



Norges miljø- og  
biovitenskapelige  
universitet

**Masteroppgave 2018 60 stp**

Fakultet for biovitenskap  
Egil Prestløyken  
Arvid Steen

## **Forekomst av sub-klinisk melkefeber hos Norsk Rødt Fe (NRF)**

### **- En pilotstudie ved Senter for husdyrforsk**

Prevalence of subclinical hypocalcemia in  
Norwegian Red (NR)

- A pilot study at the Center for livestock production

Elisabeth Riskedal Nordbø  
Øystein Brauti  
Husdyrvitenskap  
Institutt for husdyr- og akvakulturvitenskap



Forekomst av sub-klinisk melkefeber hos  
Norsk Rødt Fe (NRF)  
- En pilotstudie ved Senter for husdyrforsøk

Prevalence of subclinical hypocalcemia in Norwegian  
Red (NR)  
- A pilot study at the Center for livestock production

Elisabeth Riskedal Nordbø

Øystein Brauti



## **Førord**

Vi har gjennom fem års utdanning ved NMBU lært om mange aspekter ved norsk landbruk, men ikke minst hvor viktig det er å holde husdyrene friske og ved optimal produksjon. Fôring er spesielt viktig for en høy produksjonseffektiviteten og en god helse. Derfor valgte vi begge master innen husdyrnæring etter endt bachelorgrad. I begynnelsen av masterstudiet hadde Arvid Steen en gjesteforelesning om produksjonssykdommer og hans engasjement for melkefeber og sub-klinisk melkefeber vekket vår interesse og vi begynte planleggingen av masteroppgaven. Det har vært veldig lærerikt og interessant å få lov til å lage sitt eget masterforsøk.

Denne masteroppgaven har en forsøksdel som vi har brukt mange måneder og mye innsats på. Vi hadde likevel ikke kommet i mål uten god hjelp fra de ansatte på SHF og veileder. Vi vil derfor rette en stor takk til Egil Prestløkken og Arvid Steen for hjelp til prøvetaking, veiledning og anekdoter underveis i arbeidet. Stor takk til Anja Karin Neset og Stine Vhile for hjelp til oppfølging og prøvetaking når vi ikke har hatt anledning.

Takk til Olav Reksen og Dan Christoffer Jansen for deling av datamaterialet.

Vi vil også takke «Alt som skjer i kua» (klassen) for en fortreffelig studiehverdag gjennom fem år. Klassen vår består av mennesker med veldig mange forskjellige egenskaper, men vi har vært veldig flinke til å hjelpe hverandre frem i tykt og tynt.

Vil rette en stor takk til Slørstad Beach Club (kollektivet) og klatregruppa for hjelp til flukt fra hverdagen.

‘‘Sånn er det bare.’’

Ragnar Salte 2015

*Institutt for husdyr- og akvakulturvitenskap*

*Ås, mai, 2018*

---

*Elisabeth Riskedal Nordbø & Øystein Brauti*

## Sammendrag

Denne oppgaven består av en teoridel og egne undersøkelser. I teoridelen blir ulik litteratur knyttet opp mot ubalanse i mineraltilførselen og risiko for utvikling av sub-klinisk melkefeber gjennomgått.

Melkefeber er en produksjonssykdom hos melkekyr hvor forekomsten har vært synkende de siste årene. Nye tall fra Helsekontrollen 2016 viser imidlertid at forekomsten av melkefeber har vært økende i 2016. Sub-klinisk melkefeber er sub-optimal mineralhomeostase i blodet uten kliniske tegn på sykdom. Sub-klinisk melkefeber kan få en rekke negative konsekvenser for produksjon og helse hos kyr.

I egne undersøkelser var målet med oppgaven å undersøke frekvensen av sub-klinisk melkefeber hos NRF kyr. Sub-klinisk melkefeber ble definert som en tilstand der kalsiumkonsentrasjon i serum var under 2.0 mmol/l. Forsøket ble utformet etter forsøk gjort på holstein (Reinhardt et al., 2011). Blodprøver fra 80 dyr ble analysert for kalsium, magnesium, uorganisk fosfor,  $\beta$ -OH-smørsyre og frie fettsyrer. Det ble tatt to prøver av hvert dyr, en innen 24 timer etter kalving og en 5 døgn etter kalving. Forsøket fikk tilført datamateriale fra et doktorgradsforsøk gjort parallelt med blodprøver tatt før kalving og senere enn 5 dager etter kalving.

Til tross for lite datamateriale fikk vi flere signifikante ( $p < 0,05$ ) sammenhenger mellom variablene. De viktigste sammenhengene er mellom kalsium og laktasjon, kalsium og dag etter kalving og mellom magnesium og  $\beta$ -OH-smørsyre.

Resultatene fra dette forsøket indikerer at det er en betydelig forekomst av sub-klinisk melkefeber hos NRF, spesielt hos dyr eldre enn 3. laktasjon.

## **Abstract**

This paper consists of a survey where our own data will be discussed. It also contains a theory part where literature on the subject of subclinical hypocalcemia will be discussed.

Hypocalcemia (parturent paresis, milkfever) is a condition in dairy cattle of which the prevalence has been less frequent in later years. However new numbers from Helsekontrollen (2016) shows an increase in reported cases in Norway in 2016. Sub-clinical hypocalcemia occurs when the mineral levels in the blood are sub optimal, without any visible symptoms. Hypocalcemia is a major risk factor for other conditions affecting production and health in dairy cattle.

The purpose of this paper was to find the frequency of Norwegian Red cows with hypocalcemia (concentration of calcium < 2 mmol/l). This paper was based on a study from the USA on Holstein cows by Reinhardt et al. (2011). Blood samples from 80 animals were analysed for serum calcium, magnesium, inorganic phosphorus,  $\beta$ -hydroxybutyric acid and free fatty acids. Two samples were collected for each animal, one 24 hours postpartum and one 5 days postpartum.

This study gained extra data from a Phd study by Olav Reksen and Dan Christoffer Jansen. Their data contained samples prepartum and samples taken more than 5 days postpartum.

Despite the fact that the number of animals were low, significant ( $p < 0,05$ ) correlations were found. The most important correlations were found between the following variables: calcium and days postpartum, calcium and days postpartum and between magnesium and  $\beta$ -hydroxybutyric acid.

The results of this study shows a high prevalence of subclinical hypocalcemia in the Norwegian Red breed, especially for 3<sup>rd</sup> parity and older.

# Innholdsfortegnelse

1 Innledning og problemstilling .....	1
2 Teori.....	3
2.1 Fordøyelse av næringsstoffer hos drøvtyggere .....	3
2.2 Mineraler til drøvtyggere .....	3
2.2.1 Plassering i det periodiske system.....	4
2.2.2 Kalsium .....	6
2.2.3 Magnesium.....	9
2.2.4 Kalium.....	10
2.2.5 Fosfor.....	11
2.2.6 Natrium .....	12
2.2.7 Klor .....	13
2.2.8 Svovel.....	13
2.3 Melkefeber.....	14
2.3.1 Definisjoner og Symptomer .....	14
2.3.2 Vitamin D .....	15
2.3.3 PTH .....	16
2.3.4 Kalsitonin .....	17
2.4 Syre-base balanse i kroppen.....	18
2.4.1 DCAD.....	19
2.5 Produksjonssykdommer som følge av sub-klinisk melkefeber.....	21
2.6 Risikofaktorer .....	23
2.7 Behandling av melkefeber .....	24
2.8 Preventive løsninger .....	24
2.9 Praktiske utfordringer.....	25
3 Metode .....	27
3.1 Analyser av serum.....	27
3.2 Databehandling .....	28
3.3 Fôr.....	29
3.4 Merknader.....	29
4 Resultat .....	30
4.1 Forekomsten av sub-klinisk melkefeber .....	30
4.2 Korrelasjoner .....	37
4.3 Fôr.....	41
5 Diskusjon.....	43
6 Konklusjon.....	47



Referanser..... 48

# 1 Innledning og problemstilling

Data fra helsekontrollen til Tine viser en økning i antall behandlinger av melkefeber fra 6,5% i 2014 til 6,8% i 2017. Dette blir beregnet ut ifra antall behandlinger delt på antall årskyr fra 2. laktasjon og eldre (Kukontrollen, 2018). Melkefeber utgjorde i 2017 9,5% av alle behandlinger (TINE Årsrapport, 2018). Særlig eldre kyr har høyere risiko for å få melkefeber på grunn av nedsatt absorpsjon av kalsium (Ca) i tynntarmen (Lean et. al., 2006). Høy utrangering vil minske dette problemet, men årsrapporten fra helsekontrollen i Tine ytrer et ønske om at spesielt høytstående kyr skal være i produksjon lengst mulig. Siden vi har kombinert kjøtt- og melkeproduksjon fra samme rase i Norge, er det spesielt viktig å planlegge utrangeringen slik at høytstående dyr får gå lenge i produksjonen, mens kjøttproduksjonen består av dårligere melkekyr med høyere kjøttkvalitet. Ifølge en artikkel i Buskap fra 2015 (Steen, Synnes og Nesheim, 2015) kostet melkefeber norske bønder 52 millioner kroner i 2014.

Melkefeber oppstår stort sett rett etter kalving og er kjennetegnet ved lavt innhold av kalsium (Ca) i blodet. Tilstanden betegnes også som hypokalsemi. Rundt kalving øker behovet for Ca mye ettersom det er stort behov for Ca til melkeproduksjon. Hvis kua ikke klarer å ta opp nok Ca fra fôr eller mobilisere nok Ca fra lageret i skjelettet vil nivået av Ca i blodet bli så lavt at muskulaturen ikke lenger fungerer normalt, og kua kan få melkefeber. Melkefeber er en alvorlig sykdom, og selv ved behandling er det ikke sikkert at kua blir bra dersom hun ikke klarer å komme i gang med mobilisering av Ca fra bein og øke inntaket av Ca via fôr.

Sub-klinisk melkefeber er mindre alvorlig fordi kyrne fortsatt kan bevege seg, og dermed klarer å få i seg fôr. Utfordringen med sub-klinisk melkefeber er imidlertid at kyrne ofte kommer på etterskudd med fôropptaket, og dermed mobiliserer mer av egne kroppsreserver. Disse dyrene er igjen mer utsatt for produksjonssykdommer som fettlever og ketose (Gillund et. al., 2001, Sjaastad, Sand og Hove, 2010). Lukkemuskelen i spenekanalen kan også bli hemmet, og kan i noen tilfeller ikke lukke seg ordentlig slik at bakterier kan komme opp i juret og forårsake jurbetennelse (Goff, 2014). Sub-klinisk melkefeber kan derfor føre med seg flere problemer som kan bli kostbare over tid. På 1960-tallet påviste Ender, Dishington og Helgebostad (1971) at melkefeber henger sammen med syre-base-balansen i fôret. Dette tatt i betraktning, er det mulig å forebygge melkefeber ved å tilrettelegge fôringen, spesielt i sinperioden. Selv om det er gått over 50 år siden forsøkene ble gjort, er det ikke før i de senere år at dette har blitt mer forsket på og kunnskapen har blitt anvendt i besetningene.

Denne masteroppgaven er basert på forsøket til Reinhardt et. al., (2011) som studerte forekomsten av sub-klinisk melkefeber hos holstein-kyr under amerikanske forhold. De fant at forekomsten var veldig høy, 25% hos kviger og 47% hos eldre dyr, og at sub-klinisk melkefeber var et problem i holsteinbesetninger. Målet med dette studiet er å undersøke forekomsten av sub-klinisk melkefeber i norsk rødt fe (NRF) for å få en indikasjon på om tilstanden er et problem også hos NRF. Dette er gjort ved å undersøke 80 kyr i besetningen ved Senter for husdyrforsøk (SHF) ved NMBU. Det ble tatt blodprøver 1 og 5 dager etter kalving. Blodserum ble analysert for innhold av kalsium, magnesium, beta-hydroksismørsyre (HBA) og frie fettsyrer som er relatert til sub-klinisk melkefeber. I tillegg har oppgaven en litteraturred som tar for seg relevante problemstillinger rundt temaet helse og sub-klinisk melkefeber. Hypotesen er at sub-klinisk melkefeber er et problem også på NRF.

Dersom det viser seg at hypotesen stemmer kan bønder i Norge være godt tjente med å være enda strengere med forebygging av melkefeber. Det kan være svært kostbart og velferdsmessig ugunstig om en besetning har flere individ som er mer utsatt for produksjonssykdommer og helseplager.

## 2 Teori

Den nøyaktige patogenesen for melkefeber er omdiskutert i forskermiljøet. Det som er sikkert er at det er mange faktorer som påvirker de fysiologiske prosessene som ligger bak melkefeber. I denne teoridelen er de viktigste av disse beskrevet nærmere.

### 2.1 Fordøyelse av næringsstoffer hos drøvtyggere

Fordøyelseskanalen hos drøvtyggere kan deles inn i formagene (vom, nettmage og bladmage), løpe, tynntarm og tykktarm. I formagene og tykktarmen er det en mikrobiell fordøyelse, mens det i løpe og tynntarm er en enzymatisk fordøyelse av fôret.

Hovednæringsstoffene i fôr til drøvtyggere er karbohydrater i form av fiber (NDF), stivelse, sukker, protein og fett. I formagene er det en omfattende mikrobiell fermentering av karbohydrater der hovedproduktene er flyktige fettsyrer (VFA) og mikrobeprotein (Sjaastad, Sand Hove, 2010). Det er også en omfattende mikrobiell fordøyelse av protein der hovedproduktene er mikrobeprotein produsert fra nedbrutt fôrprotein og energi fra omsetningen av karbohydrater. For fett i vom er hovedprosessene hydrolysering av triglyserider og galaktolipider til frie fettsyrer, og hydrogenering av frie umettede fettsyrer til mettede fettsyrer. I løpe og tynntarm skjer det en enzymatisk fordøyelse av næringsstoffer som passerer ut fra formagene. I hovedsak er det fordøyelse og absorpsjon av aminosyrer fra mikrobeprotein og fôrprotein som ikke har blitt fordøyd av mikrobene i vom. I tillegg vil noe av stivelsen og sukkeret som ikke ble fordøyd av mikrobene i vom og de langkjeda frie fettsyrene også bli fordøyd her. I tykktarmen vil det foregå en mikrobiell fermentering sammenlignbar med fermenteringen i vom, men hvor næringsstoffene ikke er like tilgjengelige for opptak som i vom.

### 2.2 Mineraler til drøvtyggere

Essensielle mineraler er ofte delt inn i makro- og mikromineraler avhengig av hvor stort behovet er for det spesifikke mineralet eller hvor høy konsentrasjonen er i dyret. Mikromineraler kan ha en konsentrasjon på opptil 50 mg/kg i kroppen. Hvis konsentrasjonene eller behovet til dyret er høyere enn 100 mg/kg er det et makromineral. Makromineralene er kalsium (Ca), fosfor (P), kalium (K), natrium (Na), klor (Cl), svovel (S) og magnesium (Mg). Mikromineralene er jern, sink, kopper, molybden, selen, jod, mangan og kobolt. Det finnes flere mineraler som er nødvendige for overlevelse som for eksempel arsenikk, men det trengs svært

lite og utbredelsen av de er så utbredt at en mangel av disse er lite sannsynlig (McDonald et al., 2011).

Hvilke ingredienser som blir brukt i mineralsupplementene eller kraftfôret som blir gitt er svært viktig for fordøyelsen av mineralet. Tilgjengeligheten av mineralene varierer avhengig av den kjemiske strukturen til molekylet mineralet er en del av. Reguleringen av mineraler i kroppen varierer mellom mineralene. Kalsium er et eksempel på et mineral som blir strengt regulert. Hvis kroppen ikke har behov for Ca, vil heller ikke store mengder bli absorbert og det blir en tilsynelatende lav fordøyelse. Er det mangel på Ca, vil en rekke funksjoner i kroppen sørge for at opptaket fra dietten og mobiliseringen fra lager av Ca i kroppen øker. Dette vil bli nærmere beskrevet i avsnitt 2.2.2.

Antagonisme er noe som oppstår når to næringsstoffer konkurrerer om de samme absorpsjonsmekanismene. Samspillet mellom K og Mg er et eksempel på dette og er sterkt knyttet til hypomagnesemi (McDonald et al., 2011).

### **2.2.1 Plassering i det periodiske system**

Alle grunnstoffene har en egen plass i det periodiske system (figur 1) som forteller noe om deres egenskaper og struktur. Videre blir grunnstoffene delt inn i større grupper basert på egenskaper. Figuren nedenfor viser grunnstoffenes plassering i det periodiske system og inndelingen i grupper etter like egenskaper.

1 H Hydrogen																	2 He Helium																														
3 Li Lithium	4 Be Beryllium											5 B Boron	6 C Carbon	7 N Nitrogen	8 O Oxygen	9 F Fluorine	10 Ne Neon																														
11 Na Sodium	12 Mg Magnesium											13 Al Aluminium	14 Si Silicon	15 P Phosphorus	16 S Sulfur	17 Cl Chlorine	18 Ar Argon																														
19 K Potassium	20 Ca Calcium	21 Sc Scandium	22 Ti Titanium	23 V Vanadium	24 Cr Chromium	25 Mn Manganese	26 Fe Iron	27 Co Cobalt	28 Ni Nickel	29 Cu Copper	30 Zn Zinc	31 Ga Gallium	32 Ge Germanium	33 As Arsenic	34 Se Selenium	35 Br Bromine	36 Kr Krypton																														
37 Rb Rubidium	38 Sr Strontium	39 Y Yttrium	40 Zr Zirconium	41 Nb Niobium	42 Mo Molybdenum	43 Tc Technetium	44 Ru Ruthenium	45 Rh Rhodium	46 Pd Palladium	47 Ag Silver	48 Cd Cadmium	49 In Indium	50 Sn Tin	51 Sb Antimony	52 Te Tellurium	53 I Iodine	54 Xe Xenon																														
55 Cs Cesium	56 Ba Barium											72 Hf Hafnium	73 Ta Tantalum	74 W Tungsten	75 Re Rhenium	76 Os Osmium	77 Ir Iridium	78 Pt Platinum	79 Au Gold	80 Hg Mercury	81 Tl Thallium	82 Pb Lead	83 Bi Bismuth	84 Po Polonium	85 At Astatine	86 Rn Radon																					
87 Fr Francium	88 Ra Radium	104 Rf Rutherfordium	105 Db Dubnium	106 Sg Seaborgium	107 Bh Bohrium	108 Hs Hassium	109 Mt Meitnerium	110 Ds Darmstadtium	111 Rg Roentgenium	112 Cn Copernicium	113 Uut Ununtrium	114 Fl Flerovium	115 Uup Ununpentium	116 Lv Livermorium	117 Uus Ununseptium	118 Uuo Ununoctium																															
<table border="1"> <tr> <td>57 La Lanthanum</td> <td>58 Ce Cerium</td> <td>59 Pr Praseodymium</td> <td>60 Nd Neodymium</td> <td>61 Pm Promethium</td> <td>62 Sm Samarium</td> <td>63 Eu Europium</td> <td>64 Gd Gadolinium</td> <td>65 Tb Terbium</td> <td>66 Dy Dysprosium</td> <td>67 Ho Holmium</td> <td>68 Er Erbium</td> <td>69 Tm Thulium</td> <td>70 Yb Ytterbium</td> <td>71 Lu Lutetium</td> </tr> <tr> <td>89 Ac Actinium</td> <td>90 Th Thorium</td> <td>91 Pa Protactinium</td> <td>92 U Uranium</td> <td>93 Np Neptunium</td> <td>94 Pu Plutonium</td> <td>95 Am Americium</td> <td>96 Cm Curium</td> <td>97 Bk Berkelium</td> <td>98 Cf Californium</td> <td>99 Es Einsteinium</td> <td>100 Fm Fermium</td> <td>101 Md Mendelevium</td> <td>102 No Nobelium</td> <td>103 Lr Lawrencium</td> </tr> </table>																		57 La Lanthanum	58 Ce Cerium	59 Pr Praseodymium	60 Nd Neodymium	61 Pm Promethium	62 Sm Samarium	63 Eu Europium	64 Gd Gadolinium	65 Tb Terbium	66 Dy Dysprosium	67 Ho Holmium	68 Er Erbium	69 Tm Thulium	70 Yb Ytterbium	71 Lu Lutetium	89 Ac Actinium	90 Th Thorium	91 Pa Protactinium	92 U Uranium	93 Np Neptunium	94 Pu Plutonium	95 Am Americium	96 Cm Curium	97 Bk Berkelium	98 Cf Californium	99 Es Einsteinium	100 Fm Fermium	101 Md Mendelevium	102 No Nobelium	103 Lr Lawrencium
57 La Lanthanum	58 Ce Cerium	59 Pr Praseodymium	60 Nd Neodymium	61 Pm Promethium	62 Sm Samarium	63 Eu Europium	64 Gd Gadolinium	65 Tb Terbium	66 Dy Dysprosium	67 Ho Holmium	68 Er Erbium	69 Tm Thulium	70 Yb Ytterbium	71 Lu Lutetium																																	
89 Ac Actinium	90 Th Thorium	91 Pa Protactinium	92 U Uranium	93 Np Neptunium	94 Pu Plutonium	95 Am Americium	96 Cm Curium	97 Bk Berkelium	98 Cf Californium	99 Es Einsteinium	100 Fm Fermium	101 Md Mendelevium	102 No Nobelium	103 Lr Lawrencium																																	

Figur 1: Periodiske system (Myfunstudio, 2018)

Alle grunnstoffers «mål» er å få en edelgasskonfigurasjon, som betyr at det ytterste elektronskallet har åtte elektroner. Noen grunnstoffer, som for eksempel litium, prøver og oppnå helium konfigurasjon som har to elektroner i ytterste skall. Denne «søken» etter åtte elektroner i det ytterste skallet betyr mye for hvilke egenskaper grunnstoffet har.

