

Sı ır Yeti tiricili ini Tehdit Eden Kalıtsal Hastalıklar

Bilal AKYÜZ¹, Korhan ARSLAN²

¹ Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Zootehni Anabilim Dalı, Kayseri-TÜRK YE

² Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Genetik Anabilim Dalı, Kayseri-TÜRK YE

Özet: Kalıtsal hastalıklar çiftlik hayvanlarında önemli verim ve ekonomik kayıplara sebep olan önemli bir hastalık grubudur. Kalıtsal hastalıkların moleküler mekanizmalarını anlamak, hastalıkları sürüden uzakla tırmada önemli avantajlar sağlamaktadır. Hastalıkların gen düzeyinde moleküler tekniklerle teşhis yöntemlerine önem verilmesi ile kalıtsal hastalıklar ucuz ve pratik olarak teşhis edilirken ekonomik kayıplar azaltılabilir. Bu derlemede sı ır kalıtsal hastalıkları hakkında bilgi vermek amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kalıtsal hastalıklar, moleküler mekanizma, sı ır

Inherited Disease that Threaten Cattle Breeding

Summary: Inherited diseases are important illnesses that cause important economic and efficiency losses in farm animals. Understanding the molecular mechanism of inherited disease gives important advantages to eradication of diseases. Giving importance to diagnosis of diseases by using molecular techniques in gene level creates much cheaper, easier and practical diagnosis of these diseases and while reducing economic losses. This review article addresses the general information about hereditary disease of cattle.

Key Words: Cattle, inherited disease, molecular mechanism

Giri

Genetik, kalıtım ve de ğerişimle ilgilenen bilim dalıdır. Bir kuşaktan diğeri ne aktarılan, protein üretimi için kodlanmış bilgilere sahip kalıtsal birimler gen olarak tanımlanmaktadır (12). Tüm evcil hayvanlarda ebeveynlerden yavruya aktarılan genetik materyalde meydana gelen bozukluklar hayvanın sağlığını ve verimini olumsuz etkileyerek veya embriyonik ölüme sebep olarak fertilitiyi düşüren hastalıklar kalıtsal hastalıklar olarak tanımlanmaktadır (17). Kalıtsal hastalıklar, aktarılan genlerde kendiliğinden ya da çevresel etkiler nedeniyle ortaya çıkan mutasyonlar sonucu genetik kodları de ğerilerek bozuk protein sentezi ya da protein sentezinin durmasına neden olmaktadır (12).

Kalıtsal hastalıkların sebep oldukları fizyolojik ve morfolojik bozukluklar, hayvanlarda verim kaybına neden olmaktadır. Jenerasyonlar arası geçişlerde verimi etkileyen kalıtsal hastalıkların önemli ekonomik kayıplara neden olduğu bildirilmiştir (10). Bu sebeple uygulanacak yetiştirme programları sürüde kalıtsal hastalık taşıyıcısı hayvanların olabileceği göz önüne alınarak planlanmalıdır (5). Moleküler genetik alanındaki gelişmeler sonucunda, damızlık seçimi amacıyla genetik temeli bilinen bir kalıtsal hastalık taşıyıcısı bireyler doğumdan hemen sonra ya da embriyonik amaçta yüksek bir doğrulukta belirlenebilmektedir (5, 17).

Kalıtsal bir hastalığın moleküler mekanizmasını bilmek, hastalığın sürüden eradikasyonu ve o kalıtsal hastalık yönünden arı sürülere sahip olmak için büyük önem taşımaktadır (17). Yetiştirme programları yapılırken damızlık adaylarının o ırkta en yaygın görülen kalıtsal hastalıklar yönünden genetik yapılarının belirlenmesi gereklidir. Aksi takdirde kalıtsal hastalığa sebep olan mutant allel sürüde varlığını sürdürerek hasta yavruların doğmasına neden olacaktır (6).

Bu nedenle erkek ve dişi damızlık adaylarının ırka özgü kalıtsal hastalıklar yönünden taranarak taşıyıcı olanlarının yetiştirmeden çıkarılması gereklidir. Son elli yılda, sı ır yetiştiriciliğinde yapılan genetik iyileştirme programları sayesinde süt ve et üretiminde büyük ilerlemeler elde edilmiştir. Tüm dünyaya damızlık hayvan ve sperma satan ülkelerde, damızlık hayvan seçiminde süt verimi, tip özellikleri, canlı ağırlık artışı, karkas bileşenleri, döş verimi, uzun ömürlülük ve hastalıklara karşı direnç aranan özelliklerdir (23). Özellikle, et ve süt sı ırını yetiştiriciliğinde suni tohumlama yönteminin yaygın olarak kullanılması bu özellikler yönünden en iyi birkaç erkek hayvanın seçilerek damızlık olarak kullanılmasına olanak vermektedir. Suni tohumlama yöntemi genetik ilerleme hızını artırırken, az sayıdaki erkek damızlığının tüm dünyada yaygın olarak kullanılması ırk içindeki genetik havuzun daralmasına neden olmaktadır. Bu durum ırk içindeki akrabalık derecesini artırırken, üretimi olumsuz yönde etkileyen kalıtsal hastalıkların sınırları ve hatta kıtaları arasında kısa sürede tüm dünyaya yayılmasına ne-

den olmaktadır (5, 6). Tüm dünyadaki süt endüstrisinde kullanılan ineklerin yaklaşık % 70'i suni tohumlama ile tohumlanmaktadır (45). Bu sayede süt endüstrisinde en yaygın kullanılan Hol tayn ırkının süt verimi kısa bir sürede yaklaşık 900 lt artmıştır. Ancak metod, hayvan başına verimi artırırken, ırk içindeki genetik akrabalığın da artmasına neden olmuştur. Artan akrabalık ise kalıtsal hastalıkların tüm popülasyona yayılmasına aracılık etmiştir (55). Sı ırlarda belirlenen kalıtsal hastalıkların % 87'si çekinik kalıtım ekli göstermekte ve bu kalıtsal hastalıkların birçoğu ırka özgüdür (35). Bu nedenle, kalıtsal hastalıklara sebep olan mutant allelelerin popülasyondan temizlenmesi ancak ta ıyıcı bireylerin belirlenerek sürüden ayıklanmasıyla sağlanabilir. Ekonomik nedenlerden dolayı bir sürünün tüm bireylerinin kalıtsal hastalıklar yönünden taranması zordur. Ancak, özellikle suni tohumlama ve embriyo nakli amacıyla kullanılan damızlık adaylarının ırka özgü kalıtsal hastalıkları ta ıyıp, ta imadıklarının kesin olarak belirlenmesi ile kalıtsal hastalıklar kontrol altına alınabilir.

