

Research article: 1436”

## Association between biochemical parameters and pathological findings in the diagnosis of fatty liver in dairy cows

Shojaei, M.<sup>1</sup>, Nejat Dehkordi, S.H.<sup>2\*</sup>, Karimi-Dehkordi, M.<sup>3</sup>, Namjoo, A.R.<sup>4</sup>

1- D.V.M. Graduate, Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran

2- Assistant Professor, Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran

3- Associate Professor, Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran

4- Associate Professor, Pathobiology Department, Islamic Azad University, Shahrekord Branch, Shahrekord, Iran

\*Corresponding author's email: shndfa@yahoo.com

(Received: 2023/10/7 Accepted: 2024/1/29)

### Abstract

Fatty liver is a common disease of cattle which can affect the growth and production of cows, so diagnosing fatty liver is very important. The aim of this study was to investigate the role of some serum parameters in the diagnosis of fatty liver disease in cattle and determine the role of these parameters in predicting fatty liver disease. Blood and liver samples of 28 Holstein cows were taken at the time of slaughter and the serum concentrations of liver enzymes, bilirubin, protein and lipid profile were determined. Also, the ratio of blood lipids to HDL (high density lipoprotein) was calculated. ROC statistical model was used to determine critical thresholds in predicting fatty liver. As the severity of fatty liver increased, the levels of AST (aspartate aminotransferase), GGT (gamma glutamil transferase), cholesterol and HDL increased. As the BCS decreased and age increased, the severity of the disease also increased. ROC analysis showed that the level of AST, GGT, total protein, cholesterol/HDL ratio, as well as BCS and age are suitable for predicting fatty liver disease. The best cut-off point for predicting the disease was suggested as 55.05 U/l for AST, 14 U/l for GGT, 6.55 mg/dl for total protein and 3.18 for cholesterol/HDL ratio. The best cut point for BCS and age was 4.25 and 6.5 years, respectively. The results showed that the measurement of liver enzymes and fat profile in determining the degree of fatty liver in Holstein cows in field conditions is of acceptable diagnostic importance and can be a suitable method to replace liver biopsy.

**Conflict of interest:** None declared.

**Keywords:** Biochemical Parameters, Dairy Cows, Fatty Liver, Pathological Findings.

"مقاله پژوهشی: ۱۴۳۶"

## ارتباط بین پارامترهای بیوشیمیایی خون و یافته‌های پاتولوژیک در تشخیص کبد چرب گاوهای شیری

مهران شجاعی<sup>۱</sup>، شاهین نجات دهکردی<sup>۲\*</sup>، مریم کریمی دهکردی<sup>۳</sup>، عبدالرسول نامجو<sup>۴</sup>

۱- دانش‌آموخته دکترای حرفه‌ای دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران.

۲- استادیار گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران.

۳- دانشیار گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران.

۴- دانشیار گروه پاتوبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شهرکرد، شهرکرد، ایران

\*نویسنده مسئول مکاتبات: shndfa@yahoo.com

(دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۷/۱۵ پذیرش نهایی: ۱۴۰۲/۱۱/۹)

### چکیده

کبد چرب یکی از بیماری‌های شایع در گاو است و می‌تواند بر رشد و تولید گاوها تاثیر بگذارد. لذا، تشخیص کبد چرب اهمیت زیادی دارد. هدف از این مطالعه، بررسی نقش برخی پارامترهای سرم در تشخیص بیماری کبد چرب در گاو و تعیین نقش این پارامترها در پیشگویی ابتلا به کبد چرب بود. نمونه‌های خون و کبد ۲۸ رأس گاو نژاد هلشتاین در زمان کشتار اخذ و غلظت سرمی آنزیم‌های کبدی، بیلی‌روبین، پروتئین و پروفایل چربی تعیین شد. همچنین نسبت لیپیدهای خون به HDL (High Density Lipoprotein) محاسبه گردید. مدل آماری راک برای تعیین آستانه‌های بحرانی در پیش‌بینی کبد چرب استفاده شد. با افزایش شدت کبد چرب، میزان AST (Aspartate aminotransferase)، GGT (gamma Glutamyl transferase)، کلسترول و HDL افزایش یافت. با کاهش نمره بدنی و افزایش سن، شدت بیماری نیز افزایش داشت. آنالیز راک نشان داد که میزان AST، GGT، توتال پروتئین، نسبت کلسترول به HDL و نیز نمره بدنی و سن برای پیشگویی ابتلا به کبد چرب، مناسب هستند. بهترین نقطه برش برای پیشگویی ابتلا به بیماری، در مورد AST، ۵۵/۰۵ واحد بر لیتر، برای GGT، ۱۴ واحد بر لیتر، برای توتال پروتئین ۶/۵۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و برای نسبت کلسترول به HDL، ۳/۱۸ پیشنهاد گردید. بهترین نقطه برش برای نمره وضعیت بدنی و سن به ترتیب ۴/۲۵ و ۶/۵ سال بود. نتایج نشان داد که اندازه‌گیری آنزیم‌های کبدی و پروفایل چربی در تعیین درجات کبد چرب در گاوهای هلشتاین در شرایط فیلد از اهمیت تشخیصی قابل قبولی برخوردار است و می‌تواند روش مناسبی برای جایگزینی بیوپسی کبد باشد.

کلیدواژه‌ها: پارامترهای بیوشیمیایی خون، کبد چرب، گاو شیری، یافته‌های پاتولوژیک کبد.

## مقدمه

سندرم کبد چرب اغلب در گاوهای شیری پرتولید در اوایل دوره شیردهی رخ می‌دهد و به دلیل تعادل منفی انرژی ناشی از زایمان و تولید شیر، با انتقال و تجمع چربی در کبد از منابع چربی به همراه است. کبد چرب همچنین می‌تواند منجر به التهاب کبد، اسکار و سخت شدن کبد و در نهایت مرگ حیوان شود، به طوری که بدون درمان ممکن است میزان مرگ و میر به ۲۵ درصد و در برخی موارد به ۵۰ درصد هم برسد (Ametaj 2005; Farid *et al.*, 2013). کبد چرب علامت بالینی خاصی ندارد و معمولاً همزمان با سایر بیماری‌هایی که معمولاً در زمان زایمان یا مدت کوتاهی پس از زایمان دیده می‌شوند مانند متریت، جفت باقی‌مانده، ورم پستان، شیردان جابجاشده، اسیدوز و هیپوکلسمی ایجاد می‌شود که تشخیص را مشکل می‌سازد (Sevinc *et al.*, 2001).