Natrium og kalium er alkalimetaller og ligger helt til venstre i periodesystemet i gruppe 1. Grunnstoffene får sitt atomnummer basert på antallet protoner i kjernen, for eksempel har Na atomnummer 11 fordi den har 11 protoner i kjernen. Alkalimetallene har et elektron i ytterste skall, og de er derfor svært reaktive siden de lett kan kvitte seg med et elektron for å oppnå en edelgasskonfigurasjon. Disse finnes ikke rent i naturen av denne grunn. Til høyre for alkalimetallene ligger jordalkalimetallene i gruppe 2, her hører Mg og Ca til. Halogenene hører til på høyre side i det periodiske system, og er gruppe nummer 17. Grunnstoffer i denne gruppen er blant annet Cl og jod. Halogenene har sju elektroner i det ytterste skallet, og reagerer lett med alkalimetaller som har et elektron i det ytterste skallet. Natriumklorid, NaCl, er et godt eksempel på det. Svovel og selen hører til i gruppe 16, mens P er i gruppe 15. Resten av de essensielle mineralene ligger i gruppene 6 til 12 som er en del av innskuddsmetallene. Grunnstoffene her har relativt like egenskaper med hensyn på reaktivitet. For gruppe 2 og 16 har de henholdsvis 2 elektroner for mange og 2 for lite. Noen av disse grunnstoffene finnes rent

i naturen, men det er i så små mengder at det ikke har noen praktisk betydning. For innskuddsmetallene er rene forekomster mer vanlig (McDonald et al., 2011).

### 2.2.2 Kalsium

Kalsium har en atomvekt på 40,1 g/mol og har to valenselektroner. Kalsium er et av de vanligste grunnstoffene på jorden. Kalsium er stort sett å finne som kalsiumkarbonat ( $\text{CaCO}_3$ ), kalk, i forskjellige bergarter. Kalsium har generelt høy tilgjengelighet fra de fleste kilder. Kilder til Ca er kalkstein, melk, betepulp, bein og planter med mye grønne blader, spesielt belgvekster. De beste kildene til Ca til bruk i fôr er alt som inneholder bein. Beinmel og fiskemel (inkludert fiskebein) er svært gode kilder med høy tilgjengelighet av Ca. Bruk av disse til storfe er ikke lenger tillat på grunn av bekymringer for prionsykdommer som kugalskap (bovin spongiform encephalopati, BSE). Det meste av Ca som tilsettes fôr kommer derfor fra knust stein, dette er en relativt enkel og billig måte å få tak i Ca på. Eurofins regner 3,0-5,0 g/kg tørrstoff som normalt gjennomsnittlig innhold av Ca i grovfôr. For kornslagene i norsk landbruk er det et generelt lavt innhold av Ca (Skrede og Ahlstrøm, 2015).

I kroppen finnes cirka 99% av Ca i skjelettet der det sammen med P danner hydroksoapatitt,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , og utgjør det meste av beinmassen. En ku på 500 kg vil ha rundt 6 kg Ca lagret i beinvevet. Mellom 2 og 4 g Ca finnes i løselig form i blodplasma, ekstracellulær væske og intracellulært i alle celler (Martinez et al., 2014).

Kalsium spiller en avgjørende rolle i funksjonaliteten til en synapse. Når et aksjonspotensial kommer til den presynaptiske terminalen, åpnes en spenningsstyrt Ca-kanal. Kalsium strømmer inn i cellen på grunn av den store konsentrasjonsforskjellen i den ekstra- og intracellulære væsken. Kalsium forårsaker en eksocytose av neurotransmittere fra den presynaptiske membranen. Neurotransmitterene går dermed ut i synapsespalten og sørger for at signalet bli videreført (Sjaastad, Sand og Hove, 2010).

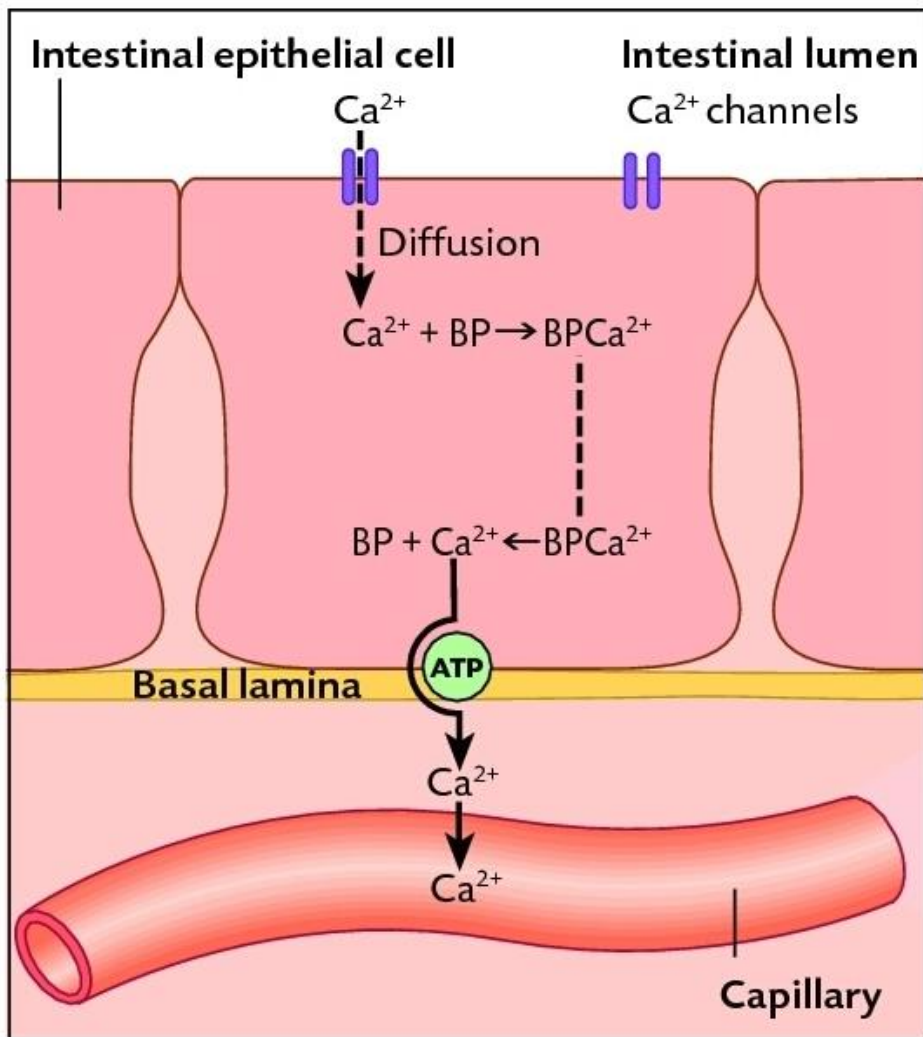
For at en muskelkontraksjon skal kunne skje må muskelfibrene, actin og myosin, komme i kontakt med hverandre. Over myosinet ligger det et «bånd» av tropomyosin som hindrer at actin og myosin kommer i kontakt når muskelen er i hvile. Konsentrasjonen av Ca i en hvilende muskel ligger på cirka  $10^{-7}$  mol/l. Bundet til tropomyosinmolekylet er tre små proteiner; troponin I, C og T. Når konsentrasjonen av Ca blir over  $10^{-5}$  mol/l i muskelen vil troponin C endre fasong og flytte tropomyosinet, slik at myosinet blir blottlagt. Nå kan myosin og aktin

komme i kontakt med hverandre og en kontraksjon kan utføres (Mathews et al., 2013, Sjaastad, Sand og Hove, 2010)

Konsentrasjonen av Ca i den ekstracellulære væsken er strengt regulert og har en stor innvirkning på mange funksjoner i kroppen. Normalt inneholder plasma hos pattedyr en konsentrasjon av Ca mellom 2-3 mmol/l. Kroppen regulerer konsentrasjonen gjennom opptak fra fordøyelseskanalen, utskilling over nyrene, mobilisering av Ca fra bein og ved og bygge mer beinmasse. Alle disse prosessene er hormonregulerte og det er spesielt hormoner fra biskjoldbruskkjertel (parathyreoideahormon, parathormon eller PTH) og vitamin D som er de viktigste regulatorene (Sjaastad, Sand og Hove, 2010).

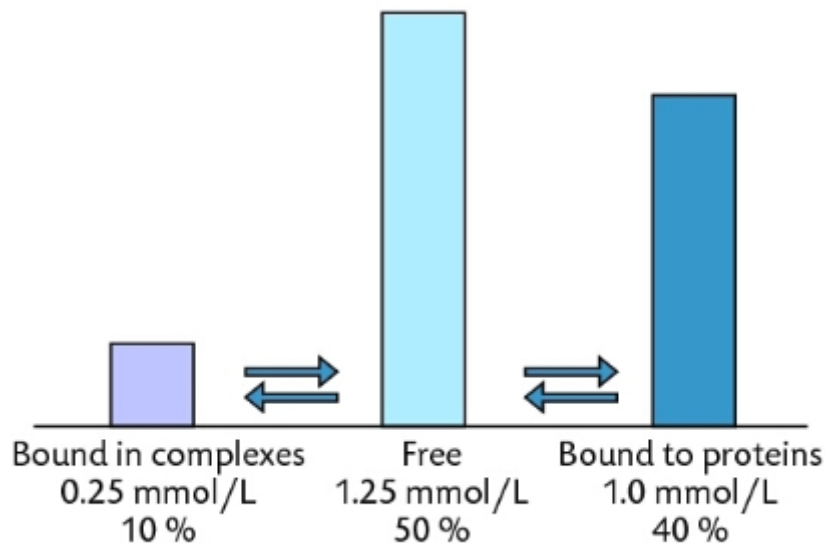
Absorpsjon av Ca fra fordøyelseskanalen foregår i den første delen av tynntarmen, ved hjelp av passiv diffusjon og aktiv transport (figur 2). Kalsitriol, Vit-D<sub>3</sub>, stimulerer til høyere opptak av Ca ved å øke antallet kanaler som er selektivt permeable for Ca til den passive diffusjonen og flere Ca-pumper for den aktive transporten, som er den kvantitativt viktigste. Forkamrene absorberer ubetydelige mengder Ca (Sjaastad, Sand og Hove, 2010).





Figur 2: Skjematisk fremstilling av transporten av kalsium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) fra tarm til blod. BP=binding protein, er et protein som hjelper kalsium igjennom cytosolen hos epitelcellene (Sjaastad, Sand og Hove, 2010).

Kumelk inneholder cirka 100 mg Ca per 100 ml, altså 1 g per liter. En nykalvet ku som melker 10-15 liter om dagen mister 10-15 g Ca om dagen. En ku på 600 kg har rundt 40 liter blod i kroppen. I blod er det cirka 2,5 mmol/l Ca, av dette er cirka 50% fritt (figur 3). Det blir 50 mmol fritt Ca i blod, som tilsvarer 2 g fritt Ca i blod (Sjaastad, Sand og Hove, 2010).



Figur 3: Fordelingen av kalsium i blodplasma hos dyr med normale kalsium nivåer. Modifisert figur (Sjaastad, Sand og Hove, 2010).

### 2.2.3 Magnesium

Magnesium er det åttende vanligste grunnstoffet i jordskorpen og har en molvekt på 24,3.g/mol. Magnesium har to valenselektroner (Railsback, 2017). Naturlig forekommer Mg ikke som et rent grunnstoff på grunn av sin reaktivitet, og er som oftest å finne som dolomitt ( $\text{CaMg}(\text{CO}_3)_2$ ) og magnesitt ( $\text{MgCO}_3$ ). Magnesitt er en av de vanligste kildene til Mg i fôr. Av dyreprodukter er fiskemel, myse og skummet melk gode kilder til Mg (McDonald et al., 2011). Innholdet av Mg i grovfôr er mellom 1,2 og 2,2 g/kg tørrstoff (Eurofins, 2018). Innholdet av Mg i de norske kornsortene er stort sett tilstrekkelig til å dekke dyrenes behov for Mg, som er mellom 7,8 og 12,1 g/kg korn (Skrede og Ahlstrøm, 2015).

Innhold av Mg i dyr ligger på rundt 0.4 g/kg (McDonald et al., 2011), og ca. 70% av Mg i kroppen er i skjelettet. Normalt innhold av Mg i blodet hos kyr ligger mellom 0,7 mmol/l – 1,63 mmol/l, men nivåer under 0,7 mmol/l kan forekomme uten kliniske tegn på mangel (McDonald et. al., 2011). Innhold av Mg i urin er en bedre måte å sjekke Mg-statusen i dyret på, fordi blodverdiene for Mg ikke synker før det er en kritisk mangel av Mg, mens det reflekteres med en gang i urin. For Mg i urin er 4,1 mmol normalt, mens det mellom 0,82 mmol/l og 4,1 mmol/l indikerer en mangel av Mg. Under 0,82 mmol/l er tegn på en alvorlig mangel (McDonald et. al., 2011).

Magnesium inngår i flere enzymer som er viktig for nedbrytningen av næringsstoffer, spesielt karbohydrater og lipider. Dette kommer av Mg sin rolle i aktiveringen av pyruvat carboksy-lase, pyruvat oksidase og reaksjoner i sitronsyresyklusen (McDonald et al., 2011). Magnesium er også viktig for funksjonen til PTH, som er nødvendig for at kroppen skal frigi Ca fra skjelettet. Hypomagnesemi kan redusere sekresjon av PTH og kalsitriol (McDonald et al., 2011, Littledike og Goff, 1987). Hypomagnesemi kan også redusere bein og nyrer sin respons på PTH (Rude og Gruber, 2004). Derfor spiller også Mg-nivåene i blodet en stor rolle for hypokalsemi.

Magnesium absorberes aktivt i forkamrene hos ku, mens absorpsjonene i resten av fordøyelses systemet er ubetydelig (Sjaastad, Sand og Hove, 2010).

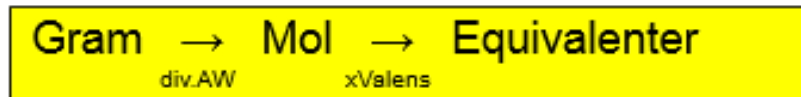
#### **2.2.4 Kalium**

Kalium har en molvekt på 39,1 g/mol og har et valenselektron. Innholdet av K er vanligvis veldig høyt i gress. Ofte inneholder det mer enn 25 g/kg tørrstoff. Normale mengder K i norsk grovfôr er mellom 15-35 g/kg tørrstoff. For kraftfôr er det mellom 30,1 til 46 g/kg (Skrede og Ahlstrøm, 2015). Generelt er innholdet av K betydelig i de fleste planter, men det finnes noen unntak der jordsmonnet inneholder lite K. Dette er ikke et problem i Norge. Hos kyr som spiser en normal diett av grovfôr og kraftfôr er det høyst usannsynlig at en mangel av K vil oppstå. Hvis dyr spiser korn som er brukt til malting, vil mange av de vannløselige bestanddelene være borte i mer eller mindre grad, dette inkluderer K. Dyr blir sjeldent fôret kun på slikt korn så det er ikke en reell situasjon. Kaliumforgiftning er mulig og det er svært farlig hvis det skulle skje, men det veldig uvanlig fordi reguleringen av K-konsentrasjonen i dyret er god (Pedersen, J. et al 2012, Sjaastad, Sand og Hove, 2010).

98% av K i kroppen finnes i den intracellulære væsken. De resterende 2% er i den ekstracellulære væsken. Her har K en svært viktig rolle som en regulator i membranpotensialet hos celler. Kalium er også viktig for muskel- og nervefunksjon, blodtrykksregulering, syre-basebalansen og karbohydratmetabolismen. Membranpotensial er forskjellen i konsentrasjon av ioner over celleveggen. Celler har en veldig høy konsentrasjon av K i den intracellulære vesken i forhold til den ekstracellulære. Denne konsentrasjonsforskjellen er en følge av Na/K pumpen som pumper K inn i cellen og Na ut av cellen.

Absorpsjonen av K er svært effektiv og ligger vanligvis på over 90%. Absorpsjonen skjer både i vom og i tyntarm. Reguleringen skjer via utskillelse i nyrene ved hjelp av aldosteron og via

svetting. Kalium hindrer/begrenser opptak av Mg ved å inhibere de to aktive transportsystemene i vomveggen som frakter Mg mot en elektrokjemisk konsentrasjonsgradient. Kalium hindrer kun opptak gjennom vomveggen, og er derfor en viktigere faktor for drøvtyggere enn for enmaga dyr (McDonald et al., 2011). Forholdet mellom Mg, Ca og K må ikke overstige 2,2 ekvivalenter i fôret. Dette forholdet kan regnes ut ved hjelp av molvekt og valenselektroner (figur 4).



$$\frac{K(g / kgDM)}{39} \div \left( \frac{Ca(g / kgDM) \times 2}{40} + \frac{Mg(g / kgDM) \times 2}{24} \right)$$

Figur 4: Formel for utregning av forholdet mellom magnesium (Mg), kalsium (Ca) og kalium (K) (Steen, 2017).

Ved å bruke denne formelen og mineralinnholdet for svært lav-, middels-, og svært høy fordøyelig grovfôr fra Norfôr (2018), blir resultat 1,3, 1,8 og 1,9 ekvivalenter.

