

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

SİYAH ALACA IRKI SÜT SIĞIRLARINDA METABOLİK HASTALIKLAR
İLE İLİŞKİLİ SNP BÖLGELERİNİN BELİRLENMESİ

Arzu ÖZDEMİR

ZOOTEKNİ ANABİLİM DALI

ANKARA
2024

Her hakkı saklıdır

ÖZET

Doktora Tezi

SİYAH ALACA IRKI SÜT SIĞIRLARINDA METABOLİK HASTALIKLAR İLE İLİŞKİLİ SNP BÖLGELERİNİN BELİRLENMESİ

Arzu ÖZDEMİR

Ankara Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Zootečni Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Seyrani KONCAGÜL

Genomik seleksiyonda GWAS, genom boyu gen haritalarını çıkararak üzerinde durulan kantitatif özellikler ile ilişkilendirme yapmaya imkan sağlamaktadır. Bu çalışmada, Türkiye Siyah Alaca referans popülasyonunda metabolik hastalıklar-SNP ilişkileri araştırılmıştır. Çalışmanın materyalini Türkiye Damızlık Sığır Yetiştiricileri Merkez Birliği e-İslah veri tabanı soykütüğü bilgi sisteminde kayıtlı olan ve 2013-2019 yılları arası hastalık/sağlık kayıtları (abomasum deplasmanı (AD), asidosiz, ketosiz (KET), laminitis (LAME), mastitis (MAST), metritis (MET) ve distosi) tutulan 5 farklı işletmedeki 1494 baş sığır oluşturmuştur. Hayvanların işletmelere dağılımı sırasıyla 314, 273, 396, 239 ve 272 baştır. Genotiplendirme AffymetrixThermo Fisher Axiom™ 2.0 Assay Mini 96-Array 54 K çipi ile cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. SNP kalite kontrollerinden sonra toplam 31944 SNP analize dahil edilmiştir. SNP kalite kontrolleri ve SNP imputasyonu “R-programı *statgenGWAS* paketi *codeMarkers*” fonksiyonu ile gerçekleştirilmiştir. SNP önemlilik düzeyleri Bonferroni ve false discovery rate (FDR) analiz yöntemlerine göre yapılmıştır.

Araştırma sonucunda, AD için BTA1 üzerinde rs108977638, BTA6 üzerinde rs41653382, rs42434064, rs42716880, rs41599002, rs42483723, rs42596633, rs41599001, rs42225005, rs110875592, rs110555091, rs109362007, rs109898977, rs42800435, rs43468476, rs109535691 olmak üzere 15 SNP tespit edilmiştir.

Asidosiz için, BTA5 üzerinde, rs109061965, rs109135444, rs110898024, rs41589061, rs109144266 ve rs110910863, BTA6 üzerinde rs43470825, BTA10 üzerinde rs110586840, BTA13 üzerinde rs109213987, BTA23 üzerinde rs110496103, rs43561770 ve rs43561026, BTA29 üzerinde rs42195584 olmak üzere 13 SNP tespit edilmiştir.

KET için, BTA5 üzerinde rs41660455, BTA11 üzerinde rs42877074, rs109209415, rs41571435 ve rs41255381, BTA14 üzerinde rs111011634, BTA19 üzerinde rs109275827, BTA23 üzerinde rs41640755, rs110762232, rs110985849, rs41640101, rs29011724 ve rs41640801, BTA24 üzerinde rs109722348, rs109736258 ve rs110839120 olmak üzere 16 SNP tespit edilmiştir.

LAME için BTA6 üzerinde rs41656198, BTA20 üzerinde rs29019948 ve rs133216555, BTA23 üzerinde rs110698184, BTA25 üzerinde rs110902197 ve rs111021726, BTA26 üzerinde rs109412361, rs41648690, rs41584050, rs41584051 ve rs109886785 olmak üzere 11 SNP tespit edilmiştir.

MAST için, BTA4 üzerinde rs446835931, rs437402990, rs133577863, BTA13 üzerinde rs41691619, BTA15 üzerinde rs135984951, BTA16 üzerinde rs41569572, rs43028823, rs41596552, rs109807671, rs41593666, BTA17 üzerinde rs41641183, rs41845660, rs110588231, BTA21 üzerinde rs109500593 ve BTA24 üzerinde rs109467990 toplamda 15 SNP tespit edilmiştir.

MET için, BTA7 üzerinde rs109608698, BTA11 üzerinde rs41592128 ve BTA28 üzerinde rs109575431 olmak üzere 3 SNP tespit edilmiştir.

Distosi için, BTA3 üzerinde rs42253081 ve rs42254986, BTA12 üzerinde rs42440851 ve rs110130678, BTA15 üzerinde rs109306973, BTA19 rs41919745 ve BTA27 üzerinde rs41584780, rs42120913, rs42121639 ‘da 9 SNP tespit edilmiştir. Sonuç olarak, ilgili hastalıklar bakımından dirençli Siyah Alaca sığır popülasyonu elde etmek için, tespit edilen bu SNP’ler genomik seleksiyon programında kullanılmak üzere aday gen olarak önerilmektedir.

Temmuz 2024, 188 sayfa

Anahtar Kelimeler: Siyah Alaca, Metabolik Hastalıklar, GWAS, SNP

ABSTRACT

PhD Thesis

DETERMINATION OF SNP REGIONS ASSOCIATED WITH METABOLIC DISEASES IN HOLSTEIN DAIRY CATTLE

Arzu ÖZDEMİR

Ankara University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Animal Science

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Seyrani KONCAGÜL

In genomic selection, GWAS enables making associations with the quantitative traits emphasized by creating genome-wide gene maps. In this study, metabolic diseases-SNP relationships were investigated in the holstein dairy cattle reference population. The material of the study was collected from the disease/health records (abomasum displacement (AD), acidosis, ketosis (KET), laminitis (LAME), mastitis (MAST)) registered in the Turkish Breeding Cattle Breeders' Central Association e-İslah database pedigree information system between 2013 and 2019.), metritis (MET) and dystocia) consisted of 1494 head of cattle in 5 different enterprises. The distribution of animals to holdings is 314, 273, 396, 239 and 272 heads, respectively. Genotyping was performed using a instrument with the Affymetrix Thermo Fisher Axiom™ 2.0 Assay Mini 96-Array 54K chip. After SNP quality checks, a total of 31944 SNPs were included in the analysis. SNP quality checks and SNP imputation were performed with the “R-program statgenGWAS package codeMarkers” function. SNP significance levels were made according to Bonferroni and false discovery rate (FDR) analysis methods.

As a result of the research, rs108977638 on BTA1, rs41653382, rs42434064, rs42716880, rs41599002, rs42483723, rs42596633, rs41599001, rs42225005, rs11087559 on BTA6. 15 SNPs were detected: 2, rs110555091, rs109362007, rs109898977, rs42800435, rs43468476, rs109535691.

For acidosis, rs109061965, rs109135444, rs110898024, rs41589061, rs109144266 and rs110910863 on BTA6, rs43470825 on BTA6, rs110586840 on BTA10, rs109 on BTA13 13 SNPs were detected: 213987, rs110496103, rs43561770 and rs43561026 on BTA23, and rs42195584 on BTA29.

For KET, rs41660455 on BTA5, rs42877074, rs109209415, rs41571435 and rs41255381 on BTA14, rs111011634 on BTA19, rs109275827 on BTA19, rs41640755 on BTA23, rs11 16 SNPs including 0762232, rs110985849, rs41640101, rs29011724 and rs41640801, rs109722348, rs109736258 and rs110839120 on BTA24 has been detected.

For LAME: rs41656198 on BTA6, rs29019948 and rs133216555 on BTA20, rs110698184 on BTA23, rs110902197 and rs111021726 on BTA25, rs109412361, rs41648690 on BTA26, rs4 11 SNPs were detected: 1584050, rs41584051 and rs109886785.

For MAST, rs446835931, rs437402990, rs133577863 on BTA4, rs41691619 on BTA13, rs135984951 on BTA15, rs41569572, rs43028823, rs41596552 on BTA16, rs109807 A total of 15 SNPs were detected: 671, rs41593666, rs41641183 on BTA17, rs41845660, rs110588231, rs109500593 on BTA21 and rs109467990 on BTA24. has been made.

For MET, 3 SNPs were detected: rs109608698 on BTA7, rs41592128 on BTA11, and rs109575431 on BTA28.

For dystocia, rs42253081 and rs42254986 on BTA3, rs42440851 and rs110130678 on BTA12, rs109306973 on BTA15, rs41584780, rs42120913 on BTA19 and rs41919745 on BTA27 9 SNPs were detected in 21639.

As a result, these identified SNPs are recommended as candidate genes to be used in the genomic selection program in order to obtain a population of Holstein Friesian cattle resistant to relevant diseases.

July 2024, 188 pages

Key Words: Holstein Fresien, Metabolic Diseases, GWAS, SNP

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

“Benim, Türk milleti için yapmak istediklerim ve başarmaya çalıştıklarım ortadadır. Benden sonra, beni benimsemek isteyenler, bu temel eksen üzerinde akıl ve bilimin rehberliğini kabul ederlerse, manevî mirasçılarım olurlar.”

Mustafa Kemal ATATÜRK

Cumhuriyeti kurmakla biz Türk kadınlarına tam bağımsız bir ülke bırakan Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK ile O’nun dava arkadaşlarına en derin şükranlarımı sunarım.

Doktora programı ve araştırmamın her aşamasında bana desteklerini veren danışman hocam Doç. Dr. Seyrani KONCAGÜL, araştırma materyali konusunda beni destekleyen değerli meslektaşım ve büyüğüm Dr. Öğretim Üyesi Onur ŞAHİN, biyoinformatik analizlerde desteğini esirgemeyen Anıl KASAKOLU ve beni çağdaş ve özgür bir kadın olarak büyüten, yetiştiren ve yaptığım her işte yanımda duran babam Yakup ÖZDEMİR, abim Zekeriya ÖZDEMİR ve kız kardeşim Ayşe ÖZDEMİR KARAKAYA’a sonsuz teşekkürlerimi bildiririm. Ayrıca görmeyi çok istemesine rağmen ömrü vefa etmeyen ve görseydi gözleri dolu dolu beni ayakta alkışlayacak olan, sınıksız sarılacak olan bu dünyadan ahirete göçmüş özlemle rahmetle andığım kıymetli biricğim annem merhume Hanife ÖZDEMİR’e en derin özlem ve duygu dolu dualarımı sunuyorum.

Arzu ÖZDEMİR

Ankara, Temmuz 2024

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI

ETİK.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	1
1.1 Dünyada Sığır Yetiştiriciliği ve Önemi	2
1.2 Türkiye’de Sığır Yetiştiriciliği ve Önemi.....	4
1.3 Sığır Irkları.....	9
1.4 Siyah Alaca Sığırırkı.....	9
1.5 Sığırlarda Fizyolojik Dönemler ve Metabolik İhtiyaçlar	11
1.5.1 Siyah alaca sığırlarda laktasyon dönemi ve fizyolojisi	11
1.5.2 Siyah alaca sığırlarda metabolik ihtiyaçlar	15
1.6 Metabolik Hastalıklar	19
1.6.1 Abomasum deplasmanı.....	22
1.6.2 Asidosiz	23
1.6.3 Ketosiz	25
1.6.4 Laminitis	26
1.6.5 Mastitis	27
1.6.6 Metritis.....	29
1.6.7 Distosi	31
2. KURAMSAL TEMELLER ve KAYNAK ÖZETLERİ	34
2.1 Kuramsal Temeller	34
2.2 Kaynak Özetleri	38
2.2.1 Abomasum deplasmanı (AD)	38
2.2.2 Asidosiz	40
2.2.3 Ketosiz (KET)	41

2.2.4 Laminitis (LAME).....	45
2.2.5 Mastitis (MAST)	46
2.2.6 Metritis (MET)	48
2.2.7 Distosi	51
3. MATERİYAL ve YÖNTEM.....	53
3.1 Materyal	53
3.2 Yöntem	53
3.2.1 Hayvanların seçimi	53
3.2.2 Kanların alınması.....	54
3.2.3 Genotiplendirme laboratuvarı çalışmaları	54
3.2.3.1 DNA izolasyonu	54
3.2.3.2 DNA amplifikasyonu.....	56
3.2.3.3 Fragmentasyon ve presipitasyon	57
3.2.3.4 Santrifüj, kurutma, resüpsansiyon ve hibridizasyon ile kalite kontrol ..	58
3.2.3.5 Denatürasyon ve hibridizasyon.....	60
3.2.3.6 Ligasyon ve stabilizasyon	61
3.2.4 İstatistik analizleri.....	61
3.2.4.1 Temel tanımlayıcı istatistik analizleri	61
3.2.4.2 İşletmelerin tespit edilen hastalıklar bakımından karşılaştırması	62
3.2.4.3 Genotipin istatistik analizi ve kalite kontrol analizi	68
3.2.4.4 GWAS ilişkilendirme analizi	69
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	70
4.1 Abomasum Deplasmanı (AD)	70
4.2 Asidosiz	74
4.3 Ketosiz	78
4.4 Laminitis	83
4.5 Mastitis	87
4.6 Metritis	92
4.7 Distosi	94
5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	98
5.1 Tartışma	98

5.1.1 Abomasum deplasmanı.....	98
5.1.2 Asidosiz	107
5.1.3 Ketozis	115
5.1.4 Laminitis	125
5.1.5 Mastitis	129
5.1.6 Metritis	135
5.1.7 Distosia	136
5.2 Sonuçlar	138
5.2.1 Fenotip analiz sonuçları.....	140
5.2.2 GWAS analiz sonuçları	141
5.2.3 Öneriler	150
KAYNAKLAR	151
ÖZGEÇMİŞ.....	188

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

'	Dakika
µL	Mikrolitre
∞	Sonsuzluk
bp	Baz Çifti
Ca	Kalsiyum
cm	Santimetre
Gr	Gram
Kg	Kilogram
mL	Mililitre
ng	Nanogram
°	Derece
°C	Santigrat
P	Fosfor
rpm	Dakikadaki devir sayısı

Kısaltmalar

AD	Abomasum Deplasmanı
AST	Aspartat Transaminaz
ATP	Adenozin Trifosfat
A-VAR	Varyasyon
BHB	β-hidroksibutirat
BTA	Sığır Kromozomu
CDCB	ABD Süt Sığırcılığı Konseyi
CL	Carpus Luteum
DBP	D vitamini Bağlayıcı Proteini
DNA	Deoksiriboz Nükleik Asit
DS	Çift Taban
EBV	Tahmini Damızlık Değerleri
EDTA	Etilen Diamin Tetra Aset Asidi
EM	Endometritis
FAO	Gıda ve Tarım Örgütü
FDR	False Discovery Rate
FFA	Serbest Yağ Asitleri
FSH	Folikül Stimüle Edici Hormonun
GABA	Gama-aminobütirik asit
GH	Büyüme Hormonu
GWAS	Genom Çapında İlişkilendirme
IBD	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
IH	İnterdigital Hiperplazi
KET	Ketozis
KMT	Kuru Madde Tüketimi
KST	Kistik Yumurtalıklar
LAME	Laminitis

LD	Bağlantı Dengesizliği
SAD	Sol Abomasumun Deplasmanı
LH	Luteinleştirici Hormon
LIR	Yatkınlık Oranı
Log10	Logaritma 10 Tabanı
LPS	Lipopolisakkaritleri
LSD	Lumpy Skin Disease
MAF	Minör Allel Frekansı
MAST	Mastitis
MEC	Meme Epitel Hücre Oranı
MEC	Meme Epitel Hücre Oranı
MET	Metritis
MLD	Longissimus Muscle area
Mm	Mycobacterium Marinum
NAS	Aureus Olmayan Stafilokoklar
NED	Negatif Enerji Dengesine
NEFA	Esterleşmemiş Yağ Asidi
QTL	Kantitatif Özellik Lokusu
RNA	Ribonükleik Asid
RS	Retentio Sekundinarium
SARA	Subakut Rumen Asidosiz
SCC	Somatik Hücre Sayısı
SCS	Somatik Hücre Skoru
SE	Standart Hata
SH	Taban Kanaması
SNP	Tek Nükleotid Polimorfizmi
SU	Ayak Tabanı Ülserleri
TB	Tüberküloz
TDSMB	Türkiye Damızlık Sığır Yetiştiricileri Merkez Birliği
TUİK	Türkiye İstatistik Kurumu
UD	Uterus Hastalığı
UYA	Uçucu Yağ Asitlerine
VKS	Vücut Kondüsyon Skoru
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
WLD	Beyaz Çizgi Hastalığı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 Türkiye’de sığır varlığının yıllara göre dağılımı (2018-2022)	6
Şekil 1.2 Ocak 21-Ocak 23 döneminde toplanan inek sütü miktarı (Ton)	8
Şekil 1.3 Siyah Alaca sığır ırkı	10
Şekil 1.4 Pubertas çağına girmiş bir sığırın meme teşekkülü	11
Şekil 1.5 Gebe bir sığırın gebelik dönemlerine göre meme yapısı	12
Şekil 1.6 Vücut kondüsyon skoru (VKS) sınıflandırması	15
Şekil 1.7 Metabolik hastalıklar arası ilişkiler ve diğer risk faktörleri.....	21
Şekil 4.1 AD için bonferroni ve FDR manhattan grafikleri.....	71
Şekil 4.2 AD için bonferroni ve FDR Q-Q plot	72
Şekil 4.3 Asidosiz için Bonferroni ve FDR manhattan grafikleri.....	75
Şekil 4.4 Asidosiz için Bonferroni ve FDR Q-Q plot	76
Şekil 4.5 KET için Bonferroni ve FDR manhattan grafikleri	80
Şekil 4.6 KET için Bonferroni ve FDR Q-Q plot	80
Şekil 4.7 LAME için Bonferroni ve FDR manhattan grafikleri.....	85
Şekil 4.8 LAME için Bonferroni ve FDR Q-Q plot.....	85
Şekil 4.9 MAST için Bonferroni ve FDR manhattan grafikleri.....	89
Şekil 4.10 MAST için Bonferroni ve FDR Q-Q plot	89
Şekil 4.11 MET için Bonferroni ve FDR manhattan grafikleri	93
Şekil 4.12 MET için Bonferroni ve FDR Q-Q plot.....	93
Şekil 4.13 Distosi için Bonferroni ve FDR manhattan grafikleri	96
Şekil 4.14 Distosi için Bonferroni ve FDR Q-Q plot.....	96

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1 Türkiye’de yıllara göre kültür, kültür melezi ve yerli ırk sığır sayıları (Baş)	7
Çizelge 1.2 Türkiye’de üretilen çiğ süt miktarı	8
Çizelge 1.3 Vücut kondisyon skoruna (VKS) bağlı oluşabilecek sağlık sorunları	17
Çizelge 3.1 İşletmelere göre AD vakası görülen hayvan sayıları	62
Çizelge 3.2 İşletmelere göre asidosiz vakası görülen hayvan sayıları	63
Çizelge 3.3 İşletmelere göre KET vakası görülen hayvan sayıları	64
Çizelge 3.4 İşletmelere göre LAME vakası görülen hayvan sayıları.....	64
Çizelge 3.5 İşletmelere göre MAST vakası görülen hayvan sayıları.....	64
Çizelge 3.6 İşletmelere göre MET vakası görülen hayvan sayıları	66
Çizelge 3.7 İşletmelere göre distosi vakası görülen hayvan sayıları ve oranları	66
Çizelge 3.8 Laktasyon sırasına göre distosi frekans ve önem derecesi.....	67
Çizelge 4.1 AD vakaları ile ilgili önemli SNP ve rs pozisyonları	71
Çizelge 4.2 AD vakaları ile ilgili önemli pozisyonlar için yakın ilişkili genler	72
Çizelge 4.3 Asidosiz vakaları ile ilgili önemli SNP ve rs pozisyonları	75
Çizelge 4.4 Asidosiz vakaları ile ilgili önemli pozisyonlar için yakın ilişkili genler.....	76
Çizelge 4.5 KET vakaları ile ilgili önemli SNP ve rs pozisyonları	79
Çizelge 4.6 KET vakaları ile ilgili önemli pozisyonlar için yakın ilişkili genler	81
Çizelge 4.7 LAME vakaları ile ilgili önemli SNP ve rs pozisyonları.....	84
Çizelge 4.8 LAME vakaları ile ilgili önemli pozisyonlar için yakın ilişkili genler...	86
Çizelge 4.9 MAST vakaları ile ilgili önemli SNP ve rs pozisyonları	88
Çizelge 4.10 MAST vakaları ile ilgili önemli pozisyonlar için yakın ilişkili genler..	90
Çizelge 4.11 MET vakaları ile ilgili önemli SNP ve rs pozisyonları.....	92
Çizelge 4.12 MET vakaları ile ilgili önemli pozisyonlar için yakın ilişkili genler....	94
Çizelge 4.13 Distosi vakaları ile ilgili önemli SNP ve rs pozisyonları.....	95
Çizelge 4.14 Distosi vakaları ile ilgili önemli pozisyonlar için yakın ilişkili genler	97

1. GİRİŞ

Genel bir tanım olarak sığır, *Bos Primigenius Taurus* veya *Bos Taurus*'un *Mammalia* sınıfının, *Artiodactyla* takımının, *Bovidae* familyasının, *Bovinae* alt familyasından evcil büyükbaş hayvan olarak tanımlanmaktadır. Halk arasında ise geviş getiren, etinden, sütünden, boynuzundan ve gücünden çeki hayvanı olarak faydalanılan evcil hayvanlara sığır denilmektedir.

Sığırların evcilleştirilmesi ile ilgili ilk bulgular M.Ö. 5.000-6.000 yıllarında Çatalhöyük'te rastlanılmıştır. Arkeoloji alanında yapılan çalışmalar ile sığırların ilk genetik verileri yaklaşık 10.500 yıl önce yabani yaban öküzünden (*Bos Primigenius*) geldiği yönünde olmakla birlikte insanoğlunun eti ve sütünden beslenmeyi sağladığı, çeki hayvanı olarak gücünden yararlandığı, ısınma ve giyinme gibi pek çok yaşam alanında ihtiyacını gidermesi amacıyla evcilleştirildiğini göstermektedir. Sığırların evcilleştirilme haritalarına bakıldığında ilk olarak Orta Asya'da evcilleştirildiği görülmektedir. Orta Asya'dan Asya kıtasına ve Asya kıtasındanda Avrupa kıtasına doğru bir yayılma seyiri gösterdiği bilinmektedir. Birçok araştırmacı bugünkü sığır ırkları için, *Bos Taurus* ve *Bos İndikus* olmak üzere iki yabani sığırdan soy aldığını bildirmektedir. Ayrıca, iki ana evcilleştirme hattı olduğu ve bu hatlardan birinin *Bos Taurus* hattı olarak Yakın Doğu'da (özellikle Orta Anadolu, Levant ve Batı İran) ve diğerinin *Bos İndikus* hattı olarak şimdilerde Pakistan olan bölgede yaygınlaştığını bildirmiştir (McTavish, 2013). Evcilleştirme süreci içerisinde her hat kendi lokal koşullarına adapte olabilmek için cüsselerinde küçülme ve süt veriminde artış için meme yapılarında değişmeye ve büyümeye doğru değişim göstermiştir.

Dünyanın farklı bölgelerinde ki yerel koşullara adapte olarak gelişen sığırlar birçok yerli ırkın gelişmesinin çekirdeğini oluşturmuştur. Sığır soyunun DNA varyasyonuna bakıldığında *Bos Taurus* hattının, Mezopotamya'nın üst kesimleri olarak konumlandırılan, Suriye'nin kuzeyinde bulunan Dja'de el-Mughara köyleri ve Türkiye'nin güneydoğusundaki Çayönü Tepesinde evcilleştirilen 80 kadar yaban öküzünden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir (Bollongino vd. 2012). *Bos Taurus* soyu genellikle ılıman iklim kuşağında yayılım göstermiştir. Avrupa'da bulunan

Ur (Urus veya Auroch) sığırı ve Celtic Shorthorn (Kelt sığırı olarak bilinir) sığırida Bos Taurus soyundan kaynaklandığı kabul edilmektedir. Ur (Bos taurus primigenius) sığırının oldukça iri yapılı ve cidago yüksekliğinin 175-200 cm civarında olduğu kalıntı kemiklerden anlaşılmaktadır. Romalılar devrinde rastlanan Ur sığırının Avrupa'nın birçok yerinde farklı zamanlarda evciltilmiş olduğu anlaşılmaktadır.

Türkiye'de yetiştirilen Boz Step ırkı sığırın Ur (Bos taurus primigenius)'dan orijin aldığı kabul edilmektedir. Kelt sığırina (Bos taurus longifrons) ise M.S. 500 yıllarına kadar sadece İngiltere adalarında rastlanmaktadır. Kelt sığırının vücut büyüklüğü Ur'a yakın olup, Ur sığırının başka bir yörede evciltilmiş hali ya da başka bir yabani soyun evciltilmesi sonucu oluşmuş olabileceği düşünülmektedir. Bugünkü Avrupa sığır ırklarının bazılarının oluşumunda Torp sığırında (Bos taurus brachyoeros'ta) etkili olduğu söylenmekte ve Kelt (Bos taurus longifrons) sığır özelliklerinin birçoğu torp sığırı içinde geçerli olduğu bilinmektedir. Türkiye'de yetiştirilen Yerli Kara, Güney Sarı-Kırmızı Sığırları ile Doğu Anadolu Kırmızı Sığırlarının Torp'tan köken aldığı düşünülmektedir. Bos İndikus ise Hindistan'da gelişmiş olup, buradan Yakın Doğu ve Kuzey Afrika'ya doğru bir yayılım göstermiştir. Bos İndikusdan köken alan ırklarda 25 kg'a varan hörgüç bulunmakta ve bu ırklar üzerinde yapılan ıslah çalışmaları neticesinde bölgeye uyum sağlayan yüzlerce sığır ırkının gelişmesine öncülük ettiği bilinmektedir. Aynı zamanda etçi ırkların ıslahında Brahman veya Zebu yabani ırkları öncelikli olarak kullanıldığı bilinmektedir.

1.1 Dünyada Sığır Yetiştiriciliği ve Önemi

Sığırlar, insanoğlunun yaşamını sürdürebilmesi, büyümesi, gelişmesi ve sağlıklı kalabilmesi için önemli olan esansiyel aminoasitleri kökenin de bulundurmaktadır. Hatta insanlar tarafından değerlendirilmeyen ekim dışı alanları, tarımsal ürünleri ve bazı gıda sanayi yan ürünlerini değerlendirerek et, süt ve iş gücü gibi önemli ürün ve hizmetlere dönüştüren tek protein kaynağını oluşturmaktadırlar. Bu stratejik özellikleri nedeniyle sığır yetiştiriciliği, tarımda, insan beslenmesinde ve ekonomide önemli fonksiyonlara sahip olduğu düşünülmektedir (İnal vd. 2016).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) sağlıklı bireyler için açıklamış olduğu günlük protein ihtiyacı ortalama 0.8–1 gr/kg olarak bilinmektedir. Örneğin 70 kg vücut ağırlığına sahip sağlıklı bir bireyin günlük protein ihtiyacının yaklaşık %42'si (56–70 gr) hayvansal kökenli olması önerilmektedir (Tigem, 2019). Hayvansal ürünlerin insan beslenmesinin yanı sıra, bir diğer katkısı da tekstil, deri, kozmetik ve ilaç sanayi dallarına hammadde sağlayarak ülke ekonomisine destek vermesidir (Vural ve Fidan, 2007). İnsanların özellikle gereksinim duydukları hayvansal protein ihtiyaçlarının büyük bir kısmı hayvan türleri içerisinde et-süt verimi en yüksek tür olarak bilinen sığırlardan karşılanmaktadır. Tür olarak insanlığın ve yaşadığımız dünyanın ekonomik temellerine yüksek katkı sağlayan sığırların birim verim seviyelerinin artırılması öncelikli konular arasında yer almış ve uzun yıllar önce hem doğal hemde yapay seleksiyon ile güçlü olanlar, gelecek generasyonlara katkı sağlayarak verim seviyelerinde istenilen artış şekillenmiştir. Hayvancılıkta başarılı bir ıslah çalışması için öncelikle ırkın genetik yapısının iyi bir şekilde belirlenmesi ve devamında ise ıslahın temel hedefi olan birim başına hayvandan alınacak verim seviyesinin artırılması hedeflenmektedir.

Hayvan ıslahı programlarında bir çok kantitatif özelliğin gen polimorfizmi mevcut ıslah hedefi için fayda sağlayıcı nitelikte olmaktadır. Örneğin canlı metabolizmasında genetik polimorfizmler istenmeyen mutasyonlara neden olsada, ıslahta genetik polimorfizmler canlıların yaşama gücünü ve verim seviyelerini artırma gibi olumlu yönde etkiler göstermektedir. Son yıllarda hayvan yetiştiriciliği kapsamında ıslah programlarının moleküler düzeye taşınması için ekonomik öneme sahip özellikleri (kantitatif karakterler) kontrol eden gen yada genlerin polimorfizmlerinin belirlenmesi oldukça önem arz etmektedir (Yazıcıtuğ, 2011). Hayvancılıkta seleksiyonun amacı, hem süt, et, döl verimi ve yaşama gücünü artırmak hem de hayvanın bu süre zarfında sağlıklı ve hastalıklara karşı dirençli bir şekilde damızlık olarak sürüde kalmasını sağlamaktır. Et-süt-döl ve yaşama gücü verimleri gibi bir yada birden fazla gen tarafından kontrol edilen kantitatif özelliklerde fenotip verileri hayvanın genetik değerini tam olarak yansıtmadığı için fenotip verilere dayalı yapılan seleksiyonlarda yeterli ilerleme sınırlı düzeyde olmaktadır. Bu sebepten dolayı seleksiyon başarısı için ıslaha konu olan kantitatif özelliğin öncelikle genetik değerinin hesaplanması büyük önem arz etmektedir (Soyudal, 2017).

1.2 Türkiye’de Sığır Yetiştiriciliği ve Önemi

Sığır yetiştiriciliği Dünya’da ve Türkiye’de büyük bir öneme sahiptir (Özşensoy, 2011). Sığır kaba yem olarak nitelendirdiğimiz ve insan beslenmesinde doğrudan değerlendirilemeyen bitkisel kökenli ürünleri hayvansal proteine dönüştürme becerisine sahiptir. Aynı zamanda çok farklı iklim kuşaklarına adapte olarak hem kendi yaşamlarını sürdürmekte hem de gelecek nesillerinin devamlılığını sağlamaktadır. Bu esnada insan beslenmesi için önemli olan hayvansal kökenli proteinleri sağlayacak ürünleri vermektedir. Sığırların, laktasyon sürelerinin uzun olması yılın her ayında süt üretimini mümkün kıldığı için süt üretimindeki payları diğer türlere göre oldukça yüksek olmaktadır. Gıda ve Tarım Örgütü (FAO)’nun 2021 yılı verilerine göre Dünya’da 887 milyon baş sığır bulunmaktadır. Dünyada sığır varlığının en fazla olduğu birinci ülke Brezilya (%17.74) ikinci ülke Hindistan (%12.68) ve üçüncü ülke ABD (%6.16) olup, Türkiye ise 17.8 milyon baş sığır varlığı ile Dünya’da %1.17 orana sahip olduğu bildirilmiştir (Faostat, 2022).

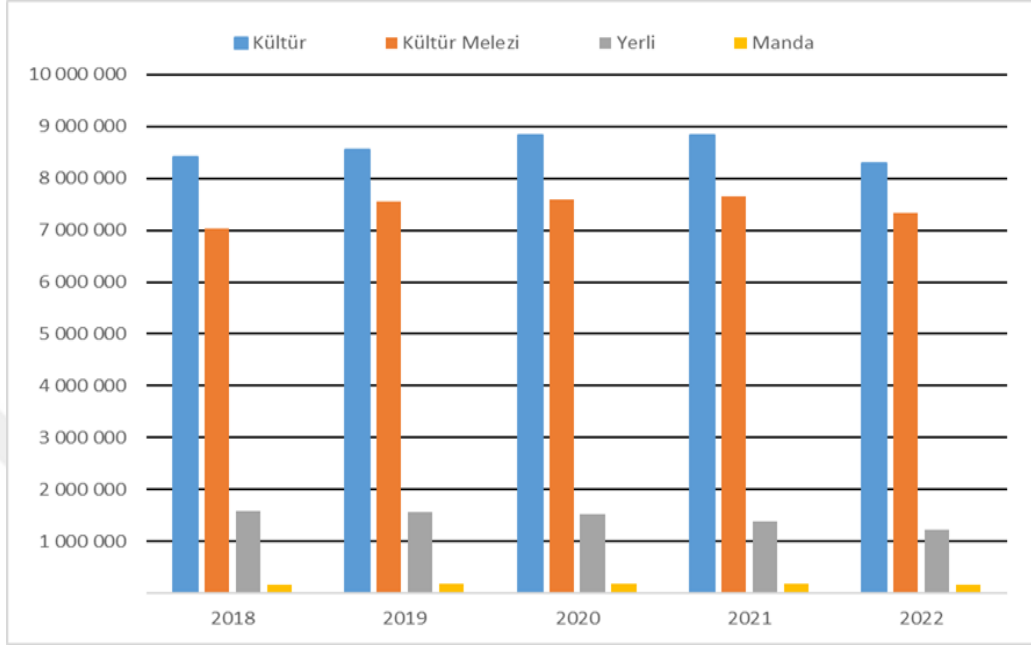
Türkiye’de sığırıcılığa dönemsel olarak bakıldığında, Osmanlı imparatorluğunun savaş döneminde, tarım sektörü için önemli olan at ve sığır türü hayvanlar savaşlarda binek/nakliye işlerinde kullanılması nedeniyle köylünün elindeki güçlü kuvvetli at ve sığır varlığında sürekli olarak bir azalma yaşanmıştır. Bu durum, süreç içerisinde köylünün elinde daha az işe yarayan hayvanların kalmasına neden olmuştur. Köylü, genç erkek sığırın iyi gelişim gösterenini gücünden faydalanmak amacı ile kastre etmiş, dolayısıyla üçüncü sınıf kaliteye sahip erkek hayvanlar damızlık olarak kullanılmıştır (Çetin, 2008). Cumhuriyet döneminde ise, hem halkın beslenmesi için besin kaynağı hem de ülke ekonomisi için nüfusun büyük bölümünün geçim kaynağını oluşturmuştur (Kaya vd. 2015). Tarım sektörünün alt kolu olan hayvancılık ve hayvancılığında alt üretim kalemi olan sığır yetiştiriciliği bu nedenle önemli bir üretim çeşiti haline gelmiş ve diğer hayvansal üretim kollarına göre daha fazla ilgi görmüştür. Türkiye, 1920’lerde eğitim, ekonomi, ulaştırma, tarım ve sanayi dahil tüm konularda ilkel nitelikte bir donanımına sahip durumda bulunmaktadır. Türkiye’nin, yeterli seviyede eğitilmiş personeli ve araç gerecin olmadığı bir dönemde ilk ele aldığı konulardan birisi hayvan ıslahı çalışmaları olmuştur. Sığırın biyolojik üstünlüğünün olması nedeniyle

yetiştiriciliğine yönelik özellikle genotip iyileştirme çalışmaları ağırlık kazanmıştır (Akman vd. 2000).

Türkiye’de bilimsel anlamda hayvan ışlahı çalışmaları cumhuriyetin kuruluşunun ilk yıllarına dayanmaktadır. 07.06.1926 tarihinde ıkarılan 904 Sayılı “ışlahı Hayvanat Kanunu” ile yurt dışından hayvan ithal edilmiş ve ithal damızlıklarla ülke hayvanlarının ışlahı ve damızlıkların çoğaltılması hedeflenmiştir. O dönemlerde hayvan ışlahı devlet tekelinde olduğu için 904 sayılı kanun gereği, damızlıkta kullanılacak aygır ve boğalara “Sıfat şahadetnamesi” devletçe verilmiş ve yine bu kanun çerçevesince damızlıkta kullanılmayacak aygır ve boğalar devlet eliyle kastre edilmiştir. Ayrıca Türkiye’de her tür ve ırk için hayvan poplasyonunun büyük çoğunluğunun düşük verim seviyesine sahip olması nedeniyle bu hayvanların yüksek verimli kültür ırklarından erkek damızlıklar ile melezlenerek ışlah edilmesi sistemi benimsenmiştir. Türkiye’nin coğrafı, ekonomik ve kültürel şartları dikkate alınarak, Avrupa’dan özellikle İsviçre Alplerinden değişik verim özelliklerine sahip yüksek verimli Esmer ve Simental ırkların ihtalatı gerçekleştirilmiş ve devlet haralarında melezleme çalışmaları başlatılmıştır. 1958 yılında ise ışlah çalışmalarının devamı niteliğinde Amerika Birleşik Devletlerinden süt özelliği olan Siyah Alaca ve Jersey ırkı ile et özelliği olan Hereford ve Angus ırkları genç dve ve boğa olarak getirilmiştir.

Türkiye’de sığır yetiştiriciliğinde melezleme çalışmaları olumlu sonuçlarını vermiş ve üremenin denetimine yönelik uygulamalar ile genetik ışlah çalışmaları günümüze kadar başarılı bir şekilde sirayet etmiştir (Akman vd. 2000). Türkiye’de önceliği melezleme programlarından oluşan hayvan ışlah çalışmaları sonucunda ırk özellikleri ve bölgenin coğrafı yapısı dikkate alındığında Marmara ve Ege bölgesi Siyah Alaca, Karadeniz bölgesi Jersey ırkı için yetiştirme bölgesi olarak kabul görmüştür (Alpan ve Aksoy, 2015).

Türkiye'nin 2018-2022 yılları arasındaki toplam sığır varlığının kültür, kültür melezi ve yerli sığır ırkları bakımından sayıları Şekil 1.1'de sunulmuştur.



Şekil 1.1 Türkiye’de sığır varlığının yıllara göre dağılımı (2018-2022)

Kaynak: TÜİK 2022

Şekil 1.1’e göre, 2018-2022 yılları arasındaki kültür, kültür melezi, yerli ve manda sayıları verilmiştir. Tüm yıllar incelendiğinde kültür ırkı hayvan sayısı birinci sırada yer alırken, bu sayıya en yakın değer kültür melezi sığır varlığı takip etmektedir. 2000’li yıllardan sonra Dünya’da hayvan ıslahı programlarına moleküler genetik çalışmaları dahil edilmiştir. Moleküler genetik teknolojileri klasik ıslah metodunun dezavantajlı durumunu ortadan kaldırıp, ıslaha konu olan ekonomik değere sahip ve düşük kalıtım dereceli verim özelliklerinin isbet derecesi yüksek ıslah modelleriyle hesaplanmaktadır.

Çizelge 1.1 Türkiye’de yıllara göre kültür, kültür melezi ve yerli ırk sığır sayıları (Baş)

Yıl	Sığır-Kültür (baş)	Sığır-Kültür (baş)	Melezi	Sığır-Yerli (baş)
1991	1.253.865	4.033.375		6.685.683
1992	1.337.410	4.131.507		6.481.990
1993	1.442.000	4.342.000		6.126.000
1994	1.512.000	4.543.000		5.846.000
1995	1.702.000	4.776.000		5.311.000
1996	1.795.000	4.909.000		5.182.000
1997	1.715.000	4.690.000		4.780.000
1998	1.733.000	4.695.000		4.603.000
1999	1.782.000	4.826.000		4.446.000
2000	1.806.000	4.738.000		4.217.000
2001	1.854.000	4.620.000		4.074.000
2002	1.859.786	4.357.549		3.586.163
2003	1.940.506	4.284.890		3.562.706
2004	2.109.393	4.395.090		3.564.863
2005	2.354.957	4.537.998		3.633.485
2006	2.771.818	4.694.197		3.405.349
2007	3.295.678	4.465.350		3.275.725
2008	3.554.585	4.454.647		2.850.710
2009	3.723.583	4.406.041		2.594.334
2010	4.197.890	4.707.188		2.464.722
2011	4.836.547	5.120.621		2.429.169
2012	5.679.484	5.776.028		2.459.400
2013	5.954.333	6.112.437		2.348.487
2014	6.178.757	6.060.937		1.983.415
2015	6.385.343	5.733.803		1.874.925
2016	6.588.527	5.758.336		1.733.292
2017	7.804.588	6.536.073		1.602.925
2018	8.419.204	7.030.297		1.593.005
2019	8.559.855	7.554.625		1.573.659
2020	8.838.498	7.594.127		1.532.857
2021	8.824.784	7.641.100		1.384.659
2022	8.295.825	7.324.866		1.231.265

Kaynak: TÜİK 2022

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2021 yılı verilerine göre Türkiye’nin toplam hayvan varlığı 75.369.747 baş olup bunun 17.850.543 başını sığır varlığı oluşturmaktadır. TÜİK, 2022 verilerine göre kültür, kültür melezi ve yerli ırk dağılımı ise 8.295.825 baş Kültür Sığır, 7.324.866 baş Kültür Melezi Sığır ve 1.231.265 baş yerli sığırdır.

oluşmaktadır. Çizelge 1.1’de ki rakamlar incelendiğinde 2018-2022 yılları arasında sığır varlıklarında önemli bir değişiklik olmadığı görülmektedir. Ülkemizde yıllar itibariyle çiftçilerin bilinçlenmesi, devletin hayvancılığı destekleyici politikaları ve hayvan barınak, bakım ve beslenme koşullarının iyileştirilmesi hayvan başına verim seviyesinin yükselmesini sağlamaktadır. TUİK 2021 yılı verilerine göre kültür, kültür melezi ve yerli sığır sayısı 17.850.543 baş bildirilmiştir.

Çizelge 1.2 Türkiye’de üretilen çiğ süt miktarı (TUİK, 2023)

Yıl	Toplam (ton)	Sığır	Manda	Koyun	Keçi
2020	23.503.790,00	21.749.342,00	63.767,00	1.101.065,00	589.617,00
2021	23.200.306,00	21.370.116,00	63.643,00	1.143.762,00	622.785,00

Kaynak: TUIK,2023, (Ton)
Tarımsal İşletmelerde Hayvansal Üretim Araştırması
Rakamlar yuvarlamadan dolayı toplamı vermeyebilir.

Çizelge 1.2 incelendiğinde 2021 yılı için ülke genelinde diğer türler arasında birinci sırada olan inek sütü üretimi 21.370.116 ton olarak ülke ekonomisine katma değer olarak girdiği bildirilmiştir (TUİK, 2023).



Şekil 1.2 Ocak 21-Ocak 23 döneminde toplanan inek sütü miktarı (Ton) (TUİK, 2023)

Aynı zamanda Şekil 1.2 incelendiğinde Ocak 2022–Ocak 2023 zaman diliminde ticari süt işletmelerinde toplanan toplam inek sütü miktarı %4.4 artmış ve inek peyniri üretimi %17.2, ayran üretimi %13.1, içme sütü üretimi %9.3 ve yoğurt üretimi %5.8 artmış ve tereyağı üretimi %17.3 azaldığı tespit edilmiştir (TUİK, 2023).

1.3 Sığır Irkları

Dünyada bazıları yerel iklime uyum sağlamış bazıları ise bir takım özellikler açısından ıslah edilmiş olmak üzere 800'den fazla sığır ırkı olduğu bilinmektedir. Herhangi bir bölge ya da yöre için yerli ve kültür sığır ırkları bulunmaktadır. Yerli ırk denildiğinde uzun yıllar aynı coğrafyada yaşayarak neslini devam ettirmiş ve o coğrafyaya özgü belirli özellikleri kazanmış hayvan popülasyonu akla gelmektedir. Yerli ırklar doğal seleksiyon sonucu oluşumunu tamamlamakta ve bu oluşumda insan müdahalesi yok denecek kadar az olmaktadır. Türkiye'nin yerli sığır ırkları Boz ırk, Yerli Kara, Doğu Anadolu Kırmızısı ve Güney Anadolu Kırmızısıdır. Kültür ırkı ise belirli bir bölgenin iklimi, coğrafyası, toplumun ihtiyaçları ve kültürel tercihleri doğrultusunda seçilerek yetiştirilmiş ve insan müdahalesinin olduğu popülasyon olarak tanımlanmaktadır. Dünya'da ve Türkiye'de sığır ırkları verim yönlerine göre süt verim yönlü, et verim yönlü veya her ikisini birden kapsayacak şekilde iki verim yönlü (kombine verimli) olarak 3'e ayırmak mümkün olmaktadır.

1.4 Siyah Alaca Sığır ırkı

Siyah Alaca sığır ırkı, Avrupa'da yaklaşık 2000 yıl önce Ren Deltası bölgesine yerleşen göçmen Avrupa kabileleri Batavyalılar ile Friezyalıların, Bos taurus primigenius yabani alt türünden siyah ve beyaz hayvanlarının birleşimi sonucu geliştirilmiştir. Siyah Alaca sığır ırkı uzun yıllar kendi içinde kapalı olarak yetiştirilmiş ve popülasyonda yüksek süt verimine sahip olan hayvanlara döl verme şansı tanınarak bugünkü yüksek verimli ve dünyada en fazla yayılma alanına sahip süt sığırı ırkının oluşması sağlanmıştır (Holstein Fresien Association USA, 2019; Oklahoma State Univercity, 2019). Her ne kadar sınıflandırmada kombine verim yönlü bir ırk kategorisine dahil edilse de süt verim yönü et verim yönüne göre daha yüksek bir ırk olarak

bilinmektedir. Birçok araştırmacı Hollanda kökenli Siyah Alaca ırkını süt ırkı olarak tanımlamaktadır (Kumlu 2000).

Siyah Alaca sığırların vücut örtüsü siyah ve beyaz renkte olmasına rağmen kırmızı ve beyaz vücut örtüsüne sahip hayvanlarda mevcut olmaktadır. Siyah ve beyaz renklilik bedeninin her tarafına dağılmış bir şekilde olmaktadır. Siyah ve beyaz kısımların oranı hayvandan hayvana büyük değişiklik göstermektedir (İnal vd. 2016; Oklahoma State University, 2019).



Şekil 1.3 Siyah Alaca Sığır Irkı

Şekil 1.3’de görüldüğü gibi Siyah Alaca sığırların süt tipi ırklarında beden önden arkaya doğru yavaş yavaş genişlemekte ve derinliği artmaktadır. Bedenleri ince narin yapılı, kemik çıkıntıları belirgin vücut şekilleri bulunmaktadır. Baş yapısı asil ve zarif, deri ince ve yumuşak olup boyunda vertikal kıvrımlar yapmaktadır. Vücut tüyleri kısa ve parlakla birlikte süt damarları uzun ve belirgin olup, memeleri şişkin ve büyük olmaktadır (İnal vd. 2016). Siyah Alaca sığırlarda ergin canlı ağırlıkları dişilerde 500-700 kg ve erkeklerde ise 800–1000 kg; cidago yüksekliği 147 cm olarak bilinmektedir. Düvelerinde en uygun ilkinde tohumlama yaşı 15 aylık olup, bu yaş aralığında ortalama canlı ağırlığı 360 kg olmaktadır. Siyah Alaca ırkının gebelik süresi ortalama 9 ay olup, ilk yavru 24 - 27 aylık yaşta alınmaktadır (Oklahoma State

University, 2019). Siyah Alaca buzağı ortalama 40 kg doğum ağırlığına sahip bir şekilde dünyaya gelmektedir. Siyah Alaca sığır ırkı, meme ve ayak rahatsızlıklarına karşı oldukça hassas oldukları için mera hayvancılığına uygun olmamaktadır.

1.5 Siyah Alaca Sığırlarda Fizyolojik Dönemler ve Metabolik İhtiyaçlar

1.5.1 Siyah alaca sığırlarda laktasyon dönemi ve fizyolojisi

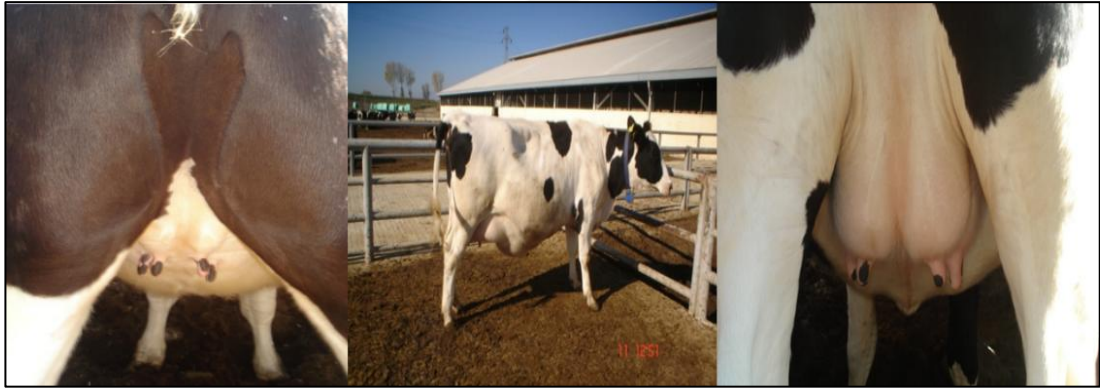
Laktasyon (Laktogenezis), gebelik döneminde hayvanın vücudunda salgılanan birçok hormonun etkisiyle meme bezlerinin gelişip, olgunlaşması ve gebelikte ya da doğumdan hemen sonra süt üretmeye hazır hale gelmesi ve nihayi olarak memelerden sütün gelmesi olarak tanımlanmaktadır. Laktasyon dönemi, ineğin doğum olayını gerçekleştirmesiyle başlayıp takip eden gebeliğinin 7. ayına kadar devam etmektedir. Sığırlarda ortalama laktasyon süresi 305 gün olarak hesaplanmaktadır. Doğumun son iki ayında karnındaki yavruyu daha iyi besleyebilmesi için süt üretimi biten ya da bitirilen inek artık kuruya çıkarılmakta ve laktasyon dönemi tamamlanmaktadır.



Şekil 1.4 Pubertas çağına girmiş bir sığrın meme teşekkülü

Şekil 1.4’de ergenlik dönemine girmiş bir dişi sığrın meme yapısı görülmektedir.

Laktasyon dönemi; Mammogenezis, Laktogenezis ve Galaktogenezis olmak üzere üç evreden oluşmaktadır. Mammogenezis; erken f tal hayatta meme gelişimi ile başlamakta ve laktasyonun başlaması sonrasında bile meme gelişimi devam etmektedir. Memenin gelişmesinde hormonların çok önemli rolü bulunmaktadır. Meme sürekli büyüyen, fonksiyonel olarak farklılaşan bir doku olduğu için gebeliğin devamını sağlayan progesteron hormonu meme gelişiminde önemli bir hormon olarak bilinmektedir. Pubertasa erişmiş bir genç hayvan için pubertas sonrası tekrar eden seksüel sikluslar meme kanalları alveol sisteminde gelişmeye neden olduğu için meme gelişimi diğer dokularla kıyaslandığında çok daha hızlı şekillenmektedir. İneğin  strojen seviyesinin pik düzeye ulaştığı östrus evresinde meme kanalı ve alveol sistemin gelişmesi meydana gelmektedir. Aynı zamanda ineğin, meme bezlerinin b ymesi için östrojen veya progesteron hormonlarına ihtiyaç duyulmaktadır.



şekil 1.5 Gebe bir sığırın gebelik dönemlerine göre meme yapısı

şekil 1.5’de sığırlarda gebeliğin dönemine göre üç ayrı ineğe ve döneme ait meme yapısı verilmiştir.

Laktogenezis, meme dokusunun süt üretme potansiyeline erişmesi olarak tanımlanmakta ve iki aşamadan oluşmaktadır. Birinci aşama meme alveol epitel hücrelerinde enzimatik veya hücresel değişikliklerin meydana gelmesi ile memeden sınırlı miktarda süt sentezi ve ikinci aşama memede yapışkan özellikte olan süt yapımının başlaması olarak ayrılmaktadır. Galaktopoezis, laktasyonunun devamlılığı olarak tanımlanır ve sığırlarda galaktopoezis (laktasyon dönemi) ortalama 305 gün

sürmektedir. İneklerde süt üretimi doğumu izleyen 4-6. haftaya kadar yavaş yavaş artmaya başlamakta, 4-6. haftada pik yapmakta ve daha sonra laktasyonun son evresi dediğimiz dönemde yavaş yavaş düşmektedir. Bu dönem laktasyon başı, laktasyon ortası ve laktasyon sonu diye 3 bölüme ayrılmaktadır. Tüm süreçlerin dahil olduğu zaman diliminin grafiksel görüntüsüne laktasyon eğrisi adı verilmektedir. Sığırlarda laktasyon doğum gerçekleşikten sonra başladığı için genetik yapı ve çevresel faktörlerin etkisiyle ilk haftalarda belirli bir hızla artarak pik verim seviyesine ulaşmaktadır. Laktasyonun devamında ise genellikle pik verim öncesi artış ivmesinden daha düşük bir azalış ivmesiyle azalarak ineğin takip eden doğumuna iki ay kala kuruya çıkma işlemiyle birlikte sonlanmaktadır. Kantitatif bir özellik olan süt veriminin çevresel faktörlere karşı duyarlı olması nedeniyle süt sığırlarında yapılacak bir ıslah programında hayvanın fenotip ve genetik ilişkisine eş zamanlı fenotip/genotip/çevre ilişkisinin üçlü olarak ele alınması büyük önem arz etmektedir. Süt veriminde ineğin gerçek damızlık değerini ortaya koyabilmesi ineğin fizyolojik süreçleri çok iyi değerlendirilmesi, laktasyon döneminin hormonal mekanizması çok iyi bilinmesi ve bakım besleme gibi çevresel faktörlerin mümkün olduğunca elemine edilmesi gerekmektedir.

Dünya’da ve Türkiye’de ineğin genetik değeri üzerinden yapılan ıslah çalışmaları, daha çok ilk laktasyona ait 305 günlük süt verimi üzerine dayandırılmaktadır. İsaletli seleksiyon için karar ve stratejilerinin geliştirilmesi amacıyla ineğin verim değerlerinin yanında laktasyon eğrisi (Lactation Curve) ve eğriye ilişkin parametrelerinde ıslah programlarına dahil edildiği çalışmalar her geçen gün yoğunluk kazanmaktadır (Farhangraf vd. 2000). Söz konusu ilişkinin parametreleri belirli aralıklarla yapılan denetim verimlerinin zamana bağlı grafiksel gösterimini ifade etmektedir. Laktasyon eğrisi verileri, süt denetim verilerinden veya geliştirilen matematik algoritmalar yardımıyla elde edilmektedir (Orhan ve Kaygısız, 2002; Macciotta vd. 2011).

Islahçılar güvenilir gıda kaynağını korumak ve artırmak için “Hayvan Islahı” çalışmalarında seleksiyon programlarına süt ve et verimini artırmayı hedefleyen indeksler dahil etmektedirler. Süt sığırcılığında ıslah modelinde başlıca konu sütün nitelik ve niceliğini artırmaya yönelik olmaktadır. Geçmişte klasik ıslah yöntemleri

kullanılırken, günümüzde moleküler genetik tekniklerinin klasik ıslaha dahil edilerek kullanılmasıyla kantitatif bir özellik olan ve birçok gen tarafından kontrol edilen sütün miktar ve kompozisyonuna etki eden gen ve gen bölgelerini tanımlayan çalışmalar yoğunluk kazanmış bulunmaktadır.

Klasik ıslah çalışmalarında isabeti sınırlayan ve dezavantaj olarak bilinen konu fenotip değerinin içindeki genotip oranının net olarak bilinmemesidir. Aynı zamanda kantitatif özelliklerin bir çok gen tarafından kontrol edilmesi, kantitatif karakterlerde fenotip değerinin çoğu kez genetik değeri iyi bir şekilde yansıtmaması fenotipe dayalı seleksiyonda isabet derecesini azaltmaktadır. Hayvanın genetik değerini daha yüksek bir doğrulukla tahmin etmek ve bunun sonucu olarak seleksiyonla elde edilen genetik kazancı artırmak seleksiyonun nihai amaçları arasında bulunmaktadır. Nitekim son yıllarda ağırlıklı olarak bu konu üzerine yapılan çalışmalarda fenotip değerle ilişkili olan fizyolojik olayların genlerdeki varyasyonlarının o fenotip için kantitatif varyasyonlarıda etkileyeceği yönünde olacağını bildirmektedir (Tambasco vd. 2003). Klasik ıslahın bu dezavantajını avantaja çevirmek için üzerinde durulan karakterin genetik değerinin tahmin edilmesi büyük önem taşımaktadır. Moleküler genetik işte bu nedenle ıslah programlarına dahil edilmiş bulunmaktadır. Moleküler genetik, öncelikli olarak ilgili referans popülasyonunda bulunan hayvanın genetiğini iyi bir şekilde tanımlamakta ve her bir hayvana ait deoksiriboz nükleik asit (DNA) haritaları çıkarmaktır. Daha sonra referans popülasyonun fenotip veri seti ile ilişkilendirilme yoluna gidilerek, ilgili özelliğe ait genomik damızlık değer ve hatta ilişkili aday gen veya genler bulunmaya çalışılmaktadır. Günümüzde DNA'dan yararlanan moleküler genetik teknikleri, materyalin yaş ve cinsiyet faktörlerine bağlı kalmaksızın ilgili özelliği oluşturan genlerin içinde bulunduğu birçok varyasyonu tespit etmeyi mümkün kılmaktadır. Hatta moleküler genetik teknikler özellikle ile ilişkili ve hayvan sağlığını (metabolik hastalık, üreme hastalıkları vb.) olumsuz/olumlu etkileyen bölge ve genleride araştırarak ineğin popülasyonda damızlık olarak kalma süresini artırmaktadır.

1.5.2 Siyah alaca sığırlarda metabolik ihtiyaçlar

Ergin ruminant bir hayvanın bir günlük vücut besin maddesi gereksinimini karşılayan, işkembesindeki asidi dengeleyen kaba ve kesif yem formlarından oluşan karmaya rasyon denilmektedir (Gülsün vd. 2018). Günlük rasyon miktarı hayvanın yaşına, canlı ağırlığına, cinsiyetine, fizyolojik durumuna, verim türüne ve verim seviyesine göre hesaplanmaktadır. Ruminat beslemede ruminat olmayan canlıların beslenmesinden farklı olarak n mide olarak adlandırılan işkembede bulunan mikroorganizmaların beslemesi akla gelmektedir. Hayvanın işkembesi ne kadar sağlıklı, yani yararlı mikroorganizma popülasyonu bakımından ne kadar çok zengin ise o hayvanın et-süt-döl verimi gibi özellikleri bir o kadar yüksektir denilmektedir. Ruminant hayvanlarda toplam canlı ağırlığının 4-7 kg'nı işkembe oluşturmakta ve sindirim işleminin %70'i burada gerçekleşmektedir. Rumendeki mikroorganizma popülasyonunu, rasyonun içeriği ve kaba yem/kesif yem oranı etkilemektedir. Bu nedenle tam bir rasyon hazırlanmak istenildiğinde kaba yem/kesif yem oranına çok dikkat edilmedi gerekmektedir. Rumen mikroorganizmaları için en ideal pH=6.0-6.4 aralığında olmaktadır. Bu değerlerin dışındaki bir pH değerine uzun süre maruz kalan işkembede, rumen mikroorganizmaların sayısı azalmakta ve mikroorganizma aktiviteleri düşmektedir. Süt sığırlarından sağlıklı bir işkembe ve verimli bir yaşam süresi için kaba yem / kesif yem oranı kuru madde esasına göre %60'ı kaliteli kaba yemlerden, %40'ı ise kesif (konsantre) yem şeklinde olması gerektiği araştırmacılar tarafından önerilmektedir. Süt sığırlarında rasyon hazırlanırken hayvan sağlığı, üreme etkinliği, süt verimi, vücut yağ miktarı gibi vücut kondüsyon skoru dikkate alınmaktadır.



şekil 1.6 Vücut kondüsyon skoru (VKS) sınıflandırması (Edmonson vd. 1989)

Şekil 1.6’da süt sığırların vücut kondüsyon skorları verilmiştir. Skor sınıflandırmasına göre birinci şekildeki hayvanın vücut kondüsyon skoru en düşük beşinci şekildeki hayvanın vücut kondüsyon skoru çok yüksek olup iki sınıfta damızlık ve sağlıklı bir inek için istenilen bir durum olmamaktadır. Sığırın metabolik ihtiyaç düzeyi, yaşamış olduğu fizyolojik duruma, verim türüne ve seviyesine göre değişmektedir. İneğin beslenme programını, bu süreçlerin her birinin ayrı ayrı incelenerek oluşturulması gerekmektedir.

Bu fizyolojik dönemlerden ilki doğum öncesi 3 haftalık bir zamanı kapsayan prepartum/geçiş dönemi olarak adlandırılmaktadır. Bu üç hafta içerisinde ana karnındaki yavrunun büyüme hızı artmakta, artan uterus hacmine bağlı rumen hacmi azalmakta dolaylı olarak kuru madde tüketimi (KMT) azaldığı için fazla yem tüketememektedir. İneğin karşılaştığı diğer bir fizyolojik dönem ise laktasyon (kolostrogenezis) döneminin başladığı dönem olarak adlandırılmaktadır. Bu dönemde, doğumla birlikte artan süt verimine paralel olarak besin maddesi ihtiyacının hızlı bir şekilde artması beklenmektedir. Kolostrogenezis döneminin erken evresinde KMT’nin %30-40 azaldığı bildirilmiştir (Goff ve Horst, 1997). Araştırmacılar inekte meydana gelen bu fizyolojik değişimler neticesinde meydana gelen hormonal dalgalanmalarında kuru madde tüketiminin azalmasına neden olduğunu bildirmişlerdir (Grummer, 1995; Bell, 1995). İneğin erken laktasyon döneminde, kuru madde tüketim kapasitesinin sınırlı olması nedeniyle eğer ineğin vücudunda yeterli vücut yağ rezervi yoksa ve doğru/yeterli beslenmemiş ise NED’e girme riski armaktadır.

İleri gebe ineklere bu dönemlerde hacimce az ama vücut gereksinimlerini karşılayacak rasyonlar ile dengeli beslenme programları uygulanması gerekmektedir. Doğum ve laktasyon süresince, ineğin enerji, glikoz, aminoasitler ve diğer maddelere karşı gereksinimi arttığı için yeterli glikoz desteği özellik bu dönemlerde çok önem arz etmektedir. Araştırmalara göre gebe olan ve gebe olmayan iki inek karşılaştırıldığında gebeliğin son aylarında olan bir ineğin toplam yem gereksinimi %75’den daha fazla olduğu görülmektedir. Sağlıklı bir süt sığırdı doğum sonrası %26’dan daha fazla enerji ve %25’den daha fazla proteine ihtiyaç duyduğu bildirilmiştir (Başoğlu ve Sevinç, 2004). Bu hassas dönemlerde yeterli beslenemeyen ineğin vücut yağ rezervlerinde süt üretimini

destekleyecek yeterli enerji kaynağının olmaması NED oluşma riskini artırmakta ve metabolik hastalıklara bağlı süt veriminde düşüşlerin görülmesine neden olmaktadır. Laktasyonun başlamasıyla inek süt veriminin devamlılığını sağlamak amaçlı kendi vücut yağ rezervlerini enerji ihtiyacı olarak kullandığı için inek laktasyonun ilk haftalarında çok fazla kondüsyon kaybı yaşamakta ve canlı ağırlık kaybetmektedir. Dolayısıyla ineğin yaşadığı canlı ağırlık ve kondüsyon kaybı ilk ovulasyon zamanında gecikme ve gebelik oranlarında azalma gibi döl verim özelliklerinin olumsuz etkilenmesine neden olmaktadır (Butler, 2003).

Birçok işletme söz konusu olumsuz durumları erken tespit etmek ve tedbir almak için VKS yöntemiyle sürüdeki tüm hayvanların fizyolojik dönemlerine göre vücuttaki yağ düzeylerini/enerji rezervlerini tespit etmektedir. VKS yöntemi ile skor tayini sırt yağı kalınlığının elle (sübjektif) veya ultrasonla ölçülmesiyle 1 ile 5 arasında skorlanması şeklinde yapılmaktadır. Dünya çapında kullanılan VKS skorlamadaki sınıflandırma 1 değeri aşırı zayıf, 5 değeri ise aşırı yağlı olarak kabul görmüştür.

Çizelge 1.3 Vücut kondisyon skoruna (VKS) bağlı oluşabilecek sağlık sorunları

.00	.25	.50	.75	.00	.25	.50	.75	.00	.25	.50	.75	.00	.25	.50	.75	.00
Zayıf Metabolik Hastalıklar Enfeksiyonlar fertilité Sorunları					Normal						Yağlı Buzağılama Zorluğu Karaciğer Yağlanması Abomasum Dönmesi					

Çizelge 1.3'te görüldüğü üzere vücut kondüsyon skoru 1 ile 5 arasında değişen değerlerdedir ve 1.0-2.0 arasında bir skora sahip inek zayıf VKS olarak tanımlanmaktadır. VKS 1.0-2.0 aralığında hayvanın bağışıklığı düşmekte, döl tutma sorunları yaşanmakta ve metabolik hastalıklara hassasiyet artmaktadır. VKS 2.25-3.50 arasında normal kabul edilmektedir. VKS skoru 3.75-5.0 arasında olan bir inek yağlı olarak değerlendirildiği için bu değere sahip ineklerde karaciğer yağlanması ve abomasum deplasmanı (AD) ile buzağılama güçlüğü görülmektedir. Bir sürüde VKS ≥ 2

den küçük ve $3,75 \leq$ ten büyük olan hayvanların oranı %14'ten fazlaysa bakım ve beslenmeyi yönetiminin yeniden değerlendirilmesi gerekmektedir. Süt ineğinin yaşam döngüsü içerisinde gebeliği son iki ayı, laktasyonun başlaması ve ilk laktasyon dönemi gibi fizyolojik süreçleri içinde barındırmaktadır. İnek gebeliğin son 2 ayında karnında hızla gelişen buzağıyı beslemesi ve bir sonraki sağım dönemine kendini hazırlaması için süt sağımına ara verilmektedir (Alaçam, 2011). Sağmal inekler için kuru dönemde metabolizma faaliyetleri, yüksek düzeyde değişen hormonal dengeler ve doğum sonrası 305 günlük bir sağım periyodu dengesi çok iyi hesaplanması gerekmektedir (Arslan ve Tufan, 2009). İneğin prepartum süresi her araştırmacı için değişkenlik gösterse bile genel olarak doğum öncesi üç hafta prepartum dönemi ve doğumdan sonraki üç hafta postpartum dönemi olarak ifade etmektedir (Grummer vd. 1994, Büyükoğlu ve Aslan 2018). Prepartum dönemde ana karnındaki yavru çok hızlı bir şekilde büyüdüğü için ineğin fizyolojisinde önemli metabolik ve hormonal değişiklikler meydana gelmektedir (Drackley, 1999). Litaretürlerde ineğin süt vermesiyle başlayan ve tekrar kuruya çıkmasıyla biten dönem laktasyon dönemi (305 gün) olarak tanımlanmaktadır. İneklerde laktasyon dönemi hayvanın ihtiyaçlarının değişim grafiğine göre özel bakım ve beslemeye tabi tutulması için 3 aşamada değerlendirilmektedir (Alaçam, 2011).

1. Aşama/Dönem: Doğumdan sonra laktasyonun başladığı ve süt veriminin artış eğiliminde olduğu ilk 10 hafta (0-70 gün) erken laktasyon dönemi olarak adlandırılmaktadır. İneğin doğum yapması ile başlayan sağımın bu ilk evresinde iyi bir bakım ve besleme uygulanması 305 günlük laktasyon verimini oldukça etkilemektedir. İneklerin kuru madde tüketimi ve süt verimi enerji dengesini belirlediği için ilk 70 günde karşılaşılan temel sorun negatif enerji dengesi durumudur. Bunun temel nedeni ise ineğin süt veriminin en yüksek düzeye ulaşmasına rağmen yem tüketiminin süt verimini karşılayacak düzeye ulaşamamasıdır. Negatif enerji dengesine (NED) maruz kalan inek, fizyolojik ve verimsel faaliyetleri için gerekli olan enerji gereksinimini vücut rezervlerinden karşılamaktadır. İneğin kuru madde tüketimini uyararak amacıyla buzağılaşmasına yakın ve laktasyonunun ilk 10 haftasında enerji ihtiyacını karşılayacak düzeyde dengeli, lezzetli ve sindirilebilirliği yüksek rasyonların verilmesi gerekmektedir. Özellikle yüksek süt verimine sahip süt ineklerinde by-pass protein kaynakları ve yağ preparatları tercih edilmesi daha uygun görülmektedir. Süt

sığırlarında süt ve döl verimini olumsuz yönde etkileyen metabolizma hastalıkları ilk 70 günlük dönemde oldukça sık görülmektedir. Bu hastalıkların en önemlileri ketozis (KET), abomasum deplasmanı (AD), mastitis (MAST), asidosiz, metritis (MET), laminitis (LAME) ve distosidir.

2. Aşama/Dönem: Hayvanın yem tüketiminin en yüksek düzeye (pik) ulaştığı doğumdan sonra 70. ile 140. gün arasındaki süre olup, bu süre midlaktasyon dönemi olarak tanımlanmaktadır. Midlaktasyon döneminde dikkat edilmesi gereken pik süt verimine ulaşmış ineğin bu seviyede mümkün olduğunca fazla süre kalmasını sağlamaktır. İlk 70 günlük dönemdeki bakım ve besleme, pik evresinde kalma süresini ve pikten sonra şekillenen azalmanın olabildiğince yavaş seyretmesini sağlamaktadır. Bu dönem ineğin işkembe kapasitesi arttığı ve kuru madde tüketimini sınırlayan unsurlar ortadan kalktığı için inek rahatlıkla yem tüketmektedir. İnek için negatif enerji dengesi riskinin az olduğu bir dönem olması nedeniyle beslemeye dayalı metabolik hastalıkların riskide azalmaktadır. Fakat yine de yem tüketimi süt verimine paralel olarak hesaplanmalıdır.

