

## Buzağılarda Vitamin A Kullanımına Dikkat: Sırtlan Hastalığı

Sırrı AVKİ \*  Kürşad YİĞİTARSLAN \* Çağrı KARAKURUM \*\*

\* Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, 15100, Burdur - TÜRKİYE

\*\* Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 15100, Burdur - TÜRKİYE

**Makale Kodu (Article Code): KVFD-2009-318**

### Özet

İlk kez 1975 yılında Fransa'da rapor edilen sırtlan hastalığı, genç sığırların özellikle pelvik ekstremitelerinde lokalize olan bir iskelet gelişim bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Pelvik ekstremiteleri kısa kalan sığırların yandan bakıda tıpkı bir sırtlan gibi görünmesine yol açan bu hastalığın nedeni, 1990'lı yılların sonuna kadar aydınlatılmamış ve birçok etiyolojik hipotez ortaya atılmıştır. Buzağılarda yapılan deneysel araştırmalar, sırtlan hastalığına yol açan asıl nedenin A hipervitaminozisi olduğunu ve bu hastalığın, çocuklarda yüksek dozlarda vitamin A kullanılmasına bağlı olarak gelişen fizeal obliterasyon ile benzer olduğunu ortaya koymuştur. Bu derlemede, günümüze kadar dünyanın değişik ülkelerinden rapor edilen sırtlan hastalığı olguları ve buzağılarda yapılan deneysel çalışmalar değerlendirilerek, hipervitaminozis A ile büyüme plaklarının erken kapanması arasındaki ilişkiye ve buzağılarda bilinçsiz A vitamini uygulamalarının tehlikesine dikkat çekildi.

**Anahtar sözcükler:** *Sığır, Sırtlan hastalığı, Hipervitaminozis A, Büyüme plağı, Erken kapanma*

## Care for Vitamin A Application in Calves: Hyena Disease

### Summary

Hyena disease which was first reported in France in 1975 is considered as a disorder of skeletal development, especially localized in the pelvic limbs of young cattle. The hind limbs of the cattle shortened in this deformity and led the animal to have an appearance resembling that of a hyena in side view. The cause was unknown until the end of the 1990s and several etiological hypotheses were suggested. Experimental studies on calves demonstrated that the main cause of hyena disease is hypervitaminosis A and the deformity is similar to physeal obliteration of children due to overdoses of vitamin A. In this paper by reviewing the cases of hyena disease reported from different countries and experimental studies on calves, we draw attention to the relationship between hypervitaminosis A and premature closure of epiphyseal growth plates and the danger of uncontrolled vitamin A applications in calves.

**Keywords:** *Cattle, Hyena disease, Hypervitaminosis A, Growth plate, Premature closure*

### GİRİŞ

Bu derleme, ülkemizde bu güne kadar varlığı sadece bir kez bildirilmiş <sup>1</sup> ve terminolojik olarak sığırlara özgü bir bozukluk olan sırtlan hastalığı'nı kapsamaktadır. Hastalık hakkındaki bilgilerin yeniden gözden geçirilmesi ihtiyacı, sırtlan hastalığı hakkında Türkçe yazılmış kaynaklardaki <sup>1,2</sup> bilgilerin güncelliğini yitirmiş olmasından doğmuştur. Bu kaynaklar <sup>1,2</sup> gözden geçirildiğinde, bozukluğun sebebinin tam olarak bilinmediği ve bu konuda farklı hipotezlerin ortaya atıldığı dikkati çekmektedir. Sırtlan hastalığına yol açan esas nedenin A hipervitaminozisi olduğu buzağılarda yapılan deneysel araştırmalar <sup>3-7</sup> ile ortaya konulmuş ve 2000'li yılların başından itibaren bu bozukluk,

etiyojisi bilinmeyen sığır hastalıkları sınıfından çıkarılmıştır. Okuyacağınız bu derleme, ülkemizde gelişigüzel ve hekim kontrolü olmaksızın vitamin kullanımının yaygın olduğu göz önüne alınarak, meslektaşlarımızı sırtlan hastalığı hakkında bilgilendirmek ve vitamin A uygulamalarında doz ve kullanım süresinin önemine dikkatlerini çekmek amacıyla kaleme alınmıştır.