Kalium og magnesium er antagonister, det vil si at dersom jordsmonnet inneholder store mengder K vil det begrense planterøttens opptak av Mg. Siden innholdet av Mg i planten i utgangspunktet ikke er tilstrekkelig for å dekke dyrenes behov kan sykdommer som graskrampe oppstå. Kalium kan også hindre opptaket av Ca i planter (Synnes og Harbo, 1995). Gjødsling med K er derfor uheldig med tanke på mengden og tilgjengeligheten av Mg i planter (McDonald et al., 2011).

### 2.2.5 Fosfor

Fosfor har en molvekt på 30,9 g/mol og er et viktig grunnstoff for alt liv. Melk, korn, fiskemel med bein og beinmel er gode kilder til P. I gress er innholdet generelt lavt. Normalt innhold av P i surfôr er 2,0-3,5 g/kg tørrstoff (Eurofins 2018). Kraftfôr inneholder mye P fordi kornsortene som blir brukt i norsk landbruk har et generelt høyt innhold av P. Mesteparten av P i korn inngår i fytinsyre (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>(OPO(OH)<sub>2</sub>)<sub>6</sub>,) et derivat av fosforsyre (McDonald et al., 2011).

P blir i hovedsak lagret i skjelettet (80-85%), hvor også Ca blir lagret. Forholdet mellom Ca og P i bein er cirka 2:1 (McDowell, 2003). Fosfor finnes også i fosfolipider som en viktig komponent i cellevegg og i nukleinsyrer, som er med å danne DNA og RNA. Fosfor har en viktig rolle i flere metabolske prosesser. Den mest kjente bruken av P i kroppen er som en del av energibæreren adenosintrifosfat (ATP) (Mathews et al., 2013).

Absorpsjon av P skjer stort sett i tynntarmen, og det som blir absorbert i vom er av liten praktisk betydning. Fosfor kan lett absorberes hvis det er i en tilgjengelig form, selv om det er overskudd av det. Fosfor skilles ut via nyrene, men mye av det havner også i spytt. Hos drøvtyggere vil P fra spytt utgjøre en betydelig andel av P som kommer til vom (Sjaastad, Sand og Hove, 2010). Studier viser at et høyt inntak av P fører til en lav utnyttelse av mineralet. Det er derfor viktig med en god mineralbalanse i dietten til melkekyr (Steinshamn et al., 2004).

Enmagede dyr har svært dårlige forutsetninger for å kunne utnytte P i fytinsyre fordi de mangler enzymer som kan bryte ned molekylet. Mikrobene i vom hos drøvtyggere kan derimot bryte ned fytinsyre og utnytte P. Tilgjengeligheten av P fra fytinsyre virker dermed ikke å være forskjellig fra andre kilder til P, men den kan variere fra 33% til 90% (McDonald et. al., 2011).

Fosfor har et viktig fokus i ernæringen på grunn av minkende reserver av P i gruver, og på grunn av forurensningspotensialet. Hvis mye P finner veien ned i vassdrag, via tilsig fra gjødsling med husdyrgjødsel, vil det fremme algevekst i oksygenfattige vann.

### **2.2.6 Natrium**

Natrium har en molvekt på 23 g/mol, har ett valenselektron og er et grunnstoff som reagerer svært lett med mange andre grunnstoffer. Vanlig salt, NaCl, er den mest vanlige kilden og blir gitt til mer eller mindre alle domestiserte dyr som er herbivore. Dyreprodukter, spesielt marine, har et høyt innhold av Na. I planter finnes det generelt lite Na, så planteetere må skaffe seg Na fra andre kilder. Norsk grovfôr inneholder mellom 0,05-1,5 g/kg tørrstoff (Eurofins, 2018). I korn finnes det heller ikke så mye Na og dette må derfor tilsettes for å dekke dyrenes behov (McDonald et al., 2011, Railsback, 2017).

I kroppen finner vi det meste av Na i kroppsvæsker og bløtvev. Natrium har mange roller i kroppen hvor de viktigste er syre- basebalansen og opprettholdelsen av osmotisk trykk. Inne i

cellene finnes det lite Na, men mye K. Dette membranpotensialet er viktig for at cellen skal kunne gjennomføre en depolarisering som kalles aksjonspotensial.

Absorpsjonen av Na skjer både i formagene og i tarmen. I formagene er det en aktiv transport, mens mye av transporten i tarm er ved sekundær aktiv transport sammen med makronæringsstoffer. Overskudd av Na blir skilt ut via urinen og ved svetting (Sjaastad, Sand og Hove, 2010).

### **2.2.7 Klor**

Klor har en molvekt på 35,5 g/mol og er svært reaktivt siden den har sju valenselektroner og mangler derfor bare ett elektron i ytterste skall. På grunn av denne reaktiviteten finnes ikke Cl som et rent grunnstoff i naturen, men som klorid-forbindelser. Eksempler på dette er NaCl. Det finnes mange naturlige kilder til Cl, og det er derfor ikke vanskelig å få tak i (McDonald et al., 2011).

Klor er sammen med K og Na en regulator av syre-base-balansen og det osmotiske trykket i kroppen. I fordøyelsen er Cl viktig for sekresjon av syre i magesekken hvor det opptrer som saltsyre (HCl) og som salter med Cl. Klor har også en rolle i gasstransporten i blodet. For at bikarbonat skal gå fra hemoglobinet og ut i blodbanen må det gå igjennom en antiport. Rundt 70% av karbondioksidet transporteres som bikarbonat. Denne transportmekanismen krever at noe går motsatt vei av det som skal transporteres ut. I dette tilfellet blir Cl transportert inn. Klor blir hovedsakelig absorbert fra tarm sammen med Na i den sekundær aktive transporten. Overskudd av Cl transporters ut via urinen og gjennom svette (Sjaastad, Sand og Hove, 2010).

### **2.2.8 Svovel**

Svovel har en molvekt på 32 g/mol og finnes i ren form ved for eksempel vulkaner og varme kilder. Grovfôrets innhold av S kan lett økes ved jevn tilførsel av for eksempel sulfat. I tillegg inneholder arter innen korsblomstfamilien store mengder S (Synnes og Harbo, 1995).

Svovel i kroppen opptrer stort sett i proteiner som inneholder aminosyrene cystein og metionin. Ellers finnes S i biotin, tiamin, insulin, koenzym A, brusk, bein, sener og veggene i blodkarene. Respirasjonsprosessen har også viktige roller som blir fylt av svovelholdige komponenter (Sjaastad, Sand og Hove, 2010).

I utgangspunktet er deknningen av S sjelden et problem siden det kommer via proteiner. Mangel på S var før som regel grunnet en dårlig proteindekning. I senere tid har det blitt mer vanlig å bruke urea som en nitrogenkilde. Med denne endringen er S blitt den begrensende faktoren for syntesen av svovelholdige aminosyrer i vom. Svovel i fôr blir som regel gitt i form av natriumsulfat,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , eller kalsiumsulfat,  $\text{CaSO}_4$ , (McDonald et al., 2011, Drewnoski, Brasche og Hansen, 2014).

## **2.3 Melkefeber**

Nesten alle melkekyr vil til en viss grad oppleve melkefeber ved starten av laktasjonen. Det skal mye Ca til for å dekke behovet til melkeproduksjon, og fôropptaket til kua er ikke veldig høyt rett etter kalving, noe som fører til at tilførselen er relativt lav. Hos de fleste responderer kroppen bra og kua kommer tilbake til kalsiumhomoestase. Hos de som ikke kommer seg tilbake er mekanismene som skal opprettholde nivået av Ca i blodet ikke helt oppegående, og de opplever i varierende grad melkefeber (Goff, 2014, Caixeta et al., 2015) Statistikk fra USA viser at rundt 5% av dyrene vil få en klinisk melkefeber, og rundt 50% av eldre dyr får sub-klinisk melkefeber (Reinhardt et al., 2011).

### **2.3.1 Definisjoner og Symptomer**

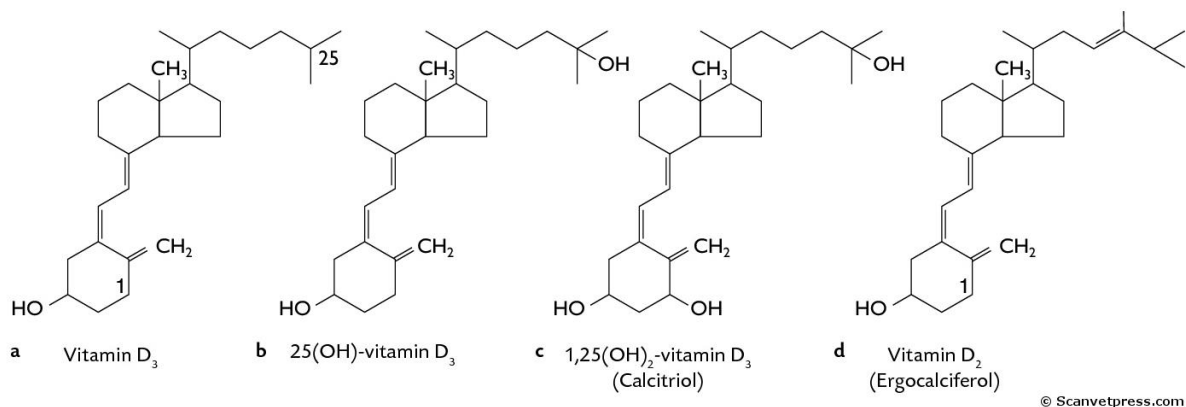
Definisjonen av melkefeber er når konsentrasjonene av Ca synker under 1,38 mmol/l i blodet, mens for sub-klinisk er det når konsentrasjonen er mellom 1,38 – 2 mmol/l (Goff, 2014). Ved kliniske tilfeller er det sjelden at kua evner å stå oppreist, og kroppstemperaturen synker betraktelig ved steder som ørene og hoftekul. Ifølge Goff (1999) har dyr som forblir liggende en konsentrasjon av Ca under 1,25 mmol/l. Sub-klinisk melkefeber er som navnet tilsier ikke like lett å oppdage som klinisk melkefeber da kua ikke viser klare synlige tegn på sykdom.

Hvilken konsentrasjon av Ca i serum som blir brukt som definisjon av sub-klinisk melkefeber er avhengig av når blodprøvene er tatt. Risikogrensen for videre sykdom er forskjellig om blodprøven blir tatt før eller etter kalving. For blodprøver tatt rett før kalving blir dyr med Ca-konsentrasjon under 2.4 mmol/l sett på som utsatte dyr, fordi de har større risiko for andre sykdommer (Neves et. al., 2017). I andre forsøk ble prøvene tatt etter kalving og da ble lavere verdier, ned mot 2 mmol/l, brukt (Reinhardt et. al., 2011, Venjakob, Borchardt og Heuwieser, 2017).

Patogenesen til melkefeber er omstridt og det finnes ikke en enkel forklaring på hvorfor kua blir syk. DCAD-teorien er muligens den som har mest hold og bevis (Lean et. al., 2006). Det som er sikkert er at det er mange faktorer som spiller inn og de viktigste er tilgjengeligheten på Ca, vitamin D-status, PTH-aktivitet og magnesium-dekningen.

### 2.3.2 Vitamin D

Vitamin D går under klassen prohormon/steroidmolekyler og har en åpen ringstruktur (figur 5). D-vitamin er å finne i to kjemiske former: D<sub>2</sub> (ergocalciferol) og D<sub>3</sub> (cholecalciferol). D<sub>2</sub> blir dannet i planter, og D<sub>3</sub> blir dannet i huden hos dyr ved hjelp av sollys og 7-dehydrocholesterol. D<sub>3</sub> blir ved hjelp av globulin transportert til leveren der det blir hydroksylert til 25(OH)-vitamin D<sub>3</sub>, som regnes som en forløper til 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub> (kalsitriol). Kalsitriol dannes i første delen av nefronet (proximal tubulus) i nyrene. Dette er den mest biologisk aktive formen for vitamin D. Siden kalsitriol blir dannet et sted i kroppen og blir brukt et annet sted er det å regne som et hormon. Vanlig konsentrasjon av kalsitriol i blodet ligger på cirka 100 pmol/L, altså 10<sup>-10</sup> mol/L



Figur 5: Vitamin D i sine ulike former (Sjaastad, Sand og Hove, 2010)

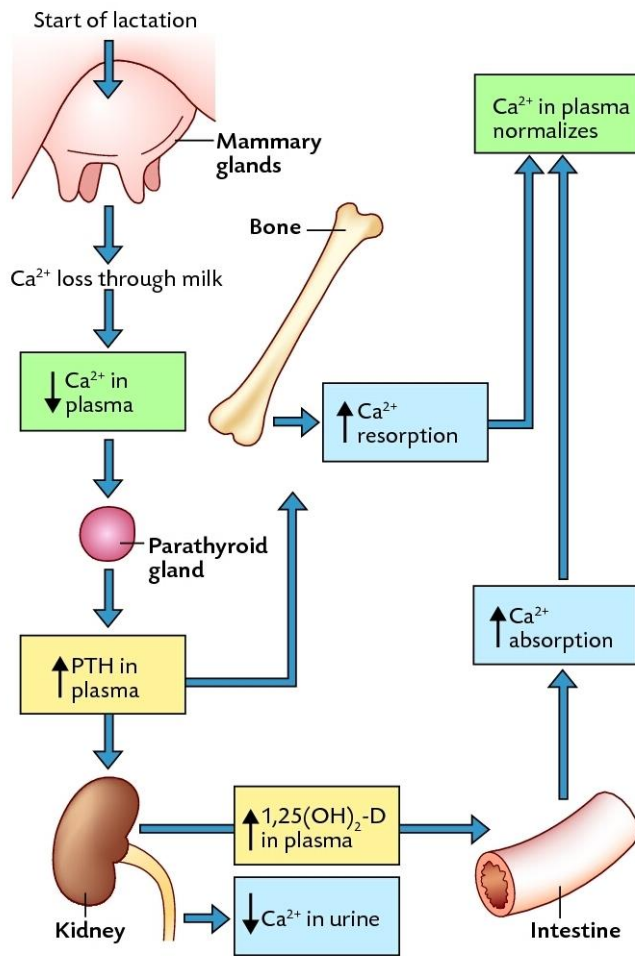
Gitt at huden får nok sollys er ikke tilførsel av ekstra D<sub>3</sub> nødvendig fordi det vil produseres mer enn nok vitamin D. Vitamin D er fettløselig og lagres i fettvev. Dyr som får begrensede mengder med sollys, som for eksempel kyr i Norge på vinterstid, vil være utsatt for mangel. Vitamin D blir derfor ofte tilsatt i fôret for å sikre god nok tilgang. Gress utsatt for ultrafiolett lys (sollys) vil produsere D<sub>2</sub>. Soltørket høy er derfor en god kilde til vitamin D, men siden vitamin E ødelegges av UV-stråling er det viktig at det da blir gitt tilstrekkelig vitamin E (Sjaastad, Sand og Hove, 2010).



Inverse forhold mellom nivåer av kalsitriol og forekomst av hypokalsemi for melkeku er dokumentert (Joyce et al., 1997). Nivåer under 12,5 nmol/l indikerer mangel på D-vitamin, mens nivåer over 0,3-0,7  $\mu$ mol/l indikerer toksisk nivå av D-vitamin (Horst, Goff og Reinhardt, 1994).

### **2.3.3 PTH**

PTH er et av to hormoner som produseres i biskjoldbruskkjertelen, og er sammen med vitamin D og kalsitonin en viktig regulator av nivået av Ca i kroppen. PTH har som hovedoppgave å øke konsentrasjonen av Ca når det er lite i blodet (figur 6). Sekresjon av PTH er regulert av en negativ feedback-loop. Sekresjon øker når konsentrasjonen av Ca i den ekstracellulære væsken er lav og avtar når konsentrasjonen normaliseres (figur 7). Konsentrasjonen av Mg i den ekstracellulære væsken er også viktig med hensyn til sekresjon av PTH. Lave konsentrasjoner av Mg hemmer sekresjonen av PTH, selv ved lave konsentrasjoner av Ca. Ved svært alvorlig hypomagnesemi er det mulig at PTH ikke frigjøres overhodet, selv om nivået av Ca er lavt. Når PTH når målcellenes reseptorer økes mengden syklisk adenosin monofosfat (cAMP), som er å regne som en budbringer, i den intracellulære væsken. Dette øker resorpsjonen av Ca fra skjelettet ved å påvirke en rekke enzymer og transportfunksjoner. Først hentes Ca ut fra beinceller som osteocytter og osteoblaster. Dette er den umiddelbare mobiliseringen av Ca, som begynner etter noen minutter og øker over flere timer. Hvis PTH-nivået er høyt over flere dager opptil uker vil det også bli hentet Ca ut via økt antall av ostoklaster (Sjaastad, Sand og Hove, 2010).

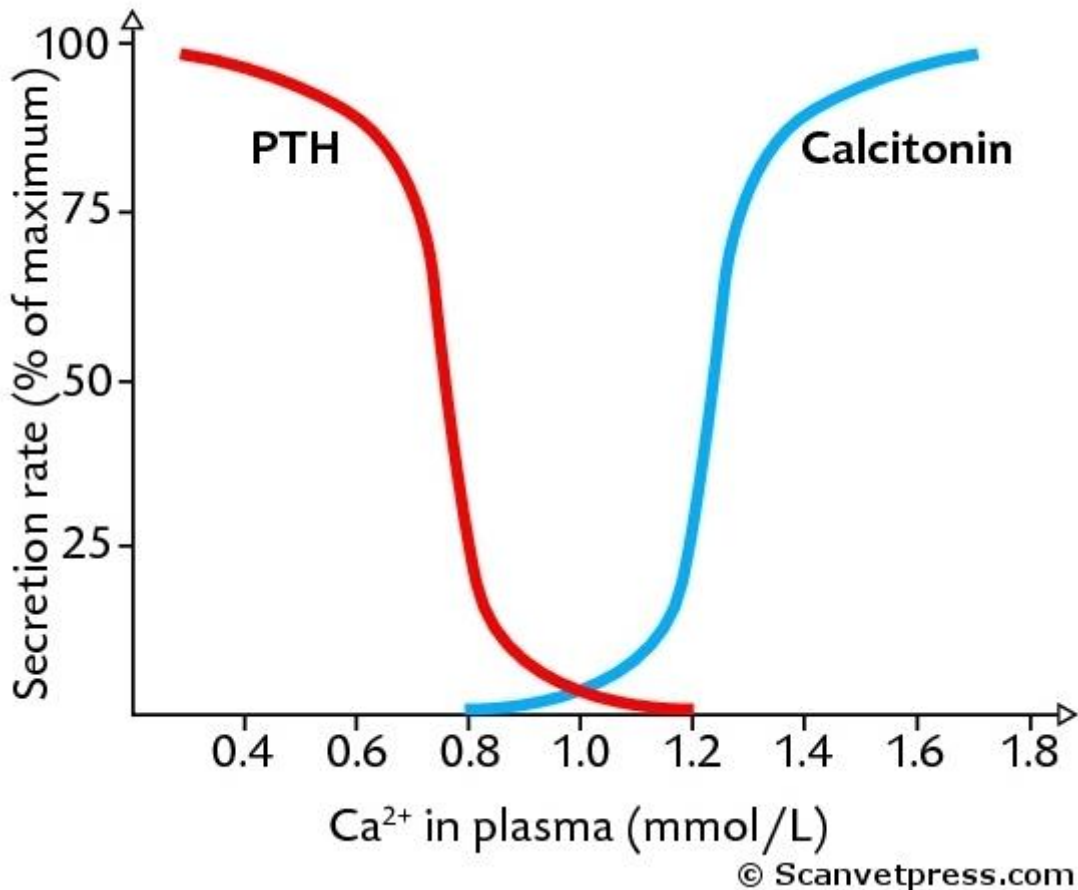


© Scanvetpress.com

Figur 6: Opprettholdelse av kalsiumhomeostase ved begynnelsen av laktasjonen (Sjaastad, Sand og Hove, 2010).

