

Köpeklerde kalça displazisine yol açan kalıtsal ve çevresel faktörler üzerine bir derleme

Mustafa Volkan YAPRAKCI¹, Mustafa TEKERLİ²

¹Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı Afyonkarahisar

²Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Zootečni Anabilim Dalı Afyonkarahisar

Geliş Tarihi / Received: 10.12.2014, Kabul Tarihi / Accepted: 12.01.2015

Özet: Gelişimsel kalça displazisi hastalığı uluslararası hayvan ortopedi birliği tarafından tanınan 350 köpek ırkının önemli bir kısmında görülmektedir. Hastalık çok erken yaşlarda başlar ve ilerleyen zamanlarda kireçlenme olarak da tabir edilen dejeneratif eklem hastalığı ve osteoartrit gelişimi ile ağırlı bir ortopedik rahatsızlığa dönüşür. Tanısal ve tedavisel girişimlerin tümü ekonomik açıdan maliyetlidir ve hasta sahipleri için maddi ve manevi bir yük getirir. Sürü ıslahı ve hasta hayvanların seleksiyonu ile bu hastalığın görülme sıklığının azaltılması konusunda birçok çalışma bulunmaktadır. Bu derlemede köpeklerin kalça eklemlerinde displaziye yol açan kalıtsal ve çevresel faktörlerin varolan çalışmaları ve güncel bilgiler ışığında incelenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Köpek, Kalça Displazisi, Kalıtım, Çevresel Faktörler

A review on hereditary and environmental factors causing hip dysplasia in dogs

Abstract: Progressive Canine Hip Dysplasia is encountered in the most of 350 dog breeds recognized by Orthopedical Foundation for Animals (OFA). Disease could appear at early ages and gradually turns into a degenerative joint illness. This situation is known as arthrolitis deriving from a debilitating orthopedical disease named osteoarthritis. Diagnosis and treatments are expensive and bring heavy burdens to owners. There are various studies for incidence and minimizing of this ailment by some breeding programs. This review aims to give a collected information about hereditary and environmental factors causing Canine Hip Dysplasia in dogs.

Keywords: Dog, Hip Dysplasia, Inheritance, Environmental Factors

Giriş

Kalça displazisi köpeklerin gelişme döneminde ortaya çıkarak, eklem uyumsuzluğu ve çıkık ile karakterize olan kalıtsal bir bozukluktur. Aynı zamanda bu bozukluk halk dilinde kireçlenme olarak tabir edilen osteoartrite yol açmaktadır. Bu nedenle kalça displazisi hem köpeklerin genetik yapısından kaynaklanan bir özellik, hem de beraberinde getirdiği osteoartrit nedeniyle bir hastalık olarak nitelendirilmektedir. Hastalık maliyetli görüntüleme yöntemleriyle teşhis edilebilmekte ve elde edilen veriler ışığında modern yetiştirme metotlarıyla ortadan kaldırılmaya çalışılmaktadır. Buna rağmen yeni nesillerde de görülmesi yetiştiriciler ve köpek sahipleri üzerinde ekonomik ve ruhsal bir baskı oluşturmaktadır. Köpek sahipleri hasta olduğunu bilmeden satın aldıkları hayvanlara fazladan teşhis ve tedavi masrafları ödemekte ve hayvanlarının çektikleri acıdan dolayı duygusal bir çöküntü yaşamaktadır.

Bu hastalık uluslararası hayvan ortopedi birliği tarafından tanınan 350 köpek ırkının önemli bir kısmında görülebilmektedir [1,2]. Erken yaşta koksafemoral eklem gevşekliği (laksite) şeklinde ortaya çıkan bu rahatsızlık eklem uyumunda bozulmaya yol açmakta ve sonuçta kısmi (subluksasyon) veya tam çıkık (luksasyon) şekillenmektedir. Bu durum yavru köpeklerde 3 ila 5 aylık gibi çok erken bir dönemde başlar ve hayatlarının sonuna kadar ağırlı ve güçsüz bırakan bir sağlık problemi olarak devam eder [3-8]. Hastalığın ilerleyen safhalarında farklı klinik belirtilere rastlanır. Bunlar kalça ekleminde ağrı, topallık, tavşan sıçrayışına benzer bir koşma, merdiven çıkma ve oturup kalkmada isteksizlik, engel atlayamama, eklemde hareketin kısıtlanması ve osteoartritik üremeler olabilmektedir. Muayene sırasında bu bulguları gösteren hayvanlarda stres radyografisi yöntemi teşhisi kesinleştirir. Bu şekilde kalça eklemindeki gevşekliğin ölçümüyle belirlenebilmesi ve osteoartrit tanısı koyulması da mümkün ol-

maktadır [9]. Kalçada gelişim bozukluğuyla ortaya çıkan değişikliklere ilişkin belirtilen ortopedik bulgular ve radyografik yöntemlerin yanı sıra genetik tanı metotlarından da yararlanılır. Böylece hastalığa ilişkin ölçülebilir sonuçlar ortaya koyulabilmekte ve bunlardan popülasyon genetiği çalışmalarında da yararlanılmaktadır [10-18].

