



**T.C.  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ  
DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI  
VDJ-D-2015-0001**

**SICAKLIK STRESİ ALTINDAKİ SÜTÇÜ İNEKLERE  
UYGULANAN VİTAMİN C' NİN BAZI KAN  
PARAMETRELERİNE VE GEBELİK ORANINA ETKİSİ**

**Doktora Tezi**

**Armağan KİRDECİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Hayrettin ÇETİN**

**AYDIN-2015**

**T.C.  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ  
DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI  
VDJ-D-2015-0001**

**SICAKLIK STRESİ ALTINDAKİ SÜTÇÜ İNEKLERE  
UYGULANAN VİTAMİN C' NİN BAZI KAN  
PARAMETRELERİNE VE GEBELİK ORANINA ETKİSİ**

**Doktora Tezi**

**Armağan KİRDECI**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Hayrettin ÇETİN**

**AYDIN-2015**

**T.C.**  
**ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE**  
**AYDIN**

Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Armağan KİRDECİ tarafından hazırlanan ‘Sıcaklık Stresi Altındaki Sütçü İneklere Uygulanan Vitamin C’ nin Bazı Kan Parametrelerine ve Gebelik Oranına Etkisi’ başlıklı tez, 29/05/2015 tarihinde yapılan savunma sonucunda aşağıda isimleri bulunan jüri üyelerince kabul edilmiştir.

**Ünvanı, Adı ve Soyadı :**

- 1- Prof Dr. Hayrettin ÇETİN
- 2- Prof Dr. Halis ÖCAL
- 3- Prof Dr. Melih AKSOY
- 4- Doç Dr. Mehmet Osman ATLI
- 5- Doç Dr. Güneş ERDOĞAN

**Üniversitesi :**

- Adnan Menderes Üniversitesi
- Fırat Üniversitesi
- Adnan Menderes Üniversitesi
- Dicle Üniversitesi
- Adnan Menderes Üniversitesi

**İmzası:**



Jüri üyeleri tarafından kabul edilen bu Doktora Tezi, Enstitü Yönetim Kurulunun ..... Sayılı kararıyla ..... tarihinde onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ahmet CEYLAN  
Enstitü Müdürü

## ÖNSÖZ

Günümüz süt sığırı yetiştiriciliğinde finansal kaybın en önemli sebeplerinden biri reproduktif faaliyetlerin azalmasıdır. Özellikle sıcak yaz aylarında bu durum daha da artmaktadır. İneklerin genetik olarak vücut sıcaklıklarında sürekli bir artışın olması, küresel ısınmanın da etkisi ile birleştiğinde yakın gelecekte sıcaklık stresi daha da önemli hale gelecektir.

Yaz aylarında ortaya çıkan bu sorunu en aza indirmek ve işletmenin karlılığını artırmak için sıcaklık stresinin reproduktif faaliyetlere olan etkisini azaltmak gerekmektedir. Sıcaklık stresinin bu etkilerini azaltmak veya ortadan kaldırmak, böylelikle sonraki kuşaklarda sıcaklık stresine daha dayanıklı ineklerin elde edilebilmesi için farklı araştırmalar yapılmaya devam edilmektedir.

Ancak günümüzde büyük süt sığırı işletmeleri, sıcaklık stresi nedeniyle meydana gelen ekonomik kayıplarını en aza indirmek için yaz mevsiminde ineklerin östrus takiplerini bırakmayı dahi düşünmektedirler.

Tüm bu yazılanlar göz önüne alındığında sunulan çalışmada, sıcaklık stresine maruz kalmış sütçü inekler, antioksidan özelliği bilinen vitamin C uygulamasının P4 hormonu düzeyi, oksidatif stres parametrelerinden olan MDA, 8-OHdG, GSH düzeyleri tespit edilip, gebelik oranlarına olan etkisi; böylelikle vitamin C'nin sıcaklık stresi altındaki ineklerin fertilizasyonlarına etkisi araştırıldı.

---

Bu Doktora Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Komisyonu tarafından proje (VTF-13012) olarak desteklenmiştir.

