



УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ  
ПОЉОПРИВРЕДНИ ФАКУЛТЕТ  
Департман за ветеринарску медицину



**Славиша Ђокић**

**Лабораторијска диференцијална  
дијагностика код синдрома лежећих крава**

**Дипломски – master рад**

**Нови Сад, 2014.**

---



УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ  
ПОЉОПРИВРЕДНИ ФАКУЛТЕТ  
Департман за ветеринарску медицину



**Кандидат**  
**Славиша Ђокић**

**Ментор**  
**Др Марко Цинцовић, доцент**

**Лабораторијска диференцијална  
дијагностика код синдрома лежећих крава**

**Дипломски – master рад**

**Нови Сад, 2014.**

---

**КОМИСИЈА ЗА ОЦЕНУ И ОДБРАНУ  
ДИПЛОМСКОГ-MASTER РАДА:**

**Доц.др Марко Цинцовић, *ментор***

---

**Проф.др Бранислава Белић, *председник***

---

**Доц.др Миодраг Радиновић, *члан***

---

## САДРЖАЈ

Резиме.....	I
Summary.....	II
1. Увод.....	2
2. Преглед литературе.....	4
2.1 Дефиниција и карактеристике синдрома лежећих крава у раној лактацији.....	4
2.2 Узорци и етиопатогенеза синдрома лежећих крава у раној лактацији.....	6
3. Материјал и метод рада.....	30
4. Резултати истраживања са дискусијом.....	31
4.1 Карактеристике лабораторијског налаза код синдрома лежећих крава и врсте терапије у складу са патофизиолошким током болести.....	31
5. Закључак.....	54
6. Литература.....	55

## РЕЗИМЕ

Синдром лежећих крава настаје најчешће у периоду после тељења, дакле током ране лактације. Овај поремећај се одликује пролонгираним лежањем крава без могућности устајања, са или без поремећаја хомеотермије. Изузетно је сложен и настаје као последица хипокалцемије, поремећаја фосфатемије, повреде нерава и мишића уз дегенерацију, јаке инфламације вимена и утеруса и масне инфилтрације јетре. Брза дијагностика обољења и спровођење брзе терапије омогућује да се крава сачува од угинућа, али и да се очува њена будућа производња млека и репродуктивна ефикасност. Циљ овог рада је да се утврди могућност диференцијалне дијагнозе узрока синдрома лежећих крава употребом лабораторијског профила, који ће садржати све параметре који указују на неки од узрока ове болести, те да се испита потпуна специфичност лабораторијског налаза или постојање преклапања лабораторијског налаза, које би указало на истовремено деловање више етиолошких фактора и њихову повезаност. У оглед је укључено 30 крава. На основу лабораторијских резултата може се закључити да постоје 4 главна етиолошка фактора, који доводе до синдрома лежећих крава а то су: хипокалцемија (промена концентрације Са, Р, Mg, К), синдром масне јетре (промена концентрације билирубина, холестерола и активности AST), слабост мишића (висока активност СК и AST) и постојање инфламације (однос неутрифила:лимфоцита већи од 1 и пад концентрације хемоглобина). У одређеном броју случајева нађен је лабораторијски налаз који указује на тзв. компликовану етиологију, када постоје и знаци хипокалцемије, масне јетре и инфламаторне реакције. Код већине испитаних крава у метаболичком профилу постоје одступања готово свих параметара у односу на референтне вредности. Одступање главних параметара који указују на неки од синдрома лежећих крава је велико и износи 25 до преко 100% од референтне вредности.

Постоји и одступање споредних параметара, али је оно у распону од 5-15%. На основу лабораторијских анализа могуће је детектовати узрок синдрома лежећих крава и усмерити даљу терапију.

Кључне речи: синдром лежећих крава, лабораторијска дијагностика.

## **SUMMARY**

Downer cow syndrome occurs most frequently in the period after calving, so during early lactation. This disorder is characterized by prolonged cow lying down without possibility of getting up, with or without homeothermy disorders. This disorder is very complex and is the result of hypocalcemia, phosphataemia disorders, injury to the nerves and muscles with degeneration, severe inflammation of the udder and uterus and fatty infiltration of the liver. Rapid diagnosis of diseases and rapid implementation of treatment allows to save cows from death, and to preserve her future milk production and reproductive efficiency. The aim of this study was to determine the possibility of differential diagnosis of causes syndrome recumbent cows using laboratory profile that will contain all the parameters that indicate some of the causes of this disease and to investigate whether the laboratory findings completely specific or there is an overlap in the laboratory findings such that shows the activity of etiologic factors and also how they are connected. The experiment involved 30 cows. Based on laboratory results, it can be concluded that there are four major etiological factors that lead to the syndrome ležanaj cows and are hypocalcemia (changing concentrations of Ca, P, Mg, K), fatty liver syndrome (changes in the concentration of bilirubin, cholesterol, and AST), muscle weakness (high activity of CK and AST) and presence of inflammation (ratio neutrophili : lymphocytes greater than 1 and decrease in hemoglobin concentration). In some cases, it was found that the lab report indicates so complicated etiology when there are signs of hypocalcemia, fatty liver and inflammatory reactions. In most of the cows in the metabolic profile variations are almost all parameters compared to reference values. Deviation of the main parameters that indicate some of the recumbent cow syndrome is high and amounts to 25 to over 100 % of the reference value. The deviation is also a secondary parameter but is in the range of 5-15 %. Based on laboratory analysis it is

possible to detect the apparent cause of the syndrome recumbent cow and direct further therapy.

*Key words: downer cows syndrome, laboratory diagnostic.*



## 1. Увод

Синдром лежећих крава настаје најчешће у периоду после тељења, дакле током ране лактације. Овај поремећај се одликује пролонгираним лежањем крава без могућности устајања, са или без поремећаја хомеотермије. Поремећај је изузетно сложен и настаје као последица хипокалцемије, поремећаја фосфатемије, повреде нерава и мишића уз дегенерацију, јаке инфламације вимена и утеруса и масне инфилтрације јетре. Брза дијагностика обољења и спровођење брзе терапије омогућује да се крава сачува од угинућа, али и да се очува њена будућа производња млека и репродуктивна ефикасност. Наиме, у периоду ране лактације краве пате од негативног енергетског биланса као последица смањеног уноса хране у односу на стварне потребе. Уколико крава лежи, она нема могућност да дође до хране и воде, те се тада продубљују проблеми са негативним енергетским билансом и крава улази у врло јак метаболички стрес са лошим здравственим и продуктивним исходима.

Брза дијагностика и брза терапија код синдрома лежећих крава су неопходни, а пошто овај синдром у својој етиопатогенези има потпуно различите узроке, на које се на различит начин примењује терапија, битно је да се уради квалитетна и брза диференцијална лабораторијска дијагностика.

Циљ овог рада је да се утврди могућност диференцијалне дијагнозе узрока синдрома лежећих крава употребом лабораторијског профила, који ће садржати све параметре који указују на неки од узрока ове болести, те да се испита потпуна специфичност лабораторијског налаза, или постојање преклапања лабораторијског

налаза, које указује на истовремено деловање више етиолошких фактора и начин њихове повезаности.

## 2.Преглед литературе

### 2.1 Дефиниција и карактеристике синдрома лежећих крава у раној лактацији

Краве оболеле од синдрома лежања, су високо гравидне краве или у раном пуерперијуму, које леже ослоњене на стернум, уздигнуте главе и непомућене свести, а уобичајеним клиничким методама се не налазе патолошке промене на локомоторном апарату, осим немогућности да се крава дигне.

Примарни узрок лежања, код већине крава је хипокалцемија у већој, а хипофосфатемија у мањој мери. Узроци, у мањем броју случајева могу бити компресионе озледе мускулатуре и живаца настале приликом телења. Уз примарне узроке лежања спадају и секундарни узроци, који се развијају са продужетком лежања краве. Састоје се од дегенеративних промена на мускулатури и нервима задњих екстремитета.

Најчешће оболевају свеже отелјене краве. Обично власник нађе животињу да лежи а да пре тога није приметио никакве знаке болести. Понекад власник ипак примећује да се крава неколико дана пре теже дизала, да је краће време стајала него што је уобичајено. Животиња је обично свесна, нема поремећен тријас, прежива (за разлику од млечне грознице која почиње тетурањем, нестабилношћу задњих ногу, сомноленцијом а наставља се лежањем, летаргијом и комом). Краве леже на боку, предњим крајем ослоњене на грудну кост, уздигнуте главе и најчешће једу и преживају. Већина крава повремено покушава да устане. У тим покушајима често устају на предње ноге и могу да клече на предњим ногама или заузимају псећи седећи став. Задње ноге су покретне али слабе. Уколико животиња није везана, одгурава се предњим и задњим

ногама по целој стаји, при чему може доћи до тежих озледа. Уколико се крава не лечи ретко када може да сама устане. Већ након недељу дана лежања, поготово ако је лежиште тврдо, појављују се декубитуси а нису ретке ни озледе млечне жлезде. Врло често долази до отицања једне или обе задње ноге што је прогностички неповољно. Уколико је лежању предходило тешко тељење уочљив је и едем стиднице, озледе вагине и грлића материце, које могу бити врло неугодна компликација поготово ако се тим озледама прикључе пуерперална инфекција, атонија материце, заостајање постељице или маститис. Тада долази до поремећаја тријаса, животиња постаје апатична, лечење се проширује и отежава се могућност механичког подизања краве.

Лечење треба предузети што раније и треба га усмерити како на примарне (минерални дисбаланс и компресионе озледе) тако и на секундарне узроке настале пролонгираним лежањем животиње. Болесне животиње се лече свакодневним инфузијама препарата калцијума, фосфора и магнезијума, уколико постоје одступања од референтних вредности у крви, витамином Д3, Ц, Б1 и кортикостероидима. Терапија се по потреби проширује ради ублажавања секундарних узрока болести и компликација у пуерперијуму, које су настале независно од лежања.

Нега болесне животиње има подједнако значење као и лечење. Састоји се од осигурања пространог и меког лежишта, премештањем краве с једног на други бок сваких 6 сати, подизању краве када је очигледно да сама не може устати. Лежећој крави се испод трбуха, непосредно испред вимена, подвуче што шири чврст чаршав или широки појас који се повеже над лумбалним делом леђа. За чаршав се причврсти ланац и животиња се лагано подиже. Уместо чаршава или појаса може се користити подизач, који се фиксира за бочне кврге и повеже са дизалицом. Обично животиња сама устане на предње ноге, но понекад јој у томе треба помоћи. У задњем делу краве се подигне до висине када јој испружене задње ноге додирују тло. Затим се петнаестак минута врши масажа мускулатуре ногу све док оне више не клецају и нестану знакови парезе. Након тога се што спорије отпушта дизалица и полагањем оптерећују задње ноге. Животиња почиње осећати своју тежину и хвата равнотежу. Задње ноге при том морају бити у физиолошком положају како би што лакше примиле терет тела. Подизање се понавља два пута на дан све док се крава сама не почне дизати.

Будући да је болест тешко предвидива и најчешће изненади власника превентива се састоји у осигуравању општих мера у високом гравидитету и пуерперијуму. Држање на паши, пространо и удобно лежиште, које нема клизаву подлогу и правилна исхрана избалансираном количином калцијума и фосфора у храни, те апликација витамина Д3 када га крава не прима у довољној мери у храни важни су чиниоци у спречавању болести.

## 2.2 Узроци и етиопатогенеза синдрома лежећих крава у раној лактацији

Узроци синдрома лежећих крава у раној лактацији на основу етиопатогенског деловања се могу класификовати на следећи начин:

- Поремећај метаболизма Са, Р, Мг и К
- Масна јетра код крава
- Оштећење мишића и нерава
- Инфламаторни и токсични процеси.

Неадекватни нивои калцијума (Са), магнезијума (Мг), фосфора (Р) и калијума (К) у крви могу да доведу до тога да крава изгуби могућност стајања на ногама зато што су ови елементи неопходни за функцију нерава и мишића, а посебна брига постоји код тек отелених крава. Мање озбиљни поремећаји концентрација ових елемената у крви могу да доведу до смањене конзумације, смањеног мотилитета румена и црева, смањене продуктивности и повећавају пријемчивост организма за друге метаболичке поремећаје и инфекције. Механизми за задржавање хомеостазе ових елемената су најчешће ефикасни, али када они престану да функционишу долази до метаболичких поремећаја као што је млечна грозница. Разумевањем начина и узрока настанка ових механизма, као и могућности да некада „закажу” могу се развити стратегије за спречавање ових поремећаја.

Референтна вредност калцијума у крви одраслих крава износи од 2,1-2,5 mmol/l. Како би се спречио пад концентрације Са код почетка лактације, који има много озбиљних последица на животне процесе (поред перипарталне парезе), крава мора губитак Са кроз млечну жлезду надокнадити отпуштањем Са из костију или повећањем апсорпције храном унетог Са. Иако је ово потенцијални узрок деструкције костију (лактациона остеопороза често резултира смањењем од 0,09-0,13 Са костију код млечних крава, која је реверзибилна у каснијој лактацији), може се постићи главни циљ-одржавање нормакалцемије. Мобилизација Са из кости је регулисана паратхормоном (ПТХ), који се лучи при паду концентрације калцијума у крви. Ренална тубуларна реапсорпција је такође регулисана са ПТХ. Међутим, укупна количина реапсорбованог Са је релативно мала. Други хормон 1,25-дихидроксивитамин Д је потребан да би се повећала апсорпција Са у интестиналном тракту. Овај хормон настаје у бубрезима из витамина Д као одговор организма на повећану концентрацију ПТХ. Једноставно, хипокалцемија и млечна грозница настају када стока не може да мобилише довољно Са из костију да би надокнадила губитак истог преко млечне жлезде. Неколико нутритивних фактора утиче на поремећај хомеостазе Са и настанак млечне грознице.

Фактори који нарушавају хомеостазу калцијума и могу бити у вези са настанком хипокалцемије и синдрома лежећих крава су: метаболичка алкалоза, хипомагнеземија и хиперфосфатемија.

Метаболичка алкалоза је предиспозиција за настанак млечне грознице (Craigie и Stoll, 1947). Метаболичка алкалоза смањује одговор организма на ПТХ (Gaynor и sar., 1989; Goff и sar., 1991; Phillippo и sar., 1994). Студије *in vitro* налажу да је конформација рецептора за ПТХ промењена током метаболичке алкалозе, остављајући ткива мање осетљивим на ПТХ (Martin и sar., 1980; Bushinsky 1996). Смањење одговора коштаног ткива на присуство ПТХ смањује ефикасно коришћење Са из течности коштаных каналића, некада се односи на остеоцитну остеолизу, и смањује активност остеокласта. Немогућност бубрега да одговоре на ПТХ резултује смањењем реапсорпције Са из гломеруларног филтрата. Још важније, бубрези губе способност конвертовања 1,25-хидроксивитамина Д у 1,25-дихидроксивитамин Д. Дакле, нормална апсорпција Са из

интестиналног тракта би помогла враћању концентрације Са у нормалу, али она не може бити извршена. Метаболичка алкалоза је највећим делом резултат исхране која се своди на виши ниво катјона (Са, На, К, Mg), него анјона (Cl, SO<sub>4</sub> i PO<sub>4</sub>). Разлике у електричном набоју честица које се налазе у телесним течностима, код животиња храњеним са више катјона, иду у прилог позитивном наелектрисању, док се смањује негативно наелектрисање-анјони. Да би се ова појава компензовала и вратила електронеутралност, позитивно наелектрисани хидроген јон (H<sup>+</sup>) се отпушта из крви, резултујући порастом рН крви (Stewart, 1983). За детаљнији опис утицаја исхрана катјон-анјон на крвни рН прочитати радове које су написали Constable (1999) и Goof (2000). Додавање у исхрани више анјона доводи до везивања хидроген јона у крви и опадања рН.

Хипомагнемија утиче на метаболизам Са на два начина: (1) смањује лучење ПТХ као одговор на хипокалцемију и (2) смањује осетљивост ткива на ПТХ. ПТХ секреција је обично подстакнута чак и благим падом концентрације Са у крви. Међутим, хипомагнемија може да ослаби овај одговор (Rude и сар., 1978; Littledike и сар., 1983).

Интегритет интеракције између ПТХ и рецептора је виталан за хомеостазу Са. Хипомагнемија, независна од метаболичке алкалозе, може такође да утиче на способност деловања ПТХ на циљна ткива. Када се ПТХ веже за рецепторе на коштаном ткиву или бубрежним каналићима, нормално иницира активацију аденилат циклазе, резултујући настанком секундарног гласника-цикличног АМР-а. ПТХ-рецептор интеракција треба, поред овога, да доведе и до активације фосфолипазе С у неким ткивима, доводећи на овај начин до продукције секундарног месинцера диацилглицерола и инозитол 1,4,5-трифосфата. И аденилат циклаза и фосфолипаза Ц имају место за везивање Mg<sup>++</sup>, које мора бити попуњено јонима Mg за пуну активност (Rude, 1998). Дакле, добро је познато да хипомагнемија може да доведе до хипокалцемије и да терапија Mg може да доведе вредности Са на нормалу; терапија Са и/или витамин Д су неефикасне (Rude, 1998). Доказано је да концентрације магнезијума испод 0,65 mmol/l могу код перипарталних крава да узрокују хипокалцемију и млечну грозницу (van de Braak и сар., 1987).

Када концентрација Р у крви пређе горњу границу, од око 2 mmol/l, фосфат има директан инхибиторни ефекат на бубрежни ензим који конвертује 1,25-хидроксивитамин Д у 1,25-дихидроксивитамин Д. Услед тога, чак и када постоји нормална секреција ПТХ, а ткива препознају ПТХ, крава неће бити у могућности да продукује хормон, који је неопходан за апсорпцију Са и интестиналном тракту и доћи ће до нарушене хомеостазе Са (Barton, 1978; Kischura и сар., 1982).

Магнезијум је битан интраћелијски катјон који је неопходан кофактор за ензимске реакције важне за метаболичке путеве. Екстрацелуларни Mg је неопходан за здраву нервну кондукцију, функцију мишића и формирање костију. Концентрација Mg у крви крава је нормално око 1,8-2,4 mg/dl (0,75-1 mmol/l). Код краве тежине 500 кг постоји око 0,7 g Mg у крви, 2,5 g Mg у свим телесним течностима, 70 g у ћелијама и 170g у коштаном ткиву (Mayland, 1988). Млеко садржи приближно 5,2 mmol/l Mg и продукција млека код животиња у лактацији може брзо да смањи ниво екстрацелуларног Mg и изазове хипомагнеземију уколико он није надокнађен. Кости нису најбољи извори за коришћење Mg уколико је он у дефициту, оне су од највећег значаја за хомеостазу Са, а не Mg. Нормомагнеземија је у највећем проценту зависна од Mg који се унесе кроз храну. На основу овога закључујемо да је блага или умерена хипомагнеземија често последица инапетенце краве. Хомеостаза такође зависи од екскреције било ког облика Mg преко бубрега.

Mg се добро апсорбује из танких црева младих телади и јагањаца. Како се румен и ретикулум развијају, ова места постају главна, ако не и једина места за нето апсорпцију Mg (Pfeffer и сар., 1970; Martens и Rayssiguier, 1980; Martens и Gabel, 1986). Код одраслих румината танко црево је место секреције Mg (Greene и сар., 1983). Апсорпција из румена зависи од концентрације у раствору руминалног садржаја и интегритета транспортног механизма, који је повезан са активним транспортном Na (Martens и Gabel, 1986). Растворљиве концентрације Mg у руминалном саржају су, наравно, зависне од концентрације Mg у храни. Растворљивост Mg опада како рН румена прелази 6,5. Сточна храна често садржи 100-200 mmol/kg незасићене палмитинске, линолне и линолеинске киселине, које могу утицати на смањење апсорпције Mg из румена (стварају нерастворљиве соли). Биљке могу садржати транс-



аконитинске киселине. Метаболити ових киселина, трикарбарилати, могу да створе комплексе са Mg, који су резистентни на деградацију и могу бити кључни за настанак хипомагнезимијске тетаније (Cook и сар., 1994).

Активан транспорт Mg преко зида румена је у вези са процесом транспорта Na. Сточна храна и паша је генерално сиромашна у Na. Додавање Na у одређеном обиму (када је хранидбени Na низак) може побољшати ресорпцију Mg, међутим у великим количинама он повећава екскрецију Mg преко урина тако да се корист додавања Na поништава. Високи нивои K у храни могу смањити апсорпцију Mg (Schonewille и сар., 1992). Newton и сар. (1972) су хранили јагањце храном сиромашном у K (6 g k/kg DM) и богатом у K (49 g/kg DM) и уочили код друге групе смањење од 0,5 од редовне апсорпције. Високе концентрације K у течности румена деполаришу апикалну мембрану руминалног епитела смањујући електромоторни потенцијал, који је потребан да би се Mg превео преко руминалног зида (Martens и Kasebieter, 1983). Негативни ефекти високог K се не могу избећи додатком високих нивоа Na у храни (Martens и сар., 1988). Додавањем јонофора (монезин, лазалоцид) у храну, може се побољшати активност транспорта Na повезаног са Mg у румену, повећавајући апсорпцију Mg за око 0,1 (Greene и сар., 1986). Јонофори нису одобрени код многих животиња. Активни механизам транспорта Mg кроз зид румена, као вид апсорпције је најбитнији за преживљавање животиње када су хранидбене концентрације Mg мање од 2,5 g/kg DM. Нажалост, постоји неколико познатих фактора, као што је хранидбени K, и неколико непознатих фактора који превенирају ефикасну апсорпцију Mg овим путем. Други начин за апсорпцију Mg постоји само када се у руминалном садржају нађу високе концентрације Mg. При високој концентрацији Mg ће прећи у екстрацелуларне течности организма (Martens и Schweigel, 2000). Овај транспортни облик не зависи од концентрације K, већ само од концентрације растворљивог Mg у румену.

Концентрација Mg у руминалном садржају треба да употреби концентрациони градијент вођен апсорпцијом Mg већом од 4 mmol/l (Care и сар., 1984; Ram и сар., 1998). Минималан ниво Mg потребан у храни да би се превенирао дисбаланс Mg, у случају високих нивоа K, износи око 3,5 g/kg DM (Ram и сар., 1998). Садржај Mg код засушених

крава и у раној лактацији треба да буде у обиму од 3,5-4 g/kg DM да би се осигурала апсорпција и у случају да су активни транспортни облици Mg нарушени.