### 2.3.4 Kalsitonin

Kalsitonin er et peptidhormon og har som oppgave å redusere den ekstracellulære konsentrasjonen av Ca ved å senke resorpsjon av Ca fra bein, og ved å øke mengden Ca skilt ut i urinen. Sekresjon av kalsitonin reguleres av konsentrasjonen av Ca i den ekstracellulære væsken og er positivt korrelert (figur 7)(Sjaastad, Sand og Hove, 2010).



Figur 7: Sekresjonsrate av paratyroidhormon og kalsitonin i blodplasma avhengig av kalsiumkonsentrasjon (Sjaastad, Sand og Hove, 2010)

## 2.4 Syre-base balanse i kroppen

Cellene i kroppen trenger en balanse mellom kationer og anioner for å fungere optimalt. Denne balansen er sensitiv for påvirkning, spesielt med tanke på pH. pH bestemmes av den negative logaritmen av konsentrasjonen av  $H^+$  ioner. Det er forholdet mellom disse to som bestemmer hvilken status kroppen er i,  $OH^-$ - og  $H^+$  ioner bufferer mot hverandre. Syre-base-balansen påvirkes av elektrolytter som har ulik positiv eller negativ ladning. Disse elektrolyttene tilføres ofte gjennom føret og vi kan dermed påvirke til en viss grad hvilken syre- basestatus kroppen skal være i. Overskudd av anioner i dietten vil resultere i produksjon av hydrogenioner for å balansere anionene, som gir metabolsk acidose. På samme vis vil overskudd av kationer gi metabolsk alkalose.

Mange fysiologiske prosesser har et optimumsområde som er sensitivt for pH, som for eksempel enzymsystemer og cellemetabolisme. Ved manglende opprettholdelse av homeostase

i syre-base-balansen vil mange metabolske ruter miste sin effektivitet. Endringer i cellulær pH henger ofte sammen med endringer for pH i blod og urin (Sjaastad, Sand og Hove, 2010).

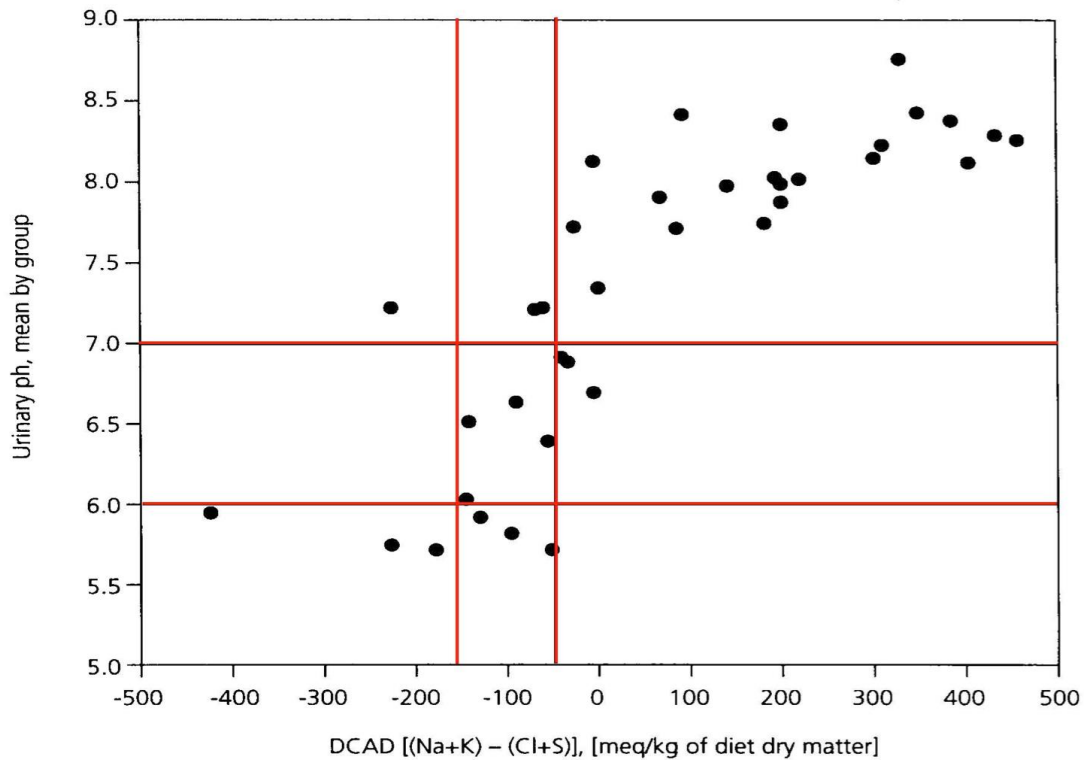
Effekten av syre-base-balanse er uavhengig av den spesifikke metabolske rollen hvert enkelt element har i fysiologien og samspill må derfor tas hensyn til. Syre-base-balansen påvirker blant annet appetitt, vekstrate, nedbrytningen av Ca, nyrefunksjon vitamin- og energimetabolisme (McDonald et al., 2011).

#### 2.4.1 DCAD

Dietary cation anion difference, eller DCAD, er et mål på hvordan fôret vil påvirke syre-base-balansen i kroppen. Den beregnes ut ifra formel 1.

$$DCAD = \left( \left( \frac{Na}{23} + \frac{K}{39,1} \right) - \left( \frac{Cl}{35,5} + \frac{S * 2}{32,1} \right) \right) * 1000 \quad (1)$$

Der Na, K, Cl og S oppgis som g/kg tørrstoff (TS) og divideres på sin egen molvekt. Svovel har 2 valenselektroner og må derfor multipliseres med 2. Svaret blir i milliekvivalenter/kg TS (mEq/kg TS). DCAD regnes ut for totalrasjonen til kua. For å sjekke om en oppnår ønsket effekt med fôringen er måling av urin-pH kanskje den enkleste metoden. Den er også nokså sikker siden urin-pH og DCAD er svært samsvarende. Lav DCAD før kalving er ønskelig fordi det gir lav pH i urin. Lav urin-pH hemmer reabsorpsjon av Ca i distale deler i nefronet, som resulterer i færre Ca-kanaler og nedsatt porestørrelse på Ca-kanalene. Dette fører til en økt utskillelse av Ca i urin. Derfor er pH i urin sterkt korrelert med DCAD. De siste tre-fire ukene av sinperioden er fokus på DCAD viktig. Målet er å få urin-pH ned fra cirka 8 til mellom 6 og 7. Blir pH lavere enn 6 i urinen er kua i en metabolsk acidose. Titreringskurven for urin er bratt og uønsket høy urin-pH forekommer derfor raskt. For å oppnå det må DCAD i fôret ligge på rundt -100 til -150 mEq/kg TS (figur 8) (Steen, 2017).



Figur 8: Dietær kation-anion differanse (DCAD) i fôret påvirker urin pH (Steen, 2017)

Dette betyr at dyret er i en sur ionebalanse. Kroppen vil da forsøke å bufre disse anionene med kationer som kroppen har reserver av. Kalsium er et slikt kation som kroppen har store mengder av lagret i bein. En negativ DCAD vil dermed stimulere til en mobilisering av Ca fra bein. Ved kalving vil derfor mobiliseringen av Ca allerede være i gang når Ca trengs, og det vil gi en redusert sjans for melkefeber. Det er også viktig å ikke fôre med Ca i denne perioden slik at kroppen ikke blir tilvent at den har et overskudd av Ca.

Mot slutten av sinperioden skal kua ha en økt energikonsentrasjon fordi fosteret krever større ressurser fra moryret. Det er fortsatt viktig at DCAD holdes lav og at nivået av Ca i fôret er lavt. Helt på slutten av drektigheten, like før kalving, begynner kua å produsere melk og da er det viktig å snu DCAD-operasjonen til en positiv DCAD og begynne å gi Ca. DCAD tidlig i laktasjonen anbefales at ligger på 250 til 350 mEq/kg TS, midt i laktasjonene anbefales nivået til mellom 200 og 250 mEq/kg TS (Steen, 2017). Det er vanskelig å treffe helt korrekt tidsmessig på dette siden kua kan kalve flere dager før eller etter termin. Men med god oppfølging for å se etter kalvingstegn som slakke hoftesener og fylling av jur er det mulig å treffe godt nok. Hos eldre kyr kan dette være utfordrede fordi det kan gå kort tid fra eventuelle

tegn på at kalvingen er i gang, til faktisk kalving skjer. Det er også eldre kyr som er mest utsatt for melkefeber, så de må følges ekstra godt opp.

Et eksempel på fôring av sinku med halm og magnesiumklorid,  $MgCl_2$ , vises i tabell 1. Ifølge Nørgaard et al. (2003) og Norfôr (2018) vil et vedlikeholdsbehov for sinku ligge på omtrent 9 kg TS med halm.

Tabell 1: Regneeksempel på fôring av sinku basert på halm og magnesiumklorid ( $MgCl_2$ ) oppgitt i kilo tørrstoff (TS) med et fôropptaket på 9 kg tørrstoff (TS).

Halm, kg TS	$MgCl_2$ , kg TS	Total DCAD i rasjonen /kg TS
9,000	0,090	-78,218
9,000	0,100	-101,209
9,000	0,105	-112,685
9,000	0,115	-135,601
9,000	0,122	-151,611

## 2.5 Produksjonssykdommer som følge av sub-klinisk melkefeber

Frekvensen for sykdom hos ku er høyest rundt kalving (Nørgaard et al., 2003). Kalsium har som nevnt en viktig fysiologisk rolle i mange metabolske funksjoner. Omtrent halvparten av Ca i blodet finnes som ionisert Ca ( $iCa^{2+}$ ). Ved begynnelse på ny laktasjonsperiode vil produksjon av melk resultere i store tap av Ca. Melker kua 16 liter krever dette 8 ganger mer Ca enn det er i blodet. Dersom frigjøring av mer Ca fra skjelett eller Ca fra fôret ikke er tilstrekkelig for å gjenopprette kalsiumhomeostasen i blodet, vil melkefeber oppstå. Kalsiumhomeostase er en viktig faktor i reguleringen av nervesignaler, muskelkontraksjoner, cellemetabolisme, cellevekst og aktivering av immunceller. Den økte risikoen for andre produksjonssykdommer som ketose, løpedreining, børfremfall, tilbakeholdt etterbyrd og nedsatt immunforsvar er mest sannsynlig grunnet flere faktorer. Men lave nivåer av ionisert Ca som begrenser kontraksjon av glatt muskulatur, har en sterk påvirkning (Hansen et al., 2003, Goff, 2014, Rodríguez, Arís og Bach, 2017).

Mangel på Ca fører til muskelfunksjonene hos kua ikke vil fungere optimalt og som følge blir vomkontraksjoner, peristaltiske kontraksjoner og gange hemmet. Fôropptaket og fôrutnytting blir på grunn av dette redusert. Siden dette er en svært kritisk periode med tanke på energibalansen, er det særdeles uheldig at fôropptaket blir redusert. Om kua blir lenge i negativ energibalanse, vil mer av kroppsreservene bli mobilisert og risikoen for ketose øker.

Ketose er en produksjonssykdom som oppstår når kua er i negativ energibalanse og behovet for glukose ikke blir møtt. Dette kan fort skje tidlig i laktasjonen når store kroppsreserver av næringsstoffer blir mobilisert til melkesyntese. Mobilisering av kroppsreserver fører til en økt produksjon av ketoner, og hvis oksidasjonen av ketonene går senere enn produksjonen vil det bli et økt nivå av ketoner i plasma. Måling av konsentrasjonen av ketonlegemer, som acetone og acetoacetate, og HBA i blod er en metode for å indentifisere ketose. En konsentrasjon på 1,4 mmol/l HBA i blodet er definert som sub-klinisk ketose (Raboisson, Mounié og Maigné, 2014). Lavt fôropptak vil også føre til mindre energi og nitrogen til mikrobevekst, og kan dermed føre til dårligere proteindekning for kua.

Er kroppen i lav energibalanse og/eller dårlig proteindekning bruker den ikke energi på å produsere egg av tilstrekkelig kvalitet. Kua vil heller ikke ha overskudd til å ha en aktiv og synlig brunst (Whist, 2016). Studier viser at det tar lengre tid for kua å komme i brunst når energidekningen er lav (Garmo et al., 2009). Studier har også påvist dårligere reproduksjonsevner ved lave Ca-nivåer i blodet tidlig i laktasjonen (Chapinal et al., 2012, Rutherford, Oikonomou og Smith, 2016)

Lave Ca-konsentrasjoner senker frekvensen av peristaltiske kontraksjoner, og det vil øke risikoen for løpedreining. Hvis løpen ikke tømmes ved hjelp av kontraksjoner øker risikoen for forstoppelse og gassakkumulering. Løpen vil da kunne «flyte» opp fra bunnen av buken og opp mot ryggen. Dette fører ofte til at kua får mindre matlyst, mindre drøvtygging og diare. Dette skjer vanligvis rett etter kalving fordi livmoren krever stor plass under drektighetsperioden og fortrenger plassen til løpen. Når livmoren krymper og løpen skal tilbake til sin opprinnelige plass er det en risiko for at den går feil vei (Miltenburg et al., 2016, Caixeta et al., 2018).

Svekkelse av den glatte muskulaturen rundt livmoren som følge av lavt nivå av Ca, er ansett som en mulig årsak til børfremfall. Børfremfall krever umiddelbar behandling og kan få fatale følger (Miesner og Anderson, 2008).

En viktig del i kuas forsvar mot bakterielle infeksjoner er nøytrofile granulocytter (nøytrofiler), som er en type leukocyt. Det er påvist at sub-klinisk melkefeber reduserer aktiviteten til nøytrofilene i kroppen (Miltenburg et al., 2016, Martinez et al., 2014).

Patogenesen til tilbakeholdt etterbyrd er ikke fullt ut forstått, men flere er enige i at en feil i immunforsvaret er en viktig faktor. En økning i antall og aktiviteten hos leukocytene i livmoren er tilsynelatende viktig for at morkaken skal løsne. Hos dyr med tilbakeholdt etterbyrd er det observert at leukocytter har nedsatt mobilitet og fagocytaktivitet (Moretti et al., 2015).

Mastitt er forårsaket av bakterier fra miljøet som kommer inn i juret via spenekanalen. Hvis det ikke er nok Ca tilstede vil lukkemuskelen i spenekanalen ikke fungere ordentlig og kanalen kan forbli delvis åpen. Bakterier kan da enkelt forflytte seg fra miljøet og opp gjennom spenekanalen.

## **2.6 Risikofaktorer**

Risikoen for melkefeber avhenger av forskjellige faktorer. Den mest aksepterte faktoren som bidragsyter til melkefeber er alder. Klinisk melkefeber hos kviger skjer ikke under normale tilstander, men når kua blir eldre øker risikoen. Noe av grunnen er fordi kviger har generelt lavere ytelse enn eldre dyr, og har derfor et mindre behov for Ca til melk (Cozzi et al., 2011). En kvige som melker 5000 liter på første laktasjonen har et lavt behov for Ca, men når det samme dyret noen laktasjoner senere kanskje ligger opp mot 10 000 liter skal det mye mer Ca til uten at dyret har blitt noe særlig større. Selektoring for dyr med høy ytelse er derfor ugunstig med tanke på forekomsten av melkefeber (Agriculture.vic.gov.au, 2018). Eldre kyr har også et fullt utviklet skjelett, noe som påvirker hvor mye Ca som kan mobiliseres. For «gamle» bein går mobiliseringen saktere (Sjaastad, Sand og Hove, 2010). Reseptorene for Ca i tarmene blir også mindre sensitive med alderen, noe som fører til lavere absorpsjon fra fôr (Neves et al., 2017).

Overvekt er også en god indikator på om dyret er i faresonen eller ikke. Overvektige dyr, definert som over 3,5 i holdpoeng, har en større risiko for å pådra seg melkefeber og ketose (Gillund et al., 2001). Overvektige dyr vil mobilisere mer fett fra kroppen til bruk i melkeproduksjon. Dyr som mobiliserer mye fett har også en tendens til lavere fôropptak, som gjør at det blir ytterligere mindre Ca til disponering, og enda lavere energibalanse som øker risikoen for ketose (Thilsing-Hansen, Jørgensen og Østergaard, 2002).

I overgangsperioden, som starter tre uker før kalving og varer til tre uker etter kalving, får melkekyr et økende energibehov grunnet vekst av fosteret og begynnelse av laktasjon.



Fôropptaket synker også i starten av denne perioden fordi fosteret krever større plass og fortrenger plassen til løypen og vomma (Grummer, 1995).

Halthet har også blitt beskrevet som en risikofaktor. Teorien er at det fører til lavere fôropptak som følge av mindre bevegelse mellom liggebås og fôrbrett. (Neves et al., 2017)

## **2.7 Behandling av melkefeber**

Ved klinisk melkefeber har kua lammelser og Ca må tilføres raskt for at tilstanden ikke skal bli dårligere. Koma og død kan inntreffe hvis det går for lang tid før behandling. Behandlingen er en intravenøs injeksjon av Ca fra preparater som Calcimag eller Calci-kêl. Kalsiumet i disse løsningene er henholdsvis i form av kalsiumklorid,  $\text{CaCl}_2$ , og kalsiumglukonat,  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{CaO}_{14}$ . Calcimag inneholder i tillegg Mg fordi moderat hypomagnesemi hindrer kuas evne til å opprettholde Ca-balansen (TINE Rådgiving, 2007, Goff, 2008, Sjaastad, Sand og Hove, 2010). Behandlingen virker raskt og kua vil etter få minutter komme seg på beina, da er det viktig å legge til rette for kua med tanke på vann og tilgang på fôr.

## **2.8 Preventive løsninger**

Den beste måten å bekjempe melkefeber på er å unngå at dyra får det i utgangspunktet. Streng fôring og korrekt nedtrapping av rasjoner hos dyr som er langt ute i laktasjon for å unngå at dyrene blir for feite er første steget. Ved sining skal det være nok energi til at de ikke går ned i vekt og at fosteret utvikler seg normalt. Ren halm, halm med litt surfôr eller svært grovt grovfôr er de enkleste og vanligste fôrene til sinku. Mineraldekningen blir som regel for lav ved bruk av disse grovfôrene og ekstra mineraler må tilføres.

Gress har som de fleste planter et høyt innhold av K. Det er derfor gunstig om en bruker noe av det dyrka arealet til å lage et spesialfôr til sinku. Det beste vil være en gammel eng på kaliumfattig jord. Det blir også anbefalt å gjødsle dette arealet med salter av Cl for å få opp innholdet av Cl i gresset (Steen 2017). Gjødsling med K skal ikke forekomme på dette arealet, magnesiumklorid vil være et godt valg.

Dyr som er overvektige, hold poeng over 3,75 (Geno, 2018), i midtlaktasjon og som skal ha ny kalv bør slankes. Hvis kua går fra 4 holdpoeng ved kalving ned til 3,5 i midten av laktasjonen, bør en forsøke å ikke feite kua. Er kua overvektig ved sining bør den ikke slankes i sinperioden, dette kan medføre fettlever (Sjaastad, Sand og Hove, 2010).