### SIRTLAN HASTALIĞI NEDİR?

Sırtlan hastalığı, genç sığırların yandan bakıda tıpkı bir sırtlan (*Şekil 1E*) gibi görünmelerine (*Şekil 1A-D*) yol açan bir iskelet sistemi bozukluğudur. Hastanın



İletişim (Correspondence)



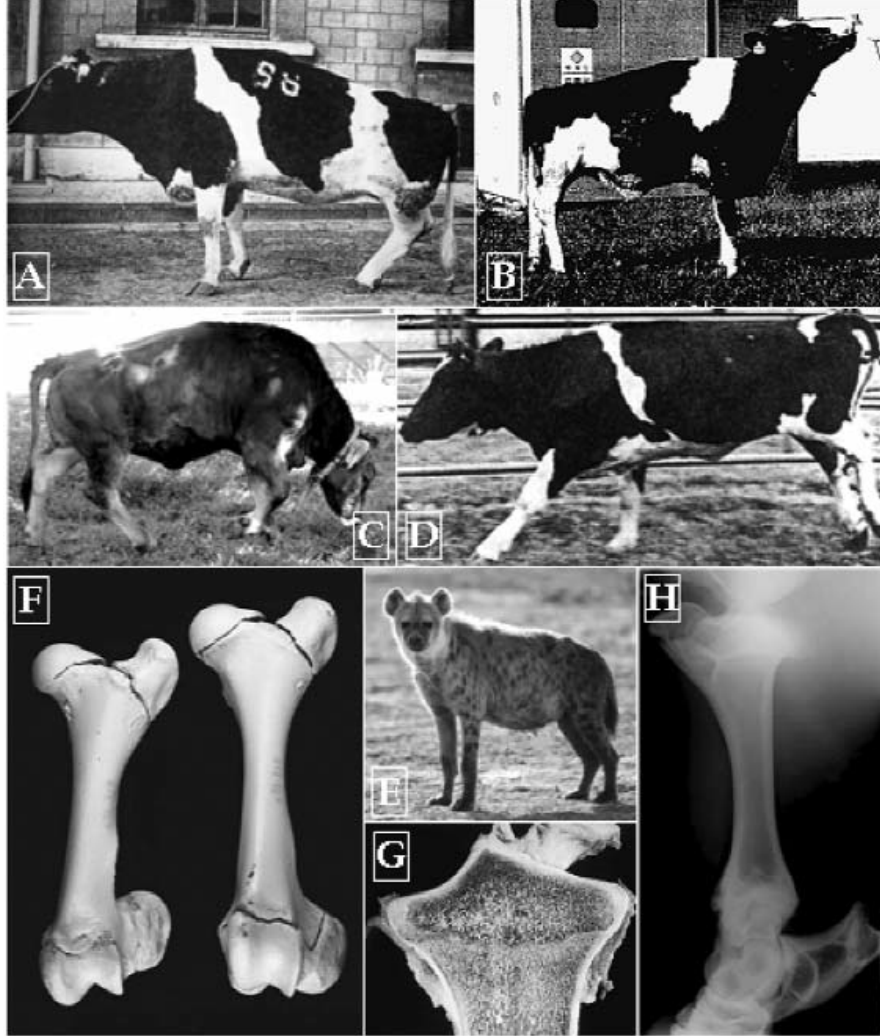
+90 248 2344500/1548



sirriavki@hotmail.com

sırtlan gibi görünmesine yol açan temel değişiklik, beden gelişimi sırasında arka ve ön ekstremiteler arasındaki uzunlaşmasına büyüme dengesinin bozulması sonucunda arka ekstremitelerin önlere kıyasla daha kısa olması (*Şekil 1A-D*) ve pelvis'in sağlıklı hayvanlara göre daha dar olmasıdır. Hastalığın ortaya çıkışında cinsiyet predispozisyonunun bulunmadığı ve doğmasal olmadığı bildirilmiştir<sup>1,2,9</sup>. Nitekim

doğduklarında oldukça sağlıklı görünen buzağlarda, hastalığa ait ilk belirtiler hayvanlar 6-10 aylık olunca ortaya çıkmaktadır<sup>1,2,8-10</sup>. Hastalığın İsviçre Esmeri, Holstein-Fresian, Simmental ve Charolais gibi etçi ve sütçü sığır ırklarında<sup>9</sup> ve A.B.D., Kanada, Japonya, İsviçre, Almanya, Finlandiya ve Fransa gibi dünyanın değişik ülkelerinde görüldüğü bildirilmektedir<sup>1,2,7,10-16</sup>.



