

Holştayn Irkı Sığırlarda Otozomal Resesif Bir Hastalık: Kolesterol Eksikliği

Melike Özcan¹, Ceyhan Özbeyaz¹

¹Ankara Üniversitesi Veteriner Fakóltesi, Zootekni Anabilim Dalı, Ankara

Geliş Tarihi / Received: 10.01.2017, Kabul Tarihi / Accepted: 14.03.2017

Özet: Kalıtsal hastalıklar diğer hastalıklar gibi önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Kalıtsal hastalıkların teşhisi kolay değildir. Bununla birlikte son yıllarda genetik teknolojilerinin gelişmesiyle yeni kalıtsal bozukluklar keşfedilebilmektedir. Bu hastalıklardan birisi de 2015 yılında keşfedilen Kolesterol Eksikliği (CD) adı verilen ve resesif olarak belirlenen bir kalıtsal bozukluktur. Homozigot resesif buzağılarda kronik ishal, gelişme geriliği görölmekte ve pnömoni gibi sekonder hastalıklara duyarlılık artmaktadır. Hasta hayvanlar tedaviye cevap vermemekte ve 3 hafta ile 6 aylık yaşlarda ölmektedirler. Bu makalede veteriner hekimlerin ve yetiştiricilerin bilgilendirilmesi için kalıtsal CD hastalığı hakkında detaylı bilgiler verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Sığır, Holştayn, Kalıtsal Hastalık, Kolesterol Eksikliği,

An Autosomal Recessive Disease in Holstein Cattle: Cholesterol Deficiency

Abstract: Hereditary diseases cause significant economic losses like other diseases. The diagnosis of hereditary diseases is not easy. However, with the development of genetic technologies in recent years new genetic disorders can be discovered. One of these diseases is a hereditary disorder called Cholesterol Deficiency (CD), discovered in 2015. Homozygous recessive calves have chronic diarrhea, developmental deficits, and susceptibility to secunder diseases such as pneumonia is increasing. The sick animals do not respond to treatment and die between 3 weeks and 6 months of age. In this article, it is aimed to give detailed information about hereditary CD disease in order to inform veterinarians and breeders.

Key words: Cattle, Holstein, Hereditary Disease, Cholesterol Deficiency

Giriş

Sığır yetiştiricileri, yüksek verimli ineklere sahip olmayı ve bunlardan her yıl bir buzağı almayı ve buzağılarını sağlıklı bir şekilde büyötmeyi amaçlarlar. Buzağı hastalıkları ve buna bağlı ölümler yetiştiricilerin önemli kayıpları arasında sayılırlar. Medikal tedavi masrafları, buzağı büyötmeye masrafları ve buzağı ölümleri maddi kayıplar olarak sıralanabilir. Buzağılarda yaşama gücü önemli bir hayvan refahı konusu olup işletmedeki sürü idaresinden çok fazla etkilenir. Hastalıklar genetik kaynaklı da olabilir. Bu yüzden buzağının genetik özgeçmişinin bilinmesi gelecekteki yetiştirme stratejileri ačíısından önemli bulunmaktadır [15].

Son yıllarda sığırlarda fenotipik kayıtlara ulaşılabilirliğin artması ve genomik araçların yoğun olarak kullanılabilmesi sayesinde fertilitiyi etkileyen haplotiplerin ortaya çıkarılması kolaylaşmıştır [8]. Her bir hayvanın genotipinin ortaya konulmasıyla genetik hastalıkların teşhisi veya belirlenmesi çok

daha kolay hale gelmiştir. Bir ırk içerisinde binlerce genotipin ortaya konulması ile istenmeyen çok sayıda genetik bozukluğın tespit edilmesi mümkün olmuştur. Bir ırkta istenmeyen bir genin ortaya çıkarılması başlangıçta olumsuz gibi görölse de elde edilen bu yeni bilgi, genin frekansının izlenmesi ve zamanla istenmeyen gene sahip hayvanların popülasyondan özellikle suni tohumlama boğalarından uzaklaştırılmasını daha kolay hale getirerek hastalığın eradike edilmesine olanak sağlamaktadır [2].

Genetik teknolojisi geliştikçe hayvanlarda yeni kalıtsal hastalıklar ortaya çıkarılmaktadır. Bu hastalıklardan bir tanesi 2015 yılında Holştaynlarda tespit edilen ‘‘Kolesterol Eksikliği’’ adı verilen kalıtsal bir bozukluktur. Bu makalede de ‘‘Holştaynlarda Kolesterol Eksikliği’’ hakkında detaylı bilgiler verilmesi amaçlanmıştır.

