



ERCIYES ÜNİVERSİTESİ VETERİNER FAKÜLTESİ DERGİSİ Journal of Faculty of Veterinary Medicine, Erciyes University

Araştırma Makalesi / Research Article
18(1), 26-30, 2021
DOI: 10.32707/ercivet.878012

Türkiye'de Yetiştirilen Holştayn Melezi Sığırlarda BLAD ve FXID Hastalıklarının Araştırılması

Esmâ Gamze AKSEL¹, Fadime DALDABAN¹, Korhan ARSLAN¹, Hasan Hüseyin KEÇELİ¹,
Bilal AKYÜZ¹

¹Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Genetik Anabilim Dalı, Kayseri-TÜRKİYE

Sorumlu yazar: Esmâ Gamze AKSEL; E-posta: gamzeilgar@erciyes.edu.tr; ORCID: 0000-0002-0040-8933

Atıf yapmak için: Aksel EG, Daldaban F, Arslan K, Akyüz B, Keçeli HH. Türkiye'de yetiştirilen Holştayn melezi sığırlarda BLAD ve FXID hastalıklarının araştırılması. Erciyes Univ Vet Fak Derg 2021; 18(1): 26-30

Özet: Bu çalışmada Türkiye'deki Holştayn melezlerinde Sığır Lökosit Bağlanma Eksikliği (BLAD) ve Faktör XI Eksikliği (FXID) kalıtsal hastalıklarına sebep olan mutant allellerin varlığının araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada toplam 48 baş sığır incelenmiştir. Yapılan moleküler analizlerden sonra incelenen melezi sığırların birinin BLAD taşıyıcısı olduğu, FXID taşıyıcısı bireye rastlanılmadığı görülmüştür. Bu çalışma ile bu kalıtsal hastalıkların görüldüğü saf Holştayn ırkı dışında da BLAD ve FXID'ne sebep olan mutant allellerin varlığı araştırılmıştır. Böylece saf Holştayn ırkının haricinde de BLAD'a sebep olan mutant allelin varlığı ilk kez gösterilmiştir. Çalışma sonunda özellikle ıslah ve çevirme melezlemelerinde baba hat olarak kullanılacak damızlıkların, önemli kalıtsal hastalıklardan ari olduklarının kontrol edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır. Eğer bu konuda gerekli özen gösterilmez ise daha önce ırka özgü olduğu bilinen kalıtsal hastalıklara (BLAD, FIXID vb.) sebep olan mutant allellerin diğer sığır ırklarına da yayılabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: BLAD, FXID, Holştayn melezi, kalıtsal hastalık, sığır

Investigation of FXID and BLAD Diseases in Holstein Crossbred Cattles Reared in Turkey

Summary: This study aimed to investigate the presence of mutant alleles of Bovine Leukocyte Binding Deficiency (BLAD) and Factor XI Deficiency (FXID) hereditary diseases in Holstein crossbreeds reared in Turkey. Total of 48 cattle were examined in the study. After molecular analysis, it was observed that one of the crossbreed cattle examined was a BLAD carrier and no FXID carrier was found. With this study, the presence of mutant alleles that cause BLAD and FXID, except for the purebred Holstein in which these hereditary diseases are seen, was investigated. So, it was determined for the first time that the presence of mutant allele was also seen in crossbreed Holstein. At the end of the study, it was concluded that breeds to be used as sire lines in breeding and crossbreeding should be checked which they had free from important hereditary diseases. It is concluded that mutant alleles that cause hereditary diseases (BLAD, FIXID, etc.), which were previously known to be breed-specific, can spread to other cattle breeds if the necessary care is not taken.