**Şekil 1. A, B, C, D:** Farklı araştırmacılar tarafından rapor edilen sırtlan hastalığı vakalarının klinik görünüşleri (**A:** Blowey ve Weaver<sup>8</sup>; **B:** Takaki<sup>3</sup>; **C:** Lanz ve ark.<sup>12</sup>; **D:** Rothenberg ve ark.<sup>10</sup>). Özellikle hareket halinde değilken çekilen fotoğraflarda (**A** ve **B**) hayvanların, arka ekstremitelerinin kısa olması nedeniyle yandan bakıda sırtlana (**E**) benzer bir görüntü sergilemelerine dikkat ediniz. Sırtlan hastalığında, yürüyüş sırasında fiziksel olarak zorlanan hayvanlar agresif davranışlar (**C**) sergileyebilir. Arka bacakların kısa olması koşma sırasında "tavşan sekmesine" benzer bir görüntünün (**D**) oluşmasına yol açar. Sağlıklı ve sırtlan hastalığı teşhisi konmuş iki genç sığırdan eksize edilmiş femurlarda proksimal ve distal büyüme plaklarının karşılaştırılması (**F**), sırtlan hastalıklı -kısa görünen- femurda özellikle distal büyüme plağında erken kapanma (Rothenberg ve ark.<sup>10</sup>). Yine sırtlan hastalığından etkilenmiş bir buzağıdan eksize edilmiş tibia kesitinde (**G**) proksimal büyüme plağında erken kapanma (Rothenberg ve ark.<sup>10</sup>). Şekil 1C'deki düvenin medio-lateral tibia radyografisinde (**H**) proksimal ve distal büyüme plaklarında siklerozis ve erken kapanma, calcaneus'da deformasyon, distal epifiz cranialinde küçük bir osteofit oluşumu (Lanz ve ark.<sup>12</sup>).

**Fig 1. A, B, C, D:** Clinical appearance of hyena disease reported by different authors (**A:** Blowey and Weaver<sup>8</sup>; **B:** Takaki<sup>3</sup>; **C:** Lanz et al.<sup>12</sup>; **D:** Rothenberg et al.<sup>10</sup>). Note the animals resembling a hyena (**E**) with their shortened hind legs in pictures particularly obtained during the animals were standing (**A** and **B**). In hyena disease, animals may exhibit aggressive behaviors (**C**) during walking due to physical insufficiency. The shortened hind legs in hyena disease cause animals to run in difficulty as a bunny-hopping (**D**). Comparison of the upper and lower epiphyseal plates of femur from two young cattles with hyena disease and healthy status (**F**), note the premature closure of the growth plates, particularly the upper plate, of femur excised from the animal with hyena disease -the short one (Rothenberg et al.<sup>10</sup>). Section of a tibia from a calf with hyena disease demonstrating the premature closure of upper growth plate (Rothenberg et al.<sup>10</sup>). The medio-lateral radiographic view of tibia (**H**) of the heifer seen in Figure 1C, note the sclerosis and premature closure in upper and lower growth plates, deformations in calcaneus and a small osteophyte localized cranially to upper growth plate (Lanz et al.<sup>12</sup>).