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KABUL VE ONAY.....	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ .....	1
1.1. İneklerde Seksüel Siklus.....	1
1.1.2. Seksüel Senkronizasyon.....	3
1.2. İneklerde İnfertilite Sorunu.....	3
1.3. Stres.....	4
1.3.1. Sıcaklık Stresi.....	6
1.3.1.1. Sıcaklık Stresinin Hipotalamus-Hipofiz-Ovaryum Üzerine Etkisi.....	12
1.3.2. Oksidatif Stres.....	14
1.3.2.1. Oksidatif Stres Göstergeleri.....	15
1.3.2.1.1. Lipid Peroksidasyonu.....	16
1.3.2.1.1.1. Malondialdehit (MDA).....	16
1.3.2.1.2. DNA Hasarı.....	18
1.3.2.1.2.1. 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG).....	19
1.3.2.1.3. Proteinlerin Oksidatif Modifikasyonu.....	21
1.3.3. Antioksidan savunma mekanizmaları.....	22
1.3.3.1. Enzimatik Antioksidanlar.....	22
1.3.3.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD).....	22
1.3.3.1.2. Katalaz (KAT).....	22
1.3.3.1.3. Glutatyon Redüktaz (GR).....	23
1.3.3.1.4. Glutatyon Peroksidaz (GPx).....	23
1.3.3.2. Nonenzimatik Antioksidanlar.....	23
1.3.3.2.1. Glutatyon (GSH).....	23

1.3.3.2.2	Melatonin.....	24
1.3.3.2.3	Hyaluronik Asit (Hyaluronan).....	24
1.3.3.2.4	Karotenoidler.....	24
1.3.3.2.5	Vitamin E.....	24
1.3.3.2.6	Vitamin C.....	25
2	GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
2.1	Gereç.....	28
2.1.1	Hayvan Materyali.....	28
2.2	Yöntem.....	28
2.2.1	Hayvanların Senkronizasyonu.....	28
2.2.2	Hayvanların Gruplandırılması.....	28
2.2.3	Kan Serumu ve Plazma Elde Edilmesi.....	29
2.2.4	Gebelik Muayenesi.....	29
2.2.5	Sıcaklık Nem İndeksinin Belirlenmesi.....	29
2.2.6	Biyokimyasal Analizler.....	30
2.2.7	İstatistiksel Analiz.....	30
3	BULGULAR.....	31
3.1	Sıcaklık Nem İndeksinin Belirlenmesi.....	31
3.2	Postpartum Süt Verimleri ve Gebelik Oranları.....	31
3.3	Progesteron Düzeyleri.....	32
3.4	Glutatyon Düzeyleri.....	33
3.5	Malondialdehit Düzeyleri.....	34
3.6	8-Hidroksideoksiguanozin Düzeyi.....	35
4	TARTIŞMA.....	37
5	SONUÇ.....	45
	ÖZET.....	46
	SUMMARY.....	48
	KAYNAKLAR.....	50
	ÖZGEÇMİŞ.....	66
	TEŞEKKÜR.....	67

## KISALTMALAR VE SEMBOLLER

8-OHdG	: 8-hidroksideoksiguanozin
Cu <sup>2+</sup>	: Bakır
DNA	: Deoksiribonükleik asit
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
GSH	: Glutasyon
GPx	: Glutasyon peroksidaz
GnRH	: Gonadotropin Salgılayıcı Hormon
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: Hidrojen peroksit
OH <sup>•</sup>	: Hidroksil radikali
KAT	: Katalaz
kg	: kilogram
CIDR	: Kontrollü progesteron salan vaginal alet (Controlled Internal Drug Releasing.)
CL	: Korpus luteum
LOO <sup>•</sup>	: Lipid peroksil radikali
l	: Litre
LH	: Lüteinleştirici hormon
MDA	: Malondialdehit
µmol/ml	: Milimol/mililitre
ng/ml	: Nanogram/ mililitre
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
GSSG	: Okside glutasyon
pg/ml	: Pikogram/mililitre
P4	: Progesteron hormonu
PGF <sub>2α</sub>	: Prostaglandin F <sub>2</sub> alfa
RNA	: Ribonükleik asit
°C	: Santigrat (Celsius)
SR	: Serbest radikaller
SNI	: Sıcaklık-Nem İndeksi
NaCl	: Sodyum klorür
SOD	: Süperoksit dismutaz

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
Şekil 1.1: Östrus siklusundaki foliküler dalgalanma	<b>2</b>
Şekil 1.2: İnfertilite nedenleri	<b>4</b>
Şekil 1.3: SNİ eşik değerleri	<b>12</b>
Şekil 1.4: Reaktif oksijen türlerinin bir takım hücrenel komponentlerine olan etkisi	<b>17</b>
Şekil 1.5: Guanin bazının hidroksil radikali ile reaksiyonu	<b>20</b>
Şekil 1.6: Guaninin C8 Pozisyonuna OH Ataklarıyla C8-OH Ekleme Radikalinden Oluşan Guanin Ürünleri	<b>21</b>
Şekil 1.7: 8-OHdG Formulasyonu	<b>21</b>
Şekil 3.1: Gruplara ait serum P4 değerlerinin günlere göre dağılımı	<b>33</b>
Şekil 3.2: Gruplara ait serum GSH değerlerinin günlere göre dağılımı	<b>34</b>
Şekil 3.3: Gruplara ait serum MDA değerlerinin günlere göre dağılımı	<b>35</b>
Şekil 3.4: Gruplara ait serum 8-OHdG değerlerinin günlere göre dağılımı	<b>36</b>