Key words: BLAD, FXID, Holstein crossbreed, hereditary disease, cattle

Giriş

Suni tohumlama yöntemi başta süt sığırı yetiştiriciliği olmak üzere, hayvancılık sektörünün gelişiminde çeşitli verimlerde hızlı genetik ilerleme sağlayan ve isabetli seleksiyon yapılmasına izin veren önemli bir teknolojidir (Medeiros ve ark., 2002). Ancak suni tohumlama yöntemi, hayvan başına verimi artırırken genetik yakınlığı da arttırmaktadır (Thomsen ve ark., 2006). Özellikle süt işletmelerinde yapılan seleksiyon çalışmalarında yakın zamana kadar, damızlıklar sadece süt verim özellikleri dikkate alınarak seçilirken, döl verimi ve sağlıkla ilgili özellikleri dikkate alınmamıştır. Süt sığırı yetiştiriciliğinde yapılan bu tek yönlü genetik ıslah çalışmaları, damızlıklarda hastalıklara direncin azalması ve özellikle de kalıtsal hastalıklara sebep olan mutant allellerin kısa sürede dünya çapında sığır popülasyonları arasında yayılmasına neden olmuştur (Mukhopadhyaya ve ark., 2006; Cole ve ark., 2016).

Sığırlarda bilinen kalıtsal hastalıklara çoğunlukla otozomal resesif olarak kalıtılan alleller neden olur. Otozomal resesif allellerin karakteristik özelliği, sadece her iki allel kalıtıldığında fenotip olarak ifade edilmelelidir. Dolayısıyla otozomal resesif kalıtılan alleller, bireyin heterozigot olduğu durumlarda fenotipte tespit edilememesinden dolayı popülasyon içinde yayılmaktadırlar. Bu sebeple sığır yetiştiriciliğinde otozomal resesif kalıtsal hastalıklar, otozomal dominant, X'e bağlı dominant veya X'e bağlı resesif olarak aktarılan ve pedigrî analizi ile kalıtım tipi daha kolay anlaşılan kalıtsal bozukluklara kıyasla geniş popülasyonlar için daha büyük bir endişe kaynağıdır (Agerholm, 2007).

Sığır Lökosit Bağlanma Eksikliği (Bovine Leucocyte Adhesion Deficiency, BLAD) ve Faktör XI Eksikliği (FXID) Holştayn ırkında bilinen en önemli iki kalıtsal hastalıktır. Homozigot olduğu durumda yavrunun ölümüyle sonuçlanan otozomal resesif kalıtsal bir hastalık olan BLAD, nötrofillerin yüzey reseptörü olan ve glikoprotein tabiatlı β -integrini kodlayan gende meydana gelen bir mutasyon sonucu oluşur. CD11/

Geliş Tarihi/Submission Date : 26.10.2020
Kabul Tarihi/Accepted Date : 17.11.2020

CD18 protein kompleksi ailesine ait bir glikoprotein olan β -integrinler, nötrofillerin damar dışına çıkarak inflamasyon bölgesine göçüne yardımcı olurlar (Nagahata ve ark., 1997). Hasta hayvanlarda, β -integrin glikoproteini kodlayan genin 383. pozisyonunda bulunan Adenin nükleotidinin, Guanin nükleotidi ile yer değişmesine neden olarak, ilgili proteinin 128. amino asidi olan aspartik asidi, glisine dönüştüren (D128G) bir nokta mutasyonu belirlenmiştir. Meydana gelen bu mutasyon ise CD11/CD18 kompleks oluşumunu bozarak, nötrofillerin damar dışına çıkmasının engellemektedir (Kehrl ve ark., 1990; Nagahata, 2004). Saf Holştayn ırkı sığırlarda bildirilmiş olan BLAD, homozigot buzağılarda doğumdan sonra ortaya çıkan kronik pnömoni ve kronik ishal nedeniyle ölüme neden olmaktadır (Ackermann ve ark., 1993; Nagahata, 2004). Hasta buzağılarda sık tekrarlayan mukozal enfeksiyonların yanı sıra, yara iyileşmesinde gecikme, kaşeksi ve büyüme geriliği, kalıcı ve belirgin nötrofil, diş eti iltihabı ve diş kaybı, yüksek ateş ve diğer yumuşak doku enfeksiyonları gibi bir dizi ciddi semptom görülmektedir (Kehrl ve ark., 1990; Shuster ve ark., 1992). Homozigot BLAD'lı buzağılar çoğunlukla bir yaşından önce ölürken, hayatta kalanlarda ise büyüme geriliği ve fertilitate bozuklukları görüldüğü bildirilmiştir (Agerholm, 2007). Hastalığa sebep olan mutant allelin Türkiye'deki Holştayn popülasyonundaki varlığı ilk kez 2004 yılında bildirilmiştir (Akyüz ve Ertuğrul, 2006).