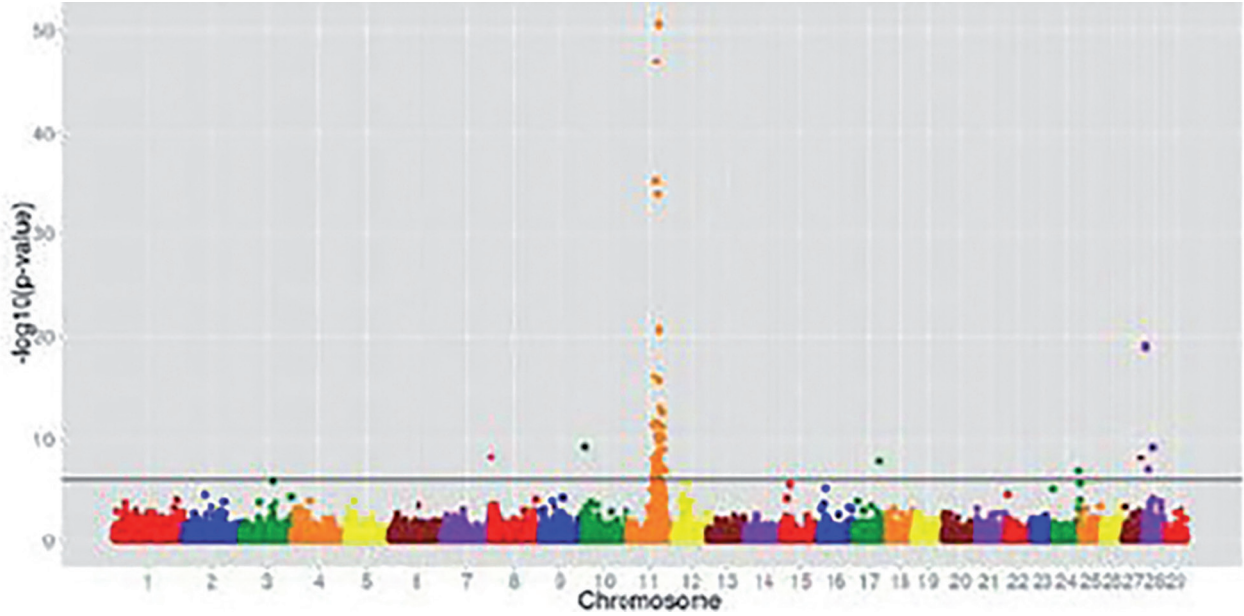
1. Hastalığın Tarihçesi

Buzağılarda ölümlerle sonlanan yeni otozomal resesif kalıtsal bir hastalık, Alman araştırmacılar tarafından

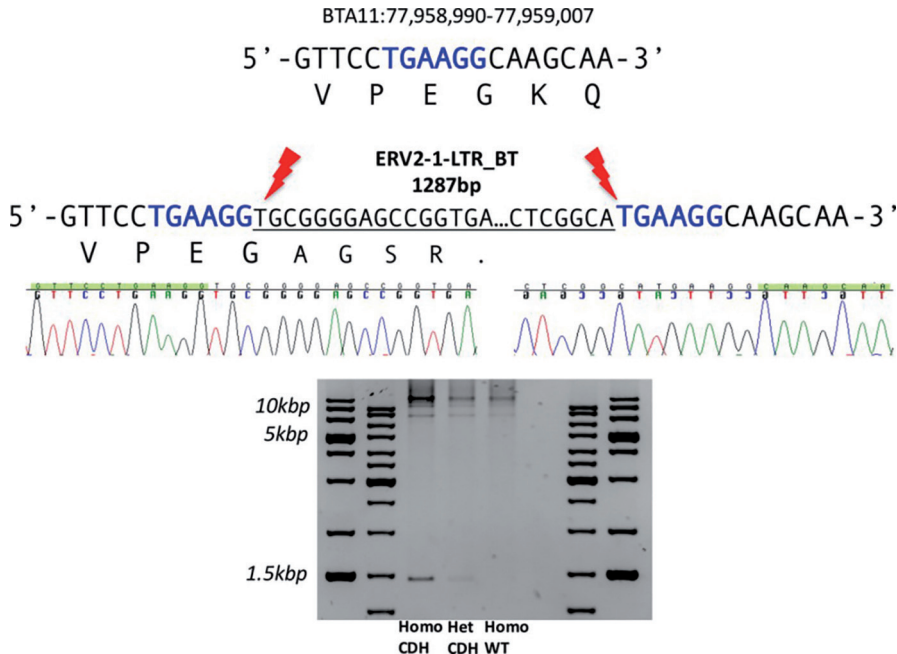
2015 yılında bildirilmiştir. Hastalıktan etkilenmiş hayvanlar hipokolesterolemi ve hipolipidemi bulguları göstermiştir. Hastalık "Cholesterol Deficiency" (CD; OMIA 001965-9913) olarak adlandırılmıştır [8]. Genom Boyu İlişki Analizi-GWAS (Genome Wide Association Study) ve homozigosite haritalaması sayesinde hastalıkla ilişkilendirilmiş hap-

lotipin BTA 11. kromozom üzerinde olduğu açığa çıkarılmıştır (Şekil 1 ve Şekil 2).

