

DERLEME

REVIEW ARTICLE

Süt ineklerinde Yağlı Karaciğer Sendromu ve Korunma Yolları

Mustafa KABU*, Cenker Çağrı CINGI, Turan CİVELEK

Anahtar Kelimeler
Yağlı Karaciğer Sendromu
Süt İneği
Korunma

Key Words
Fatty Liver
Dairy Cows
Prevention

Afyon Kocatepe Üniversitesi
Veteriner Fakültesi İç
Hastalıkları Anabilim Dalı
03200-Afyonkarahisar
T Ü R K İ Y E

* Corresponding author
Tel: 0 272 228 1312
Fax: 0 272 214 9055
Email: mkabu@aku.edu.tr

Ö Z E T

Karaciğer yağlanması süt ineklerinin önemli metabolizma hastalıklarından birisidir. Bu derlemede karaciğer yağlanması etiyolojisi, sınıflandırılması ve korunma prensipleri hakkında literatür bilgileri sunulmuştur

•••

Fatty Liver Syndrome and Prevention in Dairy Cows

S U M M A R Y

Fatty liver syndrome is one of the most common metabolic disorder in dairy cows. In this review, etiology, classification, and prevention of Fatty liver syndrome was defined according to current literature

GİRİŞ

Yağlı Karaciğer Sendromu (YKS) süt ineklerinin en önemli metabolizma hastalıklarından biridir^(1,2). Vücut depo yağlarının aşırı mobilize olarak karaciğer paransim hücrelerinde gereğinden fazla miktarda birikimine karaciğer yağlanması (Fatty Liver, hepatik lipidozis) denir.³ Karaciğerde biriken aşırı lipid oksidasyona uğrayarak Triasilgliserol (TAG) dönüşür ve depolanır.^{4,5} Karaciğere gelen esterleşmemiş yağ asitleri (NEFA) miktarının artması ve trigliseritlerin (TG) çok düşük dansiteli lipoproteinlere (VLDL) sentezinin yavaşlaması sonucunda da YYS oluşur.^{6,7} YYS oluşumundaki en önemli neden laktasyon döneminde artan enerji ihtiyacının alınan besinlerle karşılanamamasıdır.^{3,8} Kan NEFA konsantrasyonunun doğuma yakın dönemde artışı; günlük yem tüketiminde azalmaya, doğum sonrası artışı ise hormonal denge ve laktogenezis için adipoz dokudan şekillenecek yağ mobilizasyonuna bağlıdır.⁴ NEFA mobilizasyonu, periparturient dönem enfeksiyon insidansını da artırır.³

Karaciğer Yağlanması Etiyolojisi ve Sınıflandırılması

Önceleri YYS sadece, doğum sonrası vücutta şekillenen metabolik değişimlerin sonucuna bağlı gelişen bir hastalık olarak düşünülmekteydi. Ancak karaciğerdeki TG konsantrasyonu doğum öncesi 17. günden başlamak üzere doğuma kadar geçen sürede yaklaşık 4-5 kat artış göstermekte, doğum sonrası ise ani artışlar gözlenmemektedir. YYS günümüzde, bir periparturient dönem hastalığı olarak tanımlanmakta ve çoğunlukla doğum öncesi 8 hafta ile doğum sonrası 12. hafta arasını kapsayan geniş bir aralıkta incelenmektedir.⁴ Laktasyon öncesi enerji değeri düşük maddeler içeren besinler günlük ihtiyacı karşılamada yeterli olurken, laktasyonun ilk haftalarından itibaren artan süt verimi nedeniyle ortaya çıkan aşırı enerji açığını kapatmak için, vücut dokularında depolanmış ve yeniden kullanılabilen karbonhidrat ve yağlar başlıca alternatif enerji kaynakları olarak kullanılır. Bu nedenle, inekleri YYS'den korumak amacıyla uygulanacak işlemlere doğum öncesi dönemde başlanmalıdır.⁹

Sığırların Negatif Enerji Balansına (NEB) karşı adaptasyonu, enerji ve enerji kullanan organ ve dokulardaki spesifik etkileşimlerle düzenlenir. Bu etkileşimler; primer olarak glukoz, NEFA ve keton cisimcikleri üzerinden sağlanmaktadır. Substrat aracılı adaptasyon mekanizmaları, kan glukoz seviyesinde azalma ve şekillenen NEFA mobilizasyonunca başlatılır.^{10,11,12}