İlk olarak Amerikan Holştaynlarında 1969 yılında tanımlanan faktör XI yetmezliği (Factor XI Deficiency, FXID), sığırlarda 27. kromozomu üzerinde bulunan FXI geninin 12. ekzonuna adenince zengin 76 baz çifti uzunluğunda bir parçanın eklenmesi sonucu oluşan otozomal resesif bir kanama bozukluğudur (Liptrap ve ark., 1995). Meydana gelen mutasyon, gende erken bir "Dur" kodonunun oluşmasına sebep olarak, kan pıhtılaşmasında rol oynayan proteinlerden biri olan ve serin proteaz olarak da adlandırılan FXI proteininin oluşumunu engeller (Marron ve ark., 2004; Ghanem ve ark., 2005). Aşırı kanama ve üreme problemlerine de sebep olan FXID'de, hasta hayvanlar mastit, metrit, pnömoniye karşı yüksek duyarlılığa sahiptirler (Korkmaz Ağaoğlu ve ark., 2015). Hastalığa özgü semptomlar enjeksiyondan sonra uzayan kanama süresi, kanlı süt ve anemi olarak bildirilmiştir (Citek ve ark., 2006; Marron ve ark., 2004). Bu semptomlara ek olarak, buzağılar normalden daha düşük doğum ağırlığı ve

düşük hayatta kalma oranı gösterir. Hasta buzağıların bulaşıcı hastalıklara yakalanma olasılığı normal buzağılardan daha yüksektir (Marron ve ark., 2004). Bunlara ek olarak heterozigot damızlıklarda döl tutma problemlerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Akyüz ve ark., 2012).

Planlanan bu çalışmada ise Türkiye'de değişik amaçlar ile yetiştirilen Holştayn melezlerinde BLAD ve FXID kalıtsal hastalıklarına sebep olan mutant allellerin varlığının polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve enzim kesimi ile elde edilen parçacık polimorfizmi (RFLP) yöntemleri ile araştırılması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmanın hayvan materyalini Türkiye'de yetiştirilen farklı sığır ırklarının Holştayn melezleri oluşturmuştur. Çalışmada 26'sı Holştayn x Yerli Kara melezi, 15'i Holştayn x Doğu Anadolu Kırmızısı melezi, biri Holştayn x Güney Anadolu Kırmızısı melezi, biri Holştayn x Simental melezi, beşi Holştayn x Montofon melezi olmak üzere toplam 48 baş sığır incelenmiştir. İncelenen örneklerin hangi ırk melezi oldukları, geldikleri yerler ve fenotipik görünümüne göre karar verilmiştir. Bu çalışmada kullanılan DNA'lar, ERÜ-HAYDEK 09.04.2014 tarih ve 14/77 karar nolu Etik Kurul izni ile daha önce toplanmış olan kanlardan elde edilmiştir. Çalışmanın DNA materyali total kandan fenol-kloroform-izoamil alkol (25:24:1) yöntemi ile izole edilmiştir. İncelenen örneklerde mutant BLAD allelinin varlığı Shuster ve ark. (1992) tarafından önerilen PCR-RFLP yöntemi ile; mutant FXID allelinin varlığı ise Marron ve ark. (2004) tarafından önerilen PCR yöntemi ile belirlenmiştir. Yapılan PCR işlemlerinde kullanılan primerlere ait baz dizileri Tablo 1'de verilmiştir. PCR işlemi örnek başına 6.7 μ l ddH₂O, 5 μ l MgCl₂, 2.5 μ l 10 X (NH₄)₂SO₄ tampon solüsyonu, 0.4 μ l dNTP (200 μ M) karışımı, 0.4 μ l 10 pmol ileri, 0.4 μ l 10 pmol ve geri primer, 1U Taq polimeraz (Thermo Scientific, USA) toplam karışım miktarı 20 μ l olacak şekilde olacak şekilde 50ng/ μ l DNA ilave edilerek hazırlanmıştır. PCR işlemi; 95 °C'de 5 dak ön denatürasyonu takiben, 95 °C'de 30 sn, bağlanma sıcaklığı BLAD için 55 °C'de, FXID için 60 °C'de 30 sn, 72 °C'de 30 sn ve 72 °C'de 10 dakika olacak şekilde uygulanmıştır. BLAD için kesim reaksiyonu TaqI enzimi ile 65 °C'de 2 saat inkübasyon, 80 °C'de 20 dakika inaktivasyon şeklinde uygulanmıştır. Kesim ürünleri %3.5'lik nusieve agaroz jel ile 80V, 300mA'de 1 saat yürütülerek görüntülenmiştir. FXID genotiplenmesi için

