

Kayseri Civarında Yetiştirilen Holştayn İneklerde Kalıtsal Faktör XI Yetmezliği Geninin Allel Frekansının Belirlenmesi*

Güneri YAŞAR¹, Bilal AKYÜZ²

¹ Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri-TÜRKİYE

² Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Genetik ABD, Kayseri-TÜRKİYE

Özet: Bu çalışmanın amacı Kayseri ve civarında yetiştirilen dişi Holştayn'larda, kalıtsal faktör XI yetmezliği (FXID) hastalığına neden olan mutant allelinin bulunup bulunmadığının araştırılmasıdır. Ayrıca çalışmada, veteriner hekimler ve yetiştiricilerin bu kalıtsal hastalıktan haberdar olmalarını sağlamak hedeflenmiştir. Bu çalışmanın hayvan materyalini Kayseri ve civarında yetiştirilen 150 baş Holştayn inek oluşturmuştur. Çalışmada FXID'e neden olan mutant allelinin varlığı veya yokluğu polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. İncelenen örneklerden birinin FXID taşıyıcısı olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak, incelenen örneklerde FXID prevalansının yaklaşık olarak %0.7 olduğu belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: FXID, Holştayn, kalıtsal hastalık, PZR

Detection of Allele Frequency of Hereditary Factor XI Deficiency Gene in Holstein Cows Reared in Kayseri Vicinity

Summary: The purpose of this study was to investigate presence or absence of allele that caused the hereditary factor XI deficiency disease (FXID) in the Holstein cows in Kayseri vicinity. In this study, moreover, it was aimed to make veterinarians and breeders aware of this hereditary disease. Animal material of this study consisted of 150 Holstein cows raised in Kayseri and its vicinity. In this study, the method of polymerase chain reaction (PCR) was applied to determine the mutant allele causing the FXID. In investigated samples, one of the samples was detected as a FXID carrier. In conclusion, it was determined that FXID prevalence was approximately 0.7% in investigated samples.

Key Words: FXID, Holstein, inherited disease, PCR

Giriş

Kalıtsal hastalıklar, hayvanın yaşama gücünü, verimi veya döl verimini düşürerek ekonomik kayıplara neden olmaktadır (3). Bu durum, işletmelerin hedeflediği kazanca ulaşmasını engelleyerek karlılığı düşürmektedir. Kalıtsal hastalıklardan kaynaklanan ekonomik kayıplar ancak hastalığa neden olan mutant genin sürüden uzaklaştırılması ile önlenebilir.

Süt sığırı yetiştiriciliğinde uygulanan genetik iyileştirme programlarının amacı, laktasyon başına ortalama süt veriminde ve süt kompozisyonunda ilerleme elde etmektir (5). Yapılan ıslah programları ve seleksiyon çalışmaları bu avantajlarının yanı sıra damızlık bir bireyde ortaya çıkabilecek mutant allellerin frekansının hızla popülasyon içinde yayılmasına da neden olabilmektedir (5). Bu nedenle yetiştirme programları yapılırken, yetiştirilmesi planlanan ırklarda en yaygın görülen kalıtsal has-

talıklar yönünden damızlık adaylarının taranması ve ari olduklarının belirlenmesi gereklidir. Entansif sığır yetiştiriciliğinde yaygın olarak kullanılan suni tohumlama yöntemi, genetik ve verim özellikleri yönünden üstün sınırlı sayıda erkek damızlığın belirlenerek kullanılmasına olanak sağlamıştır. Benzer şekilde yüksek verimli dişi damızlıklardan multiple ovulasyonla elde edilen embriyoların kullanıldığı, embriyo nakli yönteminin kullanımı da gittikçe çiftlik hayvanları yetiştiriciliğinde artmaktadır. Bu şekilde sınırlı sayıda damızlığın kullanılmasına olanak veren yöntemler, ırk içerisinde kalıtsal hastalıkların kısa sürede tüm dünyaya yayılma riskini de artırmaktadır (15). Özellikle süt sığırı yetiştiriciliğinde suni tohumlama yöntemi, hayvan başına verimi artırırken aynı zamanda yetiştiriciliği yapılan ırklarda, ırk içi genetik benzerliğin de artmasına neden olmaktadır (10).