Karaciğer NEB oluşumu esnasında, yağ ve yağ kökenli enerji kaynaklarının metabolizmasında önemli rol oynar. NEB durumunda, adipoz dokudan aşırı miktarda NEFA salgılanır. Kan dolaşımında bulunan

NEFA birçok doku tarafından enerji kaynağı olarak kullanılmasına karşın büyük çoğunluğu karaciğer tarafından tutulur.^{8,13} Bu nedenle karaciğer, kan NEFA konsantrasyonunu ve NEB oluştuğunda enerji kontrolünü düzenleyen temel organdır. Yüksek NEFA alımına bağlı gelişen mitokondriyal beta oksidasyon ve ketogenezis, hücre ATP ihtiyacı ile ilişkilidir.¹⁴

Oksidasyon ve keton cisimciği üretimi için mitokondrilere girmeyen NEFA'lar tekrar esterleşerek TG'ye dönüştürülür. Yoğun lipid mobilizasyonu esnasında oluşan yüksek kan NEFA konsantrasyonu sonucu karaciğerde çok miktarlarda TG sentezlenir. Şekillenen bu TG'lerin karaciğerden uzaklaştırılması için VLDL'ye ihtiyaç duyulur. TG'ler, çeşitli dokularda enerji kaynağı olarak veya meme bezlerinde süt yağı sentezinde kullanılır.^{8,15}

Sığır karaciğerinde TG'lerin VLDL'ye dönüşümü diğer türlere oranla çok daha yavaştır. Bu nedenle sığırlar diğer türlerle kıyaslandığında YYS'ye daha yatkındırlar.^{1,4} Yemden tamamen yoksun bırakılan süt ineklerinde 48-96 saat içinde YYS şekillenebilmektedir.^{16,17} Bu nedenle yem tüketiminin azaldığı buzağılama döneminde karaciğerde TG birikimine eğilim artar.¹⁸

YYS'nin tanısında karaciğer TAG veya total lipid miktarının ölçümü ve karaciğerden alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik muayenesi altın standarttır.¹⁹ Genellikle kesin tanı; biyopsi örneğinde veya TAG konsantrasyonunun ölçülmesi ile konulur. YYS, karaciğerin içerdiği TAG konsantrasyonuna göre; normal, hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılır.²⁰

Klinik YYS, (%10 < TAG bulunduran) ketonüri, aşırı kilo kaybı ve süt veriminde azalma ile karakterizedir.^{7,21,22} Gerrloff ve ark. yaptıkları bir araştırmada hafif ve orta dereceli karaciğer yağlanması doğum sonrası, şiddetli karaciğer yağlanması ise doğum öncesi gelişmeye başladığını belirtmişler ve bu duruma doğum öncesinde artan karaciğer TAG konsantrasyonunun neden olduğunu ileri sürmüşlerdir.²³ Diğer bir çalışmada ise karaciğerde TAG birikiminin doğum sonrasında başladığı ileri sürülmektedir.^{7,24}

Normal karaciğer %1'den daha az oranda TAG ihtiva eder.²⁵ Bu miktar %1-5 olduğunda hafif, %5-10 olduğunda orta dereceli, yağlanma olarak adlandırılır. Hafif ve orta derece yağlanmalı hastalarda normale göre daha şiddetli NEB vardır. Şiddetli NEB; yağ akümülyasyonu, progresif kötüleşen genel durum ve bozulmuş reproduktif performansla ilişkilidir.²⁶

Doğum sonrası süt ineklerinde şiddetli YYS görülme sıklığı %5-10 iken, hafif ve orta dereceli yağlanma sıklığı %30-40'dır. Bu durum, süt ineklerinde %50'ye varan oranda enfeksiyöz, metabolik ve reproduktif problemler için

predispozisyon yaratır. Bu nedenle YKS'de sağaltım ve korunma, süt sığırcılığı açısından çok büyük ekonomik öneme sahiptir.²⁷