Tablo 1. BLAD ve FXID genotiplenmesi için kullanılan primer dizileri

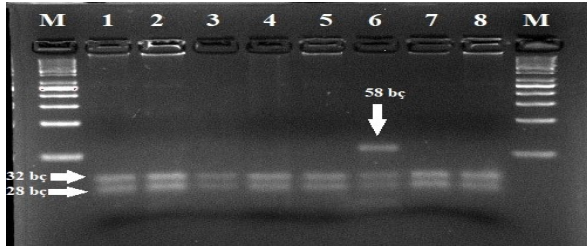
Hastalık	Primerler (5'-3')	Tm	bç	Gen Bankası Erişim No	RE
BLAD	F: TCCGGAGGGCCAAGGGCTA R:GAGTAGGAGAGGTCCATCAGGTAGTACAGG	55	58	NC_037328.1	TaqI
FXID	F: CCCACTGGCTAGGAATCGT R: CAAGGCAATGTCATATCCA C	60	244	NC_037354.1	-

Tm: Primer bağlanma sıcaklığı; **bç:** Baz çifti; **RE:** Kesim enzimi

elde edilen PCR ürünleri de %2'lik agaroz jel elektroforezi ile 100V, 300mA'de 40 dakika süre ile yürütülerek görüntülenmiştir.

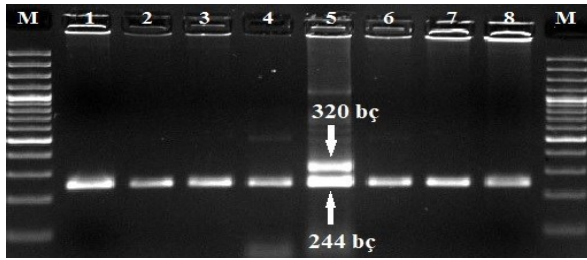
Bulgular

Çalışmada taranan 48 baş Holştayn melezinden birinin (Holştayn x Doğu Anadolu Kırmızı melezi) BLAD taşıyıcısı olduğu belirlenmiştir (Şekil 1)



Şekil 1. M: 50 bç'lik DNA merdiveni; 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8: BLAD mutant alleli taşımayan normal genotipli (32, 26 bç) bireylerin enzim kesim görüntüsü; 6: BLAD mutant allelini taşıyan taşıyıcı genotipli (58, 32, 26 bç) bireyin enzim kesim görüntüsü

İncelenen melez sığırlarda FXID taşıyıcısına rastlanılmamıştır (Şekil 2).



Şekil 2. M: 100 bç'lik DNA merdiveni; 1, 2, 3, 4, 6, 7: FXID mutant allelini taşımayan normal genotipli bireyleri (244 bç'lik tek bant); 5: FXID taşıyıcı kontrolün PCR görüntüsü

Tartışma ve Sonuç

Holştayn ırkı sığırlarda uzun süre uygulanan ıslah çalışmaları süt veriminde görülen artışa rağmen üreme performansında düşüşe, servis periyodunda uzamaya, sağlık sorunlarında ve ayıklama oranlarında artışa ve damızlıkta kalma sürelerinin kısılmasına sebep olmuştur (Turner, 2006; Blöttner ve ark., 2011). Belirlenen bu olumsuzlukların giderilmesi amacıyla melezlemeye ilgi artmıştır. (Yaylak ve ark., 2015). Ülkemizde olumsuz bakım ve besleme koşullarına ve hastalıklara dirençli fakat verim yönünden düşük yerli ırkların boğaları çevirme melezlemesi olarak Holştayn ırkı ineklerle çiftleştirilmektedir.