Обично се онај Mg из хране који је апсорбован, а није потребан за раст ткива, фетални развој или лактацију, излучује преко бубрега. Највише Mg филтрирано кроз гломеруле бубрега је реапсорбовано од стране епитела бубрежних тубула. Када концентрација Mg у крви достигне одређени ниво, филтрирана количина Mg кроз бубреге превазилази капацитет бубрежних тубула за реапсорпцију. Ова тачка је бубрежни праг за реапсорпцију Mg. Код стоке, бубрежни праг бива превазиђен када је концентрација Mg у крви преко 0,74 mmol/l (Littledike и Goff, 1989). Међутим, ПТХ може да доведе до повећане реапсорпције Mg у тубулима-повећава бубрежни праг за Mg. Бубрези излучују мање Mg, па његов ниво у крви расте. Ово се најчешће догађа код крава које пате од млечне грознице, а које су примиле адекватан ниво Mg (Goff и сар., 1989). Али, ако је хранидбени Mg низак, или је руминална ресорпција Mg оштећена, у крви не постоји довољна концентрација Mg да би постојао адекватан бубрежни праг за Mg. Узорковањем крви крава сваких 12 сати након тељења, добија се ефективан индекс Mg за перипарталне краве. Ако серумска концентрација Mg није најмање на 0,8 mmol/l, то указује на неадекватну апсорпцију Mg из хране и да хипомагнеземија може ограничити продуктивност као и допринети развоју хипокалцемије. Мање од 0,87 mmol/l Mg ће се појавити у урину краве која је хипомагнеземична. Крава која је храњена адекватним нивоима Mg ће имати више од 4,3 mmol/l Mg у урину (Puls, 1994). Често се резидуе урина могу наћи у бешици мртве краве, што указује на постављање дијагнозе пашне тетаније, код нађене мртве стоке на испашаи. Док су клинички знаци пашне тетаније очигледни-лежање, конвулзије, ови симптоми се јављају само када Mg у крви падне на 0,4-0,5 mmol/l. Пашна тетанија је често праћена јаком хипокалцемијом. Краве чији је Mg у крви у распону 0,5-0,8 mmol/l имају пар одређених клиничких симптома-споро једу и не показују стандардни потенцијал продукције млека. Одговор на повећање Mg у хране је генерално брз (недеље) и укључује и повећану продукцију млека.

Ако говоримо о фосфору треба рећи да је биолошки релевантна форма неоргански фосфат, а не елементарни фосфор. Он је компонента фосфолипида,

фосфопротеина, нуклеинских киселина и транспортних облика енергије као што је АТР. Фосфор је есенцијална компонента ацидо-базног пуферског система. Као минерал после Са, је други, који садржи коштано ткиво.

Референтна вредност за концентрацију Р у крвној плазми је око 1,3-2,6 mmol/l. У одржавању екстрацелуларних резерви Р, учествује Р из кости и мишића, ендогени фекални и уринарни фосфор, као и продукција млека са Р апсорбованим из хране или ресорбованог из костију (Reinhardt и сар., 1988). Током трајања касног гравидитета развој скелета фетуса може да црпи чак и до 10 g Р/дан из материнских резерви (House и Bell, 1990). Око 0,3 g Р је инкорпорирано у сваки кг ткива организма током раста организма животиње (ARC, 1980; Васон и сар., 1990). За продукцију млека се користи око 1g Р из екстрацелуларних резерви по кг произведеног млека. Пљувачне жлезде користе око 30-90 g Р из екстрацелуларних резерви сваког дана, што представља највећи руминални пуфер-највећа количина секретованог Р се поново реапсорбује у танком цреву и враћа у екстрацелуларне резерве.

Руминална микрофлора је способна за варење фитинске киселине тако да већина фитата повезаних са Р, у форми од 0,35-0,70 Р у биљци, је доступна за апсорпцију преживарима. Р се примарно апсорбује у танким цревима преко процеса активног транспорта за који је одговоран 1,25-дихидроксивитамин Д. Интестинална апсорпција Р може, у теорији, бити регулисана током периода дефицијенције Р директном продукцијом 1,25-дихидроксивитамина Д, која настаје као последица веома ниских концентрација Р у плазми. Али, нивои Р у плазми треба да достигну веома ниске нивое (0,3-0,6 mmol/l) да би дошло до стимулације повећане бубрежне продукције 1,25-дихидроксивитамина Д. Концентрације Р у плазми су јако повезане са концентрацијом Р у храни и његовом апсорпцијом. Р, који је апсорбован преко горње границе референтне вредности а екскретоваће се преко урина и пљувачке.

ПТХ који се секретује у периодима стреса нивоа Са, повећава реналну и пљувачну екскрецију Р (Wright и сар., 1984), што може бити одлучујуће за одржавање нормалне концентрације Р у крви. Ово је највероватније разлог зашто су хипокалцемичне животиње најчешће и хипофосфатемичне. Неки верују да пролонгирана секреција ПТХ може повећати ниво Р у крви пошто стимулише

минералну ресорпцију коштаног ткива, али је овај ефекат јако мали у односу на ефекат ПТХ на екскрецију Р. Како ПТХ стимулише бубреге на продукцију 1,25-дихидроксивитамина Д, вероватно ће се повећати и интестинална апсорпција фосфата, што може поправити хипофосфатемију. Без обзира на околности, треба запамтити да се секреција ПТХ јавља при хипокалцемији, а не хипофосфатемији.

У касном гравидитету, Р плазме може да опада како се убрзава раст фетуса а концентрација Р из крви мајке нагло се смањује. Ове животиње често само леже, неспособне су да устану, чак и ако делују прилично узбуђене и нормално конзумирају храну која им је понуђена. Најчешће се ово дешава код крава које носе близанце. Концентрације Р код ових лежећих животиња су углавном мање од 0,3 mmol/l. Болест се често компликује хипокалцемијом, хипомагнеземеијом и у неким случајевима хипогликемијом. Хранива која садрже Р на доњој граници су генерално сиромашна и енергијом, док су житарице веома добри извори Р.

На почетку лактације продукција колострума и млека повлачи велике количине Р из екстрацелуларних резерви. Ово доводи до смањења Р у крвној плазми. У прилог томе, ако је животиња развила и хипокалцемију, ПТХ ће бити секретован у великим количинама, повећавајући губитак Р преко урина и саливе. Код музних крава, концентрације Р рутински падају испод нормалног распона при партусу, као и код крава са млечном грозницом где су концентрације Р у плазми око 0,4-0,8 mmol/l. Концентрација Р у плазми се може брзо повећати праћењем третмана хипокалцемичних крава-интравенозна апликација раствора Са. Овај брзи опоравак настаје услед смањења секреције ПТХ, што смањује губитак Р преко урина и саливе. Администрација Са генерално узрокује успоравање мотилитета гастроинтестиналног тракта, што омогућава апсорпцију Р из хране или пљувачке (Goff, 1998).

Неке краве музаре развијају акутну хипофосфатемију, али не успевају спонтано да поврате нормалне концентрације Р у плазми. Ово се јавља у случају када краве карактеришемо као „лежеће краве”. Термин лежећа крава се користи за сваку јединку, која је неспособна да се подигне на своје ноге, било да је узрок минерални дисбаланс, оштећење нерава или ендотоксемија. Хипофосфатемичне лежеће краве су најчешће описиване као узнемирене лежеће краве, радознале су и померају главу колико год

имају могућности. Често конзумирају храну, која је постављена пред њих, често пузе, али се никада не подигну на ноге. Овај поремећај често настаје као млечна грозница, али за разлику од типичне млечне грознице, концентрација P у плазми остаје ниска (испод 0,3 mmol/l код већине крава) упркос успешном третману хипокалцемије. Иако су клинички случајеви овог синдрома били тешки за проучавање, из нашег искуства смо научили да продужена хипофосфатемија код ових крава представља важан фактор неспособности подизања на стопала, али зашто концентрације P остају ниске није познато. У неким случајевима, неспособност да се апсорбују саливарни фосфати може бити секундарни узрок спорог мотилитета румена, али се ово не јавља у свим случајевима. Повећана секреција кортизола такође може да доведе до смањења концентрације P у крви, највероватније доводећи до преласка P из екстрацелуларних у интрацелуларне просторе (Horst, 1976). Третман крава растворима који садрже фосфат може да доведе до побољшања код неких животиња. За орално лечење се примењује доза од 50g P допуњеног са 200 g моносодиум фосфата. Интравенско лечење захтева 6 g P допуњено са 23 g моносодиум фосфата растворено у 1л раствора. Орални третман враћа нормалне концентрације P у крви спорије од интравенског, али ефекти трају много дуже (Cheng и сар., 1998). Ако се троши и интрацелуларни фосфор код синдрома лежећих крава, изгледа да највероватније сам интравенски третман не може да омогући довољну количину P за попуњавање и интраћелијских депоа P.

Хипофосфатемичне лежеће краве нису последица конзумације хране са ниским вредностима P, иако су болесне краве често храњене са најмање 4 g P/kg DM. Највећи број случајева је забележен у северним крајевима у току зиме, тако да постоји могућност да излагање животиње хладноћи има утицај на метаболизам P. Најбоља превентивна мера је избегавање развоја хипокалцемије, јер се највећи број случајева лежећих крава јавља као секундарно обољење млечне грознице.

Многе краве развију умерену хипофосфатемију, са концентрацијом P у крви 0,8-1,1 mmol/l у првим данима лактације. Можемо спекулисати да ово може смањити унос хране и дигестију и на пример друге функције које зависе од P, али нема студија које би ово потврдиле или оповргле. Многе од ових крава брзо враћају концентрације P на нормалне нивое уколико узимају храну. Хипофосфатемија је такође спомиње као узрок

пост-парталне хемоглобинурије. Постоје одређени докази да се пролонгирана (више од 2 недеље) хипофосфатемија укључује у гликолизу и формирање АТФ-а у еритроцитима. Смањење АТФ-а повећава фрагилност еритроцита и доводи до лизе и хемоглобинурије. Често су кетоза, дефицит бакра и/или селена и слаб антиоксидантни статус, фактори који заједно са хипофосфатемијом индукују пост-парталну хемоглобинурију (Chugh и сар., 1998; Wang и сар., 1985; Jubb и сар., 1990).

Метаболизам калијума код крава је слабо истражен, јер већина хранива омогућава више него довољне додатке калијума за краву. Без обзира на околности, јака хипокалијемија се повремено развија што се може повезати са мишићном слабашћу и лежањем код крава. Већина случајева праћена је јаком хипокалијемијом (концентрација калијума у плазми је испод 2,5 mmol/l) и углавном се јавља као секундарни поремећај пролонгиране инапетенце или других болести. Кетоза је често фактор који води у инапетенцу.

Концентрација екстрацелуларног калијума је нормално 3,9-5,8mmol/l и има виталну улогу у осмотском еквилибријуму и одржавању ацидо-базне равнотеже. Интрацелуларне концентрације калијума су 150-160mmol/l. Интрацелуларни калијум је кофактор ензима који су укључени у синтезу протеина и метаболизам угљених хидрата, али калијум има и водећу улогу у интрацелуларном осмотском и ацидо-базном еквилибријуму. Распон интрацелуларног-екстрацелуларног калијума је главни у одржавању потенцијала мировања ћелиске мембране, који утиче на нервне и мишићне ћелије и њихову екситабилност. Калијум може да дифундује између интрацелуларног и екстрацелуларног одељка. Нажалост, ово покретање се не може предвидети, а нормалне концентрације калијума у крви не могу указивати на нормални ниво интрацелуларног калијума, а абнормалне концентрације калијума у крви не морају обавезно указивати на абнормалне концентрације калијума у ћелији.

Калијум је главна детерминанта потенцијала мировања ћелиске мембране нервних и мишићних ћелија, како је већина јонских канала који су отворени у периоду мировања ћелиске мембране заправо калијумови канали. Хипокалијемија генерално узрокује губитак калијума доводећи у срчаном мишићу до деполаризације ћелиских мембрана (Schipperheyn, 1984). Уколико се акциони потенцијал на неки начин рашири

преко моторних нерава, хипокалијемија услед хиперполаризације ћелијске мембране смањује количину ацетилхолина отпуштеног са нервног завршетка на крај моторне плоче. Због наведеног се смањује број мишићних влакана која ће се контраховати и узроковати мишићну слабост (Katz, 1962). Интрацелуларне концентрације калијума имају улогу у конформацији калцијумових канала, који регулишу отпуштање калцијума из саркоплазматског ретикулума у одговору на мембрански потенцијал. Потрошња интрацелуларног калијума смањује отпуштање калцијума, што спречава ефективну интеракцију актинских и миозинских филамената и смањује контрактилност мишића (Meissner 1997).

Нормалне концентрације калијума у плазми говеда су око 3,9-5,8 mmol/l. Стока обично конзумира хранива која садрже више него довољно калијума за задовољавање потребе ткива (NRC, 2000). Како се скоро сав калијум из хране апсорбује преко интестиналног тракта, потребно је константно превенирање наглог пораста калијума у крвној плазми. Од бубрега се очекује да ескретују сваки вишак апсорбованог калијума. Бубрежна екскреција калијума је контролисана алдостероном, који убрзава бубрежну секрецију калијума у замену за јоне натријума. Високе концентрације калијума у крви (хиперкалијемија) могу директно стимулирати секрецију алдостерона из надбубрежних жлезда. Међутим, низак натријум у плазми и мали плазматски волумен су потентнији окидачи секреције алдостерона. Пошто је низак плазматски волумен најјачи симуланс секреције алдостерона, могуће је да дође до развоја хипокалијемије која је последица ниских концентрација натријума у плазми и малог плазматског волумена. Алдостерон такође може да повећа гастроинтестиналну секрецију К пљувачком и панкреасним секретима, који могу избећи бубреге и превенирати хиперкалијемију која се налази у оброку. Важно је знати да калијум из оброка врло брзо прелази у екстрацелуларне течности, док је бубрезима потребно неколико сати да почну екскрецију вишка К. Потребан је други механизам да би се избегла хиперкалијемија која се налази у оброку. Овај механизам подразумева пребацивање екстрацелуларног К у интрацелуларне просторе. Узимање К од стране ћелије је примарно зависно од инсулина, који се секретује као одговор на повећане концентрације К у плазми (као и одговор на хипогликемију). Он повећава активност Na-K АТФ-азне пумпе, углавном у јетри и скелетним мишићима, повећавајући узимање К од стране ћелија у овим ткивима. Бета

2-адренергички катехоламини (епинефрин) такође могу да преводе К у унутрашњост ћелије. Епинефрин вероватно штити животињу од хиперкалијемije током активности. Током активности К се отпушта из мишића при ексцитацији-контракцији мишића. Стимулацијом Б2-катехоламинских рецептора стимулише се Na-K АТР-азна пумпа да смањује екстрацелуларни К пребацавајући га у јетру и мишиће. Други проблем са којим се срећемо у разумевању метаболизма К је веза са ацидо-базном равнотежом. Пошто су поремећаји ацидо-базне равнотеже веома штетни или чак и летални, одржавање стабилног рН екстрацелуларних течности је од великог значаја. Када концентрација  $H^+$  почне да расте код краве,  $K^+$  напушта интрацелуларне и улази у екстрацелуларне одељке. У исто време у интрацелуларним течностима се задржава  $H^+$ . Хиперкалијемija је често резултат напора организма да покуша да спречи ацидозу. Супротно, уколико је животиња под ризиком да развије алкалозу,  $K^+$  напушта екстрацелуларне просторе, узрокује тако хипокалијемiju, пада вредност унутарћелијских  $H^+$  и расту екстраћелијски Н јони да би се нормализовао рН.

Како је К у храни обично садржан у адекватним количинама, не постоји разрађени механизам за избегавање хипокалијемije. У највећем броју случајева хипокалијемija је повезана са смањеном секрецијом алдостерона. Све докле крава нормално узима храну ризик од хипокалијемije не постоји. Ако крава не конзумира храну лако ће доћи до хипокалијемije што говоре испитивања баланса К код краве.

Код краве тежине 600 кг налази се око 1150 г К у ћелијама тела, а око 23 г К у екстрацелуларним течностима (на плазму отпада 7 г К). Потребне за калијумом представљају збир губитка преко ендогеног уринарног К (количина К која се изгуби урином када су краве на оброцима сиромашним у К је око 0,038 г К/кг телесне тежине) и ендогеног губитка преко фецеса (приближно се губи 6,1 г К/кг суве материје која је конзумирана) (NRC, 2000). Млеко садржи приближно 1,5 г К/кг, а за развој фетуса у касном гравидитету је потребно 1 г К/дан.

Ако је крава у раној лактацији и конзумира 14 кг ДМ/дан, потребе за К су око 108 г К/дан. Ако је њена исхрана 15 г К/кг ДМ можемо предпоставити да ће дневно конзумирати 210 г К, а апсорбовати око 189 г К. Ако производи 15 кг млека првог дана лактације искористиће 22,5 г К за синтезу млека. Од 189 г К у њеном организму, 208 г К



ће се задржати, а 22,5 г К ће бити излучено из организма. Ово нам указује да К у урину треба да буде 58,5 г да би се избегла хиперкалијемија.

Шта се дешава уколико крава током болести престане да узима храну? Израчунати К баланси нам указују на брзу појаву хипокалијемија. Продукција млека и даље захтева 22,5 г К/дан, а обавезан дневни губитак К урином је 22 г, што представља нето губитак од 44,5 г К. Јавља се заостајање у лучењу алдостерона, па уринарни губици могу бити и виши. Пошто у екстрацелуларним течностима остаје око 23 г К краву сматрамо хипокалијемичном.

Уколико крава гладује не долази до нарушавања метаболизма К у тој мнри да би се јавила јака хипокалијемија повезана са синдромом лежећих крава. Код негравидних крава Холштајн врсте, ван лактације, које су гладовале 48 сати, јавило се опадање К у плазми од 4,9-4,3 mmol/l (Clabough и Swanson, 1989). Код јединки, које су гладовале 4 дана К је пао са 4,1-3,7 mmol/l (Smith и Prior, 1984). Веће смањење у концентрацијама К у крви током гладовања је превенирано К који напушта мишиће и улази у плазму. Сама хипокалијемија може да покрене смањење у Na-K АТР-азној активности у мишићу. Смањење активности пумпе не дозвољава мишићу да замени К који истиче из мишићних ћелија, нарочито током ексцитације мишића. Интрацелуларна концентрација К пада, а Na расте (Thompson и McDonough, 1996). Овај одговор је специфичан за јетру и мишиће, док остала ткива не смањују интраћелијске концентрације К током хипокалијемије.

Као опште правило, хомеостаза К ће ефикасно вршити превенцију јаке хипокалијемије, само ако је животиња гладовала пар дана (док мишићи могу да отпуштају К). Хипокалијемија као узрок синдрома лежећих крава се углавном у ретким случајевима јавља као последица интервенције људи, како је објашњено испод. У великом броју извештаја који се свде на клиничке случајеве хипокалијемије и лежања краве, концентрације К у плазми су испод 2,5 mmol/l. (Sielman и сар., 1997; Sattler и сар., 1998; Реек и сар., 2003). Код многих порођених крава нивои су и испод 1,8 mmol/l. Степен хипокалијемије која се јавља код крава као резултат гладовања током 4-5 дана највероватније није узрок који доводи до флацидне парализе. Јако хипокалијемичне краве делују веома депресивно. Како инапетенца у великом распону смањује

концентрацију К, могуће је да и други фактори делују на трошење екстра и интрацелуларног К.

Могућности које доводе до ниских концентрација К у плазми могу бити: појачана секреција преко бубрега или повећано узимање од стране ћелије. Узроци који доводе до губитка интраћелијског К укључују пролонгирано гладовање и повећану бубрежну екскрецију (Sielman и сар., 1997; Реек и сар., 2003).

Масна јетра (хепатична липидоза) је битан метаболички поремећај код животиња (Gruffat и сар., 1996; Goff и Horst, 1997). Настаје када унос липида у јетру пређе могућност оксидације и секреције липида од стране јетре. Повећане количине липида изнад референтних вредности, се депонују у виду триацилглицерола (ТГЦ) у јетри и повезани су са смањењем метаболичке функције јетре (Grummer, 1993; Drackley, 1999). Ово стање је познато као масна јетра или синдром дебелих крава (Gruffat и сар., 1996). Код крава музара масна јетра настаје у току прве четири недеље након телјења (Grummer, 1993), када 50% свих крава подлеже акумулацији ТГЦ-а у јетри (Jorgitsma и сар., 2000, 2001). Један од разлога је то што је унос хране смањен у односу на потребе организма за енергијом која се користи за лактацију и потребе организма (Goff и Horst, 1997; Herdt, 2000). Тако NEFA, мобилисане из адипозног ткива, су мобилисане у већим количинама него што је потребно, па је повећан њихов транспорт у јетру, посебно код гојазних крава (McNamara, 2000). Хормоналне промене и већа инциденца инфекције током партуса су други разлози који доводе до мобилизације NEFA из масних депоа (Goff и Horst, 1997).

Масна јетра је повезана са смањеним здравственим статусом животиње, добробити, продуктивности и репродуктивним перформансом краве (Wensing и сар., 1997). Тако је масна јетра повезана са скупљим ветеринарским трошковима, дужим интервалима међу телјењима, смањеном продукцијом млека и смањењем просечног животног века краве. Економска штета настала од присуства масне јетре је тешка за одређивање, зато што се масна јетра може потврдити само биопсијом, која код нас није устаљена процедура.

Масна јетра се процењује на основу хемијских или хистолошких карактеристика узорака узетих из јетре, а анализитају се на ТГЦ или укупне липиде. Уопштено, масна јетра може се дефинисати на основу количине ТГЦ-а или липида који су повезани са смањењем здравственог статуса, продуктивности, репродуктивног перформанса и добробити крава (Wensing и сар., 1997). Масна јетра се може класификовати на нормалну и благу, умерену и озбиљно масну јетру. Предложени почетак и крај указују на категорију и варирају унутар извештаја (Reid, 1980; Gerloff и сар., 1986), јер промене повезане са повећањем ТГЦ-а или липида нису нагле. Уз то, краве различито реагују на исте концентрације ТГЦ-а у јетри, јер је концентрација ТГЦ-а у јетри индиректни показатељ ефекта липидних капљица на функцију хепатоцита (Johannsen и сар., 1993).