Karaciğer Yağlanması ve Korunma

Karaciğerde TG sentez düzeyi ile plazma NEFA konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon olduğu bilinmektedir. Bu nedenle doğum öncesi kan NEFA konsantrasyonunu düşürmeye yönelik çalışmalar, YKS'ye karşı korunmada da etkili olmaktadır.⁴ YKS'yi engellemek için kullanılan koruyucu maddelerin ve uygulamaların amacı potansiyel risk faktörlerini azaltmak veya elemeye etmektedir. İnekleri periparturient dönem boyunca ihtiyaca yönelik dengeli beslemek bu koruyucu önlemlerden biridir. Koruyucu amaçlı enfeksiyöz ve metabolik hastalıklar en kısa sürede sağaltılmalı, barınaklar yeteri kadar havalandırılmalı, ahırlar yeterli egzersiz alanına sahip olmalı ve hayvan her an, taze ve yüksek kaliteli yeme ulaşabilmelidir.

YKS'den korunmada öncelikli yaklaşımlardan biri de bakteriyel endotoksemi ve ruminal asidozdan korunmadır. Periparturient dönemde ekstra kan glikoz kaynağı sağlanması, adipoz dokudan NEFA mobilizasyonunun minimumda tutulması ile ineklerin metabolik durumu dengelemekte, oksidatif ve sitotoksik zararlar engellenmeye çalışılmaktadır.

Hiperglisemi durumu ayrıca hormonal olarak sağlanabilmektedir. Bu amaçla; glukagon, insülin, adrenokortikotrop hormon (ACTH), glikokortikoidler ve büyüme hormonu kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda glukagonun 14 gün boyunca 15 mg/gün deri altı^{28,29,30} ve prednizolonun 200 mg/gün kas içi uygulanması sonucu³¹ YKS gelişiminin engellendiği rapor edilmiştir. Glikokortikoidler ve glukagon glikoneogenezisi artırarak plazma glikoz konsantrasyonunu yükseltir. Yavaş salınan insülinin 0,14 IU/kg dozunda uygulanması ile karaciğer TAG birikimini azaltılabilmektedir. Ancak daha yüksek dozlarının 0,29-0,43 IU/kg hipoglisemik şoka neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.³²

Propilen glikol de (PG) glikoneogenezis sağlayan maddelerden biridir ve ketozis sağaltımı ve önlenmesinde kullanılır. PG'nin oral 1 litre/gün kullanılması, YKS'den korunmada ve ketozisi engellemede etkilidir. Periparturient dönemde propilen glikol verilen ineklerin plazma glikoz ve insülin konsantrasyonunda artış, NEFA ve Betahidroksibutirik asit (BHBA) konsantrasyonlarında ise düşüş belirlenmiştir.³³⁻³⁵ Doğuma iki gün kala oral PG verilen ineklerde, laktasyonun ilk döneminde plazma NEFA seviyesinde düşüş ve süt veriminde artış rapor edilmiştir.³³

YKS'yi önlemede Başoğlu ve ark. sodyum borat'ı oral yolla (100mg/kg) kullanmış ve başarılı olmuşlardır.³⁶ Hematolojik bulgular, sodyum boratın

immün sistemi güçlendirdiğini ve enfeksiyon riskini azalttığını ileri sürmektedir.^{36,37}

Metionin fosfolipid sentezinde görev alır ve VLDL sentezinde zorunlu bir madde olan apolipoproteinlerin ön maddesi olarak kullanılır.^{4,38,39} Bu nedenle laktasyonun erken döneminde karaciğerde TG'lerin VLDL'ye dönüşümünü hızlandırmak amacıyla rasyona metionin ilavesi yararlı olabilmektedir. Geçiş dönemindeki hayvanların, rasyonuna ek olarak yalnızca metionin ilavesinin (ortalama günlük hayvan başına 12 gr.) veya metionin ve lizin birlikte yüksek miktarda eklenmesinin, karaciğer yağlanması karşı korunmada etkili olduğu^{4,40} ve süt verimini, özellikle sütteki protein oranını artırdığı bildirilmiştir.⁴¹ Yanı sıra bu uygulamaların karaciğerde yağ birikimi üzerine etkili olmadığını gösteren çalışmalar da vardır.^{42,43}