Almanya'da Holştayn popülasyonu için rutin uygulanan 45,613 SNP ile GWAS uygulanmıştır. Bu çalışmada Şekil 1'de görüldüğü gibi 11. kromozom üzerinde güçlü ve önemli ilişki tespit edilmiştir [8].



Şekil 1. 23 etkilenmiş ve 11,177 etkilenmemiş hayvanın 45,613 SNP ile ilişkili haritalaması [8].



Şekil 2. Kolesterol Eksikliği'ne sebep olan APOB geninin ekson 5' de retroviral eklemenin şematik görünümü [14].

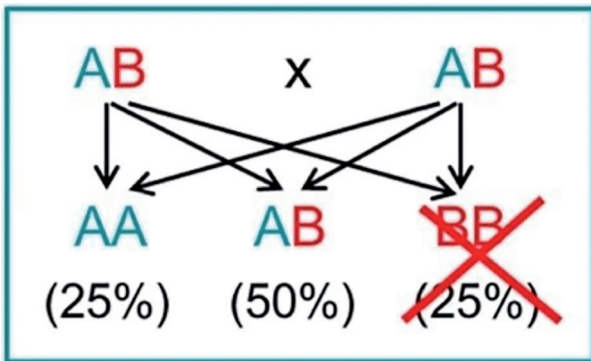
Homozigotluk haritalaması sonucu BTA 11'in ilişkili bölgesinde etkilenen 23 hayvanın ortak bir homozigotluk segmentinde (74,5-77 Mb) olduğu bulunmuştur [8].

Hastalıkla ilişkilendirilmiş olan haplotip 1991 doğumlu çok meşhur olan Mauglin Storm isimli bir boğaya dayandırılmıştır [11,17]. Bu boğanın babası ve anne tarafından büyük babası genotiplendirilmiş ve boğaların taşıyıcı olmadığı anlaşılmıştır. Storm'un anne tarafından büyük büyük babası Fairlea Royal Mark (1966 Doğumlu) genotiplendirilmemiş ancak Mark'ın oğlu Willowholme Mark Anthony'nin (1975 Doğumlu) haplotipin normal versiyonunun primer kaynağı olduğu saptanmıştır. Hastalığa sebep olan mutasyonun Royal Mark ve Storm arasında 3 generasyon içinde meydana gelmiş olduğu düşünülmüştür. Mark Anthony haplotipin normal versiyonuna sahip olduğu, çünkü anne hattı boyunca doğan boğaların onun haplotipini aldığı ve bu boğalardan doğan homozigot buzağuların yaşamlarını sürdürdüğü görülmüştür (Comestar Leader, Comestar Lee, Comestar Outside, Comestar Lheros) [11].

Hastalıktan etkilenmiş homozigot hayvanlarda hastalığa sebep olan mutasyonun APOB (Apolipoprotein B) geni üzerinde meydana geldiği bildirilmiştir (Şekil 2), [11,14]. Şekil 2'de APOB geninin exon 5 bölgesindeki insersiyon görülmektedir.

2. Hastalığın Kalıtımı

Kolesterol Eksikliği, Holştayn sığırlarda 11. kromozom üzerinde APOB geninin 5. ekzonun kodlama dizisinde bir insersiyon ile sonuçlanan, APOB mutasyonuna bağlı homozigot mutant hayvanlarda görülen otozomal resesif bir hastalıktır. CD, resesif



Şekil 3. İki bilinen taşıyıcı birleştirildiğinde elde edilebilecek olası genotipler [4].

bir defekt olduğu için hastalığı gösteren buzağular CD genlerini ana ve babadan almaktadır. Taşıyıcı bir erkek ve normal bir dişi birleştirdiğinde hastalıklı yavru doğmamaktadır. Taşıyıcı bir erkek ve taşıyıcı bir dişi çiftleştirildiğinde 4 yavrudan biri yani % 25 oranında hastalıklı buzağı doğabilmektedir (Şekil 3) [4].

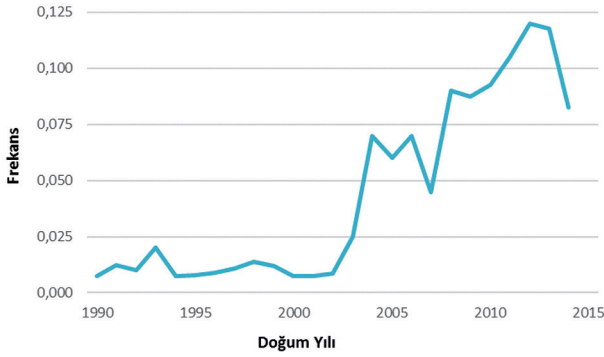
3. Hastalığın Nedeni

Kolesterol Eksikliği'nde (CD), APOB geninde meydana gelen mutasyona bağlı olarak lipit metabolizması etkilenmekte ve buzağularda erken dönemde ölüme sonlanmaktadır. Hastalık resesif kalıtım izlemektedir. APOB geni apolipoprotein B'yi kodlar. Apolipoprotein B şilomikron ve düşük yoğunluklu lipoproteinler için gerekli bir apolipoproteindir. Bu yüzden mutasyon insanlarda görülen otozomal kalıtsal hastalık olan FHBL1 (Familial hypobetalipoproteinemia-1) gibi fonksiyon kaybı meydana getirmektedir [11].