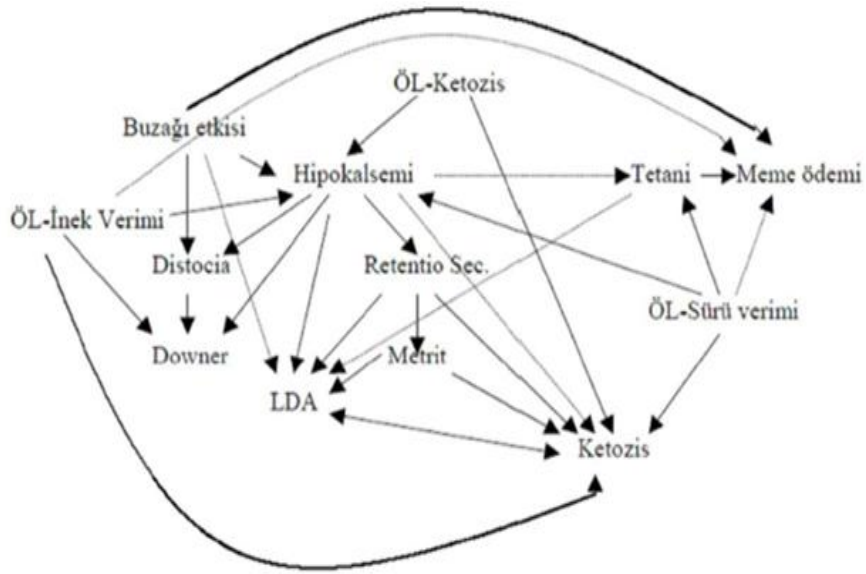
3. Aşama/Dönem: İneğin süt veriminin düşüş eğiliminde olduğu doğumdan sonraki 140. gün ile 305. gün arası kalan dönemdir ve ineğin kuruya çıkarılması ile tamamlanmaktadır. İnek için bu dönem, laktasyonun ilk döneminde kaybedilen vücut kondüsyonunun yeniden kazanılması gereken bir dönemdir. Süt veriminin azaldığı ve yem tüketim kapasitesinin arttığı bir dönem olması nedeniyle hayvan aşırı beslenmemeli ve yağlandırılmamalıdır. Hatta doğumunun kolay olabilmesi için kontrollü kilo kazancı sağlanmalıdır.

1.6 Metabolik Hastalıklar

İnek kuru dönem, doğum ve laktasyonun ilk 10 haftası arasında büyük metabolik ve fizyolojik değişim döneminde olduğu için vücudunun enerji ihtiyacı yemlerle alınan enerjiden fazla olmasına bağlı olarak meydana gelen NED önemli sağlık sorunlarının çıkmasına neden olmaktadır. Bu dönemlerde beslenme yetersizliğine bağlı metabolik sorun ve hastalıklar, enfeksiyonlar ve diğer sorunlar önemli verim düşüklüklerine ve

infertiliteye neden olduğu bilinmektedir (Shearer ve Van Horn, 1992). Kuru dönem ile laktasyonun ilk 10 haftasını kapsayan dönemde ineğin aşırı beslenmesi, kuru madde alımındaki azalma, doğuma yakın dönemde ortaya çıkan stres ve laktasyonun başlaması ile gelişen NED, hastalıkların insidansının yüksek olmasının başlıca nedenleri arasında bulunmaktadır (Herdt, 2000). Pekçok araştırma sonuçlarına göre kuru dönem ile laktasyonun ilk 10 haftasını kapsayan dönemde ineğin hatalı beslenmesine bağlı olarak sağlık sorunlarının ortaya çıkışı, hastalık sırasında ve sonrasında laktasyon döneminde süt veriminin kalıcı azalmasına direkt olarak etkili olduğu bildirilmektedir (Drackley, 1999; Mulligan ve Doherty, 2008). İneğin bu kritik dönemindeki sağlık sorunlarının süt verimi üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmada metabolik bir hastalık olan ketozisin ineklerde 305 günlük emzirme döneminde süt verimini 535 kg azalttığı bildirilmiştir (Rajala-Schultz vd. 1999). Benzer bir çalışmada ise buzağılama döneminde herhangi bir sağlık sorunu olan ineklerin doğum sonrası ilk 20 gün boyunca sağlıklı ineklere göre 7.2 kg/gün daha az süt ürettiği, retentio sekundinarium geçirmiş ve ardından metritis yaşayan ineklerin 8.2 kg/gün daha az süt ürettiği ve abomasum deplasmanı ve sekonder ketozis geçiren ineklerin geçirmeyenlere göre 8.5 kg/gün daha az süt ürettiği tespit edilmiştir (Wallace vd. 1996). NED'in uzun sürmesi ve şiddetli olmasında infertilite sorunlarına yol açtığı ve VKS'de azalmalara neden olduğu bildirilmektedir (Staples vd. 1990). VKS yüksek olan aşırı yağlı ineklerin normal VKS değerlerine sahip ineklere göre metabolik hastalıklara yakalanma riski dört kat daha fazla olduğu yapılan çalışmalarca bildirilmiştir (Houe vd. 2001).

Geçiş dönemi olarak adlandırılan bu hassas dönemlerde meydana gelen hastalıkları; metabolik hastalıklar, reproduktif hastalıklar, enfeksiyöz hastalıklar ve laminitis olarak dört başlık altında toplamak mümkündür. Metabolik hastalıklara örnek hepatik lipidozis, ketosiz, abomasum deplasmanı, hipokalsemi, subakut rumen asidosiz; reproduktif hastalıklara örnek metritis ve endometritis; enfeksiyöz hastalıklara örnek metritis ve mastitis ayrıca sekonder hastalıklar olarakta ortaya çıkan retentio sekundinarium ve distosi olarak sınıflandırılma yapılabilmektedir.



Şekil 1.7 Metabolik hastalıklar arası ilişkiler ve diğer risk faktörleri (Başoğlu ve Sevinç, 2004)

Şekil 1.7 incelendiğinde bahsedilen metabolik hastalıkların herbirinin birbiri ile ilişkili olduğu görülmektedir (Mulligan ve Doherty, 2008; Grummer, 2008). Prepartum dönemde metabolik hastalıkların etiyolojilerine bakıldığında KET, AD, MET, MATS, hipokalsemi ve RS gibi hastalıklar hepatik lipidosiz ile ilişkili olup, ineğin rasyondan enerji alımına bağlı olduğu görülmektedir. Rasyonun yüksek dane yem (enerji) içeriği sola AD (SDA) riskini artırdığı gibi reproduktif hastalıklar rasyonun protein oranı ile ilişkili olarak daha sık görülmektedir (Curtis vd. 1983). Kuru dönemde kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) alımı doğumun hemen sonrasında gelişen hipokalsemi hastalığı için önemli bir durum olarak bilinmektedir. Hipokalsemi hem süt üretimini hemde hayvanın östrusa girmesini geciktirerek fertilitiyi olumsuz etkilemektedir (Gustafs'son vd. 2004, Curtis vd. 1985). RS olguları mineral madde ve yağda eriyen vitamin eksikliğinde daha sık görülen bir metabolik hastalık grubunda yer almaktadır (Wentink vd. 1998). Süt verimi yüksek inekler erken laktasyon dönemi dediğimiz ilk 70 gün içerisinde NED maruz kaldıkları zaman anöstrusları uzatmakta, folüküler gelişimleri yavaşlamakta, maturasyon ve ovulasyon kapasitelerinde bir azalma meydana gelmektedir (Overton ve Waldron, 2004). Birçok araştırmacının NED'in fertilitate ile ilişkisi üzerine yaptıkları çalışmalarda, NED'in Luteinleştirici Hormon (LH)'nun pulsatil sekresyonunu zayıflatarak östrus siklusunu geçiktirdiğini (Alaçam vd. 2008), folüküller gelişimde orta

büyüklerdeki folekülerin sayısını artırırken büyük foleküllerin sayısını azalttığını hatta carpus luteum (CL) foksiyonlarını zayıflatıldığını (Van Saun, 2004), ineklerde metritis, kistik ovaryum ve anöstrus olgularının insidansını yükseldiğini ve immün sistemlerinin zayıflaması sonucu sekonder hastalık olarak metritis ve mastitisin şekillendiğini ve ineğin diğerk birçok enfeksiyonlara karşı hassasiyetin arttığını bildirmişlerdir (Alaçam, 2011).

1.6.1 Abomasum deplasmanı

Siyah Alaca ineklerde yaygın olarak görülen AD, abomasumun vücutta anatomik olarak bulunduğı karın boşluğı ventral duvarı median hattın sağında bulunduğı konumdan yer değıştirmesi ile sonuçlanan kalıtsal ve metabolik bozukluklarla tetiklenen bir durum olarak tanımlanmaktadır. Abomasum hem sola hem de sağıya yer değışebilmektedir. Abomasumun rumenin sol tarafına doğıru kaymasına SDA denilmektedir. Siyah Alaca sığırlarda çoğı AD vakası, SDA yer değıştirmesi olarak ilk laktasyon döneminde daha sık görölmektedir (Espersen, 1961; Geishauzer vd. 1998b; Wolf vd. 2001; Stengärde ve Pehrson, 2002). AD'nin üç anatomik formu bulunmaktadır. Bunlar; birincisi rumenin uterusun yerine geçmesiyle karında oluşank boşluğı doldurmadaki yetersizliğı ve buna bağılı olarak da abomasumun, oluşank bu boşluğı doğıru hareket etmesi, ikincisi omentumun abomasuma sarılarak normal pozisyonuna geri dönmesine izin vermemesi ve üçüncüsü abomasumun atonisi ve motilite yetersizliğı olarak sınıflandırılmaktadır (Jonstable vd. 1992). AD'nin tıpkı ketosiz ve hepatik lipidosiz gibi kuru dönem ile laktasyonun ilk 10 haftasında insidansı artmaktadır. AD gelişmesi için en büyük risk faktörlerinin olduğı dönem buzağılamadan önceki 3 hafta ile buzağılama sonraki ilk 3-4 haftalık dönemdir (Jonstable vd. 1992). Geçiş döneminde süt sığırının hormonal ve metabolik durumu ve yem tüketiminde meydana gelen önemli değışiklikler AD oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Süt sığırı yetiştiriciliğinde AD oldukça yaygın olarak göröldüğü için hayvanın verimli ömrüne ve ekonomik değeri olan özelliklerin azalmasına neden olmaktadır. AD'e yatkınlık oranı (LIR) Alman Siyah Alaca ırkı ineklerde üçüncü ila beşinci laktasyonda en yüksek orana sahip olduğı bildirilmiştir (Wolf vd. 2001). Buna karşılık başka bir araştırmada, ABD'i Siyah Alaca popölasyonunun birinci laktasyon inekleri %4.1 ile en yüksek insidansı gösterdiği

bildirilmiştir (Appuhamy vd. 2009; Koeck vd. 2013). AD operasyon geçiren ineğin laktasyon süt üretimi (Geishauzer vd. 1998b, Hamann vd. 2004) ve gebe kalma oranı azaltmakta ve kaybolan verimleri hiçbir zaman eski seviyesine ulaşamamaktadır (Ricken vd. 2005). AD'ı için tanımlanmış olası risk faktörleri, stres, NED, hipokalsemi, genetik yatkınlık, yaş, doğum mevsimi, rasyonun partikül büyüklüğü, doğum şekli, doğum tipi, daha önce yüksek VKS ile buzağılama, kuru dönemde aşırı beslenme, doğum sonrası yem tüketiminde azalma, endotoksemi, hipokalsemi, metabolik alkaloz, ketosiz ve metritis gibi eş zamanlı hastalıklarda oluşmaktadır (Markusfeld, 1986; Constable vd. 1992; Massey vd. 1993; Geishauser, 1995; Fürll ve Krüger, 1999; Rohrbach vd. 1999; Stengärde ve Pehrson, 2002; Van Winden vd. 2003; Pravettoni vd. 2004; LeBlanc vd. 2005; Ricken vd. 2005; Zebeli vd. 2011; Zürr ve Leonhard-Marek, 2012). Avrupa ülkelerinde yapılan bir çalışmada laktasyonun ilk 2–15. haftalık dönem arasında β -hidroksibutirat (BHB) konsantrasyonları $>1,6$ mmol/L olan ineklerde AD gelişme oranı diğer dönemlerde ki ineklere (daha düşük BHB konsantrasyonu) göre 6.9 kat daha fazla olduğunu bildirilmiştir (Suthar vd. 2013). AD'dan etkilenen süt ineklerinde, insülin benzeri büyüme faktörü-1 konsantrasyonları kontrol grubuna göre önemli ölçüde düşük olduğunu bildirilmiştir (Lyons vd. 2014).

1.6.2 Asidosiz

Asidosiz, hızlı ve kolayca fermente olabilen karbonhidratların fazla tüketilmesi ve/veya rumen ortamındaki asitliği giderecek tamponlama kapasitesinin az olmasına bağlı olarak rumende asitliğin artmasıyla şekillenen metabolik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Hastalığın şiddetine ve süresine göre akut ve subakut olarak iki formu bulunmaktadır. Asidosizin inekte hafif şiddette ve süregelen seyretmesine subakut form, ani ve şiddetli seyretmesine akut formu denilmektedir. Akut rumen asidosizde, inekte şiddetli bir ishal görülmekte ve inek solunum güçlüğü yaşamaktadır. Akut formda ineğe mutlaka dışarıdan bir müdahale gerekmektedir. İneğin tükettiği yemlerin türüne göre rumenin asitlik değeri değişmektedir. İnekte boş bir rumenin rumen pH'sı 24 saatlik bir zaman periyodunda ortalama 6.0-6.4 arasında değişmektedir. Yemlemenin ardından başlayan fermentasyon ile birlikte bu değer 5.0-5.3'lere kadar düşmektedir. Rasyonun kolay fermente olabilen karbonhidratlar bakımından zengin olması ruminasyonu olumsuz

etkilemektedir. Rasyona katılan mısır ve arpa gibi tane yemlerde bulunan karbonhidratlarının parçalanması sonucunda rumen asidik bir yapıya dönüşmektedir. Mısır ve arpa gibi yem hammaddelerinde hızlı fermente olan karbonhidratlar bulunması bu bileşenlerin rumen bakterileri tarafından hızlıca parçalanarak asit içeriği yüksek uçucu yağ asitlerine (UYA) ve laktik aside dönüşmesine ortam hazırlamaktadır. Rumen içerisinde oluşan uçucu yağ asitleri, rumen duvarlarında bulunan papillalar tarafından absorbe edilerek, kan dolaşımına girmesi sağlanır ve bu maddeler hayvanın yaşama ve verim payı için gereksinimlerinin karşılanmasında kullanılmaktadır. İneğin doğumdan sonra tükettiği rasyonda konsantre yem miktarının aniden yükseltilmesi subakut rumen asidosize (SARA) ortam oluşturmaktadır. Asitlere karşı oldukça hassas olan rumen epitel hücrelerinde düşük rumen pH'nın şiddetine ve süresine bağlı olarak, epitel hücre erozyonu, rumenitis, ülserleşme, papillalarda büyüme ve sertleşme meydana gelmektedir. SARA vakalarında klinik bulgular arasında hayvanın düşük KMT, iştahsızlık, yem tüketiminde isteksizlik ve yem tüketiminde seçici olmaları yer almaktadır. İneğin iştahsız olması yaşama payı ve süt/et/döl verimi için yeterince beslenememesi anlamına gelmektedir. İneğin yetersiz beslenmesi sonucu meydana gelen NED, SARA'nın şekillenmesine zemin oluşturmaktadır. SARA fertilitiyi olumsuz etkilediği gibi süt bileşenlerinden süt yağının ve miktarında olumsuz etkilenmesine neden olmaktadır. SARA tanısı konulan hayvanda sıklıkla ishalde görülmektedir. İshale bağlı dışkı rengi değişmekte, dışkının yapısı küçük kabarcıklı su dolu bir formda ve ekşi, asitli bir kokusu olmaktadır. Dışkıda sindirilmeyen tahıl daneleri, lif kalıntıları, ipliksi mukus parçaları görülmektedir. SARA görülen inekte genellikle laminitiste görülmektedir. Laminitis ile SARA arasındaki ilişki mekanizması tam olarak anlaşılmada hasta ineklerin ayakta ülser, çürüme ve anormal tırnak büyümesi oranlarında artış görülmektedir. Asidozisin diğer formu olan ani ve şiddetli gelişen akut asidozis rumen pH'nın ani bir şekilde düşmesi şeklinde kendini göstermektedir. Hayvanın bir anda tahıl/yem ambarına dalmış olması veya hasat sonrası zeminde kalan büyük miktarda tahıl, incir, patates, kabak vb. çözülebilir karbonhidrat oranı yüksek çok sayıda ürünün çok büyük miktarlarda tüketmesi sonucu şekillenmektedir. Akut rumen asidozisinin ilk belirtileri şüpheli besinin yenilme miktarına bağlı olarak izleyen 12-48 saat içerisinde sindirime özgü semptomlar şeklinde görülmeye başlamaktadır. Asidosiz başlangıcında ineğin rumeninde gaz birikimi

şekillenmekte ve birikime bağlı ruminasyonda yavaşlamalar hatta durmalar meydana gelmektedir. Akut asidosizin şiddetine göre 24-72 saat sonrasında ölüm gerçekleşmektedir.

1.6.3 Ketosiz

Ketosiz ve hepatik lipidoz, yüksek verimli süt ineklerinde özellikle peripartum dönemde ortaya çıkan lipid metabolizmasındaki aksaklıkların neden olduğu metabolik bir hastalık olarak bilinmektedir. Subakut veya kronik seyirli bir metabolizma hastalığı olan ketosiz, yüksek süt verimine sahip ineğin erken laktasyon döneminde artan enerji gereksinimini karşılayamaması ya da rasyonun enerji protein oranının protein bakımından yüksek olması neticesinde vücuttaki yağların aşırı kullanılması sonucu meydana gelen akut ve kronik seyirli hastalıkların etkisi ile oluşmaktadır. Hepatik lipidozun ilerlemiş haline ketosiz denildiği için, her ketosizli inekte hepatik lipidoz görülmektedir fakat her hepatik lipidozlu inekte ketosiz görülmemektedir (Herdt, 2000). İneklerde ketosizin dört formu bulunmaktadır. Birinci formu primer ketosizi olup, rasyondaki karbonhidrat miktarının azlığından kaynaklanmaktadır. İkinci formu alimer ketosizi olup, rasyonun ketojenik içerikte olmasından kaynaklanmaktadır. Üçüncü formu spontan ketosiz olup, lipojenik içerikli rasyonların hayvana verilmesinden kaynaklanmaktadır. Dördüncü formu sekonder ketosiz olup, enfeksiyonlara bağlı ya da diğer metabolik bozuklulara bağlı olarak şekillenmektedir. Süt inekleri laktasyonun ilk dönemlerinde yaşama payı, süt üretimi ve hayvanın diğer fizyolojik gereksinimlerini karşılamak için gerekli olan enerjiyi yeterli düzeyde alamaması neticesinde meydana gelen NED ineğin ketosiz olmasını tetiklemektedir (Leek ve Reece, 2014; Seymour vd. 2019). İneğin gebelik sürecinin bitmesi doğumunun şekillenmesi ve laktasyona başlaması fizyolojileri hem hormonal hem de metabolik büyük değişimlere neden olduğu için, ketosis ve hepatik lipidoz özellikle doğumdan sonraki ilk 10 hafta içinde ortaya çıkma ihtimali diğer dönemlere göre çok daha yüksek görülmektedir. İneğin bahsedilen bu değişimlere adapte olmasında yaşanan sorunlar ketosizi ve hepatik lipidozisi hazırlayıcı ve hızlandırıcı faktör olarak bilinmektedir. Bazı araştırmacılar postpartum dönemine girmiş ve süt sentezine başlamış ineklerin bu dönem gereksinimlerini karşılamak için yağ rezervlerini harekete geçirerek buzağılamadan

sonraki ilk haftalarda vücut yağlarının yaklaşık %60'ını veya daha fazlasını kaybettiklerini ifade etmişlerdir (Kadokawa ve Martin, 2006; Renate ve Cernescu, 2009). Laktasyonun 0.- 60. günleri arasında bu hastalığa yakalanma oranı %7-14 arasında olduğu kabul edilmektedir (Esposito vd. 2014). VKS 3.75 ve üzeri olan ineklerde ketosis görülme oranı daha yüksek olup, hayvanın verim seviyesi, bakım ve beslenme koşullarına bağlı olmak üzere hastalığın insidansı %100'lere ulaştırmaktadır. Laktasyonun 0-70. gününde subklinik ketosis görülme oranı ortalama %50, KET insidansı ise ortalama %43 oranında bildirilmiştir (Esposito vd. 2014, Biswal vd. 2016). Birçok araştırmacı ketosis sonucunda ineğin süt veriminin azaldığı, ineklerde servis periyodunun uzadığı, azalan döl verimine istinaden buzağılama aralığının arttığı ve dolayısıyla iki buzağılama arası sürenin uzadığını ve AD'nı oranının arttığını bildirmiştir (Geishauzer vd. 1998; Geishauer vd. 2001; McArt vd. 2015; Gohary vd. 2016).

1.6.4 Laminitis

Multifaktöriyel bir hastalık olarak bilinen ve topallıkların şekillenmesine neden olan laminitis süt sığırlarında önemli bir ayak problemi olarak görülmektedir. Laminitis ineğin beslenmesi ile doğrudan ilişkili olması nedeniyle bazı araştırmacılar laminitisin metabolik bir hastalık olarak ele alınması gerektiğini savunmaktadır. Laminitis subakut, akut, kronik ve subklinik seyirli olup, corium ungulae'nin diffuz ve aseptik bir yangısı olarak tanımlanmaktadır. Primer hastalık durumunda ineğin ayak yapısında kapillar perfozyonda azalma, iskemi ve laminalarda nekroz gibi patolojik değişiklikler görülmektedir. Laminitis'in subakut ve subklinik formu yaygın olmasına rağmen teşhisi oldukça güç koyulmaktadır. Akut ve kronik laminitisin teşhisi ineğin yürüyüş bozukluğu ve tırnak deformasyonları gibi belirgin bulgular yaşaması nedeniyle daha kolay koyulmaktadır. Genel akut laminitis bulguları arasında hayvanda sırt kamburlaşması, ön ekstremiter katılaşma, arka ayakların karın altına toplanması şeklinde bir duruş halinde olması yer almaktadır. Laminitis ineğin ön ayaklarını etkilemiş ise inek yürümeye karşı direnmekte ve daha çok ekstremitelerini uzatmış vaziyette yatmayı tercih etmektedir. İneğin tırnağından başlayan şekil değişiklikleri akut bulguların başlamasını takip eden günlerde görülmekte ve ineğin ayak tabanı yumuşayarak taş, kum gibi yabancı cisimlerden penetre olmuş vaziyette sarımtırak

bal mumu kıvamını almasına neden olmaktadır. Sistemik bulguların hafiflediği klinik evrede ise artık inek kilo kaybı yaşamış, tırnakları uzamış ve genişlemiş ve ayak tabanı düzleşmiş bir hal almaktadır. Laminitisin tüm formlarının önlenmesinde ineğin dengeli ve sağlıklı beslenmesi, iyi bir atlık ve iyi bir ayak bakımı önemli olmaktadır (İzci, 1994). Laminitisin etiyolojisine bakıldığında histamin, laktik asit ve endotoksinler ile kortikosteroid, progesteron ve östrojen gibi hormonların kanda seviyelerinin değişmeside riski artıran önemli unsurlar arasında yer almaktadır (Raven, 1985). Yapılan bir çalışmada yüksek dozda histamin enjeksiyonu ve tane yemlerle aşırı beslenen ineklerde laminitis oluşumunun tetiklendiği ve klinik olarak pulzasyon ve solunum artışı, periferik venlerde dilatasyon ve aşırı terleme gibi histaminazos bulgularıyla belirlendiği bildirilmiştir (Maclean, 1965). Metabolik olan rumen asidozisi akut laminitise neden olduğu yapılan birçok çalışma ile doğrulanmıştır. Özellikle düşük kaliteli kaba yem oranının aniden artırılmasına bağlı şekillenen ruminal asidozisin, akut laminitis bulgularının gelişiminde önemli olduğu bilinmektedir (Raven, 1985; Weaver, 1988). Subklinik laminitis lezyonlarının, yüksek oranda konsantre yemlerle beslenen ineklerde düşük oranda konsantre yemlerle beslenen ineklere göre daha fazla görüldüğü ve bu durumun doğum sonrası dönemde daha çok şekillendiği pek çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir.

1.6.5 Mastitis

Mastitis, süt işletmelerinde en sık görülen enfeksiyöz bir hastalık olarak bilinmekte olup, ekonomik kayıpları da beraberinde getirmektedir. Hastalığın en yaygın şekli subklinik mastit olup, klinik belirtilerin görülmediği dönemde süt üretiminde azalma, somatik hücre sayısında artma ve laktasyon döneminde klinik mastit riskinde artışa neden olmaktadır. Mastitis ineğin meme dokusunda meydana gelmekte ve direkt ineğin laktasyon dönemi ile ilişkili olmaktadır. İneğin doğum öncesi ve sonrası ortalama 4-5 haftalık döneminde, doğum ve laktasyon gibi metabolizma için çok büyük hormonal değişikliklerin etkisiyle baskılanan immün sistem bu dönemler içerisi mastitise yakalanma ihtimali için en kritik dönem olarak görülmektedir (Baştan ve Salar, 2018). Başlıca bulaşıcı mastitis patojenleri arasında *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* ve *Mycoplasma bovis* bulunmaktadır. Çevresel mastit patojenleri, koliformlar

(*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* ve *Citrobacter*), çevresel streptokoklar (*Streptococcus uberis* ve *Streptococcus dysgalactiae*), *Trueperella pyogenes*, *aureus* olmayan stafilokoklar (NAS) ve diğerleri gibi çok çeşitli organizmaları içermektedir (Abdi vd. 2021). Süt işletmelerinde ekonomik kayıplara neden olan hastalılar içerisinde yüzdelik payı yüksek bir hastalık sıralamasında yer almaktadır. Hem doğrudan hem de dolaylı olarak ciddi ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Dolaylı ekonomik kayıplar arasında kontamine sütün atılması, laktasyon devamlılığı, süt üretimi ve kalitesindeki kayıp ve ineğin erken damızlıktan ayrılması bulunmaktadır (Puerto vd. 2021). Dünya çapında, klinik mastitisin ekonomik kayıpları bir çiftlikte inek başına 61 Avro ile 97 Avro arasında ve Hollanda'da klinik ve subklinik mastitise bağlı kayıplar inek başına yılda 17 Avro ile 198 Avro arasında değişmektedir (Hogeveen vd. 2011). Mastitis etiyolojisine göre çevresel ve bulaşıcı, semptomlarına göre ise klinik ve subklinik olarak sınıflandırılmaktadır. Multifaktöriyel bir hastalık olan mastitis duyarlılığı; yaş, doğum sayısı, laktasyon evresi, süt verimi ve meme anatomik yapısı gibi birçok faktör etkilenmektedir. Klinik bulgular ve bulguların seyri, süt ineğinin doğuştan gelen direnci ve edinsel bağışıklığı ile meme patojenlerinin türü, konsantrasyonu ve hastalığın virülansı arasındaki etkileşime bağlı olarak değişmektedir (Zigo vd. 2021). Klinik mastitisin lokal ve sistemik klinik belirtileri sütün bileşiminde ve görünümünde değişiklik ve yüksek somatik hücre sayısı artışı ile karakterize olarak görülmektedir. Subklinik mastit, üretim kayıpları, düşük süt kalitesi ve yüksek somatik hücre sayısı ile kendini göstermekte ve subklinik mastitis en sık karşılaşılan ve %3-25 oranında süt kaybına neden olan bir mastitis formu olarak bilinmektedir (Gruet vd. 2001). Klinik mastitis semptomları, hayvanın memesinde ateş, kızarıklık, şişlik ve ağrı şeklinde net olarak görülmektedir. Eş zamanlı olarak ineğin süt veriminde azalma, memeden su, pıhtı ve kan gelmesi ile karakterize olduğu ifade edilmektedir. Klinik mastitisli inekler keyifsiz ve iştahsız olup, genel sağlık durumlarında bozukluklar görülmektedir. Klinik mastitis ineğin herhangi bir meme lobunda meydana geleceği gibi aynı anda birden fazla meme lobunda iltihabi durum olarak görülebilmektedir. Bu ihtimallerin her biri klinik mastitis vakası olarak tanımlanmaktadır. Mastitisli inek metabolik bozukluklar neticesinde itlaf edilmekte, hastalık nedeniyle süt verimi azalmakta ve üreme performansı düşmektedir. Araştırmacılara göre ineğin itlaf olanı ile MAST arasında önemli bir ilişki olduğu ve tahmini genetik korelasyonun 0.2 olduğu bildirilmiştir (Pryce

ve Brotherstone, 1999).

Sonuç olarak süt işletmelerde bu denli yaygın olan ve ekonomik kayıpları yüksek olan mastitis enfeksiyon hastalığının sağaltımı ve hastalığa karşı dirençli sürülerin oluşturulması için popülasyonun mastitis hastalığına bağlı genetik yapısını iyi bilmek büyük önem arz etmektedir.

1.6.6 Metritis

Uterus hastalığı, süt sığırlarında oldukça yaygın olup, büyük ekonomik kayıplara neden olmaktadır (Liang vd. 2017). Uterus hastalığı olan metritis (MET) ve endometritis (EM) ineğin doğum sonrası dönemde bakteriyel uterus enfeksiyonlarına karşı oldukça hassas olduğu dönemlerde daha sık karşılaşılmaktadır (Sheldon vd. 2006). Rahimdeki patojenik bakteriler (örneğin, *Fusobacterium*, *Trueperella pyogenes*) endometrial inflamasyonu rahimin işlevselliğini bozduğu için Met yada EM şekillenmektedir (Pascottini vd. 2020). Enfeksiyonöz uterus hastalıklarının üç formu bulunmaktadır. Metritis postpartum döneminin ilk 0.-21. gününde şekillenmiş ise klinik metritis, postpartum dönemin 22.-42. günlerinde şekillenmiş ise endometritis ve postpartum dönemin birinci ayından sonra şekillenmiş ise piyometra olarak sınıflandırılmaktadır (Alaçam, 2011). Süt ineklerinde MET ve EM prevalansları, teşhis yöntemine bağlı olarak oldukça değişkenlik göstermektedir (McDougall vd. 2007, Gobikrushanth vd. 2016). MET ve EM tanısı klasik olarak vajinoskopi, transrektal palpasyon veya ultrasonografi (örn: servix çapı, vajinal akıntı) uygulamaları kullanılarak konulmaktadır. Sitolojik incelemeler, endometriyumdaki polimorfonükleer hücrelerin yüzdesine odaklanarak subklinik EM'yi teşhis etmede kullanılmaktadır (Gobikrushanth vd. 2016). Klinik EM, doğumdan sonraki ilk 21 gün içinde pürülan veya mukopürülan vajinal akıntı ve uterus lümenine lökosit infiltrasyonu ile endometrial inflamasyon ile karakterize bir hastalık olarak şekillenmektedir (Sheldon vd. 2006). Subklinik EM, klinik belirtilerin yokluğu ve endometriyumda artan polimorfonükleer hücre oranı ile tanımlanmaktadır (Kasimanickam vd. 2004). Siyah Alaca ineklerde postpartum 32. ve 200. günleri içinde EM prevalansları %9.4 ile %53 arasında değişmektedir (Gilbert vd. 2005; Dubuc vd. 2010; Naderi vd. 2018). MET için, prevalanslar süt ineklerinde %0.7

ile %21 arasında değişmektedir (Zwald vd. 2004; Haugaard ve Heringstad, 2015). Endometriyal inflamasyon, doğum sonrası yumurtalık foliküllerin büyümesini ve yumurtlamayı bozan luteinaz hormonunun salgılanmasını baskıladığı için süt hayvancılığında EM bozulmuş fertilité ve artan itlaf riski ile ilişkilendirilmiştir (Gobikrushanth vd. 2016). İneğin güç doğuma maruz kalması ve retentio sekundarium yaşaması MET oluşumunu tetiklemektedir (Kaneene ve Miller, 1995). Ayrıca, MET oluşumunu artıran sebepler arasında sürünün büyüklüğü, hayvanın yaşı, doğum sayısı, süt humması, ketosiz, barınma koşulları ve doğum mevsiminde bulunmaktadır. Prepartum son üç hafta ile başlayan geçiş döneminde yetersiz ve dengesiz beslenen inek maruziyetin ciddetine bağlı olarak bir süre sonra metabolik strese girmektedir. Bu metabolik stres doğum sonrası retentio sekundariumun şekillenmesine zemin hazırlamaktadır. Doğum sonrası ilk 24 saatte atılamayan plesenta uterusta inflamatuvar maddelerin salınmasına, ineğin immun sisteminin baskılanmasına ve uterus damarlarındaki vasküler geçişin artması sonucu lizozom aktivitesinin yükselmesine, uterusta endometrial yaralanmaların gelişmesine, uterustaki kemotaksisin azalması sonucu lökosit akışının azalmasına ve metritisin şekillenmesine neden olmaktadır (Büyükoğlu ve Aslan, 2018). İnekte, akut uterus hastalığı ile eş zamanlı olarak ketosiz ve hepatik lipidosiz görülmektedir (Hayırlı vd. 2012). Enfeksiyon lokal ya da sistemik etkilere neden olmaktadır. Sistemik enfeksiyonun neden olduğu yangılara; adipoz doku mobilizasyonu, karaciğer glikojeninin yıkımı, karaciğer trigliserid birikimi ve sitokinlerin azalan gıda tüketimi sonucu yağ depolarının yıkımını uyarması örnek olarak verilmektedir. MET en önemli sistemik etkiyi reproduktif sistem üzerinde yapmaktadır. MET uterus involüsyonunda gecikme, ilk östrusta gecikme, gebelik başına tohumlama sayısında artış, gebe kalma oranında düşme, gebeliğin devam etmesinde azalma, iki buzağılama arası sürede artma, follikülogenezis ve follikül dinamiğinde sorunlar, kistik ovaryumlar, anöstrus, persistent carpus luteuma neden olmaktadır. Tüm bu olumsuz gelişmeyi yaşayan ineğin laktasyon süt veriminde azalmaların olması olası haller arasında yer almaktadır (Butler, 2003). Son yıllarda, süt ineklerinde sağlığı ve doğurganlığı iyileştirmek için genetik ve genomik seleksiyon yaklaşımlarında uterus hastalıkları sağlık kayıtlarına dair fenotip verileri kullanılmaya başlanmış bulunmaktadır (Lucy 2019).

1.6.7 Distosi

Sığır yetiştiriciliğinde distosi hayvanın üreme sağlığı açısından ekonomik öneme sahip özellikler arasında yer almaktadır. Halk arasında daha yaygın buzağılama zorluğu olarak bilinen distosi, genellikle doğum sırasında yardıma ihtiyaç duyulan uzun süreli veya zor doğum olarak tanımlanmaktadır. Buzağılama güçlüğünün olumsuz etkileri, anne ve buzağı ölüm riskinde artışın yanı sıra, sürünün kârı üzerindede kümülatif bir etkiye sahip olup, ana ve buzağı performansında azalma da dahil olmak üzere detaylı bir şekilde araştırılmıştır (Mee vd. 2011; Lombard vd. 2007). Sığır yetiştiriciliğinde, genetik yapı ile belirlenen ve morfolojik/fizyolojik sınırlar içinde optimum buzağı verimine ulaşmak en önemli hedef olmaktadır. Bu kapsamda buzağı verimi, birim zaman içerisinde sürüde gebe kalan inek ve canlı doğan buzağı sayısına göre hesaplanmaktadır. Buzağı verimini olumsuz etkileyen etmenlerden biri de buzağılama zorluğu yani distosi olarak görülmektedir. Distosi, buzağı ve ananın ölümlerine neden olmakta ve damızlık materyalin ister düve ister inek olsun tekrar gebe kalmasına engel oluşturmaktadır. Distosi ve perinatal mortalite ülkelerin ıslah programlarına dahil edilmiş olması, bunların günümüz sığır üretim sistemlerinde önemli bir konuyu temsil ettiğini göstermektedir (Eriksson vd. 2004). Ancak dünya çapında hem distosi hem de perinatal mortalitenin prevalansı %2 ile %14 arasında değişmekte olup hala kabul edilemeyecek kadar yüksek sınırlar içerisinde yer aldığı bildirilmiştir. Buna göre, distosi ve perinatal mortalite için prevalanslar %2 ile %10 arasında bir oran olarak bildirilmiştir (Mee vd. 2008; Meyer vd. 2001). Buzağılama performans özellikleri için genetik varyasyon, buzağılama zorluğu için 0.01 ile 0.17 arasında ve perinatal mortalite için 0.01 ile 0.12 arasında olan kalıtım derecesi tahminleriyle rapor edilmiştir (Steinbock vd. 2003; Johanson vd. 2011; Hickey vd. 2007). Distosi ve perinatal mortalite, bireysel olarak küçük etkiye sahip birçok genomik polimorfizmden etkilenen karmaşık niceliksel özellikler arasında yer almaktadır (Hayes vd. 2010). Genomik tahminlerin doğruluğu kısmen, özelliği etkileyen lokusların sayısı ve bunların etkilerinin boyutlarının dağılımı ile karakterize edilen özelliğin genetik yapısına bağlı olmaktadır (Hayes vd. 2010). Hayvan ıslahının temeli erkek damızlığa bağlı olduğu için sığır yetiştiriciliğinde boğa seçimi; ekonomik öneme sahip özelliklerin verim seviyelerine, bu ekonomik öneme sahip özelliklerin (kantitatif) kalıtım derecelerine ve yavru denetimine (progeny testing)

bağlı yöntemlerle belirlenmektedir. Bu nedenle buzağı verimi için önemli bir özellik olan buzağılama kolaylığı damızlık boğa seçim kriterleri arasında yer almaktadır. İneklerde distosi buzağının morfolojisinden ve ana özelliklerinden etkilenmektedir. Distosi ananın buzağılama kolaylığı ve doğrudan buzağılama kolaylığı olarak iki şekilde tanımlanmaktadır. Her ikisi de insan müdahalesi olmadan buzağılamayı ifade etmektedir. İlki anneye, ikincisi buzağıya atfedilmektedir. Distosinin nedenleri arasında buzağının doğum ağırlığı, buzağı şekli, ineğin pelvik bölgesinin boyutu veya gebelik süresi, ana yaşı, buzağının cinsiyeti ve hayvan ırkı bulunmaktadır. Distosinin ana nedenlerinden biri buzağının doğumdaki boyutu ile ineklerin doğum kanalı arasındaki orantısızlık olmaktadır. Bu nedenle, ineğin doğuma fizyolojik yatkınlığı ve buzağı morfolojisi, seleksiyonla geliştirilebilen anahtar genetik faktör olarak ele alınmaktadır.

Ülkelerin ıslah programlarında buzağılama kolaylığı için kullandıkları seleksiyon kriterleri Tahmini Damızlık Değerleri (EBV) buzağılama kolaylığı skoru, doğum ağırlığı ve gebelik süresi olmak üzere üç kayıt setinden oluşmaktadır. EBV'nin tahmini ve buzağılama performansı ile önemli ölçüde ilişkili genlerin tanımlanması buzağılama kolaylığı özelliğinin düşük kalıtım derecesine sahip olması ve fenotip verilerinin alınmasında işletme sahibinin yorumuna tabi olması nedeniyle zorlu bir iş olarak görülmektedir. Son zamanlarda sığır genomu çapında SNP panellerinin mevcudiyeti, potansiyel olarak bu dezavantajların üstesinden gelebilmeyi sağlamaktadır. Büyük ölçekli tek nükleotid polimorfizmi (SNP) genotipleme ve genom çapında ilişkilendirme (GWAS) çalışmalarının kullanılması, genomik bölgelerin ve istenen performansın altında yatan mutasyonların tanımlanmasına izin vermektedir. Sığırlarda buzağılama zorluğu ve perinatal mortalite ile ilişkili kantitatif özellik lokusları (QTL), GWAS ile tanımlanmakta ve esas olarak sığır kromozomu (BTA) 6, 11, 12, 18 ve 28 üzerinde yoğunlaşmaktadır (Cole vd. 2009; Purfield vd. 2014). Piedmontese sığır ırkında doğrudan buzağılama kolaylığını EBV'nin etkileyebilecek genleri barındıran sığır genom bölgelerinin belirlenmesi üzerinde yapılan bir çalışmada; tüm ırklar gibi Miyostatin geninde zararlı mutasyonları taşıyan ve distosi riski taşıdığı bilinen Piedmontese ırkı BTA6'da 37.8 ile 38.7 Mb arasında doğrudan buzağılama kolaylığı ile ilişkili 13 SNP'nin bulunduğu tespit edilmiştir (Silvia Bongiorno vd. 2012). Bahse konu bölgede oksitosin hidrolizinde yer alan bir lösin aminopeptidazı kodlayan LAP3 geni,

sığırlarda fetal büyüme ve karkas boyutu ile ilişkilendirilen SMC olmayan bir kondensin I kompleksini kodlayan NCAPG geni ve insanlar ile sığırlarda boy ile ilişkilendirilen LCORL geni bulunmakta ve ayrıca çalışma bulguları arasında özellikle LAP3 geninin doğrudan buzağılama kolaylığı ile ilgili en olası gen olarak gösterilmektedir (Silvia Bongiorno vd. 2012).



2. KURAMSAL TEMELLER ve KAYNAK ÖZETLERİ

2.1 Kuramsal Temeller

Genomik seleksiyon; damızlık seçiminde generasyon arası süreyi azaltarak daha kısa sürede üzerinde durulan verim özellikleri bakımından daha yüksek isabetle kullanılan yeni dizileme teknolojileri ve mikroarray tabanlı bir hayvan ıslahı metodu olarak tanımlanmaktadır. Bu imkanını, teknolojik bir gelişme olan GWAS ile genom boyu gen haritaları çıkarılarak üzerinde durulan özellikler (kantitatif karakterler) ile ilişkilendirme yaparak sağlamaktadır. Çalışmada ülkemiz Siyah Alaca referans popülasyonunda üzerinde durulan laktasyon süt verimi ve süt bileşenlerine ait fenotiplere etki eden gen bölgelerinin metabolik hastalıklar ile (Abomasum Deplasmanı, Asidosiz, Ketosiz, Laminitis, Mastitis, Metritis ve Distosi) ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmanın hedefleri, ülkemiz Siyah Alaca referans popülasyonunda, metabolik hastalıklara dirençli, genomik damızlık değeri hesaplanmış ve seleksiyon indeks kriterleri belirlenmiş popülasyonların oluşmasına destek sağlamaktır.

Bir çok çalışmada metabolik hastalıkların birbirleriyle ve süt verimi ile süt bileşenleri açısından bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Danimarka Siyah Alaca popülasyonunda yapılan bir çalışmada kalıtım derecesi tahminleri MAST için 0.05, metabolik bozukluklar için 0.01 ve ayak ve bacak bozuklukları için 0.01 olarak bildirilmiş ve damızlıkta kullanma süresi ile MAST arasında 0.52, damızlıkta kullanılma süresi ile metabolik bozukluklar arasında 0.43, damızlıkta kullanılma süresi ile hem ayak hem de bacak hastalıkları arasında 0.18 ve damızlıkta kullanılma süresi ile üreme bozuklukları arasında 0.17 genetik korelasyon tahmin edildiği bildirilmiştir (Sander-Nielsen vd. 1999). Çalışmalara bakıldığında kalıtım dereceleri düşük olan bu özelliklerin birbirleriyle olan korelasyonlarının yüksek olduğu görülmektedir. Pek çok çalışma AD ve KET gibi çeşitli metabolik hastalık arasındaki genotip ve fenotip ilişkilerinin büyük ve pozitif yönde korelasyonlar olduğu görülmektedir (Uribe vd. 1995; Shaver, 1997). İneğin doğumdan önceki son 3 hafta ve doğumdan sonraki ilk 3 hafta olarak tanımlanan geçiş dönemi, süt ineklerinin sağlığı, süt üretimi ve karlılığı için kritik öneme sahip olmaktadır (Drackley, 1999; LeBlanc, 2010). İnekler, laktasyonun

ilk günlerinde mevcut ilerlemiş gebelik ve emziren duruma geçişin neden olduğu zorluklarla başa çıkmak için kapsamlı adaptif reaksiyonlara ihtiyaç duymaktadır (Bell, 1995; Goff ve Horst, 1997; Esposito vd. 2014). Süt ineğinde ilerleyen gebelikle birlikte doğumdan birkaç hafta önce kuru madde alımı azalmakta ve buzağılamada en düşük düzeyde gerçekleşmektedir (Bell, 1995; Ingvartsen ve Andersen, 2000). İneklerin doğumdan sonraki ilk haftalarında süt verimi hızla arttığı için (Ingvartsen ve Andersen, 2000), yüksek verimli süt ineklerinin bakım ve emzirmesi için enerji talebi rasyon alım potansiyelini aşmakta ve bu durumda buzağılamadan sonra ineğin NED durumuna girmesine neden olmaktadır (Bauman ve Bruce Currie, 1980; Patton vd. 2006; Alawneh vd. 2012). NED sürecinde inek, süt sentezi için gerekli olan enerjiyi sağlamak üzere vücut rezervlerini seferber etmektedir (Van der Drift vd. 2012). Laktasyonun ilk günlerinde laktasyonu desteklemek için, lipid mobilizasyonu metabolik adaptasyonda normal ve gerekli bir süreç olmasına rağmen, lipid mobilizasyonunun süresi ve indidansına göre kontrolsüz lipid mobilizasyonu sonucunda birçok metabolik sağlık bozuklukları oluşmaktadır (Contreras vd. 2018). NED'nin daha uzun ve daha şiddetli geçtiğinin bir belirtisi olarak, metabolik bozukluklar ve enfeksiyöz seviyelerin artması (mastitis, ketozis, yağlı karaciğer, hipokalsemi ve tutulan plasenta vb.) ve azalmış üreme performansı (anestrus, düşük gebelik oranı ve kızgınlığı gecikmesi) görülmektedir (Drackley, 1999; Collard vd. 2000; LeBlanc 2010). İneğin bu geçiş döneminde NED ile başa çıkma yeteneği popülasyonu oluşturan bireyler arasında önemli ölçüde farklılık göstermekte, bu durum ise kısmen hayvanın genetik yapısı ile açıklanabilmektedir (Kessel vd. 2008; Liinamo vd. 2012; Spurlock vd. 2012; Pryce vd. 2016).

Metabolik bozuklukların genetik yapısını açıklamak üzere birçok ülke metabolik bozuklukların genetik değerlendirmesine başlamış bulunmaktadır. Hatta bahse konu ülkelerde, süt ineklerinde metabolik hastalıkların genetik değerlendirmelerini güçlendirmek için öngörücü özellikleri ve genomik bilgileri kullanma imkanları mevcut bulunmaktadır. Ülkeler açısından doğru değerlendirme ve doğru ilişkilerin kurulabilmesi için standart bir kayıt sisteminin olmamasından dolayı doğru veri toplama, sürüde subklinik vakaları teşhis etme, metabolik bozukluklar için ekonomik değerleri belirleme gibi zorluklar dar boğaza olak görülmektedir. Ülkeler bu dar boğazı

aşabilmek için, işletmelerde süt verilerine ek olarak metabolik hastalıkların kolayca ölçülebileceği cihazların işletmelerde kullanılmasını sağlamaktadırlar (Zwald vd. 2004; Pryce vd. 2016). İneğin laktasyonun metabolik zorluklarıyla başa çıkma yeteneklerine göre sınıflandırmak, ineğin erken laktasyon döneminde farklı kan bio belirteçleri ve süt metabolitlerine göre sınıflandırmak anlamına gelmektedir (De Koster vd. 2019). Bu sınıflandırma metodolojisi, bir teşhis veya sürü yönetimi aracı olarak kullanılabilir. İneğin düzenleyici mekanizmasının yetersiz olması, yüksek sindirim düzeyi, metabolik ve bulaşıcı hastalıklara yol açan durumlar, metabolik dengesizlik olarak tanımlanmaktadır (Ingvarsen, 2006).

Pek çok araştırmacı artan serbest yağ asitleri (FFA) ve BHB seviyeleri ile azalan glikoz ve IGF-I seviyelerini metabolik dengesiz olarak rapor etmişlerdir (Ingvarsen vd. 2003). Süt ineklerinde meydana gelen metabolik hastalıklara hassasiyet genelde geçiş dönemi diye adlandırdığımız kuru dönem ile buzağılamadan sonraki 3-4 haftayı kapsadığı için, bu dönemdeki fizyolojik adaptasyonları iyi tanımlanmış olmasına rağmen, genetik yapı hakkındaki bilgiler hala yetersiz kalmaktadır (Drackley vd. 2005). GWAS çalışmalarıyla ıslah ve hastalıklara karşı direnç için, insanlar, hayvanlar ve bitkilerdeki karmaşık kantitatif özelliklerin altında yatan genetik arka planı haritalamak iyi bir strateji sağlayacağı düşünülmektedir (Wang vd. 2015). Süt sığırlarında yaşama gücü, MAST, KET, hipokalsemi, AD, MET ve RS gibi hastalık özelliklerinin genetiği üzerine yapılan bir çalışmada, genom çapında toplam 8 önemli SNP ve inek sağlığı için en yüksek ilişkiye sahip 20 adet gen bildirilmiştir (Freebern vd. 2020).

1800'lerin sonlarından itibaren ABD süt endüstrisi süt geliştirme programları adı altında süt sığırlarında ekonomik açıdan önemli özellikleri toplamakta ve üretim, vücut yapısı, üreme ve sağlık özellikleri dahil olmak üzere süt verimi özelliklerini değerlendirmektedir. 2016 yılında ABD Süt Sığırcılığı Konseyi (CDCB) ineğin yaşama gücünü ulusal genomik değerlendirme sistemlerine dahil etmiş bulunmaktalar (Wright, vd. 2016). 2018 yılında ise genomik değerlendirme kriterlerine ketozis, mastitis, hipokalsemi veya süt humması, metritis, retentio ve yer değiştirmiş abomazum dahil olmak üzere altı sağlık özelliğinin de dahil ederek ciddi bir adım atmış bulunmaktadırlar (Parker vd. 2018).

İneğin yaşama gücü QTL'lerinin hastalık özellikleriyle ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda ineğin yaşama gücüne ait 6 QTL bölgesinin dördünün en az bir hastalık özelliği ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Araştırmalarda BTA18'de en önemli yaşama gücü QTL'nin, anormal doğumdan sonra ortaya çıkabilen yer değiştirmiş abomasum ve metritis ile ilişkili olduğunu ve bu QTL bölgesinin gebelik süresi, buzağılama özellikleri ve diğer gebelik ve doğumla ilgili özelliklerle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Aynı araştırmada BTA6'da bulunan QTL'nin, hipokalsemi, ketozis ve mastitis ile BTA21'de bulunan QTL'nin, hipokalsemi ve mastitis ile ve BTA5'te bulunan QTL'nin, AD ve KET ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. bu araştırma birçok ilişkiyi ortaya çıkarmış ve PLXNA4, FANCC ve NTM genlerini AD için, GC genini MAST ve yaşama gücü için, ABCC9 genini yaşama gücü için, QDPR genini RS için, COBL genini MET için, LOC783947 genini KET için, LOC783493 genini RS için, LOC107133096 genini KET için LOC100296627 genini RS için bildirmişlerdir. Araştırmaların sonuçları arasında, süt sığırlarında umut vadeden 20 adet gen ve aday varyantları arasından özellikle KET için BTA14'te tespit edilen LOC107133096 geninin, süt yağı bileşimini etkileyen DGAT1 genine yakın olduğu ve yaşama gücü için BTA23'te tespit edilen LOC101908667 geninin bağışıklık genlerinden biri olduğuda bildirilmiştir (Freebern vd. 2020).

Metabolik hastalıklar birçok gen tarafından kontrol edildikleri ve bu genlerin etkileşimlerinden ve çevreden faktörlerinden etkilendikleri için genomik değişkenler arasındaki yüksek düzeydeki bağlantı dengesizliğinden (LD) dolayı karmaşık özelliklerin nedensel değişkenlerini saptamak oldukça zor olmaktadır (Schaid vd. 2018). Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarının sayısının artması, hayvan ıslahında ve hayvan sağlığında seleksiyon indekslerinin genetik alt yapıya daha fazla dayandırılması anlamında gelmektedir. Popülasyonda genetik altyapıya dayalı genomik damızlık değerlerin hesaplanması isabet derecesini artırmakta ve generasyon arasında istenilen ilerlemenin sağlanması hedefini gerçekleştirmektedir.

2.2 Kaynak Özetleri

2.2.1 Abomasum deplasmanı (AD)

Abomasum vücutta anatomik olarak karın boşluğunun ventral duvarı median hattın sağında bulunur ve bulunduğu konumdan yer değiştirmesi ile sonuçlanan kalıtsal ve metabolik bozukluklarla tetiklenen ve özellikle yüksek süt verimine sahip Siyah Alaca ırkı ineklerde yaygın olarak görülen bir anatomik değişim durumu olarak bilinmektedir. Litaretür taramalarında AD'nin mekanizması sebep olan faktörleri ve genetiği üzerine pek çok çalışma yapıldığı görülmektedir. NED'e sahip ineklerde leptinin, grelinin antagonisti olarak hareket ederek serum konsantrasyonlarını azalttığı, bu durumunda AD'yi tetiklediği bildirilmiştir (Kadokawa vd. 2000).

ABD süt sığırları üzerine yapılan bir çalışmada, sağlık özellikleri ile süt verimleri kaydedilen 161.622 baş 1. Laktasyon ineklere ait veri setinde, sağlık özellikleri arasındaki genetik korelasyonlara bakılmıştır. Çalışma sonucunda, AD, KET, MAST, LAME, kistik yumurtalıklar (KST) ve MET için tahmin edilen kalıtım dereceleri AD için 0.14, KET için 0.06, MAST için 0.09, LAME için 0.03, KİST için 0.04 ve MET için 0.06 bulunmuştur. Çalışmanın tahmini genetik korelasyonları ise; AD ile KET arasında 0.45, KET ile KİST arasında 0.42, MAST ile LAME arasında 0.20, KET ile LAME arasında 0.19, AD ve KİST arasında 0.17, KET ile LAME arasında 0.17, KET ile MET arasında 0.17 ve LAME ile KİST arasında 0.16 bulunmuştur (Zwald vd. 2004).

Bir başka çalışmada insüline dirençli SDA vakalarındaki hiperinsülinemia ile ilişkisi araştırılmış ve insüline bağımlı diabetes mellitus yolunda yer alan genlerin SDA ile ilişkili olduğu görüşü desteklenmiştir (Pravettoni vd. 2004).

AD vakaları üzerine yapılan moleküler genetik çalışmaların genellikle Siyah Alaca ırkı ineklerde ve SDA vakaları üzerine üzerine yapıldığı görülmektedir. Ayrıca tüm AD vakalarının yaklaşık %75'i SDA şeklinde olması nedeniyle sağa abomasum deplasmanı farklı bir genetik geçmişe sahip olmasının muhtem olduğu savunulmuştur (Ricken vd. 2004; Wolf vd. 2001).

AD'nin metabolik hastalıklarla ilişkili mekanizması için yapılan bir çalışmada, Leptinin adipositlerden salgıladığı ve hayvanın yem alımını, vücut ağırlığını ve enerji metabolizmasını düzenlediği bu nedenle AD'ye neden olan NED ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Nkrumah vd. 2005).

Siyah Alaca ineklerde leptin genotipleri ile AD vakaları arasındaki ilişki için Leptin geninin 2. ekzonunda R4C mutasyonu için T/T genotipine sahip inekler, C/T veya C/C ineklerinden önemli ölçüde daha yüksek AD prevalansına sahip olduğu bildirilmiştir (Chebel vd. 2008).

Siyah Alaca popülasyonunda yapılan bir çalışmada SDA için BTA1, 3, 21, 23 ve 24'te genom çapında 2 QTL ve kromozom çapında 3 önemli QTL bölgesi bulunduğunu ve ayrıca üst soylarda özel olarak bağlantılı 11 SDA -QTL bölgesi ve BTA5, 6, 10, 12, 15, 16, 17, 19, 23 ve 26 kromozomlarında ki QTL'in SDA ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Mömke vd. 2008).

AD üzerine yapılan bir başka çalışmada ise motilin geni agonisti eritromisinin, motilin reseptörlerine bağlanarak motilin-reseptör agonisti olarak prokinetik etkiler gösterdiği ve eritromisinin cerrahi operasyon geçiren AD'li ineğin abomazal boşalma oranını iyileştirdiği bildirilmiştir (Witteck vd. 2008).

SDA 'dan etkilenen ineklerde süt performans özellikleri üzerine yapılan bir çalışmada, SDA ile süt yağ verimi, süt protein yüzdesi ve süt verimi arasında önemli ölçüde örtüşen QTL'ler olduğu ve BTA1, 21, 23 ve 24'te süt verimi ve süt özellikleri ile SDA arasındaki genetik korelasyonların ortak genlere bağlı genomik bölgelerin veya pleiotropik etkilerin bağlantı dengesizliğinden kaynaklana bileceği bildirilmiştir (Mömke vd. 2011). Aynı konuda başka bir çalışmada ise BTA23'te bir SDA-QTL bölgenin proksimali, gastrointestinal motiliteyi düzenleyen peptid hormonu motilini kodlayan motilin geni ile ilişkili olduğu ve BTA17'de 36 SNP'nin SDA ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Mömke vd. 2012). AD'dan etkilenen Siyah Alaca ineklerde motilin, ghrelin ve gastrin serum konsantrasyonlarında bir artış olduğu ve leptin konsantrasyonunun ise daha düşük olduğu bildirilmiştir (Öztürk vd. 2013). Motilin,

ghrelin ve gastrin hormonları dorsal yer değiştirme nedeniyle bozulmuş abomazum motilitesinde geri bildirim mekanizmasına yol açarak gastrik boşalmayı artırmaktadır (Mömke vd. 2012; Öztürk vd. 2013).

Başka bir çalışmada SDA-QTL'lerle örtüşen veya SDA ile ilişkili genomik bölgelerde 13 seleksiyon noktası tespit edilmiş, eş zamanlı SDA ile ilişkili bir noktanın BTA6 üzerindeki SNP'lerin içinde yer aldığı ve bu bölgenin FYB geninin yakınında olan IPO11 geni olduğunu bildirilmiştir (Mömke vd. 2013).

AD üzerine yapılan bir başka çalışmada BTA6 üzerindeki SNP'lerin kazein genlerini içeren seleksiyon bölgesinde bulunan BMP2K geninin SDA ile ilişkili bir gen olabileceği düşünölmektedir (Rothammer vd. 2013). Başka bir çalışmada ise PLXNA4 geninin AD ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Tetens vd. 2013).

SDA ile ilişkili BTA1, 3, 11, 20 ve 23'te genom çapında önemli genomik bölgeler bulunduğu bir çalışmada, BTA23'teki Motilin geninin SDA ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Ina Zerbin vd. 2015).

2.2.2 Asidosiz

Sığır laktik asidosiz sendromu, rumende karbonhidratlar bakımından yüksek olan rasyonların veya etkili lif bakımından düşük olan kaba yemlerin veya her ikisinin neden olduğu ve rumende laktik asitin büyük artışları ile ilişkili bir metabolik hastalık olarak tanımlanmaktadır. Sendrom gastrointestinal sistemi ve vücut sıvılarını içeren iki ayrı anatomik alanı etkilemekte ve laktik asit üretimi, kullanımı ve emilim hızını etkilemektedir (Nocek vd. 1997). Rumende laktik asit sentezleyen bakterilerin sayısı, laktik asit kullanan bakterilerinin sayısından fazla olduğunda, rumende laktik asit birikimi başlamaktadır. Asidosiz hastalığı her ne kadar beslenme temeli bir hastalık olsa da etiyolojisinde metabolik ve sindirim sistemi gibi çok sayıda etkileşimli faktör bulunmaktadır. Asidosizin sistemik etkilerine ek olarak laminaların (koryum) yaygın aseptik inflamasyonu olan laminit dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik etkileri

olmaktadır. Akut ruminal asidosiz ve SARA, hem et hem de süt sığırlarında yaygın olarak görülmektedir. Rumendeki ruminal gram-negatif bakterilerin, ruminal sıvıda lipopolisakkaritleri (LPS) serbest bırakarak ruminal asidosizlerin oluşmasına neden olmaktadır. Araştırmacılar sığırların önceden adaptasyon olmadan yüksek oranda fermente edilebilen karbonhidratları aşırı miktarda tüketmesi durumunda normal fermentasyonun bozulması ve kısa zincirli yağ asitleri ile laktatların rumende birikmesi nedeniyle rumen pH'ını hızla düşürmesi sonucu hastalığın meydana geldiğini bildirmişlerdir (Monteiro vd. 2020).

Bir araştırmada, periparturient dönemde SARA olan ve olmayan Siyah Alaca ineklerde periferik kan metabolitleri, oksidatif stres belirteçleri olan malondialdehit, potansiyel antioksidan kapasitesi, glutatyon peroksidaz ve oksidatif stresle ilişkili hepatik gen ekspresyonundaki değişiklikleri araştırılmıştır. Sonuç olarak her iki grupta da kan aspartat transaminaz (AST) ve esterleşmemiş yağ asidi (NEFA)'nin doğumdan sonra önemli ölçüde arttığı, SARA grubunda doğumdan sonra glutatyon peroksidaz aktivitesi ve glutatyon peroksidaz 1 ve mikrozomal glutatyon S-transferaz 3'ün (MGST3) gen ekspresyonu önemli ölçüde azaldığı, Metalotiyonein 2A ekspresyonu önemli ölçüde arttığı, oksidatif stresle ilişkili hepatik gen ekspresyonu, negatif enerji dengesiyle ilişkili olarak değiştiği bildirilmiştir (Tsuchiya vd. 2020). Son araştırmalarda, Bos taurus indicus ırklarının Bos taurus taurus'a kıyasla asidosiz gibi metabolik bozukluklara daha duyarlı olduğu rumen epitelindeki lezyonların daha yüksek görülme sıklığı olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle Bos taurus indicus sığırlarına yüksek enerji içerikli rasyonlar verildiğinde ruminal asidosiz riski potansiyelinin artırabileceği bildirilmiştir. Araştırmacılar Bos taurus indicus sığırlarının rumen asidozuna karşı bu farklı duyarlılığının temelinde genetik direncinde yatabileceğini bildirmişlerdir (Pacheco vd. 2012; Millen vd. 2015; Watanabe vd. 2022).

2.2.3 Ketosiz (KET)

Yüksek süt verimine sahip ineklerde özellikle peripartum dönemde ortaya çıkan lipid metabolizmasındaki aksaklıkların neden olduğu metabolik hastalık olan hepatik lipidozun ilerlemiş durumuna ketosiz denilmektedir. Uzun yıllar ketosiz mekanizması ve

sebepleri üzerilen birçok araştırma yapılmış olup, son yıllarda da ketosize neden olan etkenlerin genetik yapısı üzerine moleküler genetik çalışmalar yapılmaya başlanmış ve birçok potansiyel gen tespit edilmiştir. Araştırmacılar ketosiz mekanizması üzerine yapılan çalışmalarda PC geni için yağ dokusunda yüksek oranda ifade edildiğini ve oksaloasetatı sitrat'a dönüştürerek bölünen oksaloasetat ve asetil-CoA dan yağ asidi sentezlenmesinde yer aldığını bildirmişlerdir (Ballard ve Hanson, 1967).

PC genin karaciğerde oksaloasetat eksikliği piruvattan üretilen asetil-CoA'nın oksidasyonu ve yağ asitleri ve asetil-CoA fazlalığı hepatik keton cisim sentezini önlediğini bildirmiştir (DeVivo vd. 1977). Süt ineklerinde daha yüksek glukoneogenez ve ketogenesizin, laktasyon erken döneminde daha yüksek CPT1 geni aktivitesi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Aiello vd. 1984).

Süt sığırlarında karnitin palmitoiltransferaz (CPT) yağ asitlerinin mitokondriye taşınmasından sorumlu sistem olması nedeniyle CPT1A genini ketosis ile ilişkisinin olabileceği bildirilmiştir (McGarry ve Brown, 1997). CPT sistemini oluşturan 3 enzimden biri olan CPT1 enzimi için yağ asidi metabolizmasında uzun zincirin düzenlenmesinde çok önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir (Cobb ve Dukes, 1998). Ketosizle ilişkisi olduğu düşünülen HAO2 genin insanlarda, peroksizomlar ve uzun zincirin 2-hidroksipalmitat gibi yağ asitlerinin oksidasyonunda yer aldığını ve karaciğer ve böbrekte yüksek oranda eksprese edildiği bildirilmiştir (Jones vd. 2000).

Alman Angeln ırkı süt sığırlarında süt verim özelliklerinin genetik yapısı üzerine yapılan bir çalışmada NED, klinik ve subklinik KET ile ilişkisi olan CSN1S1 (α S1-kazein) geninin, sütün ana proteinlerinden biri olan α S1-kazeinini kodladığı ve CSN1S1 geni ile ilişkili olan promotör bölgesi içinde 2 önemli SNP'ye sahip olduğu bildirilmiştir (Sanders vd. 2006).

Süt sığırlarında metritisin genetik yapısı üzerine yapılan çalışmalarda, süt sığırlarında KCNT2 geninin KET içinde potansiyel gen olduğu ve MET ve KET arasında güçlü bir pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (Zwald vd. 2004; Jamrozik vd. 2016).

Başka bir çalışma ise ACSL1 geninin yağ asitlerini asil-CoA'ya aktive ederek plazma zarı boyunca yağ asidi taşınmasında yer aldığı ve metabolik yollar için yağ asitlerini katabolize eden veya kompleksli lipid sentezleyen substratlar sağlamakla görevli olduğu bildirilmiştir (De Jong vd. 2007; Li vd. 2009). Araştırmacılar ACSL1 (asil-CoA sentezinde), PC ve CPT1A genlerinin doğum sonrası NED sırasında yüksek NEFA seviyesine bağlı olarak ortaya çıktığını bildirmişlerdir (Graber vd. 2010). KET hastalığı ile ilişkili CPT1A geninin içinde 4 SNP tanımlamıştır (Kroezzen vd. 2018). Ayrıca PC geninin erken laktasyon döneminde yüksek düzeyde glikoz sağlamak için hepatik glukoneogeneze çok önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (Baird vd. 1968; Aschenbach vd. 2010).

Farelerde Asil-CoA metabolizmasının sistemetiği üzerine yapılan bir çalışmada ACSL1 geni tanımlanan dokularda yağ asidi metabolizması ve adipozda yağ asidi oksidasyonunun inhibisyonu olduğu ve bu metabolik faaliyetin ACSL1 geni tarafından düzenlendiği tespit edilmiştir (Ellis vd. 2010, 2011). Başka bir çalışmada ise subklinik KET vakası görülen ineklerde ACSL1 geninin ifade seviyesinin önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir (Li vd. 2012).

Bir çalışmada subklinik veya klinik ketosizli süt ineklerinde lipid metabolizmasında yer alan hepatik genler incelemiştir. Çalışma bulguları arasında ACSL1 geninin ekspresyonunun hem subklinik hem de klinik ketosizde, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve ACSL1 geni ile birlikte ifade edilen CPT1A, PC, ACACB ve HAO2 genlerinin yağ asidinin metabolik sürecinde kritik roller oynadığı bildirilmiştir (Zhu vd. 2019).

KET ile ilişkili HAO2 geninin glioksilat döngüsü, glioksilat ve dikarboksilat metabolizması ve pürivik asit aşaması olarak bildirilen üç önemli yolun hepsinde mevcut olduğu bildirilmiştir (Song vd. 2015; Wang vd. 2016). FN1 geni içinde hücre dışı matris yapıda hücre sinyali ve lipid metabolizmasında glikoprotein bileşeni kodladığı bu nedenle KET ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Loor vd. 2007; Buitenhuis vd. 2013).

KET ve NED metabolizmaları düşük kalıtım derecesine sahip, poligenetik etki gösteren hastalık özellikleri arasında yer almaktadır. KET'in bir göstergesi olan BHB'in 0.14 ile 0.28 arasında değişen bir kalıtım derecesine sahip olduğu bildirilmiştir (Van der Drift vd. 2012). Bu nedenle KET çevresel faktörlerden fazlasıyla etkilenmektedir.

Süt sığırlarında metabolik hastalıkları üzerine etkili bölgelerin tespit edilmesi için yapılan çalışmalarda DGAT1 geninin ineklerde ketozisin bir göstergesi olduğu ve insanlarda da ketojenik diyetin bir göstergesi olan kolesterol metabolizmasında yer aldığı bildirilmiştir. (Tetens vd. 2013). Araştırmacılar daha fazla çalışma ile KET'e dirençli bir popülasyon için genetik belirteçlerin tanımlanması gerektiği görüşünü savunmaktadırlar. Ketosiz üzerine yapılan başka bir çalışmada, BTA14'te yaklaşık 2,762,595 bp bölgesinde AD, süt ve yağ metabolizması ile ilişkili bölgenin DGAT1 genine yakın olduğu bildirmiştir (Duffield, 2000). Başka bir çalışmada KET için BTA2'de FN1 geni ile BTA14'te PTK2 genlerinin KET ile ilişkisi olabileceği bildirilmiştir (Lee vd. 2016a; Pryce vd. 2016).