Türkiye'de kullanılan damızlık ve damızlık adayları kültür ırkı sı ırların kalıtsal kusurlar yönünden genetik yapılarının belirlenmesi gerekmektedir. Daha sonra Türkiye yerli sı ırklarının da kalıtsal kusurlar yönünden genetik yapılarının belirlenmesinin faydalı olacaktır ü ünülmektedir. Çünkü ırka özgü olduğu ü ünülen birçok kalıtsal bozukluk için yerli gen kaynakları incelenmemiştir.

Bu derlemede, tüm dünyada yeti tiriciliğ i en yaygın yapılan sı ırklarında görülen ve verim kayıplarına neden olan kalıtsal hastalıkların klinik görünüşleri, bu kalıtsal hastalıkların moleküler temelleri ve ta ıyıcı bireylerin belirlenmesi hakkında bilgi vermek amaçlanmıştır. Çünkü Türkiye'de evcil hayvanlarda görülen kalıtsal hastalıklar konusunda yeterince bilgi bulunmamaktadır.

Kalıtsal Hastalıklar

Sı ır lökosit başlanması yetmezliği (BLAD):

Hol tayn ırkında görülen ve erken dönemde yavru kayıpları ile karakterize, otozomal çekinik kalıtsal bir hastalıktır (1, 13). Hastalık endotel-lökosit başlanmasını sağlayan CD11\CD18 kompleksinin alt ünitesi olan CD18 glikoproteinini kodlayan genin 383 numaralı pozisyonundaki guanin nükleotidinin adenin nükleotidi ile yer deği tirmesi sonucu bu genin 128. amino asidi olan aspartik asidin glisine dönü mesine neden olan bir nokta mutasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır (19, 45, 58). Olu an bu aminoasit de ğ i mi, enfeksiyon esnasında lökositlerin damar endotel hücrelerine başlanarak damar başına geçi lerinden sorumlu olan 2 integrin mo-

lekül (CD11a,d,c/CD18) ekspresyonunun bozulmasına neden olmaktadır (46, 65). Hasta buza ırlarda özel klinik belirtiler bulunmamakla birlikte, do umdan hemen sonra a ızda ülser, di eti iltihabı, iyilemeyen ishal, pnömoni, bronit, kronik bronkopnömoni saptanmaktadır (1, 6, 19, 27, 54). Ayrıca hasta hayvanlarda, sürekli bir lökosit artışı görülmektedir. Sağlıklı bir sı ırın 1mm³ kanında 8000 lökosit sayılırken, hasta buza ırlarda lökosit sayısı 100 000'den fazladır (6, 60). Hasta hayvanlar erken yaşta ölmektedir. Ancak, enfeksiyonun yaygınlığı, etkilenen organların etkilenme derecesi ve özel bakıma başlı olarak, hasta hayvan iki-üç yaşına kadar yaşayabilmektedir (1, 6, 19). Ölme-ye buza ırlarda ileri derecede büyüme geriliği ve a ırızayıllık görülmektedir. Bu buza ırların vücut a ırlıkları beklenenin ancak % 50-60'ı kadardır (6). Tüm dünyada BLAD ta ıyıcılarının ABD orijinli Osbornedale Ivanhoe, Penstate Ivanhoe Star ve Carlin M Ivanhoe Bell isimli yüksek süt verimine sahip bo alar ile hem anne hem de baba tarafından akraba oldukları belirlenmiştir. Yüksek süt verimi özelliğine sahip olmaları ve bu özelliklerini yavrularına yüksek oranda geçirebilmeleri nedeniyle bu bo aların hem kendileri hem de birçok o ul ve torunları Hol tayn yeti tiriciliğ iinde yaygın olarak kullanılmıştır. Bu durumda, BLAD'ın önce ABD'ye, buradan da tüm dünyaya yayılmasına neden olmuştur (6).

Süt sı ırcılığında buza ırların yaklaşık % 7,7'si çe titli nedenlerden dolayı ölmektedir. İshal nedeniyle ölen buza ırlarının % 36'sında belirli bir mikrobik ajan belirlenmemiştir. Buna rağmen, ölüm sebebi nadiren BLAD olarak bildirilmektedir. Oysa dünya Hol tayn popülasyonunun yaklaşık % 5,8'i BLAD ta ıyıcısıdır (41). Bu nedenle, BLAD süt endüstrisini tehdit eden en önemli kalıtsal hastalıklardan birisidir (45). Homozigot BLAD vakalarına ABD dışında Almanya, Danimarka, Hollanda, Belçika, Macaristan, İngiltere ve Japonya'da da rastlanmıştır (17, 19, 23, 41, 56). Ayrıca Kanada, Yeni Zelanda, Avustralya, Arjantin, Hindistan ve Rusya'da ise heterozigot bireylerin belirlendiğ i bildirilmiştir (56). Türkiye'de de incelenen 120 baş damızlık Hol tayn bo ada BLAD allelinin frekansının % 0,084 olduğu bildirilmiştir (5).

Üridin monofosfat sentetaz eksikliği (DUMBS):

Siyah-beyaz ve kırmızı-beyaz Hol tayn sı ır ırkında otozomal çekinik kalıtım ekli gösteren kalıtsal bir hastalıktır. Homozigot durumda gebeliğ in yaklaşık 40. gününde embriyonik ölüme neden olmaktadır (17, 66).

Primidin nükleotid sentezinin son aşamasında ortaya çıkan orotik asit, üridin monofosfat sentetaz

enzimi (UMPS) tarafından üridin monofosfata dönüştürülmektedir. Bu enzimi sentezleyen genin 405. kodonunda meydana gelen bir nokta mutasyonu, sı ırlarda UMPS geninde erken bir stop kodonu eklenmesine neden olarak, fonksiyonel yönden bozuk bir enzim sentezletmektedir (62). Bu durumda orotik asit, üridin monofosfata çevrilememektedir (26, 44, 66).