## SIRTLAN HASTALIĞININ SEBEBİ NEDİR?

Sırtlan hastalığının sebebinin ne olduğu, ilk kez Fransa'da rapor edildiği 1975 yılından (İmren ve Şahal<sup>1</sup>'dan alıntı) başlayarak, buzağılarda deneysel çalışmaların<sup>3-7</sup> yapıldığı 1990'lı yılların sonlarına kadar aydınlatılamamıştır. Bu süreçte hastalığın ortaya çıkışında; D vitamini fazlalığı, nikel ve kobalt yoksunluğu, demir fazlalığı, hareketsizlik, sığır viral diyare virüsü veya togo virüsü ile enfeksiyon ve viral enfeksiyonlarla ilişkili otoimmün yanıt gelişimi gibi birçok etiyolojik faktörün etkili olabileceği ileri sürülmüştür<sup>1,2,15</sup>. Hastalığın kalıtsal olabileceği ve çekinik bir gen tarafından belirlendiği yönündeki öngörüler, sırtlan hastalığı gözlenen tüm sürülerde net bir şekilde ortaya konulamadığı için kabul görmemiştir<sup>9</sup>. Japonya'da sırtlan hastalığı tespit edilen 6 aylık 40 buzağıdan 5'inin sığır viral diyare virüsü yönünden seropozitif olduğu belirlenmiş<sup>15</sup>, ancak yine Japonya'dan rapor edilen başka bir çalışmada<sup>16</sup> sığır viral diyare virüsü ile sırtlan hastalığı arasında herhangi bir korelasyon bulunamadığı bildirilmiştir. Hastalığın tespit edildiği sürülerin tümünde, yüksek dozlarda A ve D vitaminlerinin kullanılmış olması nedeniyle varsayımlar sırtlan hastalığı için en olası nedenin bu iki vitamin olduğu üzerine odaklanmıştır<sup>9</sup>.

Japonya'da, 1996 yılında, Takaki<sup>3</sup> tarafından yapılan deneysel çalışmada, 7 günlük buzağılara 10 gün süre ile her gün AD<sub>3</sub>E vitaminleri premiksi (vitamin A= 3.000.000 IU, vitamin D<sub>3</sub>= 300.000 IU ve vitamin E= 1.200 IU), sadece A vitamini (3.000.000 IU) ya da sadece D<sub>3</sub> vitamini (300.000 IU) uygulanmış ve sadece D<sub>3</sub> vitamini uygulanan buzağılarda herhangi bir patolojik değişiklik oluşmazken, AD<sub>3</sub>E premiksi ve sadece A vitamini verilen buzağılarda sırtlan hastalığı'nın geliştiği ortaya konmuştur. Aynı çalışmanın, aynı dozlarda vitamin kombinasyonları kullanarak yaptığı başka deneysel çalışmaların<sup>4,5</sup> sonuçlarına göre, AD<sub>3</sub>E vitamin premiksi uygulanan buzağılarda, sadece A vitamini uygulanan buzağılara kıyasla sırtlan hastalığına ait belirtilerin daha hızlı olduğu gözlenmiş ve bu durum, A vitamininin hastalık gelişimi ile ilgili etkilerinin D<sub>3</sub> vitamini tarafından teşvik edilmesine bağlanmıştır. Buzağılarda deneysel olarak A vitamini uygulamalarının sırtlan hastalığı oluşumuna etkisi, Amerika'da 1997 yılında Woodard ve ark.<sup>7</sup> tarafından da araştırılmıştır. Bu çalışmada<sup>7</sup> bir günlük buzağılara, her ml'sinde 500.000 IU A vitamini ile 75.000 IU D<sub>3</sub> vitamini içeren ticari bir vitamin solüsyonundan 4 ml IM yolla enjekte edilmiş ve takip eden 5 hafta boyunca, buzağuların her gün ağız yolundan 30.000 IU/kg do-

zunda A vitamini almaları sağlanmıştır. Sonuç olarak Woodard ve ark.<sup>7</sup>, vitamin A tedavisi uyguladıkları buzağuların büyüme plaklarında erken kapanmaya işaret eden belirtileri makroskobik ve mikroskobik olarak gözlediklerini belirtmişlerdir. İtalya'da 2002 yılında yapılan çok daha güncel bir çalışmada ise, Testoni ve ark.<sup>6</sup>, 15 günlük buzağılara 3 ay boyunca her gün deri altı yoldan 1.000.000 IU vitamin A enjekte etmişler ve radyolojik olarak hayvanları bir yıl boyunca takip etmişlerdir. Bu çalışmada<sup>6</sup>, yüksek dozlarda A vitamini tedavisi uygulanan buzağılarda, femur ve tibia'nın büyüme plaklarının erken kapandığı, vitamin tedavisi uygulanmayan hayvanlar ile karşılaştırılarak radyolojik olarak ortaya konulmuştur.