İnsanlarda görülen "ailesel hipobetalipoproteini" Apoprotein B'de mutasyonla karakterize otozomal dominant geçişli bir hastalık olarak tarif edilmiştir. Apoprotein B eksikliği sonucu karaciğerde apoprotein B içeren VLDL sentezi azalırken, bağırsaklarda da şilomikronlar oluşmamaktadır. VLDL kolesterolün azalması, öncüsü olduğu LDL kolesterolünün de azalmasına yol açmaktadır. Hastalar bu mutasyon açısından heterozigot veya homozigot olabilmektedir. Heterozigot olanlar, genelde asemptomatik olup erişkin yaşta tesadüfen karşılaşırlarken, homozigot olanlar çocuk yaşta bağırsaklardaki şilomikron sentezinin bozulmasına bağlı yağ malabsorpsiyonu, akantositoz, retinitis pigmentosa ve vitamin E eksikliğine bağlı ilerleyici nörolojik hastalıkla ortaya çıkmaktadır [1].

4. Epidemiyoloji

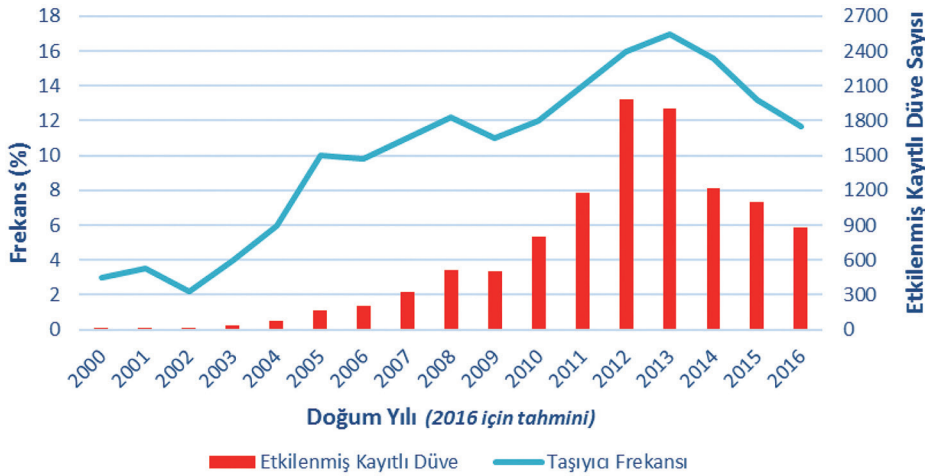
Almanya'da yapılan bir araştırmada, 234 hayvanın homozigot olduğu ve bu hayvanların % 80 ninin yaşamlarının ilk yılı içerisinde öldüğü bildirilmiştir. 14,093 hayvanın heterozigot yani hastalıkla ilişkilendirilmiş bölgeye sahip olduğu tespit edilmiştir. Almanya'da yetiştirilen genotiplendirilmiş holştayn popülasyonunda hastalıkla ilişkilendirilmiş haplotipin frekansı % 8,7 olarak bildirilmiştir (Şekil 4). Bu hayvanların önemli bir kısmı aday boğalar, kanıtlanmış boğaların kızları ve referans popülasyondan seçilmiş boğalardan oluşmuştur [8].



Şekil 4. Yıllara göre Almanya'daki Holştayn sığırlarda CD'nin frekansı [8]

Canadian Dairy Network (CDN), Kanada'da yetiştirilen holştayn populasyonunda bu hastalığın (CD) durumu hakkında ayrıntılı bir analiz yapmıştır. Bunun için, tohumlama verileri ile kayıtlı hayvanların verileri kullanılmıştır. Taşıyıcı frekansının %17 ile 2012 yılında pik yaptığı görülmektedir (Şekil 5). Ancak bu rakam 2016 yılında %12'ye gerilemiştir. 2012 yılında kayıtlı düvelerde hasta sayısı 2000 iken 2016'da hasta sayısı 900 kadar bulunmuştur [3].

Meşhur Holştayn boğa Mauglin Storm ve onun pedigrisinden gelen yavrularının, suni tohumlamada yoğun bir şekilde kullanılması ile hastalık frekansının hızla arttığı bildirilmektedir [8].



Şekil 5. Kanada'da yetiştirilen Holştaynlarda CD gen frekansı ve etkilenmiş kayıtlı düve sayısı [3].

