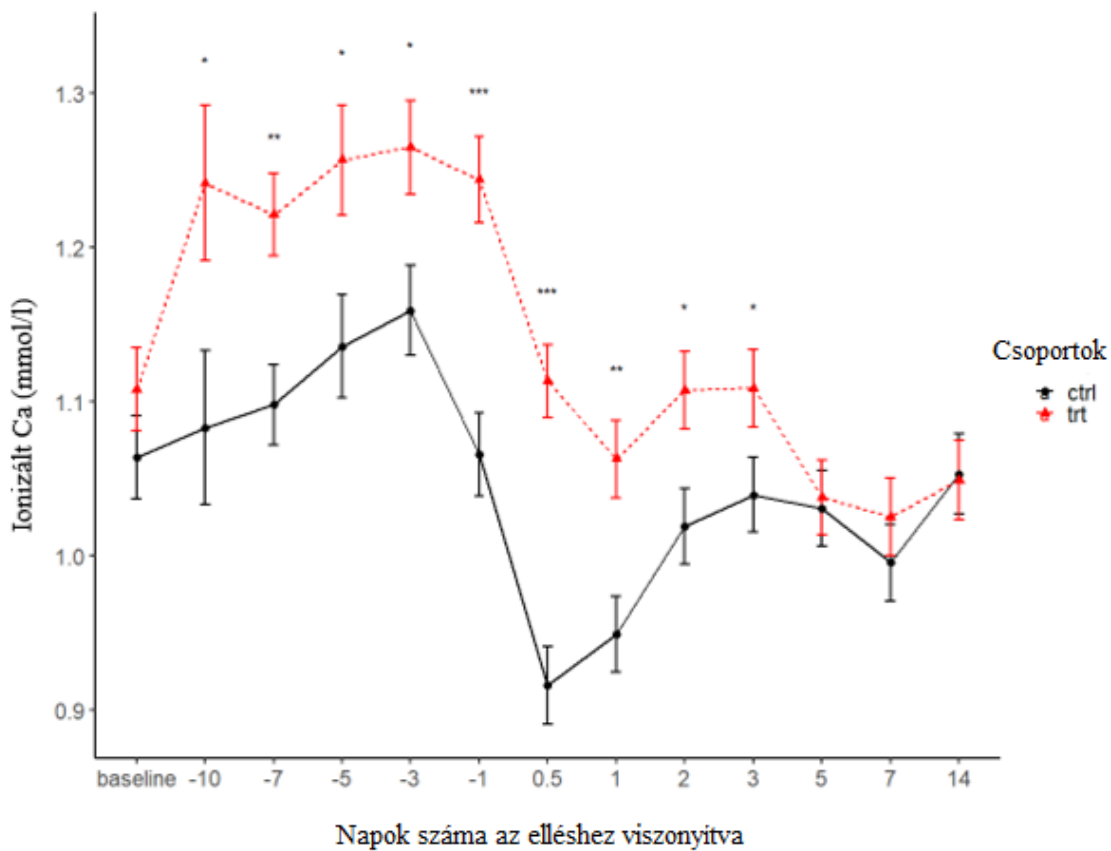
## 7. Eredmények és megbeszélés

Kísérletünkben azt szeretnénk volna igazolni, hogy az eddig jól ismert és alkalmazott módszereken kívül vannak még lehetőségek a szarvasmarhák hypocalcaemiájának a megelőzésére. Az adatok összevetése után látható volt, hogy elég jelentős különbség mutatkozott a kísérleti és a kontroll csoport egyedei között. Ez a szignifikáns eltérés az plazma összkalcium szintében elsősorban közvetlenül az ellés után, illetve az azt követő néhány napon belül volt detektálható. Míg az ellés után fél nappal abban a csoportban, ahol nem volt jelentős takarmánykiegészítő a szárazonállás alatt ott 1,92 mmol/l volt a csoport átlagos Ca-szintje, addig a kezelt csoportban 2,14 mmol/l értéket kaptunk. Az ellést követő 1. illetve 2. nap tovább emelkedett a plazma összCa-szintje mind a két csoport egyedeinél, de a különbség az állatok között még mindig elég magas, 0,18 mmol/l és 0,14 mmol/l volt, ami a 7. napon kiegyenlített (2. ábra).



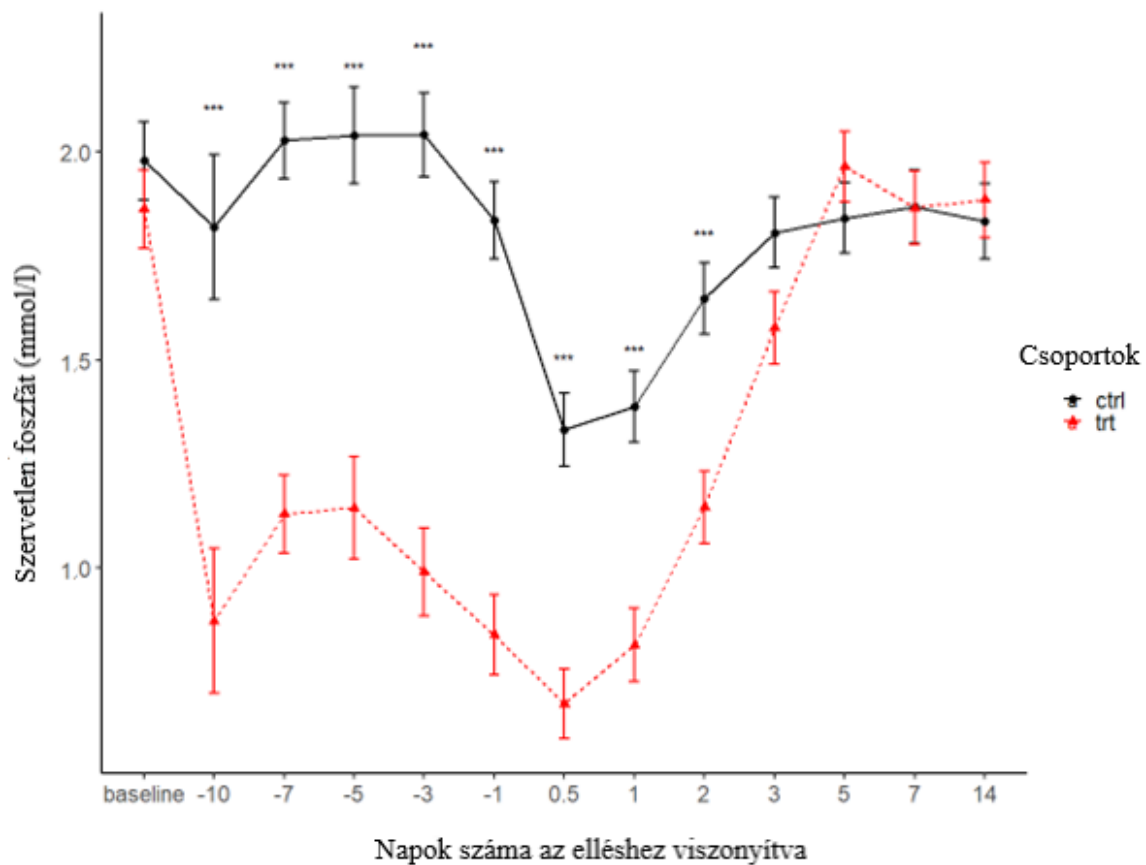
2. ábra: A plazma összCa szintjének változása a kísérlet időtartama alatt a kezelt és a kontroll csoportban (ctrl=konroll ; trl=kezelt)

Az ionizált kalcium ezzel szemben majdnem a vizsgálat teljes időtartam alatt is szignifikáns különbséget mutatott. A legjelentősebb eltérés közvetlenül az ellés napján következett be, itt 0,2 mmol/l különbség is mutatkozott a kezelt és a kontrollcsoport között (3. ábra). A kísérleti csoportban nem fordult elő hypocalcemia, míg a kontroll csoportban mind az összCa, mind az iCa átlag értékek több alkalommal is az 1 mmol/l határérték alatt voltak. A Ca háztartásban megmutatózó különbségek egyeznek a szakirodalomban leírt korábbi eredményekkel [56, 83, 85].