Yüksek dozlarda A vitamini uygulamalarının büyüme plağında erken kapanmaya yol açtığı, rat<sup>17,18</sup> ve kobay<sup>19</sup> gibi deney hayvanlarında yapılan deneysel araştırmalar ile de doğrulanmıştır. Ayrıca akne, iktiyotik deri hastalıkları ve psoriasis gibi hastalıklar nedeniyle uzun süreli vitamin A tedavisi uygulanan çocuklarda, genç sığırların sırtlan hastalığına benzer şekilde femoro-tibial büyüme plaklarının erken kapanması ile seyreden bir deformasyon gelişebilmektedir<sup>10</sup>. İnsan hekimliğinde bu deformasyona "A hipervitaminozisine bağlı fizeal obliterasyon" adı verilmiştir<sup>10</sup>. A vitamini yüksek dozlarda verildiğinde alabalıklarda da depresyon, spinal deformasyon ve yüzgeçlerde şekilsel bozulma gibi patolojik değişikliklerin oluşmasına yol açmaktadır<sup>20</sup>. A hipervitaminozis'i birçok canlıda hastalık tablosu oluştursa da, "sırtlan hastalığı" terimi, sadece sığırların iskelet sisteminde yol açtığı karakteristik değişiklikleri tanımlamak için veteriner hekimler tarafından konulmuş bir isimdir<sup>9</sup>.

## SIRTLAN HASTALIĞININ KLİNİK BELİRTİLERİ NELERDİR ve NE GİBİ PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER OLUŞUR?

Uzun süreli ve yüksek dozlarda A vitaminine maruz kalma sonucunda ortaya çıkan patolojik değişiklikleri canlının yaşı ile ilişkilendirmek olasıdır<sup>10,21</sup>. Genel anlamda kronik A hipervitaminozis'inin yetişkin insan ve hayvanlarda; saç ve kıl dökülmesi, dermatitis, epilepsi benzeri nöbet oluşumu, psikotik davranış gelişimi, eklemelere yakın osteofit oluşumu ve osteoporozise yol açtığı bildirilmektedir<sup>10,20,22</sup>. Bu genellemenin dışına çıkan canlı türleri olabilir. Nitekim vitamin A bakımından oldukça zengin gıdalar tüketiyor olmalarına karşın kutup ayıları ve Eskimo'larda bu güne kadar A hipervitaminozis'ine bağlı hastalıklar rapor edilmemiştir<sup>10</sup>.

Yetişkin olmayan canlılarda A hipervitaminozis'inin neden olduğu değişiklikler hakkındaki bilgilerin sadece bebek ve buzağular ile sınırlı kaldığı ve bu canlılarda lezyonların çoğunlukla iskelet sisteminde lokalize olduğu açıklanmıştır<sup>10</sup>.