Озбиљна или клинички масна јетра (>10% јетре мерено на свежој тежини), што се још назива и синдром дебелих крава, често је праћена повећаном концентрацијом кетонских тела у урину, јаким падом телесне масе и смањењем конзумације која је много мања од оне коју захтева продукција млека (Veenhuizen и сар., 1991; Hippen и сар., 1999; Jorritsma и сар., 2001). Краве са масном јетром такође имају и смањене концентрације глукокортикоида (Morrow и сар., 1997). Резултати Gerolffa и сар, у поређењу са слабо и умереном масном јетром, озбиљно масна јетра почиње да се развија уочи партуса и повезана је са повећаном концентрацијом ТГЦ-а, али ови резултати нису потврђени од свих студија (van den Top и сар., 1996). У екстремним случајевима, крава развија хепатичну енцефалопатију, која се огледа у смањењем свести, атаксијом и комом (Rehage и сар., 1999), а смрт се може јавити као последица отказивања јетре или бубрега, као и услед срчаног удара и стазе срца. Опоравак након хепатичне енцефалопатије је забележен у мање од 75% крава, зато што неке јединке остају анорексичне упркос лечењу (Morrow и сар., 1979; Gerloff и сар., 1986a).

Краве са умерено масном јетром (5-10% ТГЦ-а у јетри) и са мањим степеном-благо масна јетра (1-5% ТГЦ-а) такође имају повећане концентрације кетонских тела у урину, али не у том степену као код озбиљно масне јетре (Hippen и сар., 1999). Краве са умерено или благо масном јетром озбиљно имају озбиљнији поремећај негативног енергетског баланса него краве са нормалном јетром (<1% ТГЦ-а у јетри; Jorritsma и сар., 2001). Јак негативни енергетски биланс, масна инфилтрација, и њихова

физиолошка и метаболичка функција повезана је позитивно са смањењем здравственог статуса и репродуктивног перформанса (Wensing и сар., 1997). У првом месецу након телења, 5-10% музних крава има озбиљно масну јетру, док 30-40% има умерено масну јетру, што указује на проценат од 50% крава које су подложније инфекцијама и репродуктивним проблемима. Услед тога, боље разумевање етиологије и патогенезе овог поремећаја је веома важно за већу профитабилност у млечној индустрији.

Повећана инфилтрација липидима, посебно ТГЦ, изазива макро и микроскопске промене на јетри, које постају уочљивије што је јача масна инфилтрација. Јетра постаје увећана и отечена, заобљених ивица и бледо жућкаста (Карр и сар., 1979; Morrow и сар., 1979). Надбубрежне жлезде, бубрези, срце и скелетни мишићи такође могу бити инфилтровани већим количинама ТГЦ-а (Карр и сар., 1979; Morrow и сар., 1979; Reid и Roberts, 1982). Остали патолошки проналасци код неких крава са масном јетром укључују: а) миокардитис, б) некрозу у бубрежном, оваријалном, мишићном и материчном ткиву, ц) некрозу и инволуцију питуитарне жлезде, д) инволуцију панкреаса и лимфатичног система и е) некрозу, инфламацију и улцерације у гастроинтестиналном тракту (Карр и сар., 1979; Morrow и сар., 1979; Reid и Roberts, 1982).

Хистолошка открића код крава са масном јетром укључују: а) масне цисте у паренхиму јетре, б) повећан волумен сваког хепатоцита, ц) оштећење митохондрија, д) компресију или смањење запремине нуклеуса, ендоплазматског ретикулума, синусоида и других органела и е) смањен број ћелијских органела (Карр и сар., 1979; Reid и Collins, 1980; Johannsen и сар., 1993). Акумулација ТГЦ-а код крава са благо замашћеном јетром је ограничена на централобуларне пределе јетре, у близини хепатичне вене, али се акумулација шири и на перипорталне просторе код крава са умерено и озбиљно масном јетром (Reid и Collins, 1980; Veenhuizen и сар., 1991). Микроскопске промене се огледају у нарушеном интегритету ћелије и функције хепатоцита, па тако и некрозом и пропуштањем ћелије, посебно код крава са озбиљно масном јетром, које је узроковано повећаном концентрацијом јетриних ензима и жучних конституената у плазми.

Концентрација ензима у плазми, који се налазе у већој концентрацији у јетри више него у другим ткивима, је највише повећана. Повећање жучних конституената (билирубина, жучних киселина и холне киселине) у плазми указује на то да је проток жучи смањен код крава са масном јетром. Жуч се, услед тога, акумулира у јетри, што упућује на ефективно лечење холеретичним агенсима у лечењу масне јетре (Furll и сар., 1993). Код људи, високе концентрације жучи су токсичне и доводе до продукције слободних радикала у јетри који изазивају инфламацију и оштећење ткива (Ljubuncic и сар., 2000). Код стоке, високе концентрације жучи изазивају оштећење ткива на култури ћелија панкреатичног дуктуса (Alvarez и сар., 1997). Повећане концентрације слободних радикала у јетри крава огледа се у повећаној концентрацији малондиалдехида, једном од продуката липидне пероксидације и смањене концентрације алфа-токоферола (Murdon и сар., 1999), антиоксиданта у плазми.

Повећане концентрације ТГЦ-а у јетри су праћене смањеном концентрацијом структурних липида (слободан холестерол, естри холестерола и фосфолипиди), енергетских прекурсора (цитрат) и складишних енергетских молекула (гликоген). Смањене концентрације гликогена указују на ризик од метаболичких поремећаја који су повезани са масном јетром (Drackley и сар., 1992). Услед тога, препоручује се кориштење односа ТГЦ-а и гликогена у јетри, пре него самих ТГЦ-а у јетри као дијагностички показатељ масне јетре. Масне јетра је такође повезана са повећаном концентрацијом NEFA, ВНВ и ацето-ацетата у крви, а сваки од њих је цитотоксичан у повећаним концентрацијама.

Концентрације протеина који су важна за повезивање и секрецију липида из јетре су смањене код замашћења јетре (Katoh, 2002), сем микрозомалног транспортног протеина (Bremmer и сар., 2000). Концентрације апопротеина Б, који је главни протеин у липопротеинима веома мале густине (ВЛДЛ) и липопротеинима мале густине (ЛДЛ) Gruffat и сар., 1996; Katoh, 2002), протеинкиназа Ц, која је укључена у пост-транслациону модификацију апопротеина А-I (Katoh, 2002) и карнитин палмитоиллтрансфераза у митохондријама, која је укључена у бета-оксидацију и кетогенезу (Mizutani и сар., 1999) су смањени. Концентрације липида у плазми, липопротеина (апопротеини А-I, В-100 и С-III) и ензима (Лецитин-холестерол

акрилтрансфераза) укључених у транспорт липида су такође смањени код крава са масном јетром, што указује на смањену секрецију липопотеина, посебно ВЛДЛ-а из јетре (Katoh, 2002). На бази клиничких и хистолошких налаза, могући механизам за настанак смањење секреције ВЛДЛ-а у масној јетри може бити услед а) смањења транспорта ВЛДЛ-а из ендоплазминог ретикулума у Голџијев апарат, б) промењена гликозилација апопротеина Б-100, ц) смањење формирања секреторних везикула, д) смањеном миграцијом секреторних везикула од Голџијевог апарата до ћелијске мембране (Gruffat и сар., 1996).

Масна јетра има штетне ефекте на физиолошку функцију липопотеина, посебно липопотеина велике густине (ХДЛ). Код крава са масном јетром партикуле ХДЛ-а везују више хаптоглобина и серум амилоида А, што смањује концентрација апопротеина А-И и Ц-ИИИ у партикулама ХДЛ-а. Апопротеин А-И је задужен за активацију лецитин холестерол акрилтрансферазе, која естерификује слободан холестерол фосфатидилхолином у форму холестерол естара и лисофосфатидилхолина. Краве са масном јетром, услед тога, имају смањену синтезу естара холестерола, који су важни прекурсори стероида (Katoh, 2002).

Хистолошке и структурне промене код масне јетре су повезане са променама у метаболизму угљених хидрата, протеина и масти у хепатоцитима. Повећана инфилтрација јетре ТГЦ-ом повезана је и са смањењем продукције енергетских прекурсора (смањење глуконеогенезе и разни ефекти на кетогенезу и бета-оксидацију) и смањењем липогенезе у јетри. Даље, уреагениза и способност инсулина да повећа синтезу протеина су смањени (Strang и сар., 1998а), што се може објаснити повећаним концентрацијама амонијака у плазми крава са масном јетром (Rehage и сар., 2001).

Масна јетра је повезана са промењеном осетљивошћу ткива на хормоне (Rukkwamsuk и сар., 1998, 1999b) али и са промењеном концентрацијом самих хормона. Услед смањења клиренса хормона од стране замашћених хепатоцита (Strang и сар., 1998b) може се предпоставити да синтеза или секреција IGF-I од стране јетре, глукокортикоида из надбубрежне жлезде, глукагона и инсулина из панкреаса, тироксина и тријодтиронина у тироидеи опадају. Поред тога, секреција инсулина из

панкреаса се слабије подстиче мањком глукозе и глукагона (Hirpen и сар., 1999; She и сар., 1999).

Хормоналне и патолошке промене повезане са масном јетром утичу на концентрације метаболита и минерала у плазми. Смањене концентрације метаболита као што је алфа-амино Н и глукоза може смањити функције органа код крава са масном јетром, што се још налази и код крава са кетогено повезаним разгранатим ланцем АА (Rehage и сар., 2001).

Повишене концентрације амонијака, ВНВ, NEFA и ацетоацетата могу умањити физиолошко функционисање органа услед њихове токсичности при високим концентрацијама, као и метаболичког ефекта. Повећане концентрације НЕМК повећавају липогенезу и кетогенезу у хепатоцитима (Cardorniga-Valino и сар., 1997). Високе концентрације ВНВ и ацетоацетата смањују степен бета-оксидације, глуконеогенезе и циклус лимунске киселине у хепатоцитима.

Продукција млека, репродуктивни и здравствени статус крава са масном јетром могу бити смањени недељама после пада концентрације ТГЦ-а у јетри на нормалан ниво (Veehuizen и сар., 1991; Breukink и Wensing, 1997), што показује да је проблем масне јетре оставља дугорочне хистолошке, метаболичке и хормоналне промене. Концентрација ТГЦ-а у јетри полако опада (Veehuizen и сар., 1991) и вероватно има само мале дугорочне негативне ефекте на саме ћелије јетре, пошто се оне лако регенеришу. Штетан ефекат масне јетре на остала ткива, највероватније је дужег ефекта, као и мање реверзибилности.

Појава настанка масне јетре је јако повезана са појавом других метаболичких поремећаја, посебно настанком кетозе и дислокацијом абомазума, пошто ови поремећаји често имају заједничку ставку-негативан енергетски баланс. Акумулација липида у јетри је такође повезана са повећаном дужином и озбиљношћу инфективних болести као што је маститис (Hill и сар., 1985) и метритис (Haraszti и сар., 1982). Појава и озбиљност инфективних болести су повећане у перипарталном периоду, чак и када не постоји појава замашћење јетре (Goff и Horst, 1997), јер је имуни систем супримиран, а

концентрације проинфламаторних цитокина као што је фактор некрозе тумора алфа су повећане (Аmetaј и сар., 2002).

Различити видови имуног одговора су супримирани код крава са масном јетром (Btrukink и Wensing, 1997; Suriyasathaporn и сар., 2000). Нижа ћелијска цитотоксичност и реактивни кисеоник, стварање полиморфонуклеара у крви, указују на смањени капацитет фагоцитозе полиморфонуклеара и макрофага код крава са масном јетром (Zerbe и сар., 2000). Ниже концентрације IgG након имунизације тетанусним токсидом (Wentink и сар., 1997) и нижа продукција интерферона у леукоцитима (Szuster-Ciesielska и сар., 1995) указују да краве са масном јетром имају смањену способност отпуштања одређених медијатора инфламације. Ниже концентрације леукоцита, лимфоцита, еозинофила, моноцита и зрелих неутрофила у крви (Morrow и сар., 1979; Reid и сар., 1986), смањење лимфопрлиферативног одговора након имунизације тетанусним токсидом (Wentink и сар., 1997) и нижи број мембранских антигена на површини полиморфонуклеара (Zerbe и сар., 2000) указују на смањење способности леукоцита из крви да мигрирају до мамарне жлезде која је инфицирана.

Смањен клиренс ендотоксина и повећана концентрација протеина акутне фазе-хаптоглобина и серум амилоида А, који се синтетишу у јетри (Аmetaј и сар., 2002; Katoh, 2002) указују да акумулација липида у јетри може директно да промени способност јетре да разгради и синтетише компоненте имуног одговора (Shi и сар., 2001; Katoh, 2002). Вероватније је, међутим, да је акумулација липида у јетри индиректно повезана са смањеним имуним одговором, а директно са променама у метаболизму хормона, метаболита и компонената које утичу на имуне функције (Breukink и Wensing, 1997; Suriyasathaporn и сар., 2000). Повећане концентрације БХБ и NEFA компромитују имуни одговор *in vitro* (Suriyasathaporn и сар., 2000), а IGF-I стимулише функцију неутрофила (Zhao и сар., 1993). Пошто липопротеини штите различите врсте непрживара против токсичности индуковане ендотоксинима (HarrIs и сар., 2000), може се предпоставити да ће смањење липопротеина у крви такође пореметити имуни одговор.

Обрнуто, имуни одговор може бити део етиологије масне јетре и осталих перипарталних поремећаја (Аmetaј и сар., 2002; Furll и Leidel, 2002; Katoh, 2002).



Липидна инфилтрација јетре може да води повећању концентрација проинфламаторних цитокина-TNF алфа, који повећава резистенцију на инсулин, хаптоглобина и серум амилоида А (Katoh, 2002). Хаптоглобин се везује за апопротеин А-I што може пореметити функционисање апопротеина А-I и везивање за HDL рецепторе, као и промене у холестерол естрима и стероидогенези (Katoh, 2002).

Поремећај мускулатуре и нерава може бити значајан етиолошки фактор у настанку синдрома лежећих крава, који је у вези са тешким порођајем и напрезањима током партуса и прилоком избацивања лохија. Ови узроци могу деловати и секундарно, када имају појачавајући ефекат и додатно онемогућују да се лежеће краве квалитетно залече.

Миопатија настала услед напора је узрокована успореним, некоординисаним напорима да се устане, заробљеношћу у блату, ђубриву или жицама и опреми, или сталном упорношћу животиње да се уздигне на неповољним теренима-влажним или залеђеним. Упорни напори мишића резултирају микроскопским или масивним повредама са пуцањима ћелија, едемом, крварењима, отпуштањем млечне киселине и евентуалном некрозом или фиброзом. Различите групе мишића могу бити укључене, у зависности од позиције пацијента, тежине или окружења, али су најчешће погођене групе мишића заадњих екстремитета. Адукторски мишићи могу бити укључени ако крава шири задње ноге услед обтурационе парализе или је ширење последица покушаја устајања на клизавом поду. Квадрицепси могу бити погођени код крава које се боре да се помере или устану својим задњим екстремитетима који су опружени позади тела. Гастрокнемиус или семимембранозна-семитенидиозна мускулатура задњих бедара може бити погођена, када се пацијент бори да устане, али је преслаб за то. У већини случајева, примарна болест (хипокалцемија, нервна дисфункција праћена дистоцијом или повредама, хипокалијемија итд.) је узроковала лежање краве и миопатију која прати оне пацијенте који се константно боре или се налазе на клизавом поду.

Компартмент синдром (регионални синдром) је следећа секундарна компликација примарне метаболичке, неуролошке или мускуларне болести, која узрокује пролонгирано лежање код крава. Он је резултат исхемије доње стране екстремитета, посебно задњих, код лежећих крава. Исхемија ће довести до отока дистално од угушења и комбинованог неуролошко-мускулаторног оштећења, јер едем и притисак доводе до

некрозе мишићних снопова и затварају нерве унутар фасцијалних граница. У прилогу томе, ишијадични нерв може да претрпи оштећење услед притиска на каудалне партије горње регије фемура, а перонеалан нерв је изложен директном притиску на проксималну фибулу, испод угушења. Перонеални нерв често бива укључен у регионални синдром или миопатично-неуропатични притисак између угушења и доње стране екстремитета код лежеће стоке. Клинички резултат миопатије услед напора или регионалног синдрома је дисфункција екстремитета, карактерисана неспособношћу да се стока уздигне или нормално носи телесну тежину на погођеним екстремитетима. Знаци укључују оток екстремитета, мишића, круту екстензију екстремитета, неспособност уздизања и флексију екстремитета у зглобовима, насупрот осталог. Очигледно, место положаја и знаци ће варирати на основу група мишића које су укључене, као и друге скелетне повреде и неуропатије, оток мишића код акутне миопатије може бити повезан са снажним отоком, али у већини случајева мишићи ће бити релативно флацидни или меки, па се дијагноза поставља на основу детекција мишићног отока, асиметрије и карактеристичних знакова који су присутни када пацијент стоји, лежи или покушава да устане. Једноставни помоћни подаци се могу добити кориштењем реактивних трака у контроли урина. Код најозбиљнијих миопатија, честа је миоглобинурија која даје браонкасту или тамно црвену боју урину. Код мање озбиљних случајева урин може бити чист или браонкаст, или чист и жућкаст, али показује јаку позитивност на хемоглобин и реагује са тестним трачицама. Зато што мортолудински реагенс, који реагује на хемоглобин, исто реагује и на миоглобин корисно је служити се њиме за детекцију миоглобина у теренском окружењу. Код различите стоке и нејасним случајевима, серумска кератин киназа (СК) и аспартат аминотрансфераза (AST) траба да послуже за прогностичку помоћ. Највише лежеће стоке има повишене нивое СК и AST, тако да благо повећање није најбољи дијагностички показатељ озбиљне миопатије. Релативни степен повећања нивоа СК и AST је важан дијагностичко-прогностички индикатор. Важно је знати да СК скаче нагло услед повреде мишића и има кратак (4-8х) полуживот у серуму, док AST достиже врх спорије, али може да остане повишена и неколико дана. Тако да је СК бољи дијагностички тест за краве које леже 24-48х, а краве које су у оваквом стању око недељу дана ће боље одговорити на AST тест, јер предпостављамо да се оштећење

мишића догодило на почетку периода лежања. СК који достиже више од 5000-10000 IU/L је типичан за акутну миопатију услед напора и често може да износи и преко 20000 IU/L ако је мишић тешко оштећен. Озбиљне миопатије могу да узрокују пораст АСТ на 3000 или више, а то траје неколико дана након пика. Уопштено, вредности СК преко 100000 IU/L и АСТ 10000 IU/L су веома лоши прогностички знаци. Ова стока можда има повишене нивое калијума у серуму, у акутној фази, као резултат пуцања мишићне ћелије, а носе ризик и за миоглобинску нефрозу. Може да се јави метаболичка ацидоза услед повећања нивоа млечне киселине и слабе перфузије мишића. Код крава са драстичном миопатијом (заробљене у блату), која захвата важне групе мишића, стање слично шоку и неуролошки знаци могу бити испољени услед ослобађања лактата, калијума и вероватно других продуката из оштећених мишића.

Повреда тибидјалног нерва може да настане код стоке као последица ињекције или иритирајуће супстанце, као и услед велике количине лека која се апликује дистално у каудалне партије бедарних мишића. Ово је више ризично код младунаца, него код одрасле стоке. Апцеси и хематоми у овом региону такође могу да изазову компресију нерва. Лежеће краве могу да развију и регионални синдром који укључује овај нерв са пратећом мускулатуром. Будите свесни да сакрална фрактура може да оштети вентралне гране С1 и С2 које су повезане са тибидјалним нервом и могу да доведу до парализе. Тибидјални нерв омогућава моторну инервацију следећих мишића: гастрокнемиуса, поплитеуса, дигиталног суперфицијалног флексора и дубоких флексора. Услед тога, парализа тибидјалног нерва или само његова делимићна оштећења могу да утичу на функције ових мишића, узрокујући дорзалну деформацију скочног зглоба и смањење екстензије, а повећање флексије скочног зглоба. Скорни зглоб не изгледа опуштен као код парализе ишијадичног нерва, али је тешко разликовати услед деформације. Уд носи пуну тежину током хода, али је уочено да је понекад фаворизовано мировање. Кожа плантарне метатарзалне регије и прсти могу да показују аналгезију, јер тибидјални нерв омогућава сензације у овој регији. Парализа тибидјалног нерва мора се разликовати од делимичне парализе ишијадичног нерва (а то може бити прилично тешко), парцијалне руптуре гастрокнемијуса и/или суперфицијалног дигиталног флексора тетиве или мишића и перонеалне парализе.

Повреде перонеалног нерва су честе код лежећих крава, укључујући и пацијенте који пате од млечне грознице, јер је локација овог нерва суперфицијална и прелази латералну површину главе гастрокнемиуса и фибуле како би доспео до круралних мишића. Пролонгирано лежање са нормалном позицијом задњих екстремитета омогућава притисак на нерв и оштећење. Анатомска позиција ове повреде је често праћена абразијом или декубиталним ранама дистално од угушења на латералној површини екстремитета крава које пате од пролонгираног лежања. Чак и кратак период лежања на тврдим површинама, или када лежећа крва са угушеним регионом лежи на ивици платформе, може да доведе до перонеалне повреде.

Перонеални нерв омогућава моторну функцију флексорских мишића скочног зглоба и екстензора прстију. Услед тога, парализа овог нерва доводи до стегнутости или претеране екстензије скочног зглоба и погођени уд може да носи тежину на дорзуму прстију у флексији. Пошто скочни зглоб не може да се савије нормално, уд је карактерисан продужењем скочног зглоба и крутим удовима. Дорсум метатарзуса и прстију може да показује аналгезију услед губитка осећајне функције перонеалног нерва.

### 3. Материјал и методе рада

У оглед је укључено 30 крава Холштајн-фризијске и Сименталске расе које су показале синдром лежања у периоду ране лактације (од првог до десетог дана).

Крв је узимана из *v. jugularis* или *v.coccigea* у вакутајнере за одвајање плазме и транспортована у лабораторију.

У лабораторији је комерцијалним китовима одређена концентрација глукоза, ВНВ, АСТ, укупни билирубин, холестерол, СК, Са, Р, Мг. Коришћени су китови произвођача Рандоц и Поинт Сциентифиц. Коришћен је спектрофотометар марке Рауто. На хематолошком бројачу типа *Хемавет* одређена је: концентрација хемоглобина и однос броја неутрофила и лимфоцита.

Статистика: Испитано је и графички представљено варирање свих лабораторијских параметара у односу на физиолошки обим. Извршено је груписање крава према доминантном лабораторијском налазу на краве са поремећајем јона, јетре, мишића/нерава и инфламације. Испитано је у којој мери се преплићу лабораторијски налази. Испитано је у којој се мери заједнички појављују поремећаји у вредностима појединих метаболита код крава.