Özellikle Holştayn ırkı ineklerde görülen kalıtsal hastalıkların melezleme uygulanması halinde eğer genetik kontrol sağlanmaz ise (otozomal resesif kalıtsal hastalıklarda klinik semptom göstermedikleri için) taşıyıcıların mutant allelin bir sonraki kuşağa iletilme-

sindeki rolü büyüktür. Şayet taşıyıcılar, suni tohumlama ile yetiştirme programlarında yaygın olarak kullanılan boğalar ise durum daha da vahimleşmektedir (Ackerman, 1993). Bu nedenle kalıtsal hastalıklar yönünden arı popülasyonlar, ancak heterozigot bireylerin belirlenerek sürüden çıkarılmasıyla; heterozigot bireylerin çiftleştirilmesinin önlenmesiyle böylece hasta yavrunun doğumunun engellenmesi ile sağlanabilir (Ackerman, 1993). Bu amaçla da moleküler tanı testleri, taşıyıcıların tanımlanması, mutant alellerin sıklığının ve kalıtsal hastalıkların popülasyondaki insidansının azaltılması için önemli bir adımdır.

Süt sığırı yetiştiriciliğinde genetik değeri yüksek olan boğaların yetiştiricilikte yaygın kullanılmaları, resesif kalıtsal hastalıkların kısa sürede tüm dünyaya yayılmasına yol açmıştır. Bu hastalıklardan en önemlisi Holştaynlarda görülen BLAD hastalığıdır. Araştırmacılar, 2000 yılında BLAD hastalığı sıklığı için mutant allelin %24 olduğunu belirlenmişlerdir (Schütz ve ark., 2008). BLAD'a neden olan allel, c.383A>G'nin frekansının Litvanya süt sığırlarında; %0.0025 (Morkūniene ve ark., 2019), Çek sığırlarında; %0.82 (Citek ve ark., 2006), Çin Holştaynlarda; %0.69 (Sun ve ark., 2011), %1.37 (Zhang ve ark., 2012), Hint Holştayn Fresian ırkı sığırlarında; %3.23 (Patel ve ark., 2007), %1.69 (Roy ve ark., 2012), İran Holştaynlarda; %3.3 (Norouzy ve ark., 2005), %6.6 (Hemati ve ark., 2015), Amerikan Holştaynlarda; %14.1 (Shuster ve ark., 1992), Polonya Holştayn Fresian ırkı sığırlarda; %7.9 (Czarnik ve ark., 2007), Japonya'da; %13.4 (Nagahata ve ark., 1997) olduğu bildirilmiştir. Türkiye'de ise yerli ırklarda BLAD alleleline rastlanmazken, Holştayn ırkı ineklerde %0.0084 (Akyüz ve Ertuğrul, 2006), %2.8 (Şahin ve ark., 2013), %2 (Korkmaz Ağaoğlu ve ark., 2015), %1.33 (Hacıhasanoğlu Çakmak ve Yardıbi, 2019) olduğu bildirilmiştir.

FXID kalıtsal hastalığına ait allel frekansı verilerine göre ise; ABD'de bildirilen frekansın %1.19 (Marron ve ark., 2004), Japonya'da %2.5 (Ghanem ve ark., 2005), Çek Cumhuriyeti'nde %0.36 (Citek ve ark., 2008) olduğu bildirilmiştir. Türkiye'de çeşitli bölgelerde FXID taşıyıcı frekans çalışmaları yapılmıştır. Bursa bölgesinde (Öner ve ark., 2010) %1.17 oranında taşıyıcı sıklığı, Burdur bölgesinde %1.8 (Korkmaz Ağaoğlu ve ark., 2015) ve Trakya bölgesinde bu çalışmada olduğu gibi FXID taşıyıcısı bulunmadığı (Avanus ve Altınel, 2016) bildirilmiştir.