Kalıtsal hastalıkların büyük çoğunluğu resesif kalıtım şekli gösterdikleri için bireylerin fenotiplerinden genetik yapılarının tahmini yapılamamaktadır. Kalıtsal hastalıkların kontrolündeki en önemli problemlerden birisi, kalıtsal hastalığa sebep olan resesif allelin varlığının belirlenmesine kadar geçen sürede bu allelin frekansının popülasyon içinde yüksek bir frekansa ulaşmasıdır (1). Bu duruma en güzel örnek, taşıyıcılarının teşhisinin yapılabildiği 1990 yılına kadar tüm dünyadaki Holştayn'lara yayılan

Geliş Tarihi/Submission Date : 10.10.2011

Kabul Tarihi/Accepted Date : 12.12.2011

* TSY-09-979 Proje Koduyla Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Tarafından Desteklenen "Kayseri Bölgesinde Yetiştirilen Holştayn Sığırlarında Kalıtsal Faktör XI Yetmezliğine Neden Olan Genin Allel Frekansının Belirlenmesi" Adlı Yüksek Lisans Tezinden Özetlenmiştir.

ve mutant allelin ilk olarak 1952 yılında doğan bir boğada ortaya çıktığı BLAD verilebilir (2). Sığırlarda önemli verim kayıplarına neden olan kalıtsal hastalıklar çoğunlukla ırka özgüdür (4). Bu nedenle erkek ve dişi damızlık adaylarının ırka özgü kalıtsal hastalıklar yönünden taranması gereklidir. Ekonomik açıdan bir sürünün tüm bireylerinin kalıtsal hastalıklar yönünden taranması zor ve pahalıdır. Ancak, özellikle suni tohumlama ve embriyo nakli amacıyla kullanılan damızlık adaylarının ırka özgü kalıtsal hastalıkları taşıyıp, taşımadıklarının belirlenmesi, kalıtsal hastalıkların kontrol altına alınmasına yardımcı olabilir (10).

Kanın pıhtılaşmasında görevli proteinlerden biri olan plazma tromboplastin öncüsü olarak da bilinen faktör XI, serin proteaz olarak da adlandırılır (7). Faktör XI yetmezliği (FXID) insan, köpek ve sığır gibi bir kaç memeli türünde belirlenmiş kalıtsal bir hastalıktır (9, 13). Yapılan pedigr analizlerinde hastalığın, otozomal resesif bir kalıtım şekli gösterdiği belirlenmiştir. FXID sığırlarda, sadece Holştayn ve Japon Siyah sığır ırklarında bulunduğu bildirilmiştir (16). Hastalık ilk kez 1969 yılında ABD de yetiştirilen Holştayn'larda tespit edilmiştir (13). Daha sonra, Kanada ve İngiltere'de yetiştirilen Holştayn'larda da bildirilmiştir (11). Türkiye'de yetiştirilen Holştayn'larda FXID'e neden olan mutant allelin varlığı ilk kez 2009 yılında Meydan ve ark. (13) tarafından bildirilmiştir.

Hastalığın moleküler temelini, faktör XI geninin 12 numaralı ekzonuna 76 baz eklenmesine neden olan bir mutasyon oluşturmaktadır (9, 15). Gerek homozigot gerekse heterozigot bireylerde hastalığın kesin tanısına olanak verecek özel klinik belirtiler yoktur. Faktör XI yetmezliğinden etkilenen hayvanlar çoğunlukla belirgin semptomlar göstermeden yaşayabildikleri de bildirilmiştir (3). Ancak, FXID'e neden olan mutant allel yönünden homozigot ve heterozigot buzağuların, homozigot normal buzağulara oranla daha düşük doğum ağırlığı ve yaşama gücü gösterdiği, enfeksiyöz hastalıklara yakalanma olasılıklarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (11). Heterozigot bireylerde FXI pıhtılaşma aktivitesi azalmış, homozigotlarda ise tamamen ortadan kalkmıştır. Homozigot bireylerde, belirgin olarak enjeksiyon sonrası kanama süresinin uzaması, kanlı süt, anemi, pnömoni, mastitis ve metritise karşı direnç düşüklüğü gibi birkaç belirtinin görüldüğü bildirilmiştir (13). Ayrıca kastrasyonda ve boynuz kesimi yapılan hayvanlarda uzun süren kanamalar, yeni doğum yapmış ineklerde sıklıkla pembe renkli kolostrum, yeni doğan buzağularda göbek kordonunda ve çevresinde kanamaların görüldüğü bildirilmiştir (11, 13). FXID taşıyıcı ve homozigot hayvanların ovülasyon döneminde kan östrodiol oranında düşme, foliküler