Kolin karaciğerde fosfatidilkolin sentezinde ön madde olarak kullanılır ve metionine benzer olarak görev yapar. Ayrıca kolin lipotropik bir maddedir ve karaciğerde TG'lerin dönüşüm miktarını ve salınımını artırarak yağ birikimini önler. Geçiş dönemi esnasında süt ineklerinin rasyonlarına kolin ilavesinin yararlılığına ilişkin birçok çalışma bulunmaktadır.^{44,45} Yemlere kolin ilavesi sonrası süt veriminde artış, karaciğer lipid miktarında azalma şekillenmektedir.^{44,45} Diğer bir çalışmada, doğum öncesi konsantre yemin sınırlandırılması ve rasyona kolin ilavesinin, serum BHBA ve NEFA düzeylerinde azalmaya neden olduğu ve YKS'yi önlediği tespit edilmiştir.⁴³ Ancak Guretzky ve ark.⁴⁶ geçiş dönemi sırasında kolin ilavesinin karaciğer metabolizması üzerine etkilerini araştırmışlar ve sonuçta böyle bir uygulamanın etkisiz olduğunu belirtmişlerdir.

Krom (Kr), Kromodulin adlı proteinin yapısına girer. Bu protein, insüline duyarlı hücrelere glikozun taşınmasında görev alır.⁴⁷ Bu nedenle süt ineklerine laktasyonun erken döneminde Kr verilmesi hücrelerin glukozdan daha etkin şekilde yararlanmasına ve buna bağlı olarak ketozisin önlenmesine yardımcı olur. Pratikte kullanılan Kr-Metionin şelatları aynı zamanda kan NEFA düzeyini de düşürmektedir.^{48,49} Gerek glikoz gerekse NEFA konsantrasyonu üzerine etkisinden dolayı bu bileşiğin geçiş periyodunda kullanılarak karaciğer yağlanması üzerine etkinliğinin araştırılmasına ihtiyaç vardır.

Gliserol ve propionik asit tuzları gibi glikoz prekürsörleri de YKS'yi önlemek için kullanılmaktadır. Periparturient dönemde amonyum ve kalsiyum propionat ile gliserolün (1kg/gün) oral kullanımı plazma BHBA ve NEFA konsantrasyonunda düşüşe neden olur.^{50,51} Yine iyonoforlar, ruminant beslenmesinde canlı ağırlık artışı ve yemden yararlanmayı artırmak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. İyonoforlar ruminal fermentasyonu düzenleyerek rumende üretilen

propiyonik asit miktarını artırır, asetik asit ve bütirik asit miktarını azaltırlar. Rumendeki propiyonik asit seviyesindeki artış aynı zamanda rumende üretilen amonyak miktarının da azalmasına neden olur.⁵² Bir iyonofor grubu antibiyotik olan monensin doğum öncesi bir ay süreyle ineklere uygulanmış ve ketozise karşı etkili bulunmuştur.³⁴ Yine süt ineklerine doğumdan 3 hafta önce, kontrollü monensin salıveren kapsül uygulamasını takiben, doğum sonrasında subklinik ketozis görülme oranı %50 azalmıştır.⁵³

SONUÇ

Günümüzde, süt ineklerde YKS'nin varlığı ve derecelendirilmesi uygun yöntemlerle alınan biyopsi örneklerinin kimyasal ve histopatolojik muayeneleri sonucu ortaya konulabilmektedir. YKS, süt ineklerinde genel durum bozukluğu, süt verimi düşüklüğü, tohumlama zamanında uzama, diğer metabolik hastalıklara predispozisyon yaratması nedeniyle göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalık modern süt

işletmelerinde çok ciddi maddi kayıplara neden olmakta, bu nedenle üzerinde önemle durulması gereken bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır.

YKS'den korunma amacıyla kullanılan maddelerin farklı mekanizmalara etki etmesi nedeniyle uygun bileşiğin seçilmesinde işletmenin beslenme şekli ve yönetim programı önemli rol oynamaktadır.