بیوپسی کبد و به دنبال آن ارزیابی سلول‌شناختی یا تعیین میزان تری‌گلیسیرید در پارانشیم نمونه برداری شده، قابل اعتمادترین و نیز آزمایش استاندارد طلائی برای تشخیص بیماری کبد چرب (لیپیدوز کبدی) در گاوهای شیری می‌باشد (Kalaitzakis *et al.*, 2007). رضایی صابر و نوری در سال ۲۰۰۹، برای آگاهی از سندرم کبد چرب با نمونه برداری از سلولهای کبدی، میزان تری‌آسیل‌گلیسرول و یا چربی تام موجود در سلول را اندازه‌گیری نمودند (Rezaei Saber and Nouri 2009). با این حال، در شرایط فیلد، استفاده از چنین روش تهاجمی یعنی بیوپسی کبد برای بسیاری از پرورش دهندگان نامطلوب است و با عوارض و خطرات اجتناب‌ناپذیری همراه است که آن را در

شرایط فیلد غیرعملی می‌کند. بیوپسی کبد یک روش تهاجمی و پرهزینه است و می‌تواند باعث خونریزی، عفونت و در برخی موارد مرگ حیوان شود (Ahmadi *et al.*, 2016). استفاده از اولتراسونوگرافی در تشخیص بیماری کبد چرب غیرالکلی در انسان رایج است و یک رابطه مثبت بین مقدار چربی در کبد و افزایش اکوزنیسته در سونوگرافی گزارش شده است (Ametaj, 2005). اما به دلیل هزینه بالای دستگاه، استفاده از آن در شرایط بررسی بالینی در گاوهای شیری در بسیاری از مناطق محدود است و همچنان از آنالیز بیوشیمیایی برای تشخیص کبد چرب بیشتر استفاده می‌شود. از این رو، پارامترهای بیوشیمیایی مختلف از جمله آنزیم آلانین-آمینوترانسفراز (alanine aminotransferase; ALT)، آسپاراتات-آمینوترانسفراز (aspartate aminotransferase; AST)، گاماگلوتامیل-ترانسفراز (gama glutamil transferase; GGT)، آلکالین فسفاتاز (alkaline phosphatase; ALP)، کراتین کیناز (creatine kinase; CK)، بیلی‌روبین و آلبومین می‌توانند در تشخیص احتمالی لیپیدوز کبدی کمک کنند (Batista *et al.*, 2022, Shen *et al.*, 2018).

قابل توجه است که تشخیص لیپیدوز کبدی کمتر مورد توجه محققین بوده است، اکثر محققان بر پاتوفیزیولوژی این بیماری تمرکز می‌کنند در حالی که تشخیص آن را احتمالاً به دلیل دشوار بودن در شرایط فیلد نادیده می‌گیرند.

در اینجا، هدف ما بررسی نقش برخی پارامترهای بیوشیمیایی سرم در تشخیص لیپیدوز کبدی در گاوهای شیری هلشتاین با توجه ویژه به درجه آن است و به این امر مهم پرداخته می‌شود که آیا تغییراتی که در وضعیت

متابولیسم گاوها رخ می‌دهد می‌تواند در پیش‌بینی ابتلا به کبد چرب استفاده شود یا خیر. همچنین نشان می‌دهیم کدام پارامتر از بیشترین ارزش پیشگویی برای این بیماری برخوردار است و نقاط برش برای این پارامترها تعیین می‌گردد.

### مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع تحلیلی مشاهده‌ای می‌باشد که در بهار و تابستان سال ۱۴۰۲ در استان چهارمحال و بختیاری انجام شده که در طی آن به منظور بررسی ارتباط بین پارامترهای بیوشیمیایی خون و یافته‌های پاتولوژیکی کبد، از تعداد ۲۸ راس گاو شیری هلشتاین، در کشتارگاه واقع در زرین شهر قبل از کشتار، نمونه خون در لوله‌های بدون ماده ضد انعقاد برای جداسازی سرم اخذ گردید و همچنین کبد همه گاوها نیز بلافاصله پس از کشتار، جداگانه در داخل فرمالین ۱۰ درصد (شرکت پارس پیوند پویش، ایران) به آزمایشگاه کلینیک دامپزشکی دانشگاه شهرکرد منتقل شد. لازم به ذکر است که قبل از خونگیری، میانگین سنی و نمره بدنی گاوها هم ثبت می‌گردید. همچنین بلافاصله سرم‌های حاصله در لوله‌های اپندرف پلاستیکی در دمای ۲۰- درجه سلسیوس تا زمان انجام آزمایشات فریز می‌شدند. در ادامه آنزیم‌های کبدی مورد نظر شامل ALT، AST، CK، ALP، GGT و نیز مقدار گلوکز، پروتئین تام، آلبومین، بیلی‌روبین تام و پروفایل چربی (تری‌گلیسرید، کلسترول، لیپوپروتئین با چگالی بالا و لیپوپروتئین با چگالی پایین) نمونه‌های سرم با استفاده از کیت‌های شرکت پارس آزمون (تهران، ایران) به روش

اسپکتروفتومتری و بر اساس دستورالعمل موجود و توصیه‌های شرکت سازنده اندازه‌گیری گردید. نمونه‌های کبد در محلول فرمالین ۱۰ درصد ثابت شده و پس از آب‌گیری، بلوک‌های پارافینی از بافت تهیه گردید. مقاطع تهیه شده به روش معمولی و با استفاده از هماتوکسیلین-ئوزین، رنگ‌آمیزی شدند. در نهایت تغییرات آسیب‌شناختی در بافت کبد به کمک میکروسکوپ نوری، بررسی شده و وجود یا عدم وجود کبد چرب و همچنین درجه کبد چرب بررسی و ثبت گردید.

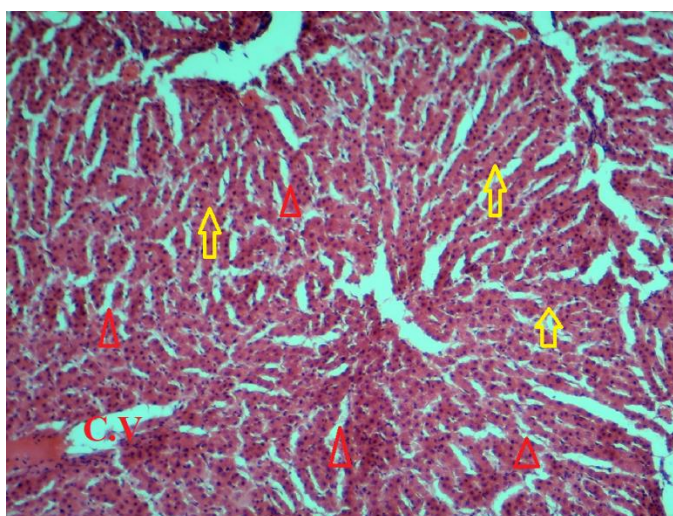
درجه‌بندی کبد چرب بر اساس وجود وزیکول‌های چربی در سیتوپلاسم هپاتوسیت‌ها انجام شد، به این صورت که عدم وجود وزیکول‌های چربی در کبد به عنوان گروه سالم و مشاهده میکرو و ماکرووزیکول‌های چربی (استئاتوز) در داخل سیتوپلاسم هپاتوسیت‌ها، به ترتیب به عنوان کبد چرب خفیف و شدید گزارش شد. - تحلیل آماری داده‌ها: داده‌های حاصله در تحقیق حاضر، با استفاده از نرم افزار آماری SPSS، ویرایش ۲۶ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. به منظور مقایسه میانگین پارامترهای بیوشیمیایی سرم، نمره وضعیت بدنی و سن در گروه‌های سالم و درجات مختلف کبد چرب از روش آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و تست Tukey با سطح معنی‌داری  $p < 0/05$  استفاده شد. به منظور مقایسه میانگین پارامترهای مورد مطالعه در گروه‌های سالم و مبتلا به کبد چرب، از مدل‌های آماری تی‌تست (t-test) استفاده گردید. همچنین به منظور تعیین پارامتر مناسب برای پیشگویی ابتلا به کبد چرب و نقطه برش مناسب برای هر پارامتر، از منحنی راک

استفاده گردید. همچنین مقدار  $P$  کمتر از  $0/05$ ، معنی دار محسوب شد.