gelişimi tam olmaması ve üreme performansının düşmesine bağlı olarak repeat breeding (üç tohumlamada gebe kalmama durumu) prevalansında artışa neden olabilmektedir. Bu durum işletmelerde buzağılama aralığının uzamasına neden olmaktadır (7).

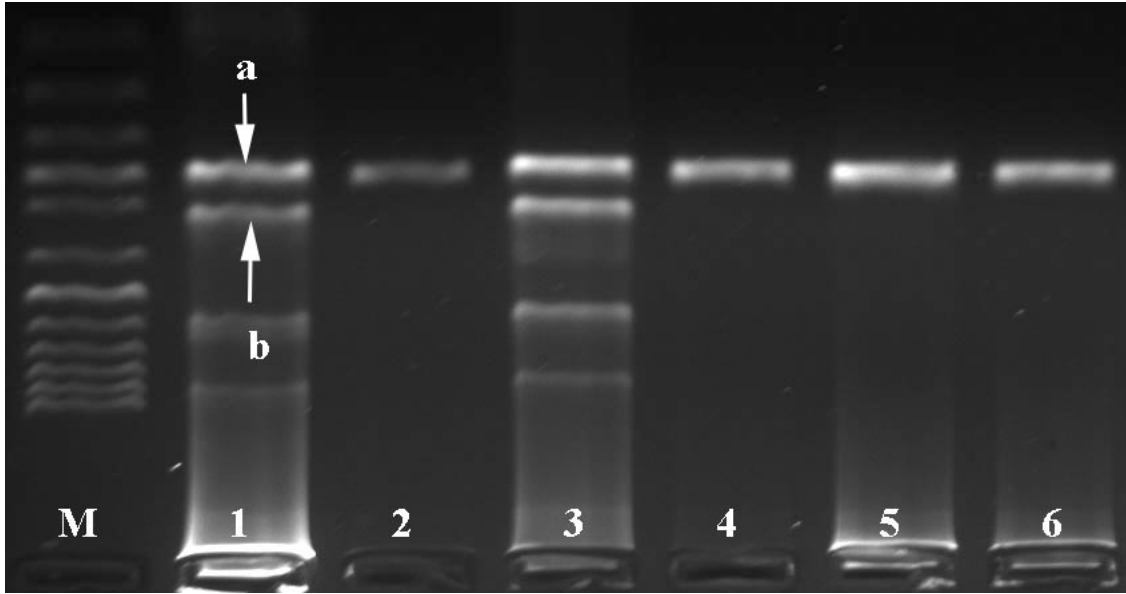
Homozigot hasta hayvanlarda yüksek mortalite ve morbidite gösterebilseler dahi çoğunlukla FXID'li bireylerin tanınmalarına olanak verecek herhangi bir klinik belirti göstermeden sürü içerisinde yıllarca yaşayabilirler (11). Bu nedenle homozigot ve heterozigot bireylerin belirlenerek damızlıktan çıkarılması önemlidir. Tanıda, bireylerdeki faktör XI etkinliğini izlemek için aktive parsiyel tromboplastin zamanını (APTT) ölçümü kullanılabilir (7). Ancak bu yöntem, homozigot bireylerin belirlenmesi için olumlu sonuç vermesine karşın heterozigot bireylerin belirlenmesinde istenen sonucu verememektedir (7). Bu nedenle FXID taşıyıcılarının kesin olarak tespiti için en etkili yöntem uygun primerlerin kullanılmasıyla yapılan polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemidir (11).