## ÇİZELGELER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
Çizelge 1.1: Farklı sıcaklık değerlerindeki kuru madde tüketimi	<b>9</b>
Çizelge 1.2: Farklı sıcaklık değerlerinde şekillenen su tüketimleri	<b>10</b>
Çizelge 3.1: Uygulama ve kontrol grubu ineklerin postpartum tohumlama günleri, gebe kalma oranları ve verim düzeyleri	<b>32</b>
Çizelge 3.2: Gruplara ait serum P4 düzeyleri	<b>32</b>
Çizelge 3.3: Gruplara ait serum GSH değerleri	<b>33</b>
Çizelge 3.4: Gruplara ait serum MDA değerleri	<b>34</b>
Çizelge 3.5: Gruplara ait serum 8-OHdG değerleri	<b>35</b>

# 1. GİRİŞ

## 1.1. İneklerde Seksüel Siklus

Süt sığırı işletmelerinde reproduktif faaliyetler işletmenin kârlılığı açısından çok önemlidir. Sığırlarda üreme potansiyelini en yüksek seviyeye çıkarabilmek; bakım, besleme, genetik, fizyoloji, jinekoloji, zootekni gibi pek çok disiplinin ortak hareket etmesiyle sağlanabilmektedir (Stevenson 2007).

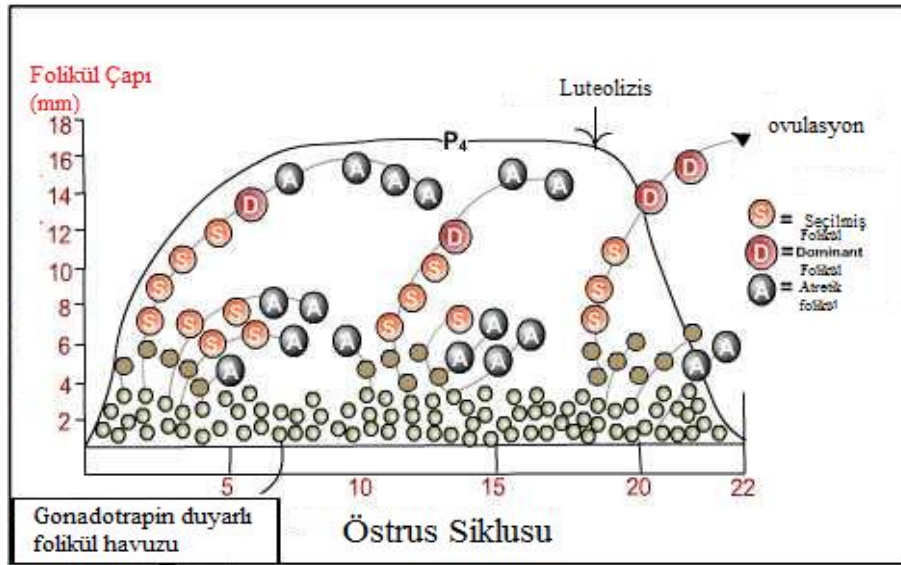
Pubertas, dişilerde ilk kez ovulasyonlu kızgınlığın şekillendiği yaş olarak kabul edilmektedir. Pubertasa ulaşmış düveler ile gebe olmadığı dönemlerdeki inekler, mevsimlerden etkilenmeksizin belli zamanlarda tekrarlayan ve dış belirtileri ile kendini gösteren, erkeği kabul etme hareketleri yaparlar. Bu hayvanların belli fizyolojik ve psikolojik davranışlar göstererek erkeği kabul etmesine östrüs (kızgınlık) denilmektedir. İneklerde bir östrüs döneminden, diğer östrüs dönemine kadar geçen süre, östrüs siklusu ya da seksüel siklus olarak adlandırılır. Östrüs siklusunun ineklerde ortalama 3 hafta sürmesi beklenirken, bu dönem 17-25 gün arasında değişebilmektedir. Kızgınlık süresi ise ortalama 12-18 saat olmaktadır (Stevenson 2007).

İneklerin henüz fetal dönemlerinde folikül gelişmeye başlar ve gebeliğin son ayı hariç tüm hayatları boyunca devam eder (Kalkan ve Öcal 