PPARA geni, lipid metabolizmasının düzenlenmesinde ve yağlı karaciğer hastalığında etkili bir gen ve ACACA geni ise asetil-koenzim A'nın malonil-koenzim A karboksilasyonunu katalize eden bir enzimi kodladığı bilinmektedir. Süt sığırlarında NED, subklinik ve klinik ketozis için yapılan bir çalışmada BTA2, 3, 6, 9, 11, 14, 27 ve 29. kromozomlarda 24 önemli SNP belirlenmişlerdir. Bu SNP'lerden üçü NED, subklinik ve klinik ketozis metabolik yolları ile ilişkilendirilmiş ve üç metabolik durum için PPARA ve ACACA genleri tanımlanmıştır. Bu genler, genel ve ortak görevleri yağ asidi taşınması, uzun zincirli yağ asidi taşınması, lipid taşınması, lipid lokalizasyonu, yağ asidinin metabolik süreci, uzun zincirli yağ asidi-CoA'nın ligaz aktivitesi ve yağ asidi transmembrana taşınmasında görev yapmaktadırlar.

Sonuç olarak çalışmada ineklerde PPARA ve ACACA genlerinin ineklerin ketozis direncini artırmak için potansiyel genler olabileceği bildirilmiştir (Soares vd. 2021). Başka bir çalışmada ise, BTA16'da ki 7.048.452 bp civarındaki bölge yağ metabolizması ve KET ile ilişkilendirilmiştir (Freebern vd. 2020).

2.2.4 Laminitis (LAME)

Multifaktöriyel bir hastalık olarak bilinen ve topallıkların şekillenmesine neden olan laminitis süt sığırları yetiştiriciliğinde önemli bir ayak problemi olarak tanımlanmaktadır. Laminitis ineğin beslenmesi ile doğrudan ilişkili olması nedeniyle bazı araştırmacılar laminitisin metabolik bir hastalık olarak ele alınması gerektiğini savunmaktadırlar. Laminitisin subakut, akut, kronik ve subklinik seyirli olmak üzere dört formu bulunmaktadır. Primer hastalık durumunda ineğin ayak yapısında kapillar perfozyonda azalma, iskemi ve laminalarda nekroz gibi patolojik değişiklikler görülmektedir. Akut ve kronik laminitis’de inekte yürüyüş bozuklukları ve tırnak deformasyonları gibi belirgin olarak görüldüğü için teşhisi daha kolay koyulmaktadır. Laminitisin tüm formlarının önlenmesinde ineğin dengeli ve sağlıklı beslenmesi, iyi bir atlık ve iyi bir ayak bakımı önem arz etmektedir. Metabolik bir hastalık olan rumen asidozisi akut laminitise neden olduğu yapılan birçok çalışma ile doğrulanmıştır. Sığırlarda topallıkların %17’si laminitisten kaynaklandığı bildirilmiştir (Maclean vd. 1965). Sığırdaki topallığa neden olan ayak hastalıklarının %50’sinin laminitisle ilgili olabileceğini ileri sürmektedir (Weaver vd. 1988). Hastalık primer bir bozukluk olarak şekillenebildiği gibi özellikle mastitis, metritis, asetonemi gibi hastalıkların bir komplikasyonu olarak da geliştiği bildirilmiştir (Bazaley ve Pinsent 1984). Birçok araştırmacı laminitis oluşumu ile yüksek süt verimi ve beslenmenin ilişkisi olduğu görüşünü benimsemektedirler. Sütçü sığır işletmelerinde yapılan araştırmalarda laktasyon döneminde yetersiz rasyonlarla beslenen hayvanlarda klinik laminitis insidensinin %68, taban ülseri insidensinin ise %64 olduğu bildirilmektedir (Livesey vd. 1984). Litaretür çalışmalarına bakıldığında, hastalığa karşı dirençli genlerin sürüde bulundurulması ve dirençli olmayan hayvan materyalinin sürüden çıkarılması gelecek generasyonlarda laminitis ve benzeri hastalıkların sürüde görülme sıklığını azaltacağı görülmektedir. Sığır laminitisinin altında yatan moleküler mekanizmalar proinflamatuvar sitokinler, matriks metaloproteinazlar ve enerji üreten moleküller ile ilişkili metabolik ve immünolojik yolları içermektedir. Genetik yaklaşım, süt sığırlarında laminitis gelişimi ile bağlantılı BoLA-DRB3, STAT5A, FGF2, MMP-13 ve HP genleri ile ilişkilendirmiştir.

Toynak/ayak sağlığı özellikleri poligenetik bir kalıtım gösterdiği için pek çok farklı gen/genler tarafından doğrudan veya dolaylı olarak etkilenmektedir. Ayak ve bacak özellikleri  zerine QTL ve genom çapında çalışmalar yayınlanmış olsa da, laminitis ile ilişkili toynak bozuklukları hakkında genomik sonuçlar henüz sınırlı halde bulunmaktadır (Junior vd. 2024). Thoroughbred yarış atlarında yapılan GWAS  alışmasında Ezrin ve TIMP3 genlerinin diferansiyel ekspresyonu nedeniyle laminitis hastalığı için biyo belirteç olabileceklerini ve NR1D1 geni ile enflamasyonla ilgili genlerin yeni farmakolojik tedaviler için umut verici olabileceğini bildirilmiştir (Heather vd. 2021). Başka bir çalışmada ayak tabanı ülserleri (SU) ve beyaz çizgi hastalığı (WLD), tırnak dokusunun üretiminin bozulmasının genetik nedenleri araştırılmış ve SU, WLD veya her ikisi için ilişkili lokusları belirlenmesi için, GWAS analizi yapılmıştır. Çalışmanın sonuçları arasında SU, WLD, SU + WLD ortak olan ilişkiler BTA13 ve BTA8'de olduğu bildirilmiştir. Bu bölgeler, cilt lezyonları, kemik büyümesi ve mineralizasyonu, yağ dokusu ve keratinizasyon ve yara iyileşmesinde yer alan aday genleri içermektedir (Ellen vd. 2021). Sığırlarda toynak bozukluklarının gelişiminin ve tırnak kesimi/bakımı ihtiya ının daha iyi anlaşılmasına hakkında yapılan GWAS çalışmasında çift taban (DS), interdigital hiperplazi (IH), taban kanaması (SH), taban  lseri (SU), beyaz çizgi ayrılması (WLS) ve enfeksiyöz toynak bozukluklarının bir kombinasyonu dijital dermatit, topuk erozyonu ve birlikte kombinasyonları kayıt altına alınmıştır. Analiz sonuçlarından laminitle ilişkili toynak bozuklukları (DS, SH, SU ve WLS) için 45 anlamlı SNP tespit edilmiştir. Çalışmada büyük etkilere sahip genler tespit edilememiştir. Ancak her biri genetik varyansın küçük bir oranını açıklayan birçok SNP'nin ayak bozukluklarını etkilediği görülmüştür. Sonuç olarak ayak bozukluklarının insidansını azaltmak için genomik seleksiyon umut verici bir yaklaşım olacağı görüşüne varılmıştır (D. van der Spek vd. 2015).

2.2.5 Mastitis (MAST)

Süt ineklerinde Staphylococcus aureus'un neden olduğu mastitis, dünya çapında süt çiftliklerinde ekonomik büyümeyi engelleyen önemli bir sorun olarak görülmektedir. Asemptomatik doğası ve enfeksiyonun uzun süre kalıcı olması nedeniyle önlenmesi veya ortadan kaldırılması zor olmaktadır. MAST ile ilişkili BTA6 üzerinde birçok QTL

olduğu bildirilmiştir (Seegers vd. 2003). BTA6'da bulunan QTL'lerin GC genine yakın olduğu yapılan bir çalışma ile tespit edilmiştir (Freebern vd. 2020). GC geninin süt üretimi üzerindeki rolünü belirleyen bir ilişki analizi yapılmış ve sığırlarda GC geninin ağırlıklı olarak karaciğerde ifade edildiği ve mastitis için GC geninin karaciğerde dokuya özgü ifadeye sahip olduğu bildirilmiştir. GC geni, D vitamini bağlayıcı proteini (DBP) kodladığı için süt sığırlarında süt üretimini ve mastitis enfeksiyonu insidansını düzenlemede rolü olduğu düşünülmektedir (Olsen vd. 2010; Freebern vd. 2020).

Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında TRAPPC9, mTORC1, JAK2 ve STAT5A genlerinin somatik hücre skoru gibi mastitis ile ilgili özelliklerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Wang vd. 2015; Sahana vd. 2014; Usman vd. 2014). Sığır meme bezi hücrelerinin mastitise neden olan patojenlere karşı transkriptomik tepkileri araştırılmış olmasına rağmen, periferik kan lökositlerinin birbirini takip eden iki süt sığırı nesli boyunca *S. aureus* enfeksiyonuna karşı ortak tepkileri araştırılmamıştır. Bir çalışmada ilk kez iki nesil (anne-kız çifti) süt sığırında *S. aureus* enfeksiyonuna yanıt olarak periferik kan lökositlerinin transkriptom profilleri araştırılmıştır. *S. aureus* ile enfekte olmuş anne-kız çiftleri karşılaştırıldığında, bu gözlem *S. aureus* mastitisine karşı direnci destekleyen genlerin doğrudan bağışıklık yanıtıyla ilişkili sitokin-sitokin reseptör etkileşim yolu ile dört biyolojik yolda önemli ölçüde zenginleştiği gözlenmiştir. Dört biyolojik yolda yer alan beş gen (EPOR, IL9, IFNL3, CCL26 ve IL26), *S. aureus* enfeksiyonu ve mastitise karşı direnci artıran yetiştirme programları için potansiyel moleküler belirteçler olabileceği belirtilmiş ve ayrıca MAST için; IDO2, NR4A1, CCL20, IL13, IL-17, BLA-DQB, C1R, C2, FCGR1A, KRT10, CXCL9, SOCS1, LOC508858, CYP2E1 ve MMP3 genlerinde bildirilmiştir (Wang vd. 2020).

IL9 geninin, *Streptococcus agalactiae*'nin neden olduğu subklinik mastit ile ilişkili ağda kilit rol aldığı bildirilmiştir (Lewandowska vd. 2019). IL26 geninin *S. aureus* da dahil olmak üzere geniş bir bakteri yelpazesine karşı anti-bakteriyel aktivite sergilediği bildirilmiştir (Meller vd. 2015).

Mastitis hastalığı direnci, her birinin küçük etkileri olan çeşitli genler tarafından kontrol edilen karmaşık, poligenik bir özelliktir. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları,

özelliğın altında yatan genetik yapıyı aydınlatmak amacıyla, mastitis direnci de dahil olmak üzere karmaşık özelliklerle ilişkili genomik varyantları tanımlamak için yaygın olarak kullanılmaktadır. MAST üzerine yapılan bir araştırma makalesinde ilişki kurulan genlerin BTA19 ve BTA7'de bulunduğú ve bu genlerin somatik hücre sayısı, klinik mastitisle ilişkili özellikler etki ettiğí (ABCC9, ACHE, ADCYAP1, ARC, BCL2L1, CDKN1A, EPO, GABBR2, GDNF, GNRHR, IKBKE, JAG1, KCNJ8, KCNQ1, LIFR, MC3R, MYOZ3, NFKB1, OSMR, PPP3CA, PRLR, SHARPIN, SLC1A3 ve TNFRSF25) bildirilmiştir (Narayana vd. 2023).

MAST için yapılan bir çalışmada MAST ile ilişkili CD4, CD14, CD46, TRAPPC9, JAK2, Tf, Lf, TLR'ler, CXCL8, CXCR1, CXCR2, C4A, C5, MASP2, MBL1, MBL2, LBP, NCF1, NCF4, MASP2, A2M, CLU, IL17, IL8 genleri bildirilmiştir (Khan vd. 2023).

MAST, sütte kimyasal ve fiziksel değışiklikler ve meme dokusunda patolojik değışiklikler ile karakterize bulaşıcı bir hastalık olduğı için popülasyonda seleksiyon çalışması yapılırken MAST ile ilişkili olarak somatik hücre sayımı (SCC) ve somatik hücre skorunun (SCS) fenotipleri kullanılmaktadır. SCC/SCS ve klinik mastitisin düşük kalıtım derecesine sahip olması (0.10-0.16) nedeniyle popülasyonda mastitis direnci için klasik ıslah modelleri genetik ilerlemeyi kısıtlayan bir unsur olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle popülasyonun genetiğini iyileştirmek için genetik belirteçlere göre seleksiyon modelleriyle yetiştirme dünya çapında büyük ilgi görmektedir. Genomik seleksiyonun bir diğér avantajı ise, genetik olarak dirençli veya çok erken yaşta mastitise duyarlı süt sığırlarını taramada etkili ve hızlı bir yöntem olarak kullanılmaktadır.

2.2.6 Metritis (MET)

Metritis uterus hastalığı olup, sığırlarda genellikle buzağılamadan sonraki evrede düşük bağışıklık sistemine sahip olunan ve vücudun bakteriyel enfeksiyonlara karşı savunmasız olduğı durumlarda yaygın olarak görülen bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (Bartlett vd. 1986). MET, doğumdan sonraki dönemde süt ineklerinin

bakteriyel uterus enfeksiyonlarına maruz kalması sonucu oluşmaktadır. MET, postpartum döneminin ilk 0.-21. gününde şekillenmiş ise klinik metritis, 22.-42. günlerinde şekillenmiş ise endometritis (EM) ve postpartum dönemin birinci ayından sonra şekillenmiş ise piyometra olarak tanımlanmaktadır (Alaçam 2011). MET hastalığının nedenleri ve genetik alt yapısı hakkında yapılan çalışmalar yıllar itibariyle litaretürle ilişkilendirilmiştir.

TLR4 geninin sığır endometriyumunda uterus hastalığına neden olan istilacı bakterilere karşı birinci basamak bir savunma olarak olduğu bildirilmiştir (Davies vd. 2008).

RXFP1 geninin insanlarda EM ve plasenta akreta ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu tespit edilmiş ve gebelik ve doğum süreçlerinde kritik bir rol oynadığı yapılan çalışmalarca tespit edilmiştir (Morelli vd. 2010). RXFP1 geninin atlarda ve diğer hayvan türlerinde erken gebelikte önemli bir rol oynadığı için RXFP1 geninin üreme dokusunda anjiyogenezi uyardığı için uterus hastalığı mekanizmalarında yer alabileceğini bildirilmiştir (Klein 2016). İnsanlar üzerinde yapılan bir araştırmada insanlarda EM'de FKBP5 geninin rolü olabileceğini bildirilmiştir (Yang vd. 2012). Endometriumda subfertil ve fertil süt ineği suşları arasında, mitojenle aktive olan protein kinaz genlerinin (MAP3K4 ve MAPK14) diferansiyel ifadeleri tespit edilmiştir (Walker vd. 2012).

Sığırlar üzerine yapılan bir çalışmada BTA16'da bulunan KCNT2 gen bölgesinde uterus hastalığıyla ilişkisi olduğu düşünülen 3 önemli SNP olduğu ve KCNT2 geninin uterus hastalığı için umut verici gen olduğu bildirilmiştir (Fortes vd. 2014).

Süt ineklerinde farklı bakteriyel patojenler tarafından tetiklenen uterus hastalıkları için klinik evre dereceleri ile diğer ekonomik özellikler arasında korelasyon olduğu ve fenotiplerin bu ilişkiden etkilediği bildirilmiştir (Wagener vd. 2014; Wang vd. 2018). Araştırmacılar tarafında ADAMTS20 genindeki mutasyonlar, endometriyal doku ile ilişkilendirilmiş ve BTA5 üzerindeki ADAMTS20 geninin endometrit purulenta ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Russell vd. 2015, Kim vd. 2019). Bir çalışmada, BTA1'de bulunan FGF12, UTS2B ve OSTN genleri ve BTA2'de bulunan NABP1 geni EM

sürecine dahil olan potansiyel genler olarak tanımlamış ve aynı çalışma ile EM özelliği için BTA1,BTA2 ve BTA21'de önemli SNP ve genler bildirilmiştir (Naderi vd. 2018).

Araştırmacılar uterus inflamasyonunun klinik şiddetinin bireyler arası varyasyonları açıklamak için, uterus hastalığının farklı klinik aşamalarının farklı konakçı genomik lokusları tarafından indüklenip indüklenmediğini analiz etmenin önemli olacağı görüşünü bildirmişlerdir (Wallace vd. 2019).

Bir başka çalışma ile IKBKE geninin uterus endometriyumuna konseptus implantasyonu sırasında sığır maternal immün sisteminde görev aldığı ve BTA16'da bulunan RASSF5 ve FCAMR genlerinin EM vakalarında ineğin bağışıklık tepkisinde işlevsel olabileceğini bildirilmiştir (Nakamura vd. 2019).

Kanada Siyah Alaca ineklerde (1. Lakstayon yaş) yapılan çalışmada, buzağılamadan sonraki ilk 150 gün içinde BTA9 üzerinde MET için 51 gen olduğu ve KCNT2 geni ile MET arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Guarini vd. 2019). EM ile ilgili bir çalışmada ise endometritin bir sınıfı olan pyometra EM ile ilişkili BTA4'te bulunan CDK6 geninde 2 önemli SNP bildirilmiştir (Kiser vd. 2019).

ABD Siyah Alaca inek popülasyonunda yapılan bir çalışmada MET ile ilişkili genlerin, BTA2, 4, 8, 10, 14, 16, 20, 28 ve 29 numaralı kromozomlar üzerinde bulunduğu ve BTA6 üzerinde olan COBL genin MET ile ilişkili yeni bir gen olduğu ve daha fazla araştırılması gerektiği bildirilmiştir (Guarini vd. 2019; Freebern vd. 2020).

Uterus hastalığı geçiren birinci laktasyon Siyah Alaca süt sığırlarında yapılan bir çalışmanın sonuçları arasında uterus hastalığı için BTA1, 8, 10, 23 ve 26 üzerinde 5 SNP, BTA19 üzerinde 1 SNP, BTA2, 4, 16,18, 20, 25 üzerinde 4 SNP ve BTA4 kromozomu üzerinde 15 SNP ve MET vakaları için BTA3, 20, 22, 28 üzerinde 4 önemli SNP ve 24 gen belirlenmiştir. Çalışmada tespit edilen genlerin birçoğu, bakteriyel enfeksiyonlar sırasında bağışıklık yanıt mekanizmalarına katkıda bulunacağı düşünülmektedir. Bu gen ve önemli SNP noktaları sırasıyla, tüm uterus hastalığı geçiren inekler için, BTA1'de bulunan SNP (rs41664185) EPHA6 genine yakın; BTA10'da

bulunan SNP (rs110330758) TNFAIP8L3 ve AP4E1 genlerine yakın; BTA23'te bulunan SNP (rs110172669) FKBP5 ve ARMC12 genlerine yakın; BTA3'te bulunan SNP (rs110152986) ve BTA5'te bulunan SNP (rs109350339) RTCA ve A2M genlerine yakın; BTA16'da bulunan IKBKE, RASSF5, FCAMR ve KCNT2 genleri ve BTA17'de bulunan SNP (rs41567063 ve rs41565825) RXFP1 ve PITPNB genlerine yakın olduğu bildirilmiştir (May vd. 2022).

2.2.7 Distosi

Distosi hem ekonomik hem de hayvan refahı açısından süt sığırları yetiştiriciliğinde önemli fonksiyonel özellikler arasında yer almaktadır. Zor doğum esnasında veteriner hekim yardımı gerekebilir ve daha sonra ineğin sağlığı, doğurganlığı ve süt üretiminde azalmalar yaşanmasına neden olabilmektedir. Distosi sonucu buzağının hayatta kalması önemli ölçüde azalabilir ve en kötü durumlarda her iki hayvan (buzağı ve anası) ölebilir veya itlaf edilmek zorunda kalabilir. Sığırlarda distosiyi etkileyen faktörler genetik, çevresel ve yönetim faktörlerinin farklı derecelerde etkisi olarak sınıflandırılmaktadır. Bu faktörler hem buzağıyı hem anneyi hem de her ikisini birden etkilemektedir. Buzağı ile ilgili temel faktörler doğum ağırlığı, cinsiyet ve canlılık olarak kabul görmektedir. Ortalamadan daha hafif veya daha ağır olan buzağılar, ortalama büyüklükteki buzağılara göre daha zor doğum yapma eğiliminde olduğu (Berger vd. 1992) ve erkek buzağılar, doğumda daha büyük olmaları nedeniyle genellikle dişilere göre daha zor doğumlar yaşandığı bildirilmiştir (Johanson ve Berger, 2003; Steinbock vd. 2003). İnekle ilgili faktörler arasında ineğin doğum sırasındaki yaşı, doğum sayısı, doğum kanalının şekli, leğen kemiğinin boyutu ve ineğin ana karnındaki yavruyu besleme yeteneği ve buzağılama mevsimi (kış aylarında daha fazla zorluk yaşanır) gibi faktörler yer almaktadır (Johanson ve Berger, 2003; Steinbock vd. 2003).

Norveç'te distosi (i) “buzağılama zorluğu”, (ii) “kolay buzağılama ve hafif sorunlar” ile (iii) “zor buzağılama” başlıkları altında 3 seviyeli bir kategoriyle ölçeklendirilmektedir (Heringstad vd. 2007). Buzağılama zorluğuna ilişkin puanlama sistemi ülkeler arasında değişiklik göstermektedir. İsveç'te buzağılama zorluğunun ortalama sıklığı İsveç kırmızı düvelerinde %4, İsveç Siyah Alaca düvelerinde ise %8 olarak bildirilmiştir (Philipsson

vd. 2006). Danimarka Siyah Alaca'da buzağılamaların %11.2'si zor doğum olarak bildirilmiştir (Hansen vd. 2004). Amerikan Siyah Alaca'da doğumların %13.2'si “gerekli yardım” kategorisinde ve %13.7'si “önemli ölçüde güç” kategorisinde olduğu bildirilmiştir (Gevrekçi vd. 2006). Norveç, 1978'den bu yana distosi özelliğini Norveç Kırmızısı babaların seçiminde kullanarak toplam başarı endeksinin bir parçası olarak kullanmaktadır (Svendsen ve Andersen-Ranberg, 2000).

Distosi, birçok türde olduğu gibi sığırlarda da hem annenin hem de buzağının önemli ölüm nedenlerinden bir olarak görülmekte olup, bu özelliğin genetik bir bileşene sahip olduğuna dair pek çok çalışma yapılmıştır (Berger vd. 1992; Berg-Leka's vd. 1998; Algovik vd. 2004) Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları bu özellikleri etkileyen mutasyonların belirlenmesini sağlamakta ve hedefe yönelik müdahalelere doğru bir adım atmamıza imkan tanıyabilmektedir. Distoside diğerleri gibi düşük kalıtım derecesine sahip bir özellik olarak tanımlanmaktadır (Heringstad vd. 2007). Bu nedenle özelliğinin mutasyonlarını ve genetik yollarını ortaya çıkarmayı amaçlayan genom çapında bir ilişkilendirme çalışması için çok fazla sayıda genotipli sığırın distosi kayıtlarına gerek duyulmaktadır (Ball, 2005).

Norveç Kırmızısı sığırlarda yapıla genom boyu ilişkilendirme çalışmasında BTA6 kromozomdaki birçok QTL'in distosi ile ilişkili olduğunu bildirilmişlerdir (Olsen vd. 2010). BTA18'de, 57.587.990–57.594.549 bp'da disyosi ile ilişkili bir aday gen tanımlanmış ve bu genin LOC618463 geninin yakınında olduğu bildirilmiştir (Purfield vd. 2015). Sığırlarda yapılan genom boyu ilişkilendirme çalışmasında BTA4'te pozisyon:3.662.486 baz çifti (bp)'da distosi ile ilgisi olan SNP'in MBI-161 genine yakın olduğu ve bu bölgenin distosiye ek olarak MET ve üreme ile ilişkili QTL'in bulunduğu bildirilmiştir (Olsen vd. 2010; Freebern vd. 2020).

3. MATERİYAL ve YÖNTEM

3.1 Materyal

Bu çalışmanın fenotipik verileri İç Anadolu bölgesinde 5 adet büyükbaş hayvancılık işletmesinden elde edilmiştir. İşletmelerin matematiksel konumları 33° 10' batı ve 35° 25' doğu meridyenleri ile 37° 25' güney, 38° 58' kuzey paralelleri arasında ve İç Anadolu Bölgesinin güneydoğusunda bulunmaktadır. Üç tarafı Toros dağlarıyla çevrili olan bölgenin ortalama rakımı yaklaşık olarak 1,200 ± 50 metredir. Bölgede tipik karasal iklim şartları görülmektedir. Yaz ayları sıcak-kurak ve kış ayları ise sert soğuk-kar yağışlıdır. Bölgenin en sıcak ayı Temmuz ve en soğuk ayı Ocak olarak tanımlanmıştır. Karasal ikliminin en karakteristik özelliği olan gece ve gündüz arasındaki sıcaklık farkı bölgede bariz bir şekilde yaşanmaktadır. Bölgenin nispi nem oranı ortalama %56 ve en fazla nemin olduğu ay ise Şubat ayı olarak tanımlanmaktadır.

Materyal, Tarım ve Orman Bakanlığının resmi hayvan kimliklendirme ve takip sistemince ve Türkiye Damızlık Sığır Yetiştiricileri Merkez Birliği (TDSMB) e-İslah veri tabanı soykütüğü bilgi sistemince kayıt altına alınan işletmelerden seçilmiştir. Bu işletmelerde bilgisayar destekli sürü takip ve yönetim sistemi kullanılmakta ve bu sayede bütün hayvanların reproduksiyon, yetiştiricilik ve sağlık verileri takip edilmektedir. Hayvan materyali bu veri tabanlarına kayıtlı 5 farklı işletmede 1.494 baş Siyah Alaca ırkı süt sığırından oluşmaktadır.

3.2 Yöntem

3.2.1 Hayvanların seçimi

İşletme ve hayvan seçimleri, öncelikle ulusal veri kayıt sistemine ve e-ıslah veri tabanına kayıtlı pedigrı bilgileri (ana ve baba bilgileri; doğum tarihleri v.b.) bulunan ve işletmelerce vaka kotrolleri yapılmış hayvanların sistem üzerinden ön bir seçime tabi tutulmasıyla yapılmıştır. Aynı zamanda seçilen işletmelerde işletmeler arası varyasyonu

en aza indirmek için işletmelerin normal barındırma şartları, işletme yönetimleri ve besleme şekilleri azami düzeyde ortak olması dikkate alınmıştır.

3.2.2 Kanların alınması

Kan örnekleri, hayvanların boyun toplardamarından (Vena jugularis) hayvanın kulak numarası yazılı barkodlu 20 mL'lik Etilen Diamin Tetra Aset Asidi (EDTA)'lı vakumlu kan alma tüpleri ve kanül kullanılarak elde edilmiştir. Alınan kanlar 96'lık seriler şeklinde gruplandırılmış ve hijyenik soğuk zincirle ilgili laboratuvara transferi sağlanmıştır. Laboratuvara gelen kanlar kayıt altına alınarak hemen analiz yapılacaksa +4 °C, 1-2 günden fazla bir süre sonra analiz yapılacaksa -20 °C muhafaza edilmesi sağlanmıştır.

3.2.3 Genotiplendirme laboratuvarı çalışmaları

Genotiplendirme çalışmasının laboratuvar aşaması ardışık 5 günlük işlemler serisinden oluşmuştur ve *AffymetrixThermo Fisher Axiom™ 2.0 Assay Mini 96-Array 54K Bovine çipi*, cihazı, kimyasalları ve protokoleri uygulanmıştır.

3.2.3.1 DNA izolasyonu

DNA izolasyon aşaması ilk gün iş aşamasıdır. Bu aşama için gerekli olan kimyasallar ve ekipmanlar sırasıyla; kan örneklerinin tanımlanması için barkod okuyucu, bilgisayar, 1000 µL'lik pipet ve pipet ucu, QIAcube DNA izolasyon cihazı ile izolasyon analiz protokolü ve kimyasalları ile plastik akşamlardan oluşmaktadır. İzolasyon sonrası gDNA'nın kalite ölçümü için Multiscan ve/veya Nanodrop cihazları kullanılmıştır. DNA izolasyonu genel bir tanım olarak; deoksiribonükleik asidin yani DNA'nın normalde bulunduğu hücreden, ortamdan ya da virüsten uzaklaştırılması işlemi olarak tanımlanmaktadır. Çalışmada kan numunesi kullanılmıştır. Analiz için daha önceden laboratuvara transferi sağlanmış ya +4 °C ya da -20 °C dolaplarda bekletilen kanlar +4 °C ya da -20 °C dolaplardan çıkarılarak DNA analiz odasında bulunan masada oda

sıcaklığına gelmesi için bekletilmeye alınmıştır. Belli bir süre sonra oda sıcaklığına gelmiş olan kanlar vortex cihazında 5-10 saniye karıştırılarak tüpün dibine çöken kanın iyi bir şekilde karışması sağlanmıştır. Homojen hale getirilen kan 1000 µL'lik pipet ile 200 µL alınarak, izolasyon cihazına uygun 96 adet'lik kuyucuğu olan (satırda A-B-C-D-E-F-G-H sütünde 1-2-3-4-5-6-7-8-9-10-11-12) ve S blok olarak adlandırılan plastik steril aparata A1'den başlayarak dağıtılmıştır. Sonra QiaCube cihazının analiz esnasında kullanacağı mikserler (ticari isimleri olan kimyasallar: AW1-AW2-Ethanol-ACB-VXL-ACB) cihaza yüklenmiştir. Cihaza S blok (kanların olduğu plate) ve kimyasalların yanı sıra 2 adet 96'lık pipet ucu, 96'lık filitre ve DNA'ların toplanacağı 96'lık blok konulmuş ve analiz başlatılmıştır. 96'lık bir serinin analiz süresi QiaCupe cihazında yaklaşık 2,5 saat sürmüştür.

DNA izolasyonu, sırası hücrelerin parçalanması (Lizis), DNA'nın yoğunlaştırılması ve çöktürülmesi (Presipitasyon) ve Protein ve Ribonükleik asid (RNA)'nın ortamdan uzaklaştırılması (Saflaştırılması=Pürifikasyon) olarak üç aşamadan oluşmuştur. Lizis işleminde hücre ve çekirdek içindeki DNA'nın serbest bırakılması ve hücrel proteinlerin çözülmesi için Proteinaz K gibi deterjanlar ve enzimler kullanılmıştır. Lizis aşamasından sonra çökeltme işlemi gerçekleştirilmiştir. DNA hücrel enkazdan/çekirdekten ayrılarak dibe çökeltmek için alkol (etanol veya izopropanol) kullanılmıştır. DNA izolasyonunun son aşaması pürifikasyon esnasında DNA sulu fazdan ayrıldığı için, istenmeyen herhangi bir hücrel kalıntıları çıkarmak için alkolle durulanmıştır. QiaCube cihazında analizin bitmesinin ardından DNA'ların olduğu 96'lık plate kalite kontrolleri yapmak üzere multiscanskay veya nanodropta cihazlarında kalite ölçümlerine tabi tutulmuştur. Multiscanskay kullanılacaksa 96'lık rock'a A1 blank olarak 50 µL nucleas free water diğer kuyularada çoklu 200 µL'lük pipetlerle 50 µL örnek dağıtılmış, cihaz çalıştırılmış ve sonrasında kalitelerine bakılmıştır. Şayet nanodrop kullanılacaksa 3 µL nucleas free water ile kalibre edilen nanodropta 3 µL örnekler tek tek cihaza yüklenerek saflık ve konsantrasyonlarına bakılmıştır. Kalite kriteri uygun olan genomik DNA'lar (gDNA) bir sonraki işlem için ya -20 °C buzdolaplarda depo edilmiş ya da direk konsantrasyon değerleri dikkate alınarak 8.7 µL'de 150 ng olacak şekilde nucleas free water ile dilüsyon aşaması gerçekleştirilmiştir (diploid hayvan türlerinden gelen örnekler için önerilen ng değeri 17.2 ng/ µL'dir).

Dilüsyon aşamasından sonra iş takvimine ve laboratuvar iş yoğunluğuna göre iki yol izlenmiştir. İlk yol direk DNA amplifikasyon aşamasına geçmek, ikinci yol ise amplifikasyon aşamasına geçmeden -20 °C depo etmek ve istenilen zaman diliminde çözündürülerek süreci devam ettirmektir. İzolasyon aşaması tamamlanan DNA'a gDNA denilmektedir.

3.2.3.2 DNA amplifikasyonu

DNA Amplifikasyon aşaması, izolasyon yapılan ve sulandırılan gDNA'ların amplifike oldukları aşamadır. Üç basamaklı bir işlem bölümüdür. Birinci basamakta denatürasyon, ikinci basamakta nötralizasyon ve son basamakta ise amplifikasyon süreci gerçekleşmektedir. Bu aşamada kullanılan kimyasallar ve ekipmalar sırasıyla; vortex, santrifuj, spin, +37 °C inkübatör, çoklu ve tekli pipetler (20 µL ve 200 µL), 15 mL'lik steril falkon, 10 mL'lik serolojik pipet ve saat'tir. Kimyasallar ise *AffymetrixThermo Fisher Axiom™ 2.0 Assay Mini 96-Array 54K Bovaine çipi* ile arrayinin modülleri olan +4 °C ve -20 °C'de muhaza edilen Modül 1'dir. Denatürasyon aşaması DNA ergimesi olarakta bilinmektedir. Bu aşamada amaç; çift sarmal yapısına sahip iki ipçikli DNA'nın bazları arasındaki hidrojen bağlarının kırılması sonucu, çözülüp, ipçiklerinin birbirinden ayrılması sürecidir. Analizle uygulan protokola göre; öncelikli olarak 15 mL'lik falkona Denatürasyon Master karışımı hazırlanmıştır. Karışıma kullanılan kimyasallar oda sıcaklığında bulunan *Axiom Water, Axiom 2.0 Denatürasyon Soln 10X'tir*. Karışım olarak hazırlanan denatürasyon master mix rezarvuara alınarak 20 µL'lik çoklu pipetlerle her bir kuyucuk için 8.7 µL gelecek şekilde oda sıcaklığında 96'lık gDNA'nın bulunduğu deep well olarak adlandırılan plate'lere dağıtılmıştır. Dikkat edilmesi gereken husus her kuyuda farklı pipet ucu kullanılması ve hiçbir kuyunun diğer kuyu ile temas etmemesidir. Dağıtım işlemi bittikten sonra üzeri şeffaf steril bantlarla kapatılarak önce vortex cihazında 5 noktada ve her noktada 5 saniye tutmak üzere karıştırılmıştır. Ardından duvara olan bulaşıklığın dibe çökmesi için 23°C oda sıcaklığında olan santrifüjde 1000 rpm devirde 10-15 saniye döndürülerek dibe çökmesi sağlanmış ve oda sıcaklığında 10' masa üzerinde bekletilmiştir. Bu basamakta 96'lık plate denatürasyon plate adı verilmektedir. DNA aplifikasyonunun ikinci basamağında nötrolizasyon işlemi gerçekleştirmiştir. Bu basamakta hazır bir kimyasal olan Axiom

2.0 Nötrölüzasyon solüsyonu yine oda sıcaklığında bulunan ortamda rezervuarlara alınarak her bir kuyucuğa 56.6 μL gelecek şekilde 200 μL 'lik çoklu pipet yardımıyla dağıtılmıştır. Bu aşamada artık platein adı Nötrölüzasyon plate'i olarak adlandırılmaktadır. Dağıtma işlemi gerçekleştirildikten sonra yine aynı sıralı işlem olan seal-vortex-santrifüj aşaması benzer protokol aşaması olarak denatürasyon aşamasındaki gibi yapılmıştır. İşlemin son basamağı DNA amplifikasyonudur. DNA amplifikasyonu; bir DNA parçasının kopya sayısında in vitro ya da konak hücresi içinde fazlaca üretilerek arttırılmasıdır. Özel bir nükleik asit olan baz dizisinin birçok kopyasını oluşturan in vitro çoğaltma işlemidir. DNA amplifikasyon basamağı için amplifikasyon master mix'i hazırlanmıştır. Master mix için Axiom 2.0 Amplifikasyon solüsyonu ve -20°C muhafaza edilen Axiom 2.0 Amplifikasyon enzimi kullanılmıştır. Hazırlanan mix rezervuara alınarak seri bir şekilde 200 μL 'lik çoklu pipetler yardımıyla her bir kuyucuğa 100.1 μL gelecek şekilde dağıtılmıştır. Kimyasalın dağıtılmasının ardından sealla üzerileri kapatılan vortex-spin işlemi gerçekleştirmiş ve daha önceden ısıtılmış 37°C inkübatörde 23 ± 1 saat bekletilmeye alınmıştır. Bu süre zarfında dikkat edilmese gereken husus inkübatörün kapağının açılmaması ve iç sıcaklığın sabit kalmasıdır. Bu aşamadan sonra artık örneklerimizin olduğu plate amplifikasyon plate denilmektedir.

3.2.3.3 Fragmentasyon ve presipitasyon

DNA fragmentasyonu tanım olarak DNA iplikçiklerinin parçalara ayrılması veya parçalanmasıdır. DNA fragmentasyonu ilk olarak 1970 yılında ünlü genetikçi Robert Williamson tarafından birincil neonatal karaciğer kültürlerinde hücre ölümü sırasında oluşan ayrı oligomerik fragmanların gözlemlenmesiyle belgelenmiştir. İkinci basamağı ise Presipitasyon basamağı olarak adlandırılmakta ve DNA'nın yoğunlaştırılması ve çöktürülmesi aşaması gerçekleşmektedir. Bu aşamalarda kimyasal olarak *AffymetrixThermo Fisher Axiom™ 2.0 Assay Mini 96-Array 54 K Bovine* protokolünün Modül 2-1 ve 2-2 reaktifleri kullanılmıştır. Bir gün önce 37°C inkübatörde 23 ± 1 saatini dolduran amplifikasyon platleri 37°C inkübatörden alınarak, önceden 65°C ayarlanmış inkübatöre koyulmuş ve orada 20' bekletilmiştir. Daha sonra 65°C inkübatörden alına plate 37°C injübatöre yeniden konularak burada 45' daha bekletilmiştir. 45' sürenin

bitimine yakın fragmentasyon ve presipitasyon reaktifleri hazırlanmaya başlanmıştır. Bu aşama kullanılan reaktifler ve kimyasal karışımlar buzda hazırlanıp muhafaza edilmektedir. İlk olarak fragmentasyon aşaması olduğu için fragmentasyon reaktifleri 15 mL'lik falkona hazırlanmıştır. Fragmentasyon aşamasında kullanılan reaktifler, *Axiom 10 X Frag buffer*, *Axiom Frag dilüent* ve *Axiom frag enzimdir*. Enzimler son saniyelerde -20°C çıkatarak vortex ve spin yapılarak kimyasal karışımın içine dökülmüştür. Hazır edilmiş fragmentasyon karışımı rezervuara alınarak 200 μL 'lik çoklu pipet yardımıyla fragmentasyon plate'in her bir kuyucuğuna eşit miktarda ve her seferinde pipet uçları değiştirilmek koşulu ile dibine değdirmeden dağıtılmıştır. Dağıtma işlemi sonrasında seal ile kapatılan plate ikişer defa vortex ve 1000 rpm hızda 10-15 saniye spin yapıldıktan sonra spin dâhil oda sıcaklığında 30' dakika 37°C inkübasyonda bekletilmiştir. Inkübasyonun bitmesinin ardından 37°C çıkarılan fragmentasyon plate 8.7 μL 'lik Frag Rxn Stop solüsyonu 20 μL 'lik çoklu pipet ile pipetaj yapmadan direk dağıtılmıştır. Dağıtımın bitmesiyle plate seal ile kapatılmış ve vortex ile 1000 rpm kısa spinin ardından presipitasyon aşamasına geçmek üzere oda sıcaklığında kısa bir bekletmeye alınmıştır. 2. Gün aşamasının son işlem basamağı olan presipitasyon aşaması için gerekli olan reaktifler $+4^{\circ}\text{C}$ dolaptan çıkarılarak oda sıcaklığına gelmesinin ardından 50 mL'lik falkona hazırlanmıştır. Bu aşamada kullanılan reaktifler, *Axiom Precip Soln 1*, *Axiom Precip Soln 2* ve *İsopropanol'dür*. 50 mL'lik falkona hazırladığımız Peresipitasyon master karışımı vortexlendikten sonra rezarvuara dökülerek fragmentasyon plate her kuyucuk için 366 μL olacak şekilde otomatik çoklu 1200 μL 'lik pipetler ile her sette 10 defa pipetaj yapılarak dağıtılmıştır. Her kuyucuk işleminin bitiminden sonra pipet uçları değiştirilmiştir. Pipetaj yapılan kuyucukların renginin bulanıklaşması bu aşamaya kadar olan işlemin başarılı olduğu anlamına gelmektedir. Dağıtım işlemi bittikten sonra artık plate'in adı presipitasyon plate'i olarak adlandırılmaktadır. Seal ile üzeri kapatıldıktan sonra -20°C buzdolabına 16-24 saatlik inkübasyona bırakılmıştır. Bu aşamada dikkat edilmesi gereken husus seal işleminden sonra çapraz kontaminasyonu önlemek için vortex ve spin yapılmamasıdır.

3.2.3.4 Santrifüj, kurutma, resüspansiyon ve hibridizasyon ile kalite kontrol

AffymetrixThermo Fisher Axiom™ 2.0 Assay Mini 96-Array 54K Bovaine çipi protokolünün 3. Gün aşaması olarak adlandırdığımız bu iş aşaması santrifüj, kurutma ve kalite kontrolleri ile hibridizasyon aşamalarından oluşmaktadır. Kalite kontrolleri eş zamanlı ve önceki işlem sürecinin sağlaması olarak yapılmaktadır. 4. gün aşamasına Presipitasyon plate'nin -20 °C alınarak daha önce + 4 °C ve 4500 rpm'e ayarlanmış santrifüjde ortalama 60' santrifüj edilmesiyle başlamıştır. Santrifüj işlemi bitiminde plate'in dibinde DNA'ları mavi nazar boncuğu renginde dibe çökmüş olarak görmemiz gerekmektedir. Santrifüjden aldığımız plate kurutma işlemi için içindeki isopropanol'un lavobaya dökülmesi için ters çevrilmiş ve içindeki sıvı boşaldıktan sonra oda sıcaklığındaki masaya hazırlanmış kurutma kâğıtlarına ters bir şekilde bırakılarak 5' kuruması sağlanmıştır. Süre bitiminde ağzı açık bir şekilde olan plate 37 °C inkübasyon fırınında 20' bekletilerek kurutma işlemi tamamlanmıştır. Sonraki aşama Resüspansiyon aşamasıdır. Bu aşamada hibridizasyon kokteyli olarak adlandırılan karışım hazırlanmış ve örnekler bu karışım ile muamele edilmiştir. Genotiplendirme protokolünün güvenli durma noktası bu aşamadır. Eğer işleme devam edilmek istenmiyorsa resüspansiyon ve hibridizasyon kokteyli ile muamele edilen örnekler sıkıca seal ile kapatıldıktan sonra -20 °C dolaplarda depolanabilmektedir. Resüspansiyon ve hibridizasyon kokteyli reaktifleri olarak *Axiom Resispansiyon Buffer*, *Axiom Hibridizasyon Buffer*, *Axiom Hibridizasyon Soln1* ve *Soln2* kullanılmıştır. 15 mL'lik steril falkonlarda hazırlanan dört kimyasal rezarvuara alınmış ve her bir kuyucuğa 200 µL'lik çoklu pipetlerle 50 µL hibridizasyon kokteyli dağıtılmıştır. Bu aşamada artık plate'in adı resüspansiyon plate olarak adlandırılmaktadır. Resüspansiyon plate'in seal ile üzeri kapatılarak vortexsiz kısa bir spin yapıldıktan sonra 900 rpm'de 25' *Thermo Scientific™ Compact Digital Microplate Shaker* cihazında çalkalama işlemine tabi tutulmuştur. *Thermo Scientific™ Compact Digital Microplate Shaker* cihazındaki işlemini tamamlamış olan resüspansiyon plate oda sıcaklığındaki masaya alınarak üzerindeki seal çıkarılmış ve 200 µL'lik çoklu pipetler ile 55 µL her kuyucuktan alınarak, adı Hyb Ready Plate olan 96'lık plate transfer edilmiştir. Hyb Ready Plate, sonrasında ya -20 °C depolanmış ya da daha sonraki gün aşamasına geçilmiştir. Bu süreçler gerçekleştirilirken eş zamanlı kalite kontrolü için multiscanskay cihazında ikinci kez DNA kalite kontrollerine bakılmış

saflık ve konsantrasyon verileri alınmıştır.

3.2.3.5 Denatürasyon ve hibridizasyon

Denatürasyon terim olarak; DNA yapısındaki protein veya nükleik asitlerin doğal yapısında mevcut olan sekonder, tersiyer ve kuaterner yapılarının bazı fiziksel (yüksek sıcaklık, radyasyon) ve kimyasal (kuvvetli asit veya baz), organik çözücüler (alkol, kloroform vb.) ve yoğun inorganik tuz çözeltisi dış etkilerle bozularak primer yapılarına dönüşmeleri süreci olarak tanımlanmaktadır. Labratuvar sürecinin 4. gün aşaması ilk olarak denatürasyon işlemi ile başlamış ve onu hibridizasyon aşaması takip etmiştir. Hyb Ready Plate olarak adlandırdığımız 96'lık plate eğer -20 °C dolapta saklanmış ise; oda sıcaklığına gelmesi için 5' masada bekletilmiştir. Daha sonra kısa bir spin yapılmış, eski seal koruyucu bant üzerinden çıkarılarak yeni bir seal ile kapatılmış ve vorteks cihazında 5 noktadan her noktada 3-5 saniye tutularak çalkalanmıştır. Ardından 30 saniye 1000 rpm'de spin yapılarak DNA'ların dibe çökmesi sağlanmıştır. Eğer hiç ara vermeden devam edilmiş ise önceden ısıtılmış fırında 96 well-metal chamber aparatının 48 °C getirilmesi sağlanmış ya da 96 well-metal chamber PCR cihazında 48 °C getirilmiştir. Eş zamanlı olarak hibridizasyon aşaması için Genetitan MC enstümanı cihazındaki işlemler için +4 °C bulunan Array plate oda sıcaklığında ortalama 25' bekletilerek oda sıcaklığına gelmesi sağlanmıştır. Oda sıcaklığına gelen array üzerindeki barkod, barkod okuyucu ile *AffymetrixThermo Fisher Axiom™ 2.0 Assay Mini 96-Array* cihazının programının yüklü olduğu bilgisayara okutularak *registration-file* dosyası oluşturulmuştur. Bu arada beklemede olan denatürasyon işlemi için denatürasyon protokolü (95 °C 10'; 48 °C 3' ve 48 °C ∞) uygulanması için *Hyb Ready Plate Thermal Cycler'a* yerleştirilmiş ve süreç başlatılmıştır. Afimetrix cihazının modül-3 reaktifleri olan *Axiom Wash Buffer A*, *Axiom Wash Buffer B* ve *Axiom Water* cihazın bağlı olduğu depolarına transfer edilmiştir. Tüm işlemlerin ardından Denatürasyon protokolü tamamlanan Hyb Ready Plate içindeki DNA'lar *384 Layout Hibridizasyon Tray plate* her kuyucuğa 35 µL olacak şekilde çoklu pipetler yardımıyla transfer edilmiştir. Kuyucuklardaki hava kabarcıkları kontrol edilerek array plate ve hibridizasyon tray plate *Genetitan* cihazına yüklenmiş ve cihazındaki ilk işlem olan ve 23,5-24 saat süren hibridizasyon işlemi başlatılmıştır.

3.2.3.6 Ligasyon ve stabilizasyon

Ligasyon; rekombinat DNA teknolojisinde klonlanacak geni taşıyan DNA parçacıkları ile vektörün bir enzim aracılığı ile bağlanmasıdır ve bu bağlanmada kullanılan enzime ligaz enzimi denilmektedir. Stabilizasyon ise; DNA parçacıkları ile vektörün bağlanması ile yapının stabil hale gelmesidir. Son gün aşaması olan ligasyon ve stabilizasyon aşaması yine *AffymetrixThermo Fisher Axiom™ 2.0 Assay Mini 96-Array 54K Bovine* cihazında yapılmıştır. Hibridizasyon aşamasının bitimine 1,5 saat kala ön hazırlıklar başlatılmıştır. Bu aşamada ilgili cihaza ait reaktifler protokol doğrultusunda hazırlanarak gerekli yüklemeler yapılmış ve analizin ligasyon, boyama ve stabilizasyon aşamaları *AffymetrixThermo Fisher Axiom™ 2.0 Assay Mini 96-Array 54K Bovine* cihazında 5 saatlik bir süre bitiminde gerçekleşmiştir. Daha sonra bilgisayar ekranında tüm platlerinin sonuçlarının gösterilmiş olduğu ve başarılı ise yeşil renkli başarısız ise kırmızı renkli kuyucuk resimleri çıkmıştır. DNA analiz protokolünün nihayi sonuçlarının alınması 5 günlük bir işlemin ardından bilgisayarda dosya olarak kendine ait bir programla açılabilen şekilde araştırmacıya sunulmuştur.

3.2.4 İstatistik analizleri

3.2.4.1 Temel tanımlayıcı istatistik analizleri

Türkiye’de e-ıslah sistemine kayıtlı, çiftlik içi bilgisayar sistemleri ile abomasum deplasmanı, asidosiz, ketosiz, laminitis, mastitis, metritis ve distosi sağlık kayıtları tutulan 5 farklı işletmedeki 1494 baş Siyah Alaca sığır ırkına ait 2013-2019 yılları arası hastalık/sağlık kayıtları incelendiğinde hemen hemen her işletmede bir şekilde bahsedilen hastalıkların görüldüğü tespit edilmiştir. İşletmelere göre hastalık bilgisi olan hayvanların sayısal dağılımları sırasıyla birinci işletme için 314 baş inek, ikinci işletme için 273 baş inek, üçüncü işletme için 396 baş inek, dördüncü işletme için 239 baş inek ve beşinci işletme için 272 baş inekten oluşmaktadır.

3.2.4.2 İşletmelerin tespit edilen hastalıklar bakımından karşılaştırması

İşletmeler “İki Yüzde Arasındaki Farkın Önem Testi” t-testi ile karşılaştırılmıştır;

$$t_h = \frac{p1 - p2}{S_d}$$

$$S_d = \sqrt{\frac{p1q1}{n1} + \frac{p2q2}{n2}}$$

t: t değeri

p1: i.inci işletmede hastalığa yakalanma oranı

p2: j.inci işletmede hastalığa yakalanma oranı

q1: i.inci işletmede hastalığa yakalanmama oranı

q2: j.inci işletmede hastalığa yakalanmama oranı

S_d: iki yüzde arasındaki farkı standart sapması

n1: i.inci işletmede toplam hayvan sayısı

n2: j.inci işletmede toplam hayvan sayısı

Çizelge 3.1 İşletmelere göre AD vakası görülen hayvan sayıları

AD					
İşletme	n	Hastalık (1)	%	Hastalısız (0)	%
1	314	28	8.92 ^a	286	91.08
2	273	4	17.58 ^b	225	82.42
3	396	70	17.68 ^b	326	82.32
4	239	39	16.32 ^b	200	83.68
5	272	43	15.81 ^b	229	84.19
Total	1494	228	15.26	1266	84.74

AD: Abomasum Deplasmanı

^{a,b}P<0.05

Çizelge 3.1 incelendiğinde beş farklı işletmenin hepsinde abomasum deplasmanı anatomik bozukluğunun değişik oranlarda şekillendiği görülmektedir. Tüm işletmelerde abomasum deplasmanı geçiren inek sayısı 228 baş olup, toplam işletmelerdeki AD vaka oranı %15.26 olarak hesaplanmıştır. AD vakası geçirmeyen 1266 baş hayvanın toplam işletmelere göre oranı ise %84.74 olarak hesaplanmıştır. İşletmeler arası farklılığın önemlilik düzeyi t testi ile incelendiğinde, işletmelerde AD vaka görülme oranı ve rakamsal değeri farklı görülsede 2, 3, 4 ve 5 no’lu işletmelerde AD vakaları arası farklılık istatistiksel açıdan önemli görülmemiştir. Tüm işletmeler içinde AD vakası görülme oranı 1 no’lu işletmede diğer işletmelere göre farklı olup bu farklılık istatistiksel olarak önemli kabul edilmiştir.

Çizelge 3.2 İşletmelere göre asidosiz vakası görülen hayvan sayıları

İşletme	n	Asidosiz			
		Hastalık (1)	%	Hastalısız (0)	%
1	314	130	41.40 ^a	184	58.60
2	273	136	49.82 ^b	137	50.18
3	396	189	47.73 ^{ab}	207	52.27
4	239	112	46.86 ^{ab}	127	53.14
5	272	128	47.06 ^{ab}	144	52.94
Toplam	1494	695	46.52	799	53.48

^{a,b}P<0,05

Çizelge 3.2 incelendiğinde asidosiz metabolik hastalığının işletmelere göre dağılımı sırasıyla n değerleri ve oranları 130 (%41.40), 136 (%49.82), 189 (%47.73), 112 (%46.86), 128 (%47.06) olarak tespit edilmiştir. Tüm işletmeler ele alındığında toplam hayvan sayısının 695 (%46.52)’i asidosiz geçirmiş ve 799 (%53.48)’u asidosiz geçirmemiştir. İşletmeler arası asidosiz durumunu değerlendirdiğimizde, 1 no’lu işletme ile 2 no’lu işletme arasında bulunan fark istatistiksel olarak önemli görülmektedir. 3, 4 ve 5 no’lu işletmeler arasındaki fark istatistiksel olarak önemli görülmediği gibi 1 ve 2 no’lu işletmelerle benzerlik gösterdiği Çizelge 3.2’de görülmektedir.

Çizelge 3.3 İşletmelere göre KET vakası görülen hayvan sayıları

KET					
İşletme	n	Hastalık (1)	%	Hastalısız (0)	%
1	314	190	60.51	124	39.49
2	273	169	61.90	104	38.10
3	396	252	63.64	144	36.36
4	239	148	61.92	91	38.08
5	272	184	67.65	88	32.35
Toplam	1494	943	63.12	551	36.88

KET: Ketosis

Çizelge 3.3 incelendiğinde ketosis metabolik hastalığının işletmelere göre dağılımı sırasıyla n değerleri ve oranları 190 (%60.51), 169 (%61.90), 252 (%63.64), 148 (%61.92), 184 (%67.65)' olarak hesaplanmıştır. Tüm işletmelere ele alındığında ise toplam hayvan sayısının 943 (%63.12)'ü ketosis geçirmiş ve 551 (%36.88)'i ketosis geçirmemiştir. Tüm işletmeler ve işletmeler arası vakaların frekans önemlilik düzeyi için t testine tabi tutulmuş olup, t testine göre işletmeler arası fark istatistiksel olarak önemli çıkmamıştır.

Çizelge 3.4 İşletmelere göre LAME vakası görülen hayvan sayıları

LAME					
İşletme	n	Hastalık (1)	%	Hastalısız (0)	%
1	314	37	11.78 ^a	277	88.22
2	273	46	16.85 ^{ab}	227	83.15
3	396	70	17.68 ^b	326	82.32
4	239	40	16.74 ^{ab}	199	83.26
5	272	49	18.01 ^b	223	81.99
Toplam	1494	242	16.20	1252	83.80

LAME:Laminitis

^{a,b}P<0.05

Çizelge 3.4 incelendiğinde laminitis hastalığının işletmelere göre dağılımı sırasıyla n değerleri ve oranları 37 (%11.78), 46 (%16.85), 70 (%17.68), 40 (%16.74), 49 (%18.01) olarak hesaplanmıştır. Tüm işletmeler ele alındığında toplam hayvan sayısının 242 (%16.20)'de laminitis vakası görülmüş ve 1252 (%83.80)'de ise laminitis vakası görülmemiştir. İşletmeler arası farklılıkların önem seviyeleri t testi ile hesaplanmış olup, t tesine göre 1 no'lu işletme 3 ve 5 no'lu işletmeden farklı ve bu fark istatistiksel olarak önemli hesaplanmıştır. Aynı zamanda t testine göre, 3 ve 5 no'lu işletmeler arasındaki fark istatistiksel olarak önemli görülmemiştir. 2 ve 4 no'lu işletmeler ise diğer işletmelere benzer çıkmış ve farklılık istatistiksel olarak önemli görülmemiştir.

Çizelge 3.5 İşletmelere göre MAST vakası görülen hayvan sayıları

İşletme	n	MAST			
		Hastalık (1)	%	Hastaliksız (0)	%
1	314	126	40.13 ^a	188	59.87
2	273	173	63.37 ^b	100	36.63
3	396	249	62.88 ^b	147	37.12
4	239	144	60.25 ^b	95	39.75
5	272	186	68.38 ^b	86	31.62
Toplam	1494	878	58.77	616	41.23

MAST: Mastitis

^{a,b}p<0.05

Çizelge 3.5 incelendiğinde meme bezi yangısı olan mastitisin hastalığının işletmelere göre dağılımı sırasıyla n değerleri ve oranları 126 (%40.13), 173 (%63.37), 249 (%62.88), 144 (%60.25), 186 (%68.38) olarak hesaplanmıştır. Çizelge 3.5 incelendiğinde MAST vakası geçiren hayvan sayısı 878, MAST vakası geçirmeyen hayvan sayısı ise 616 olarak hesaplanmıştır. Tüm işletmeler arası oransal değerler t testi ile iki yüzde arasındaki farkın önemliliği analiz edildiğinde 1 nolu işletmenin 2, 3, 4 ve 5 no'lu işletmelere göre farklı olduğu ve bu farklılığın istatistiksel olarak önemli olduğu hesaplanmıştır. İşletme 2, 3, 4 ve 5 için işletmeler arasında hesaplanan değerlerdeki farklılık ise istatistiksel olarak önemli hesaplanmamıştır.

Çizelge 3.6 İşletmelere göre MET vakası görülen hayvan sayıları

İşletme	n	MET			
		Hastalık (1)	%	Hastalısız (0)	%
1	314	236	75.16 ^a	78	24.84
2	273	262	95.97 ^b	11	4.03
3	396	366	92.42 ^b	30	7.58
4	239	222	92.89 ^b	17	7.11
5	272	261	95.96 ^b	11	4.04
Toplam	1494	1347	90.16	147	9.84

MET: Metritis

^{a,b}P<0.05

Çizelge 3.6 incelendiğinde uterus hastalığı olan metritisin beş farklı işletmede yüksek oranlarda görülmektedir. Metritis hastalığının işletmelere göre dağılımı sırasıyla n değerleri ve oranları 236 (%75.16), 262 (%95.97), 366 (%92.42), 222 (%92.89), 261 (%95.96) olarak hesaplanmıştır. Tüm işletmelerde toplam hayvan sayısının 1347 (%90.16) 'i MET geçirmiş ve 147 (%9.84)'i MET geçirmemiştir. İşletmeler arasındaki fark incelendiğinde, 1 no'lu işletmenin diğer dört işletmeden farklı olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak önemli olduğu görülmektedir. Diğer işletmeler arası fark ise istatistik olarak önemsiz görülmektedir.

Çizelge 3.7 İşletmelere göre distosi vakası görülen hayvan sayıları ve oranları

Distosi	n	Normal Doğum	%	Zor Doğum	%
1. İşletme	944	847	89.72 ^a	97	10.28
2. İşletme	902	761	84.36 ^b	141	15.64
3. İşletme	1301	1062	81.63 ^b	239	18.37
4. İşletme	797	647	81.18 ^b	150	18.82
5. İşletme	940	798	84.90 ^b	142	15.10
Toplam	4884	4115	84.25	769	15.75

Bu çalışmada 1494 baş Siyah Alaca sığına ait 4884 adet normal ve zor doğum kayıtları incelenmiştir. Çizelge 3.7 bakıldığında distosi durumunun işletmelere göre dağılımı sırasıyla normal doğum olarak n değerleri ve oranları 847 (%89.72), 761 (%84.36), 1062 (%81.63), 647 (%81.18), 798 (%84.90) olarak hesaplanmıştır. İşletmelere göre sırasıyla zor doğumun n değerleri ve oranları ise 97 (%10.28), 141 (%15.64), 239 (%18.37), 150 (%18.82), 142 (%15.10) olarak hesaplanmıştır. Tüm işletmeler ele alındığında ise normal doğum oranı %84.25 ve zor doğum oranı %15.75 olarak hesaplanmıştır. İşletmeler arası farklılığın önem düzeyine bakıldığında 1 no'lu işletmenin diğer dört işletmeden farklı olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak önemli olduğu görülmektedir. Diğer dört işletmenin (2, 3, 4 ve 5) aralarındaki fark ise istatistiksel olarak önemli görülmemiştir.

Çizelge 3.8 Laktasyon sırasına göre distosi frekans ve önem derecesi

Distosi	n	Normal Doğum	%	Zor Doğum	%
1. Laktasyon	1443	1250	86.66 ^c	193	13.34
2. Laktasyon	1418	1231	86.61 ^c	187	13.39
3. Laktasyon	1005	838	83.38 ^b	167	16.62
4. Laktasyon	646	523	80.96 ^b	123	19.04
5. Laktasyon	372	273	73.39 ^a	99	26.61
Toplam	4884	4115	84.25	769	15.75

^{a,b,c}P<0.05

Tüm işletmelerin (5 farklı işletme) laktasyon sırasına göre distosi frekansları Çizelge 3.8'de verilmiştir. Çizelge 3.8'e göre yapılan t testi analizinde, 5. laktasyondaki normal doğumların oranının diğer laktasyon sıralarından farklı çıktığı hesaplanmıştır. Diğer laktasyonların beşinci laktasyondan farklı çıkması istatistiksel olarak önemli hesaplanmıştır. Aynı zamandan birinci ve ikinci laktasyon ile üçüncü ve dördüncü laktasyon normal doğumları arasındaki fark istatistiksel olarak önemsiz hesaplanmıştır.

3.2.4.3 Genotipin istatistik analizi ve kalite kontrol analizi

Bu çalışmada genotiplendirme cihazı olarak, AffymetrixThermo Fisher Axiom™ 2.0 Assay Mini 96-Array 54K *Bovine* çipi ile cihazı kullanılmıştır. Tarım ve Orman Bakanlığının resmi hayvan kimliklendirme ve takip sistemince ve TDSMB e-İslah veri tabanı soykütüğü bilgi sistemince kayıt altına alınan 1494 baş Siyah Alaca ırkı hayvan genotiplendirilmiştir. Genotiplendirme sonucunda; 31944 SNP Kalite Kontrol protokolü kriterleri uygulanmıştır.

SNP kalite kriterleri:

- Minör Allel Frekansı (MAF) %1'den az olan SNP lokuslar.
- Kayıp SNP oranı %5'den fazla olan SNP lokuslar
- Hardy Weinberg dengesinde olmayan SNP lokuslar
- SNP bilgileri %90'dan az olan hayvanlar
- Cinsiyet kromozomları analizlere dahil edilmemiştir.

Kalite Kontrolleri: R-programı statgenGWAS paketi codeMarkers fonksiyonu ile gerçekleştirilmiştir.

SNP Imputasyonu: R-programı (*statgenGWAS* paketi *codeMarkers* fonksiyonu) kullanılarak Random imputasyon yapılmıştır.

- $MAF < \%1$ 'den az
- Hardy Weinberg dengesi
- Bu kontrollerden sonra: 31944 SNP bölgesine sahip olan 1494 inek analizler için kullanılmıştır

Model: $y = Xb + Zu + e$

- y = Fenotip vektörü
- X = Sabit çevre faktörleri (Buzağılama Sürü-yıl-mevsim. laktasyon sırası. vb.) bakımından ilişki matrisi
- b = İlgili faktör seviyelerinin etki miktarı
- Z = Eklemeli genetik etkiler bakımından ilişki matrisi

- u = Eklemeli genetik etki
- e = Hata

3.2.4.4 GWAS ilişkilendirme analizi

$$y = \mu + sy + laks + a + e$$

y : İlgili özelliği değeri

μ : Popülasyon ortalaması

sy : Sürü yıl etkisi

$laks$: Lakyasyon sırası

a : SNP etkisi

e : Hata

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Çalışmada 5 farklı işletmedeki 1494 baş Siyah Alaca sığır ırkına ait 2013-2019 yılları arasındaki abomasum deplasmanı, asidosiz, ketosiz, laminitis, mastitis, metritis ve distosi sağlık kayıtları incelenmiştir. Çalışmada yer alan hastalıkların hemen hemen hepsi bir şekilde her işletmede görülmüştür. İşletmelere göre hastalık bilgisi olan hayvanların sayısal dağılımları sırasıyla birinci işletme için 314, ikinci işletme için 273, üçüncü işletme için 396, dördüncü işletme için 239 ve beşinci işletme için 272 baş olarak hesaplanmıştır.

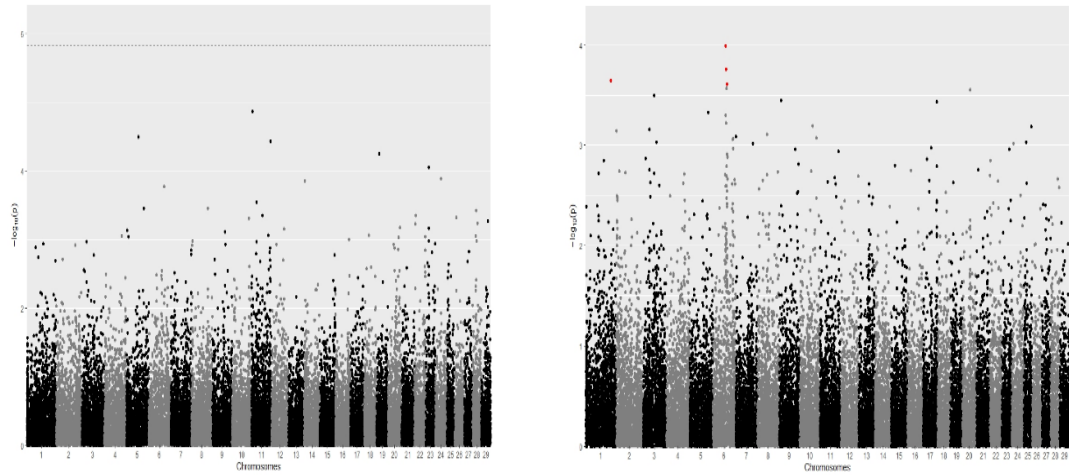
4.1 Abomasum Deplasmanı

Abomasum deplasmanı yüksek verimli Siyah Alaca ineklerde abomasumun anatomik olarak yer değiştirdiği kalıtsal ve metabolik bozukluklarla tetiklenen bir hastalıktır. Beş işletmede değişik oranlarda abomasum deplasmanının anatomik bozukluğu şekillendiği Çizelge 3.1’de görülmektedir. Tüm işletmeler ele alındığında abomasum deplasmanı geçiren inek sayısı 228 baş olup, AD vakası oransal değeri %15.26 ve AD vakası geçirmeyen 1266 baş hayvanının toplam işletmelere göre oranı ise %84.74 olarak hesaplanmıştır. Tüm işletmeler içinde AD vakası görülme oranı 1 no’lu işletmede farklı olup bu farklılık istatistik olarak önemli kabul edilmiştir. AD vakası fenotip verileri ile GWAS ilişkilendirme analizi sonuçları çizelge 4.1’de verilmiştir. Çizelge 4.1’e göre, BTA1 ve BTA6 kromozomları üzerinde 16 SNP abomasum deplasmanı açısından önemlilik düzeyinde çıkmıştır. Ayrıca çizelge 4.1’de SNP, kromozom, pozisyon, MAF, -LogP10, etki miktarı ve standart hata ile A-VAR değerleri verilmiştir. SNP önemlilik düzeyinin Bonferroni ve false discovery rate (FDR) analiz yöntemlerine ait manhattan grafiği ise şekil 4.1’de verilmiştir. Şekil 4.1 Bonferroni ve FDR manhattan grafiği incelendiğinde Bonferroni analiz yöntemine göre SNP’ler önemlilik düzeyinde çıkmaz iken FDR analiz yöntemiyle 16 SNP önemlilik düzeyinde çıkmıştır. Aynı zamanda şekil 4.1’de AD için Bonferroni ve FDR Q-Q plot grafikleri verilmiştir. Çizelge 4.1’de işletmelere göre FDR analiz yöntemiyle önemli bulunan SNP, kromozom, pozisyon değerleri bildirilmiştir. Çizelge 4.2’e göre AD ile ilgili olduğu düşünülen önemli SNP, kromozom, pozisyonların içinde ya da yakınında yer alan gen ve QTL’ler verilmiştir.