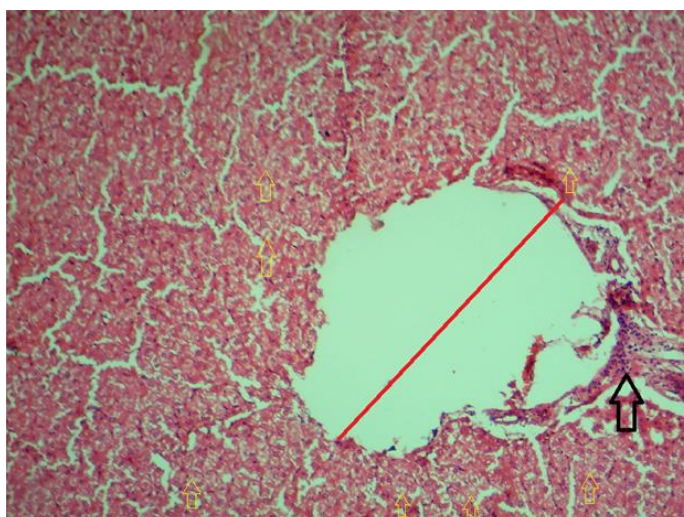
### یافته‌ها

- یافته‌های هیستوپاتولوژیک: در طی مطالعه حاضر پس از بررسی هیستوپاتولوژی نمونه‌های کبد تعداد ۲۸ راس گاو مورد مطالعه، ضایعات مرتبط با بیماری کبد چرب

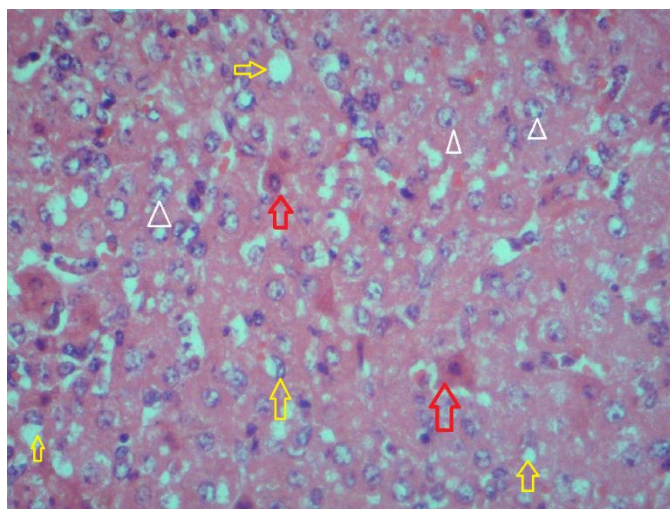
در بعضی از نمونه‌ها با درجات مختلفی به شرح ذیل مشاهده شد: ۱۱ نمونه (۳۹/۲۸ درصد کل جمعیت مورد بررسی) بدون ضایعه و سالم بودند (شکل ۱). در ۷ نمونه (۲۵ درصد کل جمعیت مورد بررسی) ضایعه ملایم (شکل ۲) و در ۱۰ نمونه (۳۵/۷۱ درصد کل جمعیت مورد بررسی) ضایعه شدید (شکل ۳) مشاهده شد.



شکل ۱- ساختار میکروسکوپی کبد سالم گاو. سلول‌های چند ضلعی سالم پارانشیم کبد به صورت صفحات سلولی (پیکان زرد)، فضای مویرگی (سینوزوئید) بین سلول‌های چند ضلعی کبد (سر پیکان قرمز) و سیاهرگ مرکز کبدی (C.V) مشخص می‌باشد (رنگ آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین، درشت‌نمایی  $\times 100$ ).



شکل ۲- ساختار میکروسکوپی کبد گاو مبتلا به کبد چرب خفیف. میکرو وزیکول‌های چربی در سیتوپلاسم سلول‌ها (پیکان زرد)، اتساع عروق ناحیه پورتال (خط قرمز) و ارتشاح خفیف سلول‌های التهابی در ناحیه پورتال (پیکان تیره) مشخص است (رنگ آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین، درشت‌نمایی  $\times 100$ ).



شکل ۳- ساختار میکروسکوپی کبد بافت کبد گاو مبتلا به کبد چرب شدید. ماکرو و زیکول‌های چربی در سیتوپلاسم سلول‌ها (پیکان زرد)، نکروز انفرادی و پراکنده سلول‌های کبد (پیکان قرمز) و هسته‌های و زیکولار سلول‌های کبد (سر پیکان سفید) رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین، درشت‌نمایی (× ۱۰۰).

به طور معنی‌دار بالاتر از گاوهای سالم بود ( $p < 0.05$ ). همچنین مقادیر سرمی GGT و HDL و نسبت AST به ALT در گروه کبد چرب شدید بالاتر از گاوهای سالم و مبتلا به کبد چرب ملایم بود ( $P < 0.05$ ). در مقادیر سرمی پارامترهای دیگر بین گروه‌های مختلف تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

### مقایسه میانگین پارامترهای مورد مطالعه بین گروه‌های مختلف از نظر شدت کبد چرب

میانگین غلظت سرمی پارامترهای بیوشیمیایی بین سه گروه گاوهای سالم و مبتلا به کبد چرب ملایم و شدید (بر اساس یافته‌های پاتولوژی)، از لحاظ آماری مقایسه گردید (جدول ۱). نتایج نشان داد که میانگین AST و کلسترول در گاوهای مبتلا به کبد چرب شدید

جدول ۱- مقایسه میانگین پارامترهای مورد مطالعه (mean±SD) بین گروه‌های مختلف از نظر شدت کبد چرب

شاخص/گروه	سالم (n=11)	ملایم (n=7)	شدید (n=10)
ALT (IU/L)	23/64±2/21 <sup>a</sup>	22/86±5 <sup>a</sup>	31/90±4/42 <sup>a</sup>
AST (IU/L)	52/83±6/53 <sup>a</sup>	69/06±4/93 <sup>ab</sup>	91/67±16/15 <sup>b</sup>
ALP (U/L)	83/45±31/69 <sup>a</sup>	60±20/10 <sup>a</sup>	144/20±27/88 <sup>a</sup>
GGT (U/L)	12/27±1/43 <sup>a</sup>	16/57±2/15 <sup>a</sup>	26±2/11 <sup>b</sup>
CK (U/L)	43/59±0/86 <sup>a</sup>	45/92±0/75 <sup>a</sup>	44/40±1/20 <sup>a</sup>
گلوکز (mg/dl)	78/55±10/97 <sup>a</sup>	57±18/12 <sup>a</sup>	82/90±14/05 <sup>a</sup>
توتال پروتئین (mg/dl)	6/71±0/32 <sup>a</sup>	7/50±0/24 <sup>a</sup>	7/60±0/30 <sup>a</sup>
آلبومین (mg/dl)	2/87±0/08 <sup>a</sup>	3/08±0/11 <sup>a</sup>	2/95±0/07 <sup>a</sup>
توتال بیلی روبین (mg/dl)	0/32±0/02 <sup>a</sup>	0/39±0/03 <sup>a</sup>	0/36±0/01 <sup>a</sup>