Bu çalışma sonunda Türkiye'de yetiştirilen Holştayn x Yerli sığır melezlerinde BLAD'a sebep olan mutant allelin varlığı ortaya konulmuştur. Bu çalışma ile daha önce yalnızca Holstayn ırkında görülen bu kalıtsal hastalığa sebep olan mutant allelin, kontrolünün sağlanmaması durumunda özellikle çevirme ve ıslah melezlemeleri ile yeni ırklara da taşınabileceği sonucuna varılmıştır. Bu nedenle çevirme ve ıslah melezlemelerinde kullanılan boğaların, BLAD ve FXID gibi bilinen hastalıkların oluşumunda rol oynayan ve önemli ekonomik kayıplara neden olan mutant allele-

ri taşıyıp taşımadıklarının kontrol edilmesi ve taşıyıcı boğaların damızlıkta kullanılmaması gerekmektedir. Ayrıca melez hayvanlarında yetiştiricilikte kullanıldığı işletmelerde, tohumlamada kullanılan spermaların da bu kalıtsal hastalıklar yönünden taranmasının gerekliliği bu çalışma ile ortaya konulmuştur.

Kaynaklar

- Ackermann MR, Kehrlı ME, Morfitt DC. Ventral dermatitis and vasculitis in a calf with bovine leukocyte adhesion deficiency. *J AM Vet Med* 1993; 202(3): 413-5.
- Agerholm JS. Inherited disorders in Danish cattle. *Apmis Suppl* 2007; 115: 1-76.
- Akyüz B, Ertuğrul O. Detection of bovine leukocyte adhesion deficiency (BLAD) in Turkish native and Holstein cattle. *Acta Vet Hung* 2006; 54(2): 173-8.
- Akyuz B, Sariozkan S, Bayram D. Factor XI mutation in normally fertile and repeat breeding Holstein cows in the Middle Anatolian region of Turkey: A financial approach. *Anim Prod Sci* 2012; 52(11): 1042-5.
- Avanus K, Altinel A. Identification of allele frequency of factor XI deficiency (FXID) in Holstein cows reared in thrace region of Turkey. *İstanbul Üniv Vet Fak Derg* 2016; 42: 190-3.
- Blöttner S, Heins BJ, Wensch-Dorendorf M, Hansen LB, Swalve HH. A comparison between purebred Holstein and Brown Swiss × Holstein cows for milk production, somatic cell score, milking speed, and udder measurements in the first 3 lactations. *J Dairy Sci* 2011; 94: 5212-6.
- 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.
- Cole J B, Null DJ, VanRaden PM. Phenotypic and genetic effects of recessive haplotypes on yield, longevity, and fertility. *J Dairy Sci* 2016; 99(9): 7274-88.
- Czarnik U, Grzybowski G, Kamiński S, Prusak B, Zabolewicz T. Effectiveness of a program aimed at the elimination of BLAD-carrier bulls from Polish Holstein-Friesian cattle. *J Appl Genet* 2007; 48(4): 375-7.
- 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.
- Hacihasanoglu Çakmak N, Yardibi H. Detection of allele and genotype frequencies of bovine leukocyte adhesion deficiency, factor XI deficiency and complex vertebral malformation disease genes in holstein cattle. *Ankara Univ Vet Fak Derg* 2019; 66(3): 311-5.
- Hemati B, Fazeli M H, Namvar Z, Ranji M. Investigation of bovine leukocyte adhesion deficiency (BLAD) and complex vertebral malformation (CVM) in a population of Iranian Holstein cows. *Iran J Appl Anim Sci* 2015; 5(1): 69-72.
- Kehrlı ME, Schmalstieg FC, Anderson DC, Van der Maaten MJ, Hughes BJ, Ackermann MR, Wilhelmssen CL, Brown GB, Stevens MG, Whetstone CA. Molecular definition of the bovine granulocytopeny syndrome: Identification of deficiency of the Mac-1 (CD11b/CD18) glycoprotein. *Am J Vet Res* 1990; 51(11): 1826-36.
- Korkmaz Ağaoğlu Ö, Ağaoğlu AR, Saatci M. Estimating allele frequencies of some hereditary diseases in Holstein cattle reared in Burdur Province, Turkey. *Turk J Vet Anim Sci* 2015; 39(3): 338-42.
- Liptrap RM, Gentry PA, Ross ML, Cummings E. Preliminary findings of altered follicular activity in Holstein cows with coagulation factor XI deficiency. *Vet Res Commun* 1995; 19(6): 463-71.
- 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.
- Medeiros CMO, Forrel F, Oliveria ATD, Rodrigues JL. Current status of sperm cryopreservation: Why isn't it better? *Spill Sci Technol B* 2002; 57: 327-44.
- Morkūnienė K, Bižienė R, Pečiulaitienė N, Ugenskienė R. Detection of bovine leukocyte adhesion deficiency, deficiency of uridine monophosphate synthase, and complex vertebral malformation in holstein cattle. *Slov Vet Res* 2019; 56(2): 75-82.
- Mukhopadhyaya PN, Jha M, Muraleedharan P, Gupta RR, 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.
- Nagahata H. Bovine leukocyte adhesion deficiency (BLAD): A review. *J Vet Med Sci* 2004; 66(12): 1475-82.
- Nagahata H, Miura T, Tagaki K, Ohtake M, Noda H, Yasuda T, Nioka K. Prevalence and allele frequency estimation of bovine leukocyte adhesion deficiency (BLAD) in Holstein-Friesian cattle in Japan. *J Vet Med Sci* 1997; 59(4): 233-8.
- Norouzy A, Nassiry M R, Eftekhari Shahrody F, Javadmanesh A, Mohammad Abadi M R, Sulimova G E. Identification of bovine leukocyte adhesion defi-