Det kan diskuteres om hvorvidt tilførsel av bolus eller kalsiumpasta er å regne som en behandling eller forebygging. Konseptet med bolus handler om å tvinge Ca mellom, ikke igjennom, epitelcellene ved passiv diffusjon. Best effekt oppnås med én dosering ved kalving og 12 timer etter kalving. De dyrene som i dette forsøket fikk tilført bolus, fikk av typen Bovikalc. Bovikalc inneholder 42g med tilgjengelig Ca i form av kalsiumklorid,  $\text{CaCl}_2$ , og kalsiumsulfat,  $\text{CaSO}_4$ . Kalsiumklorid løses raskest opp i vom, og tilfører raskt Ca til kua, mens  $\text{CaSO}_4$  står for en senere tilførsel av kalsium (Boehringer Ingelheim, 2018). En dosering på 84g kalsium fordelt på to doseringer med 12 timers mellomrom vil ikke påføre kua noen skader. Større doser enn dette er ikke anbefalt siden en oral dosering på 250 g Ca kan være fatalt (Goff, 2014).

## **2.9 Praktiske utfordringer**

De preventive løsningene ovenfor har noen utfordringer ved seg. Den viktigste er fôringen av dyr. I de fleste løsdriftsfjøs i Norge går lakterende kyr og sinkyr sammen og deler fôrbrett. Dette gjør det praktisk talt umulig å fôre sinkyrne med et annet fôr enn de andre kyrne. Egen oppstalling for sinkyr er nødvendig, men ikke alltid like lett å få til i praksis, spesielt ikke i eksisterende fjøs der dette ikke ble tatt høyde for i byggeprosessen. Nye fjøs blir som regel bygd men egen sinku-avdeling. I båsfjøs er det teoretisk mulig å fôre forskjellig, men hvis den kua som skal ha et annerledes fôr enn resten står ugunstig til blir det svært tungvint. En eventuell rokking på dyrenes plasser i fjøset etter hvert som de sines opp vil gjøre fôringen lettere, men dette er også arbeidskrevende.

Selv om fjøset har en ordentlig sinku-avdeling skal det fortsatt lages et eget fôr for disse dyrene. En gjennomsnittlig besetning i Norge var i 2016 på 26,3 årskyr (TINE, 2018). Med mindre det er konsentrert kalving, vil det sjelden være mange sinkyr i en besetning på en gang. Dette byr på begrensinger i hva slags fôr en kan benytte. Spesiellaget grovfôr pakket som rundball er ikke en god løsning siden en ball vil bli skjemt før dyra rekker og spise den opp. Tørr halm og oppsop fra de andre dyrene blir derfor den mest praktiske løsningen. Tørr halm er svært næringsfattig, samtidig som det gir en høy fylleverdi slik at dyrene føler seg mette. Oppsop fra de andre dyrene har som regel kun de minst næringsrike delene igjen. Når dyrene blir satt over på en slik diett vil det ofte ta noe tid før de ser seg nødt til å spise siden de er tilvent bedre fôr.

Bruk av anioner i fôret for å senke DCAD får som regel en negativ virkning på smakeligheten til fôret. Anioner må som regel til, siden det meste av grovfôr har høyt innhold av K, og får

dermed en positiv DCAD. Diett som har høy DCAD-verdi, skaper en alkalisk metabolsk tilstand, dette kan føre til at vev blir mindre sensitivt for PTH, som igjen fører til en pseudohypothyroid tilstand som minsker responsen til kalsiumhomeostase før kalving (Goff, 2014).

### 3 Metode

Forsøket denne masteroppgaven bygger på ble utført ved Senter for husdyrforsøk (SHF) ved Norges miljø- og biovitenskapelige universitet. Av disse var 24 med i et fôringsforsøk. Datainnsamlingen gikk fra 1. august fram til jul 2017. Reinhardt et al. (2011), som denne pilotstudien er basert på, benyttet i alt 1462 dyr fordelt med 454, 447, 291, 166, 72 og 32 kyr i henholdsvis 1. til 6. laktasjon. I dette forsøket inngikk total 80 melkekyr av rasen NRF i løsdrift fordelt med 27, 20, 10, 9, 8, 6 kyr i 1. til 6. laktasjon (tabell 2).

Tabell 2: Antall dyr i forsøket fordelt på laktasjon.

<b>Laktasjonsnummer</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
<b>Antall dyr</b>	27	20	10	9	8	6

Blodprøver ble tatt innen 24 timer etter kalving og 5 dager etter kalving. To glass med blod ble tatt fra hver ku, en for plasma og en for serum. Etter 30 minutters «hvile» ble prøvene sentrifugert i 10 minutter på 3000 omdreininger i minuttet. Det var viktig at sentrifugeringen skjedde før to timer var passert fordi det skulle analyseres for Mg. Etter sentrifugering ble serum eller plasma overført til sine respektive plastrør med en pipette. Prøvene ble delt i to til en A-prøve og en B-prøve. Rørene fikk løpende nummerering fra 1 til 156 og merket med S for serum, P for plasma og A eller B. Prøvene ble umiddelbart etter deling fryst ned ved -20°C. Ved slutten av forsøket ble serum-prøvene merket A fordelt i poser á 20 stykk og sendt til analyse.

I forbindelse med en doktorgradsoppgave som blir gjennomført på et annet område på de samme kyrne, ble det i tillegg til prøvene tatt ut innen 24 timer etter kalving og dag 5 etter kalving, tatt serumprøver av de samme dyrene cirka 5 dager før og cirka 8, 23 og 44 dager etter kalving. I den grad det var sammenfallende analyser ble disse stilt til disposisjon for denne masteroppgaven.

#### 3.1 Analyser av serum

Analysene av serumprøvene ble gjort hos Sentrallaboratoriet ved NMBU Adamstuen. Serumet ble analysert for Ca, Mg, P og HBA. FFS ble kun analysert for prøvene tatt på dag 5.

Alle analysene ble gjort av ADVIA®1800 som er et hel automatisk analysesystem for klinisk kjemi. (Sentrallaboratoriet, 2018)

Analyser av Ca blir gjort ved å tilsette en reagens som danner et farget kompleks med Ca. Reagensen heter Arsenazo III. Intensiteten på fargen er proporsjonal med konsentrasjonen av Ca. Graden av absorbans måles ved 658/694 nm. (Sentrallaboratoriet.no, 2018)

Magnesium blir analysert ved å tilsette prøven Xylidyl blå. Det skaper et rødlilla kompleks der absorbansen måles ved 505 nm. Absorbansen er proporsjonal med innholdet av Mg. (Sentrallaboratoriet, 2018)

HBA analyseres ved at først blir oksidert, ved hjelp av  $\beta$ -hydroksysmørsyre dehydrogenase, til acetoacetate. Samtidig med denne oksyderingen blir  $\text{NAD}^+$  redusert til NADH. Dette endrer absorbansen til løsnings ved 340 nm, og denne endringen er proporsjonal med innholdet av HBA. (Sentrallaboratoriet, 2018)

FFS blir analysert ved at en rekke enzymer blir tilsatt og bryter det ned til en rekke forskjellige molekyler. Disse molekylene reagerer med andre enzymer og danner en lilla farge hvor absorbansen kan måles ved 545 nm. (Sentrallaboratoriet, 2018)

For å analysere uorganisk P tilsettes ammoniummolybdat sammen med svovelsyre,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Dette danner et kompleks som måles som en endepunktsreaksjon ved 340nm. (Sentrallaboratoriet, 2018)

### **3.2 Databehandling**

I denne oppgaven blir nivået til Goff (2014) og Reinhardt et al. (2011) på 2.0 mmol/l brukt som grense mellom frisk og sub-klinisk melkefeber. Denne grensen ble valgt fordi metodikken er mest lik disse forsøkene. Det samme gjelder for konsentrasjonen av Mg i blodet, hvor grenser fra 0,66 mmol/l (Goff, 2014) til 0,8 mmol/l (Neves et al., 2017) har blitt brukt.

Datamaterialet i dette forsøket er lavt, særlig for kyr eldre enn andre laktasjon. For å øke antall dyr bak middeltallene ble derfor kyr eldre enn andre laktasjon slått sammen til en gruppe i dette forsøket slik at det ble grupper på henholdsvis 1., 2. laktasjon og eldre kyr i den statistiske vurderingen av effekt av laktasjonsnummer.

SAS 9.4 ble brukt til å kjøre statistiske analyser. Korrelasjonsprosedyren «proc corr» ble brukt til å finne sammenhenger mellom variablene. Tabeller og figurer som representerer data ble laget i Microsoft Excel.

### **3.3 Fôr**

Fôret til dyrene som ikke var i forsøk ble det tatt en fôrprøve av i januar, da dette var av samme miksen som ble brukt for mesteparten av høsten. For de som var i forsøk var det allerede tatt forprøver. Dyrene i forsøket fikk Drøv Energirik Låg, mens de andre fikk Drøv Energirik Høg. Grovfôret og kraftfôret ble analysert for tørrstoff, aske, fiber (NDF), NDF med aske, stivelse, råfett, Kjeldahl-N, Na, K, Ca og Mg.

### **3.4 Merknader**

Prøve nummer 90 ble kastet fordi den inneholdt blod fra feil ku. Noen dyr mangler enten første eller andre prøve på grunn av manglende oppfølging. En måling fra dag 1 ble fjernet grunnet en svært høy verdi av Ca på 3,7 mmol/l. Blodprøvene ble tatt i samme besetning. Besetningsavhengige faktorer, som for eksempel tildelingen av Bovicalc, grovfôrkvalitet og fjøsrutiner, er derfor ikke vurdert.

## 4 Resultat

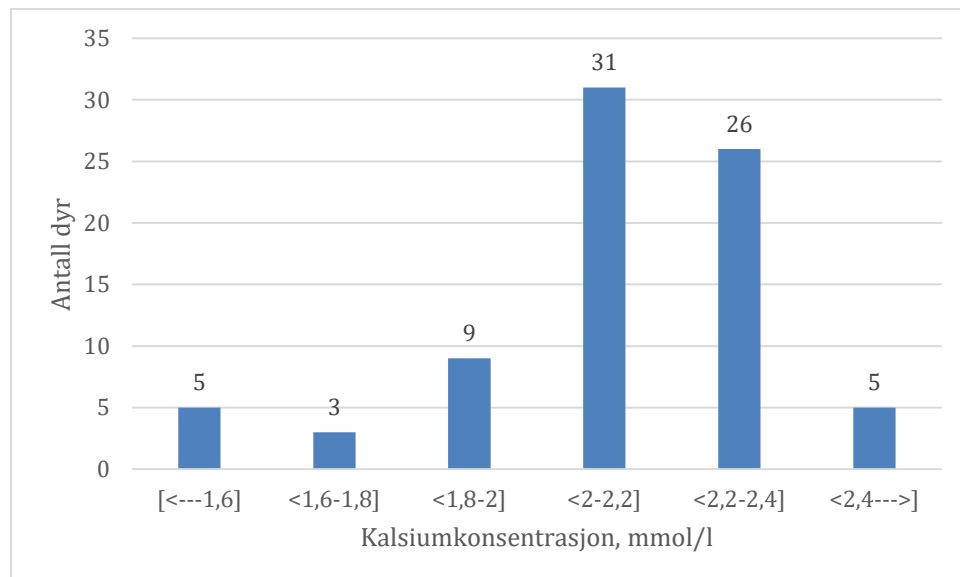
### 4.1 Forekomsten av sub-klinisk melkefeber

Av de 80 dyrene som var med i forsøket ble sub-klinisk melkefeber (Ca-konsentrasjon < 2,0 mmol/l) observert i alle laktasjoner. Det ble observert høyest forekomst av sub-klinisk melkefeber i 4. laktasjon (44%) og lavest forekomst av sub-klinisk melkefeber i 1. laktasjon (4%) (tabell 3).

Tabell 3: Forekomst av sub-klinisk melkefeber i besetningen ved Senter for husdyrforsøk i prosent (%) (SHF) fordelt på laktasjon.

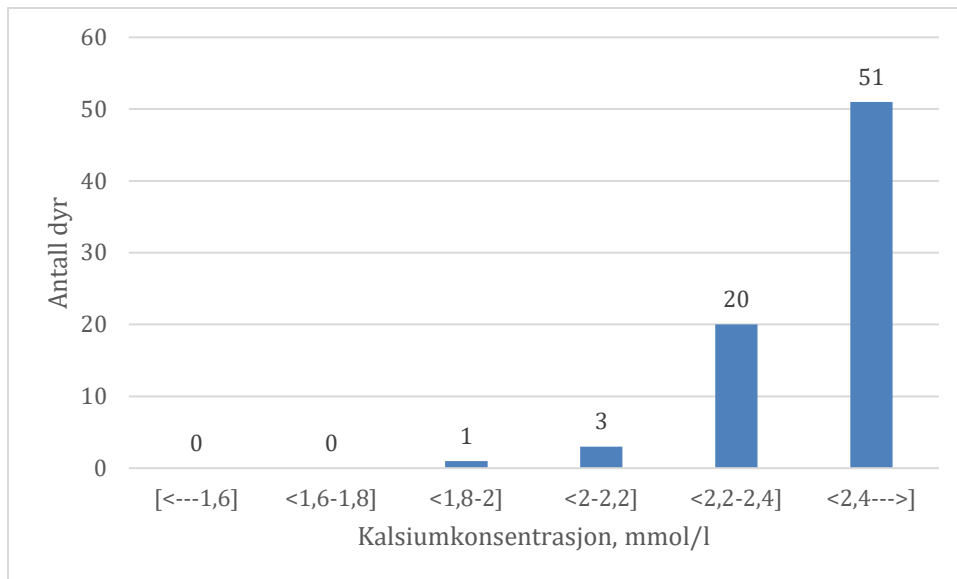
	1. laktasjon	2. laktasjon	3. laktasjon	4. laktasjon	5. laktasjon	6. laktasjon
Data fra SHF	4%	10%	10%	44%	38%	17%

Innen 24 timer etter kalving var det observert flest dyr med en konsentrasjon av Ca i blodet på 2,0-2,2 mmol/l (31 individ) og færrest dyr med en konsentrasjon i blodet på 1,6-1,8 mmol/l (3 individ) (figur 9). Figur 9 viser en oversikt over antall individer fordelt på intervaller for konsentrasjoner av Ca i blodet for første døgn etter kalving.



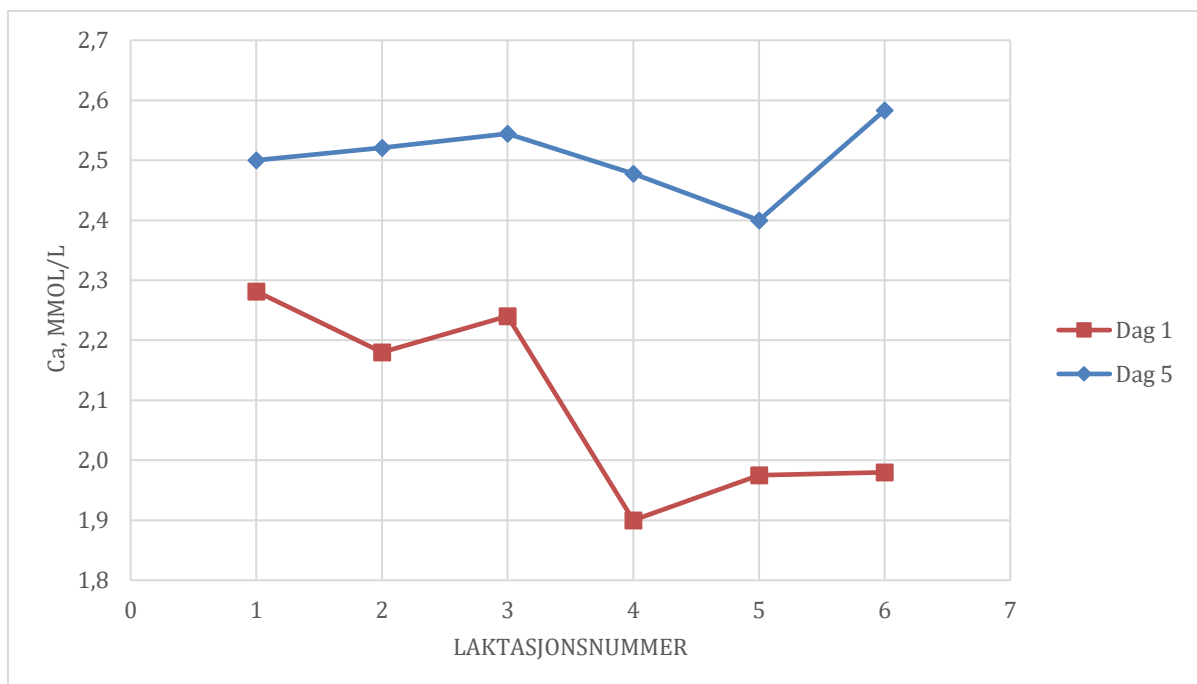
Figur 9: Fordeling av dyr i ulike grupper av kalsiumkonsentrasjon i serum, dag 1 etter kalving.

Ved dag 5 var ingen dyr observert med sub-klinisk melkefeber, og de fleste var over 2,2 mmol/l (71 individ). Figur 10 viser en oversikt over antall individer fordelt på intervaller for konsentrasjonene av Ca i blodet dag 5 etter kalving.



Figur 10: Fordeling av dyr i ulike grupper av kalsiumkonsentrasjon i serum, dag 5 etter kalving.

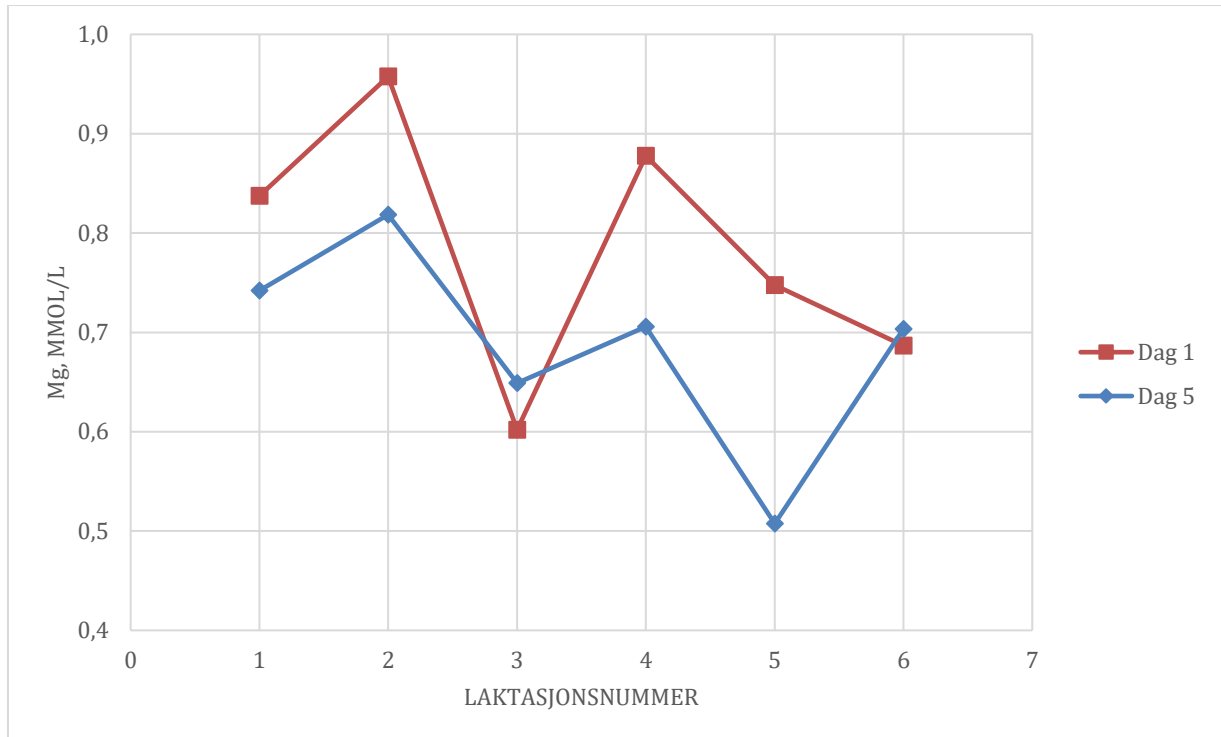
Sammenstilling av gjennomsnittlig Ca-konsentrasjon i serum fordelt på laktasjonsnummer for både dag 1 og dag 5 viser en nedgang i nivået av Ca for fjerde laktasjon ved dag 1. Målingene som er tatt på dag 5 ligger jevnt høyere enn målinger gjort innen et døgn etter kalving (figur 11).