تری گلیسرید (mg/dl)	۱۷/۱۸±۳/۹۷ <sup>a</sup>	۱۸/۷۱±۲/۱۶ <sup>a</sup>	۲۰/۹۰±۱/۸۱ <sup>a</sup>
کلسترول (mg/dl)	۱۳۳/۸۲±۱۱/۲۰ <sup>a</sup>	۱۴۶/۱۴±۱۴/۰۸ <sup>ab</sup>	۱۷۶/۸±۱۰/۱۴ <sup>b</sup>
LDL (mg/dl)	۱۸/۵۲±۱/۹۵ <sup>a</sup>	۲۰/۴۱±۳/۷۱ <sup>a</sup>	۲۱/۶۴±۱/۵۹ <sup>a</sup>
HDL (mg/dl)	۴۲/۸۸±۳/۲۳ <sup>a</sup>	۳۴/۰۵±۶/۲۵ <sup>a</sup>	۴۸/۴۷±۳/۰۶ <sup>b</sup>
LDL/HDL	۰/۴۴±۰/۰۴ <sup>a</sup>	۱/۰۸±۰/۵۷ <sup>a</sup>	۰/۴۵±۰/۰۴ <sup>a</sup>
TG/HDL	۰/۴۴±۰/۱۲ <sup>a</sup>	۱/۰۹±۰/۶۱ <sup>a</sup>	۰/۴۵±۰/۰۶ <sup>a</sup>
Cholesterol/HDL	۳/۳۶±۰/۲۷ <sup>a</sup>	۷/۵۰±۴/۰۸ <sup>a</sup>	۳/۶۹±۰/۱۶ <sup>a</sup>
AST/ALT	۲/۳۱±۰/۲۶ <sup>a</sup>	۲/۷۰±۰/۵۵ <sup>a</sup>	۴/۷۶±۰/۸۵ <sup>b</sup>

ab: حروف لاتین غیرمشترک در هر سطر، نشان‌دهنده وجود اختلاف معنی‌دار است ( $p < 0.05$ ).

در جدول ۲ هم میانگین نمره وضعیت بدنی و سن گاوها بین گروه‌های مختلف از نظر شدت کبد چرب مقایسه گردیده‌است. گاوهای مبتلا به کبد چرب شدید

نسبت به گاوهای سالم، به طور معنی‌دار نمره بدنی پایین‌تر و و سن بالاتری داشتند ( $p < 0.05$ ).

جدول ۲- مقایسه میانگین نمره وضعیت بدنی و سن گاوها (mean±SD) بین گروه‌های مختلف از نظر شدت کبد چرب

شاخص/گروه	سالم (n=۱۱)	ملايم (n=۷)	شدید (n=۱۰)
نمره وضعیت بدنی	۴/۳۵±۰/۱۵ <sup>b</sup>	۴/۲۱±۰/۱۸ <sup>ab</sup>	۳/۶۳±۰/۲۷ <sup>a</sup>
سن (سال)	۴/۴۵±۰/۷۴ <sup>a</sup>	۶/۱۴±۰/۹۳ <sup>ab</sup>	۸±۰/۳۳ <sup>b</sup>

ab: حروف لاتین غیرمشترک در هر سطر، نشان‌دهنده وجود اختلاف معنی‌دار است ( $p < 0.05$ ).

- مقایسه میانگین پارامترهای مورد مطالعه بین گروه‌های سالم و مبتلا به کبد چرب در قسمتی از نتایج تمامی گاوهای مورد مطالعه به دو گروه سالم (۱۱ راس، ۳۹/۲۸ درصد) و مبتلا به کبد چرب، خفیف یا شدید، (۱۷ راس، ۶۰/۷۱ درصد) تقسیم شدند. میانگین غلظت سرمی پارامترهای بیوشیمیایی بین این دو گروه از لحاظ آماری مقایسه

گردید (جدول ۳). گاوهای مبتلا به بیماری کبد چرب (شدید یا ملايم) نسبت به گاوهای سالم، از AST، GGT، توتال پروتئین، کلسترول و نسبت کلسترول به HDL بالاتری برخوردار بودند ( $p < 0.05$ ). مقادیر سرمی پارامترهای دیگر بین دو گروه گاوهای سالم و بیمار تفاوت معنی‌داری نداشتند.

جدول ۳- مقایسه میانگین پارامترهای مورد مطالعه (mean±SD) بین گاوهای سالم و مبتلا به کبد چرب (ملايم یا شدید)

شاخص/گروه	سالم (n=۱۱)	بیمار (n=۱۷)	p-value
(IU/L) ALT	۲۳/۶۴±۲/۲۱	۲۸/۱۸±۳/۴	۰/۳
(IU/L) AST	۵۲/۸۳±۶/۵۳	۷۸/۳۷±۷/۴۹	۰/۰۱
(U/L) ALP	۸۳/۴۵±۳۱/۶۹	۱۰۹/۵۳±۲۰/۶۶	۰/۱

۰/۰۰۳	۲۲/۱۱±۱/۸۸	۱۲/۲۷±۱/۴۳	(U/L) GGT
۰/۲	۴۵/۰۲±۰/۷۷	۴۳/۵۹±۰/۸۶	(U/L) CK
۰/۶	۷۲/۲۴±۱۱/۲۳	۷۸/۵۵±۱۰/۹۷	گلوکز (mg/dl)
۰/۰۴	۷/۵۵±۰/۱۹	۶/۷۱±۰/۳۲	توتال پروتئین (mg/dl)
۰/۲	۳±۰/۰۶	۲/۸۷±۰/۰۸	آلبومین (mg/dl)
۰/۱	۰/۳۷±۰/۰۱	۰/۳۲±۰/۰۲	توتال بیلی روبین (mg/dl)
۰/۰۷	۲۰±۱/۳۷	۱۷/۱۸±۳/۹۷	تری گلیسیرید (mg/dl)
۰/۰۴	۱۶۴/۱۸±۸/۸۸	۱۳۳/۸۲±۱۱/۲	کلسترول (mg/dl)
۰/۳	۲۱/۱۳±۱/۷۳	۱۸/۵۲±۱/۹۵	(mg/dl) LDL
۰/۹	۴۲/۵۳±۳/۵	۴۲/۸۸±۳/۲۳	(mg/dl) HDL
۰/۳	۰/۷۱±۰/۲۴	۰/۴۴±۰/۰۴	LDL/HDL
۰/۱	۰/۷۲±۰/۲۵	۰/۴۴±۰/۱۲	TG/HDL
۰/۰۲	۵/۳۷±۱/۶۶	۳/۲۵±۰/۳۱	Cholesterol/HDL
۰/۱	۳/۵۵±۰/۵۲	۲/۳۱±۰/۲۶	AST/ALT

مقدار  $p$  کمتر از ۰/۰۵ در هر سطر، نشان‌دهنده وجود اختلاف معنی‌دار است ( $p < ۰/۰۵$ ).

در جدول ۴ هم میانگین نمره وضعیت بدنی و سن گاوها بین گروه سالم و مبتلا به کبد چرب مقایسه گردید. نتایج نشان می‌دهد که گاوهای مبتلا به کبد چرب (ملایم یا شدید) نسبت به گاوهای سالم، به طور معنی‌دار نمره بدنی پایین‌تر و سن بالاتری داشتند ( $p < ۰/۰۵$ ).

جدول ۴- مقایسه میانگین نمره وضعیت بدنی و سن گاوها (Mean±SD) بین گاوهای سالم و مبتلا به کبد چرب (ملایم یا شدید)

شاخص/گروه	سالم (n=۱۲)	بیمار (n=۱۷)	p-value
نمره وضعیت بدنی	۴/۲۹±۰/۱۱	۳/۶۳±۰/۲۷	۰/۰۱
سن (سال)	۴/۴۵±۰/۷۴	۷/۲۳±۰/۴۷	۰/۰۰۲

مقدار  $p$  کمتر از ۰/۰۵ در هر سطر، نشان‌دهنده وجود اختلاف معنی‌دار است ( $p < ۰/۰۵$ ).