Çizelge 4.1 AD vakaları ile ilgili önemli SNP ve rs pozisyonları

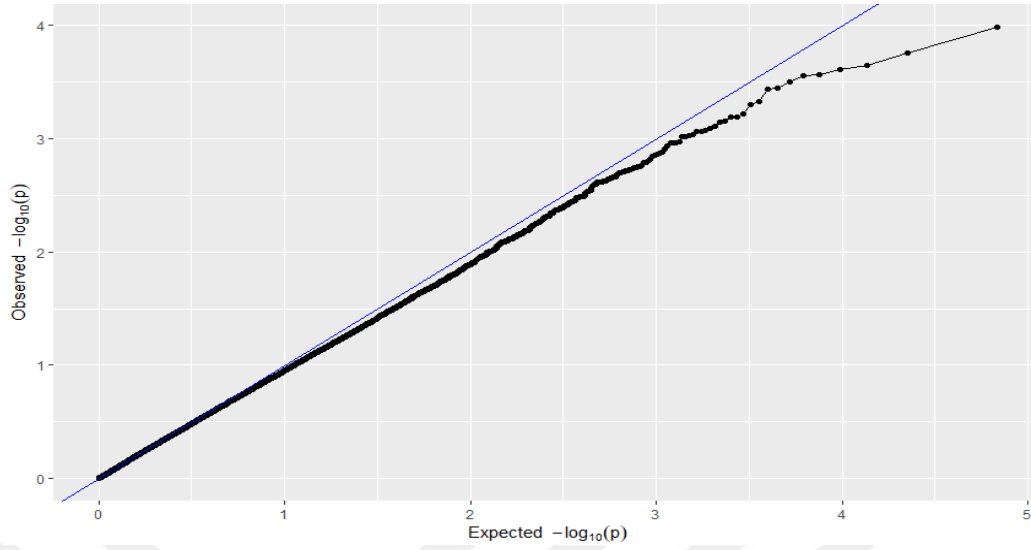
SNP	Kromozom	Pozisyon	MAF	-LogP10	Etki Miktarı±SE	A-VAR
rs108977638	1	128581140	0.21	0.00023	0.08489±0.023053	0.00752
rs41653382	6	62048830	0.26	0.01398	-0.03175±0.012927	0.00330
rs42434064	6	64466274	0.24	0.02029	-0.02843±0.012256	0.00293
rs42716880	6	66235480	0.43	0.00807	-0.03394±0.012821	0.00381
rs41599002	6	66509207	0.25	0.00252	0.03616±0.011984	0.00496
rs42483723	6	66660028	0.36	0.00010	0.05516±0.014233	0.00829
rs42596633	6	66711012	0.20	0.01071	0.03322±0.013026	0.00358
rs41599001	6	66747934	0.34	0.00986	0.03388±0.013134	0.00364
rs42225005	6	67643584	0.44	0.01959	-0.02687±0.011517	0.00296
rs110875592	6	68059441	0.33	0.00018	-0.04581±0.012236	0.00762
rs110555091	6	71111080	0.06	0.00683	0.03304±0.012222	0.00398
rs109362007	6	72051699	0.25	0.00255	0.03590±0.011912	0.00495
rs109898977	6	72094797	0.39	0.00204	0.03687±0.011968	0.00516
rs42800435	6	72475809	0.20	0.01060	0.03143±0.012307	0.00354
rs43468476	6	73819092	0.07	0.00404	-0.03350±0.011665	0.00450
rs109535691	6	74084829	0.06	0.00024	0.04579±0.012504	0.00732

AD: Abomasum Deplasmanı, SNP: Tek Nükleotid Polimorfizm, MAF: Minör Allel Frekansı, SE: Standart Hata, A-VAR: SNP Kalıtım Derecesi



$\lambda:0.968$

Şekil 4.1 AD için bonferroni ve FDR manhattan grafikleri



Şekil 4.2 AD için bonferroni ve FDR Q-Q plot

Çizelge 4.2 AD vakaları ile ilgili önemli pozisyonlar için yakın ilişkili genler

SNP	Kromozom	Pozisyon	Pozisyon Mesafeleri	Gen/QTL/ Pozisyon	Etkileri
				ZBTB38 QTL:13138 QTL:13137 QTL:5186 QTL:13136 QTL:13135 QTL:25185 QTL:25187	Vücut çevresi Vücut yüksekliği Vücut uzunluğu Sağrı uzunluğu
rs108977638	1	128581140	128529501-128671875	Pozisyonunda QTL:1320 QTL:10648 QTL:10647 QTL:178035 QTL:251141 QTL:10650 QTL:10649 QTL:1547 QTL:21533 QTL:56570	Canlı ağırlık SCS MLD 12. Kaburga yağ kalınlığı Ön meme ucu gelişimi Sütün alfa-kazein yüzdesi Sütün palmitik asid içeriği
rs41653382	6	62048830	61872553-62224344	LIMCH1	Yeni bulgu AD
rs42434064	6	64466274	64007890-64007961	TRNAC-ACA rs kodunda QTL:67666 QTL:67667	Yeni bulgu AD Canlı ağırlığı
rs42434064	6	64466274	64486959-64750899	KCTD8	Yeni bulgu AD
rs42716880	6	66235480	66203933-66316331	GABRG1	Yeni bulgu AD
rs41599002	6	66509207	66473658-66480496	LOC104972749 rs kodunda QTL:151573	Yeni bulgu AD Kas kalsiyum içeriği
rs41599002	6	66509207	66519803-66604688	GABRA2	Yeni bulgu AD

Çizelge 4.2 AD vakaları ile ilgili önemli pozisyonlar için yakın ilişkili genler (devam)

SNP	Kromozom	Pozisyon	Pozisyon Mesafeleri	Gen/QTL/ Pozisyon	Etkileri
rs42483723	6	66660028	66640908-66640979	TRNAW-CCA	Yeni bulgu AD
rs42483723	6	66660028	66708709-66720314	LOC100139936	Yeni bulgu AD
rs42596633	6	66711012	66708709-66720314	LOC100139936	Yeni bulgu AD
rs41599001	6	66747934	66708709-66720314	LOC100139936	Yeni bulgu AD
rs41599001	6	66747934	66854324-66855049	LOC100298320	Yeni bulgu AD
				GABRB1 QTL:160094	Solunum yolu enfeksiyonu
rs42225005	6	67643584	67261248-67716143	rs kodunda QTL:37358 QTL:110287	Sığırlarda yüz pigmentasyonu Sütte kalpa-kazein yüzdesi
rs110875592	6	68059441	67923558-68232043	CORIN	Yeni bulgu AD
rs110555091	6	71111080	71052495-71053545	LOC101906021 rs kodunda QTL:25392	Yeni bulgu AD Laktasyon sürekliliği
rs110555091	6	71111080	71186360-71245780	CHIC2	Yeni bulgu AD
rs109362007	6	72051699	71796318-71917436	KIT	Yeni bulgu AD
rs109362007	6		72122499-72193705	LOC100138563	Yeni bulgu AD
				KIT QTL:21154 QTL:21116 QTL:31635 QTL:31634	Sığırlarda göz rengine SCS
rs109898977	6	72094797	71796318-71917436	rs kodunda QTL:37371 QTL:37270 QTL:37373 QTL:37372	Göz ve yüz rengine
rs109898977	6	72094797	72122499-72193705	LOC100138563	Yeni bulgu AD
rs42800435	6	72475809	72468295-72518949	SRD5A3	Yeni bulgu AD
rs43468476	6	73819092	73762655-73770020	SPINK2	Yeni bulgu AD
rs43468476	6	73819092	73838854-73864805	REST	Yeni bulgu AD
				IGFBP7 QTL:16238 QTL:16235 QTL:16234 QTL:16236 QTL:16233 QTL:16237	Servis periyodu Süt yağ yüzdesi Süt yağ verimi Süt protein yüzdesi Süt verimi Gebelik oranı
rs109535691	6	74084829	74071064-74150456	rs kodunda QTL:110997 QTL:110997	Canlı ağırlık Süt kalpa-kazeini

AD: Abomasum Deplasmanı, SNP: Tek nükleotid polimorfizm, QTL: Kantitatif Özellik Lokusu, MLD: Longissimus Muscle Area, SCS: Somatik Hücre Skoru

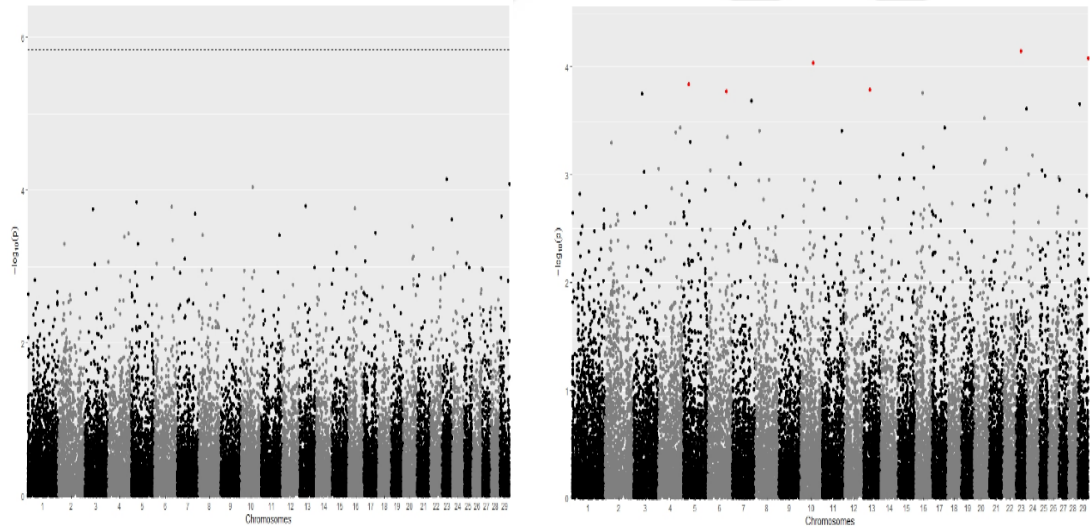
4.2 Asidosiz

Metabolik bir hastalık olan asidosiz tıpkı diğer metabolik hastalıklar gibi genellikle yüksek verimli HF ineklerin lakstasyon dönemlerinde meydana gelmektedir. Laktasyon dönemi beslenme hataları hayvanın sağlığı ve birçok verimini yakından ilgilendirmektedir. Çizelge 3.2’de tüm işletmeler ele alındığında asidosiz geçiren inek sayısı 695 baş olup, asidosiz vakası oransal değeri %46.52 olarak hesaplanmıştır. Asidosiz vakası geçirmeyen 799 baş hayvanın toplam işletmelere göre oranı ise %58.48 olarak hesaplanmıştır. Beş işletmeye göre asidosiz geçiren vaka dağılımı ise sırasıyla 130 (%41.40), 136 (%49.82), 189 (%47.73), 112 (%47.06), 128 (%47.06) olarak hesaplanmıştır. Çizelge 3.2 incelendiğinde işletmeler arası farkın 1 no’lu işletme ile 2 no’lu işletme arasında olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak önemli olduğu görülmektedir. 3, 4 ve 5 no’lu işletmeler arasındaki fark ise istatistiksel olarak önemli görülmemiştir. Asidosiz vakası fenotip verileri ile GWAS ilişkilendirme analizi sonuçları çizelge 4.3’de verilmiştir. Çizelge 4.3’e göre, BTA5, 6, 10, 13, 23 ve 29 kromozomları üzerinde 13 SNP asidosiz açısından önemlilik düzeyinde çıkmıştır. Ayrıca çizelge 4.3’de SNP, kromozom, pozisyon, MAF, -LogP10, etki miktarı ve standart hata ile A-VAR değerleri verilmiştir. SNP önemlilik düzeyinin Bonferroni ve FDR analiz yöntemlerine ait manhattan grafiği şekil 4.3’de verilmiştir. Şekil 4.3 Bonferroni ve FDR manhattan grafiği incelendiğinde Bonferroni analiz yöntemine göre SNP’ler önemlilik düzeyinde çıkmaz iken FDR analiz yöntemiyle 13 SNP önemlilik düzeyinde çıkmıştır. Aynı zamanda şekil 4.4’de asidosiz için Bonferroni ve FDR Q-Q plot grafikleri verilmiştir. Çizelge 4.4’de işletmelere göre FDR analiz yöntemiyle önemli bulunan SNP, kromozom, pozisyon değerleri bildirilmiştir. Çizelge 4.4’e göre asidosiz ile ilgili olduğu düşünülen önemli SNP, kromozom ve pozisyonların içinde ya da yakınında yer alan gen ve QTL’ler verilmiştir.

Çizelge 4.3 Asidosiz vakaları ile ilgili önemli SNP ve rs pozisyonları

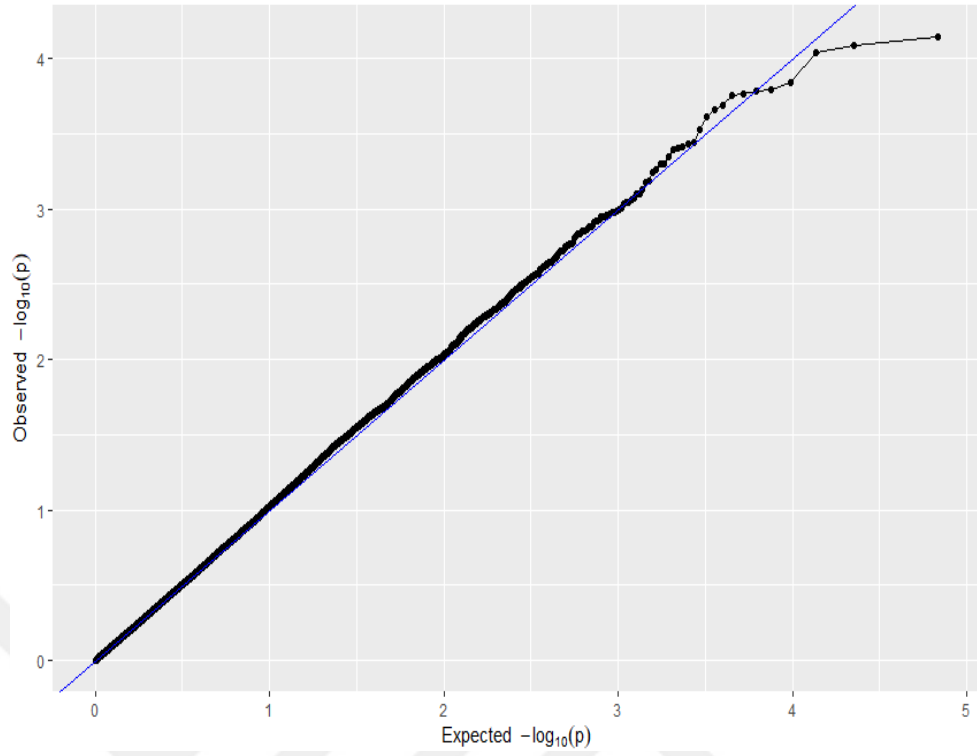
SNP	Kromozom	Pozisyon	MAF	-LogP10	Etki Miktarı±SE	A-VAR
rs109061965	5	25518483	0.28	0.00616	-0.05927±0.021654	0.00533
rs109135444	5	27235668	0.36	0.03790	-0.04094±0.019728	0.00307
rs110898024	5	27287454	0.38	0.02341	-0.04126±0.018208	0.00363
rs41589061	5	27601323	0.23	0.00014	-0.08196±0.021605	0.01023
rs109144266	5	27633265	0.32	0.03421	0.04003±0.018908	0.00318
rs110910863	5	28602448	0.35	0.00667	-0.06016±0.022191	0.00517
rs43470825	6	90752830	0.25	0.00017	-0.14659±0.039004	0.01026
rs110586840	10	62822728	0.18	0.00009	0.18914±0.048427	0.01083
rs109213987	13	32882712	0.01	0.00016	-0.11041±0.029327	0.00998
rs110496103	23	22240511	0.29	0.01889	0.04325±0.018432	0.00385
rs43561770	23	23477473	0.34	0.00007	0.07605±0.019189	0.01107
rs43561026	23	23507190	0.40	0.00918	0.05262±0.020209	0.00478
rs42195584	29	50586068	0.28	0.00008	-0.07779±0.019800	0.01082

SNP: Tek Nükleotid Polimorfizm, MAF: Minör Allel Frekansı, SE: Standart Hata, A-VAR: SNP Kalıtım Derecesi



λ:1.012

Şekil 4.3 Asidosiz için Bonferroni ve FDR manhattan grafikleri



Şekil 4.4 Asidosiz için Bonferroni ve FDR Q-Q plot

Çizelge 4.4 Asidosiz vakaları ile ilgili önemli pozisyonlar için yakın ilişkili genler

SNP	Kromozom	Pozisyon	Pozisyon Mesafeleri	Gen/QTL Pozisyon	Etkileri
rs109061965	5	25518483	25454653-25459587	LOC104970065 Pozisyon QTL:4974 QTL:4626 QTL:10435 QTL:10280 QTL:10437	Yeni bulgu asidosiz Klinik mastitis Süt formu Süt verimi Süt yağ verimi Süt protein verimine
rs109061965	5	25518483	25536903-25539970	LOC789659	Yeni bulgu asidosiz
rs109135444	5	27235668	27213669-27221171	KRT8 rs kodunda QTL:67075 pozisyonunda QTL:4974 QTL:4626 QTL:10435 QTL:10280 QTL:10437	Yeni bulgu asidosiz Günlük canlı ağırlık artışı Klinik mastitise Süt formu Süt verimi Süt yağ verimi Süt protein verimi
rs109135444	5	27235668	27258312-27266308	KRT78	Yeni bulgu asidosiz
rs110898024	5	27287454	27271548-27282430	KRT79	Yeni bulgu asidosiz

Çizelge 4.4 İşletmelere göre Asidosiz vakaları ile ilgili önemli pozisyonlar için yakın ilişkili genler (devam)

rs110898024	5	27287454	27291350-27298264	KRT4 rs kodunda QTL:14844 pozisyonda QTL:4974 QTL:4626 QTL:1043 QTL:10280 QTL:10437	Yeni bulgu asidosiz Süt yağ verimi Paratüberküloz Süt formu Süt verimi Süt yağ verimi Süt protein verimi
rs41589061	5	27601323	27594452-27599707	KRT6C	Yeni bulgu asidosiz
rs41589061	5	27601323	27630615-27640849	KRT75 QTL:175863 rs kodunda QTL:14844 pozisyonda QTL: 4626 QTL:10435 QTL:10280 QTL:10437	Yeni bulgu asidosiz Süt yağ verimi Paratüberküloz Süt formu Süt verimi Süt yağ verimi Süt protein verimi
rs109144266	5	27633265	27630615-27640849	KRT75	Yeni bulgu asidosiz
rs110910863	5	28602448	28576281-28615506	GALNT6 QTL:35060 QTL:34691 QTT:35002 QTL:25002 QTL:125925 QTL:125915	Yeni bulgu asidosiz Süt linoleik asit içeriği Meme yapısı
rs43470825	6	90752830	90743814-90771489	LOC101906736 pozisyonda QTL:174119 QTL:174478 QTL:10776 QTL:10775 QTL:10778 QTL:11315 QTL:11320 QTL:1681 QTL:4977 QTL:4690 QTL:10439	Yeni bulgu asidosiz Süt yağı Süt verimi MLD Scrotum çevresi. 12. Kaburga yağ kalınlığı Retendio sekundarium Üreme özellikleri Distosi Klinik mastitisle Buzağılama sonrası ilk kızgınlık SCS
rs110586840	10	62822728	62674013-62694380	LOC101902090	Yeni bulgu asidosiz
rs110586840	10	62822728	62863667-62920660	SEMA6D Pozisyonda QTL:10294 QTL:10296 QTL:10295 QTL:10297 QTL:215173'de (rs43643479 ve rs518167687) QTL:1690 QTL:1692 QTL:3636	Yeni bulgu asidosiz Meme yapısı Süt yağı Süt protein verim Skrotum çevresiyle; Distosi SCS

Çizelge 4.4 Asidosiz vakaları ile ilgili önemli pozisyonlar için yakın ilişkili genler (devam)

rs109213987	13	32882712	32861555-33288002	CACNB2 QTL:160168 pozisyonda QTL:152229	Yeni bulgu asidosiz Solunum yolu hastalığına yatkınlık İskelet- kas sodyum bileşenleri
rs110496103	23	22240511	22220797-22222422	PGK2 rs kodunda QTL:220911	Yeni bulgu asidosiz Dermatit İmmün sistem ilişkili birçok QTL
rs110496103	23	22240511	22245233-22261583	CRISP1	Yeni bulgu asidosiz
rs43561770	23	23477473	23795563-24254466	PKHD1 QTL:172282 QTL:172268 QTL:212358 QTL:212939 QTL:223352 QTL:223353 QTL:223344 QTL:223347 QTL:223326 QTL:223325 rs kodunda QTL:213153	Yeni bulgu asidosiz Skrotum çevresi Cinsel olgunluk yaşı İlk kızgınlık yaşı Gebelik oranı Süt somatik hücre skoru Süt yağ verimi. Süt protein verimi. Süt verimi Kuru madde tüketimi
rs43561770	23	23477473	23235127-23235198	TRNAY-AUA	Yeni bulgu asidosiz
rs43561026	23	23507190	23235127-23235198	TRNAY-AUA	Yeni bulgu asidosiz
rs43561026	23	23507190	23795563-24254466	PKHD1	Yeni bulgu asidosiz
rs42195584	29	50586068	50560711-50689345	TSPAN4 QTL:176459	Gebelik oranı

SNP: Tek Nükleotid Polimorfizm, QTL: Kantitatif Özellik Lokusu, MLD: Longissimus Muscle Area, SCS: Somatik Hücre Skoru

4.3 Ketosiz

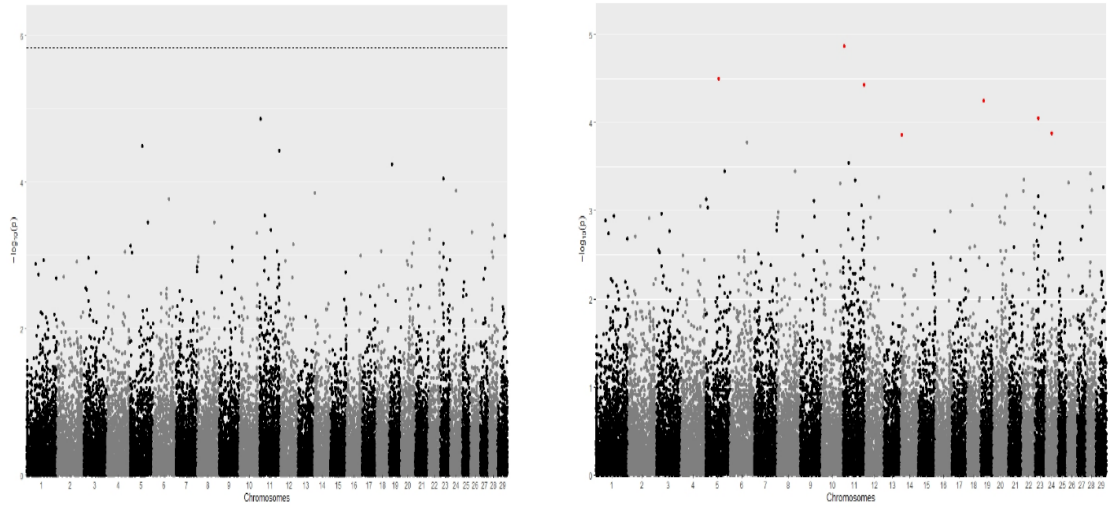
Ketosiz yüksek verimli HF ineklerin özellikle peripartum dönemlerinde ortaya çıkan lipid metabolizmasındaki düzensizliklerin neden olduğu metabolik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Çizelge 3.3'e göre işletmelerdeki toplam hayvan sayısının 943 (% 63.12)'ü ketosiz geçirmiş ve 551 (%36.88)'i ketosiz geçirmemiştir. Ketosizin işletmelere göre dağılımı sırasıyla n değerleri ve oranları 190 (%60.51), 169 (%61.90), 252 (%63.64), 148 (%61.92), 184 (%67.65) olarak hesaplanmıştır. Çizelge 3.3 incelendiğinde tüm işletmelerin işletmeler arası farkı t testine göre önemli çıkmamıştır. Ketosiz vakası fenotip verileri ile GWAS ilişkilendirme analizi sonuçları çizelge 4.5'de verilmiştir. Çizelge 4.5'e göre, BTA5, 11, 14, 19, 23 ve BTA24 kromozomları üzerinde 16 SNP ketosiz açısından önemlilik düzeyinde çıkmıştır. Ayrıca çizelge 4.5'de SNP,

kromozom, pozisyon, MAF, -LogP10, etki miktarı ve standart hata ile A-VAR değerleri verilmiştir. SNP önemlilik düzeyinin Bonferroni ve FDR analiz yöntemlerine ait manhattan grafiği ise şekil 4.5’de verilmiştir. Şekil 4.5 Bonferroni ve FDR manhattan grafiği incelendiğinde Bonferroni analiz yöntemine göre SNP’ler önemlilik düzeyinde çıkmaz iken FDR analiz yöntemiyle 16 SNP önemlilik düzeyinde çıkmıştır. Aynı zamanda şekil 4.7’de ketosiz için Bonferroni ve FDR Q-Q plot grafikleri verilmiştir. Çizelge 4.6’de işletmelere göre FDR analiz yöntemiyle önemli bulunan SNP, kromozom, pozisyon değerleri bildirilmiştir. Çizelge 4.6’a göre ketosiz ile ilgili olduğu düşünülen önemli SNP, kromozom ve pozisyonların içinde ya da yakınında yer alan gen ve QTL’ler verilmiştir

Çizelge 4.5 KET vakaları ile ilgili önemli SNP ve rs pozisyonları

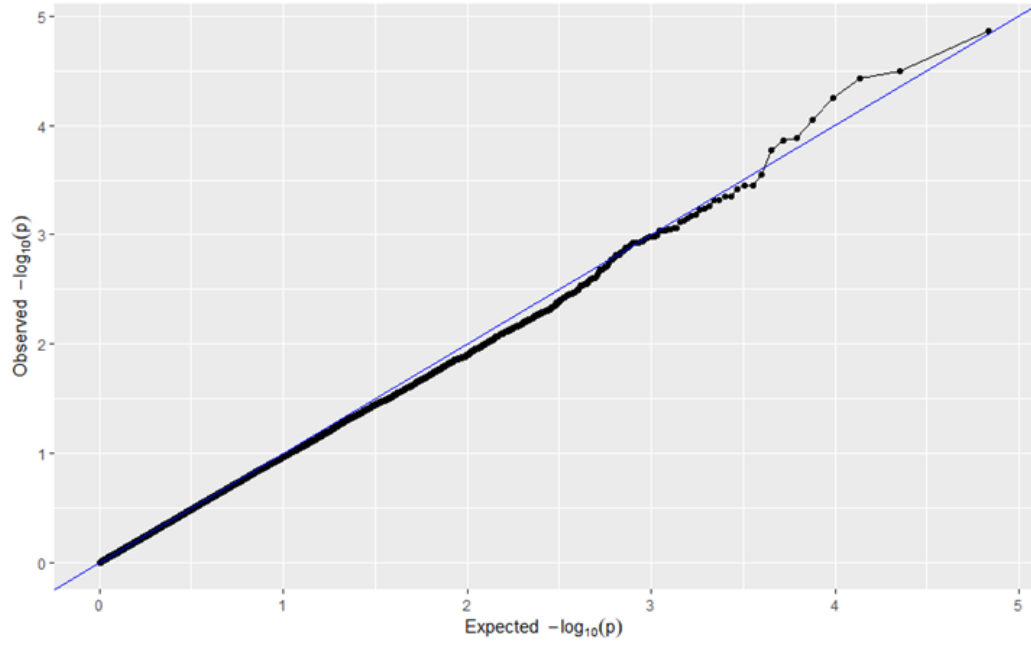
SNP	Kromozom	Pozisyon	MAF	-LogP10	Etki Miktarı±SE	A-VAR
rs41660455	5	66083568	0.26	0.00003	0.07057±0.017005	0.01080
rs42877074	11	6222588	0.29	0.00001	0.17890±0.041239	0.01190
rs109209415	11	101301047	0.13	0.03634	0.03908±0.018675	0.00275
rs41571435	11	102331407	0.23	0.00245	0.06419±0.021211	0.00575
rs41255381	11	102372360	0.44	0.00004	0.08602±0.020903	0.01058
rs111011634	14	4606904	0.04	0.00014	-0.11922±0.031341	0.00906
rs109275827	19	15654722	0.52	0.00006	-0.18076±0.044970	0.01007
rs41640755	23	15656140	0.24	0.01925	0.04033±0.017239	0.00341
rs110762232	23	16672574	0.13	0.00703	0.05621±0.020871	0.00456
rs110985849	23	16697867	0.45	0.01393	0.05166±0.021021	0.00380
rs41640101	23	16777244	0.16	0.00068	0.07413±0.021849	0.00723
rs29011724	23	17013312	0.26	0.00009	0.07028±0.017967	0.00958
rs41640801	23	17224191	0.35	0.00248	0.07355±0.024329	0.00572
rs109722348	24	30468614	0.09	0.02198	-0.04084±0.017834	0.00330
rs109736258	24	30503642	0.37	0.00013	-0.07653±0.020047	0.00921
rs110839120	24	30513490	0.38	0.02636	-0.03926±0.017682	0.00310

KET: Ketosiz, SNP: Tek Nükleotid Polimorfizm, MAF: Minör Allel Frekansı, SE: Standart Hata, A-VAR: SNP Kalıtım Derecesi



$\lambda:0.955$

Şekil 4.5 KET için Bonferroni ve FDR manhattan grafikleri



Şekil 4.6 KET için Bonferroni ve FDR Q-Q plot

Çizelge 4.6 KET vakaları ile ilgili önemli pozisyonlar için yakın ilişkili genler

SNP	Kromozom	Pozisyon	Pozisyon Mesafeleri	Gen/QTL/ Pozisyon	Etkileri
rs41660455	5	66083568	66043815-66079316	DRAM1	Yeni bulgu ketosiz
rs41660455	5	66083568	66127231-66128664	LOC782673	Yeni bulgu ketosiz
rs42877074	11	6222588	6207933-6238940	RNF149	Yeni bulgu ketosiz
				QTL:169912 rs kodunda	Paratüberküloz
				QTL:26294	Süt protein ve süt verimi
				QTL:25480	
				pozisyonunda	Canlı ağırlık Skrotum çevresi Klinik mastitis SCS Süt verimi Süt protein yüzdesi
				QTL:10884	
				QTL:10885	
				QTL:5450	
				QTL:130218	
				QTL:130219	
				QTL:130217	
rs109209415	11	101301047	101247062-101316541	LAMC3	Yeni bulgu ketosiz
				rs kodunda	Peynir proteini oranı
				QTL:130638	
				QTL:166402	Süt verim
				pozisyonunda	
				QTL:215332	Derialtı yağ kalınlığı
rs41571435	11	102331407	102281789-102356918	QTL:56615	Süt bütirik asit
				QTL:56616	Süt palmitik asit içeriği
				NTNG2	Yeni bulgu ketosiz
				rs kodunda	Süt beta lakto-globülin içeriği
				QTL:165684	
rs41255381	11	102372360	102369737-102461067	pozisyonunda	Derialtı yağ kalınlığı. Süt bütirik asitiçeriği Süt palmitik asit içeriği
				QTL:215332	
				QTL:5661	
				QTL:56616	
rs111011634	14	4606904	4228569-4616563	SETX	Yeni bulgu ketosiz
				pozisyonunda	Yeni bulgu ketosiz
				QTL:47477	
				QTL:47489	Distosi
				QTL:47481	Ayak bacak durumu
				QTL:47468	Ayak açısı
				QTL:47467	Üretken yaşam süresi
				QTL:47496	Doğum oranı
				QTL:47485	Süt yağ yüzdesi
				QTL:47472	
				rs kodunda	
rs109275827	19	15654722	15447890-15483855	QTL:26579	Yeni bulgu ketosiz
				CCT6B	
				pozisyonunda	
				QTL:65864	
				QTL:3623	Klinik mastitis
				QTL:10446	
					SCS

Çizelge 4.6 KET vakaları ile ilgili önemli pozisyonlar için yakın ilişkili genler (devam)

rs109275827	19	15654722	15791257-15806321	TMEM132E	Yeni bulgu ketosiz
				MED20 rs kodunda QTL:32482 pozisyonda	Yeni bulgu ketosiz Süt somatik hücre skoru
rs41640755	23	15656140	15624399-15696791	QTL:10338 QTL:10339 QTL:10336 QTL:6627 QTL:66218 QTL:9918	Ön meme yerleşimi. Meme derinliği. İmmün sistem Sperm kalitesi
				KLC4 pozisyonda QTL:11373 QTL:6627 QTL:66218 QTL:10338 QTL:10339 QTL:10336	Yeni bulgu ketosiz Distosi İmmün sistem. Ön meme yerleşimi Meme derinliği
rs110762232	23	16672574	16660675-16676587		
				PTK7 rs kodunda QTL:23914 QTL:11373 QTL:6627 QTL:66218 QTL:10338 QTL:10339 QTL:10336	Yeni bulgu ketosiz Metabolik vücut ağırlığı Distosi İmmün sistem. Ön meme yerleşimi
rs110985849	23	16697867	16677835-16740809		
				CUL9 rs kodunda QTL:23914 pozisyonda QTL:11373 QTL:6627 QTL:66218 QTL:10338 QTL:10339 QTL:10336	Yeni bulgu ketosiz Metabolik vücut ağırlığı Distosi İmmün sistem Ön meme yerleşimi
rs41640101	23	16777244	16757276-16794942		
				TJAP1 rs kodunda QTL:238544 pozisyonda QTL:11373 QTL:6627 QTL:66218 QTL:10338 QTL:10339 QTL:10336	Yeni bulgu ketosiz SCS Distosi İmmün sistem. Ön meme yerleşimi Meme derinliği
rs29011724	23	17013312	17001275-17025374		
				MRPS18A pozisyonda QTL:11373 QTL:6627 QTL:66218 QTL:10338 QTL:10339 QTL:10336	Yeni bulgu ketosiz Distosi İmmün sistem. Ön meme yerleşimi Meme derinliği
rs41640801	23	17224191	17151839-17168528		

Çizelge 4.6 KET vakaları ile ilgili önemli pozisyonlar için yakın ilişkili genler (devam)

rs41640801	23	17224191	17224394-17251769	LOC101904647	Yeni bulgu ketosiz
				AQP4	Yeni bulgu ketosiz
rs109722348	24	30468614	30362738-30377281	rs kodunda QTL:160346 QTL:138495	Solunum yolları enfeksiyonu Buzağılamadan sonraki ilk kızgınlık
rs109722348	24	30468614	30542460-30579670	LOC100849762	Yeni bulgu ketosiz
rs109736258	24	30503642	30362738-30377281	AQP4	Yeni bulgu ketosiz
rs109736258	24	30503642	30542460-30579670	LOC100849762	Yeni bulgu ketosiz
rs110839120	24	30513490	30362738-30377281	AQP4 rs kodunda QTL:138496	Yeni bulgu ketosiz Buzağılamadan sonraki ilk kızgınlık
rs110839120	24	30513490	30542460-30579670	LOC100849762	Yeni bulgu ketosiz

KET: Ketosiz, SNP: Tek Nükleotid Polimorfizm, QTL: Kantitatif Özellik Lokusu, :SCS: Somatik Hücre Skoru

4.4 Laminitis

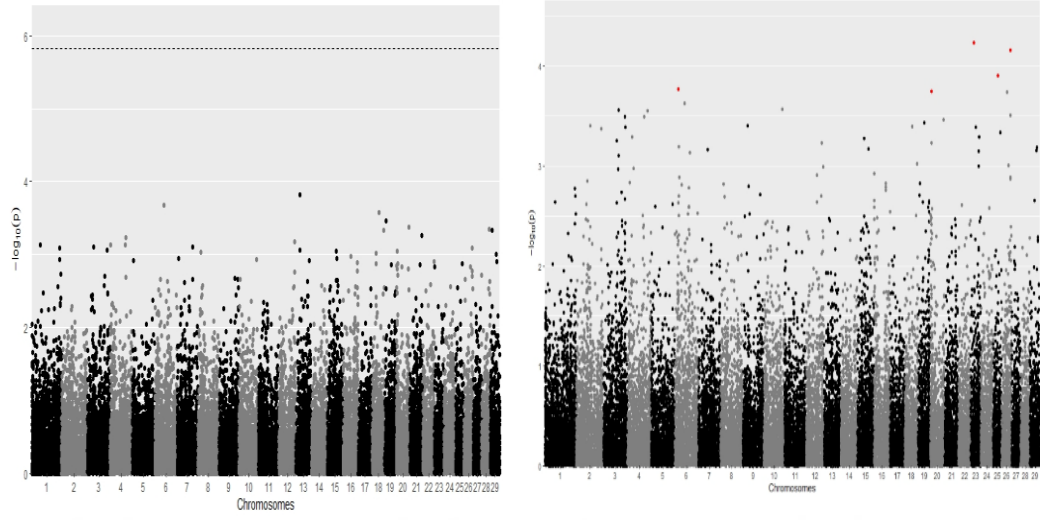
Laminitis, HF süt sığırlarında yaygın olarak görülen işletmeler için ekonomik kayıplara neden olan ve genellikle sekonder hastalık olgusu olarak meydana gelen bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Laminitise yakalanmış hayvan eğer sağmal döneminde ise süt veriminde kayıplar yaşanmakta. fertilité problemleri görülmekte hatta damızlık değerine bakılmaksızın zorunlu kesime kadar gitmektedirler. LAME görülme sıklığı hayvanın ırkına, yaşına, beslenme şekline, laktasyon dönemine vb. göre değişmektedir (Şındak vd. 2003). Çalışmada 5 farklı işletmede 1494 baş inekte yapılan vaka kontrollerinde toplam 1494 baş hayvanın 242 başında çeşitli sebeplerden oluşan LAME vakası görülmüştür. Çizelge 3.4'e göre Laminitis hastalığının işletmelere göre dağılımı sırasıyla n değerleri ve oranları 37 (%11.78), 46 (%16.85), 70 (%17.68), 40 (%16.74), 49 (%18.01) olarak hesaplanmıştır. Çizelge 3.4 incelendiğinde işletmeler arası farklılıkların önem seviyeleri t tesine göre 1 no'lu işletme 3 ve 5 no'lu işletmeden önemli düzeyde farklı, 3 ve 5 no'lu işletmeler arasındaki fark önemsiz olarak görülmüştür. Laminitis vakası fenotip verileri ile GWAS ilişkilendirme analizi sonuçları çizelge 4.7'de verilmiştir. Çizelge 4.7'e göre BTA6, 20, 23, 25 ve 26 kromozomları üzerinde 11 SNP laminitis açısından önemlilik düzeyinde çıkmıştır. Ayrıca çizelge 4.7'de SNP, kromozom, pozisyon, MAF, -LogP10, etki miktarı ve standart hata ile A-VAR

değerleri verilmiştir. SNP önemlilik düzeyinin Bonferroni ve FDR analiz yöntemlerine ait manhattan grafiği şekil 4.7’de verilmiştir. Şekil 4.7 Bonferroni ve FDR manhattan grafiği incelendiğinde Bonferroni analiz yöntemine göre SNP’ler önemlilik düzeyinde çıkmaz iken FDR analiz yöntemiyle 11 SNP önemlilik düzeyinde çıkmıştır. Aynı zamanda şekil 4.8’de LAME için Bonferroni ve FDR Q-Q plot grafikleri verilmiştir. Çizelge 4.8’de işletmelere göre FDR analiz yöntemiyle önemli bulunan SNP, kromozom, pozisyon değerleri bildirilmiştir. Çizelge 4.8’e göre LAME ile ilgili olduğu düşünülen önemli SNP, kromozom ve pozisyonlar içinde ya da yakınında yer alan gen ve QTL’ler verilmiştir.

Çizelge 4.7 LAME vakaları ile ilgili önemli SNP ve rs pozisyonları

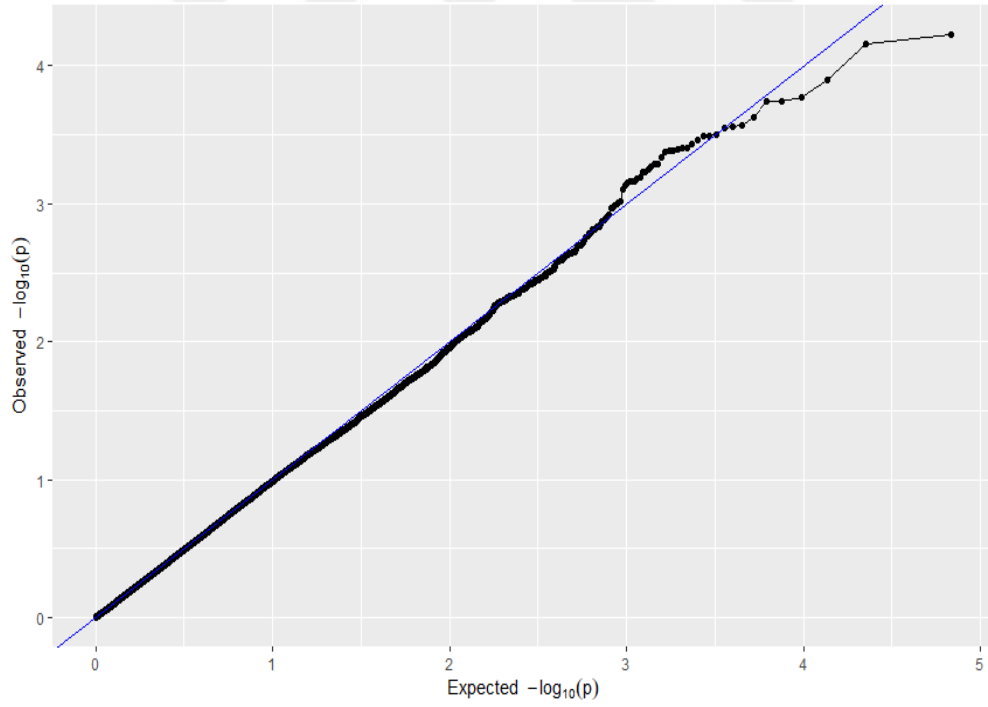
SNP	Kromozom	Pozisyon	MAF	-LogP10	Etki Miktarı±SE	A-VAR
rs41656198	6	16085913	0.19	0.00017	0.03106±0.008274	0.00336
rs29019948	20	6233716	0.33	0.01003	-0.02416±0.009390	0.00158
rs133216555	20	6272822	0.09	0.00018	-0.04410±0.011793	0.00333
rs110698184	23	17115236	0.11	0.00006	-0.03357±0.008375	0.00385
rs110902197	25	24541231	0.10	0.00013	0.10797±0.028207	0.00346
rs111021726	25	27028950	0.09	0.00928	0.06788±0.026110	0.00160
rs109412361	26	43981400	0.20	0.01609	-0.02076±0.008628	0.00139
rs41648690	26	44810685	0.01	0.00129	-0.02899±0.009023	0.00245
rs41584050	26	44835808	0.41	0.00031	-0.03271±0.009089	0.00308
rs41584051	26	44915718	0.05	0.00007	-0.03568±0.008989	0.00373
rs109886785	26	46187669	0.23	0.00730	-0.02298±0.008573	0.00172

LAME: Laminitis, SNP: Tek Nükleotid Polimorfizm, MAF: Minör Allel Frekanst, SE: Standart Hata, A-VAR: SNP Kalıtım Derecesi



$\lambda:0.966$

Şekil 4.7 LAME için Bonferroni ve FDR manhattan grafikleri



Şekil 4.8 LAME için Bonferroni ve FDR Q-Q plot

Çizelge 4.8 LAME vakaları ile ilgili önemli pozisyonlar için yakın ilişkili genler

SNP	Kromozom	Pozisyon	Pozisyon Mesafeleri	Gen/QTL/ Pozisyon	Etkileri
rs41656198	6	16085913	16033063-16158054	LOC101902994 pozisyon QTL:24619 QTL:24783 QTL:24647 QTL:2426 QTL:5119	Yeni bulgu laminitis Karkas ağırlığı Canlı ağırlık 12. kaburga yağ kalınlığı Distosi AD
rs29019948	20	6233716	6205294-6206217	LOC785458 rs kodunda QTL:152469 pozisyonunda QTL:16626 QTL:213195 QTL:66208 QTL:4561	Yeni bulgu laminitis Et kalitesi Metritis. Yem değerlendirme oranı. İmmün sistem. Paratüberküloz
rs29019948	20	6233716	6239918-6239993	MIR584-6	Yeni bulgu laminitis
rs133216555	20	6272822	6239918-6239993	MIR584-6	Yeni bulgu laminitis
rs133216555	20	6272822	6360600-6365490	MSX2	Yeni bulgu laminitis
rs110698184	23	17115236	17088033-17117040	POHL	Yeni bulgu laminitis
rs110902197	25	24541231	24049009-24051060	LOC104968447	Yeni bulgu laminitis
rs110902197	25	24541231	24935876-24937932	C25H16orf82	Yeni bulgu laminitis
rs111021726	25	27028950	27014542-27018793	ZNF689	Yeni bulgu laminitis
rs111021726	25	27028950	27033257-27038846	PRR14	Yeni bulgu laminitis
rs109412361	26	43981400	43828547-43966115	CPXM2 rs kodunda QTL:158344 pozisyonunda QTL:12210 QTL:10193 QTL:11242 QTL:11241 QTL:11240 QTL:5127	Yeni bulgu laminitis Süt sağım hızı Sütün palmitik asit içeriği. Sütün protein verimi. Canlı ağırlık Distosi AD
rs109412361	26	43981400	44037324-44125199	CHST15	Yeni bulgu laminitis
rs41648690	26	44810685	44787633-44811783	LOC101907904 rs kodunda QTL:158344 pozisyonunda QTL:12210 QTL:10193 QTL:11242 QTL:11241 QTL:11240 QTL:5127	Yeni bulgu laminitis Süt sağım hızı Sütün palmitik asit içeriği. Sütün protein verimi. Canlı ağırlık Distosi AD
rs41584050	26	44835808	44787633-44811783	LOC101907904	Yeni bulgu laminitis

Çizelge 4.8 LAME vakaları ile ilgili önemli pozisyonlar için yakın ilişkili genler (devam)

rs41584050	26	44835808	44840043-44887613	ZRANB1 rs kodunda QTL:158344 pozisyonda QTL:12210 QTL:10193 QTL:11242 QTL:11241 QTL:11240 QTL:5127	Yeni bulgu laminitis Süt sağım hızı Sütün palmitik asit içeriği. Sütün protein verimi. Canlı ağırlık Distosi AD
rs41584051	26	44915718	44887851-45048603	CTBP2 rs kodunda QTL:158344 pozisyonda QTL:12210 QTL:10193 QTL:11242 QTL:11241 QTL:11240 QTL:5127	Yeni bulgu laminitis Süt sağım hızı Süt palmitik asit içeriği Sütün protein verimi Canlı ağırlık Distosi AD
rs109886785	26	46187669	5848826-46238138	ADAM12 rs kodunda QTL:25734 pozisyonda QTL:12210 QTL:10193 QTL:11242 QTL:11241 QTL:11240 QTL:5127	Yeni bulgu laminitis Süt verimini Sütün palmitik asit içeriği Sütün protein verimi Canlı ağırlık Distosi AD

LAME: Laminitis, AD: Abomasum Deplasmanı, SNP: Tek Nükleotid Polimorfizm, QTL: Kantitatif Özellik Lokusu

4.5 Mastitis

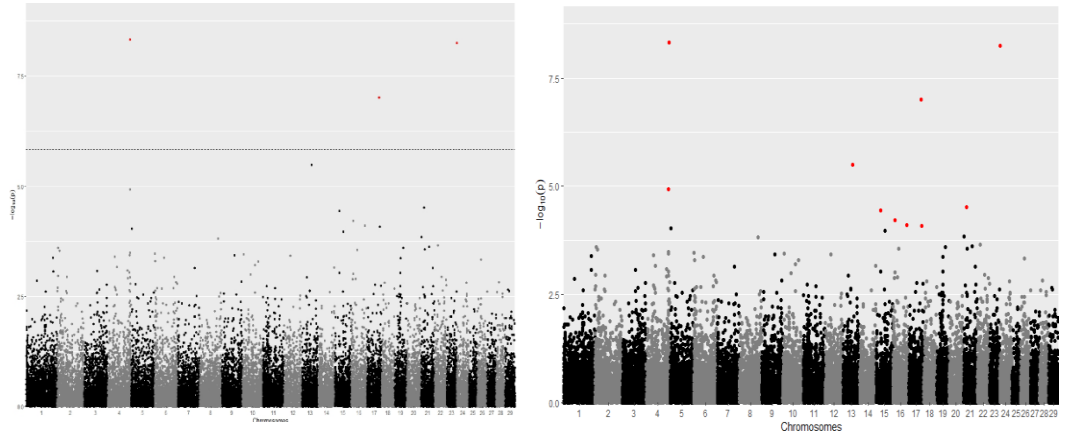
Meme bezi enfeksiyonu olan mastitis çalışmada çizelge 3.7'e göre 5 farklı işletmedeki mastitis hastalığı fenotip verileri incelendiğinde toplam 1494 baş ineğin 878 (%58.77)'nin mastitis geçirdiği ve işletmeler arası oranın sırasıyla 126 (%40.13), 173 (%63.37), 249 (%62.88), 144 (%60.25), 186 (%63.38)'ı olduğu görülmektedir. Mastitisin işletmelerdeki oransal değerinin çok yüksek olduğu çizelge 3.7 incelendiğinde anlaşılmaktadır. Çizelge 3.7 incelendiğinde MAST vakası geçiren hayvan sayısı 878, MAST vakası geçirmeyen hayvan sayısı 616 baş olarak görülmektedir. Tüm işletmeler arası oransal değerler t testi ile analiz edildiğinde 1 no'lu işletmenin 2, 3, 4 ve 5 no'lu işletmelere göre farklı olduğu ve bu farklılığın istatistik olarak önemli olduğu görülmüştür. İşletme 2, 3, 4 ve 5 ise işletmeler arasında hesaplanan değerlerdeki farklılığın istatistiksel olarak önemli olmadığı görülmüştür.

Analizler sonucunda beş farklı işletmede her iki hayvandan birisinin mutlaka mastitis geçirdiği görülmektedir. Mastitis vakası fenotip verileri ile GWAS ilişkilendirme analizi sonuçları çizelge 4.9’ da verilmiştir. Çizelge 4.9’a göre BTA4, 13, 15, 16, 17, 21 ve 24 kromozomları üzerinde 15 SNP MAST için önemlilik düzeyinde çıkmıştır. Ayrıca çizelge 4.9’da SNP, kromozom, pozisyon, MAF, -LogP10, etki miktarı ve standart hata ile A-VAR değerleri verilmiştir. SNP önemlilik düzeyinin Bonferroni ve FDR analiz yöntemlerine ait manhattan grafiği şekil 4.9’da verilmiştir. Şekil 4.9’da Bonferroni ve FDR manhattan grafiği incelendiğinde MAST için Bonferroni analiz yöntemine göre 3 SNP ve FDR analiz yöntemiyle 15 SNP önemlilik düzeyinde çıkmıştır. Aynı zamanda şekil 4.10’da MAST için Bonferroni ve FDR Q-Q plot grafikleri verilmiştir. Çizelge 4.10’da işletmelere göre Bonferroni ve FDR analiz yöntemleriyle önemli bulunan SNP, kromozom, pozisyon değerleri bildirilmiştir. Çizelge 4.10’a göre MAST ile ilgili olduğu düşünülen önemli SNP, kromozom ve pozisyonlar içinde ya da yakınında yer alan gen ve QTL’ler verilmiştir.

Çizelge 4.9 MAST vakaları ile ilgili önemli SNP ve rs pozisyonları

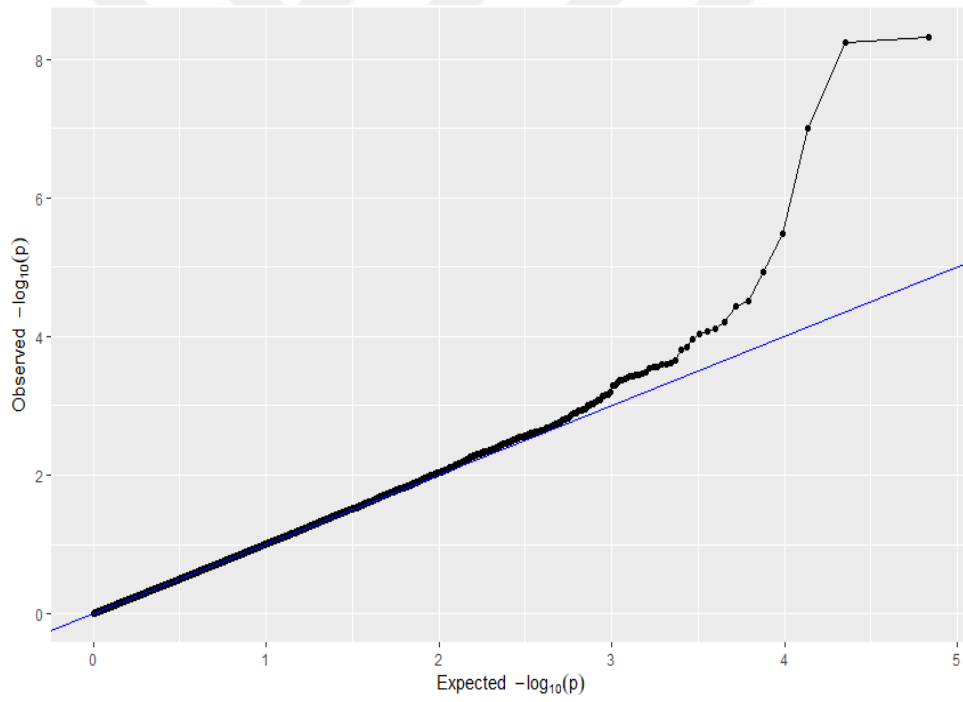
Analiz Adı	SNP	Kromozom	Pozisyon	MAF	-LogP10	Etki Miktarı±SE	A-VAR
FDR	rs446835931	4	114437877	0.02	0.00001	-0.13363±0.030595	0.01400
FDR	rs437402990	4	114446132	0.03	0.00033	-0.13168±0.036708	0.00933
FDR	rs133577863	4	114461820	0.11	0.00000	0.14402±0.024729	0.03344
FDR	rs41691619	13	49624737	0.12	0.00000	-0.20645±0.044496	0.01500
FDR	rs135984951	15	24217428	0.45	0.00004	-0.08104±0.019675	0.01207
FDR	rs41569572	16	4628745	0.05	0.02170	0.04293±0.018709	0.00391
FDR	rs43028823	16	8354209	0.01	0.02556	-0.04505±0.020182	0.00346
FDR	rs41596552	16	10623189	0.08	0.00097	-0.06370±0.019331	0.00749
FDR	rs109807671	16	10654894	0.11	0.00006	-0.07748±0.019377	0.01151
FDR	rs41593666	16	69542463	0.43	0.00008	-0.20028±0.050845	0.00983
FDR	rs41641183	17	61853532	0.03	0.00000	0.16490±0.031062	0.02432
FDR	rs41845660	17	65519800	0.31	0.02913	-0.04700±0.021549	0.00339
FDR	rs110588231	17	65891668	0.03	0.00008	-0.07931±0.020202	0.01121
FDR	rs109500593	21	16577265	0.41	0.00003	0.12907±0.031051	0.01727
FDR	rs109467990	24	1376789	0.12	0.00000	-0.18136±0.031293	0.03378
BONFERRONİ	rs133577863	4	114461820	0.11	0.00000	0.14402±0.024729	0.03344
BONFERRONİ	rs41641183	17	61853532	0.03	0.00000	0.16490±0.031062	0.02432
BONFERRONİ	rs109467990	24	1376789	0.12	0.00000	-0.18136±0.031293	0.03378

MAST: Mastitis, FDR: False Discovery Rate, SNP: Tek Nükleotid Polimorfizm, MAF: Minör Allel Frekansı, SE: Standart Hata, A-VAR: SNP Kalıtım Derecesi



$\lambda:0.998$

Şekil 4.9 MAST için Bonferroni ve FDR manhattan grafikleri



Şekil 4.10 MAST için Bonferroni ve FDR Q-Q plot

Çizelge 4.10 MAST vakaları ile ilgili önemli pozisyonlar için yakın ilişkili genler

Analiz Adı	SNP	Kromozom	Pozisyon	Pozisyon Mesafeleri	GGen/QTL/ Pozisyon	Etkileri
FDR	rs446835931	4	114437877	114435563- 114450607	SLC4A2 QTL:178443 QTL:122084	SCS
FDR	rs437402990	4	114446132	114435563- 114450607	SLC4A2 QTL:178443 QTL:122084	SCS
FDR	rs133577863	4	114461820	114460894- 114517867	AGAP3	Yeni bulgu MAST
FDR	rs41691619	13	49624737	49570490- 49584250	LOC104973806 QTL:177802 QTL:177844 QTL:178098 QTL:178163 QTL:178220 QTL:178296 QTL:178235 QTL:178570 QTL:178277	Süt yağ verimi Süt protein verimi SCS
FDR	rs41691619	13	49624737	49640553- 49643897	LOC104973807	Yeni bulgu MAST
FDR	rs135984951	15	24217428	24207543- 24254199	TTC12 gende QTL:1525 QTL:1526 QTL:1527 QTL:56351 QTL:56352	Yeni bulgu MAST Süt yağ verimi Süt enerji verimi Süt protein verimi Süt kaprik asid içeriği Süt miristik asid içeriği
FDR	rs41569572	16	4628745	4608555- 4614186	IL24 QTL:4504 QTL:4505	Yeni bulgu MAST Süt verimi Süt protein verimi
FDR	rs41569572	16	4628745	4642709- 4645713	LOC104974371 rs kodunda QTL:152402 QTL:178122 QTL:178344 QTL:177954 QTL:177987	Yeni bulgu MAST Süt verimi
FDR	rs43028823	16	8354209	8241639- 8242992	LOC101903754	Yeni bulgu MAST
FDR	rs43028823	16	8354209	8718088- 8739840	LOC100848559 rs kodunda QTL:26368 QTL:25630	Yeni bulgu MAST Süt Protein Süt Verimi
FDR	rs41596552	16	10623189	10310597- 10310669	TRNAK-UUU QTL:4504 QTL:4505	Yeni bulgu MAST Süt verimi Süt protein verimi
FDR	rs41596552	16	10623189	11057796- 11059019	HMGB1P1	Yeni bulgu MAST

Çizelge 4.10 MAST vakaları ile ilgili önemli pozisyonlar için yakın ilişkili genler (devam)

FDR	rs109807671	16	10654894	10310597- 10310669	TRNAK-UUU QTL:4504 QTL:4505	Yeni bulgu MAST Süt verimi Süt protein verimi
FDR	rs109807671	16	10654894	11057796- 11059019	HMGB1P1 Rs kodunda QTL:37042	Yeni bulgu MAST Yağsız et verimi
FDR	rs41593666	16	69542463	69443238- 69620712	PLA2G4A QTL:160220	Solunum yolu Hastalığına Yatkınlık
FDR	rs41641183	17	61853532	61534813- 61564627	LOC104974662 QTL:11327 QTL:11325	Yeni bulgu MAST Süt verimi Süt yağ verimi
FDR	rs41641183	17	61853532	61859860- 61859932	TRNAG-CCC QTL:2679 QTL:2556 QTL:2560	Yeni bulgu MAST Süt protein verimi Süt verimi
FDR	rs41845660	17	65519800	65517937- 65552128	ANKRD13A QTL:11327 QTL:11325 QTL:56632 QTL:56633 QTL:2679 QTL:2556 QTL:2560	Yeni bulgu MAST Süt verimi Süt yağ verimi Süt miristoleik asid içeriği Süt palmitoleik asid içeriği Süt protein verimi
FDR	rs110588231	17	65891668	65882886- 65892450	MMAB QTL:11327 QTL:11325 QTL:56632 QTL:56633 QTL:2679 QTL:2556 QTL:2560	Yeni bulgu MAST Süt verimi Süt yağ verimi Süt miristoleik asid içeriği Süt palmitoleik asid içeriği Süt protein verimi
FDR	rs109500593	21	16577265	16214668- 16461527	SV2B QTL:2589 QTL:1708 QTL:5451	Süt verimi SCS Klinik mastitis
FDR	rs109500593	21	16577265	16597455- 16720913	LOC107131594	Yeni bulgu MAST
FDR	rs109467990	24	1376789	1997468- 1997540	TRNAK-UUU	Yeni bulgu MAST
FDR	rs109467990	24	1376789	1314748- 1317491	LOC104975719	Yeni bulgu MAST
BONFERRONİ	rs133577863	4	114461820	114460894- 114517867	AGAP3	Yeni bulgu MAST
BONFERRONİ	rs41641183	17	61853532	61534813- 61564627	LOC104974662	Yeni bulgu MAST
BONFERRONİ	rs41641183	17	61853532	61859860- 61859932	TRNAG-CCC	Yeni bulgu MAST
BONFERRONİ	rs109467990	24	1376789	1997468- 1997540	TRNAK-UUU	Yeni bulgu MAST
BONFERRONİ	rs109467990	24	1376789	1314748- 1317491	LOC104975719	Yeni bulgu MAST

MAST: Mastitis, FDR: False Discovery Rate, SNP: Tek Nükleotid Polimorfizm, QTL: Kantitatif Özellik Lokusu, SCS: Somatik Hücre Skoru, MAST: Mastitis

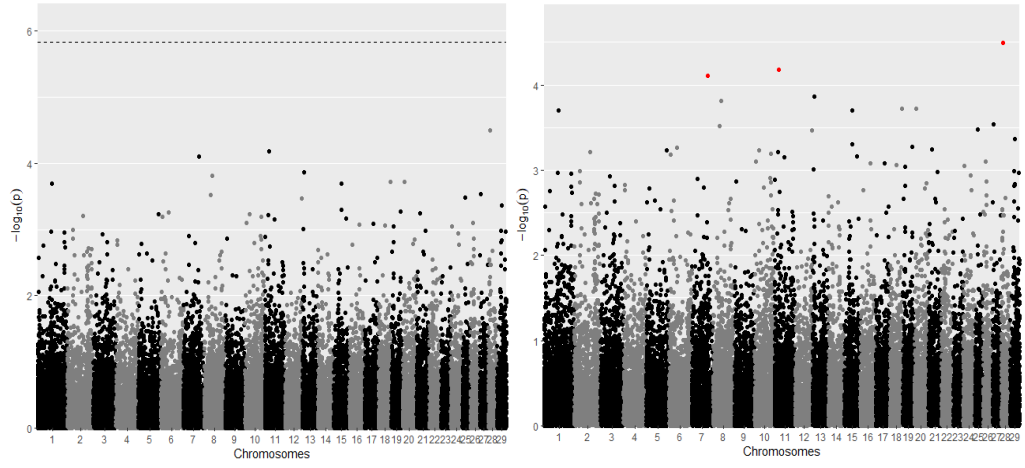
4.6 Metritis

Uterus hastalığı olan metritis için çalışmada çizelge 3.6'a göre 5 farklı işletmedeki MET dağılımı sırasıyla n değerleri ve oranları 236 (%75.16), 262 (%95.97), 366 (%92.42), 222 (%92.89), 261 (%95.96) olarak hesaplanmıştır. Tüm işletmelerde ise toplam hayvan sayısının 1347 (%90.16)'i metritis geçirmiş ve 147 (%9.84)'i metritis geçirmemiştir. Çizelge 3.6'da işletmeler arası fark incelendiğinde, 1 no'lu işletmenin diğer dört işletmeden istatistiksel olarak önemlilik düzeyinde farklı olduğu görülmektedir. Çizelge 3.6'a bakıldığında her işletmede hemen hemen tüm ineklerin MET vakası yaşadığı görülmektedir. MET vakası fenotip verileri ile GWAS ilişkilendirme analizi sonuçları çizelge 4.11' de verilmiştir. Çizelge 4.11'e göre BTA7, 11 ve 28 kromozomları üzerinde 3 SNP MAST için önemlilik düzeyinde çıkmıştır. Ayrıca çizelge 4.11'de SNP, kromozom, pozisyon, MAF, -LogP10, etki miktarı ve standart hata ile A-VAR değerleri verilmiştir. SNP önemlilik düzeyinin Bonferroni ve FDR analiz yöntemlerine ait manhattan grafiği ise şekil 4.12'de verilmiştir. Şekil 4.11 Bonferroni ve FDR manhattan grafiği incelendiğinde Bonferroni analiz yöntemine göre SNP'ler önemlilik düzeyinde çıkmaz iken FDR analiz yöntemiyle 3 SNP önemlilik düzeyinde çıkmıştır. Aynı zamandan şekil 4.12'de MAST için Bonferroni ve FDR Q-Q plot grafikleri verilmiştir. Çizelge 4.12'de işletmelere göre FDR analiz yöntemiyle önemli bulunan SNP, kromozom, pozisyon değerleri bildirilmiştir. Çizelge 4.12'e göre MAST ile ilgili olduğu düşünülen önemli SNP, kromozom ve pozisyonlar içinde ya da yakınında yer alan gen ve QTL'ler verilmiştir

Çizelge 4.11 MET vakaları ile ilgili önemli SNP ve rs pozisyonları

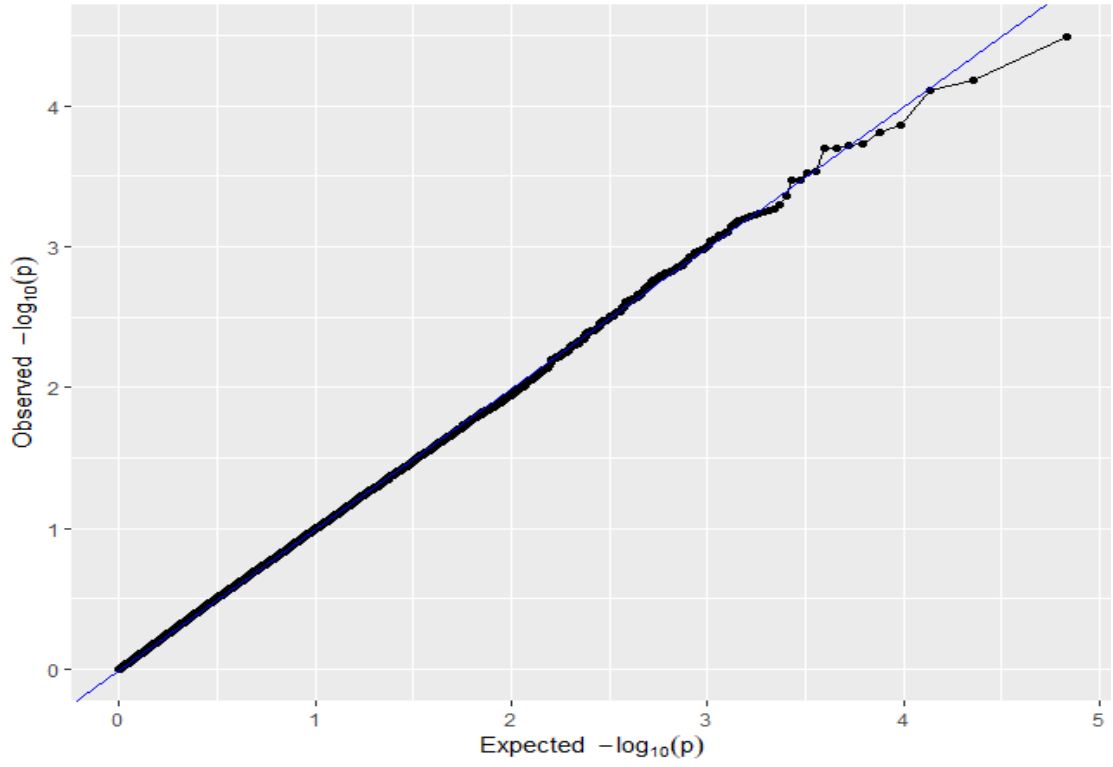
SNP	Kromozom	Pozisyon	MAF	-LogP10	Etki Miktarı±SE	A-VAR
rs109608698	7	86421967	0.27	0.00008	0.06824±0.017313	0.01056
rs41592128	11	22558808	0.26	0.00007	-0.05150±0.012941	0.01066
rs109575431	28	10588137	0.19	0.00003	-0.06153±0.014836	0.01179

MET: Metritis, SNP: Tek Nükleotid Polimorfizm, MAF: Minör Allel Frekansı, SE: Standart Hata, A-VAR: SNP Kalıtım Derecesi



$\lambda:1.036$

Şekil 4.11 MET için Bonferroni ve FDR manhattan grafikleri



Şekil 4.12 MET için Bonferroni ve FDR Q-Q plot

Çizelge 4.12 MET vakaları ile ilgili önemli pozisyonlar için yakın ilişkili genler

SNP	Kromozom	Pozisyon	Pozisyon Mesafeleri	Gen/QTL/ Pozisyon	Etkileri
rs109608698	7	86421967	86155784-86639456	EDIL3 gende QTL:215258 QLT:215259 QTL:215260 rs kodunda QTL:152449	Yeni bulgu MET Buzağının emme refleksi Et kalitesi
rs41592128	11	22558808	22440274-22890468	SLC8A1 gende QTL:23964 QTL:65974 QTL:45247 QTL:45256 QTL:45248 QTL:126028 QTL:45252 QTL:45244 QTL:45246- QTL:5255 QTL:45254 QTL:45251 QTL:45223 QTL:45250 QTL:45242 pozisyonda QTL:4953 QTL:1693	Yeni bulgu MET AD Vücut ağırlığı Distosi Süt verimi Süt protein verimi Süt proteini yüzdesi Süt yağ verimi Süt yağ yüzdesi Klinik mastitis SCS
rs109575431	28	10588137	9739985-10568659	RYYR gende QTL:261894	Yeni bulgu MET Testis plaziası
rs109575431	28	10588137	10599168-10624744	LOC104970887	Yeni bulgu Metritis

MET: Metritis, SNP: Tek Nükleotid Polimorfizim, QTL: Kantitatif Özellik Lokusu, AD: Abomasumun Deplasmanı, SCS: Somatik Hücre Skoru, MET: Metritis