Yapılan bu çalışmada, Kayseri ve civarında yetiştirilen damızlık dişi Holştayn'larda, FXID'ne neden olan mutant allelin frekansının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmanın hayvan materyalini oluşturan 150 baş Holştayn sağmal inek ve damızlık adayı düve, Kayseri ilinin Develi ve Bünyan ilçelerinde süt sığır yetiştiriciliği yapan işletmelerden sağlanmıştır. Hayvan materyalinin seçiminde, incelenen bireylerin yakın akraba olmamalarına dikkat edilmiştir. PZR'da kullanılacak DNA'lar fenol-kloroform ekstraksiyon yöntemi ile izole edilmiştir.

FXID'ye sebep olan mutant alleli belirlemek için yapılan PZR işleminde primer olarak FXIF 5'-CCCCTGGCTAGGAATCGTT-3'; FXIR 5'-CAAGGCAATGTCATATCCAC -3', şekilde bir primer seti kullanılmıştır. PZR; 14 µL dH₂O, 5 µL MgCl₂, 2 µL 10 x PZR buffer, 1.1 µL dNTP, 0.4 µL (20nmol) primer, 0.1 Taq polimeraz enzimi (5 U/µL) ve 2 µL DNA eklenerek toplam hacmi 25 µL olan karışımla yapılmıştır. PZR işlemi, hazırlanan karışımın önce 95 °C'de 10 dakika tutulmasından sonra her bir döngüsü; 95 °C'de 30 saniye, 55 °C'de 1 dakika, 72 °C'de 30 saniye olacak şekilde 34 döngü yapılmıştır. Son döngüden sonra örnekler, 72 °C'de 10 dakika tutularak PZR işlemi tamamlanmıştır. İncelenen bireylerin FXID yönünden genotipleri elde edilen PZR ürünlerinin % 2'lik agaroz jel elektroforezi ile belirlenmiştir.



Resim 1. M; 50 bç'lik DNA merdiveni, 1: FXID taşıyıcı kontrol: 2: FXID homozigot normal kontrol; 3 FXID taşıyıcı birey (a: 244 ve b: 320 bç'lik PZR ürünleri): 4-6 FXID yönünden homozigot normal bireyler

Bulgular

Yapılan PZR sonunda, taşıyıcı bireyde 244 ve 320 bç'lik iki bant, homozigot normal bireylerde ise 244 bç'lik tek bant görülmüştür (Resim 1). İncelenen 150 örnek içerisinde sadece birinin FXID taşıyıcısı olduğu ve taşıyıcıların prevalansının yaklaşık olarak %0.7 olduğu belirlenmiştir. İncelenen örneklerde FXID yönünden homozigot bireylere rastlanılmamıştır.

Tartışma ve Sonuç

Süt sığırcılığı işletmelerinde hedef, eldeki damızlık varlığından en yüksek verimi elde etmektedir. Dolayısıyla bir işletmede bu hedefe ulaşmayı engelleyecek bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, metabolik hastalıklar, beslenme hastalıkları ve sürü idaresinden kaynaklanan sebeplerin damızlıkların seçiminden önce ve seçilmelerinden sonra periyodik olarak kontrol edilmeleri gereklidir. Süt sığırcılığında hayvan başına alınan verimin düşmesinde etkili olan sebeplerden başka özellikle 1990'lı yıllardan itibaren kalıtsal hastalıklar konusu da önemini giderek artırmıştır. Son yıllarda geliştirilen moleküler genetik metotları, kalıtsal hastalıklar yönünden damızlık adaylarının durumları henüz yavru iken hatta embriyonal aşamada belirlenmesine olanak vermektedir. Ancak kalıtsal hastalıklar, hastalık kaynağı taşıyıcıların belirlenmesine kadar, özellikle son birkaç on yıldır süt sığırcılığı yetiştiriciliğinde yaygın olarak kullanı-

lan suni tohumlama yöntemi nedeniyle çok kısa sürede ülkeler hatta kıtalar aşarak küresel bir problem olabilmektedir.