پارامتر شاخص مناسبی برای پیشگویی ابتلا به کبد چرب می‌باشد یا خیر. نقطه ای روی منحنی راک که ترکیبی از بالاترین حساسیت و ویژگی را داشته باشد به عنوان حد آستانه بحرانی انتخاب می‌شود. نتایج نشان داد که در بین پارامترهای مورد مطالعه، فقط  $AST$  ( $p=۰/۰۰۹$ )،  $GGT$  ( $p=۰/۰۰۳$ )، توتال پروتئین ( $p=۰/۰۰۳$ )، نمره وضعیت بدنی ( $p=۰/۰۰۳$ )، سن

- نتایج آزمون منحنی راک در مورد پارامترهای بیوشیمیایی سرم

به منظور تعیین پارامتر مناسب برای پیشگویی ابتلا به کبد چرب، از منحنی راک استفاده گردید. در این آنالیز، برای هر پارامتر، یک سطح زیر منحنی راک (Urea under the curve; AUC) و  $p$ -value وجود دارد. با توجه به  $p$ -value مشخص می‌شود که آیا این



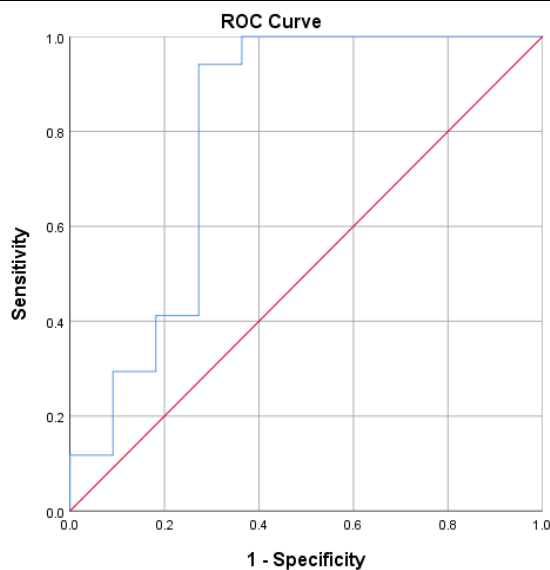
$(p=0/003)$  و نسبت کلسترول به HDL ( $p=0/02$ ) قادر به پیشنهادی به همراه حساسیت و ویژگی مربوط به آن به پیشگویی ابتلا به کبد چرب هستند. نقاط برش

جدول ۵- آزمون منحنی راک و مقادیر حساسیت و ویژگی پارامترهای بیوشیمیایی در دو نقطه برش متفاوت

متابولیت‌ها	مساحت زیر منحنی راک	خطای معیار	p-value	مقدار نقطه برش	حساسیت (درصد)	ویژگی (درصد)
AST (IU/L)	0/797	0/103	0/009	55/05	94/1	72/7
GGT (U/L)	0/834	0/075	0/003	19	58/8	90/9
توتال پروتئین (mg/dl)	0/743	0/104	0/03	6/55	88/2	54/5
BCS	0/743	0/097	0/03	4/25	76/5	72/7
سن (سال)	0/837	0/075	0/003	6/5	82/4	72/7
CHOL/HDL	0/765	0/104	0/02	3/18	88/2	63/6

برش برای پیشگویی ابتلا به کبد چرب برای AST،  
 72/7 با حساسیت 94/1 درصد و ویژگی 72/7  
 درصد پیشنهاد می‌گردد که حساسیت و ویژگی از نظر  
 آماری در سطح  $p < 0/05$  معنی‌دار است (نمودار ۱).

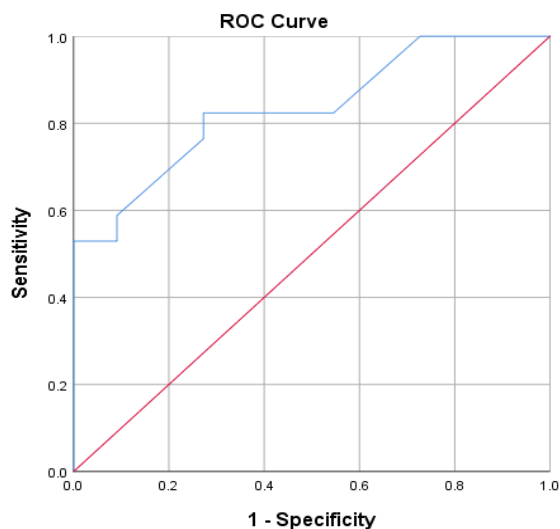
در مورد پارامتر AST، مساحت زیر منحنی راک  
 0/797 ( $se=0/103$ ) می‌باشد که با توجه به  $p=0/009$   
 value، مشخص می‌شود که این پارامتر شاخص مناسبی  
 برای پیشگویی ابتلا به کبد چرب می‌باشد. بهترین نقطه



نمودار ۱- منحنی راک در مورد AST

جدول ۵ ارائه شده است. بهترین نقطه برش برای پیشگویی ابتلا به کبد چرب برای GGT، mg/dl U/L، ۱۴ با حساسیت ۸۲/۴ و ویژگی ۷۲/۸ درصد پیشنهاد می‌گردد که از نظر آماری در سطح  $p < 0.05$  معنی‌دار است (نمودار ۲).

در مورد GGT، مساحت زیر منحنی راک ۰/۸۳۴ (se=۰/۰۷۵) می‌باشد که با توجه به  $p\text{-value}=0.003$  مشخص می‌شود که این پارامتر شاخص مناسبی برای پیشگویی ابتلا به کبد چرب است. نقاط برش پیشنهادی به همراه حساسیت و ویژگی مربوط به آن نقطه برش در

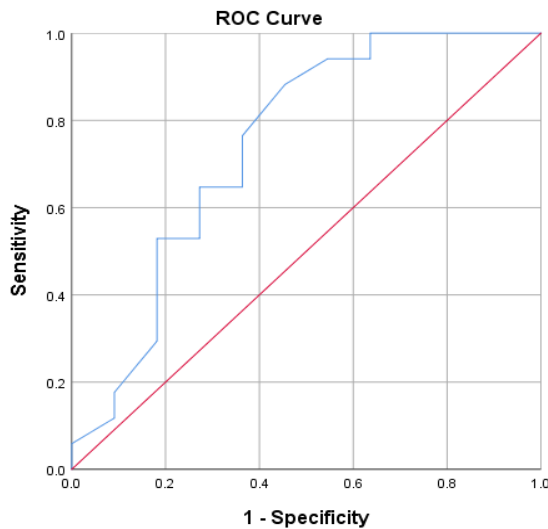


Diagonal segments are produced by ties.

نمودار ۲- منحنی راک در مورد GGT

جدول ۵، بهترین نقطه برش برای پیشگویی ابتلا به کبد چرب برای توتال پروتئین، ۶/۵۵ mg/dl (حساسیت و ویژگی ۸۸/۲ و ۵۴/۵ درصد) پیشنهاد می‌گردد ( $p < 0/05$ ) (نمودار ۳).