Ta ıyıcıların dokularındaki UMPS aktivitesi normal bireylerdekinin yarısı kadar olmasına rağmen, fenotipik olarak normal görünmektedir (4). Ta ıyıcı di ilerin laktasyon dönemlerinde süt ve idrarlarındaki orotik asit miktarlarının normalden daha fazla olduğu ancak bu durumun da normal veya ta ıyıcı bireylerin belirlenebilmesi için yeterli olmadığı bildirilmiştir (5). Ta ıyıcı bireylerin pedigrileri incelendiğinde ABD ve Avrupa'daki ta ıyıcıların çoğunluğu ABD'de 1987 yılında en yaygın kullanılan beşinci boğa olan Happy-Herd Beautician adlı boğanın yavruları olduğu görülmüştür (5, 44). Daha sonra ABD'de bu boğa ile akrabalığı olmayan Skokie Sensation Ned isimli boğanın soyundan gelen altı tane DUMPS ta ıyıcısı boğaya rastlanmıştır (44).

Embriyonik ölümlere neden olan bir kaç nedenden biri olması nedeniyle DUMPS, süt sı ırığı yetiştiricilerinde özellikle üzerinde durulması gereken kalıtsal bir hastalıktır (5). Bu kalıtsal hastalık, buza ılama başına daha fazla tohumlamaya ve daha uzun buza ılama aralıklarına neden olmaktadır. Süt sı ırıcılığında kârlılık, 305 gün sağım ve yılda bir yavru elde edilmesi artışı sağlanmaktadır. Hol tayn sürülerinde DUMPS, yılda bir yavru elde edilmesini engellediğinden kârlılığı düşürmektedir. Bu kalıtsal hastalığa neden olan mutant allele Hindistan, ABD, Kanada, Almanya, Macaristan'da yetiştirilen Hol tayn'larda da rastlanılmıştır (17, 26, 44, 66) Türkiye'de yetiştirilen Hol tayn'larda rastlanmamıştır (5).

Kompleks vertebral malformasyon (CVM):

Hol tayn sı ırlarında üridin difosfat-N-asetilglukozamin taşıyıcısı kodlayan SLC35A3 geninde meydana gelen bir mutasyon sonucu oluşan kalıtsal bir hastalıktır. Hastalık SLC35A3 geninin 559. pozisyonunda bulunan guanin nükleotidinin timin ile yer değiştirmesine neden olan bir nokta mutasyonu sonucu oluşmaktadır (2, 69). Hastalık, fetal gelişme bozukluğuna sebep olan omurilik anomalisi ile seyreden, fetal ölüm ve yavru atımı ile sonuçlanan otozomal çekinik kalıtım ekli gösteren kalıtsal bir hastalıktır (2). Mutant allel yönünden homozigot olan fetüslerin yaklaşık % 80'i gebeliğin 260. gününden önce atılmaktadır (3). Gebeliğin 260. gününden önce atılmayan ve normal gebelik süresini

tamamlayan yavrular çoğunlukla ölü doğmaktadır. Atılmayan yavrularda boyun ve göğüs bölgesi omurlarında kısalma, simetrik eklem eklemleri, omurilik eklemleri, vertebralarda eklem bozukluğu, servikotorakal başlantıda ankiloz, karpal ve metakarpal eklemlerde bilateral simetrik artrogripozis gibi ayrı klinik bulgular görülmektedir (3). Hasta buza ıllarını pedigrilerinin incelendiğinde bu yavruların ABD orijinli Penstate Ivanhoe Star ve Carlin M Ivanhoe Bell isimli boğalarla akrabalıkları belirlenmiştir. Hastalığın varlığı ilk olarak Danimarka'da bildirilmiş, daha sonraları ise birçok ülkede bu kalıtsal hastalığın varlığı tespit edilmiştir (2, 17, 36, 69). Türkiye'de ise bu hastalığın varlığı hakkında bir çalışmaya bulunmamaktadır.

Sitrülin birikimi (Citullinaemia):

İlk olarak Avustralya'da ortaya çıkan sitrülin birikmesi hastalığı Hol tayn ırığı sı ırlarda, üre döngüsünün bozulmasına neden olan otozomal çekinik kalıtsal bir hastalıktır (17, 22). Hastalık, üre döngüsünde sitrülinin, arginosüksinat'a çevrilmesini sağlayan arginosüksinat sentetaz (ASS) enzimi yetmezliği sonucu, amonyanın üreye çevrilmesi aşamasında, amonyaktan daha toksik bir ürün olan sitrülinin vücutta birikmesine neden olmaktadır (33). Hasta buza ılların kanlarında, serebrospinal sıvılarında, göz sıvılarında ve beyin dokularında yüksek miktarda sitrülin birikmektedir. Hasta buza ıllar normal görünümde doğduktan sonra devamlı kötüleşen nörolojik bulgular sonucu doğumu takiben bir hafta içinde ölmektedir (33). Doğumdan sonraki ikinci günde hasta buza ıllarda durgunluk, dil çıkarma ve iştahsızlık gibi belirtiler görülmektedir. Üçüncü günde, bu buza ıllar amaçsızca hareket etmekte, önlerindeki herhangi bir cisme veya duvara başlarını dayama gibi semptomlar gösterirler. Bulguların görülmesini takip eden 3-5 günde semptomlar hızla kötüleşerek buza ıllarda körlük gelişmekte ve hasta buza ıllar kollapsa girerek 12 saat içinde ölmektedir. Bu kalıtsal hastalığın ASS enzimini kodlayan genin 5. ekzonunda bir C86T transisyon mutasyonu sonucu geliştiği belirlenmiştir (22, 29). Hastalık ilk olarak, yüksek süt yalıtım oranına sahip olduğu için Avustralya'da yaygın olarak kullanılmış olan, ABD kökenli Linmack Kriss King isimli boğaya ait spermalar ile bulaşmıştır (35). Avustralya'da 1980'li yıllarda kullanılan suni tohumlama boğalarının % 75'inin bu boğa ile akrabalıkları ve bu boğaların %13'ünün ise sitrülin birikimi hastalığının ta ıyıcısı olduğu belirlenmiştir (35). Daha sonra bu kalıtsal hastalığa neden olan mutant allelin varlığı ABD, Kanada, İngiltere, Almanya, Hindistan ve Yeni Zelanda'da yetiştirilen Hol tayn'larda da bildirilmiştir (17).