5. Klinik Bulgular

Homozigot CD Holştayn buzağılarda kronik ishal görülmektedir. Etkilenmiş genç hayvanların az geliştiği, canlı ağırlıklarının düşük olduğu, pnömoni gibi sekonder hastalıklara duyarlı olduğu bildirilmektedir [8]. Hasta buzağuların iştahları normal olmakla beraber aşırı derece zayıf oldukları tespit edilmiştir. Etkilenmiş buzağılarda sindirim sisteminin normal aktivite gösterdiği ve dışıklarının sarı ile zeytin yeşili arasında değiştiği, normal koku ve fekal yoğunluğun yumuşak (normal) ve sıvı (kesikli ishal) arasında değiştiği bildirilmiştir [11]. Etkilenmiş hayvanlar medikal tedaviye cevap vermemekte ve 3 hafta ile 6 aylık yaş aralığında ölmektedir. Viral, bakteriyel ve parazit hastalıklar yönünden yapılan tanısal testlerde negatif sonuçlar elde edilmektedir. Tek yumurta ikizi buzağular farklı sürülerde büyütülmesine rağmen, aynı belirtileri ve sonuçları göstermiştir [8].

Çizelge 1. Hasta hayvanların canlı ağırlıkları.

Hayvan	Yaş (gün)	Ağırlık (kg)	$\bar{x} \pm s$ (1)	%
Vaka 1	224	153	214,9 ± 39,4	29
Vaka 2	36	55	77,2 ± 18,7	29
Vaka 3	18	40	53,1 ± 8,7	25
Vaka 4	34	41	77,2 ± 18,7	47
Vaka 5	97	57	118,5 ± 20,8	52
Vaka 6	921	472	528,9 ± 99,4	11

(1) İlgili yaşlardaki beklenen ortalama ağırlıklar [6].

Çizelge 1'de etkilenmiş (hasta) hayvanların canlı ağırlıkları ve beklenen canlı ağırlıkları yer almaktadır. Çizelge incelendiğinde hasta hayvanların (921 günlük düve hariç) referans değere göre %25-52 arasında daha düşük değerlere sahip olduğu görülmektedir. Hasta hayvanlarda bariz bir gelişme geriliği bulunmaktadır. 2,5 yaşındaki düve nadiren uzun yaşayan hastalardan olup 4 aylık gebedir. Aşırı iştahsızdır ve ağız içinde lezyonlar bulunmak-

tadır. Kondüsyonu düşük ve kaşektiktir. Diğer hastalıklar elimine edilmiştir, diare bulunmamaktadır. Kolesterol düzeyi çok düşüktür [12].

6. Histopatoloji

Makroskopik incelemede buzağular aşırı derece zayıftır. Buzağuların anüs ve perineal bölgesinin kesikli ishalin işareti olan feçes ile bulaşık olduğu görülmüştür [12]. İnce bağırsakların parlak sarı, bej ile küf yeşili sıvı ve kısmen köpüklü ve yağlı içerik ile dolu olduğu ve mukozanın ödemli olduğu dikkat çekmiştir. Kalın bağırsaklarda benzer şekildedir [12].

İnce bağırsakların mikroskopik incelemesinde enterositlerin çoğunluğunda boş kareden ovale değişen sitoplazmik vakuoller bulunmuştur. Uzun süre yaşayan düvenin mikroskopik olarak incelenmesinde siyatik sinirindeki aksonların miyelin kılıflarının kalınlığı azalmış ve hipertrofik schwann hücreleri miyelin kılıflarını çevrelemiş olarak görülmüştür [12]. Buzağuların mikroskopik olarak incelenen kemik iliğinde ciddi derecede atrofi şekillenmiştir [10].

Buzağularda postmortem incelenmesinde neredeyse tüm vücut yağ rezervlerinde atrofi meydana geldiği görülmüştür [8,10].

7. Biyokimyasal Analizler

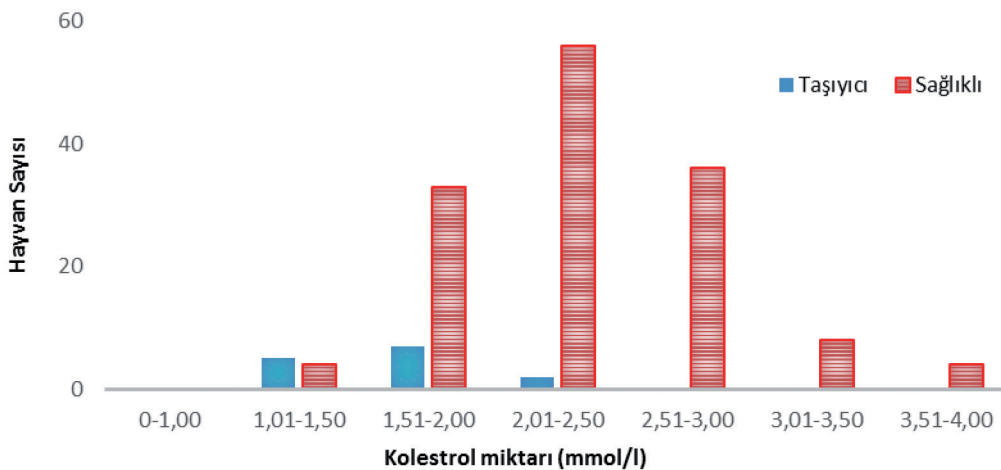
Yapılan biyokimyasal analizlerde etkilenmiş buzağuların plazma kolesterol düzeyleri düşük bulun-