Nicel ve nitel özellikleri oluşturan genetik yapının farklı çevre faktörlerinin de dâhil olmasıyla ortaya çıkan dışavurumuna fenotip adı verilir. Bir hastalığı genetik olarak kontrol edebilmek için uygulanacak seleksiyon programında temel alınacak fenotipik özelliğin tanımlanabilir, tespit edilebilir ve kalıtsal olması gereklidir [19].

Köpekler çok sayıdaki kalıtsal hastalıklarıyla insanlar için de model bir tür oluşturmaktadır. Seleksiyonda güçlü, sağlıklı ve verimli bireyler tercih edilirken diğer önemli özellikler yönünden de çeşitliliğin korunması ve bu doğrultuda dengeli bir yetiştirme uygulanması gereklidir. Popülasyonda ıslah devam ederken üzerinde durulan karakterde genetik çeşitliliğin azalması, başka karakterler yönünden zararlı genlerde artış, anatomik özelliklerin bozulması ve ruhsal rahatsızlıkların oluşması gibi bazı yan tesirler görülebilmektedir [19].

Bu derlemede köpek yetiştiriciliğinde ekonomik ve duygusal sorunlar oluşturan kalça displazisine etki eden çevresel ve genetik faktörlerin ortaya konulması ve hastalıkla mücadele yöntemlerine ilişkin bilgi verilmesi hedeflenmiştir.

Kalça displazisine çevrenin etkisi

Farklı çevre faktörlerinin kalça displazisine etkisi üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır [3, 20]. Analizlerde çevre etkileri hesaba katıldığında gerçeğe daha yakın kalıtım dereceleri elde edilebilmektedir [21-24]. Bu bağlamda bakım ve besleme öncelikle üzerinde durulması gerekli olan faktörlerdir. Enerji yönünden zengin besinler hastalığın ortaya çıkışında hızlandırıcı etki yapmaktadır [25]. Vanden Berg-Foels ve ark. (2006) [26] doğum ve sonrasında ağırlığı yüksek olan köpek yavrularının kalça eklemlerinde dejeneratif değişikliklerin artabileceğini bildirmişlerdir. Yine bu çalışma ve Krontveit ve ark. [27] tarafından yapılan çalışmalarda köpeklerde üçüncü ay ağırlığıyla kalça displazisi görülmesi arasında önemli bir ilişki olduğu saptanmıştır. Bu durum üç aylık yaşın büyüme açısından anlamlı

bir dönüm noktası olduğunu göstermektedir. Buna karşın Marschall ve Distl [28] muayene esnasında hayvanın yaşının en az 12 ay veya daha yaşlı olması gerekliliğini savunmaktadırlar. Ayrıca Krontveit ve ark. (2010) [27] hastalığın çıkış sıklığının ad libitum beslenen köpeklerde sınırlı beslenenlere göre daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Lust ve ark. (1973) ile Todhunter ve Lust (2003) [27,29] normalin dışına çıkılarak yavaş büyütülen veya elde yetiştirilen köpek yavrularında kalça displazisine karşı belirli bir ölçüde korunma sağlandığını bildirmişlerdir. Hazewinkel [30] hipervitaminoz C'nin hiperkalsemiye yol açabildiği ve bu durumda da kemiğin iç mikro çevresindeki pH'nın değiştiği, hiperkalsitoninizm'in tetiklendiği ve kemik şekillenmesinin zarar gördüğünü ifade etmiştir. Araştırmacı kalça displazisine karşı osteoklastik aktivitenin ve böylece iskelet şekillenmesinin sağlanabilmesi için gıdanın mineral içeriğinin en düşük düzeyden dengelenmesi gerektiğini ifade etmiştir. Ancak bunun hiperparatiroidizm'e yol açacak kadar düşük olmaması gerektiğini de belirtmiştir. Aynı çalışmada köpeklere verilen besinlerde kaliteli bir protein kaynağının olması gerektiği, yüksek enerji alımının osteoartiritin görülüş sıklığı ve şiddetini artırdığı ve topallığa yol açtığı belirtilmiş olup osteoartiriti önlemede ağırlık azalmasının etkili olacağı bildirilmiştir. Benzer şekilde Ginja ve ark.[9]'nın Kealy ve ark.[31]'dan aktardığına göre köpeklere verilen gıdanın ad-libitum düzeyinin 75%'ine kadar düşürülmesinin kalça displazisi oluşumunu 67% oranında azalttığı saptanmıştır [9, 31].