Faktör XI eksikliği (FXI): İnsan, köpek ve sı ırlarda belirlenmiş kalıtsal bir hastalıktır (16, 49). Hastalığın faktör XI geninin 12 numaralı ekzonuna 76 baz eklenmesine neden olan bir mutasyon sonucu meydana geldiği bildirilmektedir (16, 55). Sı ırlarda bu kalıtsal hastalık ilk kez 1969 yılında ABD Hol taynlarında tespit edilmiştir (52). Daha sonra Kanada ve İngiltere’de de bu kalıtsal hastalığın varlığı bildirilmiştir (52). Faktör XI yetmezliği hayvanlarda çoğunlukla asemptomatik seyrederek (17). Fakat enjeksiyon sonrası kanama süresinin uzaması, kanlı süt alınması ve anemi gibi birkaç belirti görülebilir (17, 25, 52). Bu semptomlara ilaveten, FXI’e neden olan mutant allel yönünden hem homozigot hem de heterozigot buza ırlar homozigot normallere göre daha düşük doğum oranına ve yaşıama oranına gösterebilirler. Ayrıca bu mutant allel yönünden homozigot ve heterozigotların homozigot normallere göre enfeksiyöz hastalıklara yakalanma olasılıkları daha yüksektir (52). Bu nedenle, FXI varlığı süt endüstrisinde ekonomik kayba neden olur (25). Pedigri kayıtları FXI yetmezliğinin otozomal resesif bir bozukluk olduğunu göstermektedir (52). Hasta hayvanların ovülasyon döneminde kan östrodiol oranında düşme ve foliküler gelişiminin tam olmaması ve üreme performansının etkilenmesi sebebiyle önemli ekonomik kayıplara yol açmaktadır (52). Meydan ve ark. (53) Türkiye’de inceledikleri 225 dişi Hol taynının dört tanesinin FXI taşıyıcısı olduklarını bildirmişlerdir.

Miyofosforilaz eksikliği (glikojen depo hastalığı tip V): Etçi bir sı ırırkı olan arole ırkına özgü, dokularda patolojik olarak glikojen birikmesiyle karakterize, otozomal resesif kalıtsal bir hastalıktır (17, 18). Hastalığın sebep olduğu klinik belirtiler genellikle birkaç haftalık veya birkaç aylık buza ırlarda egzersize bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (68). Hasta buza ırlarda egzersiz intoleransı, kas ağrısı, tekrarlayan miyoglobinüri, kahve renkli idrar ve plazma kreatinin seviyesinde artışı görülmektedir (17, 68). Hastalık ilk kez Angelos ve ark. (42) tarafından Kuzey Amerika’da bildirilmiştir. Normal sı ırlarda miyofosforilaz enzimi depo glikozdan glikojeni, glikoz-1-fosfat formunda metabolize etmektedir. Moleküler olarak, miyofosforilaz geninin 489 numaralı kodonunun 12. ekzonunda meydana gelen nokta mutasyonu sonucu sitozin nükleotidinin timine değişmesiyle ilgili mekanizma bozulmuş hastalığın ortaya çıkmasına neden olur (17, 42). Bu hastalığın genin 489. kodonunun kodladığı arjinin amino asitinin (CGG), triptofan amino asitine (TGG) dönüşmesiyle ilgili mekanizma bozulmuş hastalığın ortaya çıkmasına neden olmaktadır (42).

Kalıtsal çinko eksikliği hastalığı (A46): Sı ırlarda kalıtsal çinko eksikliği aynı zamanda “Adeama Hastalığı” olarak da bilinen, çinkonun bağırsaklarda yetersiz emilimi sonucu ishal, deri lezyonları ve kılırlarda renk pigmentinin olmaması ile karakterize, otozomal çekinik kalıtım ekli gösteren, kalıtsal bir hastalıktır (7, 8, 51). Hastalık, özellikle siyah alacalı Danimarka sı ırırkında ve Hol taynlarında görülmektedir. Moleküler mekanizması tam olarak bilinmemekte, ancak hastalığın homozigot olarak taşıyan yavrularda tam penetrans görüldüğü bildirilmektedir (47).

Sı ır claudin-16 (CL-16) eksikliği sendromu: Claudin-16/paracellin-1 (CL-16/PCLN-1) eksikliği sendromu Japon Wagyu ırkı sı ırlarda özellikle kan üre, nitrojen, kreatinin ve idrar protein düzeyindeki düzensizlik ile karakterize, kronik böbrek hasarına yol açan, otozomal çekinik kalıtsal bir hastalıktır. Hastalık CL-16 geninin ilk dört ekzon bölgesini içeren 37 kilo bazlık bölgenin delesyonu sonucu meydana gelmektedir (36). Bu kalıtsal hastalık henüz sadece Japon yerli siyah sı ırırkında bildirilmiştir (64).

Batten hastalığı (NCLs, sinirsel keroid lipofusinoz): Devon ve Beefmaster ırkı sı ırlarda görülen hastalık, klinik olarak beyin dokusunda atrofi ve vücut sinir hücrelerinde lizozom türevi floresan madde birikimi ile karakterize, kalıtsal bir hastalıktır (34, 43). Hastalık, moleküler olarak, CLN5 geninin 662. nükleotidindeki duplikasyon sonucu tek gen mutasyonunun özel bir formu olan çerçeve kayması mutasyonu ile karakterize olduğu bildirilmektedir (38).

Alfa mannosidozis: Özellikle Angus, Galloway, Murray ve Brangus ırkı sı ırların buza ırlarında görülen, otozomal resesif kalıtım özelliği gösteren bir hastalıktır. Sı ırlarda hastalık, ilgili gendeki nokta mutasyonu sonucunda -mannosidoz enziminin etkin olarak lev göstermemesinden dolayı ortaya çıkmaktadır (37). Hastalığın moleküler mekanizması ırlara göre farklılık göstermektedir. Angus, Murray ve Brangus ırlarında ilgili genin 916 numaralı timin nükleotidinin olu an nokta mutasyonu ile sitozine dönüşmesi lösin eksikliğine, Galloway ırkı sı ırlarda ise meydana gelen mutasyonun genin 662. numaralı guaninin nükleotidinin adenin nükleotidinde dönüşmesi histamin eksikliğine neden olmaktadır (14, 15, 70).