مساحت زیر منحنی راک برای توتال پروتئین ۰/۷۴۳ (se=۰/۱۰۴) می‌باشد که با توجه به  $p=0/03$  value، این پارامتر شاخص مناسبی برای پیشگویی ابتلا به کبد چرب است. از بین نقاط برش پیشنهادی در

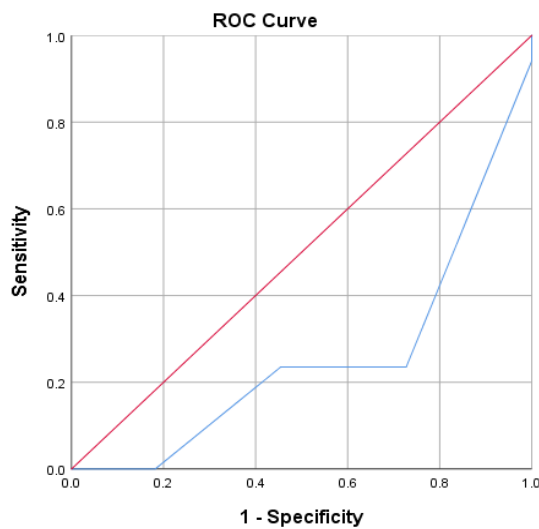


Diagonal segments are produced by ties.

نمودار ۳- منحنی راک در مورد توتال پروتئین

بهترین نقطه برش BCS برای پیشگویی ابتلا به کبد چرب ۴/۲۵ با حساسیت ۷۶/۵ درصد و ویژگی ۷۲/۷ درصد می‌باشد ( $p < 0/05$ ) (نمودار ۴).

مساحت زیر منحنی راک برای BCS، ۰/۷۴۳ (se=۰/۰۹۷) می‌باشد که با توجه به  $p\text{-value}=0/03$  این پارامتر نیز شاخص مناسبی برای پیشگویی ابتلا به کبد چرب است. از بین نقاط برش پیشنهادی در جدول ۵،

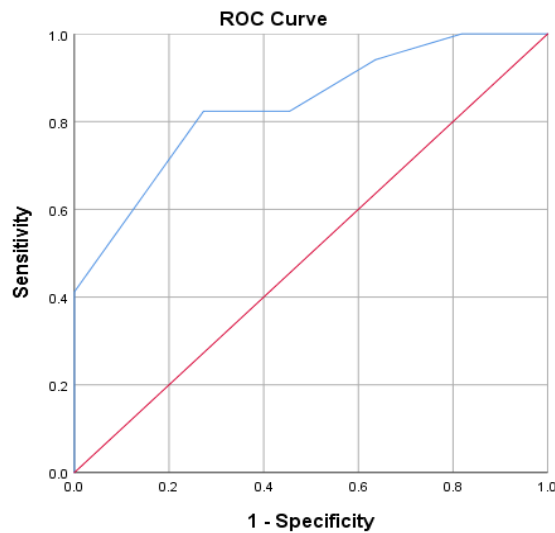


Diagonal segments are produced by ties.

نمودار ۴- منحنی راک در مورد نمره وضعیت بدنی

بهترین نقطه برش سن در پیشگویی ابتلا به کبد چرب  
۶/۵ سال با حساسیت ۸۲/۴ درصد و ویژگی ۷۲/۷  
درصد بود (نمودار ۵).

مساحت زیر منحنی راک برای سن، ۰/۸۳۷  
با  $p\text{-value}=0/03$  (se=0/075) می‌باشد که این پارامتر  
را برای پیشگویی ابتلا به کبد چرب مناسب نشان  
می‌دهد. از بین نقاط برش پیشنهادی در جدول ۵،

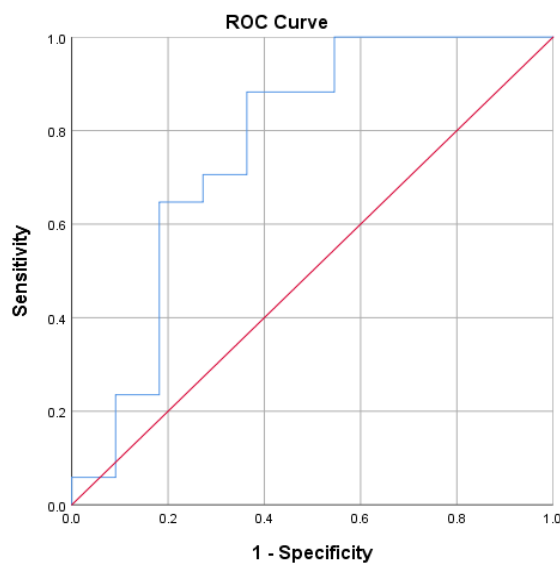


Diagonal segments are produced by ties.

نمودار ۵- منحنی راک در مورد سن

پیشگویی بیماری ۳/۱۸ با حساسیت ۸۸/۲ درصد و  
ویژگی ۶۳/۶ درصد می‌باشد (نمودار ۶).

برای نسبت کلسترول به HDL، مساحت زیر  
منحنی راک ۰/۷۶۵ (se=0/104) با  $p\text{-value}=0/02$   
گزارش گردید و بهترین نقطه برش این نسبت در



نمودار ۶- منحنی راک در مورد نسبت کلسترول به HDL

## بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه مقایسه آنزیم‌های کبدی و پروفایل چربی در گاوهای سالم و مبتلا به درجات خفیف تا شدید کبد چرب نشان می‌دهد که ضایعات متوسط تا شدید مربوط به کبد چرب با افزایش میزان AST، GGT، کلاسترل تام و HDL سرم قابل پیش بینی هستند و می‌توان از این پارامترها به عنوان یک بیومارکر در شناسایی ضایعات شدید و متوسط کبد چرب استفاده کرد. ولی با اندازه‌گیری سایر پارامترهای مورد بررسی قابل تمایز نیستند. علاوه بر این نتایج این مطالعه نشان داد سن گاوها نیز فاکتور موثری در ابتلا به کبد چرب است به طوری‌که با افزایش سن شدت ابتلا به کبد چرب نیز افزایش می‌یابد. همچنین گاوهای مبتلا به کبد چرب نسبت به گاوهای سالم نمره بدنی پایین‌تری دارند.

کبد جایگاه مرکزی را در متابولیسم گاو اشغال می‌کند و کبد چرب با اختلال در ساختار و عملکرد کبد و متابولیسم بدن همراه است. تغییرات قابل توجهی در پارامترهای بیوشیمیایی خون در گاوهای مبتلا به کبد چرب منعکس کننده پیامدهای متابولیکی ناشی از تولید شیر در گاوهای شیری می‌باشد. نشان داده شده است که وقوع فراوانی سندرم کبد چرب در گاوهای تازه‌زا بیشتر است (Rezaei Saber, 2011). تجمع چربی در گاوهای مبتلا به کبد چرب تا ۱۰ برابر مقدار طبیعی می‌رسد. تجمع چربی در سلول‌های کبدی می‌تواند منجر به تخریب و اختلال در عملکرد سلول‌های کبدی شود که منجر به نشت آنزیم‌ها از سلول‌های کبدی می‌شود (Kalaitzakis et al., 2010; Farid et al., 2013). افزایش AST در گاوهای دارای کبد چرب

متوسط ممکن است نشان دهنده آسیب یا اختلال در غشای سلولی کبد و نشت آنزیم به خون باشد. چنین تفسیری با شواهد بافت شناسی و فراساختاری آسیب سلول‌های کبدی در گاوهایی با کبد چرب متوسط مطابقت دارد.