Ayrıca kalça displazisinin görünümünü etkileyen çevre faktörleri ise kalça gelişimini etkileyen faktörler ve teşhis yönteminden kaynaklanan farklılıklar olarak sınıflandırılabilir. Yukarıda ifade edildiği gibi beslenme yoğunluğu ve antrenman şeklinin büyüme döneminde kalçanın durumunu etkilediği bildirilmektedir [32]. Vezzoni ve ark. [33] egzersiz sınırlandırılması ile kalça eklemde artrite bağlı ikincil oluşumların yavaşlatılabileceğini belirtmişlerdir [9]. Bu araştırmacılar yüzme gibi sporların köpeklere kas gelişimi yönünden yarar sağlayarak eklemlerde görülen hasarın sınırlandırılacağı ve hastalığın ilerlemesinde fayda sağlanabileceğini de saptamışlardır. Ayrıca çeşitli amaçlarla çalıştırılan köpeklerin klinik bulguları hızla ağırlaşırken ev hayvanı olarak bakılanlarda hastalık daha geç

ortaya çıkmaktadır [34]. Bunun yanında bir bakım metodu olarak yavruların uzun süre kafes istirahatinde bırakılması hayvanlar üzerinde olumlu bir yan etki oluşturmakta ve hastalığın ortaya çıkışını geciktirmektedir [35]. Davol [36] Amerika Birleşik Devletlerinde Hayvan Ortopedi Vakfı'nın çalışmalarıyla kalça displazisinin görülme oranının 1972'den 1988 yılına kadar %79 düzeyinde düştüğünü bildirmiş ancak bu verinin gerçek durumu tam olarak yansıtmadığını ifade etmiştir. Yazar bu ülkede ortopedi vakfından sertifika almak isteyenlerin genellikle sağlam yapılı köpeklerin röntgenlerini değerlendirmeye gönderdiklerini dolayısıyla gerçek durumun ortaya çıkmadığını ve aslında vakaların vakıfça bildirilenden 2-3 kat fazla olduğunu belirtmiştir. Leppanen ve Saloniemı [22] hastalığın teşhisi amacıyla radyografik incelemeyi gerçekleştiren panelistlerin yorumları arasında oluşan farkın da hastalığın teşhis sıklığının ortaya konmasında bir faktör olabileceğini belirtmişlerdir. Verhoeven ve ark.[37] hastalığın röntgen bulgularının değerlendirilmesinde norberg açısına dayalı ölçümlerin %4 düzeyinde sapabileceğini ve bu ölçünün ölçümü yapan kişiler arasında değişebileceğini ifade etmişlerdir. Röntgen çekiminde karşılaşılan durumlar ve teknik kaynaklı hataların da çevresel etki oluşturması söz konusudur. Örneğin Standart Ventrödorsal Kalça Grafisi sırasında röntgen teknisyenlerinin arka ekstremiteleri gerdirirken kullandığı sağ eli veya sol elindeki germe kuvveti farklılıkları da bu duruma yol açabilmektedir (38). Derece derece ilerleyen hastalıkta hayvanın yaşı belirtilerin görülüşünde etkili olmaktadır. Şöyle ki; Stanin ve ark. (39) beş kademeye ayırdıkları (A=kalça displazisi bulgusu yok, B = normale yakın bulgular, C = hafif derece bulgular, D = orta derece bulgular, E = şiddetli bulgular) kalça displazisinde A ve B düzeylerinin genç hayvanlarda daha çok rastlandığını ve bunlarda yaş ortalamasının A düzeyi için 23.64; B düzeyi için ise 22.78 ay olduğunu belirtirken, D ve E düzeylerinin daha ziyade yaşlı hayvanlarda ortaya çıktığını ve bu düzeylerde yaş ortalamasının sırasıyla 26.35 ve 25.46 ay saptandığını bildirmişlerdir. Genç köpekler birbiriyle oynarken veya top peşinde koşarken kıkırdak ayrılması ve nihai olarak osteokondrozis şekillenebilmektedir. Bunun kalça displazisinin ortaya çıkmasında rol oynayan bir etken olduğu bildirilmektedir [32]. Wood ve ark. [18] Labrador ırkı köpeklerde yaptıkları araştırmada kal-

ça eklemi sağlığının kötüleşme durumunu gösteren puanın erkeklerde dişilerden yüksek bulunduğunu ve bu cinsiyette hastalığa bir yatkınlığın olduğunu ifade etmişlerdir. Buna karşılık Stanin ve ark. [39] 137 ırktan 5381 köpekte yaptıkları bir çalışmada dişi ve erkekler arasındaki farkın önemli olmadığını bildirmişlerdir. Bu doğrultuda cinsiyet faktörü de dâhil olmak üzere yukarıda bildirilen çeşitli çevre faktörlerinin kalça displazisine etkileri konusunda daha kapsamlı ve geniş çalışmaların yapılmasında yarar olduğu görülmektedir.