3. ábra: A plazma ionizált Ca szintjének változása a kísérlet időtartama alatt a kezelt és a kontroll csoportban (ctrl=kontroll; trl=kezelt)

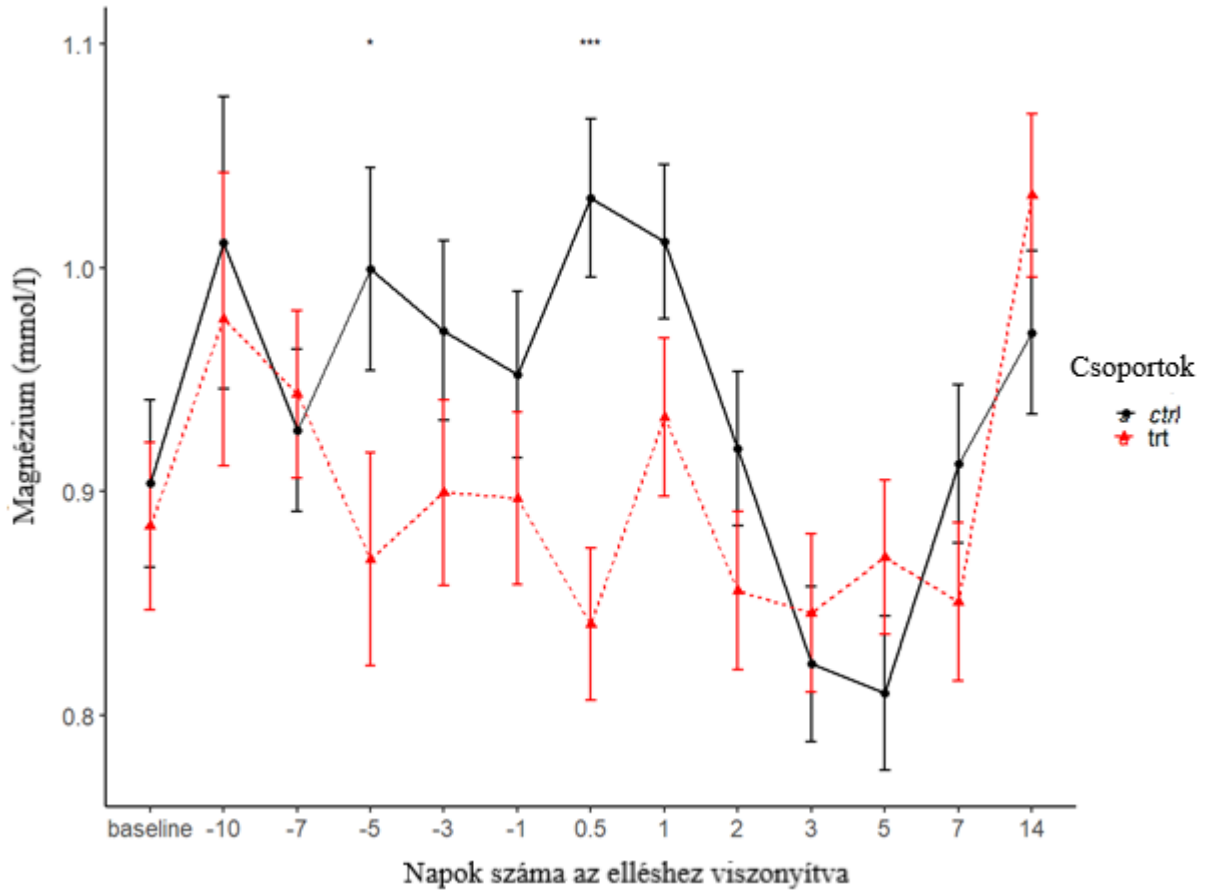
A 4. ábrán jól látszik, hogy az alkalmazott készítmény jól működik, hasonlóan a korábbi kísérletekben leírtakhoz [87–92], a kísérleti csoportban a szérumban a szervetlen foszfor koncentrációja jóval alacsonyabb volt az ellés előtti időszakban, mint a kontroll csoportban. Az ellést megelőző 3 illetve 1 nappal 1,05 mmol/l és 1,00 mmol/l eltérés figyelhető meg. A takarmánykiegészítő elhagyása után a szérumban az anorganikus foszfát szintje fokozatosan visszatért az élettani értékre, és már nem különbözött a kontroll csoporttól (4. ábra).



4. ábra: A plazma szervetlen foszfát-szintjének változása a kísérlet időtartama alatt a kezelt és a kontroll csoportban (ctrl=kontroll; trl=kezelt)



A szérumban lévő magnézium-koncentrációját vizsgálva a kontroll csoportban az ellés körüli időben magasabb volt, de az ellés után nem különbözött. Egyik csoportban sem fordult elő hypomagnezémia (5. ábra), ami egybecseng a szakirodalomban korábban leírtakkal [83, 93].



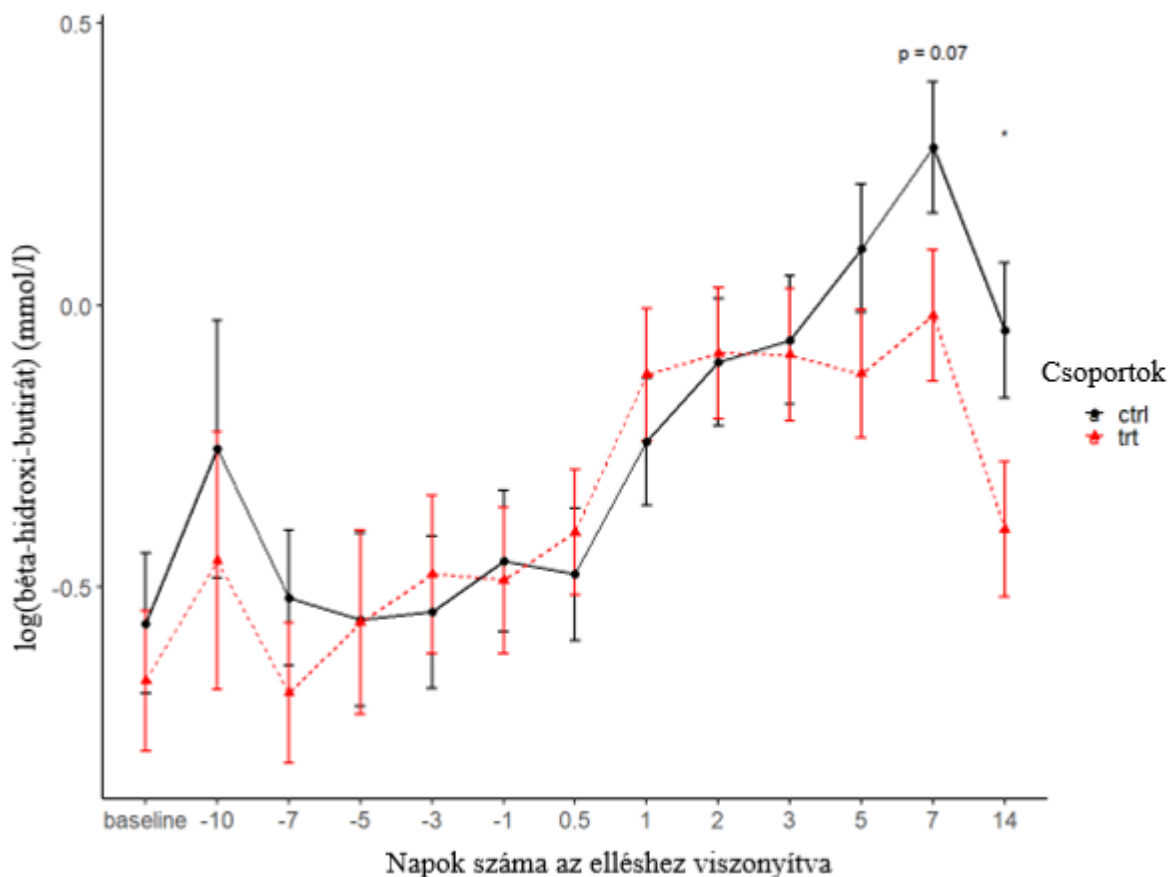
5. ábra: A plazma szerves magnézium szintjének változása a kísérlet időtartama alatt a kezelt és a kontroll csoportban (ctrl=kontroll; trl=kezelt)