Figur 11: Gjennomsnittlig konsentrasjon av kalsium (Ca, mmol/l) i serum fordelt på laktasjonsnummer 1 til 6, dag 1 og dag 5 etter kalving.

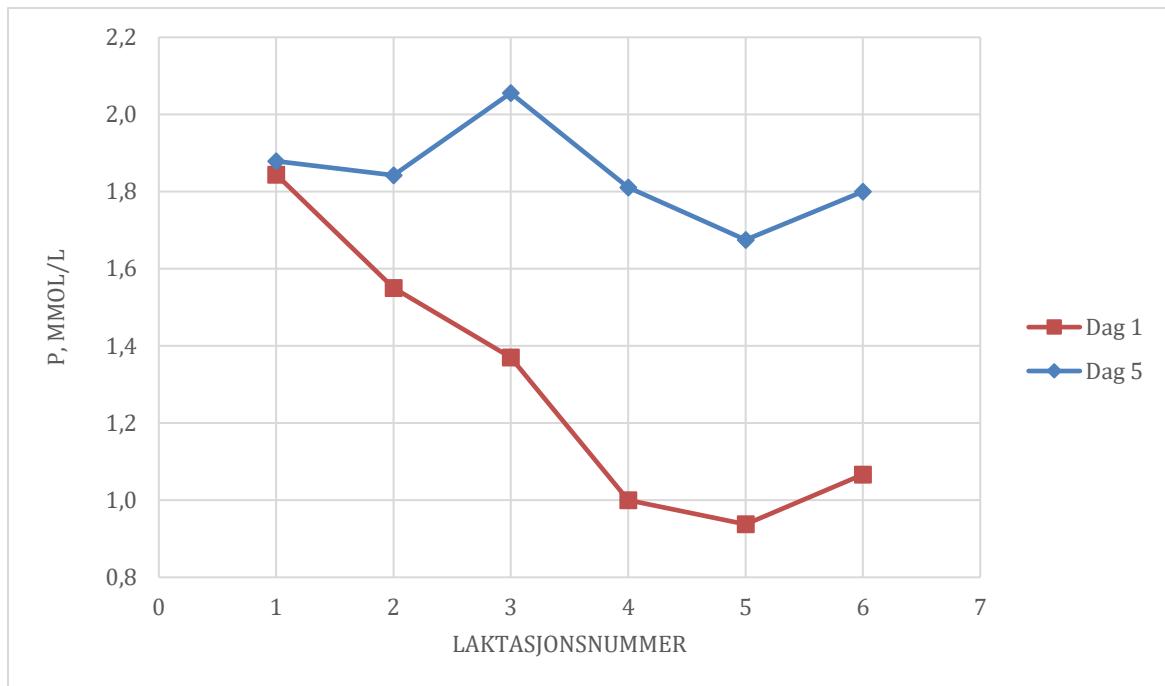


Sammenstilling av gjennomsnittlig konsentrasjonen av Mg i serum fordelt på laktasjonsnummer for både dag 1 og dag 5 viser et generelt lavere nivå av Mg ved dag 5 for alle laktasjoner bortsett fra 3. og 6. laktasjon (figur 12). På dag 5 har 5. laktasjonsdyr også subklinisk hypomagnesemi.



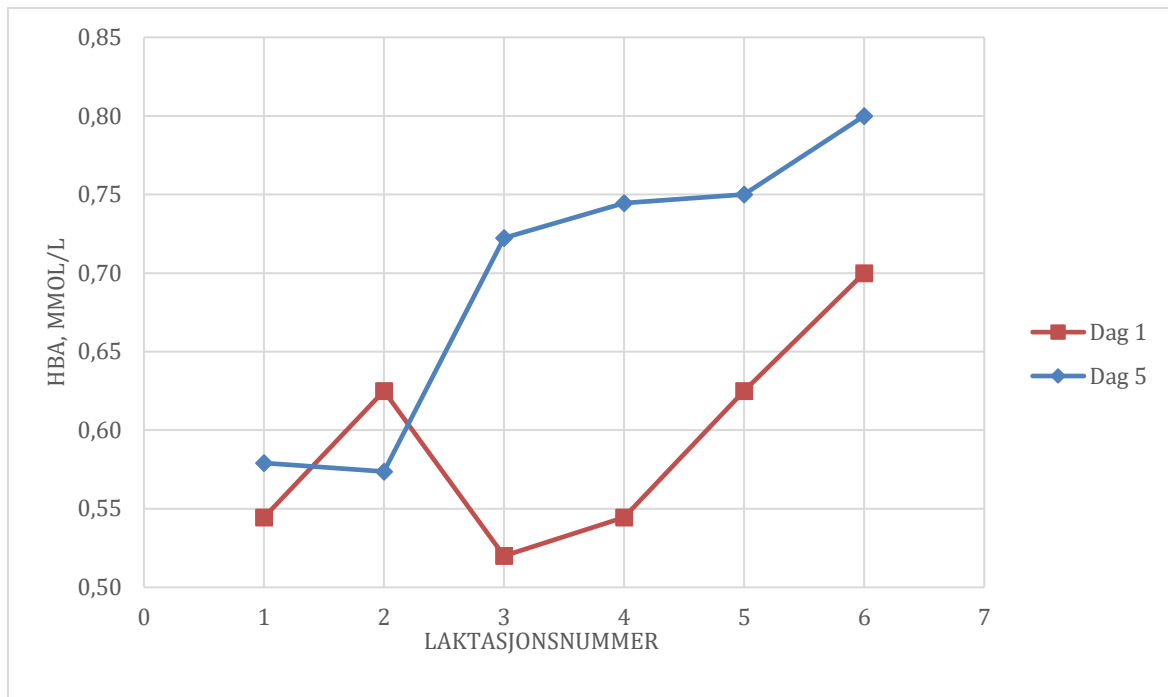
Figur 12: Gjennomsnittlig magnesiumkonsentrasjon (Mg, mmol/l) i serum fordelt på laktasjonsnummer 1 og 6, ved dag 1 og dag 5 etter kalving.

Sammenstilling av gjennomsnittlig P-konsentrasjon i serum fordelt på laktasjonsnummer for dag 1 og dag 5 (figur 13) viser at prøvene fra dag 1 ligger jevnt lavere enn prøvene fra dag 5. For dag 5 er det en topp for 3. laktasjon og et bunnpunkt for 5. laktasjon. Prøvene fra dag 1 synker ned mot 5. laktasjon og øker deretter litt for 6. laktasjon.



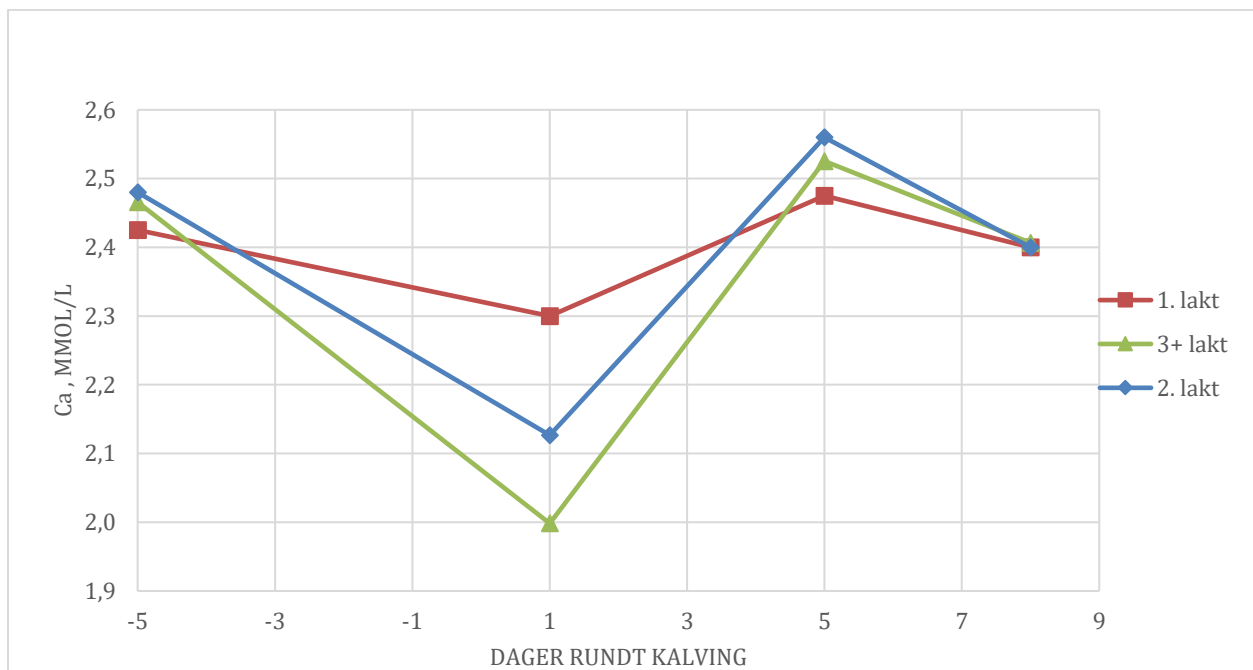
Figur 13: Gjennomsnittlig konsentrasjon av uorganisk fosfor (P, mmol/l) i serum fordelt på laktasjonsnummer 1 til 6, ved dag 1 og dag 5 etter kalving.

Sammenstilling av nivået for HBA i serum for begge prøvedager viser en høyere konsentrasjon for eldre dyr (figur 14). Ved dag 5 er konsentrasjonene høyere for alle laktasjoner, bortsett fra 2. laktasjon. Dyr ved 2. laktasjon hadde høyere HBA-konsentrasjon ved dag 1 enn ved dag 5.



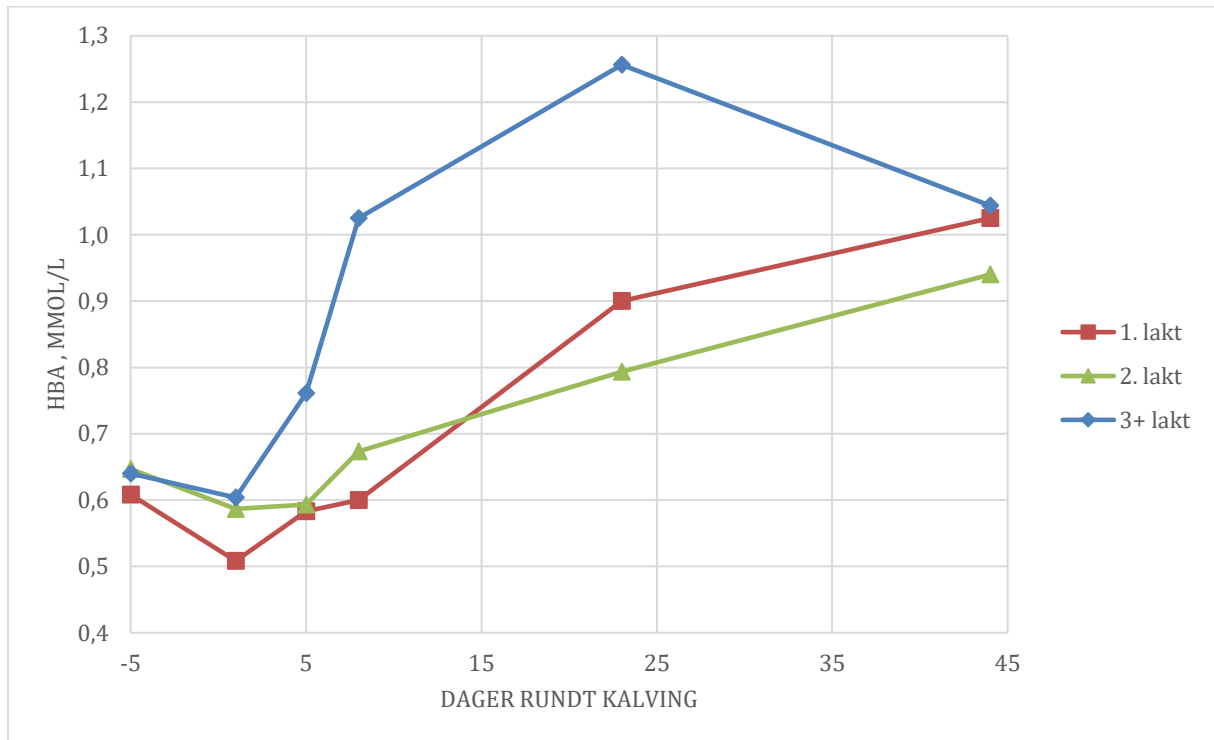
Figur 14: Gjennomsnittlig  $\beta$ -OH-smørsyre (HBA, mmol/l) konsentrasjon i serum fordelt på laktasjonsnummer 1 til 6, ved dag 1 og dag 5 etter kalving.

Sammenstilling av målinger av Ca 5 dager før kalving, dag 1, 5 og 8 etter kalving inndelt i 1. laktasjon, 2. laktasjon og 3. laktasjon og eldre, viser en nedgang i serumkonsentrasjon for alle laktasjoner for målingen gjort innen et døgn etter kalving (figur 15). Alle laktasjoner har høyest konsentrasjon av Ca i blodserum på dag 5 og en nedgang fra dag 5 til dag 8.



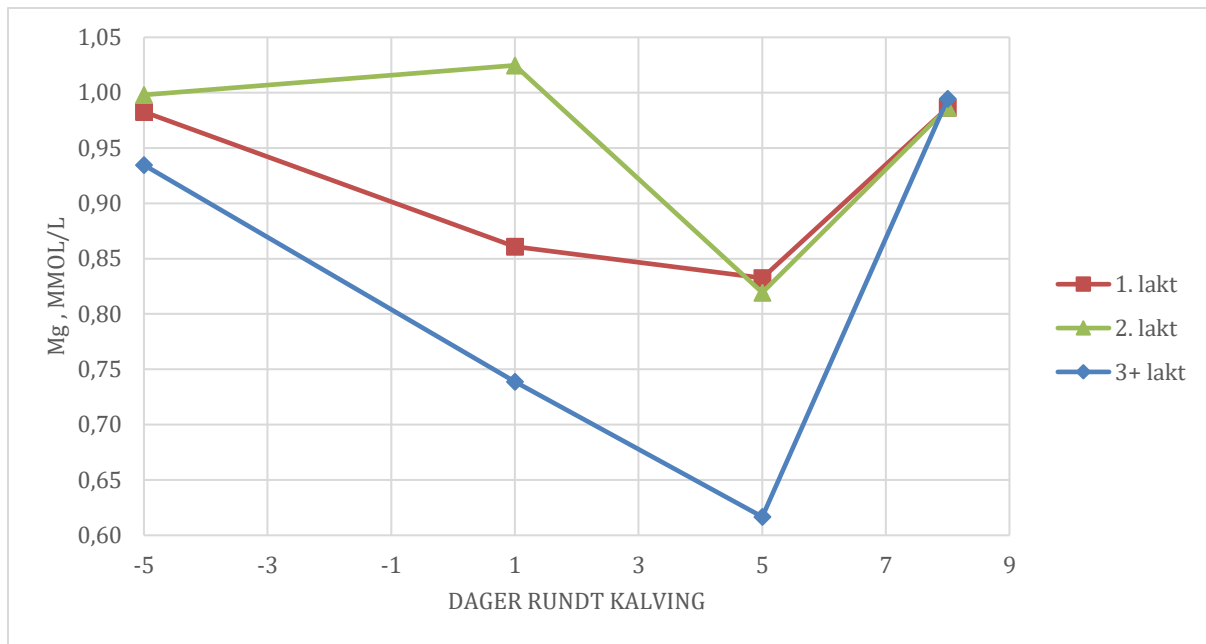
Figur 15: Endringen av gjennomsnittlig konsentrasjon av kalsium (Ca, mmol/l) i serum rundt kalving for forskjellige laktasjoner. Kalving skjer på dag 0.

Sammenstilling av målinger av HBA fra 5 dager før kalving, dag 1, 5, 8, 23 og 44 etter kalving inndelt i 1. laktasjon, 2.laktasjon og 3. laktasjon, og eldre viser høyere konsentrasjon av HBA for dyr i 3. laktasjon og eldre enn de to andre gruppene etter kalving (figur 16). Dyr i 3. laktasjon og eldre har lavere konsentrasjon av BHB 44 dager etter kalving enn 23 dager etter kalving, mens de andre to gruppene har høyere konsentrasjon av BHB i blodet 44 dager etter kalving enn ved 23 dager etter kalving.



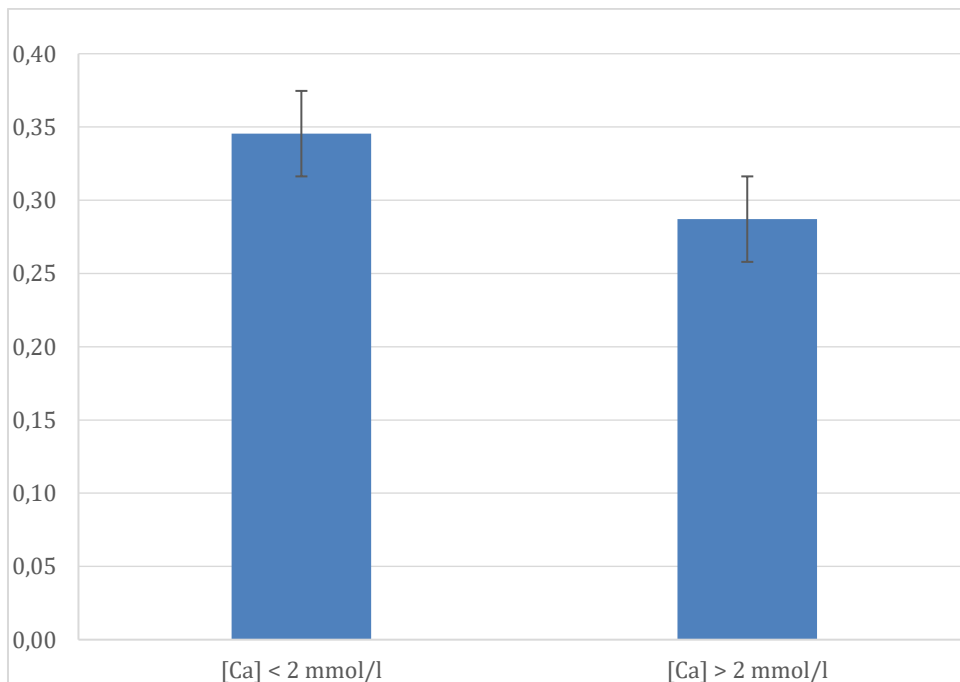
Figur 16: Endringen av gjennomsnittlig konsentrasjon av  $\beta$ -OH-smørtsyre (HBA, mmol/l) i serum rundt kalving for forskjellige laktasjoner. Kalving skjer på dag 0.