muştur. Çizelge 2’de görüldüğü gibi tüm etkilenmiş buzağuların kolesterol düzeylerinin 0,5 mmol/L’nin altında olduğu tespit edilmiştir. Etkilenmemiş yani mutant genotipe sahip olmayan kontrol grubu hayvanların kolesterol düzeyleri ise 2 mmol/L’nin üzerinde bulunmuştur. Ancak bu çizelgede bir hayvanın etkilenmişler ile etkilenmemişlerin arasında yer aldığı görülmektedir [8].

Çizelge 2. Etkilenmiş ve etkilenmemiş hayvanlarda kolesterol ve trigliserit düzeyleri (mmol/L).

Hayvan	Kolesterol	HDL	LDL	Trigliserit
Vaka 1	0,17	0,10	<0,02	0,05
Vaka 2	0,15			
Vaka 3	0,12			
Vaka 4	0,41			
Kontrol 1	1,53	1,36	0,19	0,16
Kontrol 2	2,46	1,85	0,68	0,40
Kontrol 3	2,21	1,84	0,43	0,36
Kontrol 4	2,50	2,38	0,33	0,29

Taşıyıcı hayvanlar ile taşıyıcı olmayan hayvanların kan kolesterol düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmaya ait bulgular Şekil 6’da verilmiştir. Şekilden de anlaşılacağı gibi taşıyıcı olan hayvanların kolesterol düzeyleri de düşük bulunmuştur. Taşıyıcı olmayan bireylerde kolesterol seviyesi ortalama 2,30 mmol/L iken taşıyıcılarda 1,65 mmol/L olarak tespit edilmiştir [8].



Şekil 6. Taşıyıcı ve taşıyıcı olmayan hayvanların kolesterol seviyelerinin karşılaştırılması [9].

İdiyopatik ishal bulunan 6 buzağı homozigot mutant (CDS) olarak yani hasta olarak tanımlanmıştır. 6 sağlıklı buzağının 2'si taşıyıcı (CDC), kalan 4'ü ise normal (CDF) olarak tanımlanmıştır [5]. Cinsiyetten bağımsız olarak, homozigot doğal fenotipe (CDF) sahip buzağularla karşılaştırıldığında, etkilenmiş buzağuların önemli derecede daha düşük [TC (P < 0,001), FC (P < 0,05), HDL-C (P < 0,001), LDL-C (P < 0,001), VLDL-C (P < 0,001) TAG (P < 0,001)] plazma lipit bileşenlerine sahip olduğu bildirilmiştir.

Aynı çalışmada ele alınan 254 boğanın 36'sının taşıyıcı (CDC), 218'inin ise yabancı fenotipe (CDF) sahip olduğu belirlenmiştir. CD genotiplerine göre lipit bileşenlerinin dağılımı Şekil 9'da gösterilmiştir. Taşıyıcı (CDC) boğaların lipit bileşenlerinin değeri taşıyıcı olmayan (CDF) boğalardan daha düşük bulunmuştur [TC (P < 0,0001), FC (P < 0,05), HDL-C (P < 0,001), LDL-C (P < 0,0001), VLDL-C (P < 0,0001), TAG (P < 0,0001) ve PL (P < 0,001)] [5].

Bu çalışmaların sonucu olarak kolesterol eksikliğine sebep olan APOB mutasyonunun Holştayn buzağular ve yetişkin boğaların lipit metabolizmasını etkilediği ortaya çıkmaktadır. Kolesterolle beraber fosfolipidler, TAG ve lipoproteinlerin konsantrasyonları mutant gene sahip bireylerde azalma göstermiştir [5].

Holştayn sığırlarda CD durumunun belirlenmesinde LDL-C'nin (düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol) fenotipik marker olarak kullanılabilirliği belirtilmiştir [13].

8. Ekonomik Önemi

Almanya'da her yıl 3,400 homozigot mutant buzağının doğduğu tahmin edilmektedir. Tüm boğaların rastlantısal birleştirildiği varsayıldığında, taşıyıcı frekansının %8,7 olacağı, bunlardan yılda 1,8 milyon Holştayn buzağının doğacağı ve 85 günlük yaştaki buzağının değeri 400 Avro olarak kabul edildiğinde, büyütme ve tedavi masrafları da dahil edildiğinde ekonomik kaybın yılda 1,3 milyon Avro olacağı hesaplanmıştır. Taşıyıcı boğaların yaygın bir şekilde kullanılması durumunda gerçek kayıpların daha fazla olabileceği ifade edilmiştir. Heterozigot hayvanların yağ metabolizmasında dezavantajlarının olup/olmadığı ise henüz bilinmemektedir [8].