## 4. Резултати истраживања са дискусијом

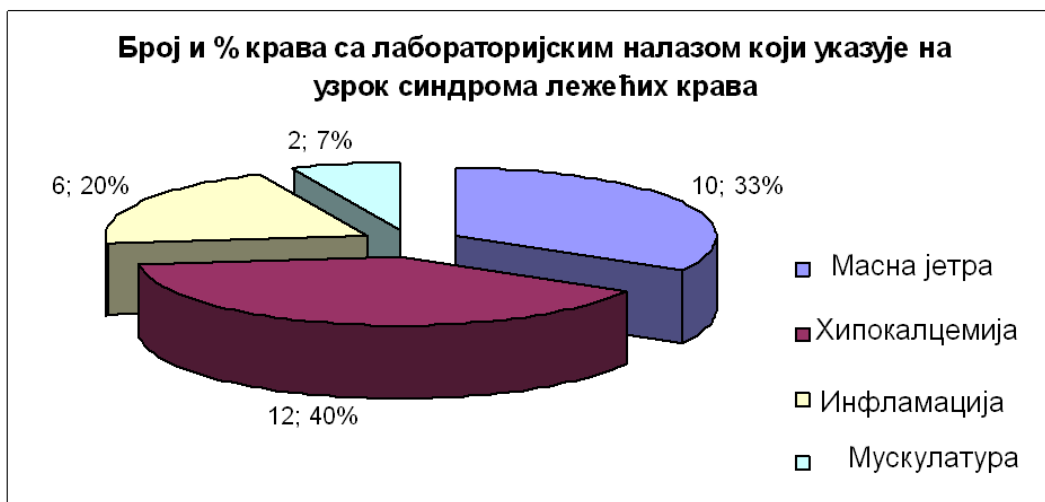
### 4.1 Карактеристике лабораторијског налаза код синдрома лежећих крава и врсте терапије у складу са патофизиолошким током болести

Резултати испитивања показују да у 30 случајева постоји значајно варирање одабраних биохемијских и хематолошких параметара. Добијени резултати указују да краве које у раној лактацији болују од продуженог лежања и немогућности устајања показују лабораторијску слику поремећаја метаболизма јона са смањењем концентрације Са, Р, Mg и К. У другим случајевима јавља се синдром масне јетре који се огледа у хиперкетонемији и повећаној концентрацији укупног билирубина и активности AST. Нађени су и случајеви код којих доминира мишићна дегенерација која се одликује повишеним вредностима СК и AST. Ови налази могу бити праћени инфламацијом која се огледа у смањеној концентрацији хемоглобина и повећаном односу неутрофили/лимфоцити, који говори у прилог акутној стресној оптерећености. У одређеном броју случајева нађен је лабораторијски налаз који указује на тзв. компликовану етиологију када постоје и знаци хипокалцемије, масне јетре и инфламаторне реакције. Приликом анализе индивидуалних случајева у обзир треба узети и одређене физиолошке варијације метаболита у раној лактацији. У том смислу варирање ензима за 5 или % изнад физиолошке вредности нема клиничко-патолошки значај, док њихово варирање за преко 50 или чак више од 100% не може бити занемарено. На основу тога који параметар највише одступа од очекиване вредности краве су подељене на четири поменуте групе, према етиологији парезе, а број случајева

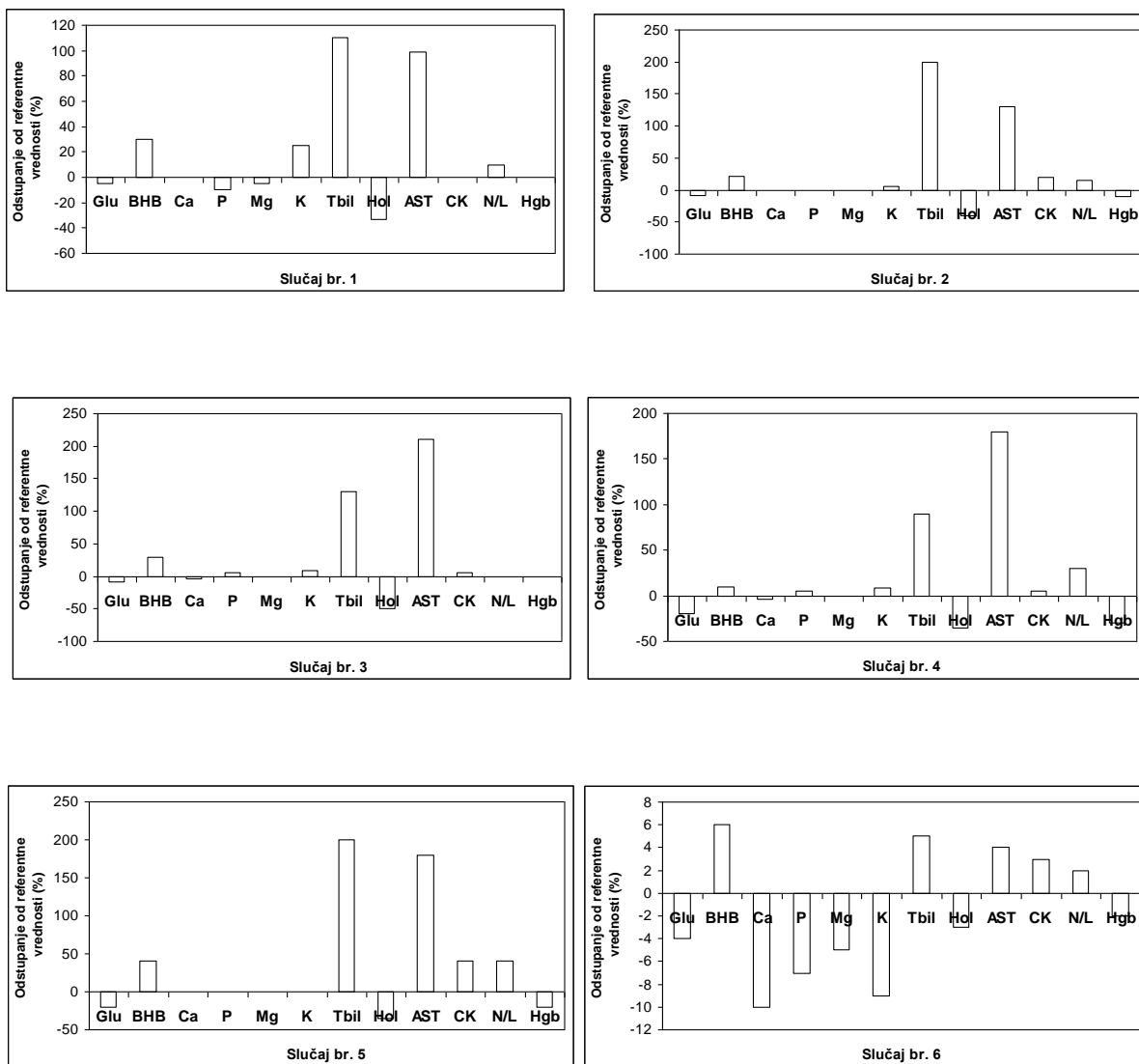
и процентуална заступљеност са различитим лабораторијским налазима приказан је на Графикону 1.

У поступку анализе сваког појединачног случаја треба узети у обзир чињеницу да су физиолошки процеси у организму повезани како у здрављу тако и током постојања болести. Тако на пример постоје краве са израженом хипокалцемијом, али и хипербилирубинемијом и падом концентрације холестерола, па хипокалцемија и настанак масне јетре могу имати адитивни ефекат на здравље крава. Ова два процеса се могу и повезати узимајући у обзир и да хипокалцемија и узнапредовали синдром масне јетре доводе до парезе и лежања крава, када краве не могу да устају и узимају довољне количине хране и воде, а не узимање хране и воде може потенцирати настанак масне јетре и хипокалцемије, због потрошње сопствених ткивних резерви. Масна дегенерација јетре може имати инфламаторни карактер, када ће се јавити смањена концентрација хемоглобина (као негативног протеина акутне фазе) и повећан однос неутрофила и лимфоцита као последица стресне реакције (стрес леуограм). Дакле тумачење података мора бити целисходно без одвајања параметара, а уважавајући патофизиолошке механизме и клинички налаз. Сви појединачни случајеви приказани су у графиконима 2-31.

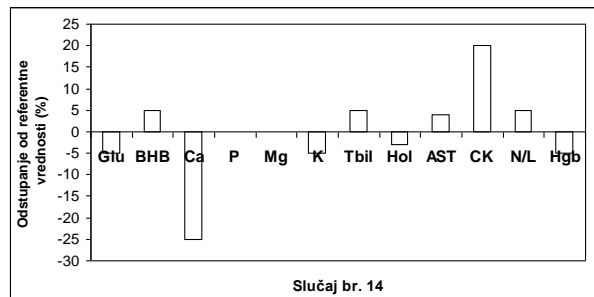
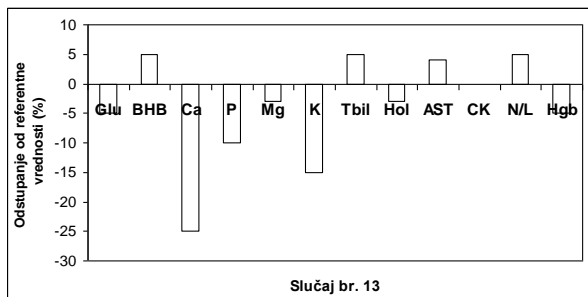
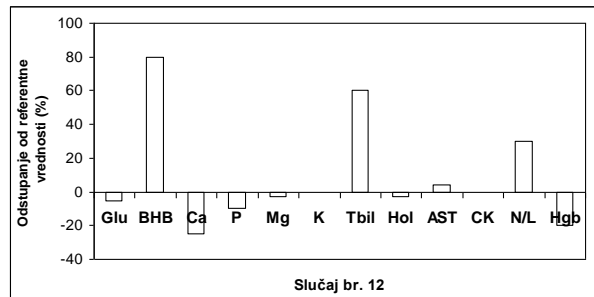
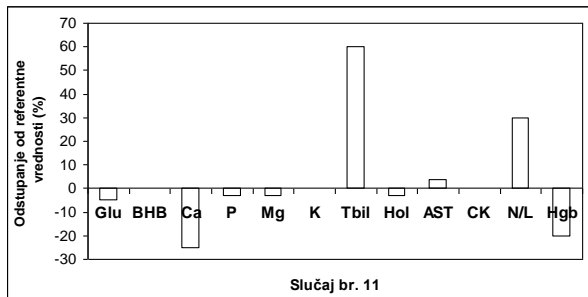
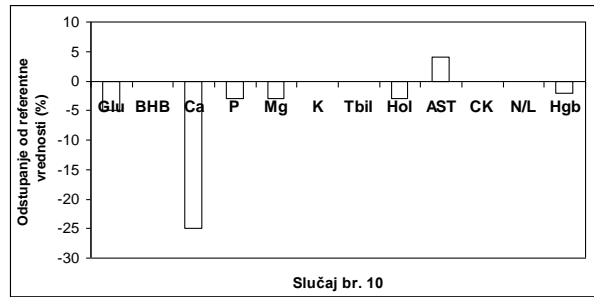
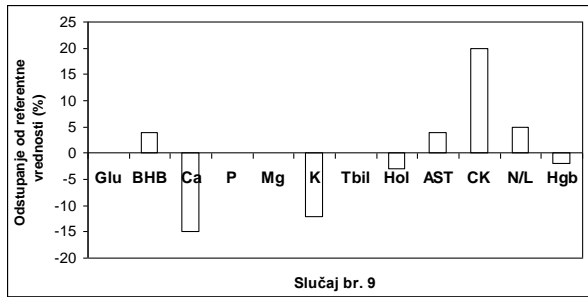
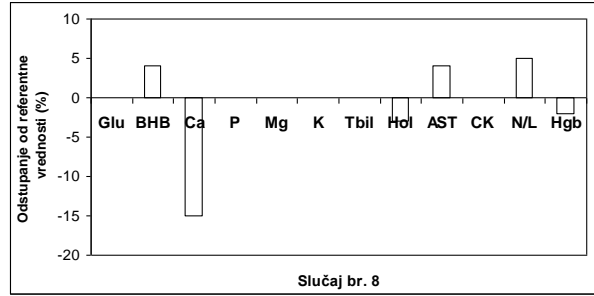
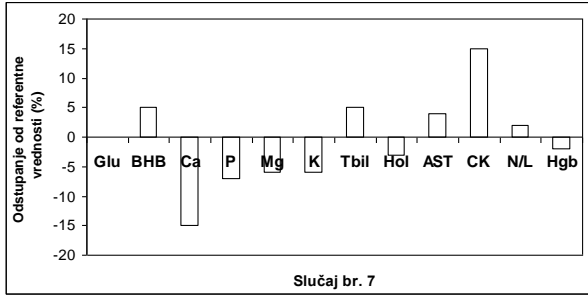
**Графикон 1:** Број и проценат крава са различитим узроцима који су довели до њихове парезе (лежања)

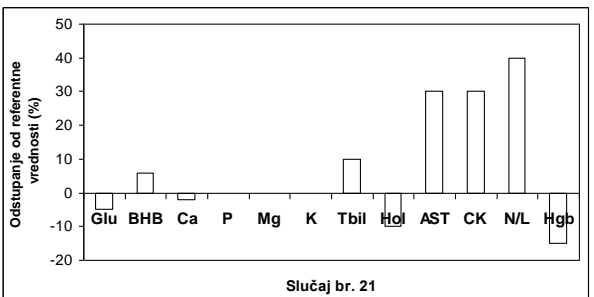
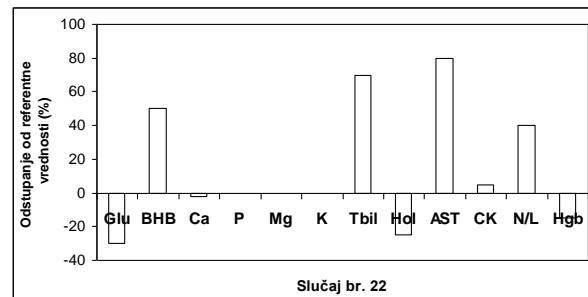
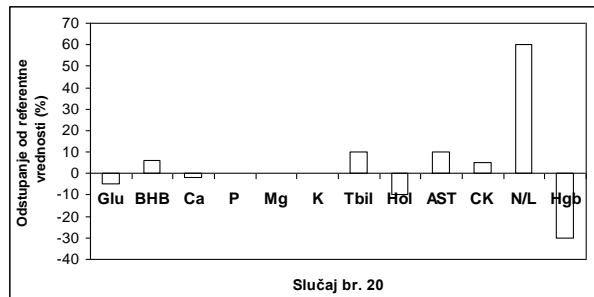
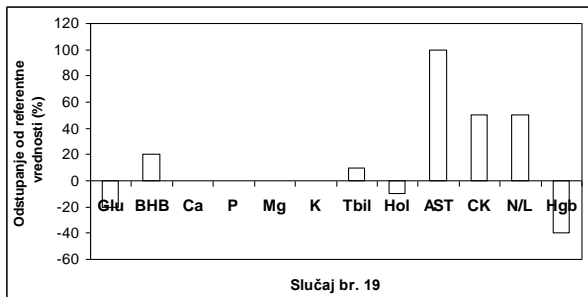
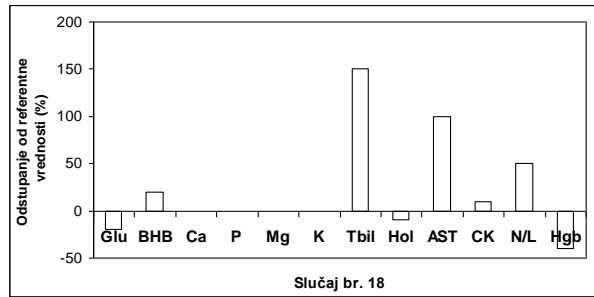
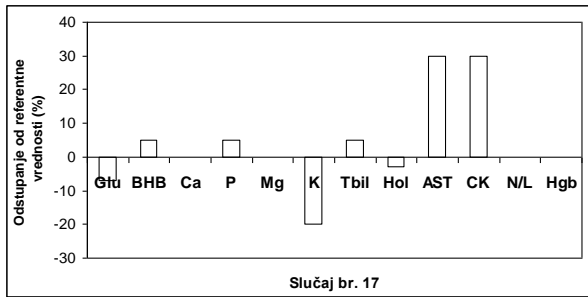
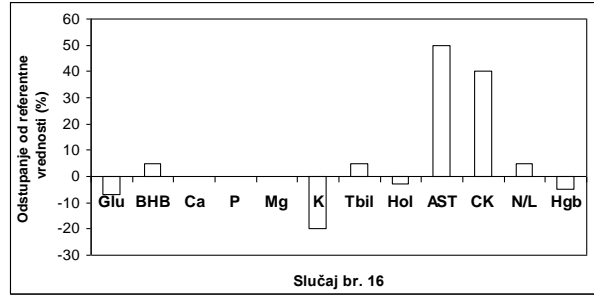
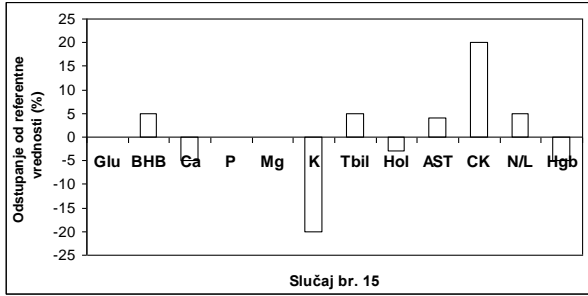


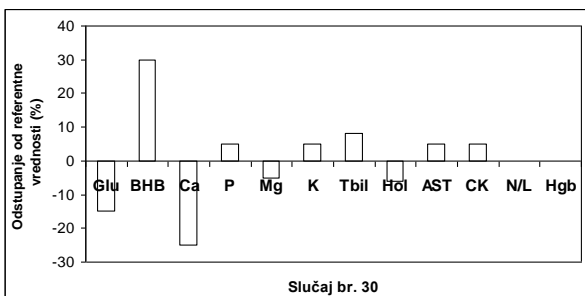
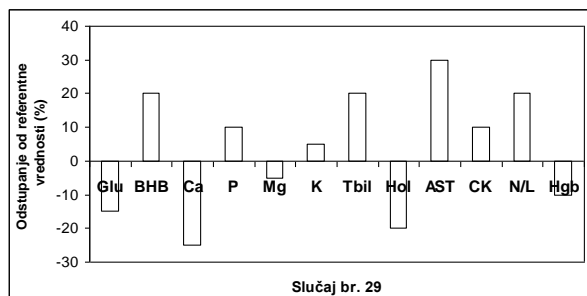
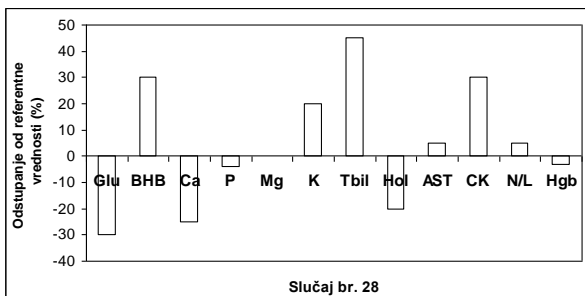
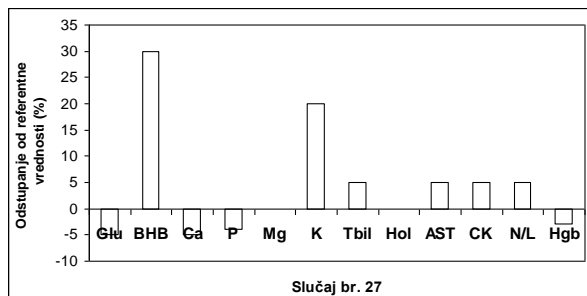
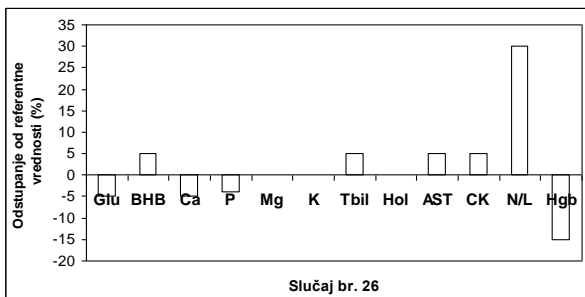
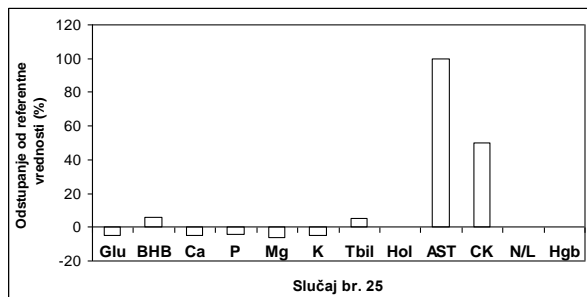
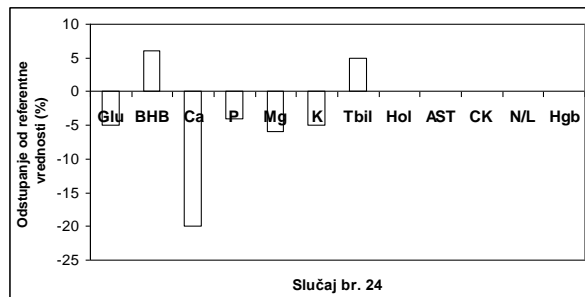
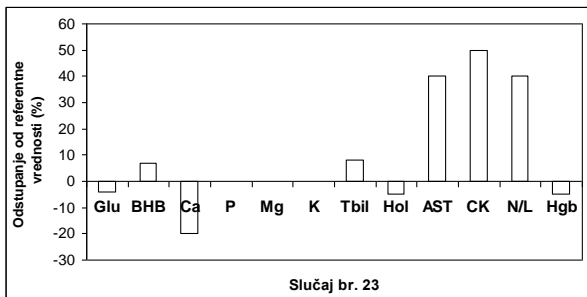
**Графикон 2-31:** Лабораторијски налаз код 30 испитаних крава које су показале знаке синдрома лежећих крава. Резултати су приказани као % одступања од граничних референтних вредности за краве











#### 4.2 Могућност диференцијалне дијагнозе и усмеравање терапије

Диференцијална лабораторијска дијагностика се може поставити уколико познајемо у ком обиму се промењене вредности појединих параметара јављају заједнички и у ком обиму варирају вредности параметара у односу на признате референтне вредности. Резултати показују да се у метаболичком профилу најчешће јављају истовремено промене у вредностима већег броја параметара (Табела 1), што посебно тражи пажњу у процесу диференцијалне дијагностике налаза. Међутим, нису све промене једнако опасне. У процесу диференцијалне лабораторијске дијагностике неопходно је испитати у ком се распону крећу лабораторијски налази у односу на референтну вредност. Због великог броја параметара и шаролокости узрока синдрома лежећих крава, јасно је да одређени параметри неће показати варирање изван референтне вредности, па је минимално варирање за све параметре на нивоу 0. Максимално одступање вредности параметара карактеристично је за промене које су наведене ка узрок синдрома лежећих крава (Табела 2). Због патофизиолошких механизма и повезаности лабораторијски налаз код крава је такав да показује читав низ метаболичких адаптација. Међутим, одступање параметара у односу на главне параметре који репрезентују узрок синдрома лежећих крава је ниско и на нивоу 5-15%, што омогућује једноставну диференцијалну дијагнозу 4 главна узорка синдрома лежећих крава, који показују врло високо варирање параметара у односу на референту вредности, од 25 до преко 100%. Резултати су приказани у Табели 3.