Kalça displazisinde kalıtım

Kalça displazisinin bütün popülasyonlarda poligenik bir kalıtım mekanizmasıyla ortaya çıktığı bilinmektedir [40]. Hastalığın erken dönemde kesin bulgular göstermemesi ve yavaş ilerleyen seyri tespitini güçleştirmektedir. Hastalığı başlangıçta yakalayabilmek için genetik biliminin sunduğu imkânlardan da yararlanılmaktadır [41-43]. Köpeklerde bildirilen yaklaşık 500 kalıtsal hastalık içinde 100'den fazlasının tek nokta mutasyonuyla ortaya çıktığı bilinmektedir. Kalça displazisi gibi poligenik ve ancak belirli ölçümlerle ortaya koyulabilen hastalıklarda ise genetik varyasyon kromozom üzerinde bulunan nicel özellik yerleşim alanlarındaki farklılıklarla ortaya konulabilmektedir. Bunun gibi pek çok kalıtsal hastalığın yapı bakımından kantitatif özellikte olduğu, yani hem çeşitli genlerden hem de çevreden etkilendiği ifade edilmektedir [19]. Hastalığa yol açan genler, bu genlerin yakınında yer alan moleküler işaretçiler ya da genler de meydana gelen mutasyonların belirlenmesi yoluyla duyarlı ve dirençli hayvanları teşhis etmek genetik mücadelenin esasını oluşturmaktadır [24].

Kalça displazisi için çeşitli çalışmalarda kalıtım derecesinin 0.11 - 0.68 (0,2 – 0,4 çoğunluklu) arasında olduğu bildirilmektedir [44-47]. Keller ve ark. [1] fenotipik olarak seçilmiş sağlıklı ebeveynlerden oluşan yavruların da sağlıklı olacağını söylemişlerdir. Hou ve ark. [48] çalışmalarında Hayvan Ortopedi Birliğinin skor sistemi kullanılarak sınıflandırılan köpeklerde kırk yıl süren kararlı bir seleksiyon programı sonucu belirgin bir genetik düzelmenin elde edildiğini ve seleksiyon programında damızlık değerler kullanılarak seçim yapılması durumunda genetik ilerlemenin daha hızlı olacağını ifade etmişlerdir. Çalışmalarında ebeveynlere veya

kardeşlere bakılarak yapılan damızlık seçimlerinin genetik ilerlemenin kalitesini artırarak daha verimli sonuçlar elde edildiğini göstermişlerdir. Wood ve ark. [47] Gordon setter ırkı köpeklerdeki çalışmalarında yavru ve ebeveynlerin kalça skorları arasında güçlü ve pozitif bir ilişki olduğunu ifade etmişler ve çeşitli anatomik – patolojik bileşenler yönünden incelenen kalça eklemine farklı düzeylerde kalıtım derecelerini belirlemişlerdir. Anne veya baba etkisinin tek başlarına incelenmesiyle güçlü ve belirgin kalıtım dereceleri elde edildiğini bildirmişlerdir. Wood ve ark. [18] Labrador Retriever ırkı köpeklerdeki çalışmalarında ebeveynlerin yavrular üzerindeki etkilerini incelemişler ve annelerin kız yavrularını babaların ise erkek yavrularını kalça displazisi yönünden daha çok etkilediklerini ifade etmişlerdir. Ebeveynlerin ailesi temelinde incelenen kalıtım derecelerinde ise son nesil yavruların hastalık yönünden ari olması için hem annenin hem de babanın ebeveynlerinin kalça displazisi yönünden ari veya çok düşük düzeyde olması gerekliliğini ifade etmişlerdir. Ginja ve ark. [5] kalça displazisinin görülme sıklığı ile ilgili çalışmalarında erkek ve dişi köpekler arasında benzerlik bulurken ($p=0.14$), Rettenmaier ve ark. [49] cinsiyetler arasında belirgin bir farklılık bulamamışlardır ($p=0.49$). Stanin ve ark. [39] ise çalışmalarında benzer bulgular ortaya koymuşlardır. Chase ve ark. [38] 286 portekiz su köpeği üzerinde yaptıkları çalışmalarında akrabalı yetiştirme katsayısının Norberg açısındaki değişim üzerinde belirgin bir etki oluşturmadığını ifade etmişlerdir. Hou ve ark. [48] çalışmalarında 1970-2007 yılları arasındaki hayvan ortopedi birliğine ait kalça displazisi kayıtlarını incelemişler ve babalara göre yapılan seleksiyonun hastalığın görülme sıklığında annelere göre daha çok değişim yarattığını ifade etmektedirler. Bu durumun nedeni ise babaların annelere oranla daha çok (24 kat) evlat sahibi olabilmesi olarak belirtilmektedir.