فرید و همکاران (۲۰۱۳) نشان دادند که فعالیت AST سرم در گاوهای مبتلا به کبد چرب به طور قابل توجهی بالاتر از موارد عادی است، اما فعالیت‌های ALP و GGT به طور قابل توجهی افزایش نمی‌یابد (Farid et al., 2013). در حالی که سوینج و همکاران (۲۰۰۱) گزارش کرد که فعالیت سرمی AST، GGT و CPK در گاوهای مبتلا به کبد چرب به طور قابل توجهی افزایش یافته است (Sevinc et al., 2001). در مطالعه احمدی و همکاران در سال ۲۰۱۶، فعالیت سرمی AST، ALT، ALP و GGT در گاوهای مبتلا به کبد چرب افزایش یافت، اما این افزایش به جز GGT معنی‌دار نبود (Ahmadi et al., 2016). در مطالعه الشافی و همکاران در سال ۲۰۲۳ آنزیم‌های سرمی AST، ALT و GGT در گاوهای شیری هلستاین که از لیپیدوز کبدی خفیف و شدید رنج می‌برند، بالاتر بود (Elshafey et al., 2023)، که احتمالاً به وجود شرایط پاتولوژیک در سلول‌های کبدی و یا تغییرات نکروزه در کبد نسبت داده می‌شود. این آنزیم‌ها در داخل سلول‌های کبدی متمرکز می‌شوند و به دنبال تغییرات مورفوپاتولوژیک در ترکیب غشای سلول‌های کبدی، به طور گسترده‌ای در گردش خون افزایش می‌یابند (MacNeill, 2009; González et al., 2011).

در مطالعه حاضر فعالیت سرمی AST و GGT در گاوهای مبتلا به کبد چرب افزایش چشمگیر و معنی‌دار

نداشت، می‌توان گفت افزایش AST در این مطالعه با منشا عضلانی نیست و مربوط به کبد می‌باشد.

در مطالعه‌ای ارتباط برخی فراسنجه‌های کبدی با فراوانی سنگ‌های صفراوی در گاو میش بررسی گردید. نتایج نشان داد که مقادیر سرمی آنزیم‌های AST و ALT و همچنین کلسترول در گاو میش‌های مبتلا به سنگ صفرا افزایش معنی‌داری نسبت به گروه سالم داشت. افزایش این آنزیم‌ها در نتیجه وجود سنگ‌های صفراوی و آسیب کبدی ناشی از برگشت صفرا می‌باشد (Amouoghli Tabrizi et al., 2015). لذا افزایش آنزیم AST در نشخوارکنندگان، در صورت عدم وجود بیماری عضلانی، می‌تواند مربوط به آسیب‌های کبدی باشد.

کبد چرب با غلظت غیرطبیعی لیپید و لیپوپروتئین مشخص می‌شود. نتایج این مطالعه نشان داد که در گاوهای مبتلا به کبد چرب، علاوه بر کلسترول، نسبت کلسترول تام به HDL نیز به طور قابل توجهی با کبد چرب مرتبط بود. در سال‌های اخیر، بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که شاخص‌های ترکیبی لیپیدهای خون، مانند نسبت HDL/ LDL، TG/HDL و cholesterol/HDL ارزش پیش‌بینی بهتری نسبت به لیپوپروتئین منفرد در بیماری‌های قلبی عروقی، دیابت و بسیاری از بیماری‌های متابولیک دارند (Arsenault et al., 2009; Kunutsor et al., 2017; Zhang et al., 2020; Liu et al., 2020; Chen et al., 2020).

با این حال، هیچ مطالعه‌ای در مورد ارتباط بین نسبت لیپیدهای خون و بیماری کبد چرب در گاو گزارش نشده‌است، بنابراین مقایسه یافته‌های این مطالعه از طریق مطالعات قبلی دشوار است. تا حد بررسی‌های ما این مطالعه برای اولین بار گزارش داد که رابطه مثبتی

داشت. با توجه به افزایش قابل توجه GGT، به نظر می‌رسد که نفوذ چربی در طول توسعه کبد چرب منجر به آسیب مجرای صفراوی می‌شود و افزایش همزمان فعالیت این دو آنزیم این فرضیه را تایید می‌کند. در واقع، افزایش همزمان AST و GGT نشان می‌دهد که نفوذ چربی در کبد منجر به افزایش فشار داخل مجاری صفراوی در کبد می‌شود.

ما همچنین دریافتیم که غلظت AST در بین سایر آنزیم‌های سرمی بالاترین است، که به آن اهمیت تشخیصی ویژه‌ای برای آسیب کبدی ناشی از نفوذ چربی می‌دهد و این با برخی مطالعات مطابقت دارد (Kalaitzakis et al., 2007; Sun et al., 2015; ) (González et al., 2011; Elshafey et al., 2023).

فعالیت AST سرم ممکن است در تشخیص کبد چرب ارزش داشته باشد با این حال، AST منحصراً یک آنزیم کبدی نیست، فعالیت‌های نسبتاً بالایی در ماهیچه، کلیه، روده کوچک و مغز و همچنین کبد وجود دارد. برخی محققین (Sumida et al. 2014; Melendez et al. 2018; Mohsin et al. 2022) در مورد ارزش AST شک دارند و نتایجی را در مورد حساسیت AST با افزایش آسیب عضلانی گزارش کرده‌اند. بنابراین ممکن است که افزایش AST در گاوهای مبتلا به کبد چرب منعکس کننده آسیب به بافت‌های دیگر و همچنین کبد باشد عمدتاً به این دلیل که مختص کبد نیست و به راحتی در آسیب عضلانی افزایش می‌یابد. در گاوها با افزایش فعالیت AST، ارزیابی همزمان فعالیت آنزیم کراتین کیناز سرم (CK) به شناسایی منشا AST (عضله یا کبد) کمک می‌کند. از آنجاییکه در مطالعه حاضر میزان CK بین گاوهای سالم و بیمار تفاوت معنی‌داری

بالانس منفی انرژی در گاوه‌های مسن‌تر و شکم دوم به بالا بیشتر است. بنابراین انتظار داریم با افزایش سن و شکم زایش احتمال ابتلا به کبد چرب نیز بیشتر شود. نتایج این مطالعه نشان داد که اندازه‌گیری برخی پارامترهای بیوشیمیایی سرم به ویژه آنزیم‌های کبدی و بررسی پروفایل چربی در تعیین درجات کبد چرب در گاوه‌های شیری هلشتاین در شرایط فیلد از اهمیت تشخیصی قابل قبولی برخوردار است. با توجه به نتایج این مطالعه، می‌توان گفت اندازه‌گیری پارامترهای بیوشیمیایی سرم در تشخیص کبد چرب می‌تواند روش مناسبی برای جایگزینی بیوپسی کبد باشد. با این روش، می‌توان پیامدهای منفی رویکرد بیوپسی کبد مانند تهاجمی بودن، خطاهای نمونه‌گیری، پیامدهای پس از تکنیک و مصرف زمان را کاهش دهیم.

### سپاسگزاری

این مقاله مستخرج از پایان‌نامه دانشجوی آقای مهران شجاعی و با هزینه شخصی می‌باشد. نویسندگان از تمامی افرادی که در انجام این مطالعه همکاری داشتند، تقدیر و تشکر می‌نمایند.

### تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی ندارند.

بین نسبت کلسترول تام به HDL و خطر ابتلا به کبد چرب وجود دارد، به طوریکه در گاوه‌های مبتلا به کبد چرب میزان این نسبت به طور معنی‌دار بالاتر از گاوه‌های سالم می‌باشد.

نتایج این مطالعه نشان داد میزان پروتئین تام در گاوه‌های مبتلا به کبد چرب به طور معنی‌دار بیشتر از گاوه‌های سالم است. با توجه به مشابه بودن میزان میانگین آلبومین در دو گروه گاوه‌های سالم و بیمار، می‌توان گفت بالا بودن توتال پروتئین در گاوه‌های بیمار نسبت به گاوه‌های سالم، در مطالعه ما مربوط به گلوبولین‌ها می‌باشد. این مسئله احتمالاً به شرایط التهابی ایجاد شده ناشی از بیماری کبد چرب و افزایش ایمنوگلوبولین‌ها نسبت داده می‌شود.