4.7 Distosi

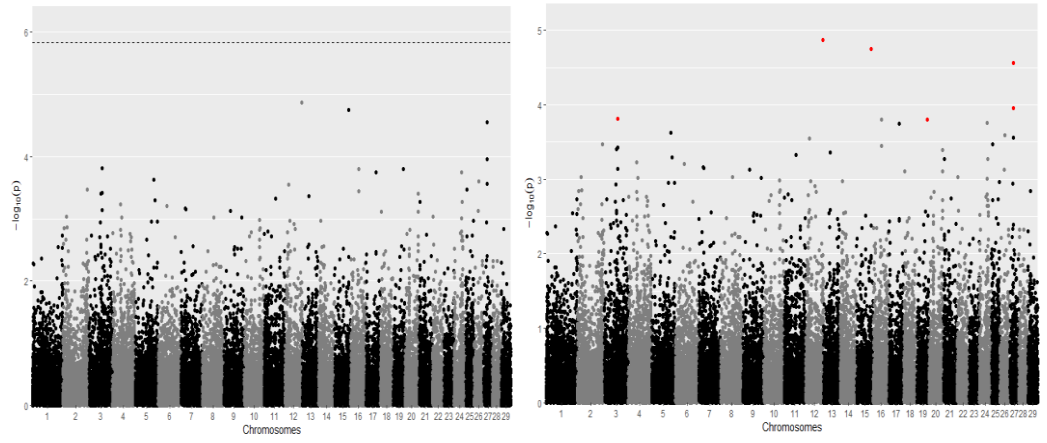
Buzağılama güçlüğü olarak adlandırdığımız distosi genellikle doğum sırasında yardıma ihtiyaç duyulan uzun süreli veya zor doğumu kapsamaktadır. Sığır yetiştiriciliğinde distosi hayvanın üreme sağlığı açısından ekonomik öneme sahip özellikler arasında yer almaktadır. Çalışmada 1494 baş Siyah Alaca sığına ait 4884 adet normal ve zor doğum kayıtları incelenmiştir. Çizelge 3.7' göre buzağılama kayıtlarının işletmelere göre dağılımı sırasıyla n değeri: 944, 902, 1301, 797, 940 ve toplam 4884 olarak hesaplanmıştır. İşletmelerdeki kayıtlar doğumun zor ya da normal herhangi bir müdahale gerektirmeden doğum olarak iki seviyede ele alınmıştır. Çizelge 3.7'e bakıldığında, tüm işletmelerde normal doğumun toplam sayısının 4115 (%84.25) ve zor

doğum toplam sayısının 769 (%15.75) olduğu görülmektedir. Çizelge 3.7'e göre, işletmeler arası farklılığın önem düzeyine bakıldığında 1 no'lu işletmenin diğer dört işletmeden farklı olduğu ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu görülmektedir. Distosi vakası fenotip verileri ile GWAS ilişkilendirme analizi sonuçları çizelge 4.13'de verilmiştir. Çizelge 4.13'e göre BTA3, 12, 15, 19 ve 28 kromozomları üzerinde 9 SNP distosi için önemli düzeyde çıkmıştır. Ayrıca çizelge 4.13'de SNP, kromozom, pozisyon, MAF, -LogP10, etki miktarı ve standart hata ile A-VAR değerleri verilmiştir. SNP önemlilik düzeyinin Bonferroni ve FDR analiz yöntemlerine ait manhattan grafiği şekil 4.13'de verilmiştir. Şekil 4.13 Bonferroni ve FDR manhattan grafiği incelendiğinde Bonferroni analiz yöntemine göre SNP'ler önemlilik düzeyinde çıkmaz iken FDR analiz yöntemiyle 9 SNP önemlilik düzeyinde çıkmıştır. Aynı zamandan şekil 4.14'te distosi için Bonferroni ve FDR Q-Q plot grafikleri verilmiştir. Çizelge 4.14'de işletmelere göre FDR analiz yöntemiyle önemli bulunan SNP, kromozom, pozisyon değerleri bildirilmiştir. Çizelge 4.14'e göre distosi ile ilgili olduğu düşünülen önemli SNP, kromozom ve pozisyonlar içinde ya da yakınında yer alan gen ve QTL'ler verilmiştir

Çizelge 4.13 Distosi vakaları ile ilgili önemli SNP ve rs pozisyonları

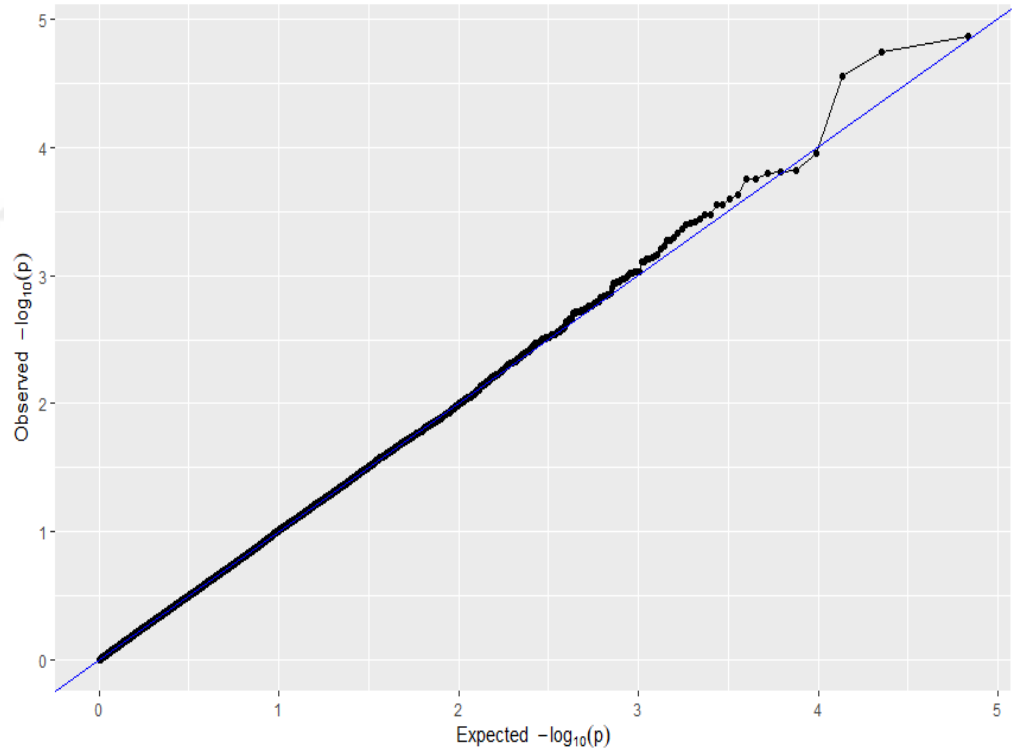
SNP	Kromozom	Pozisyon	MAF	-LogP10	Etki Miktarı±SE	A-VAR
rs42253081	3	68307607	0.37	0.00038	-0.06590±0.018568	0.00904
rs42254986	3	68432145	0.47	0.00015	-0.06971±0.018447	0.01026
rs42440851	12	87400412	0.19	0.01036	0.04585±0.017897	0.00471
rs110130678	12	88347846	0.31	0.00001	0.08043±0.018533	0.01342
rs109306973	15	73475016	0.00	0.00002	-0.11014±0.025756	0.01308
rs41919745	19	56438159	0.41	0.00016	-0.15103±0.040041	0.00992
rs41584780	27	17894486	0.11	0.00011	-0.11435±0.029660	0.01053
rs42120913	27	18002487	0.13	0.00028	-0.09820±0.027066	0.00928
rs42121639	27	18036224	0.08	0.00003	-0.20763±0.049660	0.01235

SNP: Tek Nükleotid Polimorfizm, MAF: Minör Allel Frekansı, SE: Standart Hata, A-VAR: SNP Kalıtım Derecesi



$\lambda:1.023$

Şekil 4.13 Distosi için Bonferroni ve FDR manhattan grafikleri



Şekil 4.14 Distosi için Bonferroni ve FDR Q-Q plot

Çizelge 4.14 Distosi vakaları ile ilgili önemli pozisyonlar için yakın ilişkili genler

SNP	Kromozom	Pozisyon	Pozisyon Mesafeleri	Gen/QTL/ Pozisyon	Etkileri
rs42253081	3	68307607	68190485-68191962	LOC104971686	Yeni bulgu Distosi
rs42253081	3	68307607	68359108-68986442	ST6GALNAC3 gende QTL:11380 QTL:10695 QTL:10691 QTL:10692 QTL:10693 QTL:10694 QTL:10696	Distosi Cidago yüksekliği. Vücut ağırlığı Karkas ağırlığı
rs42254986	3	68432145	68359108-68986442	ST6GALNAC3 gende QTL:11380 QTL:10695 QTL:10691 QTL:10692 QTL:10693 QTL:10694 QTL:10696	Distosi Cidago yüksekliği. Vücut ağırlığı Karkas ağırlığı
rs42440851	12	87400412	87394804-87425540	FAM155A	Yeni bulgu Distosi
rs110130678	12	88347846	87890607-88314578	MOY16	Yeni bulgu Distosi
rs110130678	12	88347846	88551064-88575889	LOC101905776	Yeni bulgu Distosi
rs109306973	15	73475016	72881835-72952979	LOC107133188	Yeni bulgu Distosi
rs109306973	15	73475016	74303496-74321503	API5 pozisyonda QTL:11007 QTL:11004	Distosi Vücut ağırlığı
rs41919745	19	56438159	56418224-56450260	UNK pozisyonda QTL:11092 QTL:106657 QTL:1391	Distosi Vücut canlı ağırlığı
rs41584780	27	17894486	17783318-17788095	LOC104976060	Yeni bulgu Distosi
rs41584780	27	17894486	18071580-18073262	LOC781220	Yeni bulgu Distosi
rs42120913	27	18002487	17783318-17788095	LOC104976060 pozisyonda QTL:11393 QTL:11248 QTL:11249 QTL:11252 QTL:11251	Distosi Vücut ağırlığı Karkas ağırlığı Cidago yüksekliği
rs42120913	27	18002487	18071580-18073262	LOC781220	Yeni bulgu Distosi
rs42121639	27	18036224	17783318-17788095	LOC104976060 pozisyonda QTL:11393 QTL:11248 QTL:11249 QTL:11252 QTL:11251	Distosi Vücut ağırlığı Karkas ağırlığı Cidago yüksekliği

SNP: Tek Nükleotid Polimorfizim, QTL: Kantitatif Özellik Lokusu

5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

5.1 Tartışma

5.1.1 Abomasum deplasmanı

Bilindiği üzere AD vakaları ekseriyetle yüksek süt verimine sahip ineklerde görülmektedir. Bu çalışmada kayıt altına alınan 5 farklı işletmedeki vaka veri seti değerlendirildiğinde de, beş işletmede toplam abomasum deplasmanı geçiren inek sayısı 228 baş olup, AD vakası oransal değeri %15.26 olarak hesaplanmıştır. Tüm işletmelerde ki AD geçirmeyen inek sayısı ise 1266 baş olup toplam işletmelere göre oransal değeri ise %84.74 olarak hesaplanmıştır. Tüm işletmelerdeki AD vakası fenotip verileri ile GWAS ilişkilendirme analizi sonuçlarına baktığında, BTA1 ve BTA6 üzerinde 16 SNP'nin abomasum deplasmanı açısından ilişkili çıktığı görülmüştür. Bonferroni ve FDR yöntemlerine göre analizler gerçekleştirilmiştir. Bonferroni analizinde AD'ı değerlendirildiğinde önemli SNP'ler tespit edilmemişken, FDR analiz yöntemiyle yapılan değerlendirmede 16 SNP AD için önemli olarak tespit edilmiştir.

FDR analiz yöntemine göre, AD için BTA1 rs108977638 (pozisyon:128581140 bp)'de 1 SNP tespit edilmiştir. Bu pozisyon içerisinde ZBTB38 geni bulunmaktadır. ZBTB38 geni içerisinde sığırlarda QTL:13138 vücut çevresi, QTL:13137, QTL:25186 ve QTL:13136 vücut yüksekliği, QTL:13135 ile QTL:25185 vücut uzunluğu ve QTL:25187 sağrı uzunluğu ile ilişkili SNP'ler olarak bildirilmiştir (Liu vd. 2010; Liu vd. 2013). BTA1 kromozomunda bulunan ZBTB38 geni içerisinde bulunan birçok QTL sığırın vücut çevresi, vücut yüksekliği, vücut uzunluğu, sağrı uzunluğu, canlı ağırlığı, sütün somatik hücre skoru, longissimus muscle alanı (MLD), 12. Kaburga yağ kalınlığı, ineğin ön meme ucu gelişimi, sütün alfa-kazein yüzdesi ve sütün palmitik asid bileşimiyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

Yerli Çin sığır ırklarının moleküler karakterizasyonu üzerine ve polimorfizmi üzerine yapılan bir çalışmada, metillenmiş DNA'ya bağlanan ve baskılayan 38 içeren çinko

parmak (ZBTB38) geninin sığırın vücut ölçüleri ile ilişkisi olduğu ve seleksiyon modelinde önemli bir gen olduğu bildirilmiştir (Liu vd. 2010). Ayrıca, ZBTB38 geninin ifadesi sığır ve insan boyunun yanı sıra diğer boy indekslerindeki düzenlediği ve genomik yapısal analizlerinde iki tür içinde ZBTB38 genlerinin büyük benzerlikler gösterdiği bildirilmiştir (Liu vd. 2010; Liu vd. 2013).

BTA1 pozisyon:128581140 bp'da ineğin canlı ağırlığı için (QTL:1320, QTL:10648 ve QTL:10647) 3 QTL, süt somatik hücre skoru için QTL:178035 (rs43263378 ve rs42366036) 2 SNP, MLD için QTL:251141 (rs42363331 ve rs43268022) 2 SNP ve 12. Kaburga yağ kalınlığı için QTL:10650 ve QTL:10649 2 QTL bildirilmiştir (Casas vd. 2003; McClure vd. 2010; Oliveira vd. 2019; Naserkheil vd. 2020). Ayrıca, aynı pozisyon için QTL:1547 ineğin ön meme ucu gelişimi, QTL:21533 sütün alfa-kazein yüzdesi ve QTL:56570 sütün palmitik asid bileşimiyle ilgili olduğunu bildiren çalışmalarda bildirilmiştir (Ashwell vd. 2005; Schopen vd. 2009; Bouwman vd. 2011).

AD yüksek süt verimine sahip ineklerde görülen metabolik hastalıkların sonucunda ortaya çıkan bir anatomik bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Bu çalışmada ZBTB38 geni ile AD arasında bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. AD için tespit edilen ZBTB38 geni, sığırın süt verimi, et verimi ve vücut ölçülerini etkilediği litaretülerde görüldüğü için tespit edilen önemli SNP'ler ve ZBTB38 geni bu çalışmanın bulgularını destekler nitelikte olmaktadır. Sonuç olarak, AD için ZBTB38 geninin daha çok araştırılması önerilmektedir.

FDR analiz yöntemine göre AD için, BTA6 rs41653382, rs42434064, rs42716880, rs41599002, rs42483723, rs42596633, rs41599001, rs42225005, rs110875592, rs110555091, rs109362007, rs109898977, rs42800435, rs43468476, rs109535691'de 15 önemli SNP tespit edilmiştir. Bu SNP'lerin içinde ya da yakınların LIMCH1, TRNAC-ACA, KCTD8, GABRG1, LOC104972749, GABRA2, TRNAW-CCA, LOC100139936, LOC100298320, GABRB1, CORIN, LOC101906021, CHIC2, KIT, LOC100138563, SRD5A3, SPINK2, REST ve IGFBP7 genleri bulunmaktadır.

BTA6’da bulunan LIMCH1 geni içerisindeki rs41653382 AD ile ilişkili bir SNP olarak düşünülmektedir. LIMCH1 geni üzerine yapılan çalışmalarda, Brahman ve Yunling sığır ırklarında vücut ölçüleri ve alın (baş) büyüklüğü ile LIMCH1 arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Chen vd. 2020). Ayrıca aynı çalışmada Brahman sığırlarında LIMCH1 geninin ifadesinin daha fazla olduğu ve alın boyutu açısından önemli LIMCH1 1 geninin, C-terminal LIM alanlarına sahip paralog bir protein olan aktin stres lifleriyle ilişkili bir protein olan LIMCH1’in intronunda sentezlendiği bildirilmiştir (Chen vd. 2020). Kore Hanwoo sığırlarında karkas özellikleri için QTL’nin belirlenmesine yönelik yapılan bir çalışmada ise LIMCH1 geninin MLD ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir (Alam vd. 2023). AD için, BTA6 62048839 bp pozisyonunda süt bileşenlerine, vücut ağırlığına ve boyutuna etki eden QTL’ler bildirilmiştir. Makalelerde verilen bilgiler doğrultusunda VKS ve MLD özellikleri hayvana ait besi performansı ve büyüme özellikleriyle ilişkili olduğu için yüksek büyüme performansına sahip ineklerde AD’a yatkınlık daha fazla olacağından çalışma bulgularını destekleyen nitelikte olduğu düşünülmektedir.

AD için BTA6’da rs42434064’te pozisyon:64007890-64007961 bp mesafede TRNAC-ACA geni ve pozisyon:64486959-64750899 bp mesafede KCTD8 genleri bulunmaktadır. TRNAC-ACA geni için Gir sığırlarında yapılan bir çalışmada oosit ve embriyo üretimi ile sığırın üreme özellikleri üzerine etkili olduğu bildirilmiştir (Rocha vd. 2024). Brahman sığırlarında ise gen üzerinde hayvan mizahacını ve davranışını etkileyen önemli SNP’ler bildirilmiştir (Paredes-Sánchez vd. 2020). Nelore ırkı sığır popülasyonunda ise karkas özelliklerine ilişkin özellikle kalça yağ kalınlığı ile TRNAC-ACA gen arasında bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (Medeiros de Oliveira Silva vd. 2017). Süt sığırlarında süt laktoz içeriğini etkileyen genomik bölgelerde bulunan pek çok gen arasında TRNAC-ACA geninin SCS ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Costa vd. 2019). BTA6 rs42434064’te canlı ağırlık ve günlük canlı ağırlık artışı ile ilgili 2 QTL tespit edilmiş olup, QTL:67666’nın canlı ağırlık üzerinde ve QTL:67667’nin günlük canlı ağırlık artışı üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir (Snelling vd. 2010). Bu çalışmada ise TRNAC-ACA geni yakınlarında ve pozisyonlarda AD ile ilişkili olabileceği düşünülen gen ve SNP tespit edilmiştir. TRNAC-ACA geni süt verimi ve döl verimi özelliklerini etkilediği için AD bozukluğunun genetik ilişkisini destekleyecek nitelikte olduğu düşünülmektedir.

BTA6'ya yakın mesafedeki KCTD8 geni potassium channel tetramerization domain containing 8 geni olarak bilinmektedir. Maremmana yarı yabani sığırlarda yapılan bir çalışmada, KCTD8 geninin iklim adaptasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Biscarini vd. 2020). Besi sığırlarında büyüme ve et kalite özellikleri üzerine yapılan bir çalışmada ise, BTA6 üzerinde bulunan KCTD8 geninin MLD ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Roberts vd. 2018). Süt mandalarında karbonhidrat metabolizmasıyla ilgili önemli genlerin araştırıldığı bir çalışmada karbonhidrat metabolizmasında etkili olan dört gen (KCTD8, FOXO4, SSTR3, LOC782855) içerisinde KCTD8 geninde olduğu bildirilmektedir (De Camargo vd. 2015). Litaretürler incelendiğinde KCTD8 geninin büyüme ve karkas özellikleri üzerine ilişkisi olduğu görülmektedir. İneğin karbonhidrat metabolizmasında meydana gelen değişiklikler rumen mikroorganizma popülasyonunu etkilediği için literatür sonuçları bu çalışmanın bulgusu olan KCTD8 gen ile AD arasındaki ilişkiyi destekler nitelikte olmaktadır.

AD için BTA6 rs42716880 (pozisyon:66235480 bp)'de önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyon içerisinde GABRG1 geni bulunmaktadır. BTA6 üzerinde farklı pozisyonlarda Gama-aminobütirik asit (GABA) gen ailesine ait genler (GABRG1, GABRA2 ve GABRB1) bulunmaktadır. Çin zhaotong ırkı sığırlarda yapılan araştırmada GABA ailesi genlerinden GABRGB1 geninin et kalitesi özellikleri için etkili olduğu bildirilmiştir (Lyu vd. 2023). Nellore ırkı sığırlarda yapılan bir çalışmada BTA6'da karkas ağırlığı ile ilişkili üç gen arasında GABA genleride (GABRA4, GABRB1, LOC536190) bildirilmiştir. Ayrıca GABRA4 ve GABRB1'in üreme özelliği ve karkas et rengi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Zhao vd. 2021). İtalyanın yerli sığırlarında davranışsal özellikleri etkileyebilecek genetik yapının belirlenmesi üzerine yapılan bir çalışmada ise, GABA-A reseptör alt birimi genlerinden (GABRA2, GABRA4, GABRB1 ve GABRG1) oluşan bir grup genin hayvan davranışları üzerine etkili olduğu bildirilmiştir (Mastrangelo vd. 2020). İşletmeler için laktasyonun devamlılığı ve süt üretimi ekonomik açıdan en önemli özellikler arasındadır. Kuzey Amerika siyah alaca sığır popülasyonunda laktasyon kalıcılığı, süt verimi, yağ verimi, yağ yüzdesi, protein verimi ve protein yüzdesi ile ilişkili genetik yapının belirlenmesi üzerine yapılan bir çalışmada GABRG1 ve GABRA2 genlerinin sığır süt verimi özelliğini etkilediğini bildirilmiştir (Pedrosa vd. 2021). Kuzey Etiyopya'nın Tigray

bölgesinde beş yerli sığır ırkı popülasyonunda, laktasyon süt veriminin GABRG1 geni ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Zegeye vd. 2023). *Bos indicus* sığırlarda düvenin üreme özelliklerine etki eden genlerin araştırıldığı bir çalışmada, GABA erjik sinapsların gonodotroponin relasing hormonu (GnRH) nöronları üzerinde inhibitör etkiye neden olduğu için düvelerin ergenlik döneminde GnRH hormonu salınımında GABRA4, GABRA2, GABRB1 ve GABRG1 genlerinin etkisi olduğu bildirilmiştir (Tahir vd. 2021). BTA6 rs42716880'da 2 QTL'in (QTL:16898 ve QTL:110933) süt bileşenleriyle ilişkili olduğuda tespit edilmiştir (Buitenhuis vd. 2016).

AD için BTA6 rs41599002 (pozisyon:66509207 bp) önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyona yakın LOC104972749 (pozisyon:66473658-66480496 bp) ve GABRA2 (pozisyon:66519803-66604688 bp) genleri bulunmaktadır. BTA6 rs41599002 bölgesinde QTL:151573 iskelet- kas kalsiyum içeriği üzerine etki eden bir SNP olarak bildirilmiştir (Mateescu vd. 2017). AD bozukluğunun hassas olduğu yüksek süt verimli ineklerin NED açısından durumları ele alındığında, GABRG1, GABRA2 ve GABRB1 genlerinin ve pozisyonlarda bildirilen SNP'lerin özellikle süt verimi ile ilişkisi üzerine yoğunlaşan çalışmalar incelendiğinde, çalışmanın bulgularını destekler nitelikte olduğu görülmektedir.

AD için BTA6 üzerinde rs42483723 SNP'de (pozisyon:66660028 bp) SNP'ler tespit edilmiştir. Bu bölgeye yakın TRNAW-CCA (pozisyon:66640908-66640979 bp) ve LOC100139936 (pozisyon:66708709-66720314 bp) genleri bulunmaktadır. BTA6 rs42483723'te QTL:152231 sığırlarda iskelet- kas sodyum bileşenleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Mateescu vd. 2017). Nelore ve Charolais ırkı melezi Canchim besi sığırı ırkında yapılan genomik bir çalışmada TRNAW-CCA geninin ilk buzağılama yaşı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Buzanskas vd. 2021). Nellore sığırlarında et rengi özelliklerini etkileyen genomik bölgeler ve varsayılan aday genlerin araştırıldığı bir çalışmada TRNAW-CCA geninin et rengine etki ettiği bildirilmiştir (Marin-Garzon vd. 2021). Litaretürlerde TRNAW-CCA geni için karkas özellikleri ve et renk kalitesiyle ilgili olduğunu bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmanın bulgusu olarak AD için TRNAW-CCA genin daha fazla çalışılması gerektiği düşünülmektedir.

AD için BTA6 rs42596633 (pozisyon:66711012 bp) ve BTA6 rs41599001 (pozisyon:66747934 bp)'de önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Pozisyon:66711012 bp içerisinde LOC100139936 (pozisyon:66708709-66720314 bp) geni bulunmaktadır. Pozisyon:66747934 bp'da ise pozisyona yakın LOC100139936 (pozisyon:66708709-66720314 bp) ve LOC100298320 (pozisyon:66854324-66855049 bp) genleri bulunmaktadır. BTA6 rs42596633'te QTL:152235 ve BTA6 rs41599001'de QTL:152237 sığırlarda iskelet- kas sodyum bileşenleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Mateescu vd. 2017). AD için BTA6 rs42596633 (pozisyon:66711012 bp) ve BTA6 rs41599001 (pozisyon:66747934 bp)'in yeni bir bulgu olarak değerlendirilmesi düşünülmektedir.

AD için BTA6 rs42225005 (pozisyon:67643584 bp)'te önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyonda GABRB1 (pozisyon:67261248-67716143 bp) geni bulunmaktadır. GABRB1 geni içerisinde QTL:160094'ün sığırlarda solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlık üzerine etkili olduğu bildirilmiştir (Neupane vd. 2018). BTA6 rs42225005 bölgede QTL:37358 sığırlarda yüz pigmentasyonuna etkili bir QTL olarak bildirilmiştir (Mészáros vd. 2015). BTA6 rs42225005'te QTL:110287'nin sütte kalpa-kazein yüzdesine etki ettiği bildirilmiştir (Buitenhuis vd. 2016).

AD için BTA6 üzerinde rs110875592 (pozisyon:68059441 bp)'de AD ile ilişkili SNP'ler tespit edilmiştir. AD ile ilişkisi olduğu düşünülen SNP CORIN (serin peptidazı kodlayan gen) (pozisyon:67923558-68232043 bp) geni içerisinde bulunmaktadır. BTA6 rs110875592'in sığırlarda canlı ağırlığa etki eden bir QTL:124014 ve süt kalpa-kazeinine etki eden bir QTL:110997 bildirilmiştir (Jahuey-Martínez vd. 2016; Buitenhuis vd. 2016). Memelilerdeki pigmentasyon saç veya deride bulunan melanin varlığına veya yokluğuna dayanmaktadır. Sırasıyla siyah/kahverengi ve sarı/kırmızı renklerden sorumlu olan eumelaninler ve feomelaninler olmak üzere iki tür pigment bulunmaktadır. Kore yerli sığırı ırkında yapılan GWAS analizinde sığırlarda bu pigmentlerin sentezini etkileyen ana genler arasında CORIN geninde bulunduğu bildirilmiştir (Shin vd. 2016). CORIN geni için BTA6 üzerindeki genomik bölgelerde bulunduğu ve tip II transmembran serin proteazı kodlayan trypsin süper ailesinin bir üyesi olduğu ifade edilmiştir. Bu genin görevleri arasında kas ve yağ birikimi, glikoz

mobilizasyonu ile ilgili biyolojik işlevlerle doğrudan ilişkili olan NPPA geninin atriyal natriüretik hormon düzenlenmesine katılma, kalp iletimi, kas kasılması, sinaps aktivitesi, yağ asitleri biyosentezi ve β -oksidasyonu ile ilgili yollarda yer alması ile birlikte karkas et rengine etki ettiği bildirilmiştir (Marín-Garzón vd. 2021). Aynı çalışmada CORIN ve TRNAW-CCA genlerinin ortak özelliklere etki ettiği ve birbirleriyle ilişkilerinin olduğuda bildirilmiştir. Bu çalışmada CORIN ve TRNAW-CCA genleri AD ile ilişkili genler olarak tespit edildiği için daha fazla çalışma ile bu bulgunun desteklenmesi gerektiği düşünülmektedir.

AD için BTA6 rs11055509 (pozisyon:71111080 bp)'da önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyona yakın LOC101906021 (pozisyon:71052495-71053545 bp) ve CHIC2 (pozisyon:71186360-71245780 bp) genleri bulunmaktadır. BTA6 rs41599001'de laktasyon sürekliliğine etki eden bir QTL:25392 bildirilmiştir (Pryce vd. 2010).

AD için BTA6 üzerinde rs109362007 ve rs109898977 (pozisyon:72051699 bp ve 72094797 bp)'de önemli SNP'ler olduğu tespit edilmiştir. Bu SNP'ler KIT (pozisyon:71796318-71917436 bp) ve LOC100138563 (pozisyon: 72122499-72193705 bp) genlerine yakın mesafelerde bulunmaktadır. KIT geninin melanogenez, eritropoez, spermatogenez ve T hücresi farklılaşmasında anahtar rol oynadığı bildirilmiştir (Besmer vd. 1993. Yoshida vd. 2001). Hereford ırkı sığırlarda bulunan ve hayvanlarda derinin beneklenmesine etkili S lokusu KIT geninin içerisinde olduğu bildirilmiştir (Fontanesi vd. 2010). Çok sayıda KIT mutasyonunun insanda ve farede pigmentasyon kusurlarına neden olduğu rapor edilmiştir. Bu nedenle KIT geni, sığırlarda lekelenme lokusu için önemli bir gen olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir. KIT geninin göz ve yüz pigmentasyon üzerine etkilerine ek olarak sütün somatik hücre skorunda etki ettiği QTL'ler (QTL:31634) bildirilmektedir. BTA6 rs109362007'de 2 QTL'in (QTL:37371 ve QTL:37270) ve BTA6 rs109898977'de 2 QTL'in (QTL: 37373 ve QTL: 37372) göz ve yüz rengine etki ettiği bildirilmiştir (Mészáros vd. 2015).Bu çalışmada yeni bir bulgu olan KIT geninin AD bozukluğu ile ilişkili bir gen olabileceği düşünülmektedir. KIT geni ile ilgili daha çok çalışma yapılması uygun görülmektedir.

AD için BTA6 üzerinde rs42800435 (pozisyon:72475809 bp)'te önemli SNP'ler tespit edilmiştir. AD ile ilişkisi olduğu düşünülen SNP'ler, SRD5A3 (steroid 5 alpha-reductase 3) geni içerisinde bulunmaktadır. SRD5A3 geni ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde farklı yem alımlarına sahip Nelore (*Bos indicus*) ve Siyah Alaca ırkı düvelerinde progesteron metabolizmasının SRD5A3 geni ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Batista vd. 2020). Dolayısıyla SRD5A3 geni üreme üzerine etkili bir gen olarak düşünülmektedir. Lanzhou yağlı kuyruklu koyunların interseks fenotipinin GWAS ile genetik ilişkilerinin belirlenmesi isimli çalışmada; SRD5A2, SRD5A3 ve PAWR gibi genlerin androjen biyosentezi süreci ve FSH'un yanıtlarında önemli genler oldukları bildirilmiştir (Li vd. 2020). Afrika zebu süt sığırlarında SRD5A3 geni için erkek üreme sisteminin gelişimi ile ilişkili bir gen olduğu ve prostat ile dış genital bölge farklılaşmasını sürdürmek için testosteronun dihidrotestosterona dönüştürülmesinde rol oynadığı bildirilmiştir (Bahbahani vd. 2018). Başka bir çalışmada SRD5A3 geninin glikoz metabolizmasında görev aldığı, maya ve memelilerde proteinlerin N-bağlı glikosilasyonu için gerekli olan bir poliprenol redüktazı kodladığı bildirilmiştir (Stiler vd. 2010). Sanglard doktora tezinde SRD5A3 geninin steroid hormonu ile ilgili olduğunu bildirmiştir (Sanglard, 2018). Bu çalışmanın bulguları arasında AD ile ilişkisi olan SRD5A3 geni pek çok çalışmada üreme ile ilişkisi bildirilmiştir. SRD5A3 geni hayvan üreme özelliklerinde yaşanan sorunların sekonder sebebi olan AD hastalığına ya da anatomik bozukluğuna neden olabileceği düşünülmektedir.

AD için BTA6 üzerinde rs43468476 (pozisyon:73819092 bp)'da önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Pozisyon:73819092 bp'da AD ile ilişkisi olduğu düşünülen SNP, SPINK2 geni içerisinde bulunmaktadır. SPINK2 geni ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde, sığır üreme sisteminde görev aldığı, dişilerde anöstrusta yumurtalıklarda aşağı yönlü bir seyir halinde olduğu ve erkek üreme sisteminde ise spermatogenez döngüsünde önemli rol oynadığı birçok çalışma ile bildirilmiştir. Manda sperm proteomunda semen kalitesinin düzenlenmesi sürecinin ve yolaklarının aydınlatılması konulu çalışmada SPINK2 geni için spermatogenezin farklı aşamalarında oldukça önemli olduğu bildirilmiştir (Binsila vd. 2021). Bir araştırmada SPINK2 geninin spermin morfogenez ve akrozomal yapının oluşumu sırasında proteazı nötraliz etmede kritik bir rol oynadığı bildirmiştir (Jalkanen vd. 2006). İnsanlarda yapılan bir çalışmada SPINK2 geninin

heterolog ve homolog mutasyonları sırasıyla oligozoospermiye ve azospermiye neden olduğu bildirilmiştir (Kherraf vd. 2017). Tavuk seminal plazma üzerine yapılan bir çalışmada SPINK2 ekspresyonu doğurganlık ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Thelie vd. 2019). Literatür taramalarından anlaşılabacağı üzere SPINK2 geni dişi ve erkek üreme sistemleri üzerine etkili bir gen olarak görülmektedir. Tez çalışması bulgularında ise AD ile ilişkisi tespit edilmiştir. AD'nin genellikle yüksek süt ve döl verimi olan sığırlarda NED ile doğru orantılı seyreden bir hastalık olması, birçok metabolik hastalıkların beraberinde şekillenmesi nedeniyle literatür sonuçları bu çalışmanın bulgularını destekler nitelikte olduğu görülmektedir.

BTA6 üzerinde rs109535691 (pozisyon:74084829 bp)'da AD ile ilişkisi olduğu düşünülen SNP'in IGFBP7 (pozisyon:74071064-74150456 bp) genine yakın mesafede olduğu tespit edilmiştir. IGFBP7 geni insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 7 geni olarak bilinmektedir. IGFBP7 geni, IGF'lere bağlanma yeteneğine sahip olduğu için IGF'lerin sinyal yolunu pozitif veya negatif olarak düzenlemektedir. Aynı zamanda IGFBP7 geni, IGF'den bağımsız bir şekilde hücre büyümesi, farklılaşması ve gelişmesinde önemli bir rol oynamaktadır. IGFBP7 geni içerisinde bulunan QTL:16238 servis periyodu, QTL:16235 süt yağ yüzdesi, QTL:16234 süt yağ verimi, QTL:16236 süt protein yüzdesi, QTL:16233 süt verimi ve QTL:16237 tohumlama başına gebelik oranı üzerine önemli QTL'ler olarak bildirilmiştir (Pimentel vd. 2011). Yan Sarı sığırlarında preadiposit farklılaşması üzerine yapılan bir araştırmada, progenitor hücrelerin oluşumu sırasında IGFBP7'nin mRNA ekspresyon seviyesinin, lipoprotein lipaz (LPL) ve transkripsiyon faktörlerinin (PPAR γ , C/EBP α) ekspresyon seviyelerini önemli ölçüde arttığı, IGFBP7'nin preadiposit hücrelerinin farklılaşmasında önemli bir düzenleyici rol oynadığı ve lipid metabolizması ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir (Hu vd. 2021). Çin Siyah Alaca ırkı sığır popülasyonunda pigmentasyon özelliği için yapılan GWAS çalışması sonucunda KIT, IGFBP7, PDGFRA, MITF, ING3 ve WNT16 genlerinin derinin siyah oranı (PB) ve meme başı rengi (TC) için umut verici genler olduğu bildirilmiştir (Fan vd. 2014). İnsanlarda ve hayvanlarda büyüme, hücre üretimi ve yenilenmesini uyaran büyüme hormonu (GH) veya somatotropin, ön hipofizden salgılanan peptit yapılı bir hormon olup, sığırlarda IGFBP genleri, kas büyümesi ve karkas özellikleri gibi ekonomik özelliklerle ilişkili genler olarak gruplandırıldığı

bildirilmiştir (Rehman vd. 2022). Ayrıca, BTA6 rs109535691’de sığırlarda canlı ağırlığa etki eden bir QTL:110997 ve süt kalpa-kazeinine etki eden bir QTL:110997 tespit edilmiştir (Jahuey-Martínez vd. 2016; Buitenhuis vd. 2016). Makalelerde bahsedilen bulgulara göre IGFBP7 geni büyüme ve gelişme ile ilgili bir gen olduğu için çalışma bulgusunda yer alan AD ile ilişkisinin daha fazla materyal ve çalışmaya desteklenmesi gerektiği düşünülmektedir.

Tez çalışması bulgularında BTA6 üzerinde bulunan 13 ayrı pozisyonun (pozisyon:66235480, pozisyon:66509207, pozisyon:66660028, pozisyon:66711012, pozisyon:6674793, pozisyon:67643584, pozisyon:6805944, pozisyon:71111080, pozisyon:72051699, pozisyon:72094797, pozisyon:72475809, pozisyon:73819092 ve pozisyon:74084829) süt bileşenleri, vücut ağırlığı ve vücut uzunluğu üzerine etki eden önemli QTL’ler içerdiği literatürlerde bildirilmiştir. BTA6’da 13 SNP (rs41653382, rs42434064, rs42716880, rs41599002, rs42483723, rs42596633, rs41599001, rs42225005, rs110875592, rs110555091, rs109362007, rs109898977, rs42800435, rs43468476, rs109535691)’de sırasıyla. LIMCH1, TRNAC-ACA, KCTD8, GABRG1, LOC104972749, GABRA2, TRNAW-CCA, LOC100139936, LOC100298320, GABRB1, CORIN, LOC101906021, CHIC2, KIT, LOC100138563, SRD5A3, SPINK2, REST ve IGFBP7 genleri ile BTA1 ZBTB38 geninin AD ile ilişkileri bu çalışmanın bulguları arasında yer almaktadır. Sonuç olarak bahse konu kromozomların, genlerin, QTL ve SNP’lerin daha fazla sayıda materyal ile çalışılmasının uygun olacağı düşünülmektedir.

5.1.2 Asidosiz

Asidosiz için çalışmada Siyah Alaca ırkı sığırlarda 5 farklı işletmedeki asidosiz vaka veri seti GWAS ilişkilendirmesinde Bonferroni ve FDR testlerine tabi tutulmuşlardır. Analiz sonuçlarına göre, bonferroni testinde asidosiz hastalığı ile ilgili herhangi bir ilişki bulunmamıştır. FDR testinde ise materyalin BTA’ları üzerinde asidosiz ile ilgisi olduğu düşünülen birçok gen ve SNP’ler tespit edilmiştir. FDA tesine göre; BTA5, 6, 10, 13, 23 ve BTA29 üzerinde önemli 13 SNP ve bu pozisyonlarda bulunan pekçok gen tespit edilmiştir. BTA5’te (rs109061965, rs109135444, rs110898024, rs41589061,

rs109144266 ve rs110910863) BTA6'da (rs43470825), BTA10'da (rs110586840), BTA13'te (rs109213987) ve BTA29'da (rs42195584) birer SNP ve BTA 23'te (rs110496103, rs43561770 ve rs43561026) üç SNP tespit edilmiştir. Bu pozisyonların içinde ya da yakınında LOC104970065, LOC789659, KRT8, KRT78, KRT79, KRT4, KRT6C, KRT75, GALNT6, LOC101906736, LOC101902090, SEMA6D, CACNB2, PGK2, CRISP1, LOC132343582, TRNAY-AUA, PKHD1 ve TSPAN4 genleri bulunmaktadır.

Asidosiz için BTA5 rs1090619659 (pozisyon:25518483 bp)'da önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyona yakın LOC104970065 (pozisyon:25454653-25459587 bp) ve LOC789659 (pozisyon:25536903-25539970 bp) genleri bulunmaktadır. BTA5'te pozisyon:25518483 bp'da klinik mastitise etki eden QTL:4974 bildirilmiştir (Lund vd. 2008). Aynı noktada inek sütünün formuna etki eden QTL:4626 ve QTL:10435 süt verimine, QTL:10280 süt yağ verimine, QTL:10437 süt protein verimine etki ettiği bildirilmiştir (Schrooten vd. 2000; Bennewitz vd. 2004; Schrooten vd. 2004).

Asidosiz için BTA5 rs109135444 (pozisyon:27235668 bp)'da önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyona yakın KRT8 (pozisyon:27213669-27221171 bp) ve KRT78 (pozisyon:27258312-27266308 bp) genleri bulunmaktadır. BTA5 rs109135444'te QTL:67075 günlük canlı ağırlık artışına etki ettiği bildirilmiştir (Snelling vd. 2010). BTA5 pozisyon: 27235668 bp'da ise klinik mastitise etki eden QTL:4974 ve inek sütünün formuna, süt verimine, süt yağ verimine vb. özelliklere etki eden SNP'ler bildirilmiştir (Lund vd. 2008;Schrooten vd. 2000; Bennewitz vd. 2004; Schrooten vd. 2004). Asidosiz ile ilişkisi olduğu düşünülen BTA5 üzerinde bulunan KRT8 (pozisyon:27213669-27221171 bp) ve KRT78 (pozisyon:27258312-27266308 bp) genleri ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında, KRT ailesi genlerin keratin mekanizmasıyla ilgili olduğu ve özellikle hayvanın kıl, yapağı, pigmentasyon, deri boynuz gibi dokular üzerine etki ettiği görülmektedir. Yak sığırlarında yapılan çalışmada 53 farklı tür keratin tanımlanmıştır. KRT ailesine ait proteinlerin hücre altı lokalizasyonunun çekirdekte, hücre iskeletinde ve stoplazmada olduğu ve her KRT alt üyesinin pigmentasyona kıl köküne farklı renkler verdiği bildirilmiştir (Bao vd. 2022).

Asidosiz için BTA5 rs110898024 (pozisyon:27287454 bp) önemli SNP olarak tespit edilmiştir. Bu pozisyona yakın KRT79 (pozisyon:27271548-27282430 bp) ve KRT4 (pozisyon:27291350-27298264 bp) genleri bulunmaktadır. Benzer şekilde BTA5 rs41589061 (pozisyon:27601323 bp) ve BTA5 rs109144266 (pozisyon:27633265 bp)'da önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyona yakın KRT6C (pozisyon:27594452-27599707 bp) ve KRT75 (pozisyon:27630615-27640849 bp) genleri bulunmaktadır. BTA5 rs110898024 ve rs41589061'de bulunan QTL:14844 paratüberküloz; klinik mastitise etki eden QTL:4974 bildirilmiştir (Kirkpatrick vd. 2011; Lund vd. 2008). Aynı pozisyonlarda inek sütünün formuna, süt verimine, süt yağ verimine vb. özelliklere etki eden QTL'ler de bulunmaktadır (Schrooten vd. 2000; Bennewitz vd. 2004; Schrooten vd. 2004). Ayrıca, KRT75 geni içerisinde bulunan QTL:175863 süt yağ verimi ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir (Jiang vd. 2019a). BTA5 üzerinde bulunan KRT gen ailesinin bir alt üyesi olan KRT8 geni hayvanların boynuz üzerinde şekillenen ve anormal çalışmasında tümör benzeri yapıların olmasına neden olan döngü ile ilişkili bir gen olarak bilinmektedir. KRT8 geni için yapılan bir çalışmada KRT8 geninin boynuz kanseri tümör oluşumunda boynuz bileşeninde ve apoptotik döngüde rol aldığı bildirilmiştir (Bhatia vd. 2020). Süt ineklerinde foliküler olgunluğu ve zamanında yumurtlamayı kontrol eden en önemli faktörlerden biri CYP19A1 geni ile KRT8'in aromataz ekspresyonu ile alakalı olduğu bildirilmiştir (Guillemin vd. 2015). Sahiwal sığırları ve Murrah mandalarının süt somatik hücrelerinin karşılaştırmalı gen ekspresyon profili çalışmasında, meme epitel hücre oranı (MEC) belirteçlerinden biri olan KRT8 geninin göreceli olarak sığırlarda 4 kat daha fazla ekspre edildiği gözlenmiş ve mandalara kıyasla sığırlarda MEC sayısının daha fazla olduğu veya pul pul dökülme oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Ahlawat vd. 2021). Besi sığırlarının et kalitesi üzerine yapılan bir çalışmada BTA5'te bulunan KRT78, KRT79 ve KRT4 genlerinin et rengi için önemli genler olduğu bildirilmiştir (Wu vd. 2023). Çin sığırlarında ısı stresi ile ilgili yapılan bir çalışmada, saç proteinlerinin çoğunu kodlayan KRT75 geninin hayvan kürkünün yapısı ile memelilerde ısı toleransını etkilediği ve KRT75 geninin ısı stresi ile ilişkili bir gen olabileceği bildirilmiştir (Cai vd. 2021). Paratüberküloz ile enfekte Siyah Alaca sığırlarında patolojik sonuçların ilişkili lokuslarının tanımlanması amaçlanan bir çalışmada, keratin (KRT) ailesinin KRT5, KRT7, KRT72, KRT73, KRT74, KRT75, KRT80, KRT81 ve

KRT83 genlerinin paratüberküloz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Canive vd. 2021). Farklı konular üzerine yapılan pekçok çalışmada, KRT gen ailesinin hücre çekirdeğinde, hücre iskeletinde ve hücre sitoplazmasında olduğu için pigmentasyon, kıl kökleri, boynuz ve tırnak yapılanması, ısı stresi ve paratüberküloz enfeksiyonunda görev aldığı bildirilmiştir. Asidosiz ile ilişkisi olduğuna dair yeni bir bulgu olan KRT gen ailesi daha fazla sayıda çalışma ile desteklenmesi düşünülmektedir.

Asidosiz için BTA5 rs110910863 (pozisyon:28602448 bp)'te önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyon içinde GALNT6 (pozisyon:28576281-28615506 bp) geni bulunmaktadır. UDP-N-asetil-alfa-D-galaktosamin enzimini kodlayan GALNT6 geni düşük fertiliteli düvelerde en fazla eksprese edilen gen olarak bilinmektedir (Killeen vd. 2014). GALNT6 geni ile ilgili yapılan araştırmalara bakıldığında ruminat sindirim sisteminde kilo kaybı, verim düşüklüğü gibi paraziter hastalıklara neden olan haemonchus contortus paraziti ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir (Pratap vd. 2024). Bir araştırmaya göre kızgınlık döngüsünün orta luteal fazı sırasında yüksek ve düşük doğurgan düvelerin endometriyumunda global gen ekspresyonu üzerine yapılan çalışmada kızgınlık döngüsünün 7. gününde toplanan endometrial dokunun mikrodizi analizi ile hayvanlar arasında farklı şekilde ekspre edilen 419 gen tespit edilmiş ve bu genler arasında GALNT6 geninde olduğu ve GALNT6 geninin, hücresel büyüme ve çoğalma, anjiyogenez, lipid metabolizması, hücre ve doku morfolojisi ve gelişimi, iltihaplanma ve metabolik değişim içermekte olduğu bildirilmiştir (Killeen vd. 2014). GALNT6 geni içerisinde bulunan QTL:35060, QTL:34691, QTT:35002 ve QTL:25002'nin süt bileşenlerinden linoleik asit içeriğine etki ettiği bildirilmiştir (Buitenhuis vd. 2014). GALNT6 içerisinde bulunan QTL:125925 ve QTL:125915'inde meme yapısı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Kolbehdari vd. 2008). Bu genin insanlarda ekspresyonu, plazma ve servikovajinal sekresyonlarda bulunan bir protein olan onkofetal fibronektinin (onfFN) sentezinde rol oynadığını bildirmektedir (Johnson vd. 1997). Başka bir çalışmada GALNT6 geninin artan konsantrasyonları insanlarda anormal gebelikle ilişkilendirilmiştir (Di Simone vd. 1996, Tao vd. 1999). Sığırlarda üreme özellikleri üzerine yapılan bir araştırmada GALNT6 geninin protein metabolizmasında görev aldığı ve embriyogenezde rol aldığı bildirilmiştir (Montes vd. 2019). Yapılan bir çalışmada ise hücre yapışması ve farklılaşmasında farklı proteinleri

hedef alan GALNT6'nın onkogenik transformasyonda rol oynadığı rapor edilmiştir (Lavrsen vd. 2018). Bir başka çalışmada ön sindirim sisteminde dokuya özgü genler olarak (FAM83D ve GALNT6) besinlerin katabolik sürecinde ve mikrotübül bağlanmasında rol oynadığı bildirilmiştir (Zhang vd. 2022).

GALNT6 geninin asidosiz ile direk ilişkisi üzerine araştırmalar bulunmasada GALNT6 geni ile asidosiz arasında bir ilişkinin olabileceği literatür sonuçlarında görülmekte ve tez bulgularının desteklemektedir. Bu nedenle GALNT6 geninin asidosiz için ilgili bir gen olarak araştırılmasının uygun olacağı düşünülmektedir.

Asidosiz için BTA6 rs43470825 (pozisyon:90752830 bp)'da önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyon içinde LOC101906736 (pozisyon:90743814-90771489 bp) geni bulunmaktadır. LOC101906736 geni içinde bulunan QTL:174119 ve QTL:174478 sırasıyla süt yağı ve süt verimi üzerine etki ettiği bildirilmiştir (Jiang vd. 2019). BTA6 pozisyon:90752830 bp'da bulunan QTL:10776 longissimus muscle alan (MLD), QTL:10775 scrotum çevresi, QTL:10778 12. Kaburga yağ kalınlığıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (McClure vd. 2010). Aynı pozisyonda QTL:11315'in retendio sekundarium ve QTL:11320'in üreme özellikleri, QTL:1681 distosi, QTL:4977 klinik mastitis, QTL:4690'ın buzağılama sonrası ilk kızgınlık süresi ve QTL:10439 SCS üzerine etkili olduğu bildirilmiştir (Schnabel vd. 2005, Lund vd. 2008, Schrooten vd. 2000, Bennewitz vd. 2004, Höglund vd. 2009).

Asidosiz için BTA10 rs110586840 (pozisyon:62822728 bp)'da önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyon yakınında LOC101902090 (pozisyon:62674013-62694380 bp) ve SEMA6D (pozisyon:62863667-62920660 bp) genleri bulunmaktadır. Besi sığırlarında erkek üreme sistemi üzerine yapılan çalışmada, SEMA6D geninin skrotum çevresi ve sprem hareketliliği üzerine etkili olduğu bildirilmiştir (Sweett vd. 2020). Başka bir çalışmada ise SEMA6D geninin sığırlarda folikül sitümüle edici hormonun (FSH) azalması ve bazal lüteinleştirici hormonun oosit yeterliliği kazanımına etkisi olduğu bildirilmiştir (Sirard vd. 2016). Ayrıca, BTA10 pozisyon:62822728 bp'da QTL:10294 ve QTL:10296 meme yapısı, QTL:10295 süt yağı ve QTL:10297 süt protein verimi, QTL:215173'ün (rs43643479 ve rs518167687) skrotum çevresi, QTL:1690

distosi, QTL:1692 ve QTL:3636'nın süt somatik hücre skoruyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Schrooten vd. 2004, Sweett vd. 2020, Schnabel vd. 2005, Bennewitz vd. 2004). Tez çalışma bulgularında SEMA6D geni ve birçok SNP'nin asidosiz ile bir ilişkisi olduğu yönünde bulgular tespit edilmiştir. Litaretür çalışmalarında ise SEMA6D geni genellikle dişi ve erkek üreme sistemi üzerine etkili olduğu ve BTA10 üzerinde bulunan QTL'in skrotum, süt verimi ve bileşenleri, distosi ve SCS üzerine etkili olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak asidosiz, laktasyon döneminde olan hayvanların süt verimi, süt bileşenleri ve döl verimine etki eden bir metabolik hastalık olması nedeniyle bildirilen gen ve SNP'lerin asidosizle ilişkisi olacağı düşüncesini desteklemektedir.

Asidosiz için BTA13 rs109213987 (pozisyon:32882712 bp)'da önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyon içinde CACNB2 (pozisyon:32861555-33288002 bp) geni bulunmaktadır. CACNB2 geni içerisinde QTL:160168'in sığırlarda solunum yolu hastalığına yatkınlıkla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Neupane vd. 2018). BTA13 rs109213987'de QTL:152229, sığırlarda iskelet- kas sodyum bileşenleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Mateescu vd. 2017). BTA13 pozisyon:32882712'da 15 QTL bölgesinin sığırlarda süt verimi ve bileşenleri, distosi, MLD ve skrotum çevresi ile ilişkili olduğu literatür taramalarında görülmektedir. Çin ve İskandinav süt sığırlarında yapılan çalışmada BTA13 üzerinde bulunan CACNB2, ILC39A12 ve ZEB1 genlerinin üreme özelliklerinden, ilk servis yaşı, ilk buzağılama yaşı, düvelerde ve ineklerde buzağılama kolaylığı ve buzağılamadan ilk tohumlamaya kadar geçen süre dahil olmak üzere beş üreme özelliğiyle önemli ölçüde ilişkili olduğu bildirilmiştir (Sammad vd. 2022). Çin ve Kuzey Siyah Alaca ırkı sığırlarda yapılan çalışmada, bir önceki çalışmayı destekler nitelikte olup, BTA13 üzerinde bulunan IL6R, SLC39A12, CACNB2, ZEB1, ZMIZ1 ve FAM213A genlerinin ineğin üreme özellikleri üzerine etkili genler olabileceklerini bildirmişlerdir (Liu vd. 2017). Badri ırkı süt sığırlarında üreme ve doğurganlıkla ilgili genlerin tanımlanması çalışmasında, sığırlarda doğurganta görev alan genler arasında CACNB2 geninde olduğu bildirilmiştir (Rahman vd. 2023). Ayrıca, ARHGAP12 ve CACNB2 genleri kadın doğurganlığıyla ilişkilendirilmiştir (Hoglund vd. 2014). İran Siyah Alaca sığır ırkı popülasyonundaki dişi doğurganlık özellikleri üzerine yapılan bir çalışmada CACNB2 geninin buzağılamadan ilk servis periyoduna kadar geçen süre ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Mohammadi vd. 2020). BTA13 üzerinde yer alan CACNB2

geni, SEMA6D geni gibi üreme özellikleri üzerine ilişkili bir gen olup, sığırın sağlıklı ve normal şartlar altında üremesinde rumen mikroorganizmalarının sağlıklı ve rumen ortamının pH seviyesinin istenilen düzeyde olması ile ilişkili genler olarak görev yapmaktadırlar. Ayrıca BTA13 üzerinde bulunan pekçok QTL'in de distosi, süt verimi, süt bileşenleri, skrotum çevresi ve MLD ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. İlişki kurulan SNP'ler genelde sığırın üremesi, büyümesi ve gelişmesi üzerine olduğu için çalışmanın asidosiz ile ilişki bulgusunu destekler nitelikte görülmektedir.

Asidosiz için BTA23 rs110496103 (pozisyon:22240511 bp)'da önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyon yakınlarında PGK2 (pozisyon:22220797-22222422 bp) ve CRISP1 (pozisyon:22245233-22261583 bp) genleri bulunmaktadır. BTA23 üzerinde bulunan PGK2 geni yapılan çalışmalarda erkek üreme sisteminde spermatogenez sırasında eksprese edilen ve bu yolda ilk adenozin trifosfat (ATP) üreten adımdan sorumlu olan glikolitik bir enzim olduğu bildirilmiştir (Alves vd. 2021). Yak ırkı sığırlarda deri altı yağ depolanması ile besleme prensipleri üzerine yapılan bir çalışmada yağ depolanması mekanizmasında PGK2 geninde görev yaptığı bildirilmiştir (Xiong vd. 2023). CRISP1 genide, PGK2 geninin görevleriyle ortak bir görev sürecinde yer alan ve memeli erkeklerin üreme sisteminde eksprese edilerek, döllenme ile ilgili süreçlerde rol oynamaktadır. CRISP1 geni için fareler üzerinde yapılan bir çalışmada bu genin fare sperm üretim metabolizmasında görev aldığı bildirilmiştir (Weigel Muñoz vd. 2018). CRISP genlerinin isimlendirilmesi ve özellikle CRISP genlerinin numaralandırılmasında ortologların arasındaki tutarsızlıklar dolayısı CRISP1 geni CRISP gen ailesinin görevleri üzerinden tanımlanmaktadır (Arévalo vd. 2020). Ayrıca. BTA23 rs110496103 SNP'de dermatitle ilgili QTL:220911 ve BTA23 pozisyon:22240511 bp'da özellikle sığır bağışıklık sistemiyle ilişkili birçok QTL bildirilmiştir (Croué vd. 2019, Leach vd. 2010). Geçmiş çalışmalar incelendiğinde PGK2 ve CRISP1 genleri enerji metabolizması ile ilişkili olduğu görülmüştür. Asidosiz metabolik bir hastalık olması nedeniyle enerji dengesinde olumsuz değişimlerin asidosize neden olacağı bilinmektedir. Mevcut çalışmalar ve yeni bir bulgu olan PGK2 ve CRISP1 genleri ile asidosiz arasındaki ilişki birbirlerini destekler nitelikte görülmekte olup, daha fazla çalışma yapılması uygun olacağı düşünülmektedir.

Asidosiz için BTA23 rs43561770 (pozisyon:23477473 bp) ve rs43561026 (pozisyon:23507190 bp)'da önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyonlara yakın PKHD1 (pozisyon:23795563-24254466 bp) ve TRNAY-AUA (pozisyon:23235127-23235198 bp) genleri bulunmaktadır. PKHD1 geni içinde bulunan QTL:172282 skrotum çevresine ve QTL:172268 cinsel olgunluk yaşı üzerine etki ettiği bildirilmiştir (Melo vd. 2019). QTL:212358 ilk kızgınlık yaşı ve QTL:212939 tohumlama başına gebelik oranı üzerine etki ettiği bildirilmiştir (Galliou vd. 2020). QTL:223352 ve QTL:223353'ün sütün somatik hücre skoruyla ilişkisi olduğu ve yine gen içinde olan QTL:223344'ün süt yağ verimi, QTL:223347'nin süt protein verimi, QTL:223326 ve QTL:223325 süt verimi ile ilişkisi bildirilmiştir (Kim vd. 2021). BTA12 rs43561770'te QTL:213153'ün sığırın kuru madde tüketimi ile ilgili bir SNP olduğu bildirilmiştir (Brunes vd. 2021). BTA23 pozisyon:23477473 bp ve pozisyon:23507190 bp'da bağışıklık, süt bileşenleri, kuru madde tüketimi, canlı ağırlık ve süt sağım hızı üzerine etki eden birçok QTL çalışmaları bildirilmiştir.

Asidosiz için BTA29 rs42195584 (pozisyon:50586068 bp)'da önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyon içerisinde TSPAN4 (pozisyon:50560711-50689345 bp) geni bulunmaktadır. TSPAN4 geni tetraspanin ailesi olarak da bilinen transmembran 4 süper ailesinin bir üyesi olarak bilinmektedir. Bu üyelerin çoğu dört hidrofobik alanın varlığıyla karakterize edilen hücre yüzeyi proteinler olarak adlandırılmaktadır. Proteinler hücre gelişimi, aktivasyonu, büyümesi ve hücre hareketliliğinin düzenlenmesinde rol oynayan sinyal iletim olaylarına aracılık etmektedir. Tetraspanin 4 (TSPAN4), hücre göçünü indüklemeye en etkili tetraspaninlerden bir olarak görev yapmaktadır. TSPAN4 geni migrasomların bir belirteci olarak kullanılmakta ve yeşil flüoresan protein (GFP) ile etiketlendiğinde en net şekilde görülmektedir (Jiang vd. 2023). TSPAN4 geni içerisinde QTL:176459 gebelik oranını etkileyen bir QTL ve BTA29 pozisyon:50586068 bp'da süt somatik hücre skoruna etki eden birçok QTL bildirilmiştir (Jiang vd. 2019b, Oliveira vd. 2019). Bildirilmiştir.

Asidosiz ile ilgili çalışma bulguları ve yapılan literatür değerlendirmeleri sonucunda materyalin vaka kontrol analizleri ışığında BTA'lar üzerinde birçok gen ve SNP noktasının asidosiz ile ilişkili olabileceği görülmüştür. FDA tesine göre; BTA 5, 6, 10,

13, 23 ve BTA29 üzerinde asidosiz ile ilişkili olabileceği düşünülen 13 SNP ve genler tespit edilmiştir. Bu pozisyonların içinde ya da yakınında LOC789659, KRT8, KRT78, KRT79, KRT4, KRT6C, KRT75, GALNT6, SEMA6D, CACNB2, PGK2, CRISP1, TRNAY-AUA, PKHD1 ve TSPAN4 genleri bulunmaktadır. Genlerle ilgili çalışmalara bakıldığında birçoğunun hayvanın üreme sistemi, enerji alımı, lipid metabolizması ve genel metabolik faaliyetlerde görev yaptığı bildirilmiştir. Litaretür sonuçları ve çalışma bulguları asidosiz için örtüşen doğrultuda olmakla birlikte yeni bulgu olan gen ve SNP'lerin daha fazla araştırılması önerilmektedir.

5.1.3 Ketozis

Belirli bir popülasyonda vaka kontrolüne dayalı yapılan bu çalışmada farklı işletmelerdeki hastalık var yok durumuna göre GWAS ilişki analizi yöntemi kullanılmıştır. GWAS analizinde veri seti Bonferroni ve FDR önemlilik testlerine tabi tutulmuştur. Bonferroni önemlilik testinde vaka durumları ile KET hastalığı arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. FDR testinde ise materyalin BTA'ları üzerinde ketosiz ile ilgisi olduğunu düşünülen birçok gen ve önemli SNP'ler tespit edilmiştir.

FDA tesine göre; BTA5, 11, 14, 19, 23 ve 24'te ketosizle ilişkili 16 SNP önem düzeyinde çıkmıştır. Bu SNP'ler BTA5'te rs41660455'te DRAM1 geni, BTA11'de sırasıyla rs42877074'te RNF149 geni, rs109209415'te LAMC3 geni, rs41571435'te NTNG2 geni, rs41255381'de SETX geni, BTA14'te rs111011634'te TRAPPC9 genine yakın ya da genin içerisinde görülmüştür. BTA19'da rs109275827'de CCT6B ve TMEM132E genlerine yakın mesafede görülmüştür. BTA23'te rs41640755'te MED20 geni, rs110762232'de KLC4 geni, rs110985849'da PTK7 geni, rs41640101'de CUL9 geni, rs29011724'te TJAP1 geni ve rs41640801'de MRPS18A genine, BTA24'te ise rs109722348, rs109736258 ve rs110839120'de AQP4 genine yakın mesafelerde olduğu tespit edilmiştir. FDR testi önemlilik durumuna göre KET ile ilişkili olan genlerin görev ve ilişkileri üzerine yapılan çalışmalar incelendiğinde; KET için BTA5 rs41660455 (pozisyon:66083568 bp)'da önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyonun yakınlarında DRAM1 (pozisyon:66043815-66079316 bp) ve LOC782673 (pozisyon:66127231-66128664 bp) genleri bulunmaktadır. DRAM1 geni DNA Hasarı

Düzenlenmiş Otofaji Modulatorü 1 (DRAM1) olarak tanımlanmaktadır. DRAM1 genin görevi inflamatuvar bağırsak hastalığında (IBD) bağırsak epitel hücrelerinin otofajisine ve apoptozuna aracılık etmektedir. Yapılan bir vaka kontrol çalışmasında IBD hastalığına sahip grubun DRAM1 gen ekspresyonu yüksek çıkmıştır (Zhang vd. 2021). DRAM1 geni sığır bağışıklık sisteminde görev aldığı ve süt çiftliklerinin doğal ortamında yaygın olarak görülen ve mastitis patojeni olan staphylococcus aureus (S. aureus) bakterisinin meme epitel hücrelerini istila etme kapasitesine karşı DRAM1 geninin frekansını arttığı bildirilmiştir (Wang vd. 2020). Zebra balığı üzerine yapılan bir çalışmada DRAM1 mutanti üretilmiş ve bunun tüberküloz araştırmalarında yaygın olarak kullanılan bir model olan Mycobacterium marinum (Mm) enfeksiyonu sırasındaki fonksiyon kaybı etkilerini araştırılmıştır. Araştırmanın sonucunda DRAM1 geni mutasyonu zebra balığı larvalarının Mm enfeksiyonuna duyarlılığını artırdığı gözlenmiştir. DRAM1'in hücre içi enfeksiyona karşı konakçı direncinde merkezi bir rol oynadığına ve otofaji ile hücre ölümünün kesişme noktasında görev yaptığına dair yeni kanıtlar sunmakla birlikte DRAM1 geninin tüberküloz (TB) için bir konak direnç faktörü ve konakçıya yönelik anti-enfektif tedaviler için potansiyel bir hedef olarak önerilmiştir (Zhang vd. 2020). Bir başka çalışmada DRAM1 geninin mRNA enjeksiyonu ile aşırı ekspresyonu sağlanarak, salmonella bakterisinin replikasyonunu ve enfekte konağın mortalitesini azalttığı bildirilmiştir (Masud vd. 2023). DRAM1 geni için yapılan çalışmalar incelendiğinde, enfeksiyonlar karşısında vücudun savunma mekanizmasında rol aldığını görülmektedir. Ayrıca, BTA5 rs41660455'te QTL:223522 ketosiz, QTL:41001 süt yağ verimi, QTL:41004 süt protein verimi, QTL:41002 süt verimi ve QTL:41007 distosi ile ilişkili QTL'ler olarak bildirilmiştir (Soares vd. 2021; Cole vd. 2011). BTA5 pozisyon:66083568 bp'da ise 12. Kaburga yağ kalınlığı, vücut özellikleri, canlı ağırlık, süt somatik hücre skoru, yapağı rengi, ikizlik ve süt bileşenlerini etkileyen pek çok QTL bulunmaktadır. Bu çalışmanın bulguları ile litaretür sonuçları birbirlerini desteklemektedir. KET lipid metabolizmasının bozulması sonucu ortaya çıkan metabolik bir hastalık olması, bozulan lipid mekanizmasının hayvanın bağışıklık sistemini azaltması, azalan bağışıklı sisteminin bakteriyel enfeksiyonlara karşı savunmasız olması KET ile DRAM1 geni arasında bir ilişkinin olabileceği yönünde olup, bu çalışma bulgularını destekler nitelikte görülmektedir.

KET için BTA11 rs42877074 (pozisyon:6222588 bp)'da önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyonun içinde RNF149 (pozisyon:6207933-6238940 bp) geni bulunmaktadır. RNF149 geni içinde QTL:169912'da paratüberküloz ile ilgili bir SNP olarak bildirilmiştir (McGovern vd. 2019). BTA11 rs2877074'te sırasıyla QTL:26294 ve QTL:25480 süt protein ve süt verimi üzerine etkili olduğu bildirilmiştir (Meredith vd. 2012). BTA11pozisyon:6222588 bp'da QTL:10884 canlı ağırlık, QTL:10885 skrotum çevresi, QTL:5450 klinik mastitis, QTL:130218 somatik hücre skoru, QTL:130219 süt verimi ve QTL:130217 süt protein yüzdesi ile ilişkili QTL'ler olarak bildirilmiştir (McClure vd. 2010; Schulman vd. 2004; Bhattarai vd. 2017). BTA11'de rs42877074'te bulunan RNF149 genide DRAM1 geni gibi enfeksiyonöz hastalıklardan paratüberküloz hastalığı ile ilişkili bir gen olduğu için DRAM1 geni ile ortak özelliklere sahip olup KET ile ilişkisinde DRAM1 geni ile ortak yönde olduğunu sonucuna ulaşılmaktadır.

KET için BTA11 rs109209415 (pozisyon:101301047 bp)'da önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyonun içinde LAMC3 (pozisyon:101247062-101316541 bp) geni bulunmaktadır. LAMC3 geni laminin alt grup üyesi bir olarak bilinmektedir. LAMC3 geni görevleri ve KET ile ilişkisi konusunda yapılan çalışmaları değerlendirildiğinde, Yak sığırlarında yapılan bir çalışmada erkek üreme sisteminde bulunan leyding ve sertoli hücreleri üzerinde LAMC3 geninin etkisi olduğu bildirilmiştir (Wang vd. 2022). Yak ırkı sığırlarda yapılan bir başka çalışmada ise LAMC3 geninin spermatogenez sürecinde kollajen liflerinin oluşumu/mikrofibrillerin birleşmesi gibi biyolojik süreçlerde yer aldığı bildirilmiştir (Wu vd. 2020). Başka bir çalışmada ise embriyogenez sırasında hücre göçü yapışması ve hücrelerin dokulara organizasyonunda CDH5 ve LAMC3 geninin ortak çalıştığı bildirilmiştir (Martin vd. 2023). Ayrıca, KET için BTA11 rs109209415'te QTL:130638 peynir proteini oranı ve QTL:166402 süt verim ile ilişkili 2 SNP olduğu bildirilmiştir (Dadousis vd. 2017; Marete vd. 2018a). BTA11 pozisyon:101301047'de QTL:215332 derialtı yağ kalınlığı, QTL:56615 süt bütirik asit ve QTL:56616 süt palmitik asit içeriği ile ilişkili QTL'ler bildirilmiştir (Martins vd. 2021, Bouwman vd. 2012). LAMC3 geni hücrel faaliyetlerde görev aldığı ve üreme verimi ile metabolik hastalıkların ilişkisi olduğu için bu çalışmanın bulgularını destekler nitelikte olup, KET hastalığı için LAMC3 geninin etkili olduğu düşünülmektedir.