Табела 1: Појављивање споредних лабораторијских налаза (%) налаза код 4 узрока синдрома лежећих крава (1-хипогликемија, 2-хиперкетонемија, 3-хипокалцемија, 4-хипофосфатемија, 5-хиперфосфатемија, 6-хипомагнеземемија, 7-хипокалиемија, 8-хиперкалиемија, 9-хипербилирубинемемија, 10-хипохолестеролемија, 11-повећана активност АСТ, 12-повећана активност СК, 13- повећан однос Н/Л, 14-пад вредности хемоглобина)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Јетра	50	70	30	20	20	10	10	10	/	/	/	30	40	40
Хипокалцемија	50	50	/	75	50	50	75	12	58	58	33	33	25	25
Мишићи	50	50	50	33	33	17	17	17	50	33	/	/	33	33
Инфламација*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	/	/

\*клинички безначајно јер су само две краве у групи

Табела 2: Варирање лабораторијских параметара код испитаних крава

	Просечно	Максимално
Глукоза	16	29
ВНВ	35	80
Са	-11	-25
Р	-3	-7
Мg	-4	-6
К	+/- 10	+/- 20
Tbil	25	150
Hol	-14	-21
AST	35	100
СК	18	50
N/L	29	55
Hgb	-12	-30

Табела 3: Просечно одступање (%) главних (сива поља) и споредних (бела поља) лабораторијских налаза код 4 основна узрока синдрома лежећих крава (1-хипогликемија, 2-хиперкетонемија, 3-хипокалцемија, 4-хипофосфатемија, 5-хиперфосфатемија, 6-хипомагнезијемија, 7-хипокалиемија, 8-хиперкалиемија, 9-хипербилирубинемемија, 10-хипохолестеролемија, 11-повећана активност АСТ, 12-повећана активност СК, 13- повећан однос Н/Л, 14-пад вредности хемоглобина)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Јетра	12	35	-9	2	2	-2	3	2	100	-30	120	10	15	-13
Хипокалцемија	15	14	-30	5	4	-5	11	8	13	-7	14	11	14	-8
Мишићи	14	9	-13	3	3	-3	8	5	8	-6	100	80	15	-6
Инфламација	13	11	-7	7	3	-2	2	1	10	-8	10	7	50	25

У периоду после тељења природно долази до метаболичких адаптација које имају следеће карактеристике: повећана концентрација NEFA, ВНВ, билирубина и АСТ, уз смањену концентрацију глукозе, албумина и калцијума. Ове промене настају као последица адаптације на лактацију која следи и смањен унос хране који се дешава у периоду око тељења. Међутим, разлика између природне метаболичке адаптације и настанка поремећаја здравља је често нејасно видљива, обзиром да се зна да краве са израженом мобилизацијом липида и продукцијом кетона имају много већи ризик за настанком различитих обољења, а често показују и метаболички профил који личи на профил крава које пате од појединих обољења у раној лактацији (Синковић и сар., 2012; Синковић 2013а,б; Ospina и сар., 2010; Ђоковић и сар., 2011, 2013; Gonzales и сар., 2011).

Свака крва ће вероватно развити благу хипокалцемију, хипокалијемију и хипофосфатемију дан или два по тељењу. Благе осцилације у нивоима Са у крви покрећу хомеостатске механизме за одржавање Са у нормалним вредностима. Исхраном Са у разлици катјон-анјон могуће је превазићи што пре ове осцилације, независно од концентрације Са у оброку. Када је биланс анјона и катјона (БКАО)

неповољан, крава је код крава се чешће јавља хипокалијемије и млечна грозница. Прилагођавање БКАО је веома тешко и захтева велики агроекономски труд и учинак на фарми. У неким случајевима практичније решење је обезбедити храну са ниским концентрацијама Са пред тељење да би стимулисали одржавање хомеостазе. Иако је тачно да ниске концентрације Са пред тељење могу превенирати млечну грозницу, не смемо да заборавимо да високе концентрације Са не узрокују млечну грозницу. Блага хипокалијемија ће се јавља код већине крава које пате од смањења уноса хране у раној лактацији, а почињу производњу млека богатог у К. Занимљиво је имати на уму да је ниво К у млеку већи од нивоа Са у млеку, иако је добро познато да високе количине Ца у млеку доводе до црпљења Са из крви. Веома ретко животиња развија јаку хипокалијемију, разлози за ово су компликовани, али изгледа, када се и интра и екстрацелуларни одељак К истроше настаје флацидна парализа типична за хипокалијемичне краве које леже. Храна богата у К не може да врши превенцију ове појаве. Избегавање инапетенце је кључ у превенирању овог синдрома. Блага хипофосфатемија се јавља као последица хипокалцемије, како ПТХ секретован као одговор на хипокалцемију утиче на метаболизам Р. ПТХ поспешује секрецију П путем плувачке и бубрега. Стаза румена око периода тељења може да доведе до задржавања фосфора у румену, онемогућавајући тако његов прелаз у црева одакле се апсорбује и одлази у крвоток. Храна богата у Р не може да превенира овај синдром. Хипомагнезмија, концентрација Мг у крви испод 0,83 ммол/л, не би требала да се јави код перипарталних музних крава. Када дође до ове појаве, указује на неадекватну апсорпцију Мг из хране. Она је и фактор који узрокује хипокалцемију. Хипомагнезмија смањује лучење ПТХ као одговор организма на хипокалцемију и спречава одговор бубрега и кости на њега. Хипомагнезмија је веома подлежна превенцији ако се у храни повећа концентрација Мг.

Масна јетра (хепатична липидоза) је веома значајан метаболички поремећај код многих крава музара у почетку лактације и повезана је са смањењем здравственог статуса и репродуктивним перформансом. У неким случајевима, продукција млека и узимање хране може бити смањено. Услед тога, превентивне мере или лечења масне јетре могу уштедети милионе долара годишње у лечењу, замени и продуктивним губицима фармерима. Масна јетра настаје када се прилив липида у јетру повећа до

преласка капацитета оксидације и секреције липида из јетре, што је условљено високим концентрацијама NEFA мобилизованих из масног ткива. Вишак липида се чува у виду триацилглицерола у јетри и доводи до смањења метаболичке функције јетре. Јетра може да се класификује на нормалну или благо, умерено или озбиљно масну јетру; даља класификација је на ненцефалопатичну озбиљно/јасно масну јетру и енцефалопатичну озбиљно масну јетру. Инсуфицијентна или неизбалансирана исхрана, гојазност и повећање концентрације естрогена су укључени у етиологију масне јетре, што је повезано са повећаном инциденцом дистокије, инфекцијама и инфламацијама. Пошто је и благо масна јетра повезана са смањењем здравственог статуса и репродуктивног перформанса код музних крава, превенција масне јетре се своди на обезбедјење довољних количина нутритивних материја и обезбеђење чистог и здравог окружења за краву. То ће помоћи више од било каквог лечења масне јетре. Ово, наиме, не може бити довољно за краве које су гојазне или се не хране добро, имају потешкоћа по тељењу или близаначки гравидитет, имају метаболичке или инфективне болести, или су у негативном енергетском балансу због високе продукције млека одмах по тељењу. Потенцијално и често коришћене превентивне мере, заједно са лечењем, ће бити обрађене у даљем раду. Тренутно, дијагностиковање масне јетре је могуће само минорним хируршким захватом. Ултразвучне методе потенцијално могу неинвазивно детектовати масну јетру. Будуће протеомске и геномске студије могу омогућити начине за детектовање раних молекуларних збивања у етиологији масне јетре, као и њену повезаност са имуним и репродуктивним статусом, па ће боље превентивне мере и лечења моћи да се развију. Ово ће, надамо се, масну јетру оставити као проблем прошлости.

Калцијум у крви одраслих крава износи од 2,1-2,5 mmol/l. Да би се спречио пад концентрације Са код почетка лактације, који има многе озбиљне последице на животне процесе (поред перипарталне парезе), крива мора губитак Са кроз млечну жлезду надокнадити отпуштањем Са из костију или повећањем апсорпције храном унетог Ца. Иако је ово потенцијални узрок деструкције костију (лактациона остеопороза често резултира смањењем од 0,09-0,13 Са костију код млечних крава, која је реверзибилна у каснијој лактацији), главни циљ-одржавање нормокалцемије се може постићи. Мобилизација Са из кости је регулисана паратхормоном (ПТХ), који се лучи кад год



постоји пад концентрације калцијума у крви. Ренална тубуларна реапсорпција је такође регулисана са ПТХ. Међутим, укупна количина реапсорбованог Са је релативно мала. Други хормон 1,25-дихидроксивитамин Д је потребан да би се повећала апсорпција Ца у интестиналном тракту. Овај хормон настаје у бубрезима из витамина Д као одговор организма на повећану концентрацију ПТХ. Једноставно, хипокалцемија и млечна грозница настају када стока не може да мобилише довољно Са из костију да би надокнадила губитак истог преко млечне жлезде. Неколико нутритивних фактора утиче на поремећај хомеостазе Са и настанак млечне грознице.

Метаболичка алкалоза је предиспозиција за настанак млечне грознице (Craigie и Stoll, 1947). Метаболичка алкалоза смањује одговор организма на ПТХ (Gaynor и сар., 1989; Goff и сар., 1991; Phillipro и сар., 1994). Студије *in vitro* указују да је конформација рецептора за ПТХ промењена током метаболичке алкалозе, остављајући ткива мање осетљивим на ПТХ (Martin и сар., 1980; Bushinsky, 1996). Смањење одговора коштаног ткива на присуство ПТХ смањује ефикасно коришћење Ца из течности коштаных каналића, некада се односи на остеоцитну остеолузу, и смањује активност остеокласта. Немогућност бубрега да одговоре на ПТХ доводи до смањења реапсорпције Са из гломеруларног филтрата. Још важније, бубрези губе способност конвертовања 1,25-хидроксивитамина Д у 1,25-дихидроксивитамин Д. Дакле, нормална апсорпција Са из интестиналног тракта би помогла враћању концентрације Са у нормалу, али она не може бити извршена. Метаболичка алкалоза је највећим делом резултат исхране која се своди на виши ниво катјона Са, натријума (Na), калијума и магнезијума), него анјона (хлор (Cl), сулфати (SO<sub>4</sub>) и фосфати (PO<sub>4</sub>)). Једноставније речено, разлике у електричном набоју честица које се налазе у телесним течностима, код животиња храњеним са више катјона, иду у прилог позитивном наелектрисању, док се смањује негативно наелектрисање-ањони. Да би се ово компензовало и вратила електронеутралност позитивно наелектрисани хидроген јон (H<sup>+</sup>) у крви се из ње отпушта, резултујући порастом рН крви (Stewart, 1983).

Хипомагнезија утиче на метаболизам Са на два начина: (1) смањује лучење ПТХ као одговор на хипокалцемију и (2) смањује осетљивост ткива на ПТХ. ПТХ секреција је обично подстакнута чак и благим падом концентрације Са у крви.

Међутим, хипомагнеземија може да ослаби овај одговор (Rude и сар., 1978; Littledike и сар., 1983).

Интегритет интеракције између ПТХ и рецептора је виталан за хомеостазу  $\text{Ca}$ . Хипомагнеземија, независна од метаболичке алкалозе, може такође да утиче на способност деловања ПТХ на циљна ткива. Када се ПТХ веже за рецепторе на коштаном ткиву или бубрежним каналићима, нормално иницира активацију аденилат циклазе, доводи до настанка секундарног гласника-цикличног АМП-а. ПТХ-рецептор интеракција треба, поред овога, да доведе и до активације фосфолипазе Ц у неким ткивима, доводећи на овај начин до продукције секундарног месинцера диацилглицерола и инозитол 1,4,5-трифосфата. И аденилат циклаза и фосфолипаза Ц имају место за везивање  $\text{Mg}^{++}$ , које мора бити попуњено јонима  $\text{Mg}$  за пуну активност. Дакле, добро је познато да хипомагнеземија може да доведе до хипокалцемије и да терапија  $\text{Mg}$  може да доведе вредности  $\text{Ca}$  на нормалу; терапија  $\text{Ca}$  и/или витамин Д су неефикасне (Rude, 1998). Доказано је да концентрације магнезијума испод 0,65 ммол/л могу код перипарталних крава да узрокују хипокалцемију и млечну грозницу (van de Вгааk и сар., 1987).

Када концентрација  $\text{P}$  у крви пређе горњу границу, од око 2 ммол/л, фосфат има директан инхибиторни ефекат на бубрежни ензим који конвертује 1,25-хидроксивитамин Д у 1,25-дихидроксивитамин Д. Услед тога, чак и када постоји нормална секреција ПТХ, а ткива препознају ПТХ крава неће бити у могућности да продукује хормон који је неопходан за апсорпцију  $\text{Ca}$  у интестиналном тракту и доћи ће до нарушене хомеостазе  $\text{Ca}$  (Barton, 1978; Kischura и сар., 1982).

Ако траве и легуминозе садрже мање  $\text{K}$  од 20 г/кг ДМ, највероватније ће претрпети и принос сена. Многе фарме још увек теже оптимизацији приноса-претња произилази из неконтролисаног ђубрења усева намењених крвама у засушењу. Крвама у лактацији ће, наине, бити боље на вишим БКАО сточне хране (Sanchez и сар., 1994).

Када су краве храњене оброцима који садрже мање  $\text{Ca}$  него што је потребно, оне развијају негативан баланс  $\text{Ca}$ . Ово доводи до смањења  $\text{Ca}$  у крви и стимулише лучење ПТХ, што даље стимулише остеокластну ресорпцију коштаног ткива и делује на

бубреге продукцијом 1,25-дихидроксивитамина Д. При партусу краве јављају се активни остеокласти у великом броју и губитак Са у лактацији се лакше надокнађује коштаном Са. Уколико се обезбеди Са и у лактационом оброку, стимулишу се и ентероцити на апсорпцију Са, 1,25-дихидроксивитамин Д омогућава ефикасно коришћење и може се избећи хипокалцемија (Goings и сар., 1994; Green и сар., 1981).

Код поремећаја метаболизма калијума морамо знати да ли постоји хипо или хиперкалиемија. Интравенско лечење је обавезно споро (да би се избегла хиперкалијемија и застој срца) и треба да се ограничи на 0,5 mEq/kg/h (Sweeney, 1999). Орално лечење са KCl се показало као ефикаснија терапија, како довољна количина К може да замени и интра и екстрацелуларни губитак К. Такође, ова терапија је јефтинија. Орално лечење се састоји од давања KCl у дози од 200-150г 2х на дан, у неколико литара воде, током неколико дана. У третман треба укључити оралне растворе прекурсора глукозе, или интравенску декстрозу, да би се изазвала секреција инсулина, која може да доведе до апсорбовања К у унутрашњост ћелије, а може помоћи и третирању кетозе која се развија код највећег броја погођених крива.

Масна јетра (хепатична липидоза) је битан метаболички поремећај код животиња. Настаје када унос липида у јетру пређе могућност оксидације и секреције липида од стране јетре. Повећане количине липиди изнад референтних вредности се депонују у виду триацилглицерола (ТГЦ) у јетри и повезани су са смањењем метаболичке функције јетре. Ово стање је познато као масна јетра или синдром дебелих крива. Код крива музара масна јетра настаје у току прве четири недеље након телења, када 50% свих крива подлеже акумулацији ТГЦ-а у јетри. Један од разлога је то што је унос хране смањен у односу на потребе организма за енергијом која се користи за лактацију и потребе организма. Тако НЕМК, мобилисане из адипозног ткива, су мобилисане у већим количинама него што је потребно, па је повећан њихов транспорт у јетру, посебно код гојазних крива. Хормоналне промене и већа инциденца инфекције током партуса су други разлози који доводе до мобилизације NEFA из масних депоа (Grummer, 1993; Gruffat и сар., 1996; Goff и Horst, 1997; Drackley, 1999; Jorritsma и сар., 2000, 2001; McNamara, 2000; Herdt, 2000).

Масна јетра је повезана са смањеним здравственим статусом животиње, добробити, продуктивности и репродуктивним перформансом краве (Wensing и сар., 1997). Тако је масна јетра повезана са скупљим ветеринарским трошковима, дужим интервалима међу телењима, смањеном продукцијом млека и смањењем просечног животног века краве.

Масна јетра се примарно развија у метаболички и физиолошки изазовном перипарталном периоду због инсуфицијентне исхране и хормоналних промена, а то је повезано са повећаном инциденцом болести, инфекција и инфламација. Масна јетра се такође може уочити и у касном гравидитету, када је крава пар дана храњена само сламом (Gerloff и Herdt, 1984).

Нутритивни фактори ризика су повезани са повећаном липолизом у адипозном ткиву или са специфичним нутритијентима, хормонима или токсинима који доводе до поремећаја метаболизма у јетри (Herdt, 2000). Примарни фактор ризика настанка масне јетре је гојазност. Код гојазних крава (телесна кондиција >4), липолиза у адипозном ткиву је више повећана током метаболички и имунолошки захтевних ситуација, као што је перипартални период, него код крава са нормалном телесном кондицијом (Rukkwamsuk и сар., 1998). Гојазне краве испољавају јаче опадање у конзумацији хране у оваквим ситуацијама, па на тај начин упадају у озбиљнији негативни енергетски баланс (Stockdale, 2001).

Озбиљнији негативни енергетски баланс и смањење конзумације код гојазних крава у перипарталном периоду може се објаснити чињеницом да је повећана маса адипозног ткива повезана са повећаном величином адипозних ћелија и повећаном осетљивошћу адипозног ткива на глукокортикоиде и смањењем осетљивости на ВНВ, инсулин и глукозу (Rukkwamsuk и сар., 1998; Herdt, 2000). Адипоцити бовина секретују компоненте сличне хормонима као што је лептин (Chelikapi и сар., 2003) и највероватније проинфламаторни цитокин-ТНФалфа (Ohtsuka и сар., 2001), иако експресија ТНФалфа у адипозном ткиву бовина није потврђена. Ове компоненте смањују узимање хране и осетљивост на инсулини, повећавају липогенезу у јетри, катаболизам и инфламацију (Drackley, 1999; Ohtsuka и сар., 2001; Kushibiki и сар., 2003). Гојазност не утиче обавезно на настанак масне јетре, нарочито ако краве

задржавају стабилан здравствени статус и унос хране који ће омогућити продукцију млека (Smith и сар., 1997).

Ефекти перипарталне исхране на развој масне јетре су противречни (Hirpen и сар., 1999; Gerloff, 2000; Vobe и сар., 2003). Могући разлози за варијабилност резултата су разлике у телесној кондицији пре третмана исхраном, дужини и времену трајања постпарталне исхране и разликама у осталим факторима ризика који утичу на развој масне јетре (Smith и сар., 1997; Vobe и сар., 2003). Услед тога, студије које се баве утицајем телесне кондиције, перипарталне и постпарталне исхране су ограничене.

Масна јетра се може изазвати специфичним нутрицијентима, хормонима или токсинима који доводе до поремећаја метаболизма у јетри. Да би се повећала вероватноћа индуковања масне јетре 1,3-бутандиол је кориштен заједно са рестрикцијом хране да би се експериментално изазвала масна јетра и кетоза код крава, јер 1,3-бутандиол повећава концентрацију ВНВ у плазми (Drackley и сар., 1992). Комбинација ова два елемента има јачи ефекат на развитак масне јетре, него што има сваки посебно; али је третман свакако успешнији код крава које су саме по себи предиспониране за настанак масне јетре (Smith и сар., 1997; Hirpen и сар., 1999). Преждеравање у периоду засушења (2-3 месеца) и гладовање у кратком периоду (6-8h) при почетку телјења ће највероватније изазвати масну јетру (Wentink и сар., 1997; Rukkwamsuk и сар., 1986, 1999с). Аутори, ипак, нису открили концентрацију ТГЦ-а код масне јетре контраолних животиња, па услед тога успешност код модела не може бити процењена.

Изгладњивање 4-6 дана комбиновано са ињекцијама естрогена или дексаметазона или апликација 2, 25 мг етионина, метионинског аналога, у интервалу од недељу дана има највећи степен успешности индуковања масне јетре, без обзира на период лактације (Grummer, 1993; Katoh, 2002). Рестрикција хране и дексаметазон повећавају липолизу у масним депоима (Katoh, 2002), а естроген индукује интрахепатичну липогенезу (Grummer, 1993). Етионин инхибира АТП-зависну синтезу протеина и фосфолипида у јетри, тако што смањује концентрације АТП-а (Katoh, 2002).

Дефицијенција аминокиселина (АА) и витамина растворљивих у води може да индукује масну јетру код непреживара, али очигледно не и код крава музара (Grummer, 1993). Бактерије које се налазе у румену снабдевају краву довољном количином АА, витамина и антиоксиданата, али се недостаци могу јавити при променама исхране, када се даје покварена храна, или током перипарталног периода због већих захтева организма (Stober и Schlotz, 1991). Услед тога, закључујемо да се под одређеним условима, АА и витаминска дефицијенција утичу на развој масне јетре.