Akçaa aç urubu idrar hastalığı (maple syrup urine disease, MSUD): İnsani, hasta hayvanların idrarlarının Akçaa aç kokusunda olmalarından dolayı bu hastalık, sı ırlarda sinirsel semptomlarla karakterize otozomal çekinik bir hastalıktır. Hastalık yeni doğmuş buza ırlarda ağırlı bulgular

sonucunda do umu takiben 12-48. saatlerde, ölüm ile sonuçlanmaktadır (72). Hastalık, Poll Hereford ırkı sığırlarda görülmektedir (21, 73). Sıralıklı hayvanlarda lösin, valin ve izölösün amino asitleri -keto-aside çevrilmektedir ve -keto-asit dehidrogenaz enzimi ile metabolize edilmektedir. Hastalık, -keto asitlerin metabolize edilmesinden sorumlu genin E1- alt ünitesinin 6 numaralı kodonunda meydana gelen anlamsız mutasyon sonucu, -keto-asit dehidrogenaz enzim eksikliği sonucunda oluşmaktadır (22).

Kassel hipertrofi (muscular hypertrophy): Hastalık, özellikle Piedmontes ve Belçika mavisi ırkı sığırlarda miyostatini kodlayan MSTN geninde oluşan parsiyel baskın mutasyon sonucu ortaya çıkan, otozomal çekinik kalıtım ekli gösteren, kalıtsal bir hastalıktır (28, 32). Hastalığın moleküler mekanizması incelendiğinde, MSTN geninin 821-831 numaralı nükleotidleri arasında 11 baz çiftlik delesyon (eksilme) sonucu oluşan ve çerçeve kayması mutasyonu olarak adlandırılan özel bir nokta mutasyonu sonucu ortaya çıktı görülmektedir (31). Klinik olarak hasta hayvanlarda yaklaşık %20 oranında kas artışı ve bunun sonucunda oluşan anatomik bozukluk ile buzaılama oranının azalmasına bağlı ekonomik kayıplara sebep olmaktadır (63).

Sferositozis: Otozomal baskın kalıtım ekli gösteren ve özellikle Japon siyah sığırlıklarında görülen kalıtsal genetik bir hastalıktır (39). Hastalık ilgili gen bölgesinin 664 numaralı kodonunda oluşan sessiz mutasyon sonucu kırmızı kan hücrelerinin membran stabilitesinden sorumlu spektrin, ankyrin ve AE1 proteinlerinde oluşan instabiliteye bağlı olarak kırmızı kan hücrelerinin morfolojik olarak kırılmalı hale gelmesi sonucu ortaya çıkmaktadır (40). Hasta hayvanlarda anemi ve gelişme geriliği ile karakterize klinik semptomlar göstermektedir (39).

Chediak-higashi sendromu: Otozomal çekinik kalıtım ekli gösteren, Hereford, Japon siyah ve Brangus ırkı sığırlarda görülen, kalıtsal bir hastalıktır (11, 61). Hastalık moleküler olarak sığırların karyotipinin 28 numaralı kromozomu üzerinde bulunan LYST geninde meydana gelen bir mutasyon sonucu ortaya çıkmakta ve hasta hayvanlarda klinik olarak kanama eğilimi, enfeksiyona yatkınlık görülmektedir (48).

Spinal muscular atrofi (SMA): Özellikle şivçre Esmerlerinde görülen, sinirsel dejenerasyona bağlı motorik fonksiyon kaybı, titreme, duru bozukluğu ile karakterize otozomal çekinik kalıtım ekli gösteren kalıtsal bir hastalıktır (24, 67, 71).

Tibial hemimelia: Galloway ırkı sığırlarda görülen, otozomal çekinik kalıtım ekli gösteren, kalıtsal bir hastalıktır (49, 59). Tibial hemimelia, bacakta defekt ve karın fıtığı ile karakterize klinik bulgular göstermektedir. Hastalık, yavru ölümü ile sonuçlanmaktadır. Hastalığın moleküler olarak nokta mutasyon sonucu oluştuğu düşünülmektedir birlikte mekanizması tam olarak bilinmemektedir (50).

Myoclonus: Hereford ırkı buzaıllarında görüldüğü bildirilen, otozomal çekinik özellik gösteren kalıtsal bir hastalıktır (30). İlgili gen bölgesinde oluşan mutasyon sonucu nörotransmitter özellikteki GABA ve glisin amino asitleri ile bunların reseptörlerinin etkilenmesi sonucu ortaya çıkan sinirsel semptomlar ile karakterize olan kalıtsal bir hastalıktır (9, 20).

Sonuç

Kalıtsal hastalıklar, çiftlik hayvanlarında önemli verim kayıpları ve buna bağlı ekonomik kayıplara sebep olması yönüyle dikkate alınması gereken, önemli bir hastalık grubudur. Geçmişte hastalıkların ve ölümlerin enfeksiyonlar ve yetersiz beslenme kaynaklı olduğu düşünülür. Kalıtsal bozukluklardan kaynaklanan hastalıklara yeterince önem verilmediği. Son yıllarda gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hekimlik alanındaki çok hızlı gelişmeler ile bulaıcı hastalıklar kontrol altına alınırken, genetik hastalıkların belirlenmesi hatta tedavi edilmesi yönündeki çalışmalar hızlandırılmaktadır. Hayvan yetiştiriciliğinde, yüksek verimli erkek damızlıklardan çok yavru elde etmek önemlidir. Bu amaçla kullanılan suni tohumlama metodu bir erkek damızlığının binlerce yavru sahibi olmasına olanak sağlamaktadır. Sığırların yetiştiriciliğinde suni tohumlama tekniğinin yoğun olarak kullanılması sonucu tek bir damızlık boğadan elde edilen sperm ile bir yılda 100 000 inek tohumlanabilmektedir (6). Bu yolla kalıtsal hastalıkların nedenli büyük bir hayvan popülasyonunu tehdit ettiği ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, damızlık bir erkeğin kalıtsal bozukluklara neden olan resesif allelleri taşıması gerekmektedir. Yetiştiricilikte, istenmeyen bir özellikli belirleyen allelin yavruya geçmesini önlemek için, damızlık erkeğin genotipinin belirlenmesi bir sisteme gerek duyulmaktadır. Zararlı resesif genlerin belirlenmesi ve popülasyondan uzaklaştırılması, hayvan yetiştiriciliğinde önemli bir sorun olmaktadır. Hayvan yetiştiriciliğinde yüksek verimli hayvanların yetiştirilmesinin temel amaç olduğu düşünülürken, yetiştirme ve seleksiyon programlarının planlanması amacıyla, verimi dolayısıyla kazancı olumsuz yönde etkileme potansiyeline sahip kalıtsal hastalıklar göz ardı edilmemelidir.