KET için BTA11 rs41571435 (pozisyon:102331407 bp)'da önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyonun içinde NTNG2 (pozisyon:102281789-102356918 bp) geni bulunmaktadır. NTNG2 geni için insanlar üzerine yapılan çalışmalarında beyinle ilgili olarak neuropsikoloji ile ilişkisi olduğunu bildiren makaleler bulunmaktadır. Ayrıca, NTNG2 geninin çocuk yaş grubu astım hastalığının altında yatan genetik yapı ile ilişkisi olduğuna dair çalışmalarda bulunmaktadır (Hoyer 2024). BTA11 rs41571435'te QTL:165684'te süt beta lakto-globülin içeriği ile ilişkili bir QTL bildirilmiştir (Kemper vd. 2018). BTA11 pozisyon:102331407 bp'da QTL:215332 derialtı yağ kalınlığı, QTL:56615 süt bütrik asit ve QTL:56616 süt palmitik asit içeriği ile ilişkili SNP'ler olarak bildirilmiştir (Martins vd. 2021; Bouwman vd. 2012). NTNG2 geni ile ilgili sığırlar üzerinde bir çalışma tespit edilememiş olup, bu çalışmanın bulguları olan NTNG2 geni ve BTA11 üzerindeki pozisyonlar KET için daha çok araştırılması önerilmektedir.

KET için BTA11 rs41255381 (pozisyon:102372360 bp)'da önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyonun içinde SETX (pozisyon:102369737-102461067 bp) geni bulunmaktadır. Senataksin geni olarak bilinen SETX geni, NTNG2 gibi BTA11'e yakın mesafede bulunmakta ve NTNG2 geni ile ortak özelliklere sahip bir gen olarak görülmektedir. SETX geni için sığırlar üzerinde yapılan çalışmalar olmamakla birlikte insan üzerinde yapılan bir çalışmada bir RNA/DNA helikazı olan SETX veya senataxin, transkripsiyon, nörojeniz ve DNA hasarı yanıtlarında önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (Groh vd. 2017; Richard vd. 2013). Ayrıca, BTA11 pozisyon:102372360 bp'da QTL:215332 derialtı yağ kalınlığı, QTL:56615 süt bütrik asit ve QTL:56616 süt palmitik asit içeriği ile ilişkili QTL'ler olarak bildirilmiştir (Martins vd. 2021, Bouwman vd. 2012). BTA11 üzerinde bulunan ve lipid metabolizmasında meydana gelen anomaliler sonucunda oluşan KET gibi metabolik hastalığıyla ilişkisi olduğunu düşündüğümüz SETX ve NTNG2 genlerin ve SNP'lerin daha çok araştırma yapılması önerilmektedir.

KET için BTA14 rs111011634 (pozisyon:4606904 bp)'da önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyonun içinde TRAPPC9 (pozisyon:4228569-4616563 bp) geni bulunmaktadır. BTA14 üzerinde bulunan TRAPPC9 geni, inflamasyon ve doğal

başıklıkta önemli bir role sahip olan nükleer faktör kappa B (NF- κ B) ailesinin hayati bir üyesi olarak bilinmektedir (Khan vd. 2020). TRAPPC9 geni ile ilgili makaleler incelendiğinde, Çin Siyah Alaca ırkı sığırlarda yapılan GWAS çalışmasında mastitis duyarlılığının bir göstergesi olarak somatik hücre skoru ile ilgili genlerden birinin TRAPPC9 geni olduğu bildirilmiştir (Wang vd. 2015). Hu koyunlarında kuyrukta yağ depolanması ile ilgili özelliklerin araştırıldığı bir çalışmada ise TRAPPC9 geninin yağ birikimi mekanizmasında görev aldığı bildirilmiştir (Cui vd. 2022). Siyah Alaca ırkı sığırlarda süt üretimi ile ilişkili genlerin araştırıldığı bir başka çalışmada ise süt üretim ile TRAPPC9 geni arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Bakhshalizadeh vd. 2021). Başka bir çalışmada ise TRAPPC9 geninin Staphylococcus Aureus'un neden olduğu sığır mastitisine karşı direnç üzerinde etkisi olduğu bildirilmiştir (Mi vd. 2020). TRAPPC9 geni içerisinde distosi, ayak bacak durumu, ayak açısı, üretken yaşam süresi, doğum oranı vb. özelliklere etki eden (QTL:47477, QTL:47489, QTL:47481, QTL:47468, QTL:47467, QTL:47496, QTL:47485, QTL:47472 ve QTL:47477) QTL'ler bildirilmiştir (Cole vd. 2011). BTA14 rs111011634'te QTL:26579'nin süt yağ yüzdesinde etkili bir bölge olduğu bildirilmiştir (Meredith vd. 2012). BTA14 pozisyon:4606904 bp'da bulunan pek çok QTL süt verimi ve süt bileşenleri üzerine etkili olduğu görülmektedir. KET lipid metabolizmasının bozulması ve keton cisimciklerinin kandaki oranının artması sonucu hayvanda genel bir sağlık durumu etkilediği için genel sağlık durumu iyi olmayan bir hayvanın döl, süt ve et verimlerini olumsuz etkileneceği ifadesi kabul görmektedir. Ketosiz için bu çalışmada BTA14 üzerinde olan TRAPPC9 geni ve pozisyonların KET ile ilişkili görülmektedir. TRAPPC9 geni için yapılan çalışmalarda yağ birikimi, mastitis ve süt verimi ile olan ilişkileri olduğu görülmektedir. Bu çalışma bulguları ile litaretür sonuçları ortak görüş olarak çalışmayı destekler nitelikte olması nedeniyle KET için TRAPPC9 geni ve pozisyonlarda tespit edilen SNP'ler daha çok araştırılması önerilmektedir.

KET için BTA19 rs109275827 (pozisyon:5654722 bp)'da SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyonun yakınlarında CCT6B (pozisyon:15447890-15483855 bp) ve TMEM132E (pozisyon:15791257-15806321 bp) genleri bulunmaktadır. Uruguay merinos ırkı koyunlarda yün, büyüme ve üreme özellikleriyle ilişkili genomik bölgeler üzerine yapılan bir çalışmada CCT6B geninin hayvanın canı ağırlık artışına etki bir gen olduğu

bildirilmiştir (Ramos vd. 2023). İnsanlar üzerine yapılan bir çalışmada CCT6B geninin testiste yüksek seviyelerde eksprese edildiği ve sperm hücre iskeletinin düzenlenmesinden sorumlu olduğu ve CCT6B'nin yüksek ekspresyonunun testis germ hücre tümörleri ile ilişkili olarak biyobelirteç görevi gördüğü bildirilmiştir (Panner Selvam vd. 2020). Nelore sığırlarında et kalitesi ve et verimi ile ilişkili SNP'lerin araştırıldığı bir çalışmada CCT6B geninin glutatyon redoks tepkimesinde görev aldığı ve et verimi ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir (Silva vd. 2016). Litaretür sonuçları CCT6B geninin et verimi ve kalitesi üzerine etkili olduğu, bu çalışmada ise CCT6B geninin KET üzerine etkili bir gen olabileceği tespit edilmiştir. Litaretür sonuçları ve çalışma sonuçları daha çok sayıda materyal ve araştırmalar ile desteklenmesinin gerektiği düşünülmektedir.

BTA19 üzerinde olan TMEM132E genide CCT6B geni ile aynı kromozom üzerinde bulunmaktadır. Nelore sığırlarında yapılan bir çalışmada TMEM132E geninin kas gen ekspresyonunu ve onun mineral içeriğinde epigenetik bir etki gösterdiği bildirilmiştir (Afonso vd. 2023). Ayrıca, BTA19 pozisyon:15654722 bp'da QTL:65864 klinik mastitis ve QTL:3623 ile QTL:10446 somatik hücre skoruyla ilgili QTL'ler olarak bildirilmiştir (Tiezzi vd. 2015, Bennewitz vd. 2003). Aynı zamanda bu pozisyonda bulunan pek çok QTL sığır vücut özellikleri ve süt bileşenleri ile ilgili QTL'ler olarak bildirilmiştir.

KET için BTA23 rs41640755 (pozisyon:15656140 bp)'da önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyonun içinde MED20 (pozisyon:15624399-15696791 bp) geni bulunmaktadır. Mediator alt birimi MED20 geni görevleri arasında adipoz dokuların ve diyetle bağlı obezitenin gelişimini teşvik etmek için erken adipogenik kompleksi organize etmesi bulunmaktadır. MED20 geni RNA polimeraz II ile etkileşime giren aracı kompleksin bir bileşen olarak adipogenezin başlatılmasında rol oynayan bazı erken transkripsiyon faktörlerini bağlayabildiği bildirilmiştir (Audano vd. 2022). Ayrıca, BTA23 rs41640755'te QTL:32482 somatik hücre skoruyla ilgili bir QTL ve BTA23 pozisyon:15656140 bp'da QTL:10338 ve QTL:10339 ön meme yerleşimi, QTL:10336 meme derinliği, QTL:6627 ve QTL:66218 immün sistem, QTL:9918 sperm kalitesi üzerine etkili QTL'ler olarak bildirilmiştir (Strillacci vd. 2014, Schrooten vd.

2004, Leach vd. 2010, Druet vd. 2009). MED20 geninin obezite ile ilişkisi ve adipoz doku oluşumu üzerindeki etkisi düşünüldüğünde MED20 geninin KET oluşumu ve lipid metabolizmasındaki bozukluklarda ortak görüşü destekleyecek nitelikte olduğu düşünülmektedir.

KET için BTA23 rs110762232 (pozisyon:16672574 bp)'da önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyonun içinde KLC4 (pozisyon:16660675-16676587 bp) geni bulunmaktadır. KLC4 geni hücre aktivitesini ve mikrotübül motor aktivitesini düzenlemede görev almaktadır (Guo vd. 2022). İnsanlar üzerine yapılan bir çalışmada servix kanseriyle ilişkisi olduğu bildirilmiştir (Witecka vd. 2021). Ayrıca, BTA23 pozisyon:16672574 bp'de QTL:11373 distosi, QTL:6627 ve QTL:66218 immün sistem, QTL:10338 ve QTL:10339 ön meme yerleşimi, QTL: 10336 meme derinliği ile ilgili bildirilmiştir (Seidenspinner vd. 2009, Schrooten vd. 2004, Leach vd. 2010). KLC4 geni ile ilgili sığırlar üzerine çok az çalışma olması nedeniyle, bu çalışmada KET ile ilişkisinin olduğunu tahmin ettiğimiz KLC4 genin görevleri ve etki yolları üzerine daha fazla çalışmanın yapılmasının uygun olacağı düşünülmektedir.

KET için BTA23 rs110985849 (pozisyon:16697867 bp)'da önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyonun içinde PTK7 (pozisyon:16677835-16740809 bp) geni bulunmaktadır. PTK7 geni hakkında yapılan çalışmalarda, insanda embriyonik aşamada meydana gelen nörol tüp anomalilerinin temelinde ki genetik yapıda PKT7 geninin mutasyonunda olduğu ve nörol tüp anomali mekanizması çok karmaşık olduğu için daha fazla çalışmanın yapılması gerektiği bildirilmiştir (Wang vd. 2016). Başka bir çalışmada PTK7 geni ile kolorektal kanseri arasındaki ilişki tanımlanmıştır (Miao vd. 2022). Ayrıca, BTA23 rs110985849'da bulunan QTL: 23914 metabolik vücut ağırlığı, BTA23 pozisyon:16697867 bp'da QTL:11373 distosi, aynı pozisyonda bulunan QTL:6627 ve QTL:66218 immün sistem, QTL:10338 ve QTL:10339 ön meme yerleşimi ile QTL:10336 meme derinliği ile ilişkilendirilmiştir (Lu vd. 2013, Seidenspinner vd. 2009, Schrooten vd. 2004; Leach vd. 2010). Litaretür taramalarında sığırlar üzerinde PTK7 geni ile ilgili çalışmalar bulunamamıştır. Bu çalışmada KET ile ilişkisi düşünülen PTK7 geni ve ilgili pozisyonların sığır ırklarında daha fazla çalışma

yapılması önerilmektedir.

KET için BTA23 rs41640101 (pozisyon:16777244 bp)'da önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyonun içinde CUL9 (pozisyon:16757276-16794942 bp) geni bulunmaktadır. CUL9 geni, E3 ubiquitin ligazlarının cullin ailesinin bir üyesi olup, ağırlıklı olarak sitoplazmada lokalize olmaktadır. Farelerde CUL9 geninin silinmesi, artan DNA hasarı, yaygın anöploidi, spontan tümör gelişimini hızlandırdığı ve CUL9 geni p53'e bağlanarak, ektopik olarak eksprese edildiğinde hücre apoptozuna neden olduğu bildirilmiştir (Li vd. 2017). Lumpy Skin Disease (LSD) virüsü ile enfekte olmuş kuzu testis hücrelerinin miRNA profili incelendiğinde, CUL9 geninin çok önemli bir p53 aktivatörü olduğu ve çoğunlukla p53 yoluyla genomik bütünlüğün korunmasıyla birlikte hücre proliferasyonunu düzenlediği ve MTCL1, CLASP'ler ve AKAP450/CG-NAP genleri ile etkileşime girerek golgide türetilen ikrotübüllerin stabil bir mikrotübül ağına geçmesini kolaylaştırdığı bildirilmiştir (Pantita vd. 2023). Lipoliz, lipoprotein lipazdan (LPL) kaynaklanmakta olup, sütün organoleptik değerini kötü tatlara neden olarak etkilemektedir. İnek sütünde lipoliz ve lipoprotein lipaz aktivitesinin düzenlenmesi üzerine yapılan bir çalışmada HID1, SURF4 ve CUL9 genlerinin sütteki lipolitik sürecinin varsayılan inhibitörleri olarak tanımlanmıştır (Delosi re vd. 2023). Bu çalışmada KET ile ilgisi olduğu düşünülen CUL9 geni için litaretür sonuçları olan LSD hastalığı, hücre adoptozu, insanlarda kontrolsüz tümör gelişimi ve sütte lipoliz aktivitesinde görev yaptığı görülmektedir. Ayrıca, BTA23 pozisyon:16777244 bp QTL:11373 distosi, aynı pozisyonunda QTL:6627 ve QTL:66218 immün sistem, QTL:10338 ve QTL:10339  n meme yerleşimi ve QTL:10336 meme derinliğı ile ili kilendirilmi tir (Seidensspinner vd. 2009, Schrooten vd. 2004; Leach vd. 2010). Bu çalışmada ise CUL9 geni ile KET arasındaki ilişki yeni bir bulgu olarak tespit edilmiştir. KET için CUL9 geni, pozisyonların ve SNP'lerin daha fazla çalışma ile desteklenmesi uygun görülmüştür.

KET için BTA23 rs29011724 (pozisyon:17013312 bp)'da önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyonun içinde TJAP1 (pozisyon:17001275-17025374 bp) geni bulunmaktadır. TJAP1 (trophectoderm) geni sığırlarda koloni uyarıcı faktör 3' n (CSF3) olgunlaşan oosit ve gelişen embriyo üzerindeki etkilerinde TJAP1geni ile CSF3

geninin ortak etkili olduđu bildirilmiřtir (Jannaman vd. 2020). Bu alıřmada KET ile iliřkisi olduđunu dűřűnűlen TJAP1 geni ve sıđırları űzerine etkileri konusunda daha çok çalıřma yapılması gerektiđi dűřűnűlmektedir. BTA23 rs29011724, QTL:238544'in SCS, BTA23 pozisyon:17013312 bp'da QTL:11373 distosi, aynı pozisyonda QTL:6627 ve QTL:66218 imműn sistem, QTL:10338 ve QTL:10339 űn meme yerleřimi ve QTL:10336 meme derinliđi ile iliřkilendirilmiřtir (Ilie vd. 2021, Seidenspinner vd. 2009, Schrooten vd. 2004; Leach vd. 2010). KET için yeni bir bulgu olan TJAP1geni, pozisyon ve SNP'lerin daha fazla çalıřma ile desteklenmesi uygun olacađı dűřűnűlmektedir.

KET için BTA23 rs41640801 (pozisyon:17224191 bp)'da űnemli SNP'ler tespit edilmiřtir. Bu pozisyonun yakınlarda MRPS18A (pozisyon:17151839-17168528 bp) ve LOC101904647 (pozisyon:17224394-17251769 bp) genleri bulunmaktadır. MRPS18A geni gűrevleri űzerine yapılan çalıřmalarda ineklerde FSH hormonu altında oosit geliřimini etkileyen mitokondriyal genlerin mitokondriyal yıkım ve translayon sűrelerinde rol oynayan űnemli genler arasında yer aldıđı, ATP sentezi yapısındaki rolű aracılıđıyla mitokondriyal yıkım ve ATP űretimi ile iliřkili yollarda denge kurmaya alıřan ATP5C1 geni ile birlikte çalıřtıđı bildirilmiřtir (Fardahi vd. 2020). Nijerya yerli tavuklarında ısı stresi ile ilgili yapılan bir çalıřmada MRPS18A geninin kemik oluřumunda yer alan ısı řok faktűrleri ile iliřkili kemik mineralizasyonunun bir parçasında etkili aday gen olduđu bildirilmiřtir (Rachman vd. 2024). Litaretűr bulgular incelendiđinde MRS18A geninin ATP űretiminde gűrev aldıđı gűrűlmektedir. BTA23 pozisyon:17224191 bp'da QTL:11373 distosi, aynı pozisyonda QTL:6627 ve QTL:66218 imműn sistem, QTL:10338 ve QTL:10339 űn meme yerleřimi ile QTL:10336 meme derinliđi ile iliřkilendirilmiřtir (Seidenspinner vd. 2009, Schrooten vd. 2004, Leach vd. 2010). KET'in ATP metabolizmasıyla yakın iliřki bir metabolik hastalık olması nedeniyle bu çalıřmanın KET ile iliřkisi litaretűrler bakımından desteklenmektedir.

KET için BTA24 rs109722348 (pozisyon:30468614 bp), rs109736258 (pozisyon:30503642 bp) ve rs110839120 (pozisyon:30513490 bp)'da űnemli SNP'ler tespit edilmiřtir. Bu pozisyonlara yakın mesafede AQP4 (pozisyon:30362738-30377281

bp) ve LOC100849762 (pozisyon:30542460-30579670 bp) genleri bulunmaktadır. Yüksek rakımlı bölgelere adapte olmuş hayvanlarda hipoksi stresine karşı beyin hücresi direnci, yaşama gücü ve türlerin çevreye uyumunu destekleyen kritik süreçlerin genetik yapısında AQP4 geni bulunduğu, çalışma materyali olan yak beyninin birçok bölgesinde AQP4 geni ekspre edildiği, hem protein hem de haberci RNA (mRNA) seviyelerinin alçak rakımlı sığırlara göre önemli ölçüde düşük olduğu bildirilmiştir (Ding vd. 2020). Sığırlarda oosit küme kompleksinde (COC) ve blastosistlerinde AQP'lerin varlığı ve mRNA seviyelerini belirlenmesinin hedeflendiği bir çalışmada sığır embriyosunun biyolojik işlevlerinde AQP ailesi ve AQP4 geninin işlevsel olduğu bildirilmiştir (Petano-Duque vd. 2022). Ayrıca, AQP4 geni içerisinde bulunan QTL:160346 noktası sığır solunum yolları enfeksiyonu ile ilgili olduğu bildirilmiştir (Neupane vd. 2018). Ayrıca, BTA24 rs109722348 ve rs110839120'de QTL:138495 ve QTL:138496 buzağılamadan sonraki ilk kızgınlık süresi üzerine etkili olduğu bildirilmiştir (Liu vd. 2017). BTA24 pozisyon:30468614 bp, pozisyon:30503642 bp ve pozisyon:30513490 bp'da tespit edilen QTL'in birçok makalede genellikle süt somatik hücre skoru, immün sistem, 12. Kaburga yağ kalınlığı, hayvanın canlı ağırlığı, buzağılama sonrası ilk kızgınlık süresi vb. özelliklerle ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Bu çalışmada vaka kontrol veri setinde FDR testi sonucunda KET metabolik hastalığı ile ilişkili genler, SNP'ler ve bu gen ile SNP'e ait yapılan çalışmaların değerlendirilmesi sonucunda çalışma bulguları olan genlerin ve SNP'in gerek insan gerekse sığır ya da deney hayvanlarında hücresel düzeyde birçok işleve katıldıkları görülmüştür. Bu işlevler arasında embriyonun gelişimi, ATP sentezi, hayvanın canlı ağırlığı, kuyruk yağı gelişimi vb. bulunmaktadır. Birçok görevin kökeninde hayvanın enerji kimyasının bulunması bu genlerin, SNP'lerin KET ile ilişkisini desteklemektedir. Araştırma sonucu olarak ketosozin genetik mekanizması ve aday genlerin işlevleri daha çok araştırılması gerektiği düşünülmektedir.

5.1.4 Laminitis

Bu çalışmada LAME için, GWAS analiziyle ilişkiler kurulmuş olup, LAME'i etkileyen genler ve SNP'ler belirlenmeye çalışılmıştır. Çalışmanın veri seti Bonferroni ve FDR

testlerine tabi tutulmuştur. Bonferroni testinde LAME ile ilişkili önemlilik arz eden SNP'ler tespit edilmemiştir. FDR testinde ise sığırın BTA'ları üzerinde LAME ile ilgisi olduğunu düşünülen birçok gen ve SNP noktaları tespit edilmiştir. FDA tesine göre LAME için sığır kromozomları üzerinde BTA6'da (rs41656198), BTA20'de (rs29019948 ve rs133216555), BTA'23'te (rs110698184), BTA25'te (rs110902197 ve rs111021726) ve BTA26'da (rs109412361, rs41648690, rs41584050, rs41584051 ve rs109886785) toplam 11 SNP'nin önem düzeyinde olduğu tespit edilmiştir.

LAME için BTA6 rs41656198 (pozisyon:16085913 bp)'da önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyon içinde LOC1019029 (pozisyon:16033063-16158054 bp) geni bulunmaktadır. Ayrıca. BTA6 pozisyon:16085913 bp'da QTL:24619 karkas ağırlığı, QTL:24783 canlı ağırlık ve QTL:24647 12. kaburga yağ kalınlığı üzerine etkisi olduğu bildirilmiştir (Saatchi vd. 2014). Aynı pozisyonda distosi için QTL:24266 ve abomasum deplasmanı için QTL:5119 bildirilmiştir (Abo-Ismail vd. 2013).

LAME için BTA20 rs29019948 (pozisyon:6233716 bp)'da önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyon yakınlarında LOC785458 (pozisyon:6205294-6206217 bp) ve MIR584-6 (pozisyon:6239918-6239993 bp) genleri bulunmaktadır. BTA20 rs29019948'de et kalitesi üzerine etki eden QTL:152469 bildirilmiştir (Mateescu vd. 2017). BTA20 pozisyon:6233716 bp içerisinde QTL:16626 metritis, QTL:213195 yem değerlendirme oranı, QTL:66208 immün sistem, QTL:4561 paratüberküloz ve birçok QTL vücut özellikleri ve süt bileşenleriyle ilişkilendirilmiştir (Brunes vd. 2021; Leach vd. 2010; Guarini vd. 2019; Gonda vd. 2007).

LAME için BTA20 rs133216555 (pozisyon:6272822 bp)'da önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyon yakınlarında MIR584-6 (pozisyon:6239918-6239993 bp) ve MSX2 (pozisyon:6360600-6365490 bp) genleri bulunmaktadır. BTA20 pozisyon: 6272822 bp'da bulunan birçok QTL vücut özellikleri, metritis, immün sistem ve süt bileşenleri ile ilişkilendirilmiştir (Brunes vd. 2021; Leach vd. 2010; Guarini vd. 2019; Gonda vd. 2007). BTA20'de rs133216555'te bulunan MSX1 geni üzerine yapılan bir çalışmada, transkripsiyon faktörü MSX1 geninin baskılanması in vitro sığır implantasyon öncesi 8 hücreli yapı esnasında embriyo gelişimini

geciktirdiği bildirilmiştir (Tesfaye vd. 2010). Başka bir çalışmada Tesfaye ve arkadaşlarının çalışmasını doğrular nitelikte olup, farelerde yapılan bir çalışma ile MSX1 ve MSX2 genlerinin fare fetal germ hücre mayozunun başlatılmasında gerekli olduğu bildirilmektedir (Mu vd. 2013). Çalışmalardan da görüldüğü üzere süt bileşenleri, immün sistem, embriyo ve üreme üzerine etkili olan BTA20 üzerindeki pozisyonlar LAME ile ilişkilendirilmiştir. LAME hastalığı hayvan refahını oldukça çok etkilediği için üreme üzerindede olumsuz sonuçları olabileceği bildirilerde görülmektedir.

LAME için BTA23 rs110698184 (pozisyon:17115236 bp)'da önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyon içinde POHL geni bulunmaktadır. BTA23 pozisyon:17115236 bp'da bulunan birçok QTL ve BTA25 pozisyon:24541231 bp'da bulunan birçok QTL vücut özellikleri, metritis, immün sistem, distosi ve süt bileşenleri ile ilişkilendirilmiştir (Brunes vd. 2021; Leach vd. 2010; Guarini vd. 2019; Gonda vd. 2007).

LAME için BTA25 rs110902197 (pozisyon:24541231 bp)'da önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyonun yakınlarında LOC104968447 (pozisyon:24049009-24051060 bp) ve C25H16orf82 (pozisyon:24935876-24937932 bp) genleri bulunmaktadır. Bu çalışmada BTA6 rs41656198, BTA20 rs29019948, BTA20 rs133216555, BTA23 rs110698184 ve BTA25 rs110902197 bulunan önemli SNP'ler LAME için yeni bir bulgu olup, ilişkili bölgelerin daha çok araştırılması gerektiği düşünülmektedir.

LAME için BTA25 rs111021726 (pozisyon:27028950 bp)'da önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu bölgenin yakınlarında ZNF689 (pozisyon:27014542-27018793 bp) ve PRR14 (pozisyon:27033257-27038846 bp) genleri bulunmaktadır. ZNF689 geni ile ilgili koyun ve keçilerde yapılan çalışmalar bulunmaktadır. ZNF689 geni için, koyunlarda yapılan çalışmada merinos koyunundaki semen hareketliliği ve keçilerde yapılan çalışmada ise iskelet kası gelişiminde etkili bir gen olduğu bildirilmiştir (Hodge vd. 2023, Yuan vd. 2022). Ayrıca, BTA25 pozisyon:27028950 bp'da bulunan birçok QTL distosi, sindirim sistemi, vücut özellikleri, metritis, bağırsak florası ve süt bileşenleri ile ilişkilendirilmiştir. LAME için, iskelet kas gelişimi hayvanın canlı ağırlığı ve dolayısıyla ayaklara, toynaklara binen yükün artması anlamına geldiği için LAME ile

ZNF689 geni arasında bir bağlantı kurulabileceği ve daha fazla çalışma ile desteklenmesi düşünülmektedir.

LAME için BTA26 rs109412361 (pozisyon:43981400 bp)'da önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyonun yakınlarında CPXM2 (pozisyon:43828547-43966115 bp) ve CHST15 (pozisyon:44037324-44125199 bp) genleri bulunmaktadır. CPXM2 ile ilgili yapılan çalışmalarda, Çin Huaxi et ırkı sığırlarda yapılan ilişki analizi ve gen tanımlama çalışmalarında CPXM2 (karboksipeptidaz X M14 ailesi, üye 2) geninin iyon bağlanması, kas büyümesi ve farklılaşması ve bağışıklık ile ilgili görevleri olduğu bildirilmiştir (Ma vd. 2021). Sığırlar üzerine yapılan başka bir çalışmada CPXM2 geninin uterus işlevleriyle ilgili olduğu yönündedir (Hayashi vd. 2017). Siyah Alaca ırkı ineklerde süt verimi, yağ verimi ve süt bileşenlerine etki eden genlerin araştırıldığı bir çalışmada CPXM2 genini bu özelliklere etki eden genler arasında olduğu bildirilmiştir (Lee vd. 2016b). Barki ırkı koyunların erken büyüme özellikleri üzerine yapılan bir çalışmada CPXM2 geninin büyüme süreçleri üzerinde bilinen fonksiyonel etkileri olan gen olarak görüldüğü bildirilmiştir (Abousoliman vd. 2021). Ayrıca, BTA26 rs109412361'de QTL:58339 süt sağım hızıyla ilgi QTL olarak bildirilmiştir (Marete vd. 2018b). BTA26 pozisyon:43981400 bp'da QTL:12210 sütün palmitik asit içeriği, QTL:10193 sütün protein verimi, QTL:11242 ve QTL:11241 canlı ağırlık, QTL:11240 distosi ve QTL:5127 abomasum deplasmanı ile ilgili QTL'ler olarak bildirilmiştir (Morris vd. 2010, Gautier vd. 2006, McClure vd. 2010, Mömke vd. 2008).

LAME için BTA26 rs41648690 (pozisyon:44810685 bp)'da önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyonun içinde LOC101907904 (pozisyon:44787633-44811783 bp) geni bulunmaktadır. BTA26 rs41648690'da süt sağım hızına etki eden QTL:158344 bildirilmiştir (Marete vd. 2018b). BTA26 pozisyon:44810685 bp'da QTL:12210 sütün palmitik asit içeriği, QTL:10193 sütün protein verimi, QTL:11242 ve QTL:11241 canlı ağırlık, QTL:11240 distosi ve QTL:5127 abomasum deplasmanı ile ilgili QTL'ler olarak bildirilmiştir (Morris vd. 2010; Gautier vd. 2006; McClure vd. 2010; Mömke vd. 2008).

LAME için BTA26 rs41584050 (pozisyon:44835808 bp)'da önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyona yakın LOC101907904 (pozisyon:44787633-44811783 bp) ve ZRANB1 (pozisyon:44840043-44887613 bp) genleri bulunmaktadır. Çin yak sığırlarında ZRANB1 geni üzerine yapılan çalışmada, et kalitesi, etin su tutma kapasitesi, kas pH'da ZRANB1 geninin etkili olduğu bildirilmiştir (Li vd. 2023a). BTA26 rs41584050'de süt sağım hızına etki eden bir QTL:158344 bölgesi bulunmuştur (Marete vd. 2018b). BTA26 pozisyon:44835808 bp'da QTL:12210 sütün palmitik asit içeriği, QTL:10193 sütün protein verimi, QTL:11242 ve QTL:11241 canlı ağırlık, QTL:11240 distosi ve QTL:5127 abomasum deplasmanı ile ilgili SNP'ler olarak bildirilmiştir (Morris vd. 2010; Gautier vd. 2006; McClure vd. 2010; Mömke vd. 2008).

LAME için BTA26 rs41584051 (pozisyon:44915718 bp)'da önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyon içinde CTBP2 (pozisyon:44887851-45048603 bp) geni bulunmaktadır. CTBP2 geni notch sinyal düzenlemesinde rol oynamaktadır (Mengistie vd. 2023). CTBP2'nin protein çoğalma yollarında ve mitokondriyal fonksiyonlarda rol oynadığı bildirilmiştir (Chinnadurai, 2002 ve 2007; Hildebrand ve Soriano, 2002; Kim ve Youn, 2009). CTBP2 geninin et kalitesinde ve kas gelişiminde görev aldığı bildirilmiştir (Hildebrand ve Soriano, 2002). Siyah Alaca ırkı sığırlarda yapılan bir çalışmada CTBP2 geni üreme özellikleri ile ilişkili işlevlerde diğer genlerle birlikte çalıştığı bildirilmiştir (Cochran vd. 2013). Yapılan çalışmalar neticesinde CTBP2 geni üreme özellikleri ve et kalitesi üzerine işlevsel olduğu görülmektedir. BTA26 rs41584051'de süt sağım hızına etki eden bir QTL:158344 bildirilmiştir (Marete vd. 2018b). BTA26 pozisyon: 44835808'de QTL:12210 sütün palmitik asit içeriği, QTL:10193 sütün protein verimi, QTL:11242 ve QTL:11241 canlı ağırlık, QTL:11240 distosi ve QTL:5127 abomasum deplasmanı ile ilgili olarak bildirilmiştir (Morris vd. 2010; Gautier vd. 2006; McClure vd. 2010; Mömke vd. 2008).

LAME için BTA26 rs109886785 (pozisyon:46187669 bp)'da önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyonun içinde ADAM12 (pozisyon:5848826-46238138 bp) geni bulunmaktadır. ADAM12 geni ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde, Siyah Alaca ırkı ineklerde süt verimi üzerine etkili olduğu bildirilmiştir (Li vd. 2024). ADAM12 ve PAPPA2'nin her ikisinin büyüme bozukluklarında ortak çalışan genler olarak

bildirilmiştir (Raymond vd. 2020). ADAM12 geninin meme bezi morfolojisinde görev yaptığı bildirilmiştir (Pausch vd. 2016). Ayrıca, BTA26 rs109886785'te QTL:25734 'te süt verimini etkileyen bir QTL olarak bildirilmiştir (Meredith vd. 2012). LAME ile ilişkili olduğunu düşündüğümüz ve pozisyon:46187669 bp içerisinde yer alan ADAM12 geninin birçok fizyolojik olayda ve verim özelliklerinde yer aldığı araştırmalarda görülmektedir. BTA26 pozisyon:46187669 bp'da QTL:12210 sütün palmitik asit içeriği, QTL:10193 sütün protein verimi, QTL:11242 ve QTL:11241 canlı ağırlık, QTL:11240 distosi ve QTL:5127 abomasum deplasmanı ile ilgili QTL'ler olarak bildirilmiştir (Morris vd. 2010; Gautier vd. 2006; McClure vd. 2010; Mömke vd. 2008). Bu çalışmada BTA26 rs109412361, BTA26 rs41648690, BTA26 rs41584050, BTA26 rs41584051 ve BTA26 rs109886785 ile bu pozisyonların içinde yada yakınların olan CPXM2 ve ADAM12 geni LAME için yeni bir bulgu olup, daha fazla materyal ile desteklenmesi düşünülmektedir.

5.1.5 Mastitis

Bu çalışmanın GWAS analizi sonucuna göre, MAST ile ilişkisi olan birçok SNP ve genler belirlenmiştir. Çalışmanın veri seti Bonferroni ve FDR testlerine tabi tutulmuştur. Bonferroni testinde vaka durumu MAST için 3 SNP ve FDR testinde ise 15 SNP önemlilik düzeyinde olduğu tespit edilmiştir. Bonferroni testine göre BTA4'te (rs133577863), BTA17'de (rs41641183) ve BTA24'te (rs109467990) toplam üç SNP MAST ile ilişkisi tespit edilmiştir. FDR testine göre ise BTA4'te (rs446835931, rs437402990 ve rs133577863) üç SNP, BTA13'te (rs41691619) bir SNP, BTA15'te (rs135984951) bir SNP, BTA16'da (rs41569572, rs43028823, rs41596552, rs109807671 ve rs41593666) beş SNP, BTA17'de (rs41641183, rs41845660 ve rs110588231) üç SNP, BTA21'de (rs109500593) bir SNP ve BTA24'te (rs109467990) bir SNP toplamda 15 SNP MAST ile ilişkilendirilmiştir.

MAST ile ilgili FDR analiz sonuçlarına göre, MAST için BTA4 rs446835931 ve rs437402990 iki SNP (pozisyon:114437877-114446132 bp) önemli bulunmuştur. Bu pozisyonunda SLC4A2 geni bulunmaktadır. SLC4A2 geni (pozisyon:114435563–114450607 bp) içerisinde mastitis için QTL:178443 ve süt somatik hücre skoru için

QTL:122084 olduğu bildirilmiştir (Durán vd. 2017, Oliveira vd. 2019). Yapılan bir çalışmada SLC4A2 geni içerisinde bulunan QTL:23181'nin ineklerde süt bileşeninde bulunan B12 vitaminine etki ettiği bildirilmiştir (Rutten vd. 2013). Kırmızı angus sığırlarında yapılan bir araştırmada SLC4A2 genindeki bir delesyon mutasyonunun osteopetroz ile ilişkisi araştırılmış ve araştırma bulguları arasında SLC4A2 fonksiyon kaybının erken hücre ölümüne neden olduğu ve bu nedenle SLC4A2 geninin osteopetroz ile ilişkili bir gen olabileceği bildirilmiştir (Meyers vd. 2010). Tez çalışmasında SLC4A2 geni MAST ile ilgili bir gen olarak düşünülmektedir. Bu yeni bulgunun daha fazla çalışma ile araştırılması önerilmektedir.

MAST için BTA4 rs133577863 (pozisyon:114461820 bp)'da önemli SNP'ler hem Bonferrion hem de FDR analizlerinde tespit edilmiştir. Bu pozisyonda AGAP3 geni (pozisyon:144460894-114517867 bp) bulunmaktadır. BTA4 kromozomu üzerinde bulunan AGAP3 geni çok yakın pozisyonda bulunan SLC4A2 geni ile ortak QTL etkileri göstererek MAST ve süt somatik hücre skoru üzerine etkileri bildirilmiştir (Duran vd. 2017; Oliveira vd. 2019). AGAP3 geni için insanlar üzerine yapılan bir çalışmada insanlarda diyastolik kan basıncı, sistolik kan basıncı ve vücut büyüklüğü fenotiplerine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (Takahashi vd. 2021). Başka bir çalışmada hayvanın büyüme performansının vücut ağırlığı, günlük canlı ağırlık artışı ve büyüme hızı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Sohail vd. 2010). Bir başka çalışmada AGAP3 geninin sıcak ortamlarda keçinin hayatta kalması için hücresel stres tepkisinin düzenlenmesinde rol oynadığı bildirilmiştir (Li vd. 2023b). Bu çalışmada AGAP3 geninin MAST ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

MAST için FDR analizinde BTA13 rs41691619'da (pozisyon:49624737 bp)'da önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyona yakın LOC104973806 (pozisyon:49570490-49584250 bp) ve LOC104973807 (pozisyon:49640553-49643897 bp) genleri bulunmaktadır. Aynı zamanda BTA13 rs41691619'da pozisyon:49624737 bp'da 9 QTL'in süt bileşenleriyle ilgili olduğu bildirilmiş olup, QTL:177802, QTL:177844, QTL:178098, QTL:178163, QTL:178220, QTL:178296 süt yağ verimi QTL:178235 ve QTL:178570 süt protein verimi ile QTL:178277 süt somatik hücre skoruyla ilişkili olarak bildirilmiştir (Oliveira vd. 2019).

MAST için FDR analizinde BTA15 rs135984951’de (pozisyon:24217428 bp)’da önemli SNP’ler bulunmuştur. Bu pozisyonda TTC12 geni pozisyon:24207543–24254199 bp arasında bulunmaktadır. TTC12 geni ile MAST arasında bir ilişki olabileceği düşünülmektedir. TTC12 geni ile ilgili yapılan çalışmalarda, insan solunum hücrelerinde ve sperm kamçısında bulunan hareketli kirpiklerin içindeki dynein kollarının bir araya getirilmesinde önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (Thomas vd. 2020). İnsanlarda yapılan bir çalışma TTC12 genini, özellikle sperm hareketliliğinin azalması ve sperimde artan morfolojik anormalliklerle karakterize edilen bir durum olan astenoteratozoospermiye bağlı olarak erkek kısırlılığıyla bağlantılı 40 genden biri olarak tanımlamıştır (Meng vd. 2023). Sığırlarda, özellikle Siyah Alaca ırkında TTC12 geni spermin dondurulma öncesi kalite özellikleriyle ilişkili bir aday gen olarak önerilmiştir (Abril-Parreño vd. 2023). Ayrıca, TTC12 genin Murrah mandasında ilk buzağılama yaşıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (George vd. 2023). TTC12 genin hem erkek hem de dişi doğurganlığında önemli rolü olduğu ve TTC12 geni yokluğunda özellikle sperm motilitesinde ve sperm konsantrasyonunda azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (Ghoreishifar vd. 2023). Ayrıca BTA15 rs135984951 pozisyon: 24217428 bp’da QTL:1525 süt yağ verimi, QTL:1526 süt enerji verimi ve QTL:1527 süt protein verimi ile ilişkili 3 QTL ve BTA15 rs135984951 pozisyon:24217428 bp’da QTL:56351 süt kaprik asid içeriği, QTL:56352 süt miristik asid içeriği ile ilgili 2 QTL bildirilmiştir (Harder vd. 2006, Bouwman vd. 2011). Bu çalışmada BTA15 rs135984951 bir SNP (pozisyon: 24217428 bp) MAST için önemli bir bulgu olarak değerlendirilmektedir.

MAST için FDR analizinde BTA16 rs41569572 (pozisyon:4628745 bp)’de önemli SNP’ler bulunmuştur. Bu pozisyona yakın IL24 (pozisyon:4608555-4614186 bp) ve LOC104974371 (pozisyon:4642709-4645713 bp) genleri tespit edilmiştir. Angus sığırlarında yapılan bir çalışmada BTA16 rs41569572 (pozisyon:152402 bp)’de bulunan SNP’in etin yağ asidi bileşeninde önemli olduğu bildirilmiştir (Mateescu vd. 2017). Başka bir çalışmada BTA16 rs41569572 pozisyon:4628745 bp’de QTL:4504 süt verimi ve QTL:4505 süt protein verimi ile ilişkili 2 QTL olarak bildirilmiştir (Lillehammer vd. 2007). Diğer bir çalışmada ise QTL:178122, QTL:178344, QTL:177954 ve QTL:177987 süt verimi ile ilişkili olarak bildirilmiştir (Oliveira vd. 2019). BTA16 kromozomu üzerinde bulunan gen ve QTL’ler süt verimi ile ilişkili olarak bildirildiği

yapılan literatür sonuçlarında görülmüştür. Bu çalışmanın sonuçları, bildiriler ile aynı yönde olup, Bonferroni ve FDR yöntem ile belirlenen noktaların MAST ile ilişkisi olabileceği düşünülmektedir.

MAST için FDR analizinde BTA16 rs43028823 (pozisyon:8354209 bp)'te önemli SNP'ler bulunmuştur. Bu pozisyona yakın LOC101903754 (pozisyon:8241639–8242992 bp) ve LOC100848559 (pozisyon:8718088–8739840 bp) genleri ile BTA16 rs43028823'te iki QTL tespit edilmiştir. Bu QTL'den QTL:26368 süt protein ve QTL:25630 süt verimi ile ilişkili SNP'ler olduğu bildirilmiştir (Meredith vd. 2012). BTA16 rs43028823'te bildirilen QTL'ler çalışma bulgularını doğrular nitelikte olmaktadır.

MAST için FDR analizinde BTA16 rs41596552 (pozisyon:10623189 bp)'da önemli SNP'ler bulunmuştur. Bu pozisyona yakın TRNAK-UU (pozisyon:10310597-10310669 bp) ve HMGB1P1 (pozisyon:1105779-11059019 bp) genleri tespit edilmiştir. BTA16 rs41596552 pozisyon:10623189'da QTL:4504 süt verimi ve QTL:4505 süt protein verimi ile ilişkili 2 QTL olarak bildirilmiştir (Lillehammer vd. 2007). Literatür sonuçları ile çalışma bulguları ortak değerlendirildiğinde ilgili QTL'lerin MAST ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

MAST için FDR analizinde BTA16 rs109807671 (pozisyon:10654894 bp)'de önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyona yakın TRNAK-UUU (pozisyon:10310597-10310669 bp) ve HMGB1P1 (pozisyon:11057796-11059019 bp) genleri ile BTA16 rs109807671'de sığırlarda yağsız et verimi ile ilişkili QTL:37042 tespit edilmiştir (Doran vd. 2014). Aynı zamanda BTA16 rs109807671 pozisyon:10654894 bp'da QTL:4504 süt verimi ve QTL:4505 süt protein verimi ile ilişkili 2 SNP olarak bildirilmiştir (Lillehammer vd. 2007). Literatür sonuçları ile çalışma bulguları ortak değerlendirildiğinde ilgili pozisyon, gen, QTL ve SNP'lerin MAST ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

MAST için FDR analizinde BTA16 rs41593666 (pozisyon:69542463 bp)'da önemli SNP'ler bulunmuştur. Bu pozisyon içinde PLA2G4A geni bulunmaktadır. PLA2G4A

geni içinde QTL:160220'nin sığırlarda solunum yolu hastalığına yatkınlıkta etkili bir QTL olduğu bildirilmiştir (Neupane vd. 2018). MAST'ın ineklerde görülme sıklığına bakıldığında, genellikle doğum sonrası süt veriminin artış yaşadığı postpartum 3.-4. haftalara denk geldiği görülmektedir. İneğin bu haftalarda bağışıklık sistemi fizyolojik değişimler nedeniyle düşük düzeyde olmaktadır. İnekte düşen bağışıklık sistemi hayvanın her türlü enfeksiyona yakalanma riskini artıracığından solunum yolu enfeksiyonuna yatkınlıkta görevli PLA2G4A geninin, MAST içinde ilgili bir gen olabileceği düşünülmektedir.

MAST için Bonferroni ve FDR analizlerinde BTA17 rs41641183 (pozisyon:61853532 bp)'te önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyona yakın LOC104974662 (pozisyon:61534813-61564627 bp) ve TRNAG-CCC (pozisyon:61859860-61859932 bp) genleri bulunmaktadır. BTA17 pozisyon:61853532 bp'da QTL:11327 süt verimi ve QTL:11325 süt yağ verimi ile ilişkili QTL'ler olarak bildirilmiştir (Höglund vd. 2009). Aynı BTA17 pozisyon:61853532 bp'da QTL:2679 ve QTL:2556 süt protein verimi ile QTL:2560 süt verimi ile ilişkili üç QTL olarak bildirilmiştir (Ashwell vd. 2004).

MAST için FDR analizlerinde BTA17 rs41845660 (pozisyon:65519800 bp)'da önemli SNP'ler bulunmuştur. Bu pozisyon içerisinde ANKRD13A geni (pozisyon:65517937-65552128 bp) tespit edilmiştir. BTA17 pozisyon:65519800 bp'da QTL:11327 süt verimi ve QTL:11325 süt yağ verimi ile ilişkili 2 QTL olarak bildirilmiştir (Höglund vd. 2009). Aynı pozisyonda QTL:56632 süt miristoleik asid içeriği, QTL:56633 süt palmitoleik asid içeriği, QTL:2679 ve QTL:2556 süt protein verimi, QTL:2560 süt verimi ve QTL:2561 süt yağ yüzdesi ile ilişkili QTL'ler olarak tespit edilmiştir (Bouwman vd. 2012; Ashwell vd. 2004; Plante vd. 2001). MAST için ANKRD13A geninin değerlendirilebileceği düşünülmektedir.

MAST için FDR analizinde BTA17 rs110588231 (pozisyon:65891668 bp)'de önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Pozisyon içerisinde MMAB geni (pozisyon:65882886-65892450 bp) bulunmaktadır. Sığırlarda MMAB geni ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada MMAB geni ile MAST ilişkilendirilmiştir. MAST için MMAB geninin daha fazla çalışma ile desteklenmesi düşünülmektedir. Aynı zamanda,

BTA17 pozisyon:65891668 bp'da QTL:11327 süt verimi ve QTL:11325 süt yağ verimi ile ilişkili önemli 2 SNQTL'ler olarak tespit edilmiştir (Höglund vd. 2009). Aynı pozisyonda QTL:56632 süt miristoleik asid içeriği, QTL:56633 süt palmitoleik asid içeriği, QTL:2679 ve QTL:2556 süt protein verimi, QTL:2560 süt verimi ve QTL:2561 süt yağ yüzdesi üzerine etki eden QTL'ler olarak bildirilmiştir (Bouwman vd. 2012; Ashwell vd. 2004; Plante vd. 2001).

MAST için FDR analizinde BTA21 rs109500593 (pozisyon:16577265 bp)'de önemli SNP'ler bulunmuştur. Bu pozisyona yakın SV2B geni (pozisyon:16214668-16461527 bp) ve LOC107131594 geni (pozisyon:16597455-16720913 bp) bulunmaktadır. BTA21 pozisyon:16577265 bp içerisinde QTL:2589 süt verimi ile ilişkili QTL olarak bildirilmiştir (Viitala vd. 2003). BTA21 pozisyon:16577265 bp'da QTL:1708 sütün somatik hücre skoru ile ilişki olduğu bildirilmiştir (Schnabel vd. 2005). BTA21 pozisyon:16577265 bp'da QTL:5451 klinik mastitisle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Schulman vd. 2004). Bu çalışmada BTA21 üzerindeki pozisyonlar MAST ile ilişkilendirildiği için litaretür sonuçları çalışma sonuçlarını destekler nitelikte olmaktadır.

MAST için Bonferrion ve FDR analizlerinde BTA24 rs109467990 (pozisyon:1376789 bp)'da önemli SNP'ler bulunmuştur. Bu pozisyona yakın TRNAK-UUU geni (pozisyon:1997468-1997540 bp) ile LOC104975719 geni (pozisyon:1314748-1317491 bp) bulunmaktadır. MAST için yeni bir bulgu olan BTA24 kromozomu üzerindeki rs109467990 (pozisyon:1376789 bp)'ın daha çok materyal ve araştırma ile desteklenmesi uygun olacağı düşünülmektedir.

5.1.6 Metritis

Uterus hastalığı olan metritis için 5 farklı işletmede kayıt altına alınan vaka veri seti ile GWAS ilişkilendirme analizi sonuçlarına baktığımızda, BTA7, BTA11 ve BTA6 kromozomları üzerinde 3 SNP'nin MET açısından önemli düzeyde çıktığı görülmüştür. Bonferroni analizin yöntemine göre önemli SNP'ler tespit edilmemişken, FDR analiz yöntemiyle yapılan değerlendirmede 3 SNP, MET için önemli olarak tespit edilmiştir.

MET için FDR analizine göre BTA7 rs109608698 (pozisyon:86421967 bp)'de önemli SNP 'ler tespit edilmiştir. BTA7 rs109608698 (pozisyon:86421967 bp)'de EDIL3 geni yer almaktadır. EDIL3 geni içerisinde bulunan QTL:215258, QTL:215259 ve QTL:215260'ın buzağının emme refleksi üzerine etki eden QTL'ler olduğu bildirilmiştir (Dreher vd. 2019). Ayrıca, BTA7 rs109608698'de QTL:152449 et kalitesi üzerine etkili bir QTL olarak bildirilmiştir (Mateescu vd. 2017). Bu çalışmanın bulguları arasında MET için BTA7 rs109608698 (pozisyon:86421967 bp) önemli bir SNP tespit edilmiştir.

MET için FDR analizine göre BTA11 rs41592128 (pozisyon:22558808 bp) önemli SNP'ler tespit edilmiştir. BTA11 pozisyon:22558808 bp'da SLC8A1 geni bulunmaktadır. SLC8A1 geni içerisindeki 8 QTL sırasıyla QTL:23964 abomasum deplasmanı, QTL:65974 vücut ağırlığı, QTL:45247, QTL:45256, QTL:45248, QTL:126028 distosi, QTL:45252 ve QTL:45244 süt verimi, QTL:45246 ve QTL:45255 süt protein verimi, QTL:45254 süt protein yüzdesi, QTL:45251 ve QTL:45223 süt yağ verimi ve QTL:45250 ve QTL:45242 süt yağ yüzdesi ile ilişkilendirilmiştir (Mömke vd. 2013; Porto-Neto vd. 2015; Cole vd. 2011; Kolbehdari vd. 2008). BTA11 pozisyon:22558808 bp'da QTL:4953 klinik mastitis ve QTL:1693 süt somatik hücre skoruyla ilişkilendirilmiştir (Schulman vd. 2009; Schnabel vd. 2005). SLC8A1 geni MET için ilişkili bir gen olarak düşünülmektedir.

MET için FDR analizine göre BTA28 rs109575431 (pozisyon:10588137 bp)'de önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyona yakın RYR (pozisyon:9739985-10568659 bp) ve LOC104970887 (pozisyon:10599168-10624744 bp) genleri bulunmaktadır. Bu genlerden RYR geni içerisindeki QTL:261894 erkek üreme sisteminde testis hipoplasiyasına etki ettiği bildirilmiştir (Silva vd. 2023). LOC104970887 (pozisyon:10599168-10624744 bp) geni ise genelde vücut ağırlığı, karkas ağırlığı, MLD ve meme özelliklerine etki ettiğine dair QTL'in olduğu bildirilmiştir (Hanotte vd. 2003).

Bu çalışmanın MET bulguları arasında bulunan ve daha önceki çalışmalarda distosi ve abomasum deplasmanı için bildirilen ortak genleri pozisyonlar ve SNP'ler çalışmanın bulgularını destekler nitelikte görüldüğü için daha fazla çalışma ile bu önemli olan SNP

ve genler MET için desteklenmesi uygun görülmüştür.

5.1.7 Distosia

Buzağılama güçlüğü olarak adlandırdığımız distosi için bu çalışmada 1494 baş Siyah Alaca sığıırına ait 4884 adet normal ve zor doğum kayıtları incelenmiştir. Çalışmada tüm işletmelerde normal doğumun toplam sayısı 4115 baş olup, oransa değeri %84.25 ve zor doğum toplam sayısı 769 baş olup, oransal değeri %15.75 olarak hesaplanmıştır. Distosi vakası fenotip verileri ile GWAS ilişkilendirme analizi sonuçlarına göre BTA3, 12, 15, 19 ve 28 kromozomları üzerinde 9 SNP distosi için önemli olarak tespit edilmiştir Distosi için, Bonferroni analiz yöntemine göre SNP'ler önemlilik düzeyinde çıkmaz iken, FDR analiz yöntemine göre 9 SNP önemli düzeyde çıkmıştır.

Distosia için FDR analizinde BTA3 rs42253081 (pozisyon:68307607 bp)'de önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyona en yakın LOC104971686 (pozisyon:68190485-68191962 bp) ve ST6GALNAC3 (pozisyon:68359108-68986442 bp) genleri bulunmaktadır. BTA3 pozisyon:68307607 bp'da distosi ile ilişkili QTL:11380 ve QTL:10695'te önemli 2 QTL olarak bildirilmiştir (Seidenspinner vd. 2009; McClure vd. 2010). Aynı pozisyon içerisinde QTL:10691 cidago yüksekliği, QTL:10692; QTL:10693 ve QTL:10694 vücut ağırlığı ve QTL:10696 karkas ağırlığı ile ilgili önemli 5 QTL olarak bildirilmiştir (McClure vd. 2010). Distosia'nın ana canlı ağırlığı ve vücut büyüklüğü ile ilişkisi bulunduğu için litaretür sonuçları ile çalışma buguları örtüşmektedir.

Distosia için FDR analizinde BTA3 rs42254986 (pozisyon:68432145 bp)'da önemli SNP'ler tespit edilmiştir. Bu pozisyon içinde ST6GALNAC3 (pozisyon:68359108-68986442 bp) geni bulunmaktadır. BTA3 pozisyon:68432145 bp içerisinde distosia ile ilişkili QTL:11380 bildirilmiştir (Seidenspinner vd. 2009). BTA3 pozisyon:68307607 bp içerisinde QTL:10695 distosia, QTL:10691 cidago yüksekliği, QTL:10692, QTL:10693 ve QTL:10694 vücut ağırlığı ile QTL:10696 karkas ağırlığı ile ilgili önemli 6 QTL olarak bildirilmiştir (McClure vd. 2010). Bu çalışmada ST6GALNAC3 geni distosia için yeni bir aday gen olup, litaretür bulguları pozisyon ve QTL'ler bakımından

bu çalışmayı destekler nitelikte bulunmaktadır.

Distosia için FDR analizine göre BTA12 rs42440851 (pozisyon:87400412 bp)'de önemli bir SNP tespit edilmiştir. Bu pozisyon içinde FAM155A (pozisyon:87394804-87425540 bp) geni bulunmaktadır. Bu çalışmada FAM155A geni distosia için ilgili bir gen olup, daha fazla materyal ve araştırma ile bu yeni bulgunun desteklenmesi uygun görülmektedir.

Distosi için FDR analizine göre BTA12 rs110130678 (pozisyon: 88347846 bp) 'da 1 SNP bölgesi önemli bulunmuştur. Bu pozisyona en yakın lokasyonda MOY16 (pozisyon:87890607-88314578 bp) ile LOC101905776 (pozisyon:88551064-88575889 bp) genleri bulunmaktadır. Distosia için FDR analizine göre BTA15 rs109306973 (pozisyon:73475016 bp)'te 1 önemli SNP tespit edilmiştir. Bu pozisyona en yakın lokasyonda LOC107133188 (pozisyon: 72881835-72952979 bp) ve API5 (pozisyon:74303496-74321503 bp) genleri bulunmaktadır. BTA15 pozisyon:73475016 bp'da QTL:11007 distosi ve QTL:11004 vücut ağırlığı üzerine olan önemli 2 QTL olarak bildirilmiştir (McClure vd. 2010).

Distosia için FDR analizine göre BTA19 rs41919745 (pozisyon:56438159 bp)'te 1 önemli SNP tespit edilmiştir. Bu pozisyon UNK (pozisyon: 56418224-56450260 bp) geni içerisinde bulunmaktadır. BTA19 pozisyon:56438159 bp'da QTL:11092 distosi için önemli bir QTL olarak bildirilmiştir (McClure vd. 2010). BTA19 pozisyon:56438159 bp'da QTL:106657 ve BTA19 pozisyon:56438159 bp'da QTL:1391 vücut canlı ağırlığı ile ilgili önemli QTL'ler olarak bildirilmiştir (Taylor vd. 1998, Michenet vd. 2016).Bu çalışmada UNK geni distosia için yeni bir aday gen olup, litaretür bulguları pozisyon ve QTL'ler bakımından bu çalışmayı destekler nitelikte bulunmaktadır. Litaretür taramalarından anlaşılabilecek üzere çalışma bulguları arasında olan genler ve SNP'ler distosi ile ilişkili SNP'ler olarak değerlendirilmesi uygun görülmektedir.

Distosia için FDR analizine göre BTA27 rs41584780 (pozisyon:17894486 bp)'de 1 SNP önemli tespit edilmiştir. Bu pozisyona en yakın lokasyonda LOC104976060

(pozisyon: 17783318-17788095 bp) ile LOC781220 (pozisyon:18071580-18073262 bp) genleri bulunmaktadır. Distosia için FDR analizine göre BTA27 rs42121639 (pozisyon:18036224 bp) ile rs42120913 (pozisyon:18002487 bp)'te 2 önemli SNP tespit edilmiştir. BTA27 pozisyon:18036224 bp ve pozisyon:18002487 bp içerisinde QTL:11393 distosi, QTL:11248, QTL:11247 ve QTL:11249 vücut ağırlığı, QTL:11252 karkas ağırlığı ve QTL:11251 cidago yüksekliği ile ilgili 5 QTL olarak bildirilmiştir (Seinderspinner vd. 2009; McClure vd. 2010).

Bu çalışmada distosia için yeni birçok gen, pozisyon ve QTL sonuçları bulunmuş olup, litaretür taramalarında bu sonuçları doğrular yönde görülmüştür. Distosi için tespit edilen bu önemli gen ve SNP'lerin daha çok materyal ve araştırma ile desteklenmesi ve hayvan ıslahı programlarında distosi ile ilişkili bölgelerin etkin kullanımına ışık tutacağı düşünülmektedir.

5.2 Sonuçlar

Genomik seleksiyon; damızlık seçiminde generasyon arası süreyi azaltarak daha kısa sürede üzerinde durulan verim özellikleri bakımından daha yüksek isabetle kullanılan yeni dizileme teknolojileri ve mikroarray tabanlı bir hayvan ıslahı metodu olarak tanımlanmaktadır. Bu imkanını, teknolojik bir gelişme olan GWAS ile genom boyu gen haritaları çıkarılarak üzerinde durulan özellikler (kantitatif karakterler) ile ilişkilendirme yaparak sağlamaktadır.

Bu çalışmada ülkemiz Siyah Alaca ırkı süt sığırları referans popülasyonunda metabolik hastalıklar ile (Abomasum Deplasmanı, Asidosiz, Ketosiz, Laminitis, Mastitis, Metritis ve Distosi) ile ilişkili SNP bölgelerinin ilişkisi araştırılmıştır. Aynı zamanda bu çalışma, ülkemiz Siyah Alaca referans popülasyonunda, metabolik hastalıklara dirençli, genomik damızlık değeri hesaplanmış ve seleksiyon indeks kriterleri belirlenmiş popülasyonların oluşmasına destek sağlamak amaçlı yapılmıştır.

Bu çalışmanın materyalini Tarım ve Orman Bakanlığının resmi hayvan kimliklendirme ve takip sisteminde ve Türkiye Damızlık Sığır Yetiştiricileri Merkez Birliği e-İslah veri tabanı soykütüğü bilgi sisteminde kayıt altına alınan ve çiftlik içi bilgisayar sistemleri ile abomasum deplasmanı, asidosiz, ketosiz, laminitis, mastitis, metritis ve distosi sağlık kayıtları tutulan 5 farklı işletmedeki 1494 baş Siyah Alaca sığır ırkı oluşturmuştur. Fenotip verileri 2013-2019 yılları arası hastalık/sağlık kayıtlarına ait olup, bu veriler GWAS ilişkilendirme analizi kullanılarak çalışma sonuçları elde edilmiştir. İşletmelere göre GWAS ve kalite kontrol analizlerine tabi tutulan, hastalık bilgisi olan hayvanların dağılımı sırasıyla 1. İşletme 314 baş, 2. işletme 273 baş, 3. İşletme 396 baş, 4. İşletme 239 baş ve 5. işletme 272 baş şeklinde olmuştur. İşletmeler ve vaka var/yok arası önemlilik testi, “İki Yüzde Arasındaki Farkın Önem Testi” t-testi ile karşılaştırılmıştır. Bahse konu olan hastalıklar, çalışma materyalini oluşturan tüm işletmelerde en az bir defa görülmüştür. Genotiplendirmede AffymetrixThermo Fisher Axiom™ 2.0 Assay Mini 96-Array 54 K çipi ile cihazı kullanılarak 1494 baş Siyah Alaca ırkı hayvan genotiplendirilmiştir. Genotiplendirme sonucunda; 1494 baş materyale ait toplam 31944 SNP analiz edilmiştir. SNP kalite kontrol protokolü tüm genotipi belirlen hayvanların SNP’lerine uygulanmıştır. SNP kalite kriterleri olarak; Minör Allel Frekansı (MAF) %1’den az olan SNP lokuslar, kayıp SNP oranı %5’den fazla olan SNP lokuslar, Hardy Weinberg dengesinde olmayan SNP lokuslar, SNP bilgileri %90’dan az olan hayvanlar ve cinsiyet kromozomları analizlere dahil edilmemiştir. SNP kalite kontrolleri ve SNP Imputasyon kontrolleri “R-programı *statgenGWAS* paketi *codeMarkers*” fonksiyonu ile gerçekleştirilmiştir. SNP Imputasyon random şeklinde analiz edilmiştir. SNP Imputasyon kriterleri ise, $MAF < \%1$ ’den az, Hardy Weinberg dengesi olarak dikkate alınmıştır. Tüm veri setinin bu kontrollerinden sonra 1494 baş vaka verisi için 31944 SNP ilişki analizinde (GWAS) kullanılmıştır.

5.2.1 Fenotip analiz sonuçları

Bu çalışmada verileri olan 1494 baş hayvanın 228 başı (AD vaka oranı %15.26) bir şekilde AD hastalığı ile karşı karşıya kaldığı görülmüştür. AD için, işletmeler arası farklılığın önemlilik düzeyi t testi ile incelendiğinde, AD vakası görülme oranı 1 no’lu işletmede diğer işletmelere göre farklı bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak önemli

kabul edilmiştir. Asidosiz için tüm işletmeler ele alındığında toplam hayvan sayısının 695 baş (%46.52)'nin asidosiz geçirdiği görülmüştür. Asidosiz için işletmeler arası istatistiksel farklılık, 1 no'lu işletme ile 2 no'lu işletme arasında önemli bulunmuştur. Tüm işletmelerde asidosiz geçirenler ile geçirmeyenlerin oranları birbirine çok yakın ve hastalık geçirenlerin yüzdelik değeri oldukça yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Bu değerler bakıldığında, işletmelerde ciddi bir besleme probleminin olduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak her iki inekten biri hayatı boyunca ya da sürüde kaldığı süre boyunca mutlaka asidosiz hastalığı geçirmiş görülmektedir. Ketosiz için tüm işletmelerdeki toplam 1494 baş ineğin 943 başı (%63.12)'ü ketosiz geçirmiştir. Tüm işletmelerdeki işletmeler arası fark t testine göre istatistiksel olarak önemli çıkmamıştır. Birçok metabolik hastalık birbiriyle eş zamanlı seyrettiği için işletmede görülen bir metabolik hastalığın diğerinin oluşmasına zemin hazırladığı çalışma bulguları incelendiğinde ortaya çıkmıştır. Laminitis için beş işletmedeki toplam inek sayısının 242 (%16.20) başı laminitis hastalığına yakalanmıştır. İşletmeler arası farklılıkların önem seviyeleri analiz edildiğinde 1 no'lu işletme, 3 ve 5 no'lu işletmeden farklı ve bu fark istatistiksel olarak önemli hesaplanmıştır. Bir işletme ya da sürüde asidosiz veya ketosiz gibi besleme temelli bir metabolik hastalık var ise, o işletmedeki hayvanların sekonder olarak laminitise yakalanma riskinin artacağı çalışma bulguları ile desteklenmiştir. Meme yangısı olan mastitis için toplam hayvan sayısının 878 baş'ı mastitise yakalanmıştır. Tüm işletmeler arasında iki yüzde arasındaki farkın önemliliği analiz edildiğinde 1 no'lu işletmenin; 2, 3, 4 ve 5 no'lu işletmelere göre farklı olduğu ve bu farklılığın istatistiksel olarak önemli olduğu hesaplanmıştır. Mastitis direk laktasyon ile ilgili bir durum olduğu için hastalığın işletme ve ülkesel açıdan ekonomik kayıpları oldukça yüksek olmaktadır. Ayrıca, hastalığın tedavi giderleri yüksek olup, mastitis geçiren hayvanın daha sonra damızlık olarak üretken yaşam süresini olumsuz etkilemektedir. Mastitis hastalığının işletmelerde daha az görülebilmesi için öncelikli olarak hastalığa karşı dirençli sürüler oluşturmak ve işletme ve sağım hijyenine gerekli özeni göstermek gerekmektedir. Uterus hastalığı olan metritisi tüm işletmelerde toplam 1347 (%90.16) baş inek geçirmiştir. Bu değer neredeyse %100'lere ulaşmış olduğu görülmektedir. Bu sonuca bakıldığında analize dahil olan her ineğin bir defa MET hastalığı ile karşı karşıya kaldığı anlamına gelmektedir. MET için işletmeler arasındaki fark incelendiğinde, 1 no'lu işletmenin diğer dört işletmeden farklı olduğu ve bu farkın

istatistiksel olarak önemli olduğu sonucuna varılmıştır. İneğin döl verimi için çok önemli olan uterus hastalıkları işletmelerde çok ciddi oranlarda görüldüğü tespit edilmiştir. Distosi diğer adıyla buzağılama güçlüğü hem ana hem de buzağı ile ilgili bir durum olarak bilinmektedir. Buzağı için öncelikli olarak doğum ağırlığı, doğum şekli ve cinsiyet distosiye neden olmaktadır. Aynı zamanda ana yaşı, ananın doğum kanalı, buzağılama sırası gibi anaya ait birçok faktör doğumun şeklini yani distosiye belirlemektedir. İşletmelerde vaka analizine dahil edilen 1494 baş ineğin toplam doğum sayısı 4884 ve normal doğum sayısı ise 4115 baş olarak hesaplanmıştır. İşletmelerdeki distosi sayısı yaştan ilerlemesiyle birlikte azalmış olup bu beklenen biri durum olarak bilinmektedir.

5.2.2 GWAS analiz sonuçları

Bu çalışmada GWAS ilişkilendirme analizi sonuçlarına göre abomasum deplasmanı açısından BTA1 ve BTA6 üzerinde 16 SNP AD ile ilişkili çıkmıştır. Ayrıca SNP önemlilik düzeyinin Bonferroni ve False Discovery Rate (FDR) analiz yöntemleri ile analiz edildiğinde, bonferroni analiz yöntemine göre SNP'ler önemlilik düzeyinde çıkmaz iken FDR analiz yöntemiyle 16 SNP önemlilik düzeyinde çıkmıştır. FDR analizine göre BTA1 rs108977638 ve pozisyon: 128581140' da bulunan ZBTB38 geni ve gen içerisinde bulunan QTL:13138, QTL:13137, QTL:5186, QTL:13136, QTL:13135, QTL:25185, QTL:25187 vücut çevresi, vücut yüksekliği, vücut uzunluğu ve sağrı uzunluğu ile bu pozisyonda bulunan QTL:1320, QTL:10648, QTL:10647, QTL:178035, QTL:251141, QTL:10650, QTL:10649, QTL:1547, QTL:21533, QTL:56570 ise ineğin canlı ağırlık, süt somatik hücre skoru, MLD, 12. Kaburga yağ kalınlığı, ön meme ucu gelişimi, sütün alfa-kazein yüzdesi ve sütün palmitik asid içeriği ile ilişkileri bildirilmiştir. Bu çalışmada ise BTA1 rs108977638 ve pozisyon: 128581140 bp abomasum deplasmanı ile ilişkili görülmüştür. AD için litaretür sonuçları ile çalışmanın bulguları değerlendirildiğinde, birbirlerini destekleyecek nitelikte olduğu görülmektedir. BTA6 üzerinde bir çok pozisyon, ineğin canlı ağırlığı, kas iskelet sistemi kalsiyum içeriği, solunum yolu enfeksiyonları, yüz ve göz pigmentasyonları, sütün kalpa-kazain yüzdesi, laktasyonun sürekliliği, süt somatik hücre skoru, servis periyodu, süt bileşenlerinin içeriği ve yüzdesi, süt verimi ve gebelik oranı ile ilişkili QTL'ler

olarak bildirilmiştir. AD için tez çalışma bulguları olan 15 SNP yeni bulgular olarak tespit edilmiş ve litaretür sonuçlarıyla desteklenmiştir. AD için BTA1 ve BTA6 üzerinde bulunan ZBTB38, LIMCH1, TRNAC-ACA, KCTD8, GABRG1, LOC104972749, GABRA2, TRNAW-CCA, LOC100139936, LOC100298320, GABRB1, CORIN, LOC101906021, CHIC2, KIT, LOC100138563, SRD5A3, SPINK2, REST ve IGFBP7 genleri ve BTA1 ve BTA6 üzerinde bulunan 16 SNP'yi kapsayan tüm gen(ler) ve bölgelerin daha fazla çalışma ile araştırılması önerilmektedir.