Фактори менаџмента су повезани са исхраном и здравственим статусом, тако да могу утицати на развој масне јетре. Неквалитетна исхрана, као што је силажа са повећаним нивоима бутирата, повећава инциденцу настанка масне јетре на тај начин што се повећава количина ВНВ, а смањује конзумацију (Stober и Scholz, 1991). Неједначена исхрана или висококонтрирована исхрана може да доведе до ацидозе бурага (Goff и Horst, 1997), што се често дешава у перипарталном периоду и укључена је у настанак масне јетре (Њиков и сар., 1981), јер ацидоза повећава кетогенезу, концентрацију ендотоксина и проинфламаторних цитокина (Furll и Leidel, 2002; Kushibiki и сар., 2003). Апликација руминалног садржаја здравих крава је препоручена кравама са масном јетром да би се спречила руминална ацидоза (Stober и Scholz, 1991).

Други фактори ризика су неадекватан простор или мањак активности код перипарталних крава, лоши хигијенски услови, високе температуре окружења и слаба циркулација (Stober и Scholz, 1991; Gerloff, 2000). Сви ови фактори доводе до отпуштања катехоламина који узрокују мобилизацију NEFA из адипозног ткива, смањују унос хране, и повећавају ризик за инфекције током перипарталног периода, када су им краве и подложније (Goff и Horst, 1997). Болести, посебно дислокација абомазума, поремећаји локомоције, токсични маститиси, метритиси, млечна грозница и ретенција плаценте смањују унос хране, повећавају нутритивне потребе организма и узрокују инфламаторни одговор организма који повећава липолизу у адипозном ткиву, нагло повећавајући липидну инфилтрацију јетре (Drackley, 1999). Јачина везе између болести и масне јетре је условљена степеном негативног енергетског биланса који настаје као последица болести. Други фактори ризика који су повезани са смањењем конзумације су појачана липолиза током продуженог гравидитета и дистокиа (Herdt, 2000).

Генетски фактори који повећавају ризик настанка масне јетре укључују мутације које утичу на конзумацију, метаболизам липида у масном ткиву и метаболизам липида и секрецију у јетри. Специфичније, мутације које појачавају липогенезу у јетри и липолизу у масном ткиву и смањују степен бета-оксидације и паковање и секрецију липида у јетри ће врло вероватно изазвати замашћење јетре. До данас није пронађен специфичан ген који условљава настанак масне јетре.

Такође, не постоји процена херитабилности за ТГЦ или липиде у јетри. Међутим, за кетозу и диспозицију абомазума, који су повезани са настанком масне јетре, херитабилност је процењена на 0,07 и 0,32 за кетозу (Duffield, 2000) и 0,24 за дислокацију абомазума (Geishauser и сар., 1996). Ове процене могу послужити као погодна генетичка база за масну јетру. Варијабилан успех индуковања масне јетре рестрикцијом хране и 1,3-бутандиолом такође показује да су неке краве пријемчљивије за настанак масне јетре (Smith и сар., 1997; Ниррен и сар., 1999). Један од проблема генетичке селекције против настанка масне јетре је што много високопродуктивних крава развија благо замашћену јетру у раној лактацији, зато што озбиљан негативни енергетски биланс и резистенција на инсулин на почетку лактације омогућавају високу продукцију млека током лактације (Herdt, 2000).

Циљ превенције масне јетре је да се смање, или још боље, у потпуности елиминишу узроци настанка масне јетре. Постоји неколико најчешћих третмана који помажу превенцију овог поремећаја. Препоручљиво је краве у перипарталном периоду хранити избалансирано и према њиховим хранидбеним захтевима. Третирање крава агресивно и одмах по почетку перипарталног периода против инфективних болести и метаболичких поремећаја. Чиста штала, добро проветрена, са свежим ваздухом, довољно простора и кретања, као и свежа храна високог квалитета су изузетно битни за превенцију овог поремећаја.

Главни поступци да се превенира масна јетра су спречити оксидативна и цитотоксична оштећења јетре, избећи бактеријске ендотоксемије, руминалну ацидозу и најбитније-побољшати метаболички статус краве у перипарталном периоду додавајући изворе глукозе и спречити појачану липолизу и мобилизацију NEFA из масних депоа.

Повећавање концентрације глукозе се може вршити и ињекцијама хормона. Могуће је користити глукагон, инсулин, АЦТХ, глукокортикоиде и хормон раста. Субкутана апликација глукагона 15 mg/dan и трајању од 14 дана (Nafikov и сар., 2002) и интрамускуларне ињекције глукокортикоида 200 mg/dan prednizolona (Furll и сар., 1993) су се показале као добра превентива масне јетре. Главни корисни ефекти глукокортикоида, АСТН и глукагона су иницијација гликогенолизе у јетри, што доводи до повећања концентрације глукозе у крви. Спороотпуштајући инсулин у дозама од 0,14 IU/kg ТМ је такође ефикасан у превенцији акумулисања ТГЦ-а у јетри. Више дозе инсулина (0,29 и 0,43 IU/kg ТМ) могу довести до хипогликемичног шока (Hayirli и сар., 2002). (Ни глукагон, ни инсулин нису одобрени за кориштење у периоду лактација код музних крава у Сједињеним Државама.) Хормон раста није показао очекивани корисни ефекат (Fetrow и сар., 1999), што може бити објашњено чињеницом да је хормон раста мање ефикасан како у раној лактацији расте IGF-I (Vicini и сар., 1991).

Додавање суплемената, који су компоненте у липопротеинској синтези и секрецији, кроз храну, показало се као неуспешно у превенцији кетозе и масне јетре. Ово додавање се базира на претпоставци да дефицијенција компонената које су укључене у синтезу и секрецију липопротеина (карнитин, холин, цијанокобаламин, инозитол, лизин, метионин) може да изазове масну јетру код преживара као и код непреживара. Неуспех да се спречи настанак масне јетре указује на то краве или нису дефицитарне у овим компонентама, или се ове компоненте брзо деградирају у румену или да синтеза липопротеина код ових врста не може лако да се промени (Gerloff и сар., 1986b; Bauchart и сар., 1998; Piepenbrink и Overton, 2003).

Обећавајуће алтернативне превентивне мере су додаток монезина, као и прекурсора глукозе (као што су глицерол и соли пропионата) у храну. Оралним додавањем амонијум и калцијум пропионата и апликацијом 1 кг/дан глицерола у храну у перипарталном периоду смањује ниво ВНВ и NEFA (Goff и сар., 1996; Furll и Leidel, 2002; DeFraip и сар., 2003). Храњење монезином један месец пре партуса превенира кетозу (Duffield, 2000; Duffield и сар., 2003). Ефикасност монезина, антибиотског јонофора, зависи од телесне кондиције краве. Посебно корисни ефекти су постигнути



код гојазних крава (Duffield, 2000). Предност монезина је његова доступност у контролисано-ослобађајућој форми и што се уз то лако апликује.

Лечење масне јетре зависи од размере масне инфилтрације и етиологије. Важно је сумирати недостатке који су довели до иницијалне липидне инфилтрације. Изузетно је тешко дијагностиковати краве са благо и умерено масном јетром, јер често оне не показују промене у продукцији млека и конзумацији хране (Gerloff и сар., 1986а) и једини начина да се правилно дијагностикује масна јетра и одреди категорија замашћења је биопсија, што укључује мањи хируршки захват како би се допрло до јетре. Услед тога, развијање неинвазивне технике за одређивање концентрације ТГЦ-а у јетри је од круцијалне важности за одређивање третмана и лечења благе и умерено благе масне јетре. Ултразвучна дијагностика је једна од техника која неинвазивно показује концентрације ТГЦ-а (Vobe и сар., 1999).

Постоје неки уопштени дијагностички маркери који упућују на повећан ризик од настанка благо и умерено масне јетре, који су повезани са озбиљним негативним енергетским балансом. Краве са умерено, а у мањој мери са благо масном јетром, често имају повећане концентрације кетонских тела у урину (Grohn и сар., 1983). Краве губе на телесној кондицији и тежини у кратком периоду пре и током периода када развијају благу до умерено масну јетру (Jorritsma и сар., 2001). Њихова дневна конзумација је мања него што су потребе организма и потребе за продукцију млека пре, али и током периода када краве развијају благу до умерено масну јетру (Veenhuizen и сар., 1991).

Уопштени поступци менаџмента у лечењу благо и умерено масне јетре су слични поступцима превенције. Повећање конзумације се побољшава давањем свеже хране, висококвалитетних легуминоза и сена трава (Stober и Scholz, 1991). Умерена активност, 1х/дан, је препоручена да би дошло до оксидације кетонских тела у мишићима (Stober и Scholz, 1991). Ове препоруке су подржане и посматрањима Jonsgarda и сар. (1974), који су забележили да је лечење кетозе у Норвешкој било мање успешно када су краве, у зимском периоду, боравиле у малим и скученим шталама.

Постоје студије (Furll и Furll, 1998; Vobe и сар., 2003) које су одредиле потенцијална лечења која могу да преокрену благу или умерену инфилтрацију липидима.

Интрамускуларне ињекције преднизолона 200 мг/дан, у трајању од 5 дана, смањују концентрације ТГЦ-а у јетри (Furll и Furll, 1998). Субкутане ињекције 15 мг глукагона на дан, у трајању од 14 дана, смањују акумулацију ТГЦ-а у јетри крава старијих од 3,5 година (Vobe и сар., 2003).

Већином студија фокусирана је на лечење кетозе без одређивања нивоа ТГЦ-а у јетри. Краве са кетозом су примарно третиране са вишекратним субкутаним или интрамускуларним ињекцијама глукокортикоида 10-30 мг дексаметазона, 2-5 мг флуметазона, или 100-200 мг преднизолона (Stober и Scholz, 1991), заједно са прекусорима глукозе који су апликовани орално или интравенски, као и комбинацијом оба вида апликације. Калијум и натријум хлорид, који утичу на руминалну ферментацију, кориштени су за лечење кетоза, али се данас ретко користе (Burns, 1963; Gruchy и сар., 1963).

Глукокортикоиди се разликују у брзини и трајању ефекта у повећавању концентрација глукозе у крви. Неестерификовани глукокортикоиди изазивају бржи, али краћи одговор него што то чине естерификовани. Услед тога је препоручљиво користити њихову комбинацију (Stockl и сар., 1969). Примарни корисни ефекти глукокортикоида, АСТН и глукагона у лечењу масне јетре је да повећају глуконеогенезу у јетри, што ће довести до повећања концентрације глукозе у плазми. Недостатак оваквог вида лечења је што се хормони апликују вишекратно, па су непрактични за кориштење на фарми. Развитак субкутаних, споро-отпуштајућих импланата глукагона и глукокортикоида је најпожељнији. Брига при коришћењу глукагона и глукокортикоида је то што они повећавају мобилизацију NEFA из адипозног ткива и поспешују кетозу (Hirren и сар., 1991). Да би се спречило потенцијално мобилизовање NEFA, комбинација глукокортикоида, никотинске киселине и дексаметазон-21-изоникотинске киселине је кориштена (Pehrson, 1972; Furll и Leidel, 2002).

Орална апликација 1 кг/дан глицерола, 1 литар/дан пропилен гликола или 100 г/дан натријум пропионата се показала ефикасном у третирању кетозе. Од три прекусора глукозе, глицерол је најкуснији и најефикасније подиже концентрацију глукозе у крви, које трају дужи период. Ипак, раст концентрације је спор и захтева веће количине

глицерола да би се повећала концентрација (Johnson, 1954; Gruchy и сар., 1963; Pehrson, 1972). Ниједна горе поменута студија није проучила ефикасност глицерола, соли пропионата и пропилен гликола у истој дози на моларну или телесну базу. Ипак, највише студија показује да је пропилен гликол био кориснији у лечењу кетозе, него што су натријум пропионат или глицерол (Schafer и сар., 1975). Услед тога, постоји потреба за поређењем потенције глицерола, соли пропионата и пропилен гликола за превенцију и лечење масне јетре, пре него што се дају коначне препоруке.

У поређењу са глукокортикоидима, глицеролом и натријум пропионатом ефикасност интравенске инфузије глукозе за превенцију кетозе је уочљиво мања (Grunchy и сар., 1963). Један од разлога је то што је глукоза у крви повећана само 80-100 минута након престанка апликације инфузије (Shaw, 1956). У прилог томе, значајан број крава не реагује на инфузије глукозе, што указује да инфузија глукозе или не стимулише панкреас на секрецију инсулина или да крава развија резистенцију на њега (Ohtsuka и сар., 2001). Уместо глукозе, интравенска апликација 250 г угљених хидрата као што је фруктоза, мешавина глукозе и фруктозе и ксилитола су биле кориштене.

Кориштење инфузија глукозе у болусним дозама је мање успешан третман за лечење кетозе (Shaw, 1956; Gruchy и сар., 1963), јер је глукоза повишена само 80-100 минута након престанка давања инфузије (Shaw, 1956). Ињекције дексаметазона са оралном апликацијом пропилен гликола је мање ефикасан вид лечења него комбинација инфузија глукозе са дексаметазоном или дексаметазон сам (Kauppinen и Grohn, 1984). Додатак прекусора глукозе у исхрани се не препоручује, јер конзумација није увек на задовољавајућем нивоу и варира из дана у дан.

За лечење хепатичне енцефалопатије користи се апликација глукозе интравенски са ињекцијама глукокортикоида. За лечење хепатичне енцефалопатије, третман треба понављати неколико дана (Murdon и сар., 1999).

Ако је проблем у миопатији, треба је разматрати са аспекта високе концентрације СК и АСТ, уз настанак стресног леукограма и инфламаторног одговора.

Након дијагностиковања миопатије, клиничар мора да одлучи да ли је примаран узрок лежања решен или захтева даљи третман, као и да ли животиња може да преживи

овај степен миопатије. Код много случајева, примарни проблем се уочи и реши (хипокалцемија нпр.), а лежање остаје као последица миопатије. У другим случајевима (септични маститис или обтурациона парализа нпр.), примарно стање остаје, заједно са пратећом миопатијом, лоше прогнозе. Директна миоглобинурија указује на могућност миоглобинске нефрозе, са делимичним оштећењем бубрега и лошије је прогнозе. Ако је миопатија потврђена, клиничка процена указује на успешност лечења.

## 5. Закључак

На основу резултата испитивања можемо извући следеће закључке:

1. На основу лабораторијских резултата може се закључити да постоје 4 главна етиолошка фактора која доводе до синдрома лежања крава и то су: хипокалцемија (промена концентрације Са, Р, Mg, К), синдром масне јетре (промена концентрације билирубина, холестерола и активности AST), слабост мишића (висока активност СК и AST) и постојање инфламације (однос неутрифили:лимфоцити већи од 1 и пад концентрације хемоглобина).
2. У одређеном броју случајева нађен је лабораторијски налаз који указује на тзв. компликовану етиологију када постоје и знаци хипокалцемије, масне јетре и инфламаторне реакције.
3. Код већине испитаних крава у метаболичком профилу постоје одступања готово свих параметара у односу на референтне вредности.
4. Одступање главних параметара који указују на неки од синдрома лежећих крава је велико и износи 25 до преко 100% од референтне вредности.
5. Одступање споредних параметара такође постоји али је оно у распону од 5-15%.
6. На основу лабораторијских анализа могуће је детектовати узорак синдрома лежећих крава и усмерити даљу терапију.

## 6. Литература

1. Acorda, J., H. Yamada, and S. Ghamsari. 1995. Comparative evaluation of hydropic degeneration of the liver in dairy cattle through biochemistry, ultrasonography, and digital analysis. *Vet. Radiol. Ultrasound* 36:322–326.
2. Alvarez, C., C. Nelms, V. D’Addio, and B. L. Bass. 1997. The pancreatic duct epithelium in vitro: Bile acid injury and the effect of epidermal growth factor. *Surgery* 122:476–483.
3. Ametaj, B. N., B. J. Bradford, G. Bobe, Y. Lu, R. Nafikov, R. N. Sonon, J. W. Young, and D. C. Beitz. 2002. Acute phase response indicates inflammatory conditions may play a role in the pathogenesis of fatty liver in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 85(Suppl. 1):189. (Abstr.)
4. Basoglu, A., M. Sevinc, F. M. Birdane, and M. Boydak. 2002. Efficacy of sodium borate in the prevention of fatty liver in dairy cows. *J. Vet. Intern. Med.* 16:732–735.
5. Bassett, J. M. 1971. The effects of glucagon on plasma concentrations of insulin, growth hormone, glucose, and free fatty acids in sheep: Comparison with the effects of catecholamines. *Aust. J. Biol. Sci.* 24:311–320.
6. Bauchart, D., D. Durand, D. Gruffat, and Y. Chilliard. 1998. Mechanism of liver steatosis in early lactation cows. Effects of hepatoprotector agents. Pages 27–37 in *Proc. Cornell Nutr. Con. Feed Manuf.*, Ithaca, NY.
7. Bobe, G., B. N. Ametaj, J. W. Young, and D. C. Beitz. 2003. Potential treatment of fatty liver with 14-day subcutaneous injections of glucagon. *J. Dairy Sci.* 86:3138–3147.
8. Bobe, G., V. R. Amin, A. R. Hippen, D. E. Wilson, G. L. Lindberg, and J. W. Young. 1999. Non-invasive determination of liver lipid content in dairy cows by digital analyses of ultrasonic images. *J. Dairy Sci.* 82(Suppl. 1):100. (Abstr.)
9. Bobowiec, R., J. Filar, J. Marczuk, and U. Kosior. 1997. Periparturient changes in plasma lipoprotein composition of dairy cows. *Medycyna Wet.* 53:734–738. (In Polish; abstract in English).
10. Bremmer, D. R., S. J. Bertics, S. A. Besong, and R. R. Grummer. 2000. Changes in hepatic microsomal triglyceride transfer protein and triglyceride in periparturient dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 83:2252–2260.

11. Breukink, H. J., and T. Wensing. 1997. Pathophysiology of the liver in high yielding dairy cows and its consequences for health and production. *Isr. J. Vet. Med.* 52:66–72.
12. Brumby, P. E., M. Anderson, B. Tuckley, J. E. Storry, and K. G. Hibbit. 1975. Lipid metabolism in the cow during starvation-induced ketosis. *Biochem. J.* 146:609–615.
13. Burns, K. N. 1963. A comparison of the glucogenic effects of some compounds used in the treatment of ketosis. *Vet. Rec.* 75:763–768.
14. Butaye, P., L. A. Devriese, and F. Hasebrouck. 2003. Antimicrobial growth promoters used in animal feed: Effects of well known antibiotics on gram-positive bacteria. *Clin. Microbiol. Rev.* 16:175–188.
15. Bacon, J.A., Bell, M.C., Miller, J.K., Ramsey, N., Mueller, F.J., 1990. Effect of magnesium administration route on plasma minerals in Holstein calves receiving either adequate or insufficient magnesium in their diets. *J. Dairy Sci.* 73, 470–473.
16. Bar, A., Perlman, R., Sachs, M., 1985. Observation on the use of 1 alpha-hydroxyvitamin D3 in the prevention of bovine parturient paresis: the effect of a single injection on plasma 1 alpha-hydroxyvitamin D3, 1,25- dihydroxyvitamin D3, calcium, and hydroxyproline. *J. Dairy Sci.* 68, 1952–1958.
17. Beede, D.K., Pilbean, T.E., Puffenbarger, S.M., Tempelman, R.J., 2001. Peripartum responses of Holstein cows and heifers fed graded concentrations of calcium (calcium carbonate) and anion (chloride) 3 weeks before calving. *J. Dairy Sci.* 84, 83.
18. Bushinsky, D.A., 1996. Metabolic alkalosis decreases bone calcium efflux by suppressing osteoclasts and stimulating osteoblasts. *Am. J. Physiol.* 271, F216–F222.
19. Cado'rniga-Valin' o, C., R. R. Grummer, L. E. Armentano, S. S. Donkin, and S. J. Bertics. 1997. Effects of fatty acids and hormones on fatty acid metabolism and gluconeogenesis in bovine hepatocytes. *J. Dairy Sci.* 80:646–656.
20. Chelikani, P. K., D. R. Glimm, and J. J. Kennelly. 2003. Short communication: Tissue distribution of leptin and leptin receptor mRNA in the bovine. *J. Dairy Sci.* 86:2369–2372.
21. Christensen, J. O., R. R. Grummer, F. F. Rasmussen, and S. J. Bertics. 1997. Effect of method of delivery of propylene glycol on plasma metabolites of feed-restricted cattle. *J. Dairy Sci.* 80:563–568.
22. Cincović M.R.: Patofiziološka procena peripartalnog metaboličkog stresa kod visokoproduktivnih krava upotrebom endokrinih i metaboličkih kriterijuma. Doktorska disertacija. Univerzitet u Novom Sadu, Poljoprivredni fakultet, Departman za veterinarsku medicinu, 2013.
23. Cincović M.R.: Upotreba indikatora insulinske rezistencije u proceni metaboličkog statusa krava u ranoj laktaciji. Specijalistički rad. Univerzitet u Beogradu, Fakultet veterinarske medicine, 2013.

24. Cincović M.R., Belić B., Radojičić B., Hristov S., Đoković R. 2012. Influence of lipolysis and ketogenesis to metabolic and hematological parameters in dairy cows during periparturient period. *Acta veterinaria (Beograd)*, 62(4): 429-444.
25. Comin, A., D. Gerin, A. Cappa, V. Marchi, R. Renaville, M. Motta, U. Fazzini, and A. Prandi. 2002. The effect of an acute energy deficit on the hormone profile of dominant follicles in dairy cows. *Theriogenology* 58:899–910.
26. Care, A.D., Brown, R.C., Farrar, A.R., Pickard, D.W., 1984. Magnesium absorption from the digestive tract of sheep. *Q. J. Exp. Physiol.* 69, 577–587.
27. Cheng, Y., Goff, J.P., Horst, R.L., 1998. Restoring normal blood phosphorus concentrations in hypophosphatemic cattle with sodium phosphate. *Vet. Med.* 4, 383–386.
28. Chugh, S.K., Bhardwaj, R.M., Mata, M.M., 1998. Lowered anti-oxidant status of red blood cells in post-parturient haemoglobinuria of buffaloes. *Vet. Res. Commun.* 22, 385–388.
29. Clabough, D.L., Swanson, C.R., 1989. Heart rate spectral analysis of fasting-induced bradycardia of cattle. *Am. J. Physiol.* 257, R1303–R1306.
30. Constable, P.D., 1999. Clinical assessment of acid–base status. Strong ion difference theory. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 15, 447–471.
31. Cook, G.M., Wells, J.E., Russell, J.B., 1994. Ability of *Acidaminococcus fermentans* to oxidize trans-aconitate and decrease the accumulation of tricarballic acid, a toxic end product of ruminal fermentation. *Appl. Environ. Microbiol.* 60, 2533–2537.
32. Craige, A.H., Stoll, I.V., 1947. Milk fever (parturient paresis) as a manifestation of alkalosis. *Am. J. Vet. Res.* 8, 168.
33. Crill, R.L., Sanchez, W.K., Guy, M.A., Griffel, L.A., 1996. Should phosphorus be included in the dietary cation–anion difference expression? *J. Dairy Sci.* 79 (Suppl. 1), 187.
34. Đoković R., Kurćubić V., Ilić Z., Cincović M., Fratrić N., Stanimirović Z., Petrović M.D., Petrović M.P. 2013. Evaluation of the metabolic status of Simmental dairy cows in early and mid lactation. *Animal Science Paper and Report*, 32, 2, 101-110.
35. Đoković R., Ilić Z., Kurćubić V., Petrović M., Dosković V. 2011. Functional and morphological state of the liver in Simmental dairy cows during transitional period. *Revue Méd. Vét.*, 162(12): 574-579.
36. Dougherty, R.W., Cook, H.M., 1962. Routes of eructated gas expulsion in cattle—a quantitative study. *Am. J. Vet. Res.* 23, 997–1000.
37. de Boer, G., A. Trenkle, and J. W. Young. 1985. Glucagon, insulin, growth hormone and some blood metabolites during energy restriction ketonemia of lactating cows. *J. Dairy Sci.* 68:326–337.