Sırtlan hastalığında, yaşamlarının ilk dönemlerinde yüksek miktarda A vitaminine maruz kalmış olan buzağularda, hayvanlar 6-10 aylık yaşa ulaştıklarında çok belirgin hale gelen, tipik fiziksel değişiklikler şekillenmektedir<sup>1,2,8-16</sup>. Bu değişiklikler içinde en belirgin olanı, arka ekstremitelerin daha kısa kalması sonucunda ortaya çıkan ön ve arka ekstremiteler arasındaki orantısızlıktır (*Şekil 1A-C*). Sırt çizgisi pelvise doğru ilerlerken, sırtlana benzer bir şekilde aşağıya doğru düşüş gösterir (*Şekil 1A-B*). Pelvis kemiklerinde simetrik bir daralma izlenir. Bu durum, sırtlan hastalığı bulunan hayvanların, üstten bakıldığında, sağlıklı hayvanlara göre daha dar bir kalça yapısına sahip olmalarına yol açar. Pelvis ve arka ekstremitelerde atrofi belirgindir (*Şekil 1A-B*). Arka ekstremiteler ve pelviste meydana gelen bu fiziksel değişiklikler nedeniyle hayvan ayakta dururken ve yürürken zorlanır ve çoğunlukla yan yatmayı tercih eder. Ayakta dururken sık sık arka ekstremitelerinin yerini değiştirmeye çalışır. Yürüyüş sırasında baş öne doğru eğilir (*Şekil 1C*) ve ön ekstremiteler hafif abduksiyon pozisyonundadır. Yürüyüş sallantılıdır ve hayvanlar koşmaya zorlandıklarında, koordinasyonu bozulan arka ekstremitelerde tavşan sekmesine benzeyen bir hareket izlenir (*Şekil 1D*). Sırtlan hastalığında fiziksel olarak zorlanan hayvan yanındaki diğer hayvanlara ve insanlara karşı agresif davranışlar sergileyebilir (*Şekil 1C*). Bazı olgularda art. genu'da gerginlik ve art. genu ile tarsi etrafında yeni kemik üremeleri (*Şekil 1H*) dikkat çekebilir. Ense ve sırt kıllarında kalınlaşma ve kabarma izlenen hayvanların, yem tüketimi ile fizyolojik seksüel fonksiyonlarında bir bozukluk gözlenmez.

Sırtlan hastalığında, bu fiziksel değişikliklerin oluşmasına yol açan en belirgin patolojik durum, uzun kemiklerin metafizer bölgelerinde oluşan lezyonlardır. Özellikle femur ve tibia'da<sup>1,2,8,10-12</sup>, bazen de humerus'ta<sup>1,2,13,15</sup> proksimal ve distal büyüme plaklarının zamanından önce kapandığı (*Şekil 1F, G ve H*) ve deforme olduğu dikkat çeken en önemli bulgudur. Bazı olgularda benzer lezyonların vertebralarda da izlendiği bildirilmektedir<sup>1,15</sup>. Histolojik olarak büyüme plağındaki kondrosit sayısında önemli oranda azalma olduğu ve kondrositlerin sütun halindeki dizilişlerinin kaybolduğu izlenir<sup>15,16</sup>. Büyüme plağı bölgesinde, proteoglikan düzeyi düşmüştür ve metakromazi yok denecek

kadar azalmıştır<sup>7</sup>. Woodard ve ark.<sup>7</sup>, bu histolojik değişikliklerin tümünün, büyüme plağı bölgesindeki kıkırdak dokusunun erken mineralizasyonuna işaret ettiğini vurgulamaktadır. Yüksek düzeyde A vitamini verilen kobaylarda, tibia'nın proksimal büyüme plağında buzağularda izlenen değişikliklere ek olarak yoğun osteoklast invazyonu gözlemlendiği bildirilmektedir<sup>19</sup>. De Luca ve ark.<sup>17</sup>, ratlarda yaptıkları deneysel bir çalışmada, yüksek dozlarda vitamin A uygulandığında 3 temel mekanizmanın kemik dokusunda uzamanın durmasına neden olduğunu immunohistokimyasal olarak ortaya koymuşlardır. Araştırmacılar<sup>17</sup> göre A hipervitaminozis'i büyüme plağının özellikle proliferatif hattında kondrosit proliferasyonunun azalmasına; matriks sentezinin azalmasına ve hücre hipertrofinin azalmasına yol açmaktadır. Yine ratlarda yapılan diğer bir deneysel çalışmanın<sup>18</sup> sonuçlarına göre, yüksek dozda A vitamini büyüme plağındaki kıkırdak dokusunun kalsifiye olmasına; kalsifikasyonun diyafiz bölgesine kadar genişlemesine ve büyüme plağının histolojik anlamda ortadan kaybolmasına neden olmaktadır.