Az állatok tejmintáiból vizsgáltuk az alumínium-koncentrációkat is az ellés utáni 2. illetve az 7. napon. A kísérlethez használt módszer mérési határa a 0,1 mg/l volt, így bizonyos esetekben, ahol az érték ezen mérési határ alá esett, ott nem tudtuk detektálni azokat. Ugyanakkor mind a kettő mérési napon elég alacsony volt a tej alumíniumkoncentrációja vagyis a termelt tej biztonságos volt ebből a szempontból (4. táblázat) [138].

4. táblázat: A 2. és 7. vizsgálti napon vizsgált tejminták alumínium koncentrációja a kezelt és kontroll csoportban (Állat = vizsgált állat egyedi azonosítója; Al (mg/l) = alumínium (mg/l))

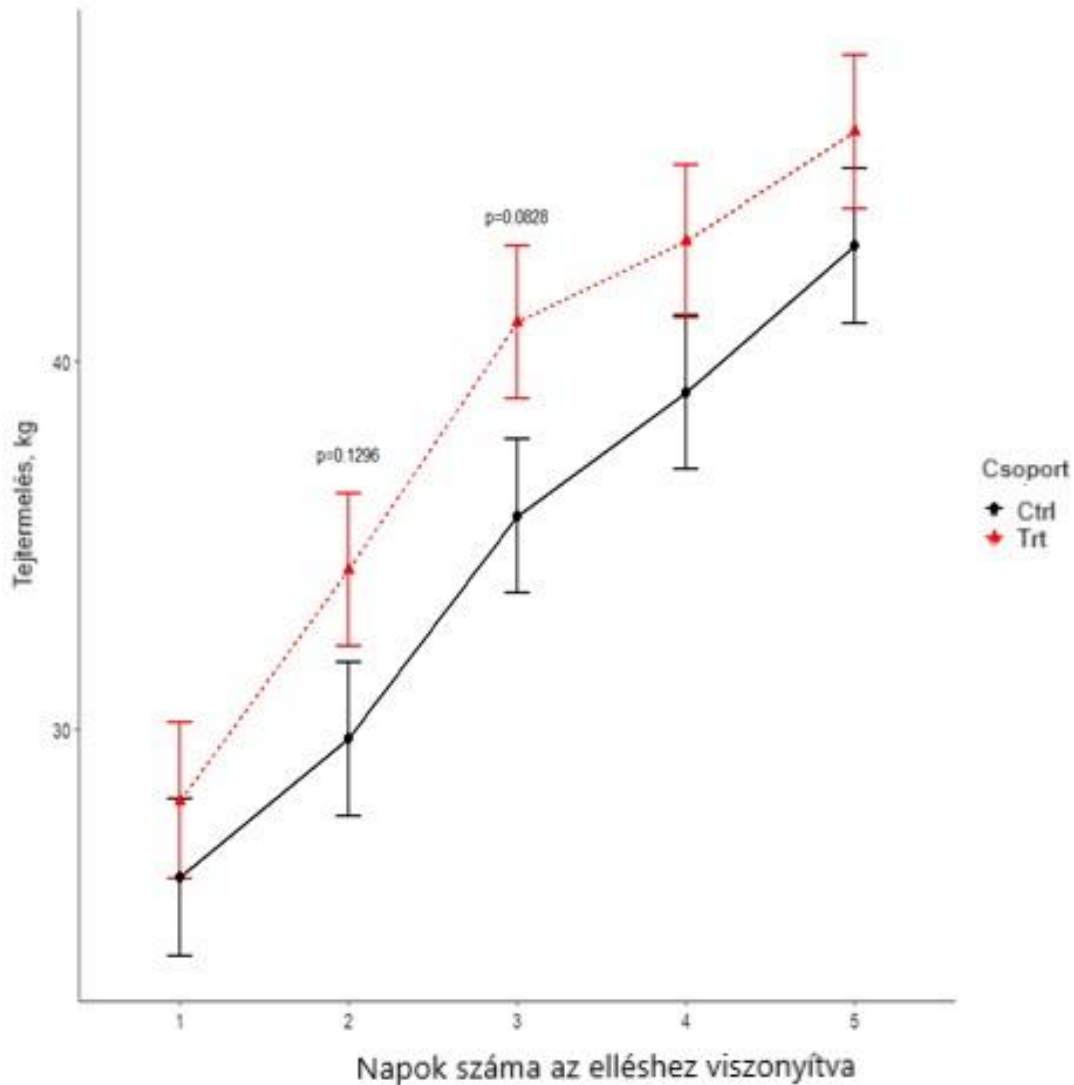
2. nap				7. nap			
Kezelt		Kontroll		Kezelt		Kontroll	
Állat	Al (mg/l)	Állat	Al (mg/l)	Állat	Al (mg/l)	Állat	Al (mg/l)
2	<0,1	48		2	<0,1	48	0,22
23	<0,1	108	<0,1	23	<0,1	108	<0,1
157	0,22	129	0,1	157	<0,1	129	0,15
181	<0,1	154	<0,1	181	<0,1	154	<0,1
5014	<0,1	156	<0,1	5014	<0,1	156	<0,1
5147	<0,1	178	0,16	5147	<0,1	178	<0,1
5280	<0,1	220	0,34	5280	N.A.	220	0,28
5438	0,34	5033	<0,1	5438	<0,1	5033	<0,1
5838	<0,1	5166	<0,1	5838	<0,1	5166	0,54
6151	<0,1	5629	<0,1	6151	0,35	5629	<0,1
6539	<0,1	5669	<0,1	6539	<0,1	5669	<0,1
7084	<0,1	6949	<0,1	7084	0,16	6949	<0,1
7251	0,14	7800	<0,1	7251	0,16	7800	<0,1
8164	<0,1	8083	0,28	8164	0,35	8083	<0,1
8283	0,15	8207	0,14	8283	<0,1	8207	<0,1
8373	<0,1	8384	<0,1	8373	<0,1	8384	<0,1
8597	<0,1	8440	<0,1	8597	<0,1	8440	<0,1

Az ionszinteken túl a ketonanyagok közül vizsgáltuk még a BHB szinteket is a szérumban. Ez az indikátor-anyag mely jelzi, hogy a tehén energiaellátása mennyire megfelelő az adott körülmények között, a kísérleti időtartam teljes hossza alatt emelkedett a vérben. Ez az emelkedés egy élettani folyamat, azonban a meredekség a 2 csoport tagjai közül a takarmánykiegészítővel etetett állatokban jóval alacsonyabb volt. A legjelentősebb eltérés az ellést követő 14. napon volt, ahol a két érték hányadosa meghaladta az 1,4-szeres értéket. Mivel a függvény eloszlása nem volt szimmetrikus, ezért az adatok jobb átláthatósága érdekében azokat logaritmikusan transzformáltuk (6. ábra). Az élettani értéken belüli BHB koncentráció jelzi, hogy a vizsgált állatok a kísérleti csoportban egészségesek voltak, energiaegyensúlyi zavar nem állt fenn [88, 92].