Kalıtsal hastalıkların gösterdikleri klinik belirtilerin hastalığa özgü olmaması nedeni ile klinik teşhis yöntemleri yetersiz kalmaktadır. Ayrıca, kalıtsal hastalıkların yayılmasında hastalıkların otozomal çekinik olmalarından dolayı ta ıyıcı bireyler önemlidir. Çünkü hiçbir klinik belirtiyi göstermeyen ta ıyıcıların genotiplerinde bulunan mutant allel, kullanılan suni tohumlama ve embriyo nakli ile çok kısa sürede popülasyona yayabilmektedir.

Moleküler analiz yöntemleri kalıtsal hastalıkların teşhisinde hızlı ve kesin sonuçlar vermesi nedeniyle son derece önemlidir. Tüm bu veriler göz önüne alınacak olursa henüz Türkiye’de kalıtsal hastalıklar ile ilgili ara tırmalara ve kalıtsal hastalıkların sebep olabilece i ekonomik kayıplara gereken önemin verilmedi i ortaya çıkmaktadır. Hastalıkların moleküler teknikler kullanılarak gen düzeyinde teşhisine önem verilmesi ile kalıtsal hastalıklar ucuz ve pratik olarak teşhis edilirken ekonomik kayıplar da azaltılabilir. Damızlık olarak seçilen hayvanların damızlık olarak kullanılmasından önce o ırkta en sık görülen kalıtsal hastalıklar yönünden taranması ve ta ıyıcı olup/olmadıklarının belirlenmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

- Ackermann MR, Kehril ME, Morfitt DC, 1993. Ventral dermatitis and vasculitis in a calf with bovine leukocyte adhesion deficiency. *J Am Vet Med Assoc*, 202: 413-415.
- Agerholm S, Bendixen C, Andersen O, Arnbjerg J, 2001. Complex vertebral malformation in Holstein calves. *J Vet Diagn Invest*, 13: 283-289.
- Agerholm JS, Bendixen C, Arnbjerg J, Andersen O, 2004. Morphological variation of “complex vertebral malformation” in Holstein calves. *J Vet Diagn Invest*, 16: 548-553.
- Akyüz B, Kul BÇ, 2009. Türkiye’de Hol tayn ırkı ineklerde üridin monofosfat sentez eksikli inin (DUMPS) belirlenmesi. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 56: 231-232.
- Akyüz B, Erturul O, 2008. Türkiyede Hol tsyan ve yerli sı ırlarda üridin monofosfat sentez eksikli inin (DUMPS) belirlenmesi. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 55: 57-60.
- Akyüz B, Erturul O, 2006. Detection of bovine leukocyte adhesion deficiency (BLAD) in Turkish native and Holstein cattle. *Acta Vet Hung*, 54: 173-178.
- Andresen E, Basse A, Brummerstedt E, 1974. Lethal trait A 46 in cattle. Additional genetic investigations. *Nord Vet Med*, 26: 275-278.
- Andresen E, Flagstad T, Basse A, 1970. Evidence of lethal trait A 46 in Black Pied Danish cattle of Friesian descent. *Nord Vet Med*, 22: 473-485.
- Aprison MH, Daly EC, Shank RP, Mc Bride WJ, 1976. Neurochemical evidence for glycine as a transmitter and a model for its intra synaptosomal compartmentation. In metabolic compartmentation and neurotransmission. *Anim Genet*, 56: 37-63.
- Arthur PF, Renand G, Krauss D, 2001. Genetic and phenotypic relationships among different measures of growth and feed efficiency in young Charolais bulls. *Lives Prod Sci*, 68: 131-139.
- Ayers J, Leipod HW, Padgett GA, 1988. Lethal trait in Brangus cattle with chediak-higashi syndrome. *Vet Pathol*, 25: 432-436.
- Ba aran N, 1996. *Tıbbi Genetik*. Altıncı Baskı. İstanbul: Bilim Teknik Yayınevi, s. 49.
- Batt CA, Wagner P, Wiedmann M, Luo J, Gilbert R, 1994. Detection of bovine leukocyte adhesion deficiency by nonisotopic ligase chain reaction. *Anim Genet*, 25: 95-98.
- Berg T, Healy PJ, Tollersrud OK, Nilssen O, 1997. Molecular heterogeneity for bovine α -mannosidosis: PCR based assays for detection of breed-specific mutations. *Res Vet Sci*, 63: 279-282.
- Berg T, Tollersrud OK, Walkley SU, Siegel DA, Nilssen O, 1997. Purification of feline lysosomal α -mannosidase, determination of its cDNA sequence and identification of a mutation causing α -mannosidosis in Persian cats. *Biochem J*, 328: 863-870.
- Brush PJ, Anderson PH, Gunning RF, 1987. The identification of factor XI deficiency in Holstein-Friesian cattle in Britain. *Vet Rec*, 121: 14-17.
- Citek J, Rehout V, Hajkova J, Pavkova J, 2006. Monitoring of the genetic health of cattle in the Czech Republic. *Vet Med Czech*, 51(6): 333-339.
- Citek J, Rehout V, Vecerek L, Hajkova J, 2007. Genotyping glycogen storage disease type II and type V in cattle reared in the Czech Republic. *J Vet Med*, 54: 257-259.
- Craznik U, Grzybowski G, Kaminski S, Prusak B, Zabolewicz T, 2007. Effectiveness of a program aimed at the elimination of BLAD-