## SIRTLAN HASTALIĞI TEDAVİ EDİLEBİLİR Mİ?

Deney hayvanlarında A hipervitaminozis'ine bağlı olarak kemik dokusunda meydana gelen değişikliklerin, retinoik asit reseptörlerine spesifik antagonistler ile düzeltilebildiği bildirilmiş olmasına<sup>17,19</sup> karşın, sırtlan hastalığı için öngörülmesi herhangi bir tedavi protokolü bulunmamaktadır<sup>19</sup>. Hastalıktan etkilenen buzağuların, bir yaşına ulaştıktan sonra kesime sevk edilmeleri tavsiye edilmektedir<sup>1</sup>. Kesime sevk edilen hayvanların beden ağırlıklarında sağlıklı yaşlılarına kıyasla 200-230 kg'a kadar ulaşan bir azalma ve en değerli kas kısımlarında %30'luk bir kayıp olduğu bilgisi<sup>1</sup> dikkate alındığında, hastalıktan korunmanın daha etkili bir yaklaşım olacağı düşünülebilir. Hastalıktan korunmak için alınabilecek yegâne tedbir, A vitamini uygulamalarında Amerikan Ulusal Araştırma Konseyi tarafından önerilen doz sınırlarının üzerine çıkılmamasıdır. Konsey yeni doğan buzağularda günlük A vitamini ihtiyacının 2100 IU olduğunu ve iki aylık buzağularda bu miktarın 6360 IU'ye kadar çıkarılabileceğini bildirmektedir<sup>9</sup>.

## SONUÇ

Ülkemizde hekim kontrolü dışında başta vitamin preparatları olmak üzere ilaç kullanımının yaygınlığı



dikkate alınır, sırtlan hastalığı için bildirilen tek yayının 1985 yılında Çorum Devlet Üretim Çiftliği ve yöresinde tespit edilen olgular [İmren ve Şahal<sup>2</sup>dan alıntı] olması, beklenilmedik bir durum olarak değerlendirilebilir. Bu ilginç durum, 3 olası gerekçe ile açıklanabilir: **i)** etiyolojisi ve klinik semptomatolojisi yönünden hastalık çok iyi bilinmediği için gözden kaçırılıyor olabilir; **ii)** buzağılarda A vitamini eksikliği zaten bulunduğu için, A vitamininin yüksek dozlarda uygulanması durumunda dahi sırtlan hastalığı'na bağlı patolojik değişiklikler ortaya çıkmıyor olabilir ve **iii)** ülkemizde satışa sunulan A vitamini preparatları içindeki retinoid düzeyleri beklenenin altında olabilir.

Sonuç olarak, buzağılarda gerek iskelet sisteminin gelişimini desteklemek, gerekse amaurosis, pneumoni, enteritis veya dermatitis gibi hastalıkların seyri sırasında iyileşmeyi hızlandırmak amaçlarıyla uygulanacak A vitamini tedavisinin "sırtlan hastalığı" gibi dramatik bir gelişim bozukluğu ile sonuçlanabileceği meslektaşlarımız tarafından mutlaka dikkate alınmalıdır. A vitamini tedavisi uygulanacak buzağılarda günlük ihtiyacın üzerinde doz uygulanmamasına özen gösterilmelidir. Henüz süttan kesilmemiş buzağılara A vitamini verilirken, hipervitaminosis A oluşmaması için sütle alınan vitamin de mutlaka hesaba katılmalıdır.