6. ábra: A szérumban BHB (béta-hidroxi-butirát) szintjének változása a kísérlet időtartama alatt a kezelt és a kontroll csoportban (ctrl=kontroll; trt=kezelt)

A kísérletben részt vevő állatok tejtermelése magasabb volt, mint a kontroll csoportban levő állatoké. A különbség a laktáció 2. és 3. hetében statisztikailag szignifikáns volt (7. ábra). Ez az eredmény jelentősnek mondható a szakirodalommal összehasonlítva. Korábbi vizsgálatok nem találtak különbséget a tejtermelésben hasonló takarmánykiegészítő etetésekor [83, 139].



7. ábra: A tejtermelés változása az ellés után a kezelt és a kontroll csoportban (ctrl=kontroll; trl=kezelt)

## **8. Következtetések**

A vizsgálat eredményeképpen elmondható, hogy az alkalmazott készítmény az ellés előtt 400g/nap dózisban etetve hatékonyan csökkentette a vér szövetlen foszfát koncentrációját, és így hozzájárult az ellés utáni hypocalcaemia megelőzéséhez úgy, hogy az állatok egészségi állapota nem romlott, és a tejtermelése javult.

## **9. Összefoglalás**

Az elvégzett kísérletünkben az előkészítő csoport takarmányába keverve alkalmaztunk egy takarmánykiegészítőt, amely egy foszfát kötő anyag, így egy alternatív megoldás lehetőségét hordozza magában a hypocalcaemia megelőzésére. Az ellés időpontjában, illetve az azt követő időszakban már nem volt különbség a kísérleti és a kontrollcsoport takarmányozása között. Az állatokból vérmintákat vettünk az ellés várható időpontja előtt meghatározott időközönként, illetve az ellést követő 2 héten keresztül. Ezekből a vérmintákból végeztünk vizsgálatokat a összCa, az ionizált Ca, az anorganikus foszfát, a magnézium és a BHB szintek meghatározására. Ezen túlmenően az ellését követő 2. és 7. napon az állatokból tejmintákat is vettünk, amelyből az alumíniumot vizsgáltuk. Vizsgálatinkból kiderült, hogy a teljes és az ionizált kalcium-szint is magasabb volt azoknál az állatoknál, amelyeknek a takarmányához adagolták a takarmánykiegészítőt. Ezzel szemben ebben a csoportban a szérum foszfor, illetve magnéziumszintje alacsonyabb volt, mint a kontrollcsoport egyedeinek. Ezekről az elemekről pedig tudjuk, hogy nagy mértékben összefüggenek a kalcium-homeosztázissal és ezáltal befolyásolják azt. Az állatok ketonanyagai közül a BHB szintjei is ellenőriztük, annak a ténynek a tudatában, hogy a hypocalcaemia hajlamosíthatja a termelő állatokat a ketózis előfordulására. Összességében tehát elmondható, hogy az általunk vizsgált takarmánykiegészítő hatékonyan működött az ellés körüli időszakban megjelenő hypocalcaemia megelőzésében. Emellett az állatok egészségi állapota nem romlott, a tejtermelése viszont javult.

## **10.Summary**

In our experiment, we used a phosphate-binding feed supplement, as an alternative solution for the prevention of hypocalcemia, mixed into the feed of cows during the 3 weeks before their expected calving. The supplementation was not further applied in the experimental groups after their calving. Blood samples from the animals were analyzed at fixed intervals before calving and for two weeks after calving. From these blood samples, we performed tests to determine the total calcium, ionized calcium, inorganic phosphate, magnesium and BHB levels. In addition, on days two and seven after calving, we also took milk samples from these animals, from which we investigated aluminium concentration. Our study revealed that both the total and ionized calcium levels were higher in animals that received the feed supplement. In contrast, serum phosphorus and magnesium levels in this group were lower than in the control group. We also checked the levels of BHB, being aware of the fact that hypocalcemia may predispose producing animals to the occurrence of ketosis. Overall, it can be stated that the feed supplement we tested worked effectively in the prevention of hypocalcemia in the period around calving. Besides this, the animals remained healthy after calving with an increased milk yield.

## **11. Hivatkozások jegyzéke**

1. Nicholls D, Åkerman K (1982) Mitochondrial calcium transport. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Bioenergetics* 683:57–88
2. Baird GS (2011) Ionized calcium. *Clinica chimica acta* 412:696–701
3. Weaver CM, Peacock M (2011) Calcium. *Advances in Nutrition* 2:290–292. <https://doi.org/10.3945/an.111.000463>
4. Ciosek Ž, Kot K, Kosik-Bogacka D, Łanocha-Arendarczyk N, Rotter I (2021) The Effects of Calcium, Magnesium, Phosphorus, Fluoride, and Lead on Bone Tissue. *Biomolecules* 11:506. <https://doi.org/10.3390/biom11040506>
5. Wongdee K, Chanpaisaeng K, Teerapornpuntakit J, Charoenphandhu N (2021) Intestinal Calcium Absorption. In: *Comprehensive Physiology*. John Wiley & Sons, Ltd, pp 2047–2073
6. Kuwabara A, Tanaka K (2015) [The role of gastro-intestinal tract in the calcium absorption]. *Clin Calcium* 25:1607–1612
7. Hernández-Castellano LE, Hernandez LL, Bruckmaier RM (2020) Review: Endocrine pathways to regulate calcium homeostasis around parturition and the prevention of hypocalcemia in periparturient dairy cows. *animal* 14:330–338. <https://doi.org/10.1017/S1751731119001605>
8. Kimura K, Reinhardt TA, Goff JP (2006) Parturition and Hypocalcemia Blunts Calcium Signals in Immune Cells of Dairy Cattle. *Journal of Dairy Science* 89:2588–2595. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(06\)72335-9](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(06)72335-9)
9. Cheng J, Wang Y, Pan Y, Li X, Hu J, Lü J (2019) Single-molecule nanomechanical spectroscopy shows calcium ions contribute to chain association and structural flexibility of blood clotting factor VIII. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 513:857–861. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.04.068>
10. Rosing J, Tans G (1997) Factor V. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 29:1123–1126. [https://doi.org/10.1016/S1357-2725\(97\)00040-X](https://doi.org/10.1016/S1357-2725(97)00040-X)
11. Doornenbal H, Tong AK, Murray NL (1988) Reference values of blood parameters in beef cattle of different ages and stages of lactation. *Can J Vet Res* 52:99–105
12. Goff JP (2008) The monitoring, prevention, and treatment of milk fever and subclinical hypocalcemia in dairy cows. *The Veterinary Journal* 176:50–57. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.12.020>
13. Chamberlin WG, Middleton JR, Spain JN, Johnson GC, Ellersieck MR, Pithua P (2013) Subclinical hypocalcemia, plasma biochemical parameters, lipid metabolism, postpartum disease, and fertility in postparturient dairy cows. *Journal of Dairy Science* 96:7001–7013. <https://doi.org/10.3168/jds.2013-6901>
14. Kuart C, Björnsell KA, Larsson L (1982) Parturient Paresis in the Cow. *Acta Vet Scand* 23:184–196. <https://doi.org/10.1186/BF03546804>