Obez, iştahsız, güç ya da ikiz doğum yapanlarla, metabolik ya da infeksiyöz hastalığı olanlarda YKS çok daha hızlı şekillendiğinden korunmada öncelikli hedef grup olarak belirlenmelidir.

Sonuç olarak, YKS yurdumuzda da süt verimi yüksek sığırların sayısında artışa paralel olarak, tüm dünyaya benzer şekilde, önemli bir sorunu haline gelmiştir. YKS sağaltımı ve korunma önlemleri her geçen gün daha da önem kazanmaktadır. Bu bağlamda, YKS'nin önlenmesine yönelik güncel bilgilerin veteriner pratiğe faydalı olacağı düşünülmüştür ■

KAYNAKLAR

1. **Gruffat D, Durand D, Graulet B, Bauchart D** (1996) Regulation of VLDL synthesis and secretion of the liver. *Reprod Nutr Dev*, 36:375-389.
2. **Goff JP, Horst RL** (1997) Physiological changes at parturition and their relationship to metabolic disorders. *J Dairy Sci*, 80:1260-1268.
3. **Başoğlu A, Sevinç M** (2004) *Evcil Hayvanlarda Metabolik ve Endokrin Hastalıklar*. Pozitif Matbaacılık, Konya, Türkiye.
4. **Grummer RR** (1993) Etiology of lipid-related metabolic disorders in periparturient dairy cows. *J Dairy Sci*, 76:3882.
5. **Drackley JK** (1999). Biology of dairy cows during the transition period: The final frontier? *J Dairy Sci*, 82:2259-2273.
6. **Grum DE, Drackley JK, Younker RS, LaCount DW, Veenhuizen JJ** (1996) Nutrition during the dry period and hepatic lipid metabolism of periparturient dairy cows. *J Dairy Sci*, 79: 1850-1864.
7. **Van den Top AM, Van Tol A, Jansen H, Geelen MJ, Beynen AC** (2005) Fatty liver in dairy cows post partum is associated with decreased concentration of plasma triacylglycerols and decreased activity of lipoprotein lipase in adipocytes. *J Dairy Res*, 72(2): 129-37.
8. **Herdt TH** (2000) Ruminant adaptation to negative energy balance. Influences on the etiology of ketosis and fatty liver. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 16: 215-230.
9. **Shibano K, Kawamura S** (2006) Serum free amino acid concentration in hepatic lipidosis of dairy cows in the periparturient period. *J Vet Med Sci*, 68(4): 393-396.
10. **Civelek T** (2002) Sütçü Sığırların Periparturient Dönem Hastalıklarında Serum Apolipoprotein B-100 Konsantrasyonları. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya, Türkiye.
11. **Civelek T, Çelik HA, Birdane FM, Yağcı A, Pancarcı ŞM, Kabu M** (2006a) Serum apolipoprotein B100 concentrations in obese Holstein heifers. *The Revue de Médecine Vétérinaire*, 157(2):72-75.
12. **Civelek T, Sevinc M, Boydak M and Basoglu A** (2006b) Serum apolipoprotein B100 concentrations in dairy cows with left sided displaced abomasum. *The Revue de Médecine Vétérinaire*, 157 (7):361-365.
13. **Keller U, Gerber PP and Stauffacher W** (1988) Fatty acid-independent inhibition of hepatic ketone body production by insulin in humans. *Am J Physiol*, 254: E694-699
14. **Drackley JK, Overton TR and Douglas GN** (2001) Adaptations of glucose and long chain fatty acid metabolism in liver of dairy cows during the periparturient period. *J Dairy Sci* (E Suppl.), 84, 100-112.
15. **Reynolds CK, Aikman PC, Lupoli B, Humphries DJ, Beever DE** (2003). Splanchnic metabolism of dairy cows during the transition from late gestation through early lactation. *J Dairy Sci*, 86: 1201-1217.
16. **Grummer RR, Sandra JB, Laccount DW** (1990) Estrogen induction of fatty liver in dairy cattle. *J Dairy Sci*, 73: 1537-1543
17. **Oikawa S, Oetzel GR** (2006) Decreased insulin response in dairy cows following a four-day fast to induce hepatic lipidosis. *J Dairy Sci*, 89: 2999-3005
18. **Drackley JK, Beitz DC, Young JW** (1991) Regulation of in vitro palmitate oxidation in liver from dairy cows during early lactation. *J Dairy Sci*, 74: 1884-1892
19. **Woltow G, Staufenbiel R, Langhans J** (1991) Comparison between histologically and biochemically determined liver fat levels and resulting conclusions. *Mh Vet Med*, 46: 576-582.
20. **Johannsen U, Menger S, Staufenbiel R, Rossow N** (1993) Investigations on morphology and function of the liver of highyielding cows two weeks post partum. *Dtsch Tierärztl Wochenschr*, 100: 177-181.
21. **Veenhuizen JJ, Drackley JK, Richard MJ, Sanderson TP, Miller LD, Young JW** (1991) Metabolic changes in blood and liver during development and early treatment of experimental fatty liver and ketosis in cows. *J Dairy Sci*, 74: 4238-4253.
22. **Hippen AR, She P, Young JW, Beitz DC, Lindberg GL, Richardson LF, Tucker RW** (1999) Alleviation of fatty liver in dairy cows by 14-day intravenous infusions of glucagon. *J Dairy Sci*, 82: 1139-1152.
23. **Gerloff BJ, Herdt T H, Emery RS** (1986) Relationship of hepatic lipidosis to health and performance in dairy cattle. *J Am Vet Med Assoc*, 188:845-850.