Türkiye'de verim kayıplarına neden olan sebepler arasında yetiştiriciler ve veteriner hekimler tarafından en az bilinenler ve en az önemseneni kalıtsal hastalıklardır. Kendi damızlık stokunu oluşturan ülkeler, özellikle erkek damızlık adaylarını, her ırkta en yaygın görülen kalıtsal hastalıklar yönünden tarayıp, bilinen kalıtsal bozukluklar yönünden genotip bilgilerini damızlık kataloglarına kaydederler. Ancak Türkiye'de kalıtsal bozukluklar konusu sadece konu ile ilgili çalışmalarını yapan araştırmacıların ilgisini çekmektedir.

Bir gende meydana gelen mutasyon, yavrunun ölümlüne veya döl tutma problemlerine neden olarak döl verimini düşürür. Bu durum işletme için ekonomik kayba neden olurlar. Bazı durumlarda da hasta yavrular doğar, doğan hasta yavrularda kalıtsal hastalığın neden olduğu semptomların tedavisi amacıyla yapılan veteriner hekim müdahaleleri ve sağlık harcamaları işletme için ayrıca ekonomik kayba neden olabilmektedir. Özellikle erkek damızlıkların, hasta yavru doğumuna neden olabileceği için damızlık olarak kullanılmadan önce belirli kalıtsal hastalıklar yönünden genotiplerinin belirlenerek taşıyıcıların yetiştirme programlarından çıkartılmaları gereklidir (10).

Holştayn sığır ırkı, süt sığırı yetiştiriciliğinde dişilerin yüksek süt verimi, erkeklerin ise yüksek etçilik özelliklerinden dolayı tüm dünyada en çok tercih edilen sütçü sığır ırkıdır. Holştayn ırkına ait erkek buzağuların sadece %14'ü damızlık olarak kullanılmaktadır. Bu uygulama ise tüm dünyadaki Holştayn ırkı içindeki akrabalığı yükselterek FXID gibi kalıtsal hastalıkların tüm popülasyona kısa sürede yayılmasına neden olabilmektedir (14).

FXID ilk olarak 1969 yılında Marron ve arkadaşları tarafından ABD'de yetiştirilen Holştayn sığırlarında bildirilmiştir (8). Daha sonra Japon Siyah sığır ırkında FXI geninin 9. ekzonunda 15 baz çifti uzunluğunda bir parçanın eklenmesi sonucu FXID'in geliştiği bildirilmiştir (16). Hindistan'da yetiştirilen Karan Fries ırkı sığırlarda, yine Hindistan'da yetiştirilen farklı ekzotik sığır (*B. taurus*) ırklarında, zebularda (*B. indicus*), *B. taurus* x *B. indicus* melezlerinde ve Hindistan'da yetiştirilen mandalarda (*Bubalus bubalis*) mutant FXID alelline rastlanılmamıştır (19). Bu bulgular yerli sığır ırklarında FXID'ye neden olan allelin bulunması konusunda olasılığın düşük olduğunu düşündürmektedir. Ancak yerli ırkların hem ekzon 12 hem de ekzon 9'da görülen insersiyonlar yönünden taranmaları düşünülebilir. Türkiye'de bulunan yerli sığır ırklarında FXID yönünden yapılan bir çalışma olmamıştır. Ayrıca, Türkiye gibi ülkelerde yerli sığır ırklarının verimlerinin artırılması amacıyla farklı kültür ırkları ile melezleme çalışmaları yapılmaktadır. Bu nedenle, özellikle erkek melezleri FXID'ye neden olan mutant allel yönünden taranabilirler. Çünkü Türkiye'de ekstansif yetiştiriciliğin yapıldığı bölgelerde suni tohumlama yerine fenotipik olarak uygun görünüşlü erkek hayvanlar damızlık olarak kullanılmaktadır. Bu uygulama ise FXID mutant allelinin yerli hayvan varlığına da bulaşma olasılığını ortaya çıkarmaktadır.