15. Goff JP (2014) Calcium and Magnesium Disorders. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice* 30:359–381. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2014.04.003>
16. Horst RL (1986) Regulation of calcium and phosphorus homeostasis in the dairy cow. *Journal of Dairy Science* 69:604–616
17. Schöfl C (2019) [Update - Calcium Metabolism]. *Dtsch Med Wochenschr* 144:1125–1132. <https://doi.org/10.1055/a-0833-9674>
18. Lameris AL, Nevalainen PI, Reijnen D, Simons E, Eygensteyn J, Monnens L, Bindels RJM, Hoenderop JGJ (2015) Segmental transport of Ca<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup> along the gastrointestinal tract. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 308:G206–G216. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00093.2014>
19. Pérez AV, Picotto G, Carpentieri AR, Rivoira MA, Peralta López ME, Tolosa de Talamoni NG (2008) Minireview on Regulation of Intestinal Calcium Absorption: Emphasis on Molecular Mechanisms of Transcellular Pathway. *Digestion* 77:22–34. <https://doi.org/10.1159/000116623>
20. Bronner F (1998) Calcium Absorption—A Paradigm for Mineral Absorption1. *The Journal of Nutrition* 128:917–920. <https://doi.org/10.1093/jn/128.5.917>
21. Diaz de Barboza G, Guizzardi S, Tolosa de Talamoni N (2015) Molecular aspects of intestinal calcium absorption. *World J Gastroenterol* 21:7142–7154. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i23.7142>
22. Beitz DC, Burkhart DJ, Jacobson NL (1974) Effects of Calcium to Phosphorus Ratio in the Diet of Dairy Cows on Incidence of Parturient Paresis1. *Journal of Dairy Science* 57:49–55. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(74\)84830-7](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(74)84830-7)
23. Gardner RW, Park RL (1973) Effects of Prepartum Energy Intake and Calcium to Phosphorus Ratios on Lactation Response and Parturient Paresis. *Journal of Dairy Science* 56:385–389. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(73\)85182-3](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(73)85182-3)
24. Wise M, Ordoveza A, Barrick E (1963) Influence of variations in dietary calcium: phosphorus ratio on performance and blood constituents of calves. *The Journal of Nutrition* 79:79–84
25. Shkemi B, Huppertz T (2022) Calcium Absorption from Food Products: Food Matrix Effects. *Nutrients* 14:180. <https://doi.org/10.3390/nu14010180>
26. Reinhardt TA, Horst RL, Goff JP (1988) Calcium, Phosphorus, and Magnesium Homeostasis in Ruminants. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 4:331–350. [https://doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)31052-5](https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)31052-5)
27. Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E (2016) PTH and Vitamin D. In: *Comprehensive Physiology*. John Wiley & Sons, Ltd, pp 561–601
28. Habener JF, Powell D, Murray TM, Mayer GP, Potts JT (1971) Parathyroid Hormone: Secretion and Metabolism In Vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 68:2986–2991. <https://doi.org/10.1073/pnas.68.12.2986>

29. Talmage RV, Mobley HT (2008) Calcium homeostasis: Reassessment of the actions of parathyroid hormone. *General and Comparative Endocrinology* 156:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2007.11.003>
30. Murray RD, Horsfield JE, McCormick WD, Williams HJ, Ward D (2008) Historical and current perspectives on the treatment, control and pathogenesis of milk fever in dairy cattle. *Veterinary Record* 163:561–565. <https://doi.org/10.1136/vr.163.19.561>
31. Thiede MA (1994) Parathyroid Hormone-Related Protein: A Regulated Calcium-Mobilizing Product of the Mammary Gland. *Journal of Dairy Science* 77:1952–1963. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(94\)77141-1](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(94)77141-1)
32. Horst RL, Goff JP, Reinhardt TA, Buxton DR (1997) Strategies for Preventing Milk Fever in Dairy Cattle1, 2. *Journal of Dairy Science* 80:1269–1280. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(97\)76056-9](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(97)76056-9)
33. Hodnik JJ, Ježek J, Starič J (2020) A review of vitamin D and its importance to the health of dairy cattle. *Journal of Dairy Research* 87:84–87. <https://doi.org/10.1017/S0022029920000424>
34. Herrmann M, Farrell C-JL, Pusceddu I, Fabregat-Cabello N, Cavalier E (2017) Assessment of vitamin D status – a changing landscape. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 55:3–26. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0264>
35. Reinhardt TA, Hustmyer FG (1987) Role of Vitamin D in the Immune System. *Journal of Dairy Science* 70:952–962. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(87\)80099-1](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(87)80099-1)
36. Lieben L, Carmeliet G, Masuyama R (2011) Calcemic actions of vitamin D: Effects on the intestine, kidney and bone. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 25:561–572. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.05.008>
37. Nelson CD, Lippolis JD, Reinhardt TA, Sacco RE, Powell JL, Drewnoski ME, O’Neil M, Beitz DC, Weiss WP (2016) Vitamin D status of dairy cattle: Outcomes of current practices in the dairy industry. *Journal of Dairy Science* 99:10150–10160. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-11727>
38. Herdt TH, Stowe HD (1991) Fat-soluble Vitamin Nutrition for Dairy Cattle. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 7:391–415. [https://doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)30796-9](https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)30796-9)
39. Nelson CD, Reinhardt TA, Lippolis JD, Sacco RE, Nonnecke BJ (2012) Vitamin D Signaling in the Bovine Immune System: A Model for Understanding Human Vitamin D Requirements. *Nutrients* 4:181–196. <https://doi.org/10.3390/nu4030181>
40. Pondel M (2000) Calcitonin and calcitonin receptors: bone and beyond. *International Journal of Experimental Pathology* 81:405–422. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2613.2000.00176.x>
41. Anast CS, Conaway HH (1972) Calcitonin. *Clinical Orthopaedics and Related Research*® 84:207

42. Huang CL, Sun L, Moonga BS, Zaidi M (2006) Molecular physiology and pharmacology of calcitonin. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 52:33–43
43. Friedman J, Raisz LG (1965) Thyrocalcitonin: Inhibitor of Bone Resorption in Tissue Culture. *Science* 150:1465–1467. <https://doi.org/10.1126/science.150.3702.1465>
44. Raisz LG, Niemann I (1967) Early Effects of Parathyroid Hormone and Thyrocalcitonin on Bone in Organ Culture. *Nature* 214:486–487. <https://doi.org/10.1038/214486a0>
45. Laporta J, Moore SAE, Weaver SR, Cronick CM, Olsen M, Prichard AP, Schnell BP, Crenshaw TD, Peñagaricano F, Bruckmaier RM, Hernandez LL (2015) Increasing serotonin concentrations alter calcium and energy metabolism in dairy cows. *Journal of Endocrinology* 226:43–55. <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0693>
46. Hernández-Castellano LE, Hernandez LL, Weaver S, Bruckmaier RM (2017) Increased serum serotonin improves parturient calcium homeostasis in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 100:1580–1587. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-11638>
47. Wang L, Erlandsen H, Haavik J, Knappskog PM, Stevens RC (2002) Three-Dimensional Structure of Human Tryptophan Hydroxylase and Its Implications for the Biosynthesis of the Neurotransmitters Serotonin and Melatonin. *Biochemistry* 41:12569–12574. <https://doi.org/10.1021/bi026561f>
48. Weaver SR, Laporta J, Moore SAE, Hernandez LL (2016) Serotonin and calcium homeostasis during the transition period. *Domestic Animal Endocrinology* 56:S147–S154. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2015.11.004>
49. Connelly MK, Cheng AA, Hernandez LL (2021) Graduate Student Literature Review: Serotonin and calcium metabolism: A story unfolding\*. *Journal of Dairy Science* 104:13008–13019. <https://doi.org/10.3168/jds.2021-20610>
50. Slater CJ, Endres EL, Weaver SR, Cheng AA, Lauber MR, Endres SF, Olstad E, DeBruin A, Crump PM, Block E, Hernandez LL (2018) Interaction of 5-hydroxy-l-tryptophan and negative dietary cation-anion difference on calcium homeostasis in multiparous peripartum dairy cows. *Journal of Dairy Science* 101:5486–5501. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13938>
51. Matsuda M, Imaoka T, Vomachka AJ, Gudelsky GA, Hou Z, Mistry M, Bailey JP, Nieport KM, Walther DJ, Bader M, Horseman ND (2004) Serotonin Regulates Mammary Gland Development via an Autocrine-Paracrine Loop. *Developmental Cell* 6:193–203. [https://doi.org/10.1016/S1534-5807\(04\)00022-X](https://doi.org/10.1016/S1534-5807(04)00022-X)
52. Hernandez LL, Stiening CM, Wheelock JB, Baumgard LH, Parkhurst AM, Collier RJ (2008) Evaluation of Serotonin as a Feedback Inhibitor of Lactation in the Bovine. *Journal of Dairy Science* 91:1834–1844. <https://doi.org/10.3168/jds.2007-0766>
53. Grünberg W (2023) Phosphorus Metabolism During Transition. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice* 39:261–274. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2023.02.002>
54. Grünberg W (2014) Treatment of Phosphorus Balance Disorders. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice* 30:383–408. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2014.03.002>