24. **Van den Top AM, Geelen MJ, Wensing T, Wentink GH, van't Klooster AT, Beynen AC** (1996) Higher postpartum hepatic triacylglycerol concentrations in dairy cows with free rather than restricted access to feed during the dry period are associated with lower activities of hepatic glycerolphosphate acyltransferase. *J Nutr*, 126: 76-85.
25. **Jorritsma R, Jorritsma H, Schukken YH, Bartlett PC, Wensing T, Wentink GH** (2001) Prevalence and indicators of post partum fatty infiltration of the liver in nine commercial dairy herds in the Netherlands. *Livest Prod Sci*, 68: 53-60.
26. **Wensing T, Kruip T, Geelen MJH, Wentink GH, van den Top AM** (1997) Postpartum fatty liver in high-producing dairy cows in practice and in animal studies. The connection with health, production and reproduction problems. *Comp Haematol Int*, 7: 167-171.
27. **Bobé G, Young JW, Beitz DC** (2004) Pathology, etiology, prevention, and treatment of fatty liver in dairy cows *J Dairy Sci* 87:3105-3124
28. **Nafikov R A, Ametaj BN, Bobé G, Young JW, Beitz DC.** (2002). Prevention of fatty liver in transition dairy cows by glucagon. *J Dairy Sci*, 85 (Suppl. 1): 21. (Abstr.).
29. **Nafikov RA, Ametaj BN, Bobé G, Koehler KJ, Young JW, Beitz DC** (2006) Prevention of fatty liver in transition dairy cows by subcutaneous injections of Glucagon. *J Dairy Sci*, 89: 1533-1545
30. **Bobé G, Ametaj BN, Young JW, Anderson LL, Beitz DC** (2007) Exogenous glucagon effects on health and reproductive performance of lactating dairy cows with mild fatty liver. *Anim Reprod Sci*, 102: 194-207.
31. **Fürll M, Fürll B** (1998). Glucocorticoid (prednisolone) effects on various blood, urine and liver parameters in cows in the second post partum week. *Tieraerztl. Prax. Ausg. G Grosstiere Nutztiere*, 26: 262-268.
32. **Hayırlı A** (2006) The role of exogenous insulin in the complex of hepatic lipidosis and ketosis associated with insulin resistance phenomenon in postpartum dairy cattle *Vet Res Commun*, 30: 749-74.
33. **Overton TR, Waldron MR** (2004) Nutritional management of transition dairy cows: Strategies to optimize metabolic health. *J Dairy Sci*, 87: E105-E119.
34. **Duffield TF** (2000). Subclinical ketosis in lactating dairy cows. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 16:231-253.
35. **Moallem U, Katz M, Arieli A, Lehrer H** (2007) Effects of peripartum propylene glycol or fats differing in fatty acid profiles on feed intake, production, and plasma metabolites in dairy cows. *J Dairy Sci*, 90: 3846-3856
36. **Başoğlu A, Sevinç M, Birdane FM, Boydak M** (2002) Efficacy of sodium borate in the prevention of fatty liver in dairy cows. *J Vet Intern Med*, 16: 732-735.
37. **Başoğlu A, Sevinç M, Güzelbektas H, Cıvelek T** (2000) Effect of borax on lipid profile in dogs online *J vet. Res.*4:153-156.