Todhunter ve ark. [46] kalça displazisinin oluşumunda nicel özellik yerleşim alanlarının eklem uyumunu belirleyen anatomik oluşumlar üzerinde rol oynadığını söylemektedirler. Todhunter yine aynı çalışmasında köpeklerin 11 ve 29 numaralı otozomal genleri üzerinde (CFA11 ve CFA29) hem sol hem de sağ kalça eklemine distraksiyon indeksi yönünden etkileyen nicel özellik yerleşim bölgelerinin olduğunu ifade etmektedirler. Todhunter ve ark

[50] CFA geni üzerinde bulunan 11, 20, 25, 30 ve 37 numaralı işaretçi konumlarında kalça displazisi ile ilgili belirgin bölgeler olduğunu bulmalarına karşın Marschall ve Distl [28] Todhunter ve ark.'nın ismi geçen çalışmasındaki bölgelerin kalça displazisi ile ilgili belirgin olmadığını fakat CFA 9, 10, 16, 29, 35 numaralı bölgelerde Todhunter ve ark.'nın çalışmasıyla eşleşen genomik alanlara rastladıklarını ifade etmişlerdir. Chase ve ark. [38] çalışmalarında CFA1 üzerinde Norberg açısıyla ilgili 2 adet gen odağı olduğunu belirlemişler ve bu odakların her birinin kalça eklemi gevşekliği oluşumunda diğerinden bağımsız görev aldıklarını ifade etmişlerdir. Bir diğer önemli bulguları ise sol kalça eklemine sağ tarafa oranla daima daha gevşek yapıda olduğunu bulmalarıdır. Chase ve ark. [51] Norberg açısı ve osteoartrit yönünden inceledikleri Portekiz su köpeklerinde bir numaralı otozomal gen (CFA1) üzerinde bulunan iki ayrı özellik odağı tespit etmişler ayrıca bu genlerin kalıtsal olduğunu ve sağ veya sol kalça eklemi üzerinde bir fark göstermeden yüksek düzeyde etkin olduklarını ifade etmişlerdir. Gen üzerindeki bu bölgelerin yer belirleyicileri olan FH2524 (sol kalça eklemi) ve FH2598 (sağ kalça eklemi) işaretçileri incelenerek sağ ve sol kalça eklemine görülen fenotipik varyasyonların sebebinin sadece çevresel olduğunu ve kalıtsallığının bulunmadığını ifade etmişlerdir. Marschall ve O. Distl [28] üç numaralı otomozal gen (CFA3) üzerinde yine osteoartrit oluşumuyla ilgili belirgin özellik odakları olduğunu ve kalça displazisinin farklı bulguları ile ilişkili 19 adet kromozomun önemli düzeyde etkili olduğunu belirtmişlerdir. Marschall ve O. Distl [28], 'in belirledikleri genleri ve özellik odakları bölgelerini Chase ve ark. [38,51] yaptıkları iki çalışma ve Todhunter ve ark. [50] çalışmalarıyla karşılaştırarak gen bölgelerinin ortak olduğu sonucuna varmıştır. Böylece bu özellik bölgelerinde bulunan genlerin türe özgü genler olmadığı ifade edilmektedir.

Zhang ve ark. (2009) [23], kalça displazisi hastalığının incelenmesinde kullanılan distraksiyon indeksi (DI), dorsolateral subluksasyon skoru (DLS), Norberg açısı (NA) ve Standart Ventrodorsal Kalça Grafisi (EHR) bulgularını kalıtım dereceleri yönünden incelemişlerdir. Çalışmalarında kullandıkları 2716 köpeğin 1411'i (%52) hakkında tahmini akrabalı yetiştirme katsayısının %0 olduğunu ve geriye kalan köpeklerin de ortalama akrabalı yetiştirme