55. Grünberg W (2008) Phosphorus Homeostasis in Dairy Cattle: Some Answers, More Questions
56. Valdivia R, Ammerman CB, Henry PR, Feaster JP, Wilcox CJ (1982) Effect of Dietary Aluminum and Phosphorus on Performance, Phosphorus Utilization and Tissue Mineral Composition in Sheep2. *Journal of Animal Science* 55:402–410.  
<https://doi.org/10.2527/jas1982.552402x>
57. Mouriño F, Akkarawongsa R, Weimer PJ (2001) Initial pH as a Determinant of Cellulose Digestion Rate by Mixed Ruminant Microorganisms In Vitro1. *Journal of Dairy Science* 84:848–859. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(01\)74543-2](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(01)74543-2)
58. Hu Z-H, Wang G, Yu H-Q (2004) Anaerobic degradation of cellulose by rumen microorganisms at various pH values. *Biochemical Engineering Journal* 21:59–62.  
<https://doi.org/10.1016/j.bej.2004.05.004>
59. Cohrs I, Grünberg W (2018) Suitability of oral administration of monosodium phosphate, disodium phosphate, and magnesium phosphate for the rapid correction of hypophosphatemia in cattle. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 32:1253–1258.  
<https://doi.org/10.1111/jvim.15094>
60. Karn JF (2001) Phosphorus nutrition of grazing cattle: a review. *Animal Feed Science and Technology* 89:133–153. [https://doi.org/10.1016/S0377-8401\(00\)00231-5](https://doi.org/10.1016/S0377-8401(00)00231-5)
61. Touyz R M (2004) Magnesium in clinical medicine. *Front Biosci* 9:1278.  
<https://doi.org/10.2741/1316>
62. Li F-Y, Chaigne-Delalande B, Kanellopoulou C, Davis JC, Matthews HF, Douek DC, Cohen JI, Uzel G, Su HC, Lenardo MJ (2011) Second messenger role for Mg<sup>2+</sup> revealed by human T-cell immunodeficiency. *Nature* 475:471–476.  
<https://doi.org/10.1038/nature10246>
63. Morris ME (1992) Brain and CSF magnesium concentrations during magnesium deficit in animals and humans: neurological symptoms. *Magnes Res* 5:303–313
64. Martens H, Rayssiguier Y (1980) Magnesium metabolism and hypomagnesaemia. In: Ruckebusch Y, Thivend P (eds) *Digestive Physiology and Metabolism in Ruminants: Proceedings of the 5th International Symposium on Ruminant Physiology, held at Clermont — Ferrand, on 3rd–7th September, 1979*. Springer Netherlands, Dordrecht, pp 447–466
65. Houillier P (2014) Mechanisms and Regulation of Renal Magnesium Transport. *Annual Review of Physiology* 76:411–430. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021113-170336>
66. Martens H, Leonhard-Marek S, Röntgen M, Stumpff F (2018) Magnesium homeostasis in cattle: absorption and excretion. *Nutrition Research Reviews* 31:114–130.  
<https://doi.org/10.1017/S0954422417000257>
67. Dillon J, Scott D (1979) Digesta flow and mineral absorption in lambs before and after weaning. *The Journal of Agricultural Science* 92:289–297.  
<https://doi.org/10.1017/S0021859600062791>

68. Tomas FM, Potter BJ (1976) The effect and site of action of potassium upon magnesium absorption in sheep. *Aust J Agric Res* 27:873–880. <https://doi.org/10.1071/ar9760873>
69. Smith RH (1959) The development and function of the rumen in milk-fed calves. *The Journal of Agricultural Science* 52:72–78. <https://doi.org/10.1017/S0021859600035693>
70. Goff JP, Littledike ET, Horst RL (1986) Effect of Synthetic Bovine Parathyroid Hormone in Dairy Cows: Prevention of Hypocalcemic Parturient Paresis1. *Journal of Dairy Science* 69:2278–2289. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(86\)80666-X](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(86)80666-X)
71. Rayssiguier Y (1977) Hypomagnesemia Resulting from Adrenaline Infusion in Ewes: Its Relation to Lipolysis. *Horm Metab Res* 9:309–314. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1093519>
72. Persson J, Luthman J (1974) The Effects of Insulin, Glucose and Catecholamines on Some Blood Minerals in Sheep. *Acta Vet Scand* 15:519–532. <https://doi.org/10.1186/BF03547223>
73. Freitag JJ, Martin KJ, Conrades MB, Bellorin-Font E, Teitelbaum S, Klahr S, Slatopolsky E (1979) Evidence for Skeletal Resistance to Parathyroid Hormone in Magnesium Deficiency: *STUDIES IN ISOLATED PERFUSED BONE*. *J Clin Invest* 64:1238–1244. <https://doi.org/10.1172/JCI109578>
74. Littledike ET, Cox PS (1979) Clinical, Mineral, and Endocrine Interrelationships in Hypomagnesemic Tetany. In: *Grass Tetany*. John Wiley & Sons, Ltd, pp 1–50
75. Allcroft R, Burns KN (1968) Hypomagnesaemia in cattle. *New Zealand Veterinary Journal* 16:109–128. <https://doi.org/10.1080/00480169.1968.33757>
76. Groenestege WMT, Thébault S, Wijst J van der, Berg D van den, Janssen R, Tejpar S, Heuvel LP van den, Cutsem E van, Hoenderop JG, Knoers NV, Bindels RJ (2007) Impaired basolateral sorting of pro-EGF causes isolated recessive renal hypomagnesemia. *J Clin Invest* 117:2260–2267. <https://doi.org/10.1172/JCI31680>
77. Martens H, Stossel E-M (1988) Magnesium Absorption from the Temporarily Isolated Rumen of Sheep: No Effect of Hyper- or Hypomagnesaemia. *Quarterly Journal of Experimental Physiology* 73:217–223. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.1988.sp003134>
78. Fontenot JP, Allen VG, Bunce GE, Goff JP (1989) Factors Influencing Magnesium Absorption and Metabolism in Ruminants. *Journal of Animal Science* 67:3445–3455. <https://doi.org/10.2527/jas1989.67123445x>
79. Head MJ, Rook J a. F (1955) Hypomagnesaemia in Dairy Cattle and its Possible Relationship to Ruminant Ammonia Production. *Nature* 176:262–263. <https://doi.org/10.1038/176262a0>
80. Annison EF, Lewis D, Lindsay DB (1959) The metabolic changes which occur in sheep transferred to lush spring grass I. Changes in blood and rumen constituents. *The Journal of Agricultural Science* 53:34–41. <https://doi.org/10.1017/S0021859600030896>
81. Schonewille JT, Van't Klooster AT, Wouterse H, Beynen AC (1999) Effects of Intrinsic Potassium in Artificially Dried Grass and Supplemental Potassium Bicarbonate on