Asidosiz için GWAS ilişkilendirme analizi sonuçlarına göre BTA5, 6, 10, 13, 23 ve BTA29 üzerinde bulunan 13 SNP'nin FDR analiz yöntemine göre asidosiz ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. BTA5 rs109061965 (pozisyon:25518483 bp), rs109135444 (pozisyon:27235668 bp), rs110898024 (pozisyon:27287454 bp), rs1589061 (pozisyon:27601323 bp), rs109144266 (pozisyon:27633265 bp) ve rs110910863 (pozisyon:28602448 bp)'te bulunan 6 SNP'nin içinde veya yakınında bulunan LOC104970065, LOC789659, KRT8, KRT78, KRT79, KRT4, KRT6C, KRT75 ve GALNT6 genleri, rs ve SNP'ler ile litaretür sonuçları olan QTL'ler (klinik mastitis, sütün formu, süt verimi, süt yağ verimi, süt protein verimi, günlük canlı ağırlık artışı, paratüberküloz, sütün linoleik asit içeriği ve ineğin meme yapısı) genellikle ortak özelliklere etki ettiği görülmektedir. Tez çalışmasında yeni bir bulgu olan asidosiz ile ilgili gen(ler) ve bölgeler tespit edilmiştir. Sonuç olarak asidosiz metabolik hastalığına ait çalışmalarının daha çok yapılmasının uygun olacağı tavsiye edilmektedir. BTA6 üzerinde bulunan rs43470825 ve pozisyon:90752830 bp'da süt yağı, süt verimi, MLD, scrotum çevresi, 12. Kaburga yağ kalınlığı, retendio sekundarium, üreme özellikleri, distosi, klinik mastitis, buzağılama sonrası ilk kızgınlık ve süt somatik hücre skoru ile birçok QTL ilişkilendirilmiştir. Tez çalışmasında ise BTA6 rs43470825 (pozisyon:90752830 bp) asidosiz ile ilişkili görülmektedir. Klinik mastitis, somatik hücre skoru, süt bileşenleri, retentio skundarium ve distosi gibi birçok eş zamanlı hastalıkla ilgili olan bir pozisyonun, asidosiz ile ilişkisi yeni bulgu olarak litaretürler sonuçları tarafından desteklenmektedir. Bu pozisyonların ve SNP'lerin daha çok araştırılması tavsiye edilmektedir. BTA10 üzerinde rs110586840 (pozisyon: 62822728 bp) SEMA6D geni ve pozisyonunda ineğin meme yapısı, süt yağı, süt protein verimi, skrotum çevresi, distosi ve süt somatik hücre skoru ile ilişkili birçok QTL bildirilmiştir.

Bu çalışmada BTA10 rs110586840 (pozisyon: 62822728 bp) asidosiz ile ilişkisi yeni bir bulgu olarak düşünülmektedir. Bu bölgede olan gen(ler), SNP ve QTL'in daha çok materyal ile çalışılarak asidosiz ile ilişkisi desteklenmesi tavsiye edilmektedir. BTA13 rs109213987 (pozisyon:32882712 bp) içerisinde CACNB2 geni bulunmaktadır. CACNB2 geni ve inekte solunum yolu hastalığına yatkınlık ve iskelet- kas sodyum bileşenleri etkisi üzerine bulunan QTL'ler araştırmalarda bildirilmiştir. BTA13 rs109213987 (pozisyon:32882712 bp) asidosiz için yeni bir bulgu olup, daha çok çalışma yapılması önerilmektedir. Tez çalışmasında BTA23 rs110496103 (pozisyon:22240511 bp), rs43561770 (pozisyon:23477473 bp), rs43561770 (pozisyon:23477473 bp), rs43561026 (pozisyon:23507190 bp) 4 SNP asidosiz ile ilişkilendirilmiştir. Çalışma bulgularına göre bu bölgede PGK2, CRISP1, PKHD1 ve TRNAY-AUA genleri bulunmaktadır. literatür sonuçlarına göre aynı bölgede dermatit, immün sistem, skrotum çevresi, cinsel olgunluk yaşı, ilk kızgınlık yaşı, gebelik oranı, süt somatik hücre skoru, kuru madde tüketimi ve süt bileşenleri üzerine etkili bir çok QTL tanımlanmıştır. Bu çalışmada BTA23 rs110496103 (pozisyon:22240511 bp), rs43561770 (pozisyon:23477473 bp), rs43561770 (pozisyon:23477473 bp), rs43561026 (pozisyon:23507190 bp) bölgeleri bildirilerdeki tüm fenotip özelliklerle birlikte seyreden asidosiz içinde yeni bir bulgusu olarak görülmektedir. BTA23 kromozomu içerisinde bulunan pozisyon ve SNP'in detaylı araştırılması önerilmektedir. BTA29 rs42195584 (pozisyon:50586068 bp) içerisinde bulunan TSPAN4 geni ve QTL:176459 ineklerde gebelik oranı ile ilişkili bir gen ve pozisyon olarak bildirilmiştir. Tez çalışmasında TSPAN4 geni ve pozisyon asidosiz için yeni bir bulgu olup daha çok araştırılması önerilmektedir.

Ketosiz için GWAS ilişkilendirme analizi sonuçlarına göre BTA5, 11, 14, 19, 23 ve BTA24 üzerinde bulunan 16 SNP'nin ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bonferroni analiz yöntemine göre SNP'ler önemlilik düzeyinde çıkmaz iken, FDR analiz yöntemine göre 16 SNP'nin ketosiz ile ilişkileri önemli düzeyde çıkmıştır. Ketosiz için FDR analiz sonuçları ve araştırma literatürleri incelendiğinde BTA5 rs41660455 (pozisyon: 66083568 bp)'da yakın mesafede bulunan DRAM1 ve LOC78267 genlerinin ketosizle ilişkisi yeni bir bulgu olarak tespit edilmiştir. Bu genlerin ve pozisyonun daha önce sığırlar üzerine yapılan bir çalışması tespit edilmemiş olup, bu çalışmada ketosiz

ile ilgili yeni bir bulgu olarak görüldüğü için daha fazla materyal ile araştırılması önerilmektedir. BTA11 rs42877074 (pozisyon:6222588 bp), rs109209415 (pozisyon:101301047 bp), rs41571435 (pozisyon:102331407 bp) ve rs41255381 (pozisyon:102372360 bp) içinde veya yakın mesafede RNF149, LAMC3, NTNG2 ve SETX genleri bulunmaktadır. bu genlerde paratüberküloz, süt protein ve süt verimi, ineğin canlı ağırlık, skrotum çevresi, klinik mastitis, somatik hücre skoru, süt verimi ve süt bileşenleri ve derialtı yağ kalınlığı ile ilgili bir çok QTL bildirilmiştir. Bu çalışmada ise söz konusu bölgeler ve genler ketosiz ile ilişkili olarak tespit edilmiştir. Literatür sonuçları ile çalışma bulguları ketosizle ilişkiyi destekler nitelikte görülmektedir. Çalışmanın sonuçları arasında yer alan ketosiz ile ilişkili bölgelerin ve genlerin hayvan ıslahı ve genomik damızlık değer tespitlerinde kullanılabileceği düşünülmektedir. BTA14 rs111011634 (pozisyon:4606904 bp) içerisinde TRAPPC9 geni bulunmaktadır. Bu pozisyon ketosizle ilgili yeni bir bulgu olarak görülmektedir. Literatür araştırmalarında TRAPPC9 geni ve pozisyonu sığırlarda distosi, ayak bacak durumu, ayak açısı, üretken yaşam süresi, doğum oranı ve süt yağ yüzdesi ile ilişkilendirilmiştir. Çalışma bulgularını destekleyecek nitelikte literatürler olduğu için gen ve pozisyonun daha çok materyal ile araştırılması önerilmektedir. BTA19 rs109275827 (pozisyon:15654722 bp) CCT6B ve TMEM132E genleri ile QTL:65864, QTL:3623 ve QTL:10446 klinik mastitis ve somatik hücre skoru ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada BTA19 rs109275827 (pozisyon:15654722 bp) CCT6B ve TMEM132E genleri ketosiz için yeni bir bulgu olarak düşünülmektedir. Ketosiz ve mastitis hastalığı birbirlerini tetikleyen hastalıklar olması nedeniyle mevcut bildiriler yeni bulguları destekler nitelikte görülmektedir. BTA23 rs41640755 (pozisyon:15656140 bp), rs110762232 (pozisyon:16672574 bp), rs110985849 (pozisyon:16697867 bp), rs41640101 (pozisyon:16777244 bp), rs29011724 (pozisyon:17013312 bp) ve rs41640801 (pozisyon:17224191 bp) içerisinde veya yakın mesafede olan MED20, KLC4, PTK7, CUL9, TJAP1, MRPS18A ve LOC101904647 genleri ketosiz ile ilişkilendirilmiştir. Bu genler içerisinde süt somatik hücre skoru, ön meme yerleşimi, meme derinliği, immün sistem, sperm kalitesi, distosi ve metabolik vücut ağırlığı ile ilişkili QTL'ler olarak bildirilmiştir. Ketosiz ile mastitis birbirleriyle ilintili hastalıklar olarak görülmektedir. Mastitis hastalığının teşhis belirteci olan süt somatik hücre skoru önceki bildirilerde yeni bulgu olan ketosiz ile aynı bölgede görülmektedir. Bu çalışmanın yeni bulgusu

olan ketosiz önceki çalışmaların sonuçlarıyla desteklendiği için, bu bölgenin KET ile ilişkisi açısından daha çok çalışma yapılması gerektiği düşünülmektedir. BTA24 rs109722348 (pozisyon:30468614 bp), rs109736258 (pozisyon:30503642 bp) ve rs110839120 (pozisyon:30513490 bp) içerisinde veya yakın mesafede olan AQP4 ve LOC100849762 genleri ketosiz ile ilişkilendirilmiştir. Bu pozisyonlarda olan QTL:160346 ve QTL:138495 solunum yolu enfeksiyonu ve buzağılama sonrası ilk kızgınlık süresi için bildirilmiştir. Bu çalışmada aynı gen ve pozisyonlar ketosiz için yeni bir bulgu olarak değerlendirildiği için daha çok çalışma ile bu bulgunun desteklenmesi önerilmektedir.

Laminitis için GWAS ilişkilendirme analizi sonuçlarına göre BTA6, 20, 23, 25 ve BTA26 üzerinde bulunan 11 SNP FDR analiz yöntemine göre ilişkili olarak değerlendirilmiştir. BTA6 rs41656198 (pozisyon:16085913 bp) içerisinde LOC101902994 geni laminitis için ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Bu pozisyonda sığırın karkas ağırlığı, sığırın canlı ağırlık, 12. kaburga yağ kalınlığı, distosi ve abomasum deplasmanı ile ilgili bir çok QTL bildirilmiştir. Abomasum deplasmanı ve besi performansı laminitis özelliğini etkilediği için bildirilen bu pozisyonun ve genin laminitis ile ilişkisi yeni bir bulgu olarak daha çok çalışma ile desteklenmesi tavsiye edilmektedir. Laminitis ayak ve bacak hastalığı olması ve ineğin ayaklarına binen yükün canlı ağırlığı ile ilgisi olması nedeniyle çalışmanın bulgusunu doğrular yönde olduğu kanaatine varılmıştır. Aynı zamanda abomasum deplasmanı geçiren birçok vaka eş zamanlı olarak laminitise yakalandığını doğrulayan araştırmaların varlığı tüm bu özellikleri etkileyen bir bölgenin laminitis içinde ilişkili bir bölge olabileceği düşüncesini desteklemektedir. BTA20 rs29019948 (pozisyon:6233716 bp) ve rs133216555 (pozisyon:6272822 bp) yakın mesafede bulunan LOC785458, MIR584-6 ve MSX2 genler laminitis ile ilişkilendirilmiştir. Bu pozisyonlar sığırın et kalitesi, metritis, yem değerlendirme oranı, immün sistem ve paratüberküloz hastalığı ile ilişkili bölgeler ve genler olarak bildirilmiştir. Tez çalışmasında BTA20 rs29019948 (pozisyon:6233716 bp) ve rs133216555 (pozisyon:6272822 bp) bölgeleri laminitis için yeni bir bulgu olarak tespit edilmiştir. Mevcut araştırma bildirileri ile yeni bulgu olan laminitis ortak özelliklere etki ettiği için birbirlerini destekler nitelikte olduğu görülmektedir. BTA20 üzerindeki pozisyonların laminitis için daha fazla materyal ile

araştırılması önerilmektedir. Bu çalışmada BTA23 üzerinde rs110698184 (pozisyon:17115236 bp) içerisinde bulunan POHL geni laminitis için yeni bir bulgu olup, bu pozisyonun daha fazla araştırılması önerilmektedir. BTA25 rs110902197 (pozisyon:24541231 bp) ve rs111021726 (pozisyon:27028950 bp) içerisinde veya yakın mesafede olan LOC104968447, C25H16orf82, ZNF689 ve PRR14 genleri ile pozisyonlar laminitis için yeni bir bulgu olup daha fazla araştırılması önerilmektedir. BTA26 rs109412361 (pozisyon:43981400 bp), rs41648690 (pozisyon:44810685 bp), rs41584050 (pozisyon:44835808 bp), rs41584051 (pozisyon:44915718 bp) ve rs109886785 (pozisyon:46187669 bp) içerisinde veya yakın mesafesinde CPXM2, CHST15, LOC101907904, LOC101907904, ZRANB1, CTBP2 ve ADAM12 genleri bulunmaktadır. Bu pozisyonlarda süt sağım hızı, sütün palmitik asit içeriği, sütün protein verimi, ineğin canlı ağırlık, distosi ve abomasum deplasmanı özellikleri ile ilişkili QTL'ler bildirilmiştir. Bu çalışmada ise aynı gen ve pozisyonlar laminitis ile yeni bir bulgu olarak ilişkilendirilmiştir. Laminitis ile ilgili yeni bulguların desteklenmesi için daha çok araştırma yapılması önerilmektedir.

Mastitis için GWAS ilişkilendirme analizi sonuçlarına göre BTA4, 13, 15, 16, 17, 21 ve BTA24 üzerinde 15 SNP önemlilik düzeyinde çıkmıştır. SNP'in önemlilik analizleri Bonferroni ve FDR analiz yöntemlerine göre yapılmıştır. Bonferroni analiz yöntemine göre 3 SNP ve FDR analiz yöntemine göre 15 SNP mastitis için ilgili SNP'ler olarak tespit edilmiştir. FDR testine göre BTA4 rs446835931 (pozisyon:114437877 bp), rs437402990 (pozisyon:114446132 bp) hem FDR hemde Bonferrini testine göre rs133577863 (pozisyon:114461820 bp) SLC4A2 ve AGAP3 genleri sütün somatik hücre skoruna etki ettikleri bildirilmiştir. Bu çalışmada aynı gen ve pozisyonlar mastitis ile ilişkilendirildiği için bildiriler bulguyu destekler nitelikte görülmektedir. SLC4A2 ve AGAP3 genleri mastitis için potansiyel genler olarak önerilmektedir. FDR testine göre BTA13 rs41691619 (pozisyon:49624737 bp) ve rs41691619 (pozisyon:49624737 bp) içerisinde veya yakın mesafesinde LOC104973806 ve LOC104973807 genleri tespit edilmiş ve literatür araştırmalarında süt yağ verimi, süt protein verimi ve süt somatik hücre skoru ile ilgili birçok QTL bildirilmiştir. Bu çalışmada aynı gen ve pozisyonlar mastitis ile ilişkilendirildiği için yeni bir bulgu olarak gen ve pozisyonların değerlendirilmesi önerilmektedir. BTA15 rs135984951 (pozisyon:24217428 bp)

içerisinde TTC12 geni bulunmaktadır. Literatür araştırmalarında süt yağ verimi, süt enerji verimi, süt protein verimi, süt kaprik asid içeriği ve süt miristik asid içeriği ile ilgili birçok QTL bildirilmiştir. Bu çalışmada aynı gen ve pozisyonlar mastitisle ilişkilendirilmiştir. Mastitis, süt verimi ve süt bileşenlerini direk etkilemesinde dolayı mevcut çalışmalar yeni bulguyu destekler nitelikte olduğu görülmektedir. FDR analizine göre BTA16 rs41569572 (pozisyon:4628745 bp), rs43028823 (pozisyon:8354209 bp), rs41596552 (pozisyon:10623189 bp), rs109807671 (pozisyon:10654894 bp) ve rs41593666 (pozisyon:69542463 bp), içinde veya yakın mesafesinde IL24, LOC104974371, LOC101903754, LOC100848559, TRNAK-UUU, HMGB1P1 ve PLA2G4A genleri tespit edilmiştir. Literatürlere göre süt verimi, süt protein verimi, yağsız et verimi ve ineğin solunum yolu hastalığına yatkınlık ile ilgili birçok QTL bildirilmiştir. Bu çalışmada ise BTA16 rs41569572 (pozisyon:4628745 bp), rs43028823 (pozisyon:8354209 bp), rs41596552 (pozisyon:10623189 bp), rs109807671 (pozisyon:10654894 bp) ve rs41593666 (pozisyon:69542463 bp) ve IL24, LOC104974371, LOC101903754, LOC100848559, TRNAK-UUU, HMGB1P1 ve PLA2G4A genleri mastitis ile ilişkisi yeni bir bulgu olarak tespit edilmiştir. Söz konusu gen ve pozisyonların mastitis için daha çok materyal ile araştırılması önerilmektedir. BTA17’de hem FDR hem de Bonferroni testine göre mastitis için önemli SNP’ler olduğunu tespit etmiştir. FDR ve Bonferroni testine göre BTA17 rs41641183 (pozisyon: 61853532 bp) ile FDR testine göre rs41845660 (pozisyon:65519800 bp) ve rs110588231 (pozisyon:65891668 bp) içerisinde veya yakınında olan LOC104974662, TRNAG-CCC, ANKRD13A ve MMAB genleri tespit edilmiştir. Literatüre göre süt verimi, süt yağ verimi, süt protein verimi, süt miristoleik asid içeriği ve süt palmitoleik asid içeriği ile ilgili birçok QTL bildirilmiştir. Bu çalışmada ise BTA17 rs41641183 (pozisyon:61853532 bp), rs41845660 (pozisyon:65519800 bp) ve rs110588231 (pozisyon:65891668 bp) pozisyonları ile LOC104974662, TRNAG-CCC, ANKRD13A ve MMAB genleri yeni bir bulgu olarak MAST ile ilişkilendirilmiştir. Söz konusu gen ve pozisyonların daha fazla sayıda materyal ile araştırılması önerilmektedir. FDR analizine göre BTA21 rs109500593 (pozisyon:16577265 bp) içerisinde veya yakınında olan SV2B ve LOC107131594 genleri tespit edilmiştir. Literatüre göre QTL:2589, QTL:1708 ve QTL:5451 somatik hücre skoru ve klinik mastitis ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Tez çalışmasında aynı gen ve pozisyonlar mastitisle ilişkili olduğu tespit

edilmiştir. Çalışmanın bulguları literatürlerle desteklenmektedir. BTA24’de FDR ve Bonferroni testine göre mastitis için önemli SNP’ler olduğunu tespit etmiştir. BTA24 rs109467990 (pozisyon:1376789 bp) yakın mesafede olan TRNAK-UUU ve LOC104975719 genleri mastitisle ilgili yeni bir bulgu olarak çalışmada tespit edilmiştir. Bu gen ve pozisyonların MAST için daha fazla materyal ile araştırılması önerilmektedir.

Metritis için GWAS ilişkilendirme analizi sonuçlarına göre BTA7, 11 ve BTA28 üzerinde 3 SNP önemlilik düzeyinde çıkmıştır. FDR önemlilik analizine göre BTA7 rs109608698 (pozisyon:86421967 bp) içerisinde olan EDIL3 geni metritis için tespit edilmiştir. Literatüre göre bu pozisyonda buzağının emme refleksi ile et kalitesi üzerine etkili QTL’ler bulunduğu bildirilmiştir. BTA7 rs109608698 (pozisyon:86421967 bp) ve EDIL3 geni metritit için yeni bir bulgu olup daha fazla materyal ve çalışma ile desteklenmesi düşünülmektedir. BTA11 rs41592128 (pozisyon:122558808 bp) içerisinde bulunan SLC8A1 geni metritis için tespit edilmiştir. Literatüre göre bu pozisyonda abomasum deplasmanı, vücut ağırlığı, distosi, süt verimi, süt bileşenleri, klinik mastitis ve süt somatik hücre skor üzerine etkili birçok QTL bildirilmiştir. Metritis uterus enfeksiyonu olup önceki çalışmalarda bildirilen birçok özellik açısından ilişkili bir hastalıktır. Metritis vakası yaşayan bir inekte, distosi, abomasum deplasmanı, mastitis ve mastitise bağlı süt veriminde ve bileşenlerinde kayıpların olması beklenmektedir. Bu çalışmanın yeni bir bulgusu olan metritit için BTA7 rs109608698 (pozisyon:86421967 bp) ve EDIL3 geninin daha fazla çalışma ile desteklenmesi tavsiye edilmektedir. BTA28 rs109575431 (pozisyon:10588137 bp) yakın mesafesinde olan RYR ve LOC104970887 genleri ve pozisyonlar metritis için yeni bir bulgusu olarak çalışmada görülmüştür. Metritit için, BTA28 rs109575431 (pozisyon:10588137 bp) ve genleri üzerine daha fazla çalışma yapılması önerilmektedir.

Distosi için GWAS ilişkilendirme analizi sonuçlarına göre BTA3, 12, 15, 19 ve BTA28 üzerinde 9 SNP önemlilik düzeyinde çıkmıştır. FDR testine göre BTA3 rs42253081 (pozisyon:68307607 bp) ve rs42254986 (pozisyon:68432145 bp)’a yakın mesafede LOC104971686 ve ST6GALNAC3 genleri tespit edilmiştir. Literatürlere göre bu pozisyonlarda distosi, cidago yüksekliği, vücut ağırlığı ve karkas ağırlığı ile ilgili QTL’ler bildirilmiştir. BTA3 rs42253081 (pozisyon:68307607

bp) ve rs42254986 (pozisyon:68432145 bp) ve ST6GALNAC3 geni, bu çalışmada yeni bir distosi bulgusu olup, ST6GALNAC3 geni distosi için potansiyel bir gen olarak değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir. BTA12 rs42440851 (pozisyon:87400412 bp) ve rs110130678 (pozisyon: 88347846 bp)'in içerisinde ve yakın mesafesinde FAM155A, MOY16 ve LOC101905776 genleri tespit edilmiştir. BTA1 üzerinde bulunan genler, pozisyonlar ve SNP'ler daha önceden distosi için çalışılmamıştır. Bu çalışmada distosi için yeni bir bulgu olan pozisyon ve genlerin daha fazla materyal ile çalışılması önerilmektedir. BTA15 rs109306973 (pozisyon:73475016 bp) yakın mesafede API5 ve LOC107133188 genleri tespit edilmiştir. Literatüre göre bu pozisyonda ineğin vücut ağırlığına etki eden QTL:11007 ve QTL:11004 bildirilmiştir. Bu çalışmada ise aynı gen ve pozisyon distosi ile ilişkilendirilmiş olup, pozisyonun ve içerisindeki genlerin distosi açısından daha fazla araştırılması önerilmektedir. BTA19 rs41919745 (pozisyon:56438159 bp) içerisinde UNK geni tespit edilmiştir. Literatüre göre bu pozisyonda QTL:11092, QTL:106657 ve QTL:1391 ineğin canlı ağırlığı ve distosi için bildirilmiştir. Bu çalışmada yine BTA19 rs41919745 (pozisyon:56438159 bp) distosi ile ilişkilendirilmiştir. Mevcut çalışmalar ve bu çalışma bulguları birbirlerini doğrular nitelikte görülmektedir. BTA19 rs41919745 (pozisyon:56438159 bp)'ın distosi için daha fazla çalışılması ve ıslah modellerinde genomik seçimlerde dikkat edilmesi önerilmektedir. BTA27 rs41584780 (pozisyon:17894486 bp) yakınında olan LOC104976060 ve LOC781220 genleri tespit edilmiştir. Tez çalışmasına göre bu pozisyonlar distosi için yeni bir bulgu olup, daha fazla çalışma ile desteklenmesi önerilmektedir. BTA27 rs42120913 (pozisyon:18002487 bp) ve rs42121639 (pozisyon:18036224 bp) yakın mesafede LOC104976060 geni bulunmaktadır. Literatüre göre BTA27 üzerindeki pozisyon:18002487 bp ve pozisyon:18036224 bp'da distosi, hayvanın vücut ağırlığı ve vücut konformasyonu üzerine etkili bir çok QTL olduğunu bildirmektedir. Tez çalışmasında yine aynı pozisyonlar distosi ile ilişkilendirilmiş olup, literatürler çalışma bulgularını destekler nitelikte görülmektedir.

5.3.3 Öneriler

Tez çalışmasında ülkemiz Siyah Alaca referans popülasyonunda üzerinde durulan metabolik hastalıklar (Abomasum Deplasmanı, Asidosiz, Ketosiz, Laminitis, Mastitis, Metritis ve Distosi) ile ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir. Çalışmanın materyalini, Tarım ve Orman Bakanlığının resmi hayvan kimliklendirme ve takip sistemince ve Türkiye Damızlık Sığır Yetiştiricileri Merkez Birliği e-İslah veri tabanı soykütüğü bilgi sistemince kayıt altına alınan ve çiftlik içi bilgisayar sistemleri ile abomasum deplasmanı, asidosiz, ketosiz, laminitis, mastitis, metritis ve distosi sağlık kayıtları tutulan 5 farklı işletmedeki 1494 baş Siyah Alaca sığır ırkı oluşturmuştur. Fenotip analizleri sonucunda beş işletmede bahse konu olan tüm hastalıklar görüldüğü tespit edilmiştir. GWAS analizi sonucunda anatomik, metabolik ve enfeksiyöz olarak sınıflandırılan abomasum deplasmanı, asidosiz, ketosiz, laminitis, mastitis, metritis ve distosi için önemli gen ve SNP'ler tespit edilmiştir. Bu gen ve SNP'lerin birçoğu yeni bulgu olması nedeniyle daha fazla materyal ile daha fazla sayıda çalışma yapılması önerilmiştir. Literatüre göre çalışma bulgularıyla örtüşen distosi, mastitis ve ketosiz daha önceden araştırılmıştır. Aynı kromozom, pozisyon ve genler bu çalışmada da tespit edilmiştir. Bahse konu olan QTL'ler çalışmada yeniden değerlendirilmiştir. Bu pozisyonlarda bulunan genlerin daha fazla çalışma ile değerlendirilmesi önerilmektedir. Ülkenin hayvan ıslahı için günümüz teknolojisi olan moleküler genetiği kullanarak, üzerinde durulan özellik için GWAS ile genom boyu gen haritaları çıkarılıp, kantitatif karakterler için isabet derecesi yüksek, hastalıklara karşı dirençli damızlık seçimler yapılarak, ülkede daha sağlıklı ve yüksek verimli siyah alaca sığır ırkı popülasyonunun oluşturulması desteklenecektir. Bu hedef ise geleceğin ıslah teknolojilerinin alt yapısını oluşturacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

- Abdi, R. D., Gillespie, B. E., Ivey, S., Pighetti, G. M., Almeida, R. A., & Kerro Dego, O. 2021. Antimicrobial resistance of major bacterial pathogens from dairy cows with high somatic cell count and clinical mastitis. *Animals*, 11(1), 131.
- Abo-Ismael, M. K., Kelly, M. J., Squires, E. J., Swanson, K. C., Bauck, S., and Miller, S. P. 2013. Identification of single nucleotide polymorphisms in genes involved in digestive and metabolic processes associated with feed efficiency and performance traits in beef cattle. *Journal of animal science*, 91(6), 2512-2529.
- Abousoliman, I., Reyer, H., Oster, M., Murani, E., Mohamed, I., and Wimmers, K. 2021. Genome-wide analysis for early growth-related traits of the locally adapted Egyptian Barki sheep. *Genes*, 12(8); 1243.
- Abril-Parreño, L., Carthy, T. R., Keogh, K., Štiavnická, M., O'Meara, C., Lonergan, P., and Fair, S. 2023. Genome-wide association study reveals candidate markers related to field fertility and semen quality traits in Holstein-Friesian bulls. *animal*, 17(6), 100841.
- Afonso, J., Shim, W. J., Boden, M., Fortes, M. R. S., da Silva Diniz, W. J., de Lima, A. O., and de Almeida Regitano, L. C. 2023. Repressive epigenetic mechanisms, such as the H3K27me3 histone modification, were predicted to affect muscle gene expression and its mineral content in Nelore cattle. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 33, 101420.
- Ahlawat, S., Arora, R., Sharma, U., Sharma, A., Girdhar, Y., Sharma, R., and Vijh, R. K. 2021. Comparative gene expression profiling of milk somatic cells of Sahiwal cattle and Murrah buffaloes. *Gene*, 764, 145101.
- Aiello, R. J., T. M. Kenna, and J. H. Herbein. 1984. Hepatic gluconeogenesis and ketogenic interrelationships in the lactating cow. *J.Dairy Sci.* 67:1707–1715.
- Akman, N., Özkütük, K., Kumlu, S., Yener, S. 17-21 Ocak 2000. Türkiye’de sığır yetiştiriciliği ve sığır yetiştiriciliğinin geleceği. TMMOB Ziraat Mühendisleri Odası V. Türkiye Ziraat Mühendisliği Teknik Kongresi, 741-64 s., Ankara
- Alaçam E., Tuncer, Ş., Salmanoğlu, M. ve ark. 2008. The effects of nutritionally unbalanced diet on some blood and postpartum fertility parameters in dairy cows. *Turk J. Vet. Anim. Sci.*, 32(2); 99-106.
- Alaçam, E., 2011. Sütçü ineklerde geçiş dönemi ve önemli sorunları. *Türkiye Klinikleri Veteriner Bilimleri*, 85-95.
- Alam, M. Z., Haque, M. A., Iqbal, A., Lee, Y. M., Ha, J. J., Jin, S., and Kim, J. J. 2023. Genome-Wide Association Study to Identify QTL for Carcass Traits in Korean Hanwoo Cattle. *Animals*, 13(17); 2737.

- Alawneh, J., M. Stevenson, N. Williamson, N. Lopez-Villalobos, and T. Otley. 2012. The effect of liveweight change on reproductive performance in a seasonally calving, pasture fed dairy herd. *Livest. Sci.* 145:131–139. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2011.12.025>.
- Algovik M., Nilsson E., Cnattingius S., Lichtenstein P., Nordenskjöld A. & Westgren M. 2004. Genetic influence on dystocia. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* 83, 832–7.
- Alpan, O., Aksoy, A., 2015. Sığır Yetiştiriciliği ve Besiciliği. 7. Baskı. Favori Basım. İstanbul.
- Alves, L. Q., Ruivo, R., Valente, R., Fonseca, M. M., Machado, A. M., Plön, S., and Castro, L. F. C. 2021. A drastic shift in the energetic landscape of toothed whale sperm cells. *Current Biology*. 31(16); 3648-3655.
- Anonymous 2024 Web Sitesi <https://www.animalgenome.org/cgi-bin/QTLdb/BT/search>. Erişim Tarihi: 20.05.2024
- Anonymous 2024 Web Sitesi https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gdv/browser/genome/?id=GCF_002263795.3. Erişim Tarihi: 20.05.2024
- Appuhamy, J.A.D.R.N., Cassell, B.G., Cole, J.B., 2009. Phenotypic and genetic relationships of common health disorders with milk and fat yield persistencies from producer-recorded health data and test-day yields. *Journal of Dairy Science* 92, 1785–1795.
- Arévalo, L., Brukman, N. G., Cuasnicú, P. S., and Roldan, E. R. 2020. Evolutionary analysis of genes coding for Cysteine-Rich Secretory Proteins (CRISPs) in mammals. *BMC evolutionary biology*, 20. 1-13.
- Arslan, C., Tufan, T. 2009. Geçiş Dönemindeki Süt İneklerinin Beslenmesi. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 151-158.
- Aschenbach, J. R., N. B. Kristensen, S. S. Donkin, H. M. Hammon, and G. B. Penner. 2010. Gluconeogenesis in dairy cows: The secret of making sweet milk from sour dough. *IUBMB Life* 62:869–877. <https://doi.org/10.1002/iub.400>.
- Ashwell, M. S., Heyen, D. W., Sonstegard, T. S., Van Tassell, C. P., Da, Y., VanRaden, P. M., and Lewin, H. A. 2004. Detection of quantitative trait loci affecting milk production, health, and reproductive traits in Holstein cattle. *Journal of dairy science*, 87(2), 468-475.
- Ashwell, M. S., Heyen, D. W., Weller, J. I., Ron, M., Sonstegard, T. S., Van Tassell, C. P., and Lewin, H. A. 2005. Detection of quantitative trait loci influencing conformation traits and calving ease in Holstein-Friesian cattle. *Journal of dairy science*, 88(11), 4111-4119.
- Audano, M., Pedretti, S., Caruso, D., Crestani, M., De Fabiani, E., and Mitro, N. 2022.

Regulatory mechanisms of the early phase of white adipocyte differentiation: An overview. *Cellular and molecular life sciences*, 79(3); 139.

Bahbahani, H., Salim, B., Almathen, F., Al Enezi, F., Mwacharo, J. M., Hanotte, O. 2018. Signatures of positive selection in African Butana and Kenana dairy zebu cattle. *PloS one*, 13(1); e0190446.

Baird, G. D., K. G. Hibbitt, G. D. Hunter, P. Lund, M. Stubbs, and H. A. Krebs. 1968. Biochemical aspects of bovine ketosis. *Biochem. J.* 107: 683–689. <https://doi.org/10.1042/bj1070683>.

Bakhshalizadeh, S., Zerehdaran, S., & Javadmanesh, A. 2021. Meta-analysis of genome-wide association studies and gene networks analysis for milk production traits in Holstein cows. *Livestock Science*, 250, 104605.

Ball R.D. 2005. Experimental designs for reliable detection of linkage disequilibrium in unstructured population association studies. *Genetics* 170, 859–73.

Ballard, F. J., and R. W. Hanson. 1967. The citrate cleavage pathway and lipogenesis in rat adipose tissue: Replenishment of oxaloacetate. *J. Lipid Res.* 8:73–79.

Bao, Q., Zhang, X., Bao, P., Liang, C., Guo, X., Yin, M., and Yan, P. 2022. Genome-wide identification, characterization, and expression analysis of keratin genes (KRTs) family in yak (*Bos grunniens*). *Gene*, 818, 146247.

Bartlett, P.C., Kirk, J.H., Wilke, M.A., Kaneene, J.B., Mather, E.C. 1986. Metritis complex in Michigan Holstein-Friesian cattle: incidence, descriptive epidemiology and estimated economic impact. *Prev Vet Med.* 4(3); 235–48.

Başoğlu, A., Sevinç, M. 2004. Evcil hayvanlarda metabolik ve endokrin hastalıklar. *Pozitif Matbaacılık*. 3-23. Konya.

Baştan, A., Salar, S. 2018. Süt İneklerinde Mastitisin Dölverimi Üzerine Etkisi. *Türkiye Klinikleri*. P.66-71. Ankara.

Batista, E. D. O. S., Sala, R. V., Ortolan, M. D. D. V., Jesus, E. F. D., Del Valle, T. A., Rennó, F. P., and Baruselli, P. S. 2020. Hepatic mRNA expression of enzymes associated with progesterone metabolism and its impact on ovarian and endocrine responses in Nelore (*Bos indicus*) and Holstein (*Bos taurus*) heifers with differing feed intakes. *Theriogenology*. 143; 113-122.

Bauman, D. E., and W. Bruce Currie. 1980. Partitioning of nutrients during pregnancy and lactation—A review of mechanisms involving homeostasis and homeorhesis. *J. Dairy Sci.* 63:1514–1529. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(80\)83111-0](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(80)83111-0).

Bazaley, K. and Pinsent, P. J. N. 1984. Preliminary observation on a series of outbreaks of acute laminitis in dairy cattle. *Vet. Rec.*, 115, 619 - 622.

Bell, A. 1995. Regulation of organic nutrient metabolism during transition from late

pregnancy to early lactation. *J. Anim. Sci.*, 73(9);2804-2819.

- Bennewitz, J., Reinsch, N., Grohs, C., Levéziel, H., Malafosse, A., Thomsen, H., and Kalm, E. 2003. Combined analysis of data from two granddaughter designs: A simple strategy for QTL confirmation and increasing experimental power in dairy cattle. *Genetics Selection Evolution*, 35, 1-20.
- Bennewitz, J., Reinsch, N., Guiard, V., Fritz, S., Thomsen, H., Looft, C., and Kalm, E. 2004. Multiple quantitative trait loci mapping with cofactors and application of alternative variants of the false discovery rate in an enlarged granddaughter design. *Genetics*, 168(2), 1019-1027.
- Berger P.J., Cubas A.C., Koehler K.J. & Healey M.H. 1992. Factors affecting dystocia and early calf mortality in Angus cows and heifers. *Journal of Animal Science* 70, 1775–86.
- Berg-Lekas M.L., Högberg U. & Winkvist A. 1998. Familial occurrence of dystocia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 179, 117–21.
- Besmer, P., Manova, K., Duttlinger, R., Huang, E. J., Packer, A., Gyssler, C., and Bachvarova, R. F. 1993. The kit-ligand (steel factor) and its receptor c-kit/W: pleiotropic roles in gametogenesis and melanogenesis. *Development*, 119 (Supplement), 125-137.
- Bhatia, D., Hinsu, A., Panchal, K., Sabara, P., Jakhesara, S., and Koringa, P. 2020. Molecular portrait of squamous cell carcinoma of the bovine horn evaluated by high-throughput targeted exome sequencing: a preliminary report. *BMC veterinary research*. 16; 1-7.
- Bhattarai, D., Chen, X., ur Rehman, Z., Hao, X., Ullah, F., Dad, R., and Zhang, S. 2017. Association of MAP4K4 gene single nucleotide polymorphism with mastitis and milk traits in Chinese Holstein cattle. *Journal of dairy research*, 84(1), 76-79.
- Biggs, A. 2009. Mastitis in cattle. Crowood Press.
- Binsila, B. K., Archana, S. S., Ramya, L., Swathi, D., Selvaraju, S., Gowda, N. S., and Bhatta, R. 2021. Elucidating the processes and pathways enriched in buffalo sperm proteome in regulating semen quality. *Cell and tissue research*. 383, 881-903.
- Biscarini, F., Mastrangelo, S., Catillo, G., Senczuk, G., and Ciampolini, R. 2020. Insights into genetic diversity, runs of homozygosity and heterozygosity-rich regions in Maremmana semi-feral cattle using pedigree and genomic data. *Animals*, 10(12); 2285.
- Biswal, S., D. C. Nayak, and K. K. Sardar. 2016. Prevalence of ketosis in dairy cows in milk shed areas of Odisha state, India. *Vet. World* 9:1242–1247. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2016.1242-1247>.
- Bollongino, R., Burger, J., Powell, A., Mashkour, M., Vigne, J.-D., Thomas, M. G.

2012. Modern taurine cattle descended from small number of Near-Eastern founders. *Molecular Biology and Evolution*. 29 (9); 2101-2104. <https://doi.org/10.1093/molbev/mss092>
- Bouwman, A. C., Bovenhuis, H., Visker, M. H., and van Arendonk, J. A. 2011. Genome-wide association of milk fatty acids in Dutch dairy cattle. *BMC Genet*. 12:43. <https://doi.org/10.1186/1471-2156-12-43>.
- Bouwman, A. C., M. H. Visker, J. A. van Arendonk, and Bovenhuis, H. 2012. Genomic regions associated with bovine milk fatty acids in both summer and winter milk samples. *BMC Genet*. 13:93. <https://doi.org/10.1186/1471-2156-13-93>.
- Bradley, A. J. 2002. Bovine mastitis: an evolving disease. *The veterinary journal*, 164(2), 116-128.
- Brunes, L. C., Baldi, F., Lopes, F. B., Lôbo, R. B., Espigolan, R., Costa, M. F., and Magnabosco, C. U. 2021. Weighted single-step genome-wide association study and pathway analyses for feed efficiency traits in Nelore cattle. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 138(1), 23-44.
- Buitenhuis, A. J., U. K. Sundekilde, N. A. Poulsen, H. C. Bertram, L. B. Larsen, and P. Sorensen. 2013. Estimation of genetic parameters and detection of quantitative trait loci for metabolites in Danish Holstein milk. *J. Dairy Sci*. 96:3285–3295. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-5914>.
- Buitenhuis, B., Janss, L. L., Poulsen, N. A., Larsen, L. B., Larsen, M. K., and Sørensen, P. 2014. Genome-wide association and biological pathway analysis for milk-fat composition in Danish Holstein and Danish Jersey cattle. *BMC genomics*, 15, 1-11.
- Buitenhuis, B., Poulsen, N. A., Gebreyesus, G., and Larsen, L. B. 2016. Estimation of genetic parameters and detection of chromosomal regions affecting the major milk proteins and their post translational modifications in Danish Holstein and Danish Jersey cattle. *BMC genetics*, 17, 1-12.
- Butler, W. 2003. Energy balance relationships with follicular development ovulation and fertility in postpartum dairy cows. *Livestock Production Science*, 83, 211–218.
- Buzanskas, M. E., Genuíno, M. V. H., Duarte, I. N. H., de Oliveira Bessa, A. F., Rola, L. D., Rocha, I. M., and Munari, D. P. 2021. Overlapping haplotype blocks indicate shared genomic regions between a composite beef cattle breed and its founder breeds. *Livestock Science*, 254, 104747.
- Büyüköğlu, T., Aslan, N. 2018. Oksidatif Stres ve Geçiş Dönemi Süt Sığırlarında Oksidatif Stresin etkileri. *Türkiye Klinikleri*, 33-41.
- Cai, C., Huang, B., Qu, K., Zhang, J., and Lei, C. 2021. A novel missense mutation within KRT75 gene strongly affects heat stress in Chinese cattle. *Gene*, 768, 145294.

- Canive, M., Badia-Bringué, G., Vázquez, P., González-Recio, O., Fernández, A., Garrido, J. M., and Alonso-Hearn, M. 2021. Identification of loci associated with pathological outcomes in Holstein cattle infected with *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* using whole-genome sequence data. *Scientific reports*, 11(1); 20177.
- Casas, E., Shackelford, S. D., Keele, J. W., Koohmaraie, M., Smith, T. P. L., and Stone, R. T. 2003. Detection of quantitative trait loci for growth and carcass composition in cattle. *Journal of animal science*, 81(12), 2976-2983.
- Chebel, R.C., Susca, F., Santos, J.E.P. 2008. Leptin genotype is associated with lactation performance and health of Holstein cows. *Journal of Dairy Science*, 91, 2893–2900.
- Chen, J., Wang, W., Li, X., Xu, J. 2015. A meta-analysis of the association between IL28B polymorphisms and infection susceptibility of hepatitis B virus in Asian population. *BMC Gastroenterol.* 15:58.
- Chen, Q., Huang, B., Zhan, J., Wang, J., Qu, K., Zhang, F., and Lei, C. 2020. Whole-genome analyses identify loci and selective signals associated with body size in cattle. *Journal of Animal Science*, 98(3); skaa068.
- Chinnadurai, G. 2002. CtBP, an unconventional transcriptional corepressor in development and oncogenesis. *Mol Cell* 9:213–224
- Chinnadurai, G. 2007. Transcriptional regulation by C-terminal binding proteins. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39(9), 1593-1607.
- Cobb, J., and I. Dukes. 1998. Recent advances in the development of agents for the treatment of type 2 diabetes. *Annu. Rep. Med. Chem.* 33:213–222.
- Cochran, S.D., Cole, J.B., Null, D.J., and Hansen, P. J. 2013. Discovery of single nucleotide polymorphisms in candidate genes associated with fertility and production traits in Holstein cattle. *BMC genetics*, 14, 1-23.
- Cole, J. B., VanRaden, P. M., O’Connell, J. R., Van Tassell, C. P., Sonstegard, T. S., Schnabel, R. D., and Wiggans, G. R. 2009. Distribution and location of genetic effects for dairy traits. *Journal of dairy science*, 92(6), 2931-2946.
- Cole, J. B., Wiggans, G. R., Ma, L., Sonstegard, T. S., Lawlor, T. J., Crooker, B. A., and Da, Y. 2011. Genome-wide association analysis of thirty one production, health, reproduction and body conformation traits in contemporary US Holstein cows. *BMC genomics*, 12, 1-17.
- Collard, B. L., Boettcher, P. J., Dekkers, J. C., Petitclerc, D., and Schaeffer, L. R. 2000. Relationships between energy balance and health traits of dairy cattle in early lactation. *J. Dairy Sci.* 83:2683–2690. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(00\)75162-9](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(00)75162-9).
- Constable, P.D., Miller, G.Y., Hoffsis, G.F., Hull, B.L., Rings, D.M. 1992. Risk factors

for abomasal volvulus and left abomasal displacement in cattle. *American Journal of Veterinary Research* 7, 1184–1192.

- Contreras, G.A., Strieder-Barboza, C., and De Koster, J. 2018. Symposium review: Modulating adipose tissue lipolysis and remodeling to improve immune function during the transition period and early lactation of dairy cows. *J. Dairy Sci.* 101:2737–2752. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13340>.
- Costa, A., Schwarzenbacher, H., Mészáros, G., Fuerst-Waltl, B., Fuerst, C., Sölkner, J., and Penasa, M. 2019. On the genomic regions affecting milk lactose content in dairy cattle. In *Book of Abstracts of the 70th Annual Meeting of the European Federation of Animal Science* (Vol. 25, pp. 143-143). Wageningen Academic Publishers.
- Croué, I., Michenet, A., Leclerc, H., and Ducrocq, V. 2019. Genomic analysis of claw lesions in Holstein cows: Opportunities for genomic selection, quantitative trait locus detection, and gene identification. *Journal of dairy science*, 102(7), 6306-6318.
- Cui, P., Wang, W., Zhang, D., Li, C., Huang, Y., Ma, Z., and Zhang, X. 2022. Identification of TRAPPC9 and BAIAP2 gene polymorphisms and their association with fat deposition-related traits in Hu sheep. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 928375.
- Curtis, C., Erb, H., Sniffen, C.B. 1983. Association of parturient hypocalcemia with eight periparturient disorders in holstein cows. *J.Am.Vet.Med.Assoc.*, 183(5); 559-561.
- Curtis, C., Erb, H., Sniffen, C.B. 1985. Path analysis of dry period nutrition, postpartum metabolic and reproductive disorders and mastitis in holstein cows. *Journal of Dairy Science*, 68(9); 2347-2360.
- Çetin, O. 2008. Hayvan Islahı Ders Notları. Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi.
- D. van der Spek , J. A. M. van Arendonk , and H. Bovenhuis., 2015. “Genome-wide association study for claw disorders and trimming status in dairy cattle”. *J. Dairy Sci.* 98:1286–1295. <http://dx.doi.org/10.3168/jds.2014-8302>.
- Dadousis, C., Biffani, S., Cipolat-Gotet, C., Nicolazzi, E. L., Rosa, G. J. M., Gianola, D., and Cecchinato, A. 2017. Genome-wide association study for cheese yield and curd nutrient recovery in dairy cows. *Journal of dairy science*, 100(2), 1259-1271.
- Davies, D., Meade, K.G., Herath, S., Eckersall, P.D., Gonzalez, D., White, J.O., Conlan, R.S., Farrelly, C.O., and Sheldon, I.M. 2008. To like receptor and antimicrobial peptide expression in the bovine endometrium. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 6:53. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-6-53>.
- De Camargo, G.M.F., Aspilcueta-Borquis, R.R., Fortes, M.R.S., Porto-Neto, R., Cardoso, D.F., Santos, D.J.A., and Tonhati, H. 2015. Prospecting major genes in

dairy buffaloes. BMC genomics, 16, 1-14.

- De Jong, H., Neal, A.C., Coleman, R.A., and Lewin, T.M. 2007. Ontogeny of mRNA expression and activity of long-chain acyl-CoA synthetase (ACSL) isoforms in *Mus musculus* heart. *Biochim. Biophys. Acta* 1771:75–82. <https://doi.org/10.1016/j.bbaliip.2006.11.007>.
- De Koster, J., Salavati, M., Grelet, C., Crowe, M.A., Matthews, E., O’Flaherty, R., Opsomer, G., Foldager, L., and Hostens, M. 2019. Prediction of metabolic clusters in early-lactation dairy cows using models based on milk biomarkers. *J. Dairy Sci.* 102:2631–2644. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-15533>.
- Delosi re, M., Bernard, L., Hurtaud, C., Guilleton, M., Viala, D., Rau, A., and Cebo, C. 2023. Protein signatures of spontaneous lipolysis and lipoprotein lipase activity in cow's milk. *Journal of Proteomics*, 285, 104951.
- DeVivo, D.C., Haymond, M.W., Leckie, M.P., Bussman, Y.L., McDougal Jr., D.B., and Pagliara, A.S. 1977. The clinical and biochemical implications of pyruvate carboxylase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 45:1281–1296. <https://doi.org/10.1210/jcem-45-6-1281>.
- Di Simone, N., Crowley, W.F., Wang, Q.F., Sluss, P.M., Schneyer, A.L. 1996. Characterization of inhibin/activin subunit, follistatin, and activin type II receptors in human ovarian cancer cell lines: a potential role in autocrine growth regulation. *Endocrinology*. 137 (2); 486-494.
- Ding, Y., Liu, J., Xu, Y., Dong, X., and Shao, B. 2020. Evolutionary adaptation of aquaporin-4 in yak (*Bos grunniens*) brain to high-altitude hypoxia of Qinghai-Tibetan Plateau. *High altitude medicine and biology*, 21(2); 167-175.
- Doran, A. G., Berry, D. P., and Creevey, C. J. 2014. Whole genome association study identifies regions of the bovine genome and biological pathways involved in carcass trait performance in Holstein-Friesian cattle. *BMC genomics*, 15, 1-12.
- Drackley J, Dann M, Douglas N 2005. Physiological and pathological adaptations in dairy cows that may increase susceptibility to periparturient diseases and disorders. . *Italian Journal of Animal Science* , 4: 323-344.
- Drackley, J. 1999. Biology of Dairy Cows During the Transition Period: the Final Frontier. *Journal Of Dairy Science*, 2259-2273.
- Dreher, C., Wellmann, R., Stratz, P., Schmid, M., Preu , S., Hamann, H., and Bennewitz, J. 2019. Genomic analysis of perinatal sucking reflex in German Brown Swiss calves. *Journal of dairy science*, 102(7), 6296-6305.
- Druet, T., Fritz, S., Sellem, E., Basso, B., Gérard, O., Salas-Cortes, L., and Eggen, A. 2009. Estimation of genetic parameters and genome scan for 15 semen characteristics traits of Holstein bulls. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 126(4), 269-277.

- Dubuc, J., Duffield, T.F., Leslie, K.E., Walton, J.S., and LeBlanc, S.J. 2010. Definitions and diagnosis of postpartum endometritis in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 93:5225–5233. <https://doi.org/10.3168/jds.2010-3428>.
- Duffield, T. 2000. Subclinical ketosis in lactating dairy cattle. *Vet Clin N Am Food Anim Pract.* 16(2);231–53.
- Durán Aguilar, M., Román Ponce, S. I., Ruiz López, F. J., González Padilla, E., Vásquez Peláez, C. G., Bagnato, A., & Strillacci, M. G. 2017. Genome-wide association study for milk somatic cell score in holstein cattle using copy number variation as markers. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 134(1), 49-59.
- Edmonson, A.J., Lean, I.J., Weaver, L.D., Farver, T., Webster, G. 1989. A body condition 25.scoring chart for holstein dairy cows. *J. Dairy Sci*, 72: 68-78.
- Ellen Lai, Alexa L. Danner, Thomas R. Famula and Anita M. Oberbauer. 2021. Genome-Wide Association Studies Reveal Susceptibility Loci for Noninfectious Claw Lesions in Holstein Dairy Cattle. *Front. Genet.* 12:657375. doi: 10.3389/fgene.2021.657375.
- Ellis, J. M., Mentock, S. M., DePetrillo, M. A., Koves, T. R., Sen, S., Watkins, S. M., and Coleman, R. A. 2011. Mouse cardiac acyl coenzyme a synthetase 1 deficiency impairs fatty acid oxidation and induces cardiac hypertrophy. *Molecular and cellular biology*, 31(6); 1252-1262.
- Ellis, J., L. Li, P. Wu, T. Koves, O. Ilkayeva, R. D. Stevens, S. M. Watkins, D. M. Muoio, and R. A. Coleman. 2010. Adipose acyl-CoA synthetase-1 (ACSL1) directs fatty acids towards β -oxidation and is required for cold thermogenesis. *Cell Metab.* 12:53–64. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.05.012>.
- Eriksson, S., Nasholm, A., Johansson, K., and Philipsson, J. 2004. Genetic parameters for calving difficulty, stillbirth, and birth weight for Hereford and Charolais at first and later parities. *Journal of Animal Science*, 82(2), 375-383.
- Espersen, G., 1961. Die rechtsseitige Labmagenerweiterung und –verlagerung (Dilatatio abomasi cum dislocatione dextra) beim Rind. *DTW. Deutsche tierärztliche Wochenschrift* 68, 2–7.
- Esposito, G., P. C. Irons, E. C. Webb, and A. Chapwanya. 2014. Interactions between negative energy balance, metabolic diseases, uterine health and immune response in transition dairy cows. *Anim. Reprod. Sci.* 144:60–71. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2013.11.007.99>.
- Fan, Y., Wang, P., Fu, W., Dong, T., Qi, C., Liu, L., and Sun, D. 2014. Genome-wide association study for pigmentation traits in Chinese Holstein population. *Animal genetics*, 45(5); 740-744.
- FAOSTAT 2022. Food and Agriculture Organization of the United Nations. <https://www.fao.org/faostat/en/#data>. Erişim Tarihi: 03.01.202.

- Farhangraf, H., Rowlinson, P., Willis, M. B. 2000. Estimation of lactation curve parameters for Iranian Holstein dairy cows using non-linear models. <http://www.bsas.org.uk/meetings/annlproc/PDF2000/109.pdf>).
- Fontanesi, L., Tazzoli, M., Russo, V., and Beever, J. 2010. Genetic heterogeneity at the bovine KIT gene in cattle breeds carrying different putative alleles at the spotting locus. *Animal genetics*, 41(3); 295-303.
- Fortes, M. R. S., A. HMS Suhaimi, L. R. Porto-Neto, S. M. McWilliam, T. Flatscher-Bader, S. S. Moore, M. J. D'Occhio, C. T. Meira, M. G. Thomas, W. M. Snelling, A. Reverter, and S. A. Lehnert. 2014. Post-partum anoestrus in tropical beef cattle: A systems approach combining gene expression and genome-wide association results. *Livest. Sci.* 166:158–166. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2014.06.017>.
- Freebern, E., D. J. A. Santos, L. Fang, J. Jiang, K. L. Parker Gaddis, G. E. Liu, P. M. VanRaden, C. Maltecca, J. B. Cole, and L. Ma. 2020. GWAS and fine-mapping of livability and six disease traits in Holstein cattle. *BMC Genomics* 21:41. <https://doi.org/10.1186/s12864-020-6461-z>.
- Fürll, M., Krüger, M. 1999. Zur Entstehung der geburtsnahen Labmagenverlagerung bei Kühen. *Lohmann Information* 4/99, 19–26.
- Galliou, J. M., Kiser, J. N., Oliver, K. F., Seabury, C. M., Moraes, J. G., Burns, G. W., ... & Neibergs, H. L. 2020. Identification of loci and pathways associated with heifer conception rate in US Holsteins. *Genes*, 11(7), 767.
- Gautier, M., Barcelona, R. R., Fritz, S., Grohs, C., Druet, T., Boichard, D., and Meuwissen, T. H. 2006. Fine mapping and physical characterization of two linked quantitative trait loci affecting milk fat yield in dairy cattle on BTA26. *Genetics*, 172(1), 425-436.
- Geishauser, T. 1995. Abomasal displacement in the bovine – A review on character, occurrence, aetiology and pathogenesis. *Zentralblatt für Veterinärmedizin. Reihe A* 42, 229–251.
- George, L., Alex, R., Sukhija, N., Jaglan, K., Vohra, V., Kumar, R., and Verma, A. 2023. Genetic improvement of economic traits in Murrah buffalo using significant SNPs from genome-wide association study. *Tropical Animal Health and Production*, 55(3), 199.
- Gevrekçi Y., Chang Y.M., Kizilkaya K., Gianola D., Weigel K.A. & Akbas, Y. 2006. Bayesian inference for calving ease and stillbirth in Holsteins using a bivariate threshold sire-maternal grandsire model. *Proceedings of the 8th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production*, Belo Horizonte, Brazil. CD-ROM communication no 01-26.
- Ghoreishifar, M., Vahedi, S. M., Salek Ardestani, S., Khansefid, M., and Pryce, J. E. 2023. Genome-wide assessment and mapping of inbreeding depression identifies

- candidate genes associated with semen traits in Holstein bulls. *BMC genomics*, 24(1), 230.
- Gilbert, R.O., S.T. Shin, C.L. Guard, H.N. Erb, and M. Frajblat. 2005. Prevalence of endometritis and its effect on reproductive performance of dairy cows. *Theriogenology* 64:1879–1888. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2005.04.022>.
- Gobikrushanth, M., R. Salehi, D. J. Ambrose and M. G. Colazo. 2016. Categorization of endometritis and its association with ovarian follicular growth and ovulation, reproductive performance, dry matter intake, and milk yield in dairy cattle. *Theriogenology* 86:1842–1849. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2016.06.003>.
- Goff, J., Horst, R. 1997. Physiological changes at parturition and their relationship to metabolic disorders. *Journal of Dairy Science*, 80:1260-1268.
- Gohary, K., M. W. Overton, M. Von Massow, S. J. LeBlanc, K. D. Lissemore and T. F. Duffield. 2016. The cost of a case of subclinical ketosis in Canadian dairy herds. *Can. Vet. J.* 57:728–732.
- Gonda, M. G., Kirkpatrick, B. W., Shook, G. E., and Collins, M. T. 2007. Identification of a QTL on BTA20 affecting susceptibility to *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* infection in US Holsteins. *Animal Genetics*, 38(4), 389-396.
- Graber, M., S. Kohler, T. Kaufmann, M. G. Doherr, R. M. Bruckmaier, and H. A. van Dorland. 2010. A field study on characteristics and diversity of gene expression in the liver of dairy cows during the transition period. *J. Dairy Sci.* 93:5200–5215. <https://doi.org/10.3168/jds.2010-3265>.
- Groh, M., Albuлесcu, L.O., Cristini, A., Gromak, N. 2017. Senataxin: genome Guardian at the interface of transcription and neurodegeneration. *J. Mol. Biol.* 429 (21), 3181–3195. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2016.10.021>.
- Gruet, P., Maincent, P., Berthelot, X., and Kaltsatos, V. 2001. Bovine mastitis and intramammary drug delivery: review and perspectives. *Advanced drug delivery reviews*, 50(3), 245-259.
- Grummer, R. 1995. Impact of changes in organic nutrient metabolism on feeding the transition dairy cow. *Journal of Animal Science*, 73:2820-2833.
- Grummer, R. 2008. Nutritional and management strategies for the prevention of fatty liver in dairy cattle. *The Veterinary Journal*, 176:10-20.
- Grummer, R., Winkler, J., Bertics, S., et al. 1994. Effect of propylene glycol dosage during feed restriction on metabolites in blood of prepartum Holstein heifers. *Journal of Dairy Science*, 77:3618-3623.
- Guarini, A. R., D. A. L. Lourenco, L. F. Brito, M. Sargolzaei, C. F. Baes, F. Miglior, I. Misztal, and F. S. Schenkel. 2019. Genetics and genomics of reproductive

- disorders in Canadian Holstein cattle. *J.Dairy Sci.* 102:1341–1353. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-15038>.
- Guillemin, N., Dufort, I., and Sirard, M. A. 2015. A genetical genomics methodology to identify genetic markers of a bovine fertility phenotype based on CYP19A1 gene expression. *Gene Expression to Genetical Genomics*, 8, 9.
- Guo, Y., Liang, J., Lv, C., Wang, Y., Wu, G., Ding, X., and Quan, G. 2022. Sequencing reveals population structure and selection signatures for reproductive traits in Yunnan semi-fine wool sheep (*Ovis aries*). *Frontiers in Genetics*, 13, 812753.
- Gustafsson, H., Kornmatitsuk, B., Königsson, K., et al. 2004. Peripartum and early postpartum in the cow-physiology and pathology. *Proceedings of the world buiatrics congress*. Quebec: IVIS, (s. p:1-5).
- Gülsün, B., & Miç, P. 2018. Rasyon hazırlamada temel yem miktarlarının ekonomik olarak belirlenmesi için çok amaçlı programlama yaklaşımı. *Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 7(2), 634-648.
- Hamann, H., Wolf, V., Scholz, H., Distl, O. 2004. Relationships between lactational incidence of displaced abomasum and milk production traits in German Holstein cows. *Journal of Veterinary Medicine. A, Physiology, Pathology, Clinical Medicine* 51, 203–208.
- Hanotte, O., Ronin, Y., Agaba, M., Nilsson, P., Gelhaus, A., Horstmann, R., ... & Teale, A. 2003. Mapping of quantitative trait loci controlling trypanotolerance in a cross of tolerant West African N'Dama and susceptible East African Boran cattle. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(13), 7443-7448.
- Hansen M., Misztal I., Lund M.S., Pedersen J. & Christensen L.G. 2004. Undesired phenotypic and genetic trend for stillbirth in Danish Holsteins. *Journal of Dairy Science* 87, 1477–86.
- Harder, B., Bennewitz, J., Reinsch, N., Thaller, G., Thomsen, H., Kühn, C., ... and Kalm, E. 2006. Mapping of quantitative trait loci for lactation persistency traits in German Holstein dairy cattle. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 123(2), 89-96.
- Haugaard, K., and B. Heringstad. 2015. Short communication: Genetic parameters for fertility-related disorders in Norwegian Red. *J. Dairy Sci.* 98:1321–1324. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8267>.
- Hayashi, K. G., Hosoe, M., Kizaki, K., Fujii, S., Kanahara, H., Takahashi, T., and Sakumoto, R. 2017. Differential gene expression profiling of endometrium during the mid-luteal phase of the estrous cycle between a repeat breeder (RB) and non-RB cows. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 15, 1-18.
- Hayes, B. J., Pryce, J., Chamberlain, A. J., Bowman, P. J., and Goddard, M. E. 2010. Genetic architecture of complex traits and accuracy of genomic prediction: coat colour, milk-fat percentage, and type in Holstein cattle as contrasting model

traits. PLoS genetics, 6(9), e1001139.

- Hayırlı, A., Kaynar, Ö., Serbest, U. 2012. Hepatik Lipidoz ve Ketozis. Türkiye Klinikleri Veteriner Bilimleri, 38-69.
- Heather M. Holl, Caitlin Armstrong, Hannah Galantino-Homer, Samantha A. 2021, "Brooks a Transcriptome diversity and differential expression in supporting limb laminitis". Veterinary Immunology and Immunopathology., Volume 243, January 2022, 110353. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2021.110353>.
- Herd, T. 2000. Ruminant adaptation to negative energy balance. Influences on the etiology of ketosis and fatty liver. Veterinary Clin North America, 23:475-478.
- Heringstad B., Chang Y.M., Svendsen M. & Gianola D. 2007. Genetic analysis of calving difficulty and stillbirth in NorwegianRed cows. Journal of Dairy Science 90, 3500–7.
- Hickey, J. M., Keane, M. G., Kenny, D. A., Cromie, A. R., Amer, P. R., and Veerkamp, R. F. 2007. Heterogeneity of genetic parameters for calving difficulty in Holstein heifers in Ireland. Journal of dairy science, 90(8), 3900-3908.
- Hildebrand, J.D., Soriano, P. 2002. Overlapping and unique roles for Cterminal binding protein 1 (CtBP1) and CtBP2 during mouse development. Mol Cell Biol 22:5296–5307.
- Hodge, M. J., de Las Heras-Saldana, S., Rindfleisch, S. J., Stephen, C. P., and Pant, S. D. 2023. QTLs and Candidate Genes Associated with Semen Traits in Merino Sheep. Animals, 13(14); 2286.
- Hogeveen, H., Huijps, K., and Lam, T. J. G. M. 2011. Economic aspects of mastitis: new developments. New Zealand veterinary journal, 59(1), 16-23.
- Hoglund, J.K., Sahana, G., Brondum, R.F., Guldbrandtsen, B., Buitenhuis, B. and Lund, M.S. 2014. Fine mapping QTL for female fertility on BTA04 and BTA13 in dairy cattle using HD SNP and sequence data. BMC Genomics, 15(1); 790).
- Holstein Association USA. History of the holstein breed [Internet]. 2019. [Erişim Tarihi 30 Haziran 2019], Erişim adresi: http://www.holsteinusa.com/holstein_breed/breedhistory.html.
- Houe, H., Ostergaard, S., Thilsing, T., et al 2001. Milk fever and subclinical hypocalcaemia -an evaluation of parameters on incidence risk, diagnosis, risk factors and biological effects as input for a decision support system for disease control. Acta Vetreinarica Scandinavica, 42:1-29.
- Hoyer, A. 2024. Genetic and epigenetic risk factors for asthma in infancy and childhood.
- Höglund, J. K., Buitenhuis, A. J., Guldbrandtsen, B., Su, G., Thomsen, B., and Lund, M. S. 2009. Overlapping chromosomal regions for fertility traits and production

- traits in the Danish Holstein population. *Journal of dairy science*, 92(11), 5712-5719.
- Hu, Z., Wu, J., Qin, L., Jin, H., Cao, Y., and Zhao, Y. 2021. IGFBP7 downregulation or overexpression effect on bovine preadipocyte differentiation. *Animal Biotechnology*, 32(1); 21-30.
- Ilie, D. E., Mizeranschi, A. E., Mihali, C. V., Neamț, R. I., Goilean, G. V., Georgescu, O. I., ... & Huțu, I. 2021. Genome-wide association studies for milk somatic cell score in Romanian Dairy Cattle. *Genes*, 12(10), 1495.
- Ina Zerbin, Stefanie Lehner, Ottmar Distl, 2015. Genetics of bovine abomasal displacement, *The Veterinary Journal* 204 (2015) 17–22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.02.013>.
- Ingvarsen, K. L. 2006. Feeding- and management-related diseases in the transition cow: Physiological adaptations around calving and strategies to reduce feeding-related diseases. *Anim. Feed Sci. Technol.* 126:175–213. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2005.08.003>.
- Ingvarsen, K. L., and J. B. Andersen. 2000. Integration of metabolism and intake regulation: A review focusing on periparturient animals. *J. Dairy Sci.* 83:1573–1597. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(00\)75029-6](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(00)75029-6).
- Ingvarsen, K. L., R. J. Dewhurst, and N. C. Friggens. 2003. On the relationship between lactational performance and health: Is it yield or metabolic imbalance that cause production diseases in dairy cattle? A position paper. *Livest. Prod. Sci.* 83:277–308. [https://doi.org/10.1016/S0301-6226\(03\)00110-6](https://doi.org/10.1016/S0301-6226(03)00110-6).
- İnal, Ş., Akmaz, A., Garip, M. 2016. *Zootekni I (Süt Sığırcılığı, Sığır Besiciliği, At Yetiştirme)*. Atlas Akademi. Konya.
- İzci, C.1994. Sığırların Önemli Bir Ayak Hastalığı; Laminitis (Derleme)., *Lalahan Hay. Arş. Ens. Der.* 34 (1-2); 25-37.
- Jahuey-Martínez, F. J., Parra-Bracamonte, G. M., Sifuentes-Rincón, A. M., Martínez-González, J. C., Gondro, C., García-Pérez, C. A., and López-Bustamante, L. A. 2016. Genomewide association analysis of growth traits in Charolais beef cattle. *Journal of animal science*, 94(11), 4570-4582.
- Jalkanen, J., Kotimäki, M., Huhtaniemi, I., & Poutanen, M. 2006. Novel epididymal protease inhibitors with Kazal or WAP family domain. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 349(1); 245-254.
- Jamrozik, J., A. Koeck, G. J. Kistemaker, and F. Miglior. 2016. Multiple-traits estimated of genetic parameters for metabolic disease traits, fertility disorders, and their predictors in Canadian Holsteins. *J. Dairy Sci.* 99:1990–1998. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10505>.
- Jannaman, E. A., Xiao, Y., and Hansen, P. J. 2020. Actions of colony-stimulating factor

- 3 on the maturing oocyte and developing embryo in cattle. *Journal of Animal Science*, 98(4), 115.
- Jiang, J., Cole, J.B., Freebern, E., Da, Y., VanRaden, P.M., Ma, L. 2019a. Functional annotation and Bayesian fine-mapping reveals candidate genes for important agronomic traits in Holstein bulls. *Commun Biol.* 2(1);212.
- Jiang, J., Ma, L., Prakapenka, D., VanRaden, P. M., Cole, J. B., Da, Y. 2019b. A large-scale genome-wide association study in US Holstein cattle. *Frontiers in genetics*, 10, 442321.
- Jiang, Y., Liu, X., Ye, J., Ma, Y., Mao, J., Feng, D., and Wang, X. 2023. Migrasomes, a new mode of intercellular communication. *Cell Communication and Signaling*, 21(1); 105.
- Johanson J.M. & Berger P.J. 2003. Birth weight as a predictor of calving ease and perinatal mortality in Holstein cattle. *Journal of Dairy Science* 86, 3745–55.
- Johanson, J. M., Berger, P. J., Tsuruta, S., and Misztal, I. 2011. A Bayesian threshold-linear model evaluation of perinatal mortality, dystocia, birth weight, and gestation length in a Holstein herd. *Journal of dairy science*, 94(1), 450-460.
- Johnson, M.L., Redmer, D.A., Reynolds, L.P. 1997. Uterine growth, cell proliferation, and c-fos proto-oncogene expression throughout the estrous cycle in ewes. *Biol Reprod.* 56 (2); 393-401. [10.1095/biolreprod56.2.393](https://doi.org/10.1095/biolreprod56.2.393).
- Jones, J. M., J. C. Morrell, and S. J. Gould. 2000. Identification and characterization of HAOX1, HAOX2, and HAOX3, three human peroxisomal 2-hydroxy acid oxidases. *J. Biol. Chem.* 275:12590–12597. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.17.12590>.
- Jonstable, P., Miller, G., Hoffsis, G. and al. 1992. Risk factors for abomasal volvulus and left abomasal displacement in cattle. *Am. J. Vet. Res.* 53(7);1184-1192.
- Junior, L. P. B. S., Pinto, L. F. B., Cruz, V. A., Oliveira Jr, G. A., de Oliveira, H. R., Chud, T. S., ... & Brito, L. F. (2024). Genome-wide association and functional genomic analyses for various hoof health traits in North American Holstein cattle. *Journal of Dairy Science*, 107(4), 2207-2230.
- Kadokawa, H., and B. G. Martin. 2006. A new perspective on management of reproduction in dairy cows: The need for detailed metabolic information, an improved selection index and extended lactation. *J. Reprod. Dev.* 52:161–168. <https://doi.org/10.1262/jrd.17088>.
- Kadokawa, H., Blache, D., Yamada, Y., Martin, G.B. 2000. Relationships between changes in plasma concentrations of leptin before and after parturition and the timing of first post-partum ovulation in high-producing Holstein dairy cows. *Reproduction, Fertility, and Development* 12, 405–411.
- Kaneene, J., Miller, R. 1995. Risk factors for metritis in Michigan dairy cattle using

herd-and cow-based modeling approaches. *Prev Vet Med*, 23:183-200.