katsayısını %6,21 olarak belirtmişlerdir. Çalışmada sözü edilen özelliklerin öngörülen kalıtım dereceleri sırasıyla 0.61, 0.54, 0.73, 0.76 olarak bulunmuştur. EHR ile NA arasında ($r = -0.89$) ve DI ile DLS skorları ($r = -0.91$) arasında ise yüksek düzeyde, EHR ile DI arasında ($r = 0.69$) ve EHR ile DLS arasında ($r = -0.70$) ise orta düzeyde bir genetik korrelasyon bulunduğunu ifade etmektedirler. EHR skoru ile NA ve DLS skoru ile DI skoru arasında bulunan yüksek genetik korrelasyonun bu özellik çiftlerinin ortak genler tarafından kontrol edildiği kanısına götürebileceğini belirtmişlerdir. Bu varsayımın desteğinde kalça displazisi hastalığı oluşumunda katkısı olan bazı QTL bölgelerin diğer aranan özellikler üzerinde pleiotropik etkisinin olabileceği veya bu özelliklerin birbirine bağlı özellik bölgeleri sonucunda ortaya çıkabileceğini ifade etmişlerdir. Duan ve ark. [52] kalça gevşekliği ve kalça eklemi uyumu olarak iki bileşene ayırdıkları kalça displazisi hastalığının çeşitli radyografik özellikleri üzerinde temel bileşen analizleri (Principal Component Analysis, PCA) uygulamışlar ve kalça gevşekliği bileşenini oluşturan distraksiyon indeksi (DI) ve dorsolateral sublukasyon değerleri arasında yüksek genetik korrelasyon bulunduğunu ifade etmişlerdir. Araştırmacılar damızlık değerlerin bilinmesine gerek kalmaksızın genom çaplı çalışmalarda temel bileşen analizlerinin tüm köpek ırklarında uygulanabileceğini belirtmişlerdir.

Zhang ve ark. (2009) [23] 15 yıl süren seleksiyon çalışmaları neticesinde kalça eklemi uyumu yönünden bir genetik ilerleme olduğunu belirtmişlerdir. Hou ve ark. [48] OFA kalça puanı değerlendirmesi normal bulunan köpeklerin kararlı seleksiyonu sonucu 40 yıllık bir dönemde kalça damızlık değerlerinde 0.1 puan ilerleme olduğunu bildirmişlerdir. Bu ilerleme sonucunda OFA skoru kusursuz (excellent) bulunan kalça eklemi görülme sıklığında %24 düzeyinde artma olduğu ifade edilmiştir [48]. Genetik test metodlarının ilerlemesi ve kalça displazisi hastalığına yönelik daha çok genetik işaretçi yerinin belirlenmesi ile damızlık seçimlerinde daha verimli sonuçlar alınabileceğini ve fenotip'den elde edilen verilerin yerini genetik işaretçilerin kullanılabileceği istatistiksel tahminlere bırakacağı vurgulanmaktadır [23].

Kaynaklar

1. Keller GG, Dziuk E, Bell JS (2011): How the Orthopedic Foundation for Animals (OFA) is tackling inherited disorders in the USA: Using hip and elbow dysplasia as examples. *The Veterinary Journal*.
2. LaFond E, Breur GJ, Austin CC (2002): Breed susceptibility for developmental orthopedic diseases in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*. 38(5):467-77.
3. Lopez MJ, Quinn MM, Markel MD (2006): Associations between canine juvenile weight gain and coxofemoral joint laxity at 16 weeks of age. *Vet Surg*. 35(3):214-8.
4. Corfield GS, Read RA, Eastley KA, Richardson JL, Robertson ID, Day R (2007): Assessment of the hip reduction angle for predicting osteoarthritis of the hip in the Labrador Retriever. *Aust Vet J*. 85(6):212-6.
5. Ginja MM, Ferreira AJ, Jesus SS, Melo-Pinto P, Bulas-Cruz J, Orden MA, et al (2009): Comparison of clinical, radiographic, computed tomographic, and magnetic resonance imaging methods for early prediction of canine hip laxity and dysplasia. *Vet Radiol Ultrasound*. 50(2):135-43.
6. Farese JP, Lust G, Williams AJ, Dykes NL, Todhunter RJ (1999): Comparison of measurements of dorsolateral subluxation of the femoral head and maximal passive laxity for evaluation of the coxofemoral joint in dogs. *Am J Vet Res*. 60(12):1571-6.
7. Swainson SW, Conzemius MG, Riedesel EA, Smith GK, Riley CB (2000): Effect of pubic symphysiodesis on pelvic development in the skeletally immature Greyhound. *Veterinary Surgery*. 29(2):178-90.
8. Woolliams J, Lewis T, Blott S (2011): Canine hip and elbow dysplasia in UK Labrador retrievers. *The Veterinary Journal*.
9. Ginja M, Silvestre A, Gonzalo-Orden J, Ferreira A (2010): Diagnosis, genetic control and preventive management of canine hip dysplasia: A review. *The Veterinary Journal*. 184(3):269-76.
10. Verhoeven GE, Coopman F, Duchateau L, Bosmans T, Van Ryssen B, Van Bree H (2009): Interobserver agreement on the assessability of standard ventrodorsal hip-extended radiographs and its effect on agreement in the diagnosis of canine hip dysplasia and on routine FCI scoring. *Vet Radiol Ultrasound*. 50(3):259-63.
11. Lust G (2010): Canine hip dysplasia: Another perspective. *Vet J*. 183(3):247-8.
12. Lust G, Rendano VT, Summers BA (1985): Canine hip dysplasia: concepts and diagnosis. *J Am Vet Med Assoc*. 187(6):638-40.
13. Trumpatori BJ, Mathews KG, Roe SR, Robertson ID (2003): Radiographic anatomy of the canine coxofemoral joint using the dorsal acetabular rim (DAR) view. *Vet Radiol Ultrasound*. 44(5):526-32.
14. Todhunter RJ, Bertram JE, Smith S, Farese JP, Williams AJ, Manocchia A, et al (2003): Effect of dorsal hip loading, sedation, and general anesthesia on the dorsolateral subluxation score in dogs. *Vet Surg*. 32(3):196-205.