Marron ve arkadaşları ABD'de 419 baş Holştayn sığırını kullanarak yapılan çalışmada, incelenen örnekler içerisinde FXID'ye neden olan mutant allel frekansının %1.2 olduğunu bildirmişlerdir (11). Ghanem ve Nishibori Batı Japonya'da 2006-2007 yılları arasında 12 farklı çiftlikten 500 baş Holştayn ineği FXID yönünden incelemiş ve taşıyıcıların insidensinin %1 olduğunu belirlemişlerdir (6). Japonya'da döl tutma problemi olan 40 baş inek incelenmiş ve bu hayvanlarda FXID prevalansının %2.5 olduğu belirlenmiştir (7). Polonya'da, 103'ü farklı çiftliklerden rasgele seçilmiş sağlıklı hayvan, 28'i döl tutma problemlili (repeat breeder) inek ve 9'u ise tekrarlayan mastitis gösteren bireylerden oluşan toplam 140 baş Holştayn inek incelenmiş; rastgele seçilen 103 baş ve mastitisi 9 baş inekte FXID sebep olan mutant allele rastlanılmamıştır. Ancak 28 baş döl tutma problemi olan ineklerden bir tanesinin

FXID mutasyonu yönünden taşıyıcı olduğu belirlenmiştir (8). FXID'ye neden olan mutant alleli genotipinde bulduran hayvanların östrus sikluslarında luteolizisin yavaş gerçekleştiği bildirilmiştir. Bu durum aynı zamanda ovulasyona yakın zamanda oluşması gereken östradiol pikinin yavaşlığına eşlik eden küçük folikül gelişimiyle ilişkilendirilebilir. Ayrıca hasta hayvanlarda döl tutma probleminin prevalansının diğerlerinden %50 daha fazla olduğu bildirilmiştir (6). Japonya'da rastgele seçilerek incelenen 123 Japon Siyah sığırından yedisinin mutant FXID alleli yönünden homozigot oldukları, ancak bu hayvanların her hangi bir semptom göstermedikleri belirlenmiştir. Ayrıca incelenen bu hayvanlardan 51'inin ise taşıyıcı oldukları belirlenmiştir (16). Watanabe ve ark. (20) inceledikleri Japon Siyah sığırları içerisinde FXID taşıyıcısı ve homozigot hasta oldukları belirlenen bireyler arasında repeat breeding olarak adlandırılan döl tutma problemlerinin bulunduğunu bildirmişlerdir. Bu da göstermektedir ki FXID yönünden döl tutma problemleri olan hayvanları incelemenin taşıyıcı bulma şansını artırabilecektir.

Türkiye'de FXID'ye neden olan mutant allelin varlığı, Meydan ve arkadaşları tarafından incelenen 225 Holştayn ineğin dört tanesinin (yaklaşık olarak % 1.7) FXID taşıyıcısı olduğunu belirledikleri çalışma ile ilk kez 2009 yılında ortaya konmuştur (13). Aynı araştırmacıların Ankara ve Şanlıurfa'da mezbahaya getirilen 350 baş dişi Holştayn sığırının incelendiği çalışmada, FXID mutant allelinin frekansını %0.6, taşıyıcıların prevalansını ise yaklaşık olarak %1.2 olarak bildirmişlerdir (12). Öner ve arkadaşları 2010 yılında Bursa ilinde yetiştirilen 170 baş Holştayn inek kullanarak yaptıkları çalışmada, inceledikleri örneklerden ikisinin FXID taşıyıcısı olduğunu ve taşıyıcıların prevalansının %1.17 olduğunu bildirmişlerdir (17). Bu çalışmada ise Kayseri ilinde yetiştirilen 150 baş dişi Holştayn incelenmiş ve bir tane taşıyıcı bireye rastlanılmıştır. Çalışma sonunda incelenen hayvanlar arasında taşıyıcıların prevalansının yaklaşık olarak % 0.7 olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada Türkiye'de FXID'nin araştırılması amacıyla yapılan çalışmalarda elde edilen prevalanslardan düşük olduğu sonucu ortaya çıkmıştır. Bu düşük prevalansın sebebinin, incelenen hayvan sayısı ve örneklerin toplandığı çiftliklerde döl tutma problemlili bireylerin ayrılması ile FXID yönünden farkında olmadan bir seleksiyon yapılmış olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Meydan ve ark. (12)'nin, 350 baş örneği inceledikleri ikinci çalışmalarında, çalışma materyalini mezbahaya getirilen hayvanlar oluşturmuştur. Hayvanların niçin mezbahaya getirildikleri hakkında bir bilgi yoktur. Döl tutma problemi olan hayvanların ayıklanarak kesime sevk edilmiş olabileceği ve bu işlemde prevalanstaki