- carrier bulls from Polish Holstein-Friesian cattle. *Vet Rec*, 43: 56-70.
20. Curtis DR, Jhonston GAR, 1974. Amino acid transmitters in the mammalian central nervous system. *Ergebn Physiol*, 69: 97-189.
 21. Dennis JA, Healy PJ, 1999. Definition of the mutation responsible for maple syrup urine disease in Poll Shorthorns and genotyping Poll Shorthorns and Poll Herefords for maple syrup urine disease alleles. *Res Vet Sci*, 67 (1): 1-6.
 22. Dennis JA, Healy PJ, Beadudet AL, O'Brien WE, 1989. Molecular definition of bovine argininosuccinate synthase deficiency. *Proc Natl Acad Sci*, 86: 7947-7951.
 23. Distl O, 2005. The use of molecular genetics in eliminating of inherited anomalies in cattle. *Arch Tierz Dummerstorf*, 48(3): 209-218.
 24. El-Hamidi M, Leipold HW, Vestweber JG, Saperstein G, 1989. Spinal muscular atrophy on Brown Swiss calves. *J Vet Med*, 36: 731-738.
 25. Gentry PA, Black WD, 1980. Prevalence and inheritance of factor XI (plasma thromboplastin antecedent) deficiency in cattle. *J Dairy Sci*, 63: 616-620.
 26. Ghanem ME, Nakao T, Nishibori M, 2006. Deficiency of uridine monophosphate synthetases (DUMPS) and X-chromosome deletion in fetal mummification in cattle. *Anim Reprod Sci*, 91: 45-54.
 27. Gilbert RO, Rebhun WC, Kim CA, Kehril ME, Schuster DE, Ackermann MR, 1993. Clinical manifestations of leukocyte adhesion deficiency in cattle: 14 cases (1977-1991). *J Am Vet Med Assoc*, 202: 445-449.
 28. Grobet L, Martin RLJ, Poncelet D, Pirottin D, Brouwers B, Riquet J, Schoeberlein A, Dunner S, Menissier F, Massabanda J, Fries R, Hanset R, Georges M, 1997. A deletion in the myostatin gene causes double-muscling in cattle. *Nat Genet*, 17: 71-74.
 29. Grupe S, Dietle G, Schwerin M, 1996. Population survey of citrullinaemia on German Holsteins. *Livest Prod Sci*, 45: 35-38.
 30. Gundlach AL, 1990. Disorder of the inhibitory glycine receptor inherited myoclonus in Poll Hereford calves. *FASEB J*, 4: 2761-2767.
 31. Gutierrez JP, Canon JP, Goyache F, 1997. Estimation of direct and maternal genetic parameters for preweaning traits in the Asturiana de los Vallesbeef cattle breed through animal and sire models. *J Anim Breed Genet*, 114: 261-266.
 32. Hanset R, Michaux C, 1985. On the genetic determinism of muscular hypertrophy in the Belgian White and Blue cattle breed. *Genet Sel Evol*, 17: 359-368.
 33. Harper PA, Healy PJ, Dennis JA, Obrine JJ, Rayward DH, 1986. Citrullinaemia as a cause of death in neonatal Friesian calves. *Aust Vet J*, 63: 378.
 34. Harper PAW, Walder KH, Healy PJ, 1988. Neurovisceral ceroid-lipofuscinosis in blind Devon cattle. *Acta Neuropathol*, 75: 632-636.
 35. Healy PJ, 1996. Testing for undesirable traits in cattle: an Australian perspective. *J Anim Sci*, 74: 917-922.
 36. Hirano T, Hirotsune S, Thomsen B, Horn P, Panitz F, Bendixen A, Petersen AH, Holm LE, Nielsen VH, Agerholm JS, Arnbjerg J, Bendixen C, 2006. A missense mutation in the bovine SLC35A3 gene, encoding a UDP-N-acetylglucosamine transporter causes complex vertebral malformation. *Genome Res*, 16: 97-105.
 37. Hocking JD, Jolly RD, Batt RD 1972. Deficiency of a-mannosidase in Angus cattle: an inherited lysosomal storage disease. *Biochem J*, 128: 69-78.
 38. Houweling P, Cavanagh J, Palmer D, Frugier T, Mitchell NL, Windsor PA, Raadsma HW, Tammen I, 2006. Neuronal ceroid lipofuscinosis in Devon cattle is caused by a single base duplication (c.662dupG) in the bovine CLN5 gene. *Biochim Biophys Acta*, 1762: 890-897.
 39. Inaba M, Yawata A, Koshino I, Sato K, Takeuchi M, Takakuwa Y, Manno S, Yawata Y, Kanzaki A, Sakai J, Ban A, Ono K, Maede Y, 1996. Defective anion transport and marked spherocytosis with membrane instability caused by hereditary total deficiency of red cell band 3 in cattle due to a nonsense mutation. *J Clin Invest*, 97: 1804-1817.
 40. Inaba M, 2000. Red blood cell membrane defects. Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC. eds. *Schalm's Veterinary Hematology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 1012-1019.
 41. Jánosa Á, Baranyai B, Dohy J, 1999. Comparison of milk production of the progeny