- ciency (BLAD) carriers in Holstein and Brown Swiss AI bulls in Iran. *Russ J Genet* 2005; 41(12): 1409-13.
- Öner Y, Keskin A, Elmaci C. Identification of BLAD, DUMPS, citrullinamia and factor XI deficiency in Holstein cattle in Turkey. *Asian J Anim Vet Adv* 2010; 5: 60-5.
- Patel RK, Singh KM, Soni KJ, Chauhan JB, Sambasi-va Rao KRS. Low incidence of bovine leukocyte adhesion deficiency (BLAD) carriers in Indian cattle and buffalo breeds. *J Appl Genet* 2007; 48(2): 153-5.
- Roy A, Kotikalapudi R, Patel R K, Anantaneni R, Katragadda S. New cases of bovine leukocyte adhesion deficiency (BLAD) carriers in Indian Holstein cattle. *Inter J Vet Sci* 2012; 1(2): 80-2.
- Şahin E, Karsli T, Galiç A, Balcioğlu MS. Identification of bovine leukocyte adhesion deficiency (BLAD) and bovine citrullinaemia (BC) alleles in Holstein cows reared in Antalya region. *J Appl Anim Res* 2013; 41(1): 56-60.
- Schütz E, Scharfenstein M, Brenig B. Implication of complex vertebral malformation and bovine leukocyte adhesion deficiency DNA-based testing on disease frequency in the holstein population. *J Dairy Sci* 2008; 91(12): 4854-9.
- Shuster DE, Kehrlie ME, Ackermann MR, Gilbert RO. Identification and prevalence of a genetic defect that causes leukocyte adhesion deficiency in Holstein cattle. *Proc Nat Acad Sci USA* 1992; 89(19): 9225-9.
- Sun DX, Fan XH, Xie Y, Chu Q, Sun Y, Zhang Y, Zhang SL, Gong WJ, Chen SH, Li YH, Shi WH, Zhang Y. Short communication: Distribution of recessive genetic defect carriers in Chinese Holstein. *J Dairy Sci* 2011; 94(11): 5695-8.
- Thomsen B, Horn P, Panitz F, Bendixen E, Petersen AH, Holm LE, Nielsen VH, Agerholm JS, Arnbjerg J, Bendixen C. A missense mutation in the bovine SLC35A3 gene, encoding a UDP-N-acetylglucosamine transporter, causes complex vertebral malformation. *Genome Res* 2006; 16(1): 97-105.
- Turner L. Crossbreeding in Dairy Herds. http://www.dairyinfo.biz/images/Content/M5/132_Crossbreeding.pdf; Erişim tarihi: 16.10.2020.
- Yaylak E, Akbaş Y, Özsoy A. Siyah Alaca ile bazı süt sığır ırkları arasında yapılan melezlemeler ve melez ineklerin performansları. *Ziraat Fakültesi Dergisi* 2015; 10(1): 97-106.
- Zhang Y, Fan X, Sun D, Wang Y, Yu Y, Xie Y, Zhang S, Zhang Y. A novel method for rapid and reliable detection of complex vertebral malformation and bovine leukocyte adhesion deficiency in Holstein cattle. *J Anim Sci Biotechnol* 2012; 3: 24.