Sammenstilling av målinger av Mg fra 5 dager før kalving, dag 1, 5 og 8 etter kalving inndelt i 1. laktasjon, 2.laktasjon og 3. laktasjon og eldre viser at alle grupper har lavest konsentrasjon ved dag 5 (figur 17). Ved dag 8 er alle på samme nivå.



Figur 17: Endringen av magnesiumkonsentrasjonen (Mg, mmol/l) i serum rundt kalving for forskjellige laktasjoner. Kalving skjer på dag 0.

FFS-konsentrasjonen i gruppene Ca-konsentrasjon under 2 mmol/l og over 2 mmol/l, viser en tendens til økt nivå av FFS for dyr med lavere Ca-konsentrasjon (figur 18).



Figur 18: Konsentrasjon av frie fettsyrer (FFS) i serum for kyr definert med sub-klinisk melkefeber (kalsium konsentrasjon [Ca] i serum < 2.0 mmol/l) og ikke sub-klinisk melkefeber ([Ca] i serum > 2.0 mmol/l).

## 4.2 Korrelasjoner

Alle korrelasjoner mellom variablene som var signifikante ( $p < 0,05$ ) for prøver tatt på dag 1 og 5 vises i tabell 4. Det var høyest positiv korrelasjon mellom Ca-konsentrasjon dag 1 og Ca-konsentrasjon dag 5 (0,650), og lavest positiv korrelasjon mellom HBA og laktasjon (0,315). P og Ca (0,524), P og dag (0,427) og HBA og dag (0,255) var også positivt korrelert. For variabler som var negativt korrelerte var P og laktasjon høyest (-0,346), mens Mg og HBA var lavest (-0,023). Mg og dag (-0,206), Ca og Mg (-0,192) og Ca og laktasjon (-0,181) var også negativt korrelerte.

Tabell 4: Korrelasjoner mellom variablene laktasjon, kalsium (Ca), magnesium (Mg), uorganisk fosfor (P),  $\beta$ -OH-smørtsyre (HBA) og dag for dag 1 og dag 5.

	<b>Laktasjon</b> (df=148)		<b>Ca</b> (df=147)		<b>Mg</b> (df=148)		<b>P</b> (df=148)		<b>HBA</b> (df=148)	
	<b>Korrelasjon</b>	<b>p-verdi</b>	<b>Korrelasjon</b>	<b>p-verdi</b>	<b>Korrelasjon</b>	<b>p-verdi</b>	<b>Korrelasjon</b>	<b>p-verdi</b>	<b>Korrelasjon</b>	<b>p-verdi</b>
Ca	-0,181	<0,05								
Mg	-0,159	NS	-0,192	<0,05						
P	-0,346	<0,01	0,524	<0,01	-0,116	NS				
HBA	0,315	<0,01	0,129	NS	-0,023	<0,01	-0,009	NS		
Dag			0,650	<0,01	-0,206	<0,05	0,427	<0,01	0,255	<0,01

For alle korrelasjoner mellom metabolittene og laktasjon som var signifikante ( $p < 0,05$ ) for prøver tatt på dag 5 vises i tabell 5. HBA og laktasjon var høyest positivt korrelert (0,468), mens HBA og FFS var mest negativt korrelert (-0,334). Det var også korrelasjon mellom HBA og Mg (0,305).

Tabell 5: Korrelasjoner mellom variablene laktasjon, kalsium (Ca), magnesium (Mg), uorganisk fosfor (P),  $\beta$ -OH-smørtsyre (HBA), frie fettsyrer (FFS) for dag 5.

	<b>Ca</b>		<b>Mg</b>		<b>P</b>		<b>HBA</b>		<b>FFS</b>	
	<b>Korelasjon</b>	<b>p-verdi</b>	<b>Korelasjon</b>	<b>p-verdi</b>	<b>Korelasjon</b>	<b>p-verdi</b>	<b>Korelasjon</b>	<b>p-verdi</b>		
Ca										
Mg	-0,122	NS								
P	0,001	NS	-0,061	NS						
HBA	0,116	NS	0,305	<0,01	-0,179	NS				
FFS	-0,001	NS	-0,150	NS	-0,094	NS	-0,334	<0,01		
Laktasjon	-0,031	NS	-0,181	NS	-0,048	NS	0,468	<0,01	0,296	NS*

Alle korrelasjoner mellom variablene som var signifikante ( $p < 0,05$ ) for data fra alle prøvedager vises i tabell 6. Det var korrelasjon mellom HBA og laktasjon (0,246), HBA og dag (0,192) og negativ korrelasjon mellom Mg og laktasjon (-0,206).

Tabell 6: Korrelasjoner mellom variablene dag, laktasjon, kalsium (Ca), magnesium (Mg) og  $\beta$ -OH-smørsyre (HBA) for dag 5 før kalving, dag 1, 5 og 8 etter kalving.

	Ca		Mg		HBA	
	Korrelasjon	p-verdi	Korrelasjon	p-verdi	Korrelasjon	p-verdi
Ca						
Mg	-0,085	NS				
HBA	0,120	NS	-0,134	NS		
Laktasjon	-0,044	NS	-0,206	<0,01	0,246	<0,01
Dag	0,082	NS	-0,117	NS	0,192	<0,05



For alle korrelasjoner mellom variabler på dag 1 og for FFS fra dag 5, som er signifikante ( $p < 0,05$ ), vises i tabell 7. Det var høyest positiv korrelasjon mellom Ca og P (0,490) og høyest negativ korrelasjon mellom laktasjon og P (-0,613). Det var også korrelasjon mellom FFS og laktasjon (-0,371), Ca og laktasjon (-0,370) og mellom P og FFS (-0,262).

Tabell 7: Korrelasjoner mellom variablene laktasjon, kalsium (Ca), magnesium (Mg), uorganisk fosfor (P),  $\beta$ -OH-smørsyre (HBA) og frie fettsyrer (FFS) for dag 1. FFS er fra dag 5.

	<b>Laktasjon</b> (df=73)		<b>Ca</b> (df=72)		<b>Mg</b> (df=73)		<b>P</b> (df=73)		<b>HBA</b> (df=73)	
	<b>Korelasjon</b>	<b>p-verdi</b>	<b>Korelasjon</b>	<b>p-verdi</b>	<b>Korelasjon</b>	<b>p-verdi</b>	<b>Korelasjon</b>	<b>p-verdi</b>	<b>Korelasjon</b>	<b>p-verdi</b>
Ca	-0,370	<0,01								
Mg	-0,145	NS	-0,076	NS						
P	-0,613	<0,01	0,490	<0,01	-0,016	NS				
HBA	0,185	NS	-0,229	NS	-0,105	NS	-0,124	NS		
FFS	0,371	<0,01	-0,223	NS	0,083	NS	-0,262	<0,05	0,214	NS

### 4.3 Fôr

Innholdet av mineraler i surfôr og kraftfôr brukt til kyrne i forsøket er vist i tabell 8. Fôret er delt inn i fôr som ble brukt til 24 av dyrene som var med i fôringsforsøket og fôr til de øvrige dyrene. Innholdet av Na, K, Ca og Mg er analyserte verdier, mens innholdet av Cl og S i surfôret er hentet fra NorFor fôrtabell (Norfôr, 2018). Innholdet i Drøv Energirik Låg og Drøv Energirik Høg av Cl og S i kommer fra Norgesfôr sin resept.

Tabell 8: Innhold av natrium (Na), kalium (K), kalsium (Ca), magnesium (Mg), klor (Cl) og svovel (S) i fôret brukt i forsøket (g/kg tørrstoff).

	<b>Na</b>	<b>K</b>	<b>Ca</b>	<b>Mg</b>	<b>Cl</b>	<b>S</b>
<b>Surfôr, 24 kyr i forsøk</b>	0,8	26,6	4,4	1,6	5,5	2,4
<b>Surfôr, øvrige kyr</b>	0,8	20,1	5,2	2,1	9,0	1,8
<b>Energi Låg, 24 kyr i forsøk</b>	3,7	7,6	10,4	4,8	7,6	2,5
<b>Energi Høg, øvrige kyr</b>	4,0	8,4	11,6	3,7	6,7	4,1

Et regneeksempel for dyr med 10 kg TS fôropptak viser at dyr ikke i forsøk har en god DCAD ved kun fôring av grovfôr, mens dyr i forsøk må ha 2 av de 10 kg TS som kraftfôr for å en ønsket DCAD (tabell 9).

Tabell 9: Regneeksempel på total dietær kation-aniondifferanse (DCAD) i rasjonen for et fôropptak på 10 kg tørrstoff (TS). Dyr i forsøk fikk Drøv Energirik Låg, og de andre fikk Drøv Energirik Høg.

<b>Total rasjon 10 kg TS</b>		<b>Total DCAD i rasjon kg TS</b>	
<b>Grovfôr kg TS</b>	<b>Kraftfôr kg TS</b>	<b>Forsøk</b>	<b>Ikke forsøk</b>
10	0	410	322
9	1	370	296
8	2	330	271
7	3	291	245
6	4	251	220
5	5	211	194

Et regneeksempler for dyr med 15 kg TS fôropptak viser at dyr i forsøk må ha 8 kg TS med grovfôr og 7 kg TS, mens de andre må ha 10 kg TS grovfôr og 5 kg TS kraftfôr for å oppnå en ønsket DCAD (tabell 10).

Tabell 10: Regneeksempel på total dietær kation-anion differanse (DCAD) i rasjonen for et fôropptak på 15 kg tørrstoff (TS). Dyr i forsøk fikk Drøv Energirik Låg, og de andre fikk Drøv Energirik Høg.

Total rasjon 15 kg TS		Total DCAD i rasjon kg TS	
Grovfor kg TS	Kraftfôr kg TS	Forsøk	Ikke forsøk
15	0	615	483
14	1	575	457
13	2	535	432
12	3	496	406
11	4	456	381
10	5	416	355
9	6	376	329
8	7	336	304
7	8	297	278

## 5 Diskusjon

Til tross for lavt dyretall ble flere statistisk sikre ( $p < 0,05$ ) forskjeller og korrelasjoner funnet. De viktigste av disse vil bli diskutert nærmere. Innledningsvis er det imidlertid nødvendig med en diskusjon av grenseverdien for sub-klinisk melkefeber. I følge Neves et al. (2017) vil blodprøver tatt ved forskjellige tidspunkt i et kritisk tidsrom kunne påvirke dataene. Ca-konsentrasjonene i blodet er lavest 12 til 24 timer etter kalving (Goff, 2008). Det kan derfor diskuteres om det er korrekt å bruke samme grense for Ca-konsentrasjon i blodet fra to forsøk der prøvene er tatt ved ulike tidspunkt. I vårt forsøk ble første blodprøve tatt innen 24 timer etter kalving, mens i forsøket til Reinhardt et al. (2011) ble første blodprøve tatt innen 48 timer etter kalving. Likevel er samme grense for Ca-konsentrasjon i blodet for definisjon av sub-klinisk melkefeber brukt. Et dyr hvor det har blitt tatt ut blodprøve tidlig som har blitt klassifisert med sub-klinisk melkefeber, kan etter noen timer ha normale Ca-nivåer. Ved å ta ut blodprøven senere enn 24 timer etter kalving kan det unngås at dyr som naturlig ville gjenopprettet kalsiumhomeostase blir registrert med sub-klinisk melkefeber. En ytterligere blodprøve ble tatt ved dag 5 for å se om noen dyr fortsatt ikke hadde gjenopprettet kalsiumhomeostase. Dersom et individ ikke har gjenopprettet kalsiumhomeostase 5 dager etter kalving er det sikrere å anslå at dyret har sub-klinisk melkefeber. Ut i fra dette kan ikke dataene fra begge forsøkene sammenlignes fullstendig fordi ulikt tidspunkt for prøvetaking kan påvirke resultatet.

De fleste melkekyr vil oppleve en nedgang av Ca-konsentrasjon i blodet i et kort tidsrom etter kalving for så å stabilisere seg (Goff, 2008). Resultatene viser at det er en betydelig andel dyr som ligger under grensen for sub-klinisk melkefeber ved dag 1 etter kalving. Ved dag 5 etter kalving er det ingen dyr som ligger under grensen på 2,0 mmol Ca/l. Det betyr at alle dyr ser ut til å ha gjenopprettet kalsiumhomeostase ved dag 5, som er å forvente.

Martinez et al. (2016) fant at dosering med ekstra Ca oralt reduserte forekomsten av sub-klinisk melkefeber. I forbindelse med gjennomføring av forsøket ble det erfart at SHF rutinemessig behandler kyr eldre enn andre laktasjon forebyggende med Bovicalc. Det ble besluttet ikke å endre denne praksisen for forsøket. Dersom en kalsiumbolus blir gitt i riktig tidsrom, det vil si rett før og rett etter kalving, skal denne hjelpe dyret til å gjenopprette normal kalsiumhomeostase. Tildelingen av kalsiumbolus kan derfor ha påvirket resultatene for dyr i 3. laktasjon og eldre. Resultatene viser likevel at de laveste verdiene for Ca-konsentrasjon i blodet

ble observert hos dyr som fikk bolus. Dette tyder på at kalsiumbolus ikke alltid er tilstrekkelig for å gjenopprette kalsiumhomeostase.

Eldre kyr har som nevnt større risiko for sykdom og nedsatt helse (Goff, 2014). I Norge har vi en høy uttrangering av dyr. Ved høy uttrangering vil dyr i produksjonen ikke være representative for helsemessig status for sin alder. Dyr med dårligere egenskaper, som risiko for melkefeber, har allerede blitt faset ut fra produksjonen. Andelen unge dyr var vesentlig høyere enn andelen eldre dyr i forsøket. Forsøket viser at eldre dyr i besetningen ved SHF er mer utsatt for sub-klinisk melkefeber enn yngre dyr. Utvalget kan være en representativt sammensetning av alder på dyr i mange besetninger, siden det er vanlig og ha flere yngre enn eldre dyr. På grunn av den skjeve fordelingen i alder er det vanskelig å lage en oversikt for sub-klinisk melkefeber hos rasen NRF. I en meta-analyse basert på DCAD-ligninger sier imidlertid Lean et al. (2006) at NRF har en høyere risiko for melkefeber enn holstein. Dataene fra vårt forsøk viser at det er en lavere forekomst av sub-klinisk melkefeber hos NRF enn det var for holstein i forsøket til Reinhardt et al. (2011) (tabell 11). Dette er spesielt synlig hos de yngre dyrene. DCAD-verdi i fôret gitt til holstein i forsøket til Reinhardt et al. (2011) og i forsøket vårt på SHF ble ikke sammenlignet, men kan ha hatt noe å si for forskjellene. En annen mulig årsak kan være forskjeller i melkemengde. NRF melker i snitt 7800 kg (Kukontrollen, 2016) og holstein melker i snitt 10 500 kg (Agriculture og Agri-Food Canada, 2017). Høy ytelse vil sette større krav til opprettholdelse av kalsiumhomeostase i blod, og dermed høyere risiko for sub-klinisk melkefeber.

Tabell 11: Sammenligning av data fra forsøket til Reinhardt et al., 2011 og data fra Senter for husdyrforsøk (SHF).

	<b>1.</b>	<b>2.</b>	<b>3.</b>	<b>4.</b>	<b>5.</b>	<b>6.</b>
	<b>laktasjon</b>	<b>laktasjon</b>	<b>laktasjon</b>	<b>laktasjon</b>	<b>laktasjon</b>	<b>laktasjon</b>
Reinhardt	25%	41%	49%	51%	54%	42%
Data fra SHF	4%	10%	10%	44%	38%	17%

Melkemengde er en avgjørende faktor for hvor mye et individ må mobilisere av Ca, og øker med alder. Eldre dyr må derfor mobilisere mer Ca til melkeproduksjon enn kviger. Selv om eldre dyr i melkeproduksjon krever mer Ca enn yngre, går mobiliseringen av Ca saktere for eldre dyr grunnet fysiologiske årsaker (Sjaastad, Sand og Hove 2010, Neves et al., 2017). Forsøket viste at de eldre dyrene er nærmest eller under grenseverdien satt for sub-klinisk melkefeber (figur 11). Resultatene fra vårt forsøk viser også at alder og Ca-konsentrasjon i blod

er signifikant negativt korrelert. Det vil si at, som forventet, vil Ca-konsentrasjonen i blodet synke ved økende alder.

Studier har vist at god dekning av Mg-behovet kan være en forebyggende faktor for melkefeber selv om Mg øker DCAD-verdien i fôr i noen ligninger (Lean et al., 2006). Tidligere forsøk viser en økning av Mg-konsentrasjon og en reduksjon av Ca-konsentrasjonen, rett etter kalving (Hove og Kristiansen, 1982). Laktasjon og Mg tenderer til en negativ korrelasjon for dag 1 og 5. Det var også en negativ korrelasjon mellom laktasjon og Mg for alle prøvedagene, som er signifikant. Mellom Ca og Mg ved dag 1 og 5 (tabell 4) var det signifikant negativ korrelasjon. Det er enighet i litteraturen om at nivået av Mg stiger ved kalving (Blood og Radostits, 1989). Figur 17 viser derimot at Mg synker fra 5 dager før kalving til dag 1 etter kalving. Den individuelle variasjonen påvirker sannsynligvis figuren siden det er så få dyr. Noen dyr i gruppen 3. laktasjon og eldre har veldig lave verdier for Mg i forhold til resten av dyrene i samme gruppe.

Økende nivåer av HBA tyder på at kua er i negativ energibalanse, som betyr at fôropptaket er for lavt. Mobiliseringen av Mg fra kroppen går sakte og kroppen trenger derfor nok Mg via fôret for å opprettholde normale nivåer i den ekstracellulære væska (Goff, 2014, Wallach, 1988). Resultatene viser at Mg og HBA er signifikant negativt korrelert for dag 1 og 5 (tabell 4). Det er tydelig at kyrne i forsøket hadde sub-optimale fôropptak siden kyrne får høyere konsentrasjoner av HBA i blodet og lavere konsentrasjoner av Mg i blodet. Mg er negativt korrelert med dag etter kalving (tabell 4). Fôropptaket er som regel fortsatt lavt etter 5 dager og melkemengden har økt (Goff, 2008). Lavt fôropptaket kan i tillegg til energistatus redusere opptaket av Mg og dermed redusere Mg-konsentrasjonen i blodet.

Sub-klinisk melkefeber kan føre til et lavere fôropptak og negativ energibalanse (Goff, 2008). Ved dag 5 er kua fortsatt i negativ energibalanse og vil derfor mobilisere fett. Kua vil også melke mer ved dag 5, og hvis fôropptaket ikke øker tilsvarende vil energibalansen bli ytterligere negativ. HBA og dag har en signifikant positiv korrelasjon for dag 1 og 5 (tabell 4). For alle 4 dager er det signifikant positiv korrelasjon for HBA og dag (tabell 6). Ut i fra figur 16 er det synlig at HBA-konsentrasjonen stiger etter kalving. Det er også en tydelig forskjell mellom yngre og eldre dyr ved dag 5, 8 og 23. Ved 44 dager er det svært liten forskjell. Korrelasjonen mellom HBA og laktasjon er signifikant og positiv. En grunn til det kan være at eldre dyr har en høyere ytelse enn 1. og 2. laktasjonsdyr (TINE Årsrapport, 2018). De har derfor større behov

for energi og vil potensielt mobilisere mer av fettreservene. Det er en tendens at dyrene med lavere kalsiumkonsentrasjon enn 2 mmol/l i serum på dag 1 har høyere konsentrasjon av FFS i serum ved dag 5 (figur 18). Resultatene samsvarer med funnene til Reinhardt et al. (2011). Dette kan indikere at dyr med normale nivåer av Ca har bedre energibalanse enn dyr med lave nivåer for Ca.