yükseklige neden olabilecegi düşünölmektedir. Diđer taraftan, Türkiye'nin farklı bölgelerinde yapılan Holştayn yetiştiriciliğinde farklı ölkelerden gelen spermaların kullanılmasından dolayı taşıyıcıların prevalansı arasında fark ortaya çıkmış olabilir. Çünkü Hindistan'da yapılan bir çalışmada taşıyıcı hayvanların hepsinin Danimarka orijinli bir boğanın yavruları oldukları belirlenmiştir (19).

Bu dört çalışma Türkiye Holştayn popölasyonunda mutant FXID alellinin varlığını göstermektedir. Boğaların ve damızlık dişilerin bu kalıtsal bozukluk yönünden taranmaları gereklidir. Türkiye'de yetiştirilen Holştayn ırkı sığırlarda FXID, BLAD, CVM ve DUMPS gibi kalıtsal hastalıkların neden olduğu hastalıklara ait klinik vakaların gerçek sayısı bilinmemektedir. Fakat bu hastalıklar yönünden taşıyıcılarının bulunması, dikkatli bakıldığında bu kalıtsal hastalıklar yönünde homozigot bireylerin görölebilecegi anlamına gelmektedir.

Yapılan çalışmada, Türkiye'deki Holştayn popölasyonunda FXID'ye sebep olan mutant alelin varlığının araştırılması ve ileride Türkiye'deki damızlıkların mutant FXID yönünden taranabilmesi için rutin kullanımda uygulanabilir bir yöntemin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Moleküler seviyede belirlenen kalıtsal anomalilerin sayısının gün geçtikçe artacağını söylemek yanlış olmayacaktır. Moleküler genetik alanındaki mevcut gelişmeler, kalıtsal anomalilerden sorumlu mutasyonları belirlemek için geliştirilen testlerin, yakın gelecekte Türkiye'deki ıslah programlarında da kullanılacağını düşündürtmektedir. Gittikçe küçölen ve uluslar arası ticaretin öneminin arttığı, ticaret için ölkeler arasındaki gümrük engellerinin kalktığı dünyada, kalıtsal hastalıkların tanısının yapılması, mutasyonun orijini olan boğaların tüm dünyada kullanılmasını önleyebilecegi için kritik önemi bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Akyüz B, Bayram D, Ertugrul O, İşcan KM. Türkiye' de yetiştirilen Holştayn ve bazı yerli sığırlar ırklarında citrullinemia alellinin belirlenmesi. Erciyes Üniv Vet Fak Derg 2008; 5(1): 17-20.
2. Akyüz B, Ertuğrul O. Detection of bovine leukocyte adhesion deficiency (BLAD) in Turkish native and Holstein cattle. Acta Vet Hung 2006; 54: 173-8.
3. Citek J, Rehout V, Hajkova J, Pavkova J. Monitoring of the genetic health of cattle in the Czech Republic. Vet Med Czech 2006; 51(6): 333-9.
4. Çitek J, Řehout V, Hanusová L, Vrabcová P. Sporadic incidence of factor XI deficiency in Holstein cattle. J Sci Food Agric 2008; 88: 2069-72.
5. Distl O. The use of molecular genetics in eliminating of inherited anomalies in cattle. Arch Tierz Dummerstorf 2005; 48(3): 209-18.
6. Ghanem ME, Nishibori M. Genetic description of factor XI deficiency in Holstein semen in Western Japan. Reprod Dom Anim 2009; 44: 792-6.
7. Ghanem ME, Nishibori M, Nakao T, Nakatani K, Akita M. Factor XI mutation in a Holstein cow with repeat breeding in Japan. J Vet Med Sci 2005; 67(7): 713-5.
8. Gurgul A, Rubis D, Slota E. Identification of carriers of the mutation causing coagulation factor XI deficiency in Polish Holstein-Friesian cattle. J Appl Genet 2009; 50(2): 149-52.
9. Karslı T, Şahin E, Karslı BA, Alkan S, Balcıoğlu MS. Identification of alleles for factor XI (FXID) and uridine monophosphate synthase (DUMPS) deficiencies in Holstein cows reared in Antalya. Kafkas Univ Vet Fak Derg 2011; 17(3): 503-5.
10. Kulaklı GN, Akyüz B. Kayseri bölgesinde yetiştirilen Holştayn sığırlarında kompleks yetabral malformasyon hastalığı geninin allel frekansının belirlenmesi. Erciyes Üniv Vet Fak Derg 2011; 8(2):69-74.
11. Marron BM, Robinson JL, Gentry PA, Beever JE. Identification of a mutation associated with factor XI deficiency in Holstein cattle. Anim Genet 2004; 35(6): 454-6.
12. Meydan H, Yıldız MA, Agerholm JS. Screening for bovine leukocyte adhesion deficiency, deficiency of uridine monophosphate synthase, complex vertebral malformation, bovine citrullinaemia, and factor XI deficiency in Holstein cows reared in Turkey. Acta Vet Scand 2010; 52: 56.
13. Meydan H, Yıldız MA, Özdiil F, Gedik Y, Özbeyaz C. Identification of factor XI deficiency in Holstein cattle in Turkey. Acta Vet Scand 2009; 51: 5.
14. Mirck MH, Von Bannisseht-Wijsmuller TH, Timmermans-Besselink WJH, Van Luijk JHL, Buntjer JB, Lenstra JA. Optimization of the PCR test for the mutation causing bovine leukocyte adhesion deficiency. Cell Mol Biol 1995; 41(5): 695-8.