9. Teşhis

Hastalık ilk kez 2015 yılında tanımlanmıştır. Hastalıklı hayvanlar belirtilen semptomlara göre değerlendirilebilir, fakat semptomlara göre hastalıktan ancak şüphe edilebilir. Kesin teşhis için pedigrî bilgilerine ve geliştirilmiş PCR temelli direkt gen testlerine başvurulmalıdır.

HCD (Holstein for Cholesterol Deficiency) durumunu sadece Storm'un pedigrisinde kararlaştırmak kolay iken; hem Storm'un hem de Mark Anthony'nin bulunduğu pedigrilerde karşılaştırmanın daha zor olduğu bildirilmektedir [17]. Bu durum, hasta ve sağlamlarda da haplotiplerin aynı olmasından kaynaklanmaktadır. Ancak daha sonra haplotip üzerinde APOB genindeki mutasyonun hastalığa sebep olduğu bulunmuş ve teşhis daha kolaylaşmıştır.

İki büyük şirket olan Geneseek ve Zoetis, sığırlarda bir çok genetik hastalığın genomik değerlendirmesini yapmaktadır. Özellikle, Geneseek HCD'nin belirlenmesinde daha fazla yardımcı olmaktadır [7]. Dolayısıyla hastalığın gen düzeyinde teşhisi yapılabilir hale gelmiştir. Bu da hastalıkla ilgili geliştirilecek stratejilerin daha doğru ve kolay yapılmasını mümkün kılacaktır. CD taşıyıcı durumunun belirlenmesinde Navasota, TX, STGenetics'den de yararlanılabilmektedir [13].

10. Tedavi, Korunma ve Eliminasyon

Hastalığın tedavisi bulunmamaktadır. İnsanlarda görülen hipobetalipoproteinemi için, diyetle yağın kısıtlanması ve yüksek doz E vitamini suplementasyonu ile ishal sıklığı azaltılabilmekte ve nörolojik komplikasyonların gelişmesini geciktirebilmekte veya önlenmektedir [16]. Hayvanlarda semptomatik tedavi uygulansa da tedaviye cevap alınamamaktadır. Genellikle hasta yani homozigot mutant buzağular 6-8 aylık yaşa kadar ancak yaşayabilmektedirler [8].

Hastalığın yaygınlaşmasını önlemek için sürülerde APOB gen frekansının azaltılması ve zamanla tamamen elimine edilmesine yönelik strateji izlenmelidir. Birleştirme programlarında taşıyıcı boğaların kullanılması durumunda düve veya ineklerin taşıyıcı olmamasına dikkat edilmelidir. Zamanla taşıyıcı boğaların popülasyondan uzaklaştırılması gerekmektedir.

Taşıyıcı olan suni tohumlama boğalarının kullanılmasından aniden vazgeçilmesi mümkün olmayabilir. Çünkü, çok uzun yılların çalışması sonucu elde edilen genetik birikimler, boğayla birlikte kaybolma riski taşımaktadır. Bu nedenle bu boğalar kullanılırken dikkatli seçim yapmak, yavrularını takip etmek ve birleştirme planlamasını bu duruma göre yapmak gerekmektedir. Taşıyıcı boğanın resesif genini aktardığı yavrular olabileceği gibi aktarmadığı ve boğanın diğer olumlu genetik yapısını alan yavrular da bulunacaktır. Böylelikle bu yavrular vasıtasıyla boğaların genetik kapasiteleri kaybolmamış olacaktır.

Sonuç

Sığırlarda genetik hastalıklar da diğer hastalıklar gibi ekonomik kayba sebep olmaktadır. Bu nedenle genetik hastalıkların bilinmesi ve gerekli önlemlerin alınması gerekmektedir. Teknolojinin gelişmesiyle birlikte genetik hastalıkların belirlenmesi, takibi ve hastalığa sebep olacak genin sürüden uzaklaştırılması daha kolay hale gelmektedir. Holştayn sığırlarında yeni bulunan “Kolesterol Eksikliği” de kalıtsal resesif bir genetik bozukluktur ve hastalığın bulunmasıyla suni tohumlama boğalarının bu hastalığı taşıyıp taşımadığının bilinmesi önem kazanmıştır. Hastalık özellikle buzağılarda ölümle sonuçlandığından üzerinde önemle durulmalıdır. Taşıyıcı hayvanların durumu ise tartışmalıdır. Taşıyıcı hayvanlarda kolesterol eksikliği görülse de bunun ne gibi sonuçlar meydana getireceği tam olarak bilinmemekte ve sadece tahmin yürütülmektedir. Bu da araştırılması gereken bir konu olarak durmaktadır. Hastalığın Türkiye’ye suni tohumlama boğalarıyla gelip gelmediği de bilinmemektedir. Bu nedenle yeni bir genetik hastalık olan CD’nin Türkiye’deki Holştaynlarda olup olmadığının ve CD’nin olası bazı etkilerinin araştırılması önem taşımaktadır.