در قسمتی از نتایج تاثیر سن بر ابتلا به کبد چرب بررسی گردید. نتایج نشان داد که گاوه‌های مبتلا به کبد چرب به طور معنی‌دار سن بالاتری نسبت به گاوه‌های سالم داشتند حتی با افزایش سن گاوها شدت کبد چرب نیز افزایش داشت. گاوه‌های مبتلا به کبد چرب شدید به طور قابل ملاحظه‌ای مسن‌تر از گاوه‌های سالم یا گاوه‌های مبتلا به کبد چرب خفیف هستند. معمولاً بیماری‌های حول و حوش زایمان مثل هایپوکسی، کتوز و متريت بیشتر در گاوه‌های مسن رخ می‌دهد. خود این بیماریها با ایجاد کم‌اشتهایی، زمینه را برای شکل‌گیری کبد چرب فراهم می‌کنند. از طرف دیگر، تولید شیر و

### منابع

- Ahmadi, M., Safi, S., Mortazavi, P. and Rokni, N. (2016). Evaluation of the enzyme changes in different grades of fatty liver syndrome in dairy cows Running title: Enzyme changes in fatty liver. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*, 5(3): 476-488.

- Ametaj, B. (2005). A new understanding of the causes of fatty liver in dairy cows. In: Proceedings of Advances in Dairy Technology, University of Alberta, Edmonton, 17(1): 97- 112.
- Amouoghli Tabrizi, B., Bastani, S., Abbasi Hajiabad, S. and Moradian, M. (2015). Prevalence of gallstones in buffaloes slaughtered in Tabriz abattoir and its correlation with hepatic parameters. *Veterinary Clinical Pathology*, 9(1): 23-29.
- Arsenault, B.J., Rana, J.S., Stroes, E.S., Després, J.P., Shah, P.K., Kastelein, J.J., et al. (2009). Beyond low-density lipoprotein cholesterol: respective contributions of non-high-density lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, and the total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio to coronary heart disease risk in apparently healthy men and women. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(1): 35-41.
- Batista, C.P., Gonçalves, R.S., Contreras, L.V.Q., de Faria Valle, S. and González, F. (2022). Correlation between liver lipidosis, body condition score variation and hepatic analytes in dairy cows. *Brazilian Journal of Veterinary Medicine*, 44(1): 1-9.
- Chen, Z., Hu, H., Chen, M., Luo, X., Yao, W., Liang, Q., et al. (2020). Association of Triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio and incident of diabetes mellitus: a secondary retrospective analysis based on a Chinese cohort study. *Lipids in Health and Disease*, 19(1): 1-11.
- Elshafey, B.G., Elfadadny, A., Metwally, S., Saleh, A.G., Ragab, R.F., Hamada, R., et al. (2023). Association between biochemical parameters and ultrasonographic measurement for the assessment of hepatic lipidosis in dairy cows. *Italian Journal of Animal Science*, 22(1): 136-147.
- Farid, A.S., Honkawa, K., Fath, E.M., Nonaka, N. and Horii, Y. (2013). Serum paraoxonase-1 as biomarker for improved diagnosis of fatty liver in dairy cows. *BMC Veterinary Research*, 9(1): 1-11.
- Garry, F.B., Fettman, M.J., Curtis, C.R. and Smith, J.A. (1994). Serum bile acid concentrations in dairy cattle with hepatic lipidosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 8(6): 432-438.
- González, F.D., Muiño, R., Pereira, V., Campos, R. and Benedito, J. L. (2011). Relationship among blood indicators of lipomobilization and hepatic function during early lactation in high-yielding dairy cows. *Journal of Veterinary Science*, 12(3): 251-255.
- Kalaitzakis, E., Panousis, N., Roubies, N., Giadinis, N., Kaldrymidou, E., Georgiadis, M. and Karatzias, H. (2010). Clinicopathological evaluation of downer dairy cows with fatty liver. *The Canadian Veterinary Journal*, 51(6): 615.
- Kalaitzakis, E., Roubies, N., Panousis, N., Pourliotis, K., Kaldrymidou, E. and Karatzias, H. (2007). Clinicopathologic evaluation of hepatic lipidosis in periparturient dairy cattle. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(4): 835-845.
- Kunutsor, S. K., Zaccardi, F., Karppi, J., Kurl, S. and Laukkanen, J. A. (2017). Is high serum LDL/HDL cholesterol ratio an emerging risk factor for sudden cardiac death? Findings from the KIID study. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 24(6): 600-608.
- Liu, L., Yin, P., Lu, C., Li, J., Zang, Z., Liu, Y., et al. (2020). Association of LDL-C/HDL-C ratio with stroke outcomes within 1 year after onset: a hospital-based follow-up study. *Frontiers in Neurology*, 11 (408): 1-7.
- MacNeill A. (2009). *Clinical biochemistry of domestic animals*. 6th edition by editors: J. Jerry Kaneko, John W. Harvey, and Michael L. Bruss., pp: 545-545.
- Melendez, P., Whitney, M., Williams, F., Pinedo, P., Manriquez, D., Moore, S.G., et al. (2018). Evaluation of fine needle aspiration cytology for the diagnosis of fatty liver in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 101(5): 4483-4490.
- Mohsin, M.A., Yu, H., He, R., Wang, P., Gan, L., Du, Y., et al. (2022). Differentiation of subclinical ketosis and liver function test indices in adipose tissues associated with hyperketonemia in postpartum dairy cattle. *Frontiers in Veterinary Science*, 8 (1): 1-14.
- Reid, I.M. and Collins, R.A. (1980). The pathology of post-parturient fatty liver in high-yielding dairy cows. *Investigative & Cell Pathology*, 3(3): 237-249.



- Rezaei Saber, A.P. (2011). Evaluation of the correlation between serum levels of non-esterified fatty acids (NEFA), total bilirubin (TB) and glucose (Gluc) and prevalence of fatty liver syndrome based on uterine status in dairy cattle of Tabriz province. *Veterinary Clinical Pathology*, 5(1): 1035-1148.
- Rezaei Saber, A.P. and Nouri, M. (2009). Assessment of triacylglycerole level of hepatic cells and total bilirubin and glucose of serum in hybrid dairy cows slaughtered in Ahwaz abattoir. *Veterinary Clinical Pathology*, 3(1): 327-336.
- Sevinc, M., Basoglu, A., Birdane, F.M. and Boydak, M. (2001). Liver function in dairy cows with fatty liver. *Revue de Medecine Veterinaire*, 152(4): 297-300.
- Shen, Y., Chen, L., Yang, W. and Wang, Z. (2018). Exploration of serum sensitive biomarkers of fatty liver in dairy cows. *Scientific Reports*, 8(1): 1-7.
- Sumida, Y., Nakajima, A. and Itoh, Y. (2014). Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World Journal of Gastroenterology*, 20(2): 475-485.
- Sun, Y., Wang, B., Shu, S., Zhang, H., Xu, C., Wu, L. and Xia, C. (2015). Critical thresholds of liver function parameters for ketosis prediction in dairy cows using receiver operating characteristic (ROC) analysis. *Veterinary Quarterly*, 35(3): 159-164.
- Zhang, X.X., Wei, M., Shang, L.X., Lu, Y.M., Zhang, L., Li, Y.D., et al. (2020). LDL-C/HDL-C is associated with ischaemic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation: a case-control study. *Lipids in Health and Disease*, 19(1): 1-11.