15. Ohlerth S, Busato A, Rauch M, Weber U, Lang J (2003): Comparison of three distraction methods and conventional radiography for early diagnosis of canine hip dysplasia. *J Small Anim Pract.* 44(12):524-9.
16. Adams WM, Dueland RT, Meinen J, O'Brien RT, Giuliano E, Nordheim EV (1998): Early detection of canine hip dysplasia: comparison of two palpation and five radiographic methods. *J Am Anim Hosp Assoc.* 34(4):339-47.
17. Guo G, Zhou Z, Wang Y, Zhao K, Zhu L, Lust G, et al (2011): Canine hip dysplasia is predictable by genotyping. *Osteoarthritis and Cartilage.*
18. Wood J, Lakhani K, Rogers K (2002): Heritability and epidemiology of canine hip-dysplasia score and its components in Labrador retrievers in the United Kingdom. *Preventive veterinary medicine.* 55(2):95-108.
19. Hedhammar ÅA, Malm S, Bonnett B (2011): International and collaborative strategies to enhance genetic health in purebred dogs. *The Veterinary Journal.*
20. Ohlerth S, Busato A, Gaillard C, Fluckiger M, Lang J (1998): (Epidemiologic and genetic studies of canine hip dysplasia in a population of Labrador retrievers: a study over 25 years). *Dtsch Tierarztl Wochenschr.* 105(10):378-83.
21. Hartmann P, Stock KF, Distl O (2012): (Multivariate prediction of breeding values for canine hip and elbow dysplasia as well as humeral osteochondrosis in the Bernese mountain dog). *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 125(9-10):432-40
22. Leppanen M, Saloniemi H (1999): Controlling canine hip dysplasia in Finland. *Preventive veterinary medicine.* 42(2):121-31.
23. Zhang Z, Zhu L, Sandler J, Friedenberg SS, Egelhoff J, Williams AJ, et al (2009): Estimation of heritabilities, genetic correlations, and breeding values of four traits that collectively define hip dysplasia in dogs. *American journal of veterinary research.* 70(4):483-92.
24. Zhu L, Zhang Z, Friedenberg S, Jung SW, Phavaphutanon J, Vernier-Singer M, et al (2009): The long (and winding) road to gene discovery for canine hip dysplasia. *Vet J.* 181(2):97-110.
25. Mäki K (2004): Breeding against hip and elbow dysplasia in dogs: University of Helsinki;
26. Berg-Foels WSV, Todhunter RJ, Schwager SJ, Reeves AP (2006): Effect of early postnatal body weight on femoral head ossification onset and hip osteoarthritis in a canine model of developmental dysplasia of the hip. *Pediatric research.* 60(5):549-54.
27. Krontveit RI, Nødtvedt A, Sævik BK, Ropstad E, Skogmo HK, Trangerud CA (2010): Prospective study on Canine Hip Dysplasia and growth in a cohort of four large breeds in Norway (1998–2001). *Preventive veterinary medicine.* 97(3):252-63.
28. Marschall Y, Distl O (2007): Mapping quantitative trait loci for canine hip dysplasia in German Shepherd dogs. *Mamm Genome.* 18(12):861-70.
29. Lust G, Geary JC, Sheffy BE (1973): Development of hip dysplasia in dogs. *Am J Vet Res.* 34(1):87-91.
30. Hazewinkel HAW, DECVS D (1998): Editors. *Nutritional Influences on Hip Dysplasia*
31. Kealy R, Olsson S, Monti K, Lawler D, Biery D, Helms R, et al (1992): Effects of limited food consumption on the incidence of hip dysplasia in growing dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association.* 201(6):857.
32. Sallander MH, Hedhammar Å, Trogen MEH (2006): Diet, exercise, and weight as risk factors in hip dysplasia and elbow arthrosis in Labrador Retrievers. *The Journal of nutrition.* 136(7):2050S-2S.
33. Vezzoni A, Dravelli G, Vezzoni L, Lorenzi MD, Corbari A, Cirila A, et al (2010): Comparison of conservative management and juvenile pubic symphysiodesis in the early treatment of canine hip dysplasia. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology.* 21(3):267.
34. Fries CL, Remedios AM (1995): The pathogenesis and diagnosis of canine hip dysplasia: a review. *Can Vet J.* 36(8):494-502.
35. Riser WH (1975): The dog as a model for the study of hip dysplasia. Growth, form, and development of the normal and dysplastic hip joint. *Vet Pathol.* 12(4):234-334.
36. Davol PA (1997): Canine Hip Dysplasia (Web Page). (27.09.2012). Available from: <http://www.labbies.com/dysp2.htm>.
37. Verhoeven G, Coopman F, Duchateau L, Saunders JH, van Rijssen B, van Bree H (2007): Interobserver agreement in the diagnosis of canine hip dysplasia using the standard ventrodorsal hip-extended radiographic method. *J Small Anim Pract.* 48(7):387-93.
38. Chase K, Lawler DF, Adler FR, Ostrander EA, Lark KG (2003): Bilaterally asymmetric effects of quantitative trait loci (QTLs): QTLs that affect laxity in the right versus left coxofemoral (hip) joints of the dog (*Canis familiaris*). *American Journal of Medical Genetics Part A.* 124(3):239-47.
39. Stanin D, Pavlak M, Vrbanac Z, Potočnjak D (2011): Prevalence of hip dysplasia in dogs according to official radiographic screening in Croatia. *Veterinarski arhiv.* 81(2):235-48.
40. Hedhammar Å (2007): Canine hip dysplasia as influenced by genetic and environmental factors. *European Journal of Companion Animal Practice.* 17(2):141-3.
41. Swenson L, Audell L, Hedhammar A (1997): Prevalence and inheritance of and selection for hip dysplasia in seven breeds of dogs in Sweden and benefit: cost analysis of a screening and control program. *Journal of the American Veterinary Medical Association.* 210(2):207.
42. Malm S, Fikse W, Danell B, Strandberg E (2008): Genetic variation and genetic trends in hip and elbow dysplasia in Swedish Rottweiler and Bernese Mountain Dog. *Journal of Animal Breeding and Genetics.* 125(6):403-12.
43. Kapatkin AS, Fordyce HH, Mayhew PD, Smith GK (2002): Canine hip dysplasia: the disease and its diagnosis. *Compendium.* 24(7):526-36.