38. de Boer, G., A. Trenkle, and J. W. Young. 1986. Secretion and clearance rates of glucagon in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 69:721–733.
39. DeFrain, J. M., A. R. Hippen, K. F. Kalscheur, and P. W. Jardon. 2003. Feeding glycerol to transition dairy cows; effects on dry matter intake, milk production, and blood metabolites. *J. Dairy Sci.* 86(Suppl. 1):104. (Abstr.)
40. Douglas, G. N., J. K. Drackley, T. R. Overton, and H. G. Bateman. 1998. Lipid metabolism and production by Holstein cows fed control or high fat diets at restricted or ad libitum intakes during the dry period. *J. Dairy Sci.* 81(Suppl. 1):295. (Abstr.)
41. Douglas, G. N., J. Rehage, A. D. Beaulieu, A. O. Bahaa, and J. K. Drackley. 2002. Periparturient changes in fatty acid profiles of blood, adipose tissue, and liver of dairy cows can be modulated by diet. *J. Dairy Sci.* 85(Suppl. 1):185. (Abstr.)
42. Drackley, J. K. 1999. Biology of dairy cows during the transition period: The final frontier? *J. Dairy Sci.* 82:2259–2273.
43. Drackley, J. K., M. J. Richard, D. C. Beitz, and J. W. Young. 1992. Metabolic changes in dairy cows with ketonemia in response to feed restriction and dietary 1,3-butanediol. *J. Dairy Sci.* 75:1622–1634.
44. Duffield, T. F. 2000. Subclinical ketosis in lactating dairy cows. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 16:231–253.
45. Duffield, T. F., S. LeBlanc, R. Bagg, K. E. Leslie, J. Ten Hag, and P. Dick. 2003. Effect of a monensin controlled release capsule on metabolic parameters in transition dairy cows. *J. Dairy Sci.* 86:1171–1176.
46. Dufva, G. S., E. E. Bartley, A. D. Dayton, and D. O. Riddell. 1983. Effect of niacin supplementation on milk production and ketosis of dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 66:2329–2336.
47. Engelking, L. R. 2000. *Metabolic and Endocrine Physiology*. Teton New Media, Jackson, WY.
48. Fetrow, J. P., J. W. Pankowski, J. L. Vicini, and T. R. Ames. 1999. Use of bovine somatotropin at the time of surgery for left displacement of the abomasum in dairy cows. Minnesota Dairy Practitioners Study Group. *JAVMA* 214:529–531.
49. Formigoni, A., M. C. Cornil, A. Prandi, A. Merdenti, A. Rossi, D. Portetelle, and R. Renaville. 1996. Effect of propylene glycol supplementation around parturition on milk yield, reproduction performance, and some hormonal and metabolic characteristics in dairy cows. *J. Dairy Res.* 63:11–24.
50. Fronk, T. J., L. H. Schultz, and A. R. Hardie. 1980. Effect of dry period overconditioning on subsequent metabolic disorders and performance of dairy cows. *J. Dairy Sci.* 63:1080–1090.

51. Furll, M., and B. Furll. 1998. Glucocorticoid (prednisolone) effects on various blood, urine and liver parameters in cows in the second post partum week. *Tieraerztl. Prax. Ausg. G Grosstiere Nutztiere* 26:262–268. (In German; abstract in English).
52. Furll, M., H. Kirbach, and B. Knobloch. 1993. Influence of glucocorticoids on lipolysis stimulated by fasting and liver function in cows. *Tieraerztl. Prax.* 21:399–403. (In German; abstract in English).
53. Furll, M., and I. Leidel. 2002. Studies on the stabilization of health status in periparturient cows. *Tieraerztl. Umschau* 57:423–438. (In German; abstract in English).
54. Geishauser, T., M. Diederichs, and R. Beuing. 1996. Estimation of the heritability of displacement of the abomasum in Hessian black pied cattle. *J. Vet. Med. Ser. A* 43:87–92. (In German; abstract in English).
55. Gerloff, B. J. 2000. Dry cow management for the prevention of ketosis and fatty liver in dairy cows. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 16:283–292.
56. Gerloff, B. J., and T. H. Herdt. 1984. Hepatic lipidosis from dietary restriction in nonlactating cows. *JAVMA* 185:223–224.
57. Gerloff, B. J., T. H. Herdt, and R. S. Emery. 1986a. Relationship of hepatic lipidosis to health and performance in dairy cattle. *JAVMA* 188:845–850.
58. Gerloff, B. J., T. H. Herdt, W. W. Wells, R. F. Nachreiner, and R. S. Emery. 1986b. Inositol and hepatic lipidosis. II. Effect of inositol supplementation and time from parturition on serum insulin, thyroxine, and triiodothyronine and their relationship to serum and liver lipids in dairy cows. *J. Anim. Sci.* 62:1693–1702.
59. Gilbert, R. O., Y. T. Grohn, P. M. Miller, and D. J. Hoffman. 1993. Effect of parity on periparturient neutrophil function in dairy cows. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 36:75–82.
60. Goff, J. P., and R. L. Horst. 1997. Physiological changes at parturition and their relationship to metabolic disorders. *J. Dairy Sci.* 80:1260–1268.
61. Goff, J. P., R. L. Horst, P. W. Jardon, C. Borelli, and J. Wedam. 1996. Field trials of an oral calcium propionate paste as an aid to prevent milk fever in periparturient dairy cows. *J. Dairy Sci.* 79:378–383.
62. Grohn, Y., K. Heinonen, and L. A. Lindberg. 1987. Fat infiltration in the liver of Finnish Ayrshire cows during early lactation. *Acta Vet. Scand.* 28:143–149.
63. Grohn, Y., L. A. Lindberg, M. L. Bruss, and T. B. Farver. 1983. Fatty infiltration of liver in spontaneously ketotic dairy cows. *J. Dairy Sci.* 66:2320–2328.
64. Gruchy, C. L., G. McCallum, M. P. Vessey, W. H. Parr, and R. Allcroft. 1963. An investigation of the value of five treatments for acetonaemia in Jersey cows. *Vet. Rec.* 75:183–191.

65. Gruffat, D., D. Durand, Y. Chilliard, P. Williams, and D. Bauchart. 1997. Hepatic gene expression of apolipoprotein B100 during early lactation in underfed, high producing dairy cows. *J. Dairy Sci.* 80:657–666.
66. Gruffat, D., D. Durand, B. Graulet, and D. Bauchart. 1996. Regulation of VLDL synthesis and secretion of the liver. *Reprod. Nutr. Dev.* 36:375–389.
67. Grum, D. E., J. K. Drackley, and J. H. Clark. 2002. Fatty acid metabolism in liver of dairy cows fed supplemental fat and nicotinic acid during an entire lactation. *J. Dairy Sci.* 85:3026–3034.
68. Grum, D. E., J. K. Drackley, R. S. Younger, D. W. LaCount, and J. J. Veenhuizen. 1996. Nutrition during the dry period and hepatic lipid metabolism of periparturient dairy cows. *J. Dairy Sci.* 79:1850–1864.
69. Grummer, R. R. 1993. Etiology of lipid-related metabolic disorders in periparturient dairy cows. *J. Dairy Sci.* 76:3882–3896.
70. Guard, C. L. 1994. Costs of clinical disease in dairy cows. In *Proc. Ann. Cornell Conf. Vet. Cornell Univ., Ithaca, NY.*
71. Gaynor, P.J., Mueller, F.J., Miller, J.K., Ramsey, N., Goff, J.P., Horst, R.L., 1989. Parturient hypocalcemia in jersey cows fed alfalfa haylage-based diets with different cation to anion ratios. *J. Dairy Sci.* 72, 2525–2531.
72. Goff, J.P., 1998. Phosphorus deficiency. In: Howard, J.L., Smith, R.A. (Eds.), *Current Veterinary Therapy 4: Food Animal Practice.* W.B. Saunders Co., Philadelphia, pp. 218–220.
73. Goff, J.P., 1999. Treatment of calcium, phosphorus, and magnesium balance disorders. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 15, 619–639, viii.
74. Goff, J.P., 2000. Pathophysiology of calcium and phosphorus disorders. *Vet. Clin. North Am. Food Anim Pract.* 16, 319–337, vii.
75. Goff, J.P., Horst, R.L., 1990. Effect of subcutaneously released 24F-1,25-dihydroxyvitamin D3 on incidence of parturient paresis in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 73, 406–412.
76. Goff, J.P., Horst, R.L., 1993. Oral administration of calcium salts for treatment of hypocalcemia in cattle. *J. Dairy Sci.* 76, 101–108.
77. Goff, J.P., Horst, R.L., 1997. Effects of the addition of potassium or sodium, but not calcium, to prepartum ratios on milk fever in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 80, 176–186.
78. Goff, J.P., Reinhardt, T.A., Horst, R.L., 1989. Recurring hypocalcemia of bovine parturient paresis is associated with failure to produce 1,25-dihydroxyvitamin D. *Endocrinology* 125, 49–53.

79. Goff, J.P., Ruiz, R., Horst, R.L., 2004. Relative acidifying activity of anionic salts commonly used to prevent milk fever. *J. Dairy Sci.* 87 (5), 1245–1255.
80. Goff, J.P., Horst, R.L., Beitz, D.C., Littledike, E.T., 1988. Use of 24-F-1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> to prevent parturient paresis in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 71, 1211–1219.
81. Goff, J.P., Brown, T.R., Stokes, S.R., Brawley, C.L., Valdez, F.R., 2002. Titration of the proper dose of calcium propionate (NutroCAL) to be included in an oral drench for fresh cows. *J. Dairy Sci.* 85 (Suppl. 1), 189.
82. Goff, J.P., Horst, R.L., Mueller, F.J., Miller, J.K., Kiess, G.A., Dowlen, H.H., 1991. Addition of chloride to a prepartal diet high in cations increases 1,25-dihydroxyvitamin D response to hypocalcemia preventing milk fever. *J. Dairy Sci.* 74, 3863–3871.
83. Goings, R.L., Jacobson, N.L., Beitz, D.C., Littledike, E.T., Wiggers, K.D., 1974. Prevention of parturient paresis by a prepartum, calcium-deficient diet. *J. Dairy Sci.* 57, 1184–1188.
84. González F.D., Muiño R., Pereira V., Campos R., Benedito J.L.: *Relationship among blood indicators of lipomobilization and hepatic function during early lactation in high-yielding dairy cows.* *J. Vet. Sci.*, 12(3): 251-255, 2011.
85. Gould, D.H., McAllister, M.M., Savage, J.C., Hamar, D.W., 1991. High sulfide concentrations in rumen fluid associated with nutritionally induced polioencephalomalacia in calves. *Am. J. Vet. Res.* 52, 1164–1169.
86. Green, H.B., Horst, R.L., Beitz, D.C., Littledike, E.T., 1981. Vitamin D metabolites in plasma of cows fed a prepartum low-calcium diet for prevention of parturient hypocalcemia. *J. Dairy Sci.* 64, 217–226.
87. Greene, L.W., Fontenot, J.P., Webb Jr., K.E., 1983. Site of magnesium and other macromineral absorption in steers fed high levels of potassium. *J. Anim. Sci.* 57, 503–510.
88. Greene, L.W., Schelling, G.T., Byers, F.M., 1986. Effects of dietary monensin and potassium on apparent absorption of magnesium and other macroelements in sheep. *J. Anim. Sci.* 63, 1960–1967.
89. Hibbs, J.W., Conrad, H.R., 1976. Milk fever in dairy cows VII. Effect of continuous Vitamin D feeding on incidence of milk fever. *J. Dairy Sci.* 59, 1944–1946.
90. Horst, R.L., 1976. PhD Thesis. Studies on Vitamin D and Calcium Metabolism in the Parturient Dairy Cow and the Rat. University of Wisconsin, Madison, WI.
91. House, W.A., Bell, A.W., 1993. Mineral accretion in the fetus and adnexa during late gestation in Holstein cows. *J. Dairy Sci.* 76, 2999–3010.
92. Haraszti, J., G. Huszenicza, L. Molnár, E. Ivanits, and J. Fekete. 1982. Studies on the postpartum sexual function of “fatty” cows in the dry period (so-called “fat cow syndrome”). *Magyar Allatorv. Lapja* 37:199–209. (In Hungarian; abstract in English).

93. Harris, H. W., J. E. Gosnell, and Z. L. Kumwenda. 2000. The lipemia of sepsis: Triglyceride-rich lipoproteins as agents of innate immunity. *J. Endotoxin Res.* 6:421–430.
94. Hartwell, J. R., M. J. Cecava, and S. S. Donkin. 2000. Impact of dietary rumen undegradable protein and rumen-protected choline on intake, peripartum liver triacylglyceride, plasma metabolites and milk production in transition dairy cows. *J. Dairy Sci.* 83:2907–2917.
95. Hayirli, A., S. J. Bertics, and R. R. Grummer. 2002. Effects of slowrelease insulin on production, liver triglyceride and metabolic profiles of Holsteins in early lactation. *J. Dairy Sci.* 85:2180–2191.
96. Heinonen, K., Y. Grohn, L. A. Lindberg, and M. Alanko. 1987. The effect of mild fat infiltration in the liver on the fertility of Finnish Ayrshire cows. *Acta Vet. Scand.* 28:151–155.
97. Herdt, T. H. 1991. Relationship of fat metabolism to health and performance in dairy cattle. *Bovine Pract.* 26:92–95. Herdt, T. H. 2000. Ruminant adaptation to negative energy balance. Influences on the etiology of ketosis and fatty liver. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 16:215–230.
98. Herdt, T. H., J. Liesman, B. Gerloff, and R. Emery. 1983. Reduction of serum triacylglycerol-rich lipoprotein concentrations in cows with hepatic lipidosis. *Am. J. Vet. Res.* 44:293–296.
99. Higgins, R. J., and W. S. Anderson. 1983. Fat cow syndrome in a British dairy herd. *Vet. Rec.* 113:461–463.
100. Hill, A. W., I. M. Reid, and R. A. Collins. 1985. Influence of liver fat on experimental *Escherichia coli* mastitis in periparturient cows. *Vet. Rec.* 117:549–551.
101. Hippen, A. R., P. She, J. W. Young, D. C. Beitz, G. L. Lindberg, L. F. Richardson, and R. W. Tucker. 1999. Alleviation of fatty liver in dairy cows by 14-day intravenous infusions of glucagon. *J. Dairy Sci.* 82:1139–1152.
102. Hoeben, D., C. Burvenich, A.-M. Massart-Leeń, M. Lenjou, G. Nijs, D. van Bockstaele, and J.-F. Beckers. 1999. In vitro effect of ketone bodies, glucocorticosteroids and bovine pregnancy-associated glycoprotein on cultures of bone marrow progenitor cells of cows and calves. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 68:229–240.
103. Holtenius, P., and K. Holtenius. 1996. New aspects of ketone bodies in energy metabolism of dairy cows: A review. *Zentralbl. Veterinaermed. Reihe A* 43:579–587.
104. Johannsen, U., S. Menger, R. Staufenbiel, and N. Rossow. 1992. Experimental investigations on hepatic lipidosis of dairy cows during feed restriction. *Mh. VetMed.* 47:567–577. (In German; abstract in English).
105. Johannsen, U., S. Menger, R. Staufenbiel, and N. Rossow. 1993. Investigations on morphology and function of the liver of highyielding cows two weeks post partum. *Dtsch. Tieraerztl. Wochenschr.* 100:177–181. (In German; abstract in English).

106. Johannsen, U., A. Schafer, and A. Uhlig. 1988. Studies into periparturient liver function of dairy cows. Third communication: Infiltration of lipids in liver—occurrence and dynamics. *Arch. Exp. Vetmed.* 42:118–133. (In German; abstract in English).
107. Jongsard, K., M. Aas Hansen, E. Sjøgen, and I. Øverby. 1974. Bovine ketosis. II. Therapy and biological factors of significance for recovery. *Nord. Vet. Med.* 26:362–369.
108. Jorritsma, R., H. Jorritsma, Y. H. Schukken, P. C. Bartlett, T. Wensing, and G. H. Wentink. 2001. Prevalence and indicators of post partum fatty infiltration of the liver in nine commercial dairy herds in the Netherlands. *Livest. Prod. Sci.* 68:53–60.
109. Jorritsma, R., H. Jorritsma, Y. H. Schukken, and G. H. Wentink. 2000. Relationships between fatty liver and fertility and some periparturient diseases in commercial Dutch dairy herds. *Theriogenology* 54:1065–1074.
110. Jorritsma, R., T. Wensing, T. A. M. Kruij, P. L. A. M. Vos, and J. P. T. M. Noordhuizen. 2003. Metabolic changes in early lactation and impaired reproductive performance in dairy cows. *Vet. Res.* 34:11–26.
111. Jardon, P., 1995. Using urine pH to monitor anionic salt programs. *Comp. Contin. Educ. Pract. Vet.* 17, 860.
112. Jubb, T.F., Jerrett, I.V., Browning, J.W., Thomas, K.W., 1990. Haemoglobinuria and hypophosphataemia in postparturient dairy cows without dietary deficiency of phosphorus. *Aust. Vet. J.* 67, 86–89.
113. Katz, B., 1962. The transmission of impulses from nerve to muscle and the subcellular unit of synaptic action. *Proc. R. Soc. Lond. (Biol.)* 155, 455.
114. Kichura, T.S., Horst, R.L., Beitz, D.C., Littledike, E.T., 1982. Relationships between preparturient dietary calcium and phosphorus, Vitamin D metabolism, and parturient paresis in dairy cows. *J. Nutr.* 112, 480–487.
115. Kapp, P., G. Pethes, M. Zsiros, and Z. Schuster. 1979. Contribution to the development of the fatty liver syndrome in high producing dairy cows. *Magyar Állatorv. Lapja* 34:458–468. (In Hungarian; abstract in English).
116. Katoh, N. 2002. Relevance of apolipoproteins in the development of fatty liver and fatty liver-related periparturient diseases in dairy cows. *J. Vet. Med. Sci.* 64:293–307.
117. Kauppinen, K., and Y. Grohn. 1984. Treatment of bovine ketosis with invert sugar, glucocorticoids, and propylene glycol. *Acta Vet. Scand.* 25:467–479.
118. Kelton, D. F., K. D. Lissemore, and R. E. Martin. 1998. Recommendations for recording and calculation the incidence of selected clinical diseases of dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 81:2502–2509.
119. Kushibiki, S., K. Hodate, H. Shingu, Y. Obara, E. Touno, M. Shinoda, and Y. Yokomizo. 2003. Metabolic and lactational responses during recombinant bovine tumor necrosis factor- $\alpha$  treatment in lactating cows. *J. Dairy Sci.* 86:819–827.

120. LJubuncic, P., Z. Tanne, and A. Bomzon. 2000. Ursodeoxycholic acid suppresses extent of lipid peroxidation in diseased liver in experimental cholestatic liver disease. *Dig. Dis. Sci.* 45:1921–1928.
121. Littledike, E.T., Goff, J., 1987. Interactions of calcium, phosphorus, magnesium and Vitamin D that influence their status in domestic meat animals. *J. Anim. Sci.* 65, 1727–1743.
122. Littledike, E.T., Horst, R.L., 1980. Problems with Vitamin D injections for prevention of milk fever: toxicity of large doses and increased incidence of small doses. *J. Dairy Sci.* 63, 89.
123. Littledike, E.T., Stuedemann, J.A., Wilkinson, S.R., Horst, R.L., 1983. Grass tetany syndrome. In: *Role of Magnesium in Animal Nutrition*. Virginia Polytechnic Institute and State University, Blacksburg, VA, p. 173.
124. Martens, H., Rayssiguier, Y., 1980. Magnesium metabolism and hypomagnesemia. In: Ruckebusch, Y., Thivend, P. (Eds.), *Digestive Physiology and Metabolism in Ruminants*. MTP Press, Lancaster, England.
125. Martens, H., Kasebieter, H., 1983. *In vitro* studies of the effect of sodium and potassium ions on magnesium transport across the isolated rumen mucosa of sheep. *Zentralbl. Veterinarmed.* [A] 30, 1.
126. Martens, H., Gabel, G., 1986. Pathogenesis and prevention of grass tetany from the physiologic viewpoint. *DTW Dtsch. Tierarztl. Wochenschr.* 93, 170.
127. Martens, H., Schweigel, M., 2000. Pathophysiology of grass tetany and other hypomagnesemias. Implications for clinical management. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 16, 339–368.
128. Martens, H., Heggemann, G., Regier, K., 1988. Studies on the effect of K, Na, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, VFA and CO<sub>2</sub> on the net absorption of magnesium from the temporarily isolated rumen of heifers. *Zentralbl Veterinarmed A* 35, 73– 80.
129. Martin, K.J., Freitag, J.J., Bellorin-Font, E., Conrades, M.B., Klahr, S., Slatopolsky, E., 1980. The effect of acute acidosis on the uptake of parathyroid hormone and the production of adenosine 3<sub>′</sub>,5<sub>′</sub>-monophosphate by isolated perfused bone. *Endocrinology* 106, 1607–1611.
130. Mayland, H., 1988. Grass tetany. In: Church, D. (Ed.), *The Ruminant Animal: Digestive Physiology and Nutrition*. Waveland Press Inc., Prospect Heights, IL.
- McDonough, A.A., Thompson, C.B., Youn, J.H., 2002. Skeletal muscle regulates extracellular potassium. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 282, F967–F974.
131. Meissner, G., Rios, E., Tripathy, A., Pasek, D.A., 1997. Regulation of skeletal muscle Ca<sup>2+</sup> release channel (ryanodine receptor) by Ca<sup>2+</sup> and monovalent cations and anions. *J. Biol. Chem.* 272, 1628–1638.