38. **Sandra J, Bertics R, Ric R, Grummer R** (1999) Effects of fat and methionine hydroxy analog on prevention or alleviation of fatty liver induced by feed restriction *J Dairy Sci*, 82: 2731-2736.
39. **Piepenbrink MS, Marr AL, Waldron MR, Butler WR, Overton TR, Vázquez-Añón M,** (2004) Holt Feeding 2-Hydroxy-4-(Methylthio)-Butanoic Acid to Periparturient Dairy Cows Improves Milk Production but not Hepatic Metabolism *J. Dairy Sci.* 87:1071-1084
40. **Durand D, Chilliard Y, Bauchart D** (1992) Effects of lysine and methionine on in vivo hepatic secretion of VLDL in the high yielding dairy cow. *J Dairy Sci*, 75: 279 (Abstr.).
41. **Rulquin H, Delaby L** (1997) Effects of the energy balance of dairy cows on lactational responses to rumen-protected Methionine. *J Dairy Sci*, 80: 2513-2522.
42. **Colin-Schoellen O, Laurent F, Vignon B** (1995) Interactions of ruminally protected methionine and lysine with protein source or energy level in the diets of cows. *J Dairy Sci*, 78: 2807-2818.
43. **Bertics SJ, Grummer RR** (1999) Effects of fat and methionine hydroxy analog on prevention or alleviation of fatty liver induced by feed restriction. *J Dairy Sci*, 82: 2731-2736.
44. **Erdman RA, Sharma BK** (1991) Effect of dietary rumen-protected choline in lactating dairy cows. *J Dairy Sci*, 74: 1641-1647.
45. **Cooke RF, Silva Del Río N, Caraviello DZ, Bertics SJ, Ramos MH, Grummer RR.** (2007) Supplemental choline for prevention and alleviation of fatty liver in dairy cattle. *J Dairy Sci*, 90: 2413-2418.
46. **Guretzky NA, Carlson DB, Garrett JE, Drackley JK.** (2006) Lipid metabolite profiles and milk production for holstein and jersey cows fed rumen-protected choline during the periparturient period. *J Dairy Sci*, 89: 188-200.
47. **Vincent JB** (2004) Recent advances in the nutritional biochemistry of trivalent chromium. *Proc Nutr Soc*, 63: 41-47.
48. **Bryan MA, Socha MT, Tomlison DJ** (2004) Supplementing intensively grazed late-gestation and early-lactation dairy cattle with chromium. *J Dairy Sci*, 87: 4269-4277.
49. **Hayırlı A, Bremmer DR, Bertics SJ, Socha MT, Grummer RR.** (2001) Effect of chromium supplementation on production and metabolic parameters in periparturient dairy cows. *J Dairy Sci*, 84: 1218-1230.
50. **Goff JP, Horst RL, Jardon PW, Borelli C, Wedam J** (1996) Field trials of an oral calcium propionate paste as an aid to prevent milk fever in periparturient dairy cows. *J Dairy Sci*, 79: 378-383.
51. **DeFraın JM, Hippen AR, Kalscheur KF, Jardon PW** (2003) Feeding glycerol to transition dairy cows; effects on drymatter intake, milk production, and blood metabolites. *J DairySci*, 86 (Suppl. 1): 104 (Abstr.).
52. **Taluğ AM, Özkul H** (1999) Ruminantların beslenmesinde iyonofor kullanımı. *Hayvansal Üretim*, 39-40: 72-80.
53. **Duffield TF, Sandals D, Leslie KE, Lissemore K, McBride BW, Lumsden JH, Dick P, Bagg R.** (1998) Efficacy of monensin for the prevention of subclinical ketosis in lactating dairy cows. *J Dairy Sci*, 81: 2866-2873.