15. Mukhopadhyaya PN, Jha M, Muraleedharan P, GuptaPP, Rathod RN, Mehta HH, Khoda VK. Simulation of normal, carrier and affected controls for large-scale genotyping of cattle for factor XI deficiency. *Genet Mol Res* 2006; 5 (2): 323-32.
16. Ohba Y, Takasu M, Nishii N, Takeda E, Maeda S, Kunieda T, Kitagawa H. Pedigree analysis of factor XI deficiency in Japanese Black cattle. *J Vet Med Sci* 2008; 70(3): 297-9.
17. Oner Y, Keskin A, Elmaci C. Identification of BLAD, DUMPS, citrullinaemia and factor XI deficiency in Holstein cattle in Turkey. *Asian J Anim Vet Adv* 2010; 5(1): 60-5.
18. Patel RK, Singh KM, Soni KJ, Chauhan B, Sambasiva RKRS. Lack of carriers of citrullinaemia and DUMPS in Indian Holstein cattle. *J Appl Genet* 2006; 47: 239-42.
19. Patel RK, Soni KJ, Chauhan JB, Singh KM, Rao KRSS. Factor XI deficiency in Indian *Bos taurus*, *Bos indicus*, *Bos taurus* x *Bos indicus* crossbreds and *Bubalus bubalis*. *Genet Mol Biol* 2007; 30(3): 580-3.
20. Watanabe D, Hirano T, Sugimoto Y, Ogata Y, Abe S, Ando T, Ohtsuka H, Kunieda T, Kawamura S. Carrier rate of factor XI deficiency in stunted Japanese Black cattle. *J Vet Med Sci* 2006; 68(12): 1251-5.

Yazışma Adresi :

Doç. Dr. Bilal AKYÜZ
Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Genetik Anabilim Dalı,
Melikgazi/KAYSERİ
Tel: 0352 207 66 66/29721
E-mail: bakyuz@erciyes.edu.tr