132. Melendez, P., Donovan, A., Risco, C.A., Hall, M.B., Littell, R., Goff, J., 2002. Metabolic responses of transition Holstein cows fed anionic salts and supplemented at calving with calcium and energy. *J. Dairy Sci.* 85, 1085–1092.
133. Marcos, E., A. Mazur, P. Cardot, and Y. Rayssiguier. 1990. Serum apolipoproteins B and A-1 and naturally occurring fatty liver in dairy cows. *Lipids* 25:575–577.
134. Mazur, A., S. Bazin, and Y. Rayssiguier. 1988. Study of hepatic steatosis at the start of lactation in dairy cows consuming grass silage. *Reprod. Nutr. Dev.* 28:171–172.
135. Mazur, A., E. Marcos, and Y. Rayssiguier. 1989. Plasma lipoproteins in dairy cows with naturally occurring severe fatty liver: Evidence of alteration in the distribution of apo A-I-containing lipoproteins. *Lipids* 24:805–811.
136. McNamara, J. P. 2000. Integrating genotype and nutrition on utilization of body reserves during lactation of dairy cattle. Pages 353–370 in *Symposium on Ruminant Physiology*. P. B. Cronje, ed. CAB Int., London, UK.
137. Mehrzad, J., L. Duchateau, S. Pyörrä, and C. Burvenich. 2002. Blood and milk neutrophil chemiluminescence and viability in primiparous and pluriparous dairy cows during late pregnancy, around parturition and early lactation. *J. Dairy Sci.* 85:3268–3276.
138. Mills, S. E., D. C. Beitz, and J. W. Young. 1986. Characterization of metabolic changes during a protocol for inducing lactation ketosis in dairy cows. Evidence for impaired metabolism in liver during induced lactation ketosis of dairy cows. *J. Dairy Sci.* 69:352–370.
139. Minor, D. J., S. L. Trower, B. D. Strang, R. D. Shaver, and R. R. Grummer. 1998. Effects of nonfiber carbohydrate and niacin on periparturient metabolic status and lactation of dairy cows. *J. Dairy Sci.* 81:189–200.
140. Mizutani, H., T. Sako, Y. Toyoda, T. Kawabata, N. Urumuhang, H. Koyama, and S. Motoyoshi. 1999. Preliminary studies on hepatic carnitine palmitoyltransferase in dairy cattle with or without fatty liver. *Vet. Res. Commun.* 23:475–480.
141. Morrow, D. A., D. Hillman, A. W. Dade, and H. Kitchen. 1979. Clinical investigation of a dairy herd with the fat cow syndrome. *JAVMA* 174:161–167.
142. Mudron, P., J. Rehage, K. Qualmann, H. P. Sallmann, and H. Scholz. 1999. A study of lipid peroxidation and vitamin E in dairy cows with hepatic insufficiency. *J. Vet. Med. Ser. A* 46:219–224.
143. Murondoti, A., M. T. Tivapasi, M. J. H. Geelen, T. Wensing, and A. C. Beynen. 2002. The effect of postpartum rumen undegradable protein supplementation on hepatic gluconeogenic enzyme activities in dairy cows with fatty liver. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 72:336–340.
144. Mutsvangwa, T., J. P. Walton, J. C. Plaizier, T. F. Duffield, R. Bagg, P. Dick, G. Vessie, and B. W. McBride. 2002. Effects of a monensin controlled-release capsule or



- premix on attenuation of subacute ruminal acidosis in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 85:3454–3461.
145. Nafikov, R. A., B. N. Ametaj, G. Bobe, J. W. Young, and D. C. Beitz. 2002. Prevention of fatty liver in transition dairy cows by glucagon. *J. Dairy Sci.* 85(Suppl. 1):21. (Abstr.)
146. Nikov, S., I. Ivanov, S. P. Sineonov, A. Dzhurov, and G. Mikailov. 1981. Liver diseases and their relationship to forestomach function in highly productive cows. *Vet. Med. Nauki* 18:46–55. (In Bulgarian; abstract in English).
147. Nurmio, P., K. Roine, T. Juokslahti, and A. Loman. 1974. A study of the effects of nicotinic acid in cattle with special reference to ketosis therapy. *Nord. Vet. Med.* 26:370–381.
148. National Research Council, 2000. *Nutrient Requirements of Dairy Cattle*. National Academy Press, Washington, DC.
149. Newton, G.L., Fontenot, J.P., Tucker, R.E., Polan, C.E., 1972. Effects of high dietary potassium intake on the metabolism of magnesium by sheep. *J. Anim. Sci.* 35, 440–445.
150. Oetzel, G.R., Fettman, M.J., Hamar, D.W., Olson, J.D., 1991. Screening of anionic salts for palatability, effects on acid–base status, and urinary calcium excretion in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 74, 965–971.
151. Oba, M., and M. S. Allen. 2003. Effects of intraruminal infusion of sodium, potassium, and ammonium on hypophagia from propionate in lactating dairy cows. *J. Dairy Sci.* 86:1398–1404.
152. Ohtsuka, H., M. Koiwa, A. Hatsugaya, K. Kudo, F. Hoshi, N. Itoh, H. Yokota, H. Okada, and S. Kawamura. 2001. Relationship between serum TNF activity and insulin resistance in dairy cows affected with naturally occurring fatty liver. *J. Vet. Med. Sci.* 63:1021–1025.
153. Ospina P.A., Nydam D.V., Stokol T., Overton T.R. 2010. Association between the proportion of sampled transition cows with increased nonesterified fatty acids and  $\beta$ -hydroxybutyrate and disease incidence, pregnancy rate, and milk production at the herd level. *J. Dairy Sci.* 93: 3595–3601.
154. Ospina P.A., Nydam D.V., Stokol T., Overton T.R. 2010. Associations of elevated nonesterified fatty acids and  $\beta$ -hydroxybutyrate concentrations with early lactation reproductive performance and milk production in transition dairy cattle in the northeastern United States. *J. Dairy Sci.*, 93(4): 1596-1603.
155. Ospina P.A., Nydam D.V., Stokol T., Overton T.R. 2010. Evaluation of nonesterified fatty acids and  $\beta$ -hydroxybutyrate in transition dairy cattle in the northeastern United States: Critical thresholds for prediction of clinical diseases. *J. Dairy Sci.*, 93(20): 546-554.

156. Pickett, M. M., M. S. Piepenbrink, and T. R. Overton. 2003. Effects of propylene glycol or fat drench on plasma metabolites, liver composition, and production of dairy cows during the periparturient period. *J. Dairy Sci.* 86:2113–2121.
157. Piepenbrink, M. S., and T. R. Overton. 2003. Liver metabolism and production of cows fed increasing amounts of rumen-protected choline during the periparturient period. *J. Dairy Sci.* 86:1722–1733.
158. Pinotti, L., A. Baldi, I. Politis, R. Rebutti, L. Sagalli, and V. Dell'Orto. 2003. Rumen-protected choline administration to transition cows: Effects on milk production and vitamin E status. *J. Vet. Med. Ser. A* 50:18–21.
159. Peek, S.F., Divers, T.J., Guard, C., Rath, A., Rebhun, W.C., 2003. Hypokalemia, muscle weakness and recumbency in dairy cattle (17 cases 1991–1998) Preconvention Seminar 7: Dairy Herd Problem Investigation Strategies. In: Proceedings of the 36th Annual Conference of American Association of Bovine Practitioners.
160. Pehrson, B., et al., 1999. Acidifying salts for prevention of milk fever. *Svensk. Vet. Tidn.* 51, 241–247.
161. Pehrson, B., Svensson, C., Jonsson, M., 1998. A comparative study of the effectiveness of calcium propionate and calcium chloride for the prevention of parturient paresis in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 81, 2011–2016.
162. Peterson, A.B., Beede, D.K., 2002. Periparturient responses of multiparous Holstein cows to varying prepartum dietary phosphorus. *J. Dairy Sci.* 85 (Suppl. 1), 187.
163. Pfeffer, E., Thompson, A., Armstrong, D.G., 1970. Studies on intestinal digestion in the sheep 3. Net movement of certain inorganic elements in the digestive tract on rations containing different proportions of hay and rolled barley. *Brit. J. Nutr.* 24, 197–204.
164. Phillippo, M., Reid, G.W., Nevison, I.M., 1994. Parturient hypocalcaemia in dairy cows: effects of dietary acidity on plasma minerals and calciotropic hormones. *Res. Vet. Sci.* 56, 303–309.
165. Puls, R., 1994. *Mineral Levels in Animal Health*, 2nd ed. Sherpa International Press, Clearbrook, BC, Canada, pp. 163–165.
166. Ram, L., Schonewille, J.T., Martens, H., Van't Klooster, A.T., Beynen, A.C., 1998. Magnesium absorption by weathers fed potassium bicarbonate in combination with different dietary magnesium concentrations. *J. Dairy Sci.* 81, 2485–2492.
167. Reinhardt, T.A., Horst, R.L., Goff, J.P., 1988. Calcium, phosphorus, and magnesium homeostasis in ruminants. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 4, 331–350.
168. Rude, R.K., 1998. Magnesium deficiency: a cause of heterogeneous disease in humans. *J. Bone Miner. Res.* 13, 749–758.
169. Rude, R.K., Oldham, S.B., Sharp Jr., C.F., Singer, F.R., 1978. Parathyroid hormone secretion in magnesium deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 47, 800–806.

170. Rayssiguier, A., A. Mazur, E. Gueux, I. M. Reid, and C. J. Roberts. 1988. Plasma lipoproteins and fatty liver in dairy cows. *Res. Vet. Sci.* 45:389–393.
171. Rehage, J., C. Meier, M. Kaske, and H. Scholz. 2001. Changes in the amino acid ratio and ammonia concentration in plasma and cerebrospinal fluid of dairy cows suffering from hepatosteatosis and liver failure. *J. Dairy Sci.* 84(Suppl. 1):152. (Abstr.)
172. Rehage, J., M. Mertens, N. Stockhofe-Zurwieden, M. Kaske, and H. Scholz. 1996. Post surgical convalescence of dairy cows with left abomasal displacement in relation to fatty liver. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 138:361–368. *Journal of Dairy Science* Vol. 87, No. 10, 2004
173. Rehage, J., K. Qualmann, C. Meier, N. Stockhofe-Zurwieden, M. Hoeltershinken, and J. Pohlenz. 1999. Total serum bile acid concentrations in dairy cows with fatty liver and liver failure. *Dtsch. Tieraerztl. Wochenschr.* 106:126–129.
174. Reid, I. M. 1980. Incidence and severity of fatty liver in dairy cows. *Vet. Rec.* 107:281–284.
175. Reid, I. M., and R. A. Collins. 1980. The pathology of post-parturient fatty liver in high-yielding dairy cows. *Invest. Cell Pathol.* 3:237–249.
176. Reid, I., S. Dew, R. Collins, M. Ducker, G. Bloomfield, and S. Morant. 1983. The relationship between fatty liver and fertility in dairy cows: A farm investigation. *J. Agric. Sci. (Camb.)* 101:499–502.
177. Reid, I., and J. Roberts. 1982. Fatty liver in dairy cows. *In Pract.* 11:164–169.
178. Reid, I. M., C. J. Roberts, R. J. Treacher, and L. A. Williams. 1986. Effect of body condition at calving on tissue mobilization, development of fatty liver and blood chemistry of dairy cows. *Anim. Prod.* 43:7–15.
179. Rukkwamsuk, T., T. Wensing, and M. J. H. Geelen. 1998. Effect of overfeeding during the dry period on regulation of adipose tissue metabolism in dairy cows during the periparturient period. *J. Dairy Sci.* 81:2904–2911.
180. Rukkwamsuk, T., T. Wensing, and M. J. H. Geelen. 1999a. Effect of fatty liver on hepatic gluconeogenesis in periparturient dairy cows. *J. Dairy Sci.* 82:500–506.
181. Rukkwamsuk, T., T. Wensing, and M. J. H. Geelen. 1999b. Effect of overfeeding during the dry period on the rate of esterification in adipose tissue of dairy cows during the periparturient period. *J. Dairy Sci.* 82:1164–1169.
182. Rukkwamsuk, T., T. Wensing, and T. A. M. Kruip. 1999c. Relationship between triacylglycerol concentration in the liver and first ovulation in postpartum dairy cows. *Theriogenology* 51:1133–1142.
183. Saarinen, P., and J. C. Shaw. 1950. Studies on ketosis in dairy cattle. XIII. Lipids and ascorbic acid in the liver and adrenals of cows with spontaneous and fasting ketosis. *J. Dairy Sci.* 33:515–525.

184. Schultz, L. H. 1952. Treatment of ketosis in dairy cattle with sodium propionate. *Cornell Vet.* 42:148–155.
185. She, P., A. R. Hippen, J. W. Young, G. L. Lindberg, D. C. Beitz, L. F. Richardson, and R. W. Tucker. 1999. Metabolic responses of lactating dairy cows to 14-day intravenous infusions of glucagon. *J. Dairy Sci.* 82:1118–1127.
186. Sheldon, I. M., D. E. Noakes, A. N. Rycroft, D. U. Pfeiffer, and H. Dobson. 2002. Influence of uterine bacterial contamination after parturition on ovarian dominant follicle selection and follicle growth and function in cattle. *J. Reprod. Fertil.* 123:837–845.
187. Shi, J., G. E. Gilbert, Y. Kokubo, and R. Ohashi. 2001. Role of the liver in regulating numbers of circulating neutrophils. *Blood* 98:1226–1230.
188. Shpigel, N., R. Chen, Y. Avidar, and E. Bogin. 1996. Use of corticosteroids alone or combined with glucose to treat ketosis in dairy cows. *JAVMA* 208:1702–1704.
189. Smith, T. R., A. R. Hippen, D. C. Beitz, and J. W. Young. 1997. Metabolic characteristics of induced ketosis in normal and obese dairy cows. *J. Dairy Sci.* 80:1569–1581.
190. Staufenbiel, R., U. Johannsen, H. Dargel, and N. Rossow. 1992. Experimental investigations about fatty liver of dairy cows after feed restriction. *Mh. VetMed.* 47:559–566. (In German; abstract in English).
191. Stoßber, M., and H. Scholz. 1991. Treatment of dairy cow for lipomobilization syndrome. *Mh. VetMed.* 46:563–566. (In German; abstract in English).
192. Stockdale, C. R. 2001. Body condition at calving and the performance of dairy cows in early lactation under Australian conditions: A review. *Aust. J. Exp. Agric.* 41:823–839.
193. Stockl, W., K. Onderscheka, and M. K. Zacherl. 1969. Rapidity and duration of the effect of corticoid preparations. *Wien. Tieraerztl. Mschr.* 56:229–232. (In German; abstract in English).
194. Strang, B. D., S. J. Bertics, R. R. Grummer, and L. E. Armentano. 1998a. Effect of long-chain fatty acids on triglyceride accumulation, gluconeogenesis, and ureagenesis in bovine hepatocytes. *J. Dairy Sci.* 81:728–739.
195. Strang, B. D., S. J. Bertics, R. R. Grummer, and L. E. Armentano. 1998b. Relationship of triglyceride accumulation to insulin clearance and hormonal responsiveness in bovine hepatocytes. *J. Dairy Sci.* 81:740–747.
196. Studer, V. A., R. R. Grummer, S. J. Bertics, and C. K. Reynolds. 1993. Effect of prepartum propylene glycol administration on periparturient fatty liver in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 76:2931–2939.
197. Suriyasathaporn, W., C. Heuer, E. N. Noordhuizen-Stassen, and Y. H. Schukken. 2000. Hyperketonemia and the impairment of udder defense: A review. *Vet. Res.* 31:397–412.

198. Szuster-Ciesielska, A., J. Filar, and M. Kandefer-Szerszen. 1995. Depression of interferon production in leukocytes of cows with fat mobilization syndrome. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)* 43:61–65.
199. Sanchez, W.K., Beede, D.K., Delorenzo, M.A., 1994. Macromineral element interrelationships and lactational performance: empirical models from a large data set. *J. Dairy Sci.* 77, 3096–3110.
200. Sattler, N., Fecteau, G., Girard, C., Couture, Y., 1998. Description of 14 cases of bovine hypokalaemia syndrome. *Vet. Rec.* 143, 503–507.
201. Schipperheyn, J.J., 1984. The pathophysiology of potassium and magnesium disturbances. A cardiac perspective. *Drugs* 28 (Suppl. 1), 112–119.
202. Schonewille, J.T., van't Klooster, A.T., van Mosel, M., 1992. A comparative study of the *in vitro* solubility and availability of magnesium from various sources for cattle. *Tijdschr. Diergeneeskd.* 117, 105–108.
203. Sielman, E.S., Sweeney, R.W., Whitlock, R.H., Reams, R.Y., 1997. Hypokalemia syndrome in dairy cows: 10 cases. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 210, 240–243.
204. Smith, S.B., Prior, R.L., 1984. Metabolic responses to fasting and alloxan-induced diabetes mellitus in steers. *Am. J. Vet. Res.* 45, 1829–1834.
205. Stewart, P.A., 1983. Modern quantitative acid–base chemistry. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 61, 1444–1461.
206. Spicer, L.J., 1991. Role of sulfur and chloride in the dietary cation–anion balance equation for lactating dairy cattle. *J. Anim. Sci.* 69, 1205–1213.
207. Sweeney, R.W., 1999. Treatment of potassium balance disorders. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 15, 609–617.
208. Thilsing-Hansen, T., Jorgensen, R.J., Enemark, J.M., Larsen, T., 2002. The effect of zeolite A supplementation in the dry period on periparturient calcium, phosphorus, and magnesium homeostasis. *J. Dairy Sci.* 85, 1855–1862.
209. Thilsing-Hansen, T., Jorgensen, R.J., Enemark, J.M., Zelvyte, R., Sederevicius, A., 2003. The effect of zeolite A supplementation in the dry period on blood mineral status around calving. *Acta. Vet. Scand. Suppl.* 97, 87–95.
210. Thompson, C.B., McDonough, A.A., 1996. Skeletal muscle Na, K-ATPase alpha and beta subunit protein levels respond to hypokalemic challenge with isoform and muscle type specificity. *J. Biol. Chem.* 271, 32653–32658.
211. Tempelman, R. J., P. M. Saama, A. E. Freeman, S. C. Kelm, A. L. Kuck, M. E. Kehrl, Jr., and J. L. Burton. 2002. Genetic variation in bovine neutrophil sensitivity to glucocorticoid challenge. *Acta Agric. Scand., Sect. A. An. Sci.* 52:189–202.

212. Van den Top, A. M., M. J. H. Geelen, T. Wensing, G. H. Wentink, A. T. van't Klooster, and A. C. Beynen. 1996. Higher postpartum hepatic triacylglycerol concentrations in dairy cows with free rather than restricted access to feed during the dry period are Journal of Dairy Science Vol. 87, No. 10, 2004
213. van de Braak, A.E., van't Klooster, A.T., Malestein, A., 1987. Influence of a deficient supply of magnesium during the dry period on the rate of calcium mobilisation by dairy cows at parturition. Res. Vet. Sci. 42, 101–108.
214. Veenhuizen, J. J., J. K. Drackley, M. J. Richard, T. P. Sanderson, L. D. Miller, and J. W. Young. 1991. Metabolic changes in blood and liver during development and early treatment of experimental fatty liver and ketosis in cows. J. Dairy Sci. 74:4238–4253.
215. Vicini, J. L., F. C. Buonomo, J. J. Veenhuizen, M. A. Miller, D. R. Clemmons, and R. J. Collier. 1991. Nutrient balance and stage of lactation affect response of insulin, insulin-like growth factors I and II, and insulin-like growth factor binding protein 2 to somatotropin administration in dairy cows. J. Nutr. 121:1656–1664.
216. Waterman, R., J. W. Schwalm, and L. H. Schultz. 1972. Nicotinic acid treatment of bovine ketosis I. Effects on circulatory metabolites and interrelationships. J. Dairy Sci. 55:1447–1453.
217. Wensing, T., T. Kruip, M. J. H. Geelen, G. H. Wentink, and A. M. van den Top. 1997. Postpartum fatty liver in high-producing dairy cows in practice and in animal studies. The connection with health, production and reproduction problems. Comp. Haematol. Int. 7:167–171.
218. Wentink, G. H., V. P. M. G. Rutten, T. S. G. A. M. van den Ingh, A. Hoek, K. E. Müller, and T. Wensing. 1997. Impaired specific immunoreactivity in cows with hepatic lipidosis. Vet. Immunol. Immunopathol. 56:77–83.
219. West, H. J. 1990. Effect on liver function of acetonaemia and the fat cow syndrome in cattle. Res. Vet. Sci. 48:221–227.
220. Woltow, G., R. Staufenbiel, and J. Langhans. 1991. Comparison between histologically and biochemically determined liver fat levels and resulting conclusions. Mh. VetMed. 46:576–582. (In German; abstract in English).
221. Wang, X.L., Gallagher, C.H., McClure, T.J., Reeve, V.E., Canfield, P.J., 1985. Bovine post-parturient haemoglobinuria: effect of inorganic phosphate on red cell metabolism. Res. Vet. Sci. 39 (3), 333–339.
222. Wilson, G.F., 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.
223. Wright, R.D., Blair-West, J.R., Nelson, J.F., Tregear, G.W., Rosenblatt, M., 1984. Evaluation of the biological properties of parathyroid hormone and analogues in a vascularly isolated parotid gland-based assay. J. Endocrinol. 102, 375–379.

224. Zerbe, H., N. Schneider, W. Leibold, T. Wensing, T. A. M. Kruij, and H. J. Schuberth. 2000. Altered functional and immunophenotypical properties of neutrophilic granulocytes in postpartum cows associated with fatty liver. *Theriogenology* 54:771–786.
225. Zhao, X., B. W. McBride, L. M. Trouten-Radford, and J. H. Burton. 1993. Effects of insulin-like growth factor-I and its analogues on bovine hydrogen peroxide release by neutrophils and blastogenesis by mononuclear cells. *J. Endocrinol.* 139:259–265.