- of BLAD-carrier and healthy Holstein bulls in Hungary. *Acta Vet Hung*, 47(3): 283-289.
42. Jhonstone AD, McSparran KD, Kenny JE, Anderson IL, MacPherson GR, Jolly RD, 2004. Myophosphorylase deficiency (glycogen storage disease Type V) in a herd of Charolais cattle in New Zealand: Conformation by PCR-RFLP testing. *N Z Vet J*, 52(6): 404-408.
 43. Jolly RD, Gibson AJ, Healy PJ, Slack PM, Birtles MJ, 1992. Bovine ceroid lipofuscinosis: pathology of blindness. *N Z Vet J*, 40: 107-111.
 44. Kaminski S, Grzybowski G, Prusak B, Rusc A, 2005. No incidence of DUMPS carriers in Polish dairy cattle. *J Apply Genet*, 46(4): 395-397.
 45. Kehril MK, Ackermann MR, Schuster DE, Van Der Maaten MJ, Schmalstieg FC, Anderson DC, Hughes BJ, 1992. Animal model of human disease, α_2 integrin deficiency in young Holstein cattle. *Cornell Vet*, 82: 103-109.
 46. Kishimoto TK, Larson RS, Corbi AL, Dustin ML, Staunton DE, Springer TA, 1989. The leukocyte integrins. *Adv Immunol*, 46: 149-182.
 47. Kroneman J, vd Mey GJ, Helder A, 1975. Hereditary zinc deficiency in Dutch Friesian cattle. *Zbl Vet Med*, 22: 201-208.
 48. Kunieda T, Ide H, Nakagiri M, Yoneda K, Konfortov B, 1999. Localization of the locus responsible for chediak-higashi syndrome in cattle to bovine chromosome 28. *Anim Genet*, 86: 591-594.
 49. Laponten JM, Lachance S, Steffen DL, 2000. Tibial hemimelia meningocele and abdominal hernia in Shorthorn cattle. *Vet Pathol*, 37: 508-511.
 50. Leipold HW, Schmidt G, Steffen DJ, Vestweber JG, Huston K, 1998. Hereditary syndactyly in Angus cattle. *J Vet Diagn Invest*, 10: 247-254.
 51. Margo M, Montgomery T, Holland R, Braselton E, Dunstan R, Brewer G, Yuzbasiyan-Gurkan V, 1996. Bovine hereditary zinc deficiency: lethal trait A 46. *J Vet Diagn Invest*, 8: 219-227.
 52. Marron BM, Robinson JL, Gentry PA, Beever JE, 2004. Identification of a mutation associated with factor XI deficiency in Holstein cattle. *Anim Genet*, 35(6): 454-456.
 53. Meydan H, Yildiz MA, Ozdil F, Gedik Y, Ozbeyaz C. 2009. Identification of factor XI deficiency in Holstein cattle in Turkey. *Acta Vet Scand*, 22: 51-55.
 54. Müller KE, Rutten VPMG, Becker CK, Hoek A, Bernadina WE, Wentink GH, Figdor CG, 1995. Allograft rejection in cattle with bovine leukocyte adhesion deficiency. *Vet Immunol Immunopathol*, 48: 55-63.
 55. Mukhopadhyaya PN, Jha M, Muraleedharan P, Gupta PP, Rathod RN, Mehta HH, Khoda VK, 2006. Simulation of normal, carrier and affected controls for large-scale genotyping of cattle for factor XI deficiency. *Genet Mol Res*, 5 (2): 323-332.
 56. Nagahata H, 2000. Bovine leukocyte adhesion deficiency (BLAD). *J Vet Med Sci*, 66(12): 1475-1482.
 57. Nagahata H, Nochi H, Tamoto K, Taniyama H, Noda H, Morita M, Kanamaki M, Kociba GJ, 1993. Bovine leukocyte adhesion deficiency in Holstein cattle. *Can J Vet Res*, 57: 255-261.
 58. Nagahata H, Kehril ME, Murata H, Okada H, Noda H, Kociba GJ, 1994. Neutrophil function and pathologic findings in Holstein calves with leukocyte adhesion deficiency. *Am J Vet Res*, 55: 40-48.
 59. Ojo SA, Guffy MM, Saperstein G, Leipold HW, 1974. Tibial hemimelia in Galloway calves. *J Am Vet Med Assoc*, 165(6): 548-550.
 60. Olchoway TWJ, Bochsler PN, Welborn MG, 1994. Clinopathological findings in a Holstein calf with peripheral leukosytosis and leukocyte adhesion deficiency. *Can Vet J*, 35: 242-243.
 61. Padget GA, Reiquam CW, Gorham JR, Henson JB, O'mary CC, 1967. Comparative studies of the chediak-higashi syndrome. *Am J Pathol*, 51: 553-571.
 62. Patel RK, Singh KM, Soni KJ, Chauhan B, Sambasiva RKRS, 2006. Lack of carriers of citrullinaemia and DUMPS in Indian Holstein cattle. *J Appl Genet*, 47(3): 239-242.
 63. Rollins, WC, Tanaka M, Nott, CFG, Thiessen RB, 1972. On the mode of inheritance of double muscled conformation in bovine. *Hilgardia Oakland*, 41: 433-456.

64. Sasaki S, Kikuchi T, Sugimoto Y, 2002. A new deletion mutation in bovine claudin-16 (CL-16) deficiency and diagnosis. *Anim Genet*, 33: 118–122.
65. Schuster DE, Kehril ME, Ackermann MR, Gilbert RO, 1992. Identification and prevalence of a genetic defect that causes leukocyte adhesion deficiency in Holstein cattle. *Proc Natl Acad Sci*, 89: 9225-9229.
66. Schwenger W, Schöber S, Simon D, 1993. DUMPS cattle carry a point mutation in the uridine monophosphate synthase gene. *Genomics*, 16: 241-244.
67. Smitt PAE, de Jong JMB, 1989. Animal models of amyotrophic lateral sclerosis and the spinal muscular atrophies. *J Neurolog Sci*, 91: 231-258.
68. Soethout EC, Verkaar ELC, Jansen GH, Müller KE, Lenstra JA, 2002. A direct Styl polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) test for the myophosphorylase mutation in cattle. *J Vet Med*, 49: 289-290.
69. Steffen D, 2001. CVM threatens Holstein herds. *Vet Pract News*, 42: 36.
70. Tollersrud OK, Berg T, Healy PJ, Evjen G, Ramachandran U, Nilssen O, 1997. Purification of bovine lysosomal -mannosidase, characterization of its gene and determination of two mutations that cause -mannosidosis. *Eur J Biochem*, 246: 410–419.
71. Troyer D, Cash W C, Vestweber J, Hiraga T, Leipold HW, 1993. Review of spinal muscular atrophy (SMA) in Brown Swiss cattle. *J Vet Diagn Invest*, 5: 303-306.
72. Yeaman S, 1989. The 2-oxo acid dehydrogenase complexes recent advances. *Biochem J*, 257: 625–632.
73. Zhang B, Healy PJ, Zhao Y, Crabb DW, Harris R, 1990. Premature translation termination of the pre-E1alpha subunit of the branched chain alpha-ketoacid dehydrogenase as a cause of maple syrup urine disease in polled Hereford calves. *J Biol Chem*, 265(5): 2425–2427.

Yazı ma Adresi :

Yrd. Doç. Dr. Bilal AKYÜZ
Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Zootekni ABD
Barı Manço C. Sümer M.38090
Kocasinan, Kayseri,
Tel: 0-352-3380006/175
Fax: 0-352-3372740
E-Mail: bakyuz@erciyes.edu.tr