- Apparent Magnesium Absorption in Dry Cows<sup>1</sup>. *Journal of Dairy Science* 82:1824–1830. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(99\)75413-5](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(99)75413-5)
82. Goff JP (1999) Treatment of Calcium, Phosphorus, and Magnesium Balance Disorders. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 15:619–639. [https://doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)30167-5](https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)30167-5)
83. Thilsing T, Larsen T, Jørgensen RJ, Houe H (2007) The Effect of Dietary Calcium and Phosphorus Supplementation in Zeolite A Treated Dry Cows on Periparturient Calcium and Phosphorus Homeostasis. *Journal of Veterinary Medicine Series A* 54:82–91. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0442.2007.00887.x>
84. Peterson AB, Orth MW, Goff JP, Beede DK (2005) Periparturient Responses of Multiparous Holstein Cows Fed Different Dietary Phosphorus Concentrations Prepartum. *Journal of Dairy Science* 88:3582–3594. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(05\)73043-5](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(05)73043-5)
85. Cohrs I, Wilkens MR, Grünberg W (2018) Short communication: Effect of dietary phosphorus deprivation in late gestation and early lactation on the calcium homeostasis of periparturient dairy cows. *Journal of Dairy Science* 101:9591–9598. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-14642>
86. Allen VG, Fontenot JP, Rahnema SH (1990) Influence of aluminum citrate and citric acid on mineral metabolism in wether sheep. *Journal of Animal Science* 68:2496–2505. <https://doi.org/10.2527/1990.6882496x>
87. Thilsing-Hansen T, Jørgensen RJ (2001) Hot Topic: Prevention of Parturient Paresis and Subclinical Hypocalcemia in Dairy Cows by Zeolite A Administration in the Dry Period. *Journal of Dairy Science* 84:691–693. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(01\)74523-7](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(01)74523-7)
88. Thilsing-Hansen T, Jørgensen RJ, Enemark JMD, 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. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(02\)74259-8](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(02)74259-8)
89. Grabherr H, Spolders M, Lebzien P, Hüther L, Flachowsky G, Fürll M, Grün M (2009) Effect of zeolite A on rumen fermentation and phosphorus metabolism in dairy cows. *Archives of Animal Nutrition* 63:321–336. <https://doi.org/10.1080/17450390903020430>
90. Pallesen A, Pallesen F, Jørgensen RJ, Thilsing T (2008) Effect of pre-calving zeolite, magnesium and phosphorus supplementation on periparturient serum mineral concentrations. *The Veterinary Journal* 175:234–239. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.01.007>
91. Crookenden MA, Phyn CVC, Turner SA, Loor JJ, Smith AI, Lopreiato V, Burke CR, Heiser A, Roche JR (2020) Feeding synthetic zeolite to transition dairy cows alters neutrophil gene expression. *Journal of Dairy Science* 103:723–736. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17097>
92. Kerwin AL, Ryan CM, Leno BM, Jakobsen M, Theilgaard P, Barbano DM, Overton TR (2019) Effects of feeding synthetic zeolite A during the prepartum period on serum

- mineral concentration, oxidant status, and performance of multiparous Holstein cows. *Journal of Dairy Science* 102:5191–5207. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-16272>
93. Goff JP (2006) Macromineral physiology and application to the feeding of the dairy cow for prevention of milk fever and other periparturient mineral disorders. *Animal Feed Science and Technology* 126:237–257. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2005.08.005>
  94. Council NR, Resources B on A and N, Nutrition C on A, Nutrition S on DC (2001) *Nutrient Requirements of Dairy Cattle: Seventh Revised Edition, 2001*. National Academies Press
  95. Brito LF, Bedere N, Douhard F, Oliveira HR, Arnal M, Peñagaricano F, Schinckel AP, Baes CF, Miglior F (2021) Review: Genetic selection of high-yielding dairy cattle toward sustainable farming systems in a rapidly changing world. *Animal* 15:100292. <https://doi.org/10.1016/j.animal.2021.100292>
  96. Curtis CR, Erb HN, Sniffen CJ, Smith RD, Kronfeld DS (1985) Path Analysis of Dry Period Nutrition, Postpartum Metabolic and Reproductive Disorders, and Mastitis in Holstein Cows<sup>1</sup>. *Journal of Dairy Science* 68:2347–2360. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(85\)81109-7](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(85)81109-7)
  97. Wilkens MR, Nelson CD, Hernandez LL, McArt JAA (2020) Symposium review: Transition cow calcium homeostasis—Health effects of hypocalcemia and strategies for prevention. *Journal of Dairy Science* 103:2909–2927. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17268>
  98. Joshi NP, Herdt TH (2006) *Production diseases in farm animals*. Wageningen Academic Publishers
  99. Houe H, Østergaard S, Thilsing-Hansen T, Jørgensen RJ, Larsen T, Sørensen JT, Agger JF, Blom JY (2001) Milk fever and subclinical hypocalcaemia--an evaluation of parameters on incidence risk, diagnosis, risk factors and biological effects as input for a decision support system for disease control. *Acta Vet Scand* 42:1–29
  100. Rodríguez EM, Arís A, Bach A (2017) Associations between subclinical hypocalcemia and postparturient diseases in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 100:7427–7434. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-12210>
  101. Mann S, Leal Yepes FA, Overton TR, Lock AL, Lamb SV, Wakshlag JJ, Nydam DV (2016) Effect of dry period dietary energy level in dairy cattle on volume, concentrations of immunoglobulin G, insulin, and fatty acid composition of colostrum. *Journal of Dairy Science* 99:1515–1526. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-9926>
  102. Erb HN, Martin SW (1978) Age, breed and seasonal patterns in the occurrence of ten dairy cow diseases: a case control study. *Can J Comp Med* 42:1–9
  103. Kusumanti E, Agger JF, Jensen K (1993) Association between incidence risk of milk fever and lactation number, breed and season. *Acta Vet Scand Suppl* 89:141–142
  104. Reinhardt TA, Lippolis JD, McCluskey BJ, Goff JP, Horst RL (2011) Prevalence of subclinical hypocalcemia in dairy herds. *The Veterinary Journal* 188:122–124. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.03.025>