Kaynaklar

- Ceylan B, Mazlum A, Ceylan Ş (2007): Ailesel hipobetalipoproteinemi. Göztepe Tıp Dergisi. 21(1): 36-37.
- Doormal BV, Beavers L (2015a). Discovering genetic anomalies from genotyping. Erişim Adresi: <https://www.cdn.ca>. Erişim Tarihi: 5/5/2016.
- Doormal BV, Beavers L (2015b): HCD: Haplotype associated with Cholesterol Deficiency. Erişim Adresi: <https://www.cdn.ca>. Erişim Tarihi: 5/5/2016.
- Doormal BV, Beavers L (2016): Mananing resessives & haplotypes. Erişim Adresi: <https://www.cdn.ca>. Erişim Tarihi: 8/7/2016.
- Gross JJ, Schwinn AC, Schmitz-Hsu F, Menzi F, Drogemüller C, Albrecht C, Bruckmaier RM (2016): Cholesterol deficiency-associated APOB mutation impacts lipid metabolism in Holstein calves. J. Anim.Sci. 94: 1761-1766.
- Heinrichs AJ, Losinger WC (1998): Growth of Holstein dairy heifers in the United States. J. Anim.Sci. 76: 1254-1260.
- Keunh L, Olson T (2016): Genetic disease in cattle. Erişim Adresi: daiygenetics.ansci.cornell.edu/research/genetics-diseases/. Erişim tarihi: 8/7/2016.
- Kipp S, Segelke D, Schierenbeck S, Reinhardt F, Reents R, Wurmser C, Pausch H, Fries R, Thaller G, Tetens J, Pott J, Piechotta M, Grünberg W (2015 a): A new holstein haplotype affecting calf survival. Proceedings of the 2015 Interbull Meeting, July 09-12, 2015, Orlando, FL. Interbull Bull. 49: 49-53.
- Kipp S, Segelke D, Schierenbeck S, Reinhardt F, Reents R, Wurmser C, Pausch H, Fries R, Thaller G, Tetens J, Pott J, Piechotta M, Grünberg W (2015b): A new holstein haplotype affecting calf survival. Erişim Adresi: www.interbull.org/static/web/Kipp.pdf. Erişim Tarihi: 5/5/2015.
- Kipp S, Segelke D, Schierenbeck S, Reinhardt F, Reents R, Wurmser C, Pausch H, Fries R, Thaller G, Tetens J, Pott J, Piechotta M, Grünberg W (2016): Identification of a haplotype associated with cholesterol deficiency and juvenile mortality in Holstein cattle. J. Dairy. Sci. 99:1-17
- Menzi F, Besüchet-Schmütz N, Fragniere M, Hofstetter S, Jagannathan V, Mock T, Raemy A, Studer E, Mehinagic K, Regenscheit N, Meylan M, Schmitz-Hsu F, Drogemüller (2016): A transposable element insertion in APOB causes cholesterol deficiency in Holstein cattle. Anim. Genet. doi: 10.1111/age. 12410 47: 253-257.
- Mock T, Mehinagic K, Menzi F, Studer E, Oevermann A, Stoffel MH, Drogemüller C, Meylan M, Regenscheit N (2016): Clinicopathological phenotype of autosomal recessive cholesterol deficiency in Holstein cattle. Journal of Veterinary Internal Medicine. doi: 10. 111/jvim. 13976.
- Saleem S, Heuer C, Sun C, Kendall D, Moreno J, Vishwanath (2016): The role of low-density lipoprotein levels as a phenotypic marker for Holstein cholesterol deficiency in dairy cattle. J. Dairy Sci.99: 5545-5550.
- Schutz E, Wehrhahn C, Wanjek M, Bortfeldt R, Wemheuer WE, Beck, J, Brenig B (2016): The Holstein Friesian lethal haplotype 5 (HH5) results from a complete deletion of TBF1M and cholesterol deficiency (CDH) from an ERV-(LTR) insertion into the coding region of APOB. Plos One 11(4): e0154602.
- Olesen I, Groen AF, Gjerde B (2000). Definition of animal breeding goals for sustainable production systems. J. Anim.Sci. 78:3, 570-582
- Özkaya H, Aydemir G, Akcan AB, Kul M, Aydınöz S, Süleymanoğlu S (2011): Ailesel heterozigot hipobetalipoproteinemili bir olgu. ACU Sağlık Bil. Derg.2: 110-112
- VanRaden P, Null D (2015): Holstein haplotype for cholesterol deficiency (HCD). Erişim: https://www.cdb.us/reference/changes/HCD_inheritance.pdf. Erişim Tarihi: 5/5/2016.