## KAYNAKLAR

- 1. İmren HY, Şahal M:** Metabolizma hastalıkları. In, Alaçam E, Şahal M (Eds): Sığır Hastalıkları, Medisan Yayınları, Ankara, 243-288, 1997.
- 2. Hazıroğlu R, Milli ÜH:** Kemik, eklem, kas, tendo ve aponözler. In, Veteriner Patoloji. I. Cilt, Medipres, Ankara, 341-430, 2000.
- 3. Takaki H:** Studies on the pathogenesis of bovine hyena disease. *Tohoku J Vet Clin*, 19 (2): 74-86, 1996.
- 4. Takaki H, Fukuda S, Iida H, Sato J, Sato R, Naito Y:** Experimental studies on bovine hyena disease induced by administration of excessive vitamin AD<sub>3</sub>E premix, vitamin A or vitamin D<sub>3</sub>. *J Vet Med Sci*, 58 (4): 311-316, 1996.
- 5. Takaki H, Fukuda S, Mori R, Kodaka T, Sato R, Naito Y:** Changes in bone metabolism and epiphyseal growth plate in bovine hyena disease induced by administration of vitamin AD<sub>3</sub>E premix or vitamin A. *J Vet Med Sci*, 58 (5): 407-412, 1996.
- 6. Testoni S, Zotti A, Bernardini D:** Aspetti radiografici da iperdosaggio di vitamin A nel vitello [Radiographic aspects of hyperdoses of vitamin A in calves]. *Le Xeme Congres International Fe Me S P Rum*, 22-24 September, Tunisia, 2002.
- 7. Woodard JC, Donovan AG, Fisher LW:** Pathogenesis of vitamin (A and D)-induced premature growth plate closure in calves. *Bone*, 21 (2): 171-182, 1997.
- 8. Blowey RW, Weaver AD:** Locomotor diseases. In, Diseases and Disorders of Cattle. Mosby-Wolfe, Barcelona, 89-128, 1991.
- 9. Radostits OM, Gay CC, Blood DC, Hinchcliff KW:** Specific diseases of uncertain etiology. In, Veterinary Medicine: A Textbook of the Diseases of Cattle, Sheep, Pigs, Goats and Horses (9th ed.). W.B. Saunders Company Ltd., Philadelphia, 1804-1805, 2000.
- 10. Rothenberg AB, Berdon WE, Woodard JC, Cowles RE:** Hypervitaminosis A-induced premature closure of epiphyses (physeal obliteration) in humans and calves (hyena disease): A historical review of the human and veterinary literature. *Pediatr Radiol*, 37, 1264-1267, 2007.
- 11. Keindorf HJ:** Hyena disease in cattle: A casuistic contribution. *DTW*, 114 (5): 192-194, 2007.
- 12. Lanz F, Geissbühler U, Ossent P, Meylan M:** Hyena disease in a Brown Swiss heifer. *Schweiz Arch Tierheilk*, 148 (8): 412-416, 2006.
- 13. MacKay RJ, Woodard JC, Donovan GA:** Focal premature physeal closure (hyena disease) in calves [abstrakt-pubmed]. *J Am Vet Med Assoc*, 201 (6): 902-905, 1992.
- 14. Orr JP, McKenzie GC:** Unusual skeletal deformities in calves in a Saskatchewan beef herd. *Can Vet J*, 22, 121-125, 1981.
- 15. Seimiya Y, Iwasaki M, Kinno S, Nakajima Y, Kikuchi F, Kato E, Oike Y, Katabira K:** An outbreak of hyena disease in cattle. *J Japan Vet Med Assoc*, 39 (1): 33-37, 1986.
- 16. Uno K, Murakami K, Takesue K, Nakanisi K, Nakagawa K:** An outbreak of hyena disease on a calf breeding farm. *J Japan Vet Med Assoc*, 41 (9): 649-654, 1988.
- 17. De Luca F, Uyeda JA, Merico V, Mancilla EE, Yanovski JA, Barnes KM, Zile MH, Baron J:** Retinoic acid is a potent regulator of growth plate chondrogenesis. *Endocrinology*, 141 (1): 346-353, 2000.
- 18. Kodaka T, Takaki H, Soeta S, Mori R, Naito Y:** Local disappearance of epiphyseal growth plates in rats with hypervitaminosis A. *J Vet Med Sci*, 60 (7): 815-821, 1998.
- 19. Standeven AM, Davies PJA, Chandraratna RAS, Mader DR, Johnson AT, Thomazy VA:** Retinoid-induced epiphyseal plate closure in guinea pigs. *Fund App Toxicol*, 34, 91-98, 1996.
- 20. Hilton JW:** Hypervitaminosis A in rainbow trout (*Salmo gairdneri*): Toxicity signs and maximum tolerable level. *J Nutrition*, 113, 1737-1745, 1983.
- 21. Penniston KL, Tanumihardjo SA:** The acute and chronic toxic effects of vitamin A. *Am J Clin Nutr*, 83, 191-201, 2006.
- 22. Polizopoulou ZS, Kazakos G, Patsikas MN, Roubies N:** Hypervitaminosis A in the cat: A case report and review of the literature. *J Fel Med Surg*, 7, 363-368, 2005.