105. Chapinal N, Carson ME, LeBlanc SJ, Leslie KE, Godden S, Capel M, Santos JEP, Overton MW, Duffield TF (2012) The association of serum metabolites in the transition period with milk production and early-lactation reproductive performance. *Journal of Dairy Science* 95:1301–1309. <https://doi.org/10.3168/jds.2011-4724>
106. Payne JM (1968) Milk Fever. *Outlook Agric* 5:266–272. <https://doi.org/10.1177/003072706800500607>
107. DeGaris PJ, Lean IJ (2008) Milk fever in dairy cows: A review of pathophysiology and control principles. *The Veterinary Journal* 176:58–69. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.12.029>
108. Fleischer P, Metzner M, Beyerbach M, Hoedemaker M, Klee W (2001) The Relationship Between Milk Yield and the Incidence of Some Diseases in Dairy Cows. *Journal of Dairy Science* 84:2025–2035. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(01\)74646-2](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(01)74646-2)
109. Tadesse E, Belete L An Overview on Milk Fever in Dairy Cattle in and Around West Shoa
110. Divers TJ (2004) Acquired spinal cord and peripheral nerve disease. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice* 20:231–242. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2004.02.008>
111. Goff JP, Horst RL (1997) Physiological Changes at Parturition and Their Relationship to Metabolic Disorders 1, 2. *Journal of Dairy Science* 80:1260–1268. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(97\)76055-7](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(97)76055-7)
112. HORST RL, GOFF JP, REINHARDT TA (1990) Advancing Age Results in Reduction of Intestinal and Bone 1,25-Dihydroxyvitamin D Receptor. *Endocrinology* 126:1053–1057. <https://doi.org/10.1210/endo-126-2-1053>
113. Johnson JA, Beckman MJ, Pansini-Porta A, Christakos S, Bruns ME, Beitz DC, Horst RL, Reinhardt TA (1995) Age and gender effects on 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-regulated gene expression. *Experimental Gerontology* 30:631–643. [https://doi.org/10.1016/0531-5565\(95\)00014-3](https://doi.org/10.1016/0531-5565(95)00014-3)
114. Massey CD, Wang C, Donovan GA, Beede DK (1993) Hypocalcemia at parturition as a risk factor for left displacement of the abomasum in dairy cows. *J Am Vet Med Assoc* 203:852–853
115. Curtis CR, Erb HN, Sniffen CJ, Smith RD, Powers PA, Smith MC, White ME, Hillman RB, Pearson EJ (1983) Association of parturient hypocalcemia with eight periparturient disorders in Holstein cows. *J Am Vet Med Assoc* 183:559–561
116. Shaver RD (1997) Nutritional Risk Factors in the Etiology of Left Displaced Abomasum in Dairy Cows: A Review 1. *Journal of Dairy Science* 80:2449–2453. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(97\)76197-6](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(97)76197-6)
117. Constable PD, Miller GY, Hoffsis GF, Hull BL, Rings DM (1992) Risk factors for abomasal volvulus and left abomasal displacement in cattle. *Am J Vet Res* 53:1184–1192



118. LeBlanc SJ, Leslie KE, Duffield TF (2005) Metabolic Predictors of Displaced Abomasum in Dairy Cattle. *Journal of Dairy Science* 88:159–170. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(05\)72674-6](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(05)72674-6)
119. Duffield T (2000) Subclinical Ketosis in Lactating Dairy Cattle. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 16:231–253. [https://doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)30103-1](https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)30103-1)
120. David Baird G (1982) Primary Ketosis in the High-Producing Dairy Cow: Clinical and Subclinical Disorders, Treatment, Prevention, and Outlook. *Journal of Dairy Science* 65:1–10. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(82\)82146-2](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(82)82146-2)
121. Baird GD, Hibbitt KG, Hunter GD, Lund P, Stubbs M, Krebs HA (1968) Biochemical aspects of bovine ketosis. *Biochemical Journal* 107:683–689. <https://doi.org/10.1042/bj1070683>
122. Schulz K, Frahm J, Meyer U, Kersten S, Reiche D, Rehage J, Dänicke S (2014) Effects of prepartal body condition score and periparturient energy supply of dairy cows on postparturient lipolysis, energy balance and ketogenesis: an animal model to investigate subclinical ketosis. *Journal of Dairy Research* 81:257–266. <https://doi.org/10.1017/S0022029914000107>
123. Bobe G, Young JW, Beitz DC (2004) Invited Review: Pathology, Etiology, Prevention, and Treatment of Fatty Liver in Dairy Cows\*. *Journal of Dairy Science* 87:3105–3124. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(04\)73446-3](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(04)73446-3)
124. Williamson JR, Herczeg B, Coles H, Danish R (1966) Studies on the ketogenic effect of glucagon in intact rat liver. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 24:437–442. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(66\)90179-3](https://doi.org/10.1016/0006-291X(66)90179-3)
125. Shaw JC (1956) Ketosis in Dairy Cattle. A Review. *Journal of Dairy Science* 39:402–434. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(56\)94765-8](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(56)94765-8)
126. Custer EM, Myers JL, Poffenbarger PL, Schoen I (1983) The Storage Stability of 3-Hydroxybutyrate in Serum, Plasma, and Whole Blood. *American Journal of Clinical Pathology* 80:375–380. <https://doi.org/10.1093/ajcp/80.3.375>
127. Cote JF, Curtis RA, McSherry BJ, Robertson JM, Kronfeld DS (1969) Bovine ketosis: frequency of clinical signs, complications and alterations in blood ketones, glucose and free fatty acids. *Can Vet J* 10:179–187
128. Dohoo IR, Martin SW (1984) Subclinical ketosis: prevalence and associations with production and disease. *Can J Comp Med* 48:1–5
129. Duffield TF, Sandals D, Leslie KE, Lissemore K, McBride BW, Lumsden JH, Dick P, Bagg R (1998) Efficacy of Monensin for the Prevention of Subclinical Ketosis in Lactating Dairy Cows. *Journal of Dairy Science* 81:2866–2873. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(98\)75846-1](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(98)75846-1)
130. (2021) *Nutrient Requirements of Dairy Cattle: Eighth Revised Edition*. National Academies Press, Washington, D.C.

131. Thilsing T, Jørgensen RJ, Poulsen HD (2006) In Vitro Binding Capacity of Zeolite A to Calcium, Phosphorus and Magnesium in Rumen Fluid as Influenced by Changes in pH. *Journal of Veterinary Medicine Series A* 53:57–64. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0442.2006.00798.x>
132. Wilson GF (2003) Development of a novel concept (Calcigard) for activation of calcium absorption capacity and prevention of milk fever. *Acta Vet Scand Suppl* 97:77–82
133. Santos JEP, Lean IJ, Golder H, Block E (2019) Meta-analysis of the effects of prepartum dietary cation-anion difference on performance and health of dairy cows. *Journal of Dairy Science* 102:2134–2154. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-14628>
134. Liesegang A (2008) Influence of Anionic Salts on Bone Metabolism in Periparturient Dairy Goats and Sheep. *Journal of Dairy Science* 91:2449–2460. <https://doi.org/10.3168/jds.2006-838>
135. Cox VS, McGrath CJ, Jorgensen SE (1982) The role of pressure damage in pathogenesis of the downer cow syndrome. *Am J Vet Res* 43:26–31
136. Goff JP, Horst RL (1993) Oral Administration of Calcium Salts for Treatment of Hypocalcemia in Cattle. *Journal of Dairy Science* 76:101–108. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(93\)77328-2](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(93)77328-2)
137. Gordon JL, LeBlanc SJ, Duffield TF (2013) Ketosis Treatment in Lactating Dairy Cattle. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice* 29:433–445. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2013.03.001>
138. Alasfar RH, Isaifan RJ (2021) Aluminum environmental pollution: the silent killer. *Environ Sci Pollut Res* 28:44587–44597. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-14700-0>
139. Grabherr H, Spolders M, Füll M, Flachowsky G (2009) Effect of several doses of zeolite A on feed intake, energy metabolism and on mineral metabolism in dairy cows around calving. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 93:221–236. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0396.2008.00808.x>

## **12. Köszönetnyilvánítás**

Elsősorban szeretném megköszönni a témavezetőmnek, dr. Jurkovich Viktornak a sok türelmet és segítségnyújtást, amelyet a szakdolgozatom írása közben irántam tanúsított. Emellett köszönöm a szarvasmarhatelep összes dolgozójának a közreműködését, amellyel hozzájárultak a kutatói munka sikeréhez.