44. **Malm S, Strandberg E, Danell B, Audell L, Swenson L, Hedhammar Å** (2007): Impact of sedation method on the diagnosis of hip and elbow dysplasia in Swedish dogs. *Preventive veterinary medicine*. 78(3-4):196-209.
45. **Mackenzie SA, Oltenacu EAB, Leighton E** (1985): Heritability estimate for temperament scores in German Shepherd dogs and its genetic correlation with hip dysplasia. *Behavior genetics*. 15(5):475-82.
46. **Todhunter R, Bliss S, Casella G, Wu R, Lust G, Burton-Wurster N, et al** (2003): Genetic structure of susceptibility traits for hip dysplasia and microsatellite informativeness of an outcrossed canine pedigree. *Journal of Heredity*. 94(1):39-48.
47. **Wood J, Lakhani K, Dennis R** (2000): Heritability of canine hip-dysplasia score and its components in Gordon setters. *Preventive veterinary medicine*. 46(2):87.
48. **Hou Y, Wang Y, Lust G, Zhu L, Zhang Z, Todhunter RJ** (2010): Retrospective analysis for genetic improvement of hip joints of cohort Labrador retrievers in the United States: 1970–2007. *PLoS One*. 5(2):e9410.
49. **Rettenmaier JL, Keller GG, Lattimer JC, Corley EA, Ellersieck MR** (2002): Prevalence of canine hip dysplasia in a veterinary teaching hospital population. *Vet Radiol Ultrasound*. 43(4):313-8.
50. **Todhunter RJ, Mateescu R, Lust G, Burton-Wurster NI, Dykes NL, Bliss SP, et al** (2005): Quantitative trait loci for hip dysplasia in a cross-breed canine pedigree. *Mamm Genome*. 16(9):720-30.
51. **Chase K, Carrier DR, Lark KG, Lawler DF** (2005): Genetic regulation of osteoarthritis: a QTL regulating cranial and caudal acetabular osteophyte formation in the hip joint of the dog (*Canis familiaris*). *American journal of medical genetics Part A*. 135(3):334.
52. **Duan F, Ogden D, Xu L, Liu K, Lust G, Sandler J, et al** (2013): Principal component analysis of canine hip dysplasia phenotypes and their statistical power for genome-wide association mapping. *Journal of Applied Statistics*. 40(2):235-51.