Opprettholdelsen av konsentrasjon av P og Ca i kroppen er svært viktig for blant annet melkeytelse, og en eventuell nedgang i konsentrasjon vil føre til mobilisering av P og Ca (McDowell, 2003). Når Ca blir absorbert fra bein vil P følge med ut i blodbanen. For å unngå at det blir høye P-konsentrasjoner i blodet påvirker PTH nyrene slik at overskuddet av P skilles ut (Sjaastad, Hove og Sand 2010, Bravo et al., 2003). Studier viser at P-konsentrasjonen synker rett etter kalving, før den raskt øker til et stabilt nivå (Hove og Kristiansen, 1982). Resultatene fra dette forsøket viser at Ca og P er signifikant positivt korrelert ved dag 1 og 5 (tabell 4). Når melkeytelsen øker, øker frigjøringen av Ca fra bein til blodet. P blir også frigjort og konsentrasjonen av P øker i blodet. Denne korrelasjonen, funnet i egne undersøkelser, kan tyde på at resorpsjonen av P fra bein er høyere enn utskillingen av P fra nyrene. Hadde korrelasjonen vært negativ eller ikke signifikant ville Ca-konsentrasjonen i blodet steget, mens P-konsentrasjonen i blodet ville vært stabil eller sunket.

Høyt innhold av K og lavt innhold av Cl i fôret vil gi en høy DCAD verdi. Ut i fra tabell 8 vil grovfôret hos forsøksdyrene bidra til en høy DCAD i rasjonen. For de øvrige dyrene vil grovfôret bidra til en lavere DCAD verdi. Gitt at dyrene i forsøk ikke får mineralblanding må de ut ifra eksemplene i tabell 9 og 10 ha noe kraftfôr for å ha en ønsket DCAD. Når fôropptaket øker for de samme dyrene må en større andel kraftfôr til for å opprettholde den samme DCAD-verdien. Dyr som ikke er i forsøk trenger ikke kraftfôr ved et fôropptak på 10 kg TS. Ved 15 kg TS må de ha noe kraftfôr.

## **6 Konklusjon**

Ut fra de dataene som er presentert i denne oppgaven er det mye som tyder på at sub-klinisk melkefeber er et problem hos NRF, spesielt hos eldre dyr. Sammenlignet med Reinhardt et al., (2011) var forekomsten av sub-klinisk melkefeber betydelig lavere for dyr i 1. og 2. laktasjon. Grunnet ugunstige forhold ved prøvetakning kan det for øvrige dyr ikke sies noe sikkert. Større fokus på riktig fôring, spesielt med hensyn til DCAD i sinperioden er uansett viktig for å kunne bedre situasjonen. Mer forskning trengs for å kunne få et mer riktig bilde av den egentlig forekomsten av sub-klinisk melkefeber hos NRF i norske besetninger.



## Referanser

- Agriculture and Agri-Food Canada (2017). *Average Milk Production by Breed (Milk Recording) - Canadian Dairy Information Centre (CDIC)*. [online] Dairyinfo.gc.ca. Available at: [http://www.dairyinfo.gc.ca/index\\_e.php?s1=dff-fcil&s2=mrr-pcle&s3=mpb-plr](http://www.dairyinfo.gc.ca/index_e.php?s1=dff-fcil&s2=mrr-pcle&s3=mpb-plr) [Accessed 2 May 2018].
- Agriculture.vic.gov.au. (2018). *Milk Fever (Hypocalcaemia) in Cows | Beef and dairy cows | Animal diseases | Pests, diseases and weeds | Agriculture | Agriculture Victoria*. [online] Available at: <http://agriculture.vic.gov.au/agriculture/pests-diseases-and-weeds/animal-diseases/beef-and-dairy-cows/milk-fever-hypocalcaemia-in-cows> [Accessed 10 Apr. 2018].
- Blood, D. og Radostits, O. (1989). *Veterinary medicine*. Baillière Tindall.
- Boehringer Ingelheim (2018). *Bovikalc® - Bovikalc*. [online] Bovikalc. Available at: <https://bovikalc.co.uk/bovikalc> [Accessed 4 May 2018].
- Bravo, D., Sauvant, D., Bogaert, C. og Meschy, F. (2003). III. Quantitative aspects of phosphorus excretion in ruminants. *Reproduction Nutrition Development*, 43(3), pp.285-300.
- Caixeta, L., Herman, J., Johnson, G. og McArt, J. (2018). Herd-Level Monitoring and Prevention of Displaced Abomasum in Dairy Cattle. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 34(1), pp.83-99.
- Caixeta, L., Ospina, P., Capel, M. og Nydam, D. (2015). The association of subclinical hypocalcemia, negative energy balance and disease with bodyweight change during the first 30 days post-partum in dairy cows milked with automatic milking systems. *The Veterinary Journal*, 204(2), pp.150-156.
- Chapinal, N., Carson, M., LeBlanc, S., Leslie, K., Godden, S., Capel, M., Santos, J., Overton, M. og Duffield, T. (2012). The association of serum metabolites in the transition period with milk production and early-lactation reproductive performance. *Journal of Dairy Science*, 95(3), pp.1301-1309.
- Cozzi, G., Ravarotto, L., Gottardo, F., Stefani, A., Contiero, B., Moro, L., Brscic, M. og Dalvit, P. (2011). Short communication: Reference values for blood parameters in Holstein dairy cows: Effects of parity, stage of lactation, and season of production. *Journal of Dairy Science*, 94(8), pp.3895-3901.
- Drewnoski, M., Brasche, C. og Hansen, S. (2014). Effects of dietary sulfur source on rumen pH and hydrogen sulfide gas concentration. *Livestock Science*, 165, pp.66-69.

- Ender, F., Dishington, I. og Helgebostad, A. (1971). Calcium balance studies in dairy cows under experimental induction and prevention of hypocalcemic paresis puerperalis. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, [online] 28(1-5). Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1439-0396.1971.tb01573.x> [Accessed 10 Apr. 2018].
- Eurofins (2018). *Analyse av grovfôr til drøvtyggere*. [online] Cdnmedia.eurofins.com. Available at: <https://cdnmedia.eurofins.com/european-east/media/356785/veiledning-grovf%C3%B4r.pdf> [Accessed 3 May 2018].
- Garmo, R., Ropstad, E., Havrevoll, Ø., Thuen, E., Steinshamn, H., Waldmann, A. og Reksen, O. (2009). Commencement of luteal activity in three different selection lines for milk yield and fertility in Norwegian Red cows. *Journal of Dairy Science*, 92(5), pp.2159-2165.
- Geno (2018). *Anbefalt hold for NRF-kua*. [online] Geno. Available at: <https://www.geno.no/Start/Brunst/Fagstoff/Hold-og-holdvurdering/Anbefalt-hold-for-NRF-kua/> [Accessed 3 May 2018].
- Gillund, P., Reksen, O., Gröhn, Y. og Karlberg, K. (2001). Body Condition Related to Ketosis and Reproductive Performance in Norwegian Dairy Cows. *Journal of Dairy Science*, 84(6), pp.1390-1396.
- Goff, J. (1999). Treatment of Calcium, Phosphorus, og Magnesium Balance Disorders. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 15(3), pp.619-639.
- Goff, J. (2008). The monitoring, prevention, and treatment of milk fever and subclinical hypocalcemia in dairy cows. *The Veterinary Journal*, 176(1), pp.50-57.
- Goff, J. (2014). Calcium and Magnesium Disorders. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 30(2), pp.359-381.
- Grummer, R. (1995). *Impact of changes in organic nutrient metabolism on feeding the transition dairy cow*. - *PubMed - NCBI*. [online] Ncbi.nlm.nih.gov. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8582873> [Accessed 3 May 2018].
- Hansen, S. S., P. Norgaard, C. Pedersen, R. J. Jorgensen, L. S. Mellau, og J. D. Enemark. 2003. The effect of subclinical hypocalcemia induced by Na<sub>2</sub>EDTA on the feed intake and chewing activity of dairy cows. *Vet. Res. Commun.* 27:193–205.
- Horst, R., Goff, J. og Reinhardt, T. (1994). Calcium and Vitamin D Metabolism in the Dairy Cow. *Journal of Dairy Science*, 77(7), pp.1936-1951.

- Hove, K. og Kristiansen, T. (1982). Prevention of Parturient Hypocalcemia: Effect of a Single Oral Dose of 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Journal of Dairy Science*, 65(10), pp.1934-1940.
- Joyce, P., Sanchez, W. og Goff, J. (1997). Effect of Anionic Salts in Prepartum Diets Based on Alfalfa. *Journal of Dairy Science*, 80(11), pp.2866-2875.
- Kukontrollen (2016). [online] Medlem.tine.no. Available at: [https://medlem.tine.no/aktuelt/nyheter/hk-statistikker/\\_attachment/410324?\\_ts=15bd80b3454](https://medlem.tine.no/aktuelt/nyheter/hk-statistikker/_attachment/410324?_ts=15bd80b3454) [Accessed 2 May 2018].
- Kukontrollen (2018). *TINE Medlem*. [online] Medlem.tine.no. Available at: <https://medlem.tine.no/minedata-kk/#/reports/statistics/report?selectedId=0&grouping=Country&timeSpan=annual&timeSpanYear=2017&timeSpanMonth=&timeSpanUnitsInPast=6&resultBlocks=Health&&resultIds=95&resultIds=96&resultIds=97&resultIds=98&resultIds=99&resultIds=100&resultIds=101&resultIds=102&resultIds=103&resultIds=104&resultIds=105> [Accessed 14 May 2018].
- Lean, I., DeGaris, P., McNeil, D. og Block, E. (2006). Hypocalcemia in Dairy Cows: Meta-analysis and Dietary Cation Anion Difference Theory Revisited. *Journal of Dairy Science*, 89(2), pp.669-684.
- LittleDike, E. og Goff, J. (1987). Interactions of Calcium, Phosphorus, Magnesium and Vitamin D that Influence their Status in Domestic Meat Animals. *Journal of Animal Science*, 65(6), pp.1727-1743.
- Martinez, N., Sinedino, L., Bisinotto, R., Ribeiro, E., Gomes, G., Lima, F., Greco, L., Risco, C., Galvão, K., Taylor-Rodriguez, D., Driver, J., Thatcher, W. og Santos, J. (2014). Effect of induced subclinical hypocalcemia on physiological responses and neutrophil function in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 97(2), pp.874-887.
- Martinez, N., Sinedino, L., Bisinotto, R., Daetz, R., Lopera, C., Risco, C., Galvão, K., Thatcher, W. og Santos, J. (2016). Effects of oral calcium supplementation on mineral and acid-base status, energy metabolites, and health of postpartum dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 99(10), pp.8397-8416.
- Mathews, C., Holde, K., Appling, D. og Cahill, S. (2013). *Biochemistry*. 4th ed. Toronto: Pearson.
- McDonald, P., Greenhalgh, J., Morgan, C., Edwards, R., Sinclair, L. og Wilkinson, R. (2011). *Animal nutrition*. 7th ed. Harlow: Prentice Hall.

- McDowell, L. (2003). *Minerals in Animal and Human Nutrition (Second Edition)*. 2nd ed. Elsevier.
- Miesner, M. og Anderson, D. (2008). Management of Uterine and Vaginal Prolapse in the Bovine. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 24(2), pp.409-419.
- Miltenburg, C., Duffield, T., Bienzle, D., Scholtz, E. og LeBlanc, S. (2016). Randomized clinical trial of a calcium supplement for improvement of health in dairy cows in early lactation. *Journal of Dairy Science*, 99(8), pp.6550-6562.
- Moretti, P., Probo, M., Morandi, N., Trevisi, E., Ferrari, A., Minuti, A., Venturini, M., Paltrinieri, S. og Giordano, A. (2015). Early post-partum hematological changes in Holstein dairy cows with retained placenta. *Animal Reproduction Science*, 152, pp.17-25.
- Myfunstudio (2018). [online] Myfunstudio.com. Available at: [http://www.myfunstudio.com/\\_gallery/1500/S2C62F.png](http://www.myfunstudio.com/_gallery/1500/S2C62F.png) [Accessed 11 May 2018].
- Neves, R., Leno, B., Stokol, T., Overton, T. og McArt, J. (2017). Risk factors associated with postpartum subclinical hypocalcemia in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 100(5), pp.3796-3804.
- Norfôr (2018). *TINE Medlem*. [online] Medlem.tine.no. Available at: <https://medlem.tine.no/tinefor/editbfmt.page?feedStuffID=006-0461-001> [Accessed 11 May 2018].
- Nørgaard, P., Hvelplund, T., Sejrsen, K. og Strudsholm, F. (2003). *Kvægets ernæring og fysiologi*. Tjele: Ministeriet for Fødevarer, Landbrug og Fiskeri, Danmarks JordbrugsForskning, Forskningscenter Foulum.
- Pedersen, J. (2012). *Grunnleggende ernæringslære*. Oslo: Gyldendal akademisk.
- Prapong, S., Reinhardt, T., Goff, J. og Horst, R. (2005). Short Communication: Ca<sup>2+</sup>-Adenosine Triphosphatase Protein Expression in the Mammary Gland of Periparturient Cows. *Journal of Dairy Science*, 88(5), pp.1741-1744.
- Raboisson, D., Mounié, M. og Maigné, E. (2014). Diseases, reproductive performance, and changes in milk production associated with subclinical ketosis in dairy cows: A meta-analysis and review. *Journal of Dairy Science*, 97(12), pp.7547-7563.
- Railsback, B. (2017). *Some Fundamentals of Mineralogy and Geochemistry*. [online] Some Fundamentals of Mineralogy and Geochemistry. Available at: <http://www.gly.uga.edu/railsback/FundamentalsIndex.html> [Accessed 3 May 2018].

- Reinhardt, T., Lippolis, J., McCluskey, B., Goff, J. og Horst, R. (2011). Prevalence of subclinical hypocalcemia in dairy herds. *The Veterinary Journal*, 188(1), pp.122-124.
- Rodríguez, E., Arís, A. og Bach, A. (2017). Associations between subclinical hypocalcemia and postparturient diseases in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 100(9), pp.7427-7434.
- Rude, R. og Gruber, H. (2004). Magnesium deficiency and osteoporosis: animal and human observations. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 15(12), pp.710-716.
- Rutherford, A., Oikonomou, G. og Smith, R. (2016). The effect of subclinical ketosis on activity at estrus and reproductive performance in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 99(6), pp.4808-4815.
- Sentrallaboratoriet (2018). *Kalsium (Ca) – Sentrallaboratoriet*. [online] Available at: <https://www.sentrallaboratoriet.no/kalsium-ca-2/> [Accessed 2 May 2018].
- Sentrallaboratoriet (2018). *Magnesium (Mg) – Sentrallaboratoriet*. [online] Available at: <https://www.sentrallaboratoriet.no/magnesium-mg-2/> [Accessed 2 May 2018].
- Sentrallaboratoriet (2018). *B-hydroksybutarat (HBA) – Sentrallaboratoriet*. [online] Available at: <https://www.sentrallaboratoriet.no/b-hydroksybutarat-hba/> [Accessed 2 May 2018].
- Sentrallaboratoriet (2018). *Frie fettsyrer (FFS) – Sentrallaboratoriet*. [online] Available at: <https://www.sentrallaboratoriet.no/frie-fettsyrer-ffs-2/> [Accessed 2 May 2018].
- Sentrallaboratoriet (2018). *Fosfor, uorganisk (P) – Sentrallaboratoriet*. [online] Available at: <https://www.sentrallaboratoriet.no/fosfor-uorganisk-p/> [Accessed 2 May 2018].
- Sentrallaboratoriet (2018). *Analysesystemer ved Sentrallaboratoriet – Sentrallaboratoriet*. [online] Available at: <https://www.sentrallaboratoriet.no/analysesystemer-ved-sentrallaboratoriet/> [Accessed 2 May 2018].
- Sjaastad, O., Sand, O. og Hove, K. (2010). *Physiology of domestic animals*. Oslo: Scandinavian Veterinary Press.
- Skrede, A. og Ahlstrøm, Ø. (2015). *Kraftfôr*. 1st ed. Ås: Landbruskbokhandelen, p.31.
- Steen, A., Synnes, O. og Nesheim, L. (2015). Forebygging av mjølkefeber med grovfôr rikt på klor. *Buskap*, (2).
- Steen, A. (2017). *Forebygging av mjølkefeber. Bakgrunn for DCAD begrepet*.

- Steinshamn, H., Thuen, E., Bleken, M., Brenøe, U., Ekerholt, G. og Yri, C. (2004). Utilization of nitrogen (N) and phosphorus (P) in an organic dairy farming system in Norway. *Agriculture, Ecosystems & Environment*, 104(3), pp.509-522.
- Synnes, O. og Harbo, O. (1995). *Mineral i grovfor - forhold som påvirker innholdet*. [online] Available at: <http://www.umb.no/statisk/husdyrforsoksmoter/2000/93.pdf> [Accessed 2 May 2018].
- Thilsing-Hansen, T., Jørgensen, R. og Østergaard, S. (2002). *Acta Veterinaria Scandinavica*, 43(1), p.1.
- TINE (2018). [online] Available at: [https://medlem.tine.no/aktuelt/nyheter/hk-statistikker/\\_attachment/410324?\\_ts=15bd80b3454](https://medlem.tine.no/aktuelt/nyheter/hk-statistikker/_attachment/410324?_ts=15bd80b3454) [Accessed 3 May 2018].
- TINE Rådgiving (2007). *Dyrehelse - Produksjonssjukdommer - Melkefeber - STORFEHELSETJENESTEN*. [online] [Storfehelse.tine.no](http://storfehelse.tine.no). Available at: <https://storfehelse.tine.no/dyrehelse/produksjonssjukdommer/melkefeber> [Accessed 3 May 2018].
- TINE Årsrapport (2018). *TINE Medlem*. [online] [Medlem.tine.no](http://medlem.tine.no). Available at: <https://medlem.tine.no/minedata-kk/#/reports/statistics/report?selectedId=0&grouping=Country&timeSpan=annual&timeSpanYear=2017&timeSpanMonth=&timeSpanUnitsInPast=0&resultBlocks=LactationData&&resultIds=85&resultIds=86&resultIds=87&resultIds=88&resultIds=89&resultIds=90&resultIds=91> [Accessed 11 May 2018].
- Venjakob, P., Borchardt, S. og Heuwieser, W. (2017). Hypocalcemia—Cow-level prevalence and preventive strategies in German dairy herds. *Journal of Dairy Science*, 100(11), pp.9258-9266.
- Wallach, S. (1988). *Availability of body magnesium during magnesium deficiency*. - *PubMed - NCBI*. [online] [Ncbi.nlm.nih.gov](http://ncbi.nlm.nih.gov). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3075242> [Accessed 14 Apr. 2018].
- Whist, A. (2016). *Helse og fruktbarhet*.



**Norges miljø- og biovitenskapelige universitet**  
Noregs miljø- og biovitenskapelige universitet  
Norwegian University of Life Sciences

Postboks 5003  
NO-1432 Ås  
Norway