- Kasimanickam, R., T. F. Duffield, R. A. Foster, C. J. Gartley, K. E. Leslie, J. S. Walton, and W. H. Johnson. 2004. Endometrial cytology and ultrasonography for the detection of subclinical endometritis in postpartum dairy cows. *Theriogenology* 62:9–23. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2003.03.001>.
- Kaya, K., Sevinç, G., Asoğlu, V., Sevinç, M.R. 2015. Cumhuriyet Dönemi (1923-1950) Tarım Sektöründeki Gelişmelerin Günümüz Kırsal Kalkınma Anlayışı ile Karşılaştırılması. *Kamu-İş*. 14(1);63-98.
- Kemper, K. E., Bowman, P. J., Hayes, B. J., Visscher, P. M., and Goddard, M. E. 2018. A multi-trait Bayesian method for mapping QTL and genomic prediction. *Genetics Selection Evolution*, 50, 1-13.
- Kessel, S., M. Stroehl, H. H. D. Meyer, S. Hiss, H. Sauerwein, F. J. Schwarz, and R. M. Bruckmaier. 2008. Individual variability in physiological adaptation to metabolic stress during early lactation in dairy cows kept under equal conditions. *J. Anim. Sci.* 86:2903–2912. <https://doi.org/10.2527/jas.2008-1016>.
- Khan MZ, Khan A, Xiao J, Ma J, Ma Y, Chen T, et al. Z. 2020. Overview of research development on the role of NF-κB signaling in mastitis. *Animals*. 10:1625. <https://doi.org/10.3390/ani10091625>.
- Khan, M. Z., Wang, J., Ma, Y., Chen, T., Ma, M., Ullah, Q., and Liu, S. 2023. Genetic polymorphisms in immune-and inflammation-associated genes and their association with bovine mastitis resistance/susceptibility. *Frontiers in Immunology*, 14, 1082144.
- Kherraf, Z. E., Christou-Kent, M., Karaouzene, T., Amiri-Yekta, A., Martinez, G., Vargas, A. S., and Arnoult, C. 2017. SPINK 2 deficiency causes infertility by inducing sperm defects in heterozygotes and azoospermia in homozygotes. *EMBO Molecular Medicine*. 9(8); 1132-1149.
- Killeen, A. P., Morris, D. G., Kenny, D. A., Mullen, M. P., Diskin, M. G., and Waters, S. M. 2014. Global gene expression in endometrium of high and low fertility heifers during the mid-luteal phase of the estrous cycle. *BMC genomics*, 15, 1-18.
- Kim, J.H., Youn, H.D. 2009. C-terminal binding protein maintains mitochondrial activities. *Cell Death Differ* 16:584–592.
- Kim, S., Lim, B., Cho, J., Lee, S., Dang, C. G., Jeon, J. H., and Lee, J. 2021. Genome-wide identification of candidate genes for milk production traits in Korean Holstein cattle. *Animals*, 11(5), 1392.
- Kim, Y.-S., J.-Y. Hwang, T.-H. Kim, E.-G. Lee, and H. H. Lee. 2019. Genome-wide association study of recurrent endometriosis related with ovarian cancer. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 46:553–559. <https://doi.org/10.12891/ceog4600.2019>.

- Kirkpatrick, B. W., Shi, X., Shook, G. E., and Collins, M. T. 2011. Whole-Genome association analysis of susceptibility to paratuberculosis in Holstein cattle. *Animal Genetics*, 42(2), 149-160.
- Kiser, J. N., E. M. Keuter, C. M. Seabury, M. Neupane, J. G. N. Moraes, J. Dalton, G. W. Burns, T. E. Spencer, and H. L. Neibergs. 2019. Validation of 46 loci associated with female fertility traits in cattle. *BMC Genomics* 20:576. <https://doi.org/10.1186/s12864-019-5935-3>.
- Klein, C. 2016. The role of relaxin in mare reproductive physiology: A comparative review with other species. *Theriogenology* 86:451–456. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2016.04.061>.
- Knappe, A., Hör, S., Wittmann, S., Fickenscher, H. 2000. Induction of a novel cellular homolog of Interleukin-10, AK155, by transformation of T lymphocytes with Herpesvirus Saimiri. *J Virol.* 74(8); 3881.
- Koeck, A., Miglior, F., Jamrozik, J., Kelton, D.F., Schenkel, F.S. 2013. Genetic associations of ketosis and displaced abomasum with milk production traits in early first lactation of Canadian Holsteins. *Journal of Dairy Science* 96, 4688–4696.
- Kolbehdari, D., Z. Wang, J. Grant, B. Murdoch, A. Prasad, Z. Xiu, E. Marques, P. Stothard, and S. Moore. 2008. A whole-genome scan to map quantitative trait loci for conformation and functional traits in Canadian Holstein bulls. *J. Dairy Sci.* 91:2844–2856. <https://doi.org/10.3168/jds.2007-0585>.
- Kroezen, V., F. S. Schenkel, F. Miglior, C. F. Baes, and E. J. Squires. 2018. Candidate gene association analyses for ketosis resistance in Holsteins. *J. Dairy Sci.* 101:5240–5249. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13374>.
- Kumlu, S. 2000. Damızlık ve Kasaplık Sığır Yetiştirme. Türkiye Damızlık Dığer Yetiştiricileri Merkez Birliği Yayınları. Ankara.
- Lavrsen, K., Dabelsteen, S., Vakhrushev, S.Y., Levann, A.M.R., Haue, A.D., Dylander, A., and al. 2018. De novo expression of human polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 6 (GalNAc-T6) in colon adenocarcinoma inhibits the differentiation of colonic epithelium. *J Biol Chem.* 293(4); 1298–314.
- Leach, R. J., Craigmile, S. C., Knott, S. A., Williams, J. L., and Glass, E. J. 2010. Quantitative trait loci for variation in immune response to a Foot-and-Mouth Disease virus peptide. *BMC genetics*, 11, 1-14.
- LeBlanc, S. 2010. Monitoring metabolic health of dairy cattle in the transition period. *J. Reprod. Develop.* 56(Suppl.):S29–S35.
- LeBlanc, S.J., Leslie, K.E., Duffield, T.F. 2005. Metabolic predictors of displaced abomasum in dairy cattle. *Journal of Dairy Science* 88, 159–170.

- Lee, S., K. Cho, M. Park, T. Choi, S. Kim, and C. Do. 2016a. Genetic parameters of milk β -hydroxybutyric acid and acetone and their genetic association with milk production traits of Holstein cattle. *Asian-Australas. J. Anim. Sci.* 29:1530. <https://doi.org/10.5713/ajas.16.0310>.
- Lee, Y. S., Shin, D., Lee, W., Taye, M., Cho, K., Park, K. D., and Kim, H. 2016b. The prediction of the expected current selection coefficient of single nucleotide polymorphism associated with Holstein milk yield, fat and protein contents. *Asian-Australasian journal of animal sciences*, 29(1), 36.
- Leek, B. F., and W. O. Reece. 2014. Digestão no Estômago do Ruminante. Pages 404–437 in Dukes, *Fisiologia Dos Animais Domésticos*, 12th ed. Guanabara Koogan.
- Lewandowska-Sabat, A.M., Hansen, S.F., Solberg, T.R., Østerås, O., Heringstad, B., Boysen, P., and al. 2018. MicroRNA expression profiles of bovine monocyte-derived macrophages infected in vitro with two strains of *Streptococcus agalactiae*. *BMC Genomics*. 19(1); 241.
- Lewandowska-Sabat, A.M., Kirsanova, E., Klopp, C., Solberg, T.R., Heringstad, B., Østerås, O., and al. 2019. Transcription profiling of monocyte-derived macrophages infected in vitro with two strains of *Streptococcus agalactiae* reveals candidate pathways affecting subclinical mastitis in cattle. *Front Genet.* 10:689.
- Li, G., Luo, J., Wang, F., Xu, D., Ahmed, Z., Chen, S., and Ma, Z. 2023a. Whole-genome resequencing reveals genetic diversity, differentiation, and selection signatures of yak breeds/populations in Qinghai, China. *Frontiers in Genetics*, 13, 1034094.
- Li, J., Xu, H., Liu, X., Xu, H., Cai, Y., and Lan, X. 2020. Insight into the possible formation mechanism of the intersex phenotype of Lanzhou fat-tailed sheep using whole-genome resequencing. *Animals*, 10(6); 944.
- Li, L. O., J. M. Ellis, H. A. Paich, S. Wang, N. Gong, G. Altshuller, R. J. Thresher, T. R. Koves, S. M. Watkins, D. M. Muoio, G. W. Cline, G. L. Shulman, and R. A. Coleman. 2009. Liver-specific loss of long chain acyl-CoA synthetase-1 decreases triacylglycerol synthesis and beta-oxidation and alters phospholipid fatty acid composition. *J. Biol. Chem.* 284:27816–27826. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.022467>.
- Li, P., X. B. Li, S. X. Fu, C. C. Wu, X. X. Wang, G. J. Yu, M. Long, Z. Wang, and G. W. Liu. 2012. Alterations of fatty acid β -oxidation capability in the liver of ketotic cows. *J. Dairy Sci.* 95:1759–1766. <https://doi.org/10.3168/jds.2011-4580>.
- Li, R. R., Hu, H. H., Feng, X., Hu, C. L., Ma, Y. F., Cai, B., and Ma, Y. 2024. Polymorphism of ADAM12, DPP6 and PRKN genes and their associations with milk production traits in Holstein. *Reproduction in Domestic Animals*, 59(1); e14497.

- Li, Y., Gong, Y., Zhang, Z., Li, L., Liu, X., He, X., ... and Jiang, L. 2023b. Whole-genome sequencing reveals selection signals among Chinese, Pakistani, and Nepalese goats. *J. Genet. Genomics*, 50, 362-365.
- Li, Z., and Xiong, Y. 2017. Cytoplasmic E3 ubiquitin ligase CUL9 controls cell proliferation, senescence, apoptosis and genome integrity through p53. *Oncogene*, 36(36); 5212-5218.
- Liang, D., L. M. Arnold, C. J. Stowe, R. J. Harmon, and J. M. Bewley. 2017. Estimating US dairy clinical disease costs with a stochastic simulation model. *J. Dairy Sci.* 100:1472–1486. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-11565>.
- Liinamo, A.-E., P. Mäntysaari, and E. Mäntysaari. 2012. Genetic parameters for feed intake, production, and extent of negative energy balance in Nordic Red dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 95:6788–6794. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-5342>.
- Lillehammer, M., Árnýasi, M., Lien, S., Olsen, H. G., Sehested, E., Ødegård, J., and Meuwissen, T. H. E. 2007. A genome scan for quantitative trait locus by environment interactions for production traits. *Journal of dairy science*, 90(7), 3482-3489.
- Liu, A., Wang, Y., Sahana, G., Zhang, Q., Liu, L., Lund, M. S., and Su, G. 2017. Genome-wide association studies for female fertility traits in Chinese and Nordic Holsteins. *Scientific reports*, 7(1); 1-12.
- Liu, Y., Zan, L., Xin, Y., Tian, W., Li, L., and Wang, H. 2013. ZBTB38 gene polymorphism associated with body measurement traits in native Chinese cattle breeds. *Gene*, 513(2); 272-277.
- Liu, Y., Zan, L., Zhao, S., Xin, Y., Li, L., Cui, W., and Li, K. 2010. Molecular characterization, polymorphism of bovine ZBTB38 gene and association with body measurement traits in native Chinese cattle breeds. *Molecular biology reports*, 37, 4041-4049.
- Livesey, C. T. 1984. Importance of laminitis in dairy cows. *Vet. Rec.*, 114, 22. ve Livesey, Y, C. T., and Flemjng, F. L. 1984. Nutritional influences on laminitis, sole ulcer and bruised sole in Friesian cows. *Vet. Rec.* 114. 510-512. 21.
- Lombard, J. E., Garry, F. B., Tomlinson, S. M., and Garber, L. P. 2007. Impacts of dystocia on health and survival of dairy calves. *Journal of dairy science*, 90(4), 1751-1760.
- Loor, J. J., R. E. Everts, M. Bionaz, H. M. Dann, D. E. Morin, R. Oliveira, S. L. Rodriguez-Zas, J. K. Drackley, and H. A. Lewin. 2007. Nutrition-induced ketosis alters metabolic and signaling gene networks in liver of periparturient dairy cows. *Physiol. Genomics* 32:105–116. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00188.2007>.
- Lu, D., Miller, S., Sargolzaei, M., Kelly, M., Vander Voort, G., Caldwell, T., and Moore, S. 2013. Genome-wide association analyses for growth and feed

- efficiency traits in beef cattle. *Journal of animal science*, 91(8), 3612-3633.
- Lucy, M. C. 2019. Symposium review: Selection for fertility in the modern dairy cow – current status and future direction for genetic selection. *J. Dairy Sci.* 102:3706–3721. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-15544>.
- Lund, M. S., Guldbrandtsen, B., Buitenhuis, A. J., Thomsen, B., and Bendixen, C. 2008. Detection of quantitative trait loci in Danish Holstein cattle affecting clinical mastitis, somatic cell score, udder conformation traits, and assessment of associated effects on milk yield. *Journal of dairy science*, 91(10), 4028-4036.
- Lyons, N. A., Cooke, J. S., Wilson, S., Van Winden, S. C., Gordon, P. J., & Wathes, D. C. 2014. Relationships between metabolite and IGF1 concentrations with fertility and production outcomes following left abomasal displacement. *Veterinary Record*, 174(26), 657-657.
- Lyu, Y., Guan, X., Xu, X., Wang, P., Li, Q., Panigrahi, M., and Lei, C. 2023. A whole genome scan reveals distinct features of selection in Zhaotong cattle of Yunnan province. *Animal Genetics*, 54(6); 731-742.
- Ma, J., Gao, X., Li, J., Gao, H., Wang, Z., Zhang, L., and Chen, Y. 2021. Assessing the genetic background and selection signatures of Huaxi cattle using high-density SNP array. *Animals*, 11(12); 3469.
- Macciotta, N. P., Dimauro, C., Rassu, S. P., Steri, R., & Pulina, G. 2011. The mathematical description of lactation curves in dairy cattle. *Italian Journal of Animal Science*, 10(4), e51.
- Maclean, C. W. 1965. Observations on acute laminitis of cattle in south Hampshire. *Vet. Rec.*, 77, 662 -672.
- Marete, A. G., Guldbrandtsen, B., Lund, M. S., Fritz, S., Sahana, G., and Boichard, D. 2018a. A meta-analysis including pre-selected sequence variants associated with seven traits in three French dairy cattle populations. *Frontiers in genetics*, 9, 522.
- Marete, A., Sahana, G., Fritz, S., Lefebvre, R., Barbat, A., Lund, M. S., ... and Boichard, D. 2018b. Genome-wide association study for milking speed in French Holstein cows. *Journal of dairy science*, 101(7), 6205-6219.
- Marín-Garzón, N. A., Magalhães, A. F. B., Mota, L. F. M., Fonseca, L. F. S., Chardulo, L. A. L., and Albuquerque, L. G. 2021. Genome-wide association study identified genomic regions and putative candidate genes affecting meat color traits in Nellore cattle. *Meat science*, 171, 108288.
- Markusfeld, O. 1986. The association of displaced abomasum with various periparturient factors in dairy cows. A retrospective study. *Preventive Veterinary Medicine* 4, 173–183.
- Martin, A., Mercader, A., Dominguez, F., Quiñonero, A., Perez, M., Gonzalez-Martin, R., and De Los Santos, M. J. 2023. Mosaic results after preimplantation genetic

testing for aneuploidy may be accompanied by changes in global gene expression. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 10, 1180689.

Martins, R., Machado, P. C., Pinto, L. F. B., Silva, M. R., Schenkel, F. S., Brito, L. F., and Pedrosa, V. B. 2021. Genome-wide association study and pathway analysis for fat deposition traits in nellore cattle raised in pasture-based systems. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 138(3), 360-378.

Massey, C.D., Wang, C., Donovan, G.A., Beede, D.K. 1993. Hypocalcemia at parturition as a risk factor for left displacement of the abomasum in dairy cows. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 203, 852–853.

Mastrangelo, S., Ben Jemaa, S., Ciani, E., Sottile, G., Moscarelli, A., Boussaha, M., Cassandro, M. 2020. Genome-wide detection of signatures of selection in three Valdostana cattle populations. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 137(6); 609-621.

Masud, S., Xie, J., Grijmans, B. J., van der Kooij, S., Zhang, R., Prajsnar, T. K., and Meijer, A. H. 2023. *Dram1* confers resistance to *Salmonella* infection. *Autophagy Reports*, 2(1); 2242715.

Mateescu, R. G., Garrick, D. J., and Reecy, J. M. 2017. Network analysis reveals putative genes affecting meat quality in Angus cattle. *Front. Genet.* 8: 171.

May, K., Sames, L., Scheper, C., & König, S. 2022. Genomic loci and genetic parameters for uterine diseases in first-parity Holstein cows and associations with milk production and fertility. *Journal of Dairy Science*, 105(1), 509-524.

Mc Dougall, S., R. Macaulay, and C. Compton. 2007. Association between endometritis diagnosis using a novel intravaginal device and reproductive performance in dairy cattle. *Anim. Reprod. Sci.* 99:9–23. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2006.03.017>.

McArt, J. A. A., D. V. Nydam, and M. W. Overton. 2015. Hyperketonemia in early lactation dairy cattle: A deterministic estimate of component and total cost per case. *J. Dairy Sci.* 98:2043–2054. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8740>.

McClure, M. C., N. S. Morsci, R. D. Schnabel, J. W. Kim, P. Yao, M. M. Rolf, S. D. McKay, S. J. Gregg, R. H. Chapple, S. L. Northcutt, and J. F. Taylor. 2010. A genome scan for quantitative trait loci influencing carcass, post-natal growth and reproductive traits in commercial Angus cattle. *Anim. Genet.* 41:597–607. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2010.02063.x>.

McGarry, J. D., and N. F. Brown. 1997. The mitochondrial carnitine palmitoyltransferase system. From concept to molecular analysis. *Eur. J. Biochem.* 244:1–14.

McGovern, S. P., Purfield, D. C., Ring, S. C., Carthy, T. R., Graham, D. A., and Berry, D. P. 2019. Candidate genes associated with the heritable humoral response to *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* in dairy cows have factors in

common with gastrointestinal diseases in humans. *Journal of dairy science*, 102(5), 4249-4263.

McTavish, Emily Jane; Decker, Jared E.; Schnabel, Robert D.; Taylor, Jeremy F.; Hillis, David M. 2013. New World cattle show ancestry from multiple independent domestication events. *Proceedings of the National Academy of Sciences*.110 (15). <https://doi.org/10.1073/pnas.1303367110>.

Medeiros de Oliveira Silva, R., Bonvino Stafuzza, N., de Oliveira Fragomeni, B., Miguel Ferreira de Camargo, G., Matos Ceacero, T., Noely dos Santos Gonçalves Cyrillo, J., and Galvão de Albuquerque, L. 2017. Genome-wide association study for carcass traits in an experimental Nelore cattle population. *PLoS One*, 12(1); e0169860.

Mee, J. F., Berry, D. P., and Cromie, A. R. 2008. Prevalence of, and risk factors associated with, perinatal calf mortality in pasture-based Holstein-Friesian cows. *Animal*, 2(4), 613-620.

Mee, J. F., Berry, D. P., and Cromie, A. R. 2011. Risk factors for calving assistance and dystocia in pasture-based Holstein–Friesian heifers and cows in Ireland. *The Veterinary Journal*, 187(2), 189-194.

Meller, S., Di Domizio, J., Voo, K.S., Friedrich, H.C., Chamilos, G., Ganguly, D., and al. 2015. TH17 cells promote microbial killing and innate immune sensing of DNA via interleukin 26. *Nat Immunol*. 16(9); 970–9.

Melo, T. P., Fortes, M. R. S., Fernandes Junior, G. A., Albuquerque, L. G., and Carvalheiro, R. 2019. Multi-breed validation study unravelled genomic regions associated with puberty traits segregating across tropically adapted breeds. *J Anim Sci*, 97, 3027-33.

Meng, L., Liu, Q., Tan, C., Xu, X., He, W., Hu, T., and Tan, Y. Q. 2023. Novel homozygous variants in TTC12 cause male infertility with asthenoteratozoospermia owing to dynein arm complex and mitochondrial sheath defects in flagella. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 11, 1184331.

Mengistie, D., Edea, Z., Tesema, T. S., Dejene, G., Dessie, T., Jemal, J., and Dadi, H. 2023. Genome-wide signature of positive selection in Ethiopian indigenous and European beef cattle breeds. *Animal Gene*, 29, 200151.

Meredith, B. K., Kearney, F. J., Finlay, E. K., Bradley, D. G., Fahey, A. G., Berry, D. P., and Lynn, D. J. 2012. Genome-wide associations for milk production and somatic cell score in Holstein-Friesian cattle in Ireland. *BMC genetics*, 13, 1-11.

Mészáros, G., Petautschnig, E., Schwarzenbacher, H., and Sölkner, J. 2015. Genomic regions influencing coat color saturation and facial markings in Fleckvieh cattle. *Animal genetics*, 46(1), 65-68.

Meyer, C. L., Berger, P. J., Koehler, K. J., Thompson, J. R., and Sattler, C. G. 2001.

- Phenotypic trends in incidence of stillbirth for Holsteins in the United States. *Journal of Dairy Science*, 84(2), 515-523.
- Meyers, S. N., McDanel, T. G., Swist, S. L., Marron, B. M., Steffen, D. J., O'Toole, D., ... and Smith, T. P. 2010. A deletion mutation in bovine SLC4A2 is associated with osteopetrosis in Red Angus cattle. *BMC genomics*, 11, 1-14.
- Mi, S., Song, M., Dong, Y., Zhang, Z., Fan, L., Shi, L., and Yu, Y. 2020. Combined effects of intrinsic host gene (TRAPPC9) and extrinsic nutrient (folate) on resistance against *S. aureus* induced bovine mastitis.
- Miao, B., Skopelitou, D., Srivastava, A., Giangioffe, S., Dymerska, D., Paramasivam, N., and Bandapalli, O. R. 2022. Whole-exome sequencing identifies a novel germline variant in PTK7 gene in familial colorectal cancer. *International journal of molecular sciences*, 23(3); 1295.
- Michenet, A., M. Barbat, R. Saintilan, E. Venot, and F. Phocas. 2016. Detection of quantitative trait loci for maternal traits using highdensity genotypes of Blonde d'Aquitaine beef cattle. *BMC Genet.* 17:88 <https://doi.org/10.1186/s12863-016-0397-y>.
- Millen, D. D., Pacheco, R. D. L., Dilorenzo, N., Martins, C. L., Marino, C. T., Bastos, J. P., Mariani, T. M., Barducci, R. S., Sarti, L. M., DiCostanzo, A., Rodrigues, P. H., & Arrigoni, M. D. 2015. Effects of feeding a spray-dried multivalent polyclonal antibody preparation on feedlot performance, feeding behavior, carcass characteristics, rumenitis, and blood gas profile of Brangus and Nellore yearling bull. *Journal of Animal Science*, 93(9); 4387–4400.
- Mohammadi, A., Alijani, S., Rafat, S. A., and Abdollahi-Arpanahi, R. 2020. Genome-wide association study and pathway analysis for female fertility traits in Iranian Holstein cattle. *Annals of Animal Science*, 20(3); 825-851.
- Monteiro, H. F., and Faciola, A. P. 2020. Ruminal acidosis, bacterial changes, and lipopolysaccharides. *Journal of animal science*, 98(8); skaa248).
- Montes, D. E., Braz, C. U., Ribeiro, A. M., Cavani, L., Barbero, M. M., Albuquerque, L. G., and Oliveira, H. N. 2019. Selection signatures in candidate genes and QTL for reproductive traits in Nellore heifers. *Animal reproduction science*, 207, 1-8.
- Morelli, S. S., F. Petraglia, G. Weiss, S. Luisi, P. Florio, A. Wojtczuk, and L. T. Goldsmith. 2010. Endometrial expression of relaxin and relaxin receptor in endometriosis. *Fertil. Steril.* 94:2885–2887. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.06.051>.
- Morris, C. A., Bottema, C. D. K., Cullen, N. G., Hickey, S. M., Esmailizadeh, A. K., Siebert, B. D., and Pitchford, W. S. 2010. Quantitative trait loci for organ weights and adipose fat composition in Jersey and Limousin back-cross cattle finished on pasture or feedlot. *Animal genetics*, 41(6), 589-596.

- Mömke, S., Brade, W., Distl, O. 2011. Co-segregation of quantitative trait loci (QTL) for milk production traits and length of productive life with QTL for left sided displacement of the abomasum in German Holstein dairy cows. *Livestock Science* 140, 149–154.
- Mömke, S., Scholz, H., Doll, K., Rehage, J., Distl, O. 2008. Mapping quantitative trait loci for left-sided displacement of the abomasum in German Holstein dairy cows. *Journal of Dairy Science* 91, 4383–4392.
- Mömke, S., Sickinger, M., Rehage, J., Doll, K., Distl, O. 2012. Transcription factor binding site polymorphism in the motilin gene associated with left-sided displacement of the abomasum in German Holstein cattle. *PLoS ONE* 7, e35562.
- Mömke, S., Sickinger, M., Lichtner, P., Doll, K., Rehage, J., Distl, O. 2013. Genome-wide association analysis identifies loci for left-sided displacement of the abomasum in German Holstein cattle. *Journal of Dairy Science* 96, 3959– 964.
- Mu, H., Wu, J., Zhu, H., Li, N., Tang, F., Yao, X., and Hua, J. 2013. The function of *Msx1* gene in promoting meiosis of dairy goat male germline stem cells (mGSCs). *Cell Biochemistry and Function*, 31(8); 629-635.
- Mulligan, F. J., Doherty, M. L. 2008. Production diseases of the transition cow. *the Veterinary Journal*, 176:3-9.
- Naderi, S., M. Bohlouli, T. Yin, and S. König. 2018. Genomic breeding values, SNP effects and gene identification for disease traits in cow training sets. *Anim. Genet.* 49:178–192. <https://doi.org/10.1111/age.12661>.
- Nakamura, K., K. Kusama, A. Ideta, K. Kimura, M. Hori, and K. Imakawa. 2019. Effects of miR-98 in intrauterine extracellular vesicles on maternal immune regulation during the peri-implantation period in cattle. *Sci. Rep.* 9:20330. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56879-w>.
- Narayana, S. G., de Jong, E., Schenkel, F. S., Fonseca, P. A., Chud, T. C., Powell, D., and Barkema, H. W. 2023. Underlying genetic architecture of resistance to mastitis in dairy cattle: A systematic review and gene prioritization analysis of genome-wide association studies. *Journal of Dairy Science*, 106(1), 323-351.
- Naserkheil, M., Bahrami, A., Lee, D., and Mehrban, H. 2020. Integrating single-step GWAS and bipartite networks reconstruction provides novel insights into yearling weight and carcass traits in hanwoo beef cattle. *Animals*, 10(10), 1836.
- Neupane, M., Kiser, J. N., Bovine Respiratory Disease Complex Coordinated Agricultural Project Research Team, and Neibergs, H. L. 2018. Gene set enrichment analysis of SNP data in dairy and beef cattle with bovine respiratory disease. *Animal genetics*, 49(6), 527-538.
- Nkrumah, J.D., Li, C., Yu, J., Hansen, C., Keisler, D.H., Moore, S.S. 2005. Polymorphisms in the bovine leptin promoter associated with serum leptin concentration, growth, feed intake, feeding behavior, and measures of carcass

merit. Journal of Animal Science 83, 20–28.

Nocek, J. E. 1997. Bovine acidosis: implications on laminitis. Journal of dairy science, 80(5), 1005-1028.

Oklahoma State University. Breeds of Livestock - Holstein Cattle [Internet]. 2019. [Erişim Tarihi 30 Haziran 2019], Erişim adresi: <http://afs.okstate.edu/breeds/cattle/holstein/>.

Oliveira, H. R., Cant, J. P., Brito, L. F., Feitosa, F. L. B., Chud, T. C. S., Fonseca, P. A. S., and Schenkel, F. S. 2019. Genome-wide association for milk production traits and somatic cell score in different lactation stages of Ayrshire, Holstein, and Jersey dairy cattle. Journal of dairy science, 102(9), 8159-8174.

Olsen, H. G., Hayes, B. J., Kent, M. P., Nome, T., Svendsen, M., & Lien, S. 2010. A genome wide association study for QTL affecting direct and maternal effects of stillbirth and dystocia in cattle. Animal genetics, 41(3), 273-280.

Orhan, H., & Kaygısız, A. 2002. Siyah Alaca sığırlarda farklı laktasyon eğrisi modellerinin karşılaştırılması. Hayvansal Üretim, 43(1).

Overton, T., Waldron, M. 2004. Nutritional Management Of Transition Dairy Cows. Journal Of Dairy Science, 87:105-119.

Özşensoy, Y. 2011. Türkiyede bulunan bazı yerli sığır ırklarının genetik yapılarının karakterizasyonu.

Öztürk, A.S., Guzel, M., Askar, T.K., Aytekin, I. 2013. Evaluation of the hormones responsible for the gastrointestinal motility in cattle with displacement of the abomasum; ghrelin, motilin and gastrin. The Veterinary Record 172, 636.

Pacheco, R. D. L., Millen, D. D., Dilozenzo, N., Martins, C. L., Marino, C. T., Fossa, M. V., Beier, S. L., DiCostanzo, A., Rodrigues, P. H., and Arrigoni, M. D. 2012. Effects of feeding a multivalent polyclonal antibody preparation on feedlot performance, carcass characteristics, rumenitis, and blood gas profile in Bos indicus biotype yearling bulls. Journal of Animal Science, 90, 1898–1909.

Panner Selvam, M.K., Alves, M.G., Dias, T.R., Pushparaj, P.N., Agarwal, A. 2020. Distinct proteomic profile of spermatozoa from men with seminomatous and non-seminomatous testicular germ cell tumors. Int J Mol Sci. 21; 4817.

Paredes-Sánchez, F.A., Sifuentes-Rincón, A. M., Casas, E., Arellano-Vera, W., Parra-Bracamonte, G. M., Riley, D. G., and Randel, R. D. 2020. Novel genes involved in the genetic architecture of temperament in Brahman cattle. PLoS One, 15(8), e0237825.

Parker Gaddis, K., Tooker, M., Wright, J., Megonigal, J., Clay, J., Cole, J., VanRaden, P. 2018. Development of national genomic evaluations for health traits in U.S.Holsteins. Proc 11th World Congr Genet Appl Livest Prod, Auckland, NewZealand, Feb 11–16 Vol. Biol. and Species–Bovine (dairy) 1, p. 594.

- Pascottini, O. B., S. J. Van Schyndel, J. F. W. Spricigo, J. Rousseau, J. S. Weese, and S. J. LeBlanc. 2020. Dynamics of uterine microbiota in postpartum dairy cows with clinical or subclinical endometritis. *Sci. Rep.* 10:12353. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69317-z>.
- Patton, J., D. A. Kenny, J. F. Mee, F. P. O'Mara, D. C. Wathes, M. Cook, and J. J. Murphy. 2006. Effect of milking frequency and diet on milk production, energy balance, and reproduction in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 89:1478–1487. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(06\)72215-9](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(06)72215-9).
- Pausch, H.; Emmerling, R.; Schwarzenbacher, H.; Fries, R. 2016. A Multi-Trait Meta-Analysis with Imputed Sequence Variants Reveals Twelve QTL for Mammary Gland Morphology in Fleckvieh Cattle. *Genet. Sel. Evol.* 48, 14. [Google Scholar] [CrossRef].
- Pedrosa, V. B., Schenkel, F. S., Chen, S. Y., Oliveira, H. R., Casey, T. M., Melka, M. G., and Brito, L. F. 2021. Genomewide association analyses of lactation persistency and milk production traits in Holstein cattle based on imputed whole-genome sequence data. *Genes*, 12(11), 1830.
- Petano-Duque, J. M., Castro-Vargas, R. E., Cruz-Mendez, J. S., Lozano-Villegas, K. J., Herrera-Sánchez, M. P., Uribe-García, H. F., and Rondón-Barragán, I. S. 2022. Gene Expression of Aquaporins (AQPs) in Cumulus Oocytes Complex and Embryo of Cattle. *Animals*, 13(1), 98.
- Philipsson J., Steinbock L. & Johansson K. 2006. Differences in genetic variation of calving traits in Swedish Holstein and Swedish Red cattle. *Proceedings of the 8th. World Congress on Genetics Applied to Livestock Production*, Belo Horizonte, Brazil. CD-ROM communication no 01-24.
- Pimentel, E. C. G., Bauersachs, S., Tietze, M., Simianer, H., Tetens, J., Thaller, G., and König, S. 2011. Exploration of relationships between production and fertility traits in dairy cattle via association studies of SNPs within candidate genes derived by expression profiling. *Animal genetics*, 42(3), 251-262.
- Plante, Y., Gibson, J. P., Nadesalingam, J., Mehrabani-Yeganeh, H., Lefebvre, S., Vandervoort, G., and Jansen, G. B. 2001. Detection of quantitative trait loci affecting milk production traits on 10 chromosomes in Holstein cattle. *Journal of Dairy Science*, 84(6), 1516-1524.
- Porto-Neto, L. R., Edwards, S., Fortes, M. R., Lehnert, S. A., Reverter, A., and McGowan, M. 2015. Genome-wide association for the outcome of fixed-time artificial insemination of Brahman heifers in northern Australia. *Journal of Animal Science*, 93(11), 5119-5127.
- Pratap, R., Chennuru, S., Krovvidi, S., Chitithoti, J., and Pentala, R. K. 2024. Putative SNPs in Ovar-DRB1 and GALNTL6 Genes Conferring Susceptibility to Natural Infection of *Haemonchus Contortus* in Southern Indian Sheep. *Acta Parasitologica*, 1-8.

- Pravettoni, D., Doll, K., Hummel, M., Cavallone, E., Re, M., Belloli, A.G. 2004. Insulin resistance and abomasal motility disorders in cow detected by use of abomasoduodenal electromyography after surgical correction of left displaced abomasum. *American Journal of Veterinary Research* 65, 1319–1324.
- Pryce, J. E., and S. Brotherstone. 1999. Estimation of lifespan breeding values in the UK and their relationship with health and fertility traits. *Proc. Intl. Wkshp. on EU Concerted Action on the Genetic Improvement of Functional Traits in Cattle*. Interbull Bull. No. 21:166–169.
- Pryce, J. E., Haile-Mariam, M., Verbyla, K., Bowman, P. J., Goddard, M. E., and Hayes, B. J. 2010. Genetic markers for lactation persistency in primiparous Australian dairy cows. *Journal of dairy science*, 93(5), 2202-2214.
- Pryce, J. E., K. L. Parker Gaddis, A. Koeck, C. Bastin, M. Abdelsayed, N. Gengler, F. Miglior, B. Heringstad, C. Egger-Danner, K. F. Stock, A. J. Bradley, and J. B. Cole. 2016. Invited review: Opportunities for genetic improvement of metabolic diseases. *J. Dairy Sci.* 99:6855–6873. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-10854>.
- Puerto, M. A., Shepley, E., Cue, R. I., Warner, D., Dubuc, J., and Vasseur, E. 2021. The hidden cost of disease: I. Impact of the first incidence of mastitis on production and economic indicators of primiparous dairy cows. *Journal of dairy science*, 104(7), 7932-7943.
- Purfield, D. C., Bradley, D. G., Kearney, J. F., and Berry, D. P. 2014. Genome-wide association study for calving traits in Holstein–Friesian dairy cattle. *Animal*, 8(2), 224-235.
- Purfield, D.C., Bradley, D.G., Evans, R.D., Kearney, F.J., Berry, D.P. 2015. Genome-wide association study for calving performance using high-density genotypes in dairy and beef cattle. *Genet Sel Evol.* 47(1); 47.
- R Core Team, 2021. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>.
- Rachman, M. P., Bamidele, O., Dessie, T., Smith, J., Hanotte, O., and Gheyas, A. A. 2024. Genomic analysis of Nigerian indigenous chickens reveals their genetic diversity and adaptation to heat-stress. *Scientific Reports*, 14(1), 2209.
- Rahman, J. U., Kumar, D., Singh, S. P., Shahi, B. N., Ghosh, A. K., Verma, M. K., and Sharma, R. K. 2023. Genome-wide identification and annotation of SNPs and their mapping in candidate genes related to milk production and fertility traits in Badri cattle. *Tropical Animal Health and Production*, 55(2), 117.
- Ramos, Z., Garrick, D. J., Blair, H. T., Vera, B., Ciappesoni, G., and Kenyon, P. R. 2023. Genomic regions associated with wool, growth and reproduction traits in Uruguayan Merino sheep. *Genes*, 14(1), 167.
- Raven, E. T. 1985. Cattle footcare and claw trimming. Farming Press Ipswich.

- Raymond, B., Yengo, L., Costilla, R., Schrooten, C., Bouwman, A.C., Hayes, B.J., and al. 2020. Using prior information from humans to prioritize genes and geneassociated variants for complex traits in livestock. *PLoS Genet.*16: e1008780.
- Rehman, M. S. U., Mushtaq, M., Hassan, F. U., Rehman, Z. U., Mushahid, M., and Shokrollahi, B. 2022. Research Article Comparative Genomic Characterization of Insulin-Like Growth Factor Binding Proteins in Cattle and Buffalo.
- Renate, K., and H. Cernescu. 2009. Effects of negative energy balance on reproduction in dairy cows. *Lucrări Stiinifice Medicină Veterinară*, XLII(2). 97. Andersson, L. 1988. Subclinical ketosis in dairy cows. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 4:233–251. [https://doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)31046-X](https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)31046-X).
- Resmi Gazete. 2019. Türk Gıda Kodeksi İçme Sütleri Tebliği., Sayı: 30699, Tebliğ No: 2019/12, Tarih: 27.02.2019.
- Richard, P., Feng, S., Manley, J.L., 2013. A SUMO-dependent interaction between Senataxin and the exosome, disrupted in the neurodegenerative disease AOA2, targets the exosome to sites of transcription-induced DNA damage. *Genes Dev.* 27 (20), 2227–2232. <https://doi.org/10.1101/gad.224923.113>.
- Ricken, M., Hamann, H., Scholz, H., Distl, O. 2004. Genetische Analyse der Prävalenz von LMV und deren Beziehung zu Milchleistungsmerkmalen bei Deutschen Holstein Kühen. *DTW. Deutsche tierärztlicheWochenschrift* 111, 366–370.
- Ricken, M., Hamann, H., Scholz, H., Distl, O. 2005. Analyse der Überlebensdauer von Deutschen Holstein Kühen nach Labmagenverlagerung. *DTW. Deutsche tierärztlicheWochenschrift* 112, 55–65.
- Roberts, A. 2018. Genome-wide association study for carcass traits in a composite beef cattle breed. *Livestock Science*, 213, 35-43.
- Rocha, R. F. B., Garcia, A. O., Dos Santos, M. G., Otto, P. I., da Silva, M. V. B., Martins, M. F., and Guimarães, S. E. F. 2024. Inheritance of genomic regions and genes associated with number of oocytes and embryos in Gir cattle through daughter design. *Journal of Dairy Science*.
- Rohrbach, B.W., Cannedy, A.L., Freeman, K., Slenning, B.D. 1999. Risk factors for abomasal displacement in dairy cows. *Journal of the American VeterinaryMedical Association* 214, 1660–1663.
- Rothammer, S., Seichter, D., Förster, M., & Medugorac, I. 2013. A genome-wide scan for signatures of differential artificial selection in ten cattle breeds. *BMC genomics*, 14, 1-17.
- Russell, D. L., H. M. Brown, and K. R. Dunning. 2015. ADAMTS proteases in fertility. *Matrix Biol.* 44–46:54–63. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.03.007>.
- Rutten, M. J., Bouwman, A. C., Sprong, R. C., van Arendonk, J. A., andVisker, M. H.

2013. Genetic variation in vitamin B-12 content of bovine milk and its association with SNP along the bovine genome. *PLoS One*, 8(4), e62382.
- Saatchi, M., Schnabel, R. D., Taylor, J. F., and Garrick, D. J. 2014. Large-effect pleiotropic or closely linked QTL segregate within and across ten US cattle breeds. *BMC genomics*, 15, 1-17.
- Sahana, G., Guldbrandtsen, B., Thomsen, B., Holm, L.E., Panitz, F., Brøndum, R.F., and al. 2014. Genome-wide association study using high-density single nucleotide polymorphism arrays and whole-genome sequences for clinical mastitis traits in dairy cattle. *J Dairy Sci.* 97(11); 7258–75.
- Sammad, A., Zhang, H., Shi, R., Dong, Y., Luo, H., Chen, Z., and Wang, Y. 2022. A post-GWAS functional analysis confirming effects of three BTA13 genes CACNB2, SLC39A12, and ZEB1 on dairy cattle reproduction. *Frontiers in Genetics*, 13, 882951.
- Sander-Nielsen, U., G. A. Pedersen, J. Pedersen, and J. Jensen. 1999. Genetic variation in disease traits and their relationships with survival in Danish dairy cattle. *Proc. Intl. Wkshp. on EU Concerted Action on the Genetic Improvement of Functional Traits in Cattle. Interbull Bull. No. 21*:170–178.
- Sanders, K., J. Bennewitz, N. Reinsch, G. Thaller, E.-M. Prinzenberg, C. Kühn, and C. E. Kalm. 2006. Characterization of the DGAT1 mutations and the CSN1S1 promoter in the German Angeln dairy cattle population. *J. Dairy Sci.* 89:3164–3174. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(06\)72590-5](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(06)72590-5).
- Sanglard, L. M. P. 2018. Impact of energy restriction during late gestation on muscle and blood transcriptome of beef calves. Doctoral dissertation, Iowa State University.
- Schaid, D.J., Chen, W., Larson, N.B. 2018. From genome-wide associations to candidate causal variants by statistical fine-mapping. *Nat Rev Genet.* 19(8); 491–504.
- Schnabel, R. D., Sonstegard, T. S., Taylor, J. F., and Ashwell, M. S. 2005. Whole-genome scan to detect QTL for milk production, conformation, fertility and functional traits in two US Holstein families. *Animal Genetics*, 36(5), 408-416.
- Schopen, G. C. B., Koks, P. D., Van Arendonk, J. A. M., Bovenhuis, H., and Visker, M. H. P. W. 2009. Whole genome scan to detect quantitative trait loci for bovine milk protein composition. *Animal Genetics*, 40(4), 524-537.
- Schrooten, C., Bink, M. C. A. M., and Bovenhuis, H. 2004. Whole genome scan to detect chromosomal regions affecting multiple traits in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 87(10), 3550-3560.
- Schrooten, C., Bovenhuis, H., Coppieters, W., and Van Arendonk, J. A. M. 2000. Whole genome scan to detect quantitative trait loci for conformation and functional traits in dairy cattle. *Journal of dairy science*, 83(4), 795-806.

- Schulman, N. F., Sahana, G., Iso-Touru, T., Lund, M. S., Andersson-Eklund, L., Viitala, S. M., and Vilkki, J. H. 2009. Fine mapping of quantitative trait loci for mastitis resistance on bovine chromosome 11. *Animal genetics*, 40(4), 509-515.
- Schulman, N. F., Viitala, S. M., de Koning, D. J., Virta, J., Mäki-Tanila, A., and Vilkki, J. H. 2004. Quantitative trait loci for health traits in Finnish Ayrshire cattle. *Journal of dairy science*, 87(2), 443-449.
- Seegers, H., Fourichon, C., Beaudeau, F. 2003. Production effects related to mastitis and mastitis economics in dairy cattle herds. *Vet Res.* 34(5); 475–91.
- Seidenspinner, T., Bennewitz, J., Reinhardt, F., and Thaller, G. 2009. Need for sharp phenotypes in QTL detection for calving traits in dairy cattle. *Journal of Animal Breeding and genetics*, 126(6), 455-462.
- Seymour, D. J., A. Cánovas, C. F. Baes, T. C. S. Chud, V. R. Osborne, J. P. Cant, L. F. Brito, B. Gredler-Grandl, R. Finocchiaro, R. F. Veerkamp, Y. de Haas, and F. Miglior. 2019. Invited review: Determination of large-scale individual dry matter intake phenotypes in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 102:7655–7663. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-16454>.
- Shaver, R. D. 1997. Nutritional risk factors in the etiology of left displaced abomasum in dairy cows: A review. *J. Dairy Sci.* 80:2249–2253.
- Shearer J, Van H. 1992. Metabolic diseases of dairy cattle. Large dairy herd management 1st ed. Champaign: ADASA, P:358-372.
- Sheldon, I. M., G. S. Lewis, S. LeBlanc, and R. O. Gilbert. 2006. Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology* 65:1516–1530. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2005.08.021>.
- Shin, Y., Jung, H. J., Jung, M., Yoo, S., Subramaniam, S., Markkandan, K., and Kim, J. J. 2016. Discovery of gene sources for economic traits in Hanwoo by whole-genome resequencing. *Asian-Australasian journal of animal sciences*, 29(9); 1353.
- Silva, T. D. L., Gondro, C., Fonseca, P. A. D. S., da Silva, D. A., Vargas, G., Neves, H. H. D. R., and Carvalheiro, R. 2023. Testicular hypoplasia in Nellore Cattle: Genetic analysis and functional analysis of genome-wide association study results. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 140(2), 185-197.
- Silva, V. H. D., Regitano, L. C. D. A., Geistlinger, L., Pértile, F., Giachetto, P. F., Brassaloti, R. A., and Coutinho, L. L. 2016. Genome-wide detection of CNVs and their association with meat tenderness in Nelore cattle. *PloS one*, 11(6); e0157711.
- Silvia Bongiorno, Giordano Mancini, Giovanni Chillemi, Lorraine Pariset, Alessio Valentini. 2012. Identification of a Short Region on Chromosome 6 Affecting Direct Calving Ease in Piedmontese Cattle Breed. *PLoS ONE* 7(12): e50137. <https://doi:10.1371/journal.pone.0050137>.

- Sirard, M. A. 2016. Somatic environment and germinal differentiation in antral follicle: The effect of FSH withdrawal and basal LH on oocyte competence acquisition in cattle. *Theriogenology*, 86(1); 54-61.
- Snelling, W., Allan, M., Keele, J., Kuehn, L., Mcdaneld, T., Smith, T., Sonstegard, T.,Thallman, R., Bennett, G. 2010.Genome-wide association study of growth in crossbred beef cattle. *J Anim Sci.* 88(3); 837–48.
- Soares, R. A. N., Vargas, G., Duffield, T., Schenkel, F., and Squires, E. J. 2021a. Genome-wide association study and functional analyses for clinical and subclinical ketosis in Holstein cattle. *Journal of Dairy Science*, 104(9), 10076-10089.
- Soares, R. A. N., Vargas, G., Muniz, M. M. M., Soares, M. A. M., Cánovas, A., Schenkel, F., & Squires, E. J. 2021b. Differential gene expression in dairy cows under negative energy balance and ketosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Dairy Science*, 104(1), 602-615.
- Sohail, M. U., Ijaz, A., Yousaf, M. S., Ashraf, K., Zaneb, H., Aleem, M., and Rehman, H. 2010. Alleviation of cyclic heat stress in broilers by dietary supplementation of mannan-oligosaccharide and Lactobacillus-based probiotic: Dynamics of cortisol, thyroid hormones, cholesterol, C-reactive protein, and humoral immunity. *Poultry science*, 89(9), 1934-1938.
- Song, L., H. Liu, Y. Wang, Y. Wang, J. Liu, Z. Zhou, H. Chu, P. Zhuang, and Y. Zhang. 2015. Application of GC/MS-based metabonomic profiling in studying the therapeutic effects of Huangbai– Zhimu herb-pair (HZ) extract on streptozotocin-induced type 2 diabetes in mice. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 997:96–104. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2015.05.003>.
- Soyudal, B. 2017. Holstein Irkı Sığırlarda Süt Verim Özelliklerinin İşaretleyici Yardımlı Seleksiyonu. [Doktora Tezi]. Uludağ Üniversitesi. Bursa.
- Spurlock, D.M., J. C. M. Dekkers, R. Fernando, D. A. Koltes, and A. Wolc. 2012. Genetic parameters for energy balance, feed efficiency, and related traits in Holstein cattle. *J. Dairy Sci.* 95:5393–5402. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-5407>.
- Staples, C., Thatcher, W., Clark, J. 1990. Relation-ship between ovarian activity and energy status during the early postpartum period of high producing dairy cows. *J.Dairy Sci*, 73:938-947.
- Steinbock L., Na˚sholm A., Berglund B., Johansson K. & Philipsson J. 2003. Genetic effects on stillbirth and calving difficulty inSwedish Holsteins at first and second calving. *Journal of DairyScience* 86, 2228–35.
- Stengärde, L.U., Pehrson, B.G. 2002. Effects of management, feeding, and treatment on clinical and biochemical variables in cattle with displaced abomasum. *American Journal of Veterinary Research* 63, 137–142.

- Stiles, A. R., and Russell, D. W. 2010. SRD5A3: A surprising role in glycosylation. *Cell*, 142(2); 196-198.
- Strillacci, M. G., Frigo, E., Schiavini, F., Samoré, A. B., Canavesi, F., Vevey, M., and Bagnato, A. 2014. Genome-wide association study for somatic cell score in Valdostana Red Pied cattle breed using pooled DNA. *BMC genetics*, 15, 1-10.
- Suthar, V.S., Canelas-Raposo, J., Deniz, A., Heuwieser, W. 2013. Prevalence of subclinical ketosis and relationships with postpartum diseases in European dairy cows. *Journal of Dairy Science* 96, 2925–2938.
- Svendsen M. & Andersen-Ranberg I.M. 2000. Genetic evaluation for functional traits in Norway. *Interbull Bulletin* 25, 135–8.
- Sweett, H., Fonseca, P. A. S., Suárez-Vega, A., Livernois, A., Miglior, F., and Cánovas, A. 2020. Genome-wide association study to identify genomic regions and positional candidate genes associated with male fertility in beef cattle. *Scientific reports*, 10(1); 20102.
- Şındak, N., Keskin, O., Biricik, H.S., Sertkaya, H. 2003. Şanlıurfa ve yöresinde sığır ayak hastalıklarının prevalansı. *YYÜ Vet Fak Derg*, 14, 14-18.
- Tahir, M. S., Porto-Neto, L. R., Gondro, C., Shittu, O. B., Wockner, K., Tan, A. W., and Fortes, M. R. 2021. Meta-analysis of heifer traits identified reproductive pathways in *Bos indicus* cattle. *Genes*, 12(5), 768.
- Takahashi, Y., Yamazaki, K., Kamatani, Y., Kubo, M., Matsuda, K., and Asai, S. 2021. A Genome-Wide Association Study Identifies a Novel Susceptibility Locus at The DLGAP1 Gene For Resistant Hypertension in The Japanese Population.
- Tambasco, D.D., and al. 2003. Candidate genes for growth traits in beef cattle crosses *Bos taurus* x *Bos indicus*. *J Anim. Breed. Genet.* 120:51-56.
- Tao, J., Mallat, A., Gallois, C., Belmadani, S., Mery, P.F., Nhieu, J.T., Pavoine, C., Lotersztajn, S. 1999. Biological effects of C-type natriuretic peptide in human myofibroblastic hepatic stellate cells. *J Biol Chem.* 274 (34); 23761-23769. <http://doi.org/10.1074/jbc.274.34.23761>.
- Taylor, J. F., Coutinho, L. L., Herring, K. L., Gallagher, D. S., Brenneman, R. A., Burney, N., and Davis, S. K. 1998. Candidate gene analysis of GH1 for effects on growth and carcass composition of cattle. *Animal Genetics*, 29(3), 194-201.
- Tesfaye, D., Regassa, A., Rings, F., Ghanem, N., Phatsara, C., Tholen, E., and Hoelker, M. 2010. Suppression of the transcription factor MSX1 gene delays bovine preimplantation embryo development in vitro. *Reproduction*, 139(5); 857.
- Tetens, J., G. Thaller, and N. Krattenmacher. 2014. Genetic and genomic dissection of dry matter intake at different lactation stages in primiparous Holstein cows. *J. Dairy Sci.* 97:520–531. <https://doi.org/10.3168/jds.2013-7301>.

- Tetens, J., Seidenspinner, T., Buttchereit, N., Thaller, G. 2013. Whole-genome association study for energy balance and fat/protein ratio in German Holstein bull dams. *Anim Genet.* 44(1); 1–8.
- Thélie, A., Rehault-Godbert, S., Poirier, J. C., Govoroun, M., Fouchécourt, S., and Blesbois, E. 2019. The seminal acrosin-inhibitor CLTI1/SPINK2 is a fertility-associated marker in the chicken. *Molecular Reproduction and Development*, 86(7); 762-775.
- Thomas, L., Bouhouche, K., Whitfield, M., Thouvenin, G., Coste, A., Louis, B., and Legendre, M. 2020. TTC12 loss-of-function mutations cause primary ciliary dyskinesia and unveil distinct dynein assembly mechanisms in motile cilia versus flagella. *The American Journal of Human Genetics*, 106(2), 153-169.
- Tiezzi, F., Parker-Gaddis, K. L., Cole, J. B., Clay, J. S., and Maltecca, C. 2015. A genome-wide association study for clinical mastitis in first parity US Holstein cows using single-step approach and genomic matrix re-weighting procedure. *PLoS One*, 10(2), e0114919.
- Tigem. 2019. 2019 Yılı Hayvancılık Sektör Raporu. TİGEM. (p.4).
- Tsuchiya, Y., Ozai, R., Sugino, T., Kawashima, K., Kushibiki, S., Kim, Y. H., and Sato, S. 2020. Changes in peripheral blood oxidative stress markers and hepatic gene expression related to oxidative stress in Holstein cows with and without subacute ruminal acidosis during the periparturient period. *Journal of Veterinary Medical Science*, 82(10); 1529-1536.
- TÜİK 2021. Türkiye İstatistik Kurumu. <https://data.tuik.gov.tr/Search/Search?text=hayvan%20say%C4%B1lar%C4%B1>. Erişim Tarihi: 20.12.2023.
- TÜİK 2022. Türkiye İstatistik Kurumu. <https://data.tuik.gov.tr/Search/Search?text=hayvan%20say%C4%B1lar%C4%B1>. Erişim Tarihi: 20.12.2023.
- TÜİK 2023. Türkiye İstatistik Kurumu. <https://data.tuik.gov.tr/Search/Search?text=hayvan%20say%C4%B1lar%C4%B1>. Erişim Tarihi: 20.12.2023.
- Uribe, H. A., B. W. Kennedy, S. W. Martin, and D. F. Kelton. 1995. Genetic parameter estimates for common health disorders of Holstein cows. *J. Dairy Sci.* 78:421–430.
- Usman, T., Yu, Y., Liu, C., Wang, X., Zhang, Q., Wang, Y. 2014. Genetic effects of single nucleotide polymorphisms in JAK2 and STAT5A genes on susceptibility of Chinese Holsteins to mastitis. *Mol Biol Rep.* 41(12); 8293–301.
- Van der Drift, S. G. A., M. Houweling, J. T. Schonewille, A. G. M. Tielens, and R. Jorritsma. 2012. Protein and fat mobilization and associations with serum β -hydroxybutyrate concentrations in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 95:4911–4920.

<https://doi.org/10.3168/jds.2011-4771>.

- Van der Spek, D., van Arendonk, J. A. M., and Bovenhuis, H. 2015. Genome-wide association study for claw disorders and trimming status in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 98:1286–1295. <http://dx.doi.org/10.3168/jds.2014-8302>.
- Van Saun, R. J. 2004. Metabolic profiling and health risk in transition cows. In American Association of Bovine Practitioners Conference Proceedings (pp. 212-213).
- Van Winden, S.C., Jorritsma, R., Müller, K.E., Noordhuizen, J.P., 2003. Feed intake, milk yield, and metabolic parameters prior to left displaced abomasum in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 86, 1465–1471.
- Viitala, S. M., Schulman, N. F., de Koning, D. J., Elo, K., Kinoshita, R., Virta, A., and Vilkkii, J. H. 2003. Quantitative trait loci affecting milk production traits in Finnish Ayrshire dairy cattle. *Journal of dairy science*, 86(5), 1828-1836.
- Vural, H., Fidan, H. 2007. Türkiye'de Hayvansal Üretim ve Hayvancılık İşletmelerinin Özellikleri. *Tarım Ekonomisi Dergisi*. 13(1 ve 2); 49-59.
- Wagener, K., T. Grunert, I. Prunner, M. Ehling-Schulz, and M. Drillich. 2014. Dynamics of uterine infections with *Escherichia coli*, *Streptococcus uberis* and *Trueperella pyogenes* in post-partum dairy cows and their association with clinical endometritis. *Vet. J.* 202:527–532. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.08.023>.
- Walker, C. G., M. D. Littlejohn, M. D. Mitchell, J. R. Roche, and S. Meier. 2012. Endometrial gene expression during early pregnancy differs between fertile and subfertile dairy cow strains. *Physiol. Genomics* 44:47–58. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00254.2010>.
- Wallace R, McCoy G, Overton T and al. 1996 Effect of adverse health events on dry matter consumption, milk production, and body weight loss of dairy cows during early lactation. *J. Dairy Sci.*, 205.
- Wallace, R. J., G. Sasson, P. C. Garnsworthy, I. Tapio, E. Gregson, P. Bani, P. Huhtanen, A. R. Bayat, F. Strozzi, F. Biscarini, T. J. Snelling, N. Saunders, S. L. Potterton, J. Craigon, A. Minuti, E. Trevisi, M. L. Callegari, F. Piccioli Cappelli, E. H. Cabezas-Garcia, J. Vilkkii, C. Pinares-Patino, K. O. Fliegerová, J. Mrázek, H. Sechovcová, J. Kopečný, A. Bonin, F. Boyer, P. Taberlet, F. Kokou, E. Halperin, J. L. Williams, K. J. Shingfield, and I. Mizrahi. 2019. A heritable subset of the core rumen microbiome dictates dairy cow productivity and emissions. *Sci. Adv.* 5:eaav8391. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aav8391>.
- Wang, D., Liu, L., Augustino, S. M., Duan, T., Hall, T. J., MacHugh, D. E., and Yu, Y. 2020a. Identification of novel molecular markers of mastitis caused by *Staphylococcus aureus* using gene expression profiling in two consecutive generations of Chinese Holstein dairy cattle. *Journal of animal science and*

biotechnology, 11, 1-17.

- Wang, L.-S., L. Li, L. Li, S. Chu, K.-D. Shiang, M. Li, H.-Y. Sun, J. Xu, F.-J. Xiao, G. Sun, J. J. Rossi, Y. W. Ho, and R. Bhatia. 2015a. MicroRNA-486 regulates normal erythropoiesis and enhances growth and modulates drug response in CML progenitors. *Blood* 125:1302–1313. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-06-581926>.
- Wang, M.-L., M.-C. Liu, J. Xu, L.-G. An, J.-F. Wang, and Y.-H. Zhu. 2018. Uterine microbiota of dairy cows with clinical and subclinical endometritis. *Front. Microbiol.* 9:2691. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02691.B19>.
- Wang, X., Ma, P., Liu, J., Zhang, Q., Zhang, Y., Ding, X. and al. 2015b. Genome-wide association study in Chinese Holstein cows reveal two candidate genes for somatic cell score as an indicator for mastitis susceptibility. *BMC Genet.* 16(1); 111.
- Wang, X., Su, F., Yu, X., Geng, N., Li, L., Wang, R., and Han, B. 2020b. RNA-Seq whole transcriptome analysis of bovine mammary epithelial cells in response to intracellular *Staphylococcus aureus*. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 642.
- Wang, Y., Pan, Y., Wang, M., Afedo, S. Y., Zhao, L., Han, X., and Yu, S. 2022. Transcriptome sequencing reveals differences between leydig cells and sertoli cells of yak. *Frontiers in veterinary science*, 9, 960250.
- Wang, Y., Y. Gao, C. Xia, H. Zhang, W. Qian, and Y. Cao. 2016. Pathway analysis of plasma different metabolites for dairy cow ketosis. *Ital. J. Anim. Sci.* 15:545–551. <https://doi.org/10.1080/1828051X.2016.1180643>.
- Watanabe, D. H. M., Bertoldi, G. P., Dos Santos, A. A., da Silva Filho, W. I., de Oliveira, L. F. R., Pinto, A. C. J., Ceola Stefano Pereira, M., Estevam, D. D., Squizatti, M. M., Pinheiro, R. S. B., and Millen, D. D. 2022. Growth performance and rumen morphometrics of Nellore and ½ Angus/Nellore feedlot cattle adapted over 9 and 14 days to high-concentrate diets. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 106(1), 12–23. <https://doi.org/10.1111/jpn.13542>.
- Weaver, A.D. 1988a. *Bovine Surgery and Lameness*. Hollen Street Press. Berkshire.
- Weaver, A.D. 1988b. Cattle foot problems Part 1: Introduction and interdigital skin disease. *Agri -Practice*, 9, 1, 34 -38.
- Weigel Muñoz, M., Battistone, M. A., Carvajal, G., Maldera, J. A., Curci, L., Torres, P., and Cuasnicú, P. S. 2018. Influence of the genetic background on the reproductive phenotype of mice lacking Cysteine-Rich Secretory Protein 1 (CRISP1). *Biology of Reproduction*, 99(2), 373-383.
- Wentink, G., Rutten, V., Wensing, T. 1998. Nutrition, metabolic diseases and immunity in dairy cows. *Bovine Practitioner*. 32(1); 52-59.
- Witecka, A., Kwiatkowski, S., Ishikawa, T., and Drozak, J. 2021. The structure,

activity, and function of the setd3 protein histidine methyltransferase. *Life*, 11(10); 1040.

- Wittek, T., Tischer, K., Gieseler, T., Füll, M., Constable, P.D. 2008. Effect of preoperative administration of erythromycin or flunixin meglumine on postoperative abomasal emptying rate in dairy cows undergoing surgical correction of left displacement of the abomasum. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 232, 418–423.
- Wolf, V., Hamann, H., Scholz, H., Distl, O. 2001. Einflüsse auf das Auftreten von Labmagenverlagerungen bei Deutschen Holstein Kühen. *DTW. Deutsche tierärztliche Wochenschrift* 108, 401–440.
- Wright, J., VanRaden, P. 2016. Genetic evaluation of dairy cow livability. *J Anim Sci.*94; 178.
- Wu, J., Wu, T., Xie, X., Niu, Q., Zhao, Z., Zhu, B., and Xu, L. 2023. Genetic Association Analysis of Copy Number Variations for Meat Quality in Beef Cattle. *Foods*, 12(21); 3986.
- Wu, S., Mipam, T., Xu, C., Zhao, W., Shah, M. A., Yi, C., and Zhong, J. 2020. Testis transcriptome profiling identified genes involved in spermatogenic arrest of cattleyak. *PloS one*, 15(2); e0229503.
- Xiong, L., Pei, J., Bao, P., Wang, X., Guo, S., Cao, M., and Guo, X. 2023. The effect of the feeding system on fat deposition in yak subcutaneous fat. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(8), 7381.
- Yang, H., Y. Zhou, B. Edelshain, F. Schatz, C. J. Lockwood, and H. S. Taylor. 2012. FFBP4 is regulated by HOXA10 during decidualization and in endometriosis. *Reproduction* 143:531–538. <https://doi.org/10.1530/REP-11-0438>.
- Yazıcıtuğ, G. 2011. Türkiye’de Bulunan Bazı Sığır Irklarının OLR1 Gen Polimorfizminin Araştırılması. [Yüksek Lisans Tezi] Selçuk Üniversitesi, Konya.
- Yoshida, H., Grimm, T., Nishimura, E. K., Nishioka, E., Nishikawa, S. I., and Kunisada, T. 2001. Melanocyte migration and survival controlled by SCF/c-kit expression. In *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. Vol. 6, No. 1, pp. 1-5). Elsevier.
- Yuan, Y., Yang, B., He, Y., and Zhang, W. 2022. Genome-Wide Selection Signal Analysis of Australian Boer Goat by Insertion/Deletion Variants. *Russian Journal of Genetics*, 58(12); 1504-1512.
- Zebeli, Q., Sivaraman, S., Dunn, S.M., Ametaj, B.N. 2011. Intermittent parenteral administration of endotoxin triggers metabolic and immunological alterations typically associated with displaced abomasum and retained placenta in periparturient dairy cows. *Journal of Dairy Science* 94, 4968–4983.

- Zegeye, T., Belay, G., Vallejo-Trujillo, A., Han, J., and Hanotte, O. 2023. Genome-wide diversity and admixture of five indigenous cattle populations from the Tigray region of northern Ethiopia. *Frontiers in genetics*, 14, 1050365.
- Zhang, R., Varela, M., Forn-Cuní, G., Torracca, V., van der Vaart, M., & Meijer, A. H. 2020. Deficiency in the autophagy modulator Dram1 exacerbates pyroptotic cell death of Mycobacteria-infected macrophages. *Cell death and disease*, 11(4); 277.
- Zhang, T., Wang, T., Niu, Q., Xu, L., Chen, Y., Gao, X., and Xu, L. 2022. Transcriptional atlas analysis from multiple tissues reveals the expression specificity patterns in beef cattle. *BMC biology*, 20(1); 79.
- Zhang, Y., Li, X., Li, Y., Li, Y., Wang, Y., Zhu, L., and Chen, M. 2021. DNA damage-regulated autophagy modulator 1 (DRAM1) mediates autophagy and apoptosis of intestinal epithelial cells in inflammatory bowel disease. *Digestive Diseases and Sciences*, 66, 3375-3390.
- Zhao, G., Liu, Y., Niu, Q., Zheng, X., Zhang, T., Wang, Z., and Xu, L. 2021. Runs of homozygosity analysis reveals consensus homozygous regions affecting production traits in Chinese Simmental beef cattle. *BMC genomics*, 22, 1-12.
- Zhu, Y., G. Liu, X. Du, Z. Shi, M. Jin, X. Sha, X. Li, Z. Wang, and X. Li. 2019. Expression patterns of hepatic genes involved in lipid metabolism in cows with subclinical or clinical ketosis. *J. Dairy Sci.* 102:1725–1735. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-14965>.
- Zigo, F., Vasil', M., Ondrašovičová, S., Výrostková, J., Bujok, J., and Pecka-Kielb, E. 2021. Maintaining optimal mammary gland health and prevention of mastitis. *Frontiers in veterinary science*, 8, 607311.
- Zwald, N. R., K. A. Weigel, Y. M. Chang, R. D. Welper, and J. S. Clay. 2004. Genetic selection for health traits using producer-recorded data. II. Genetic correlations, disease probabilities, and relationships with existing traits. *J. Dairy Sci.* 87:4295–4302. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(04\)73574-2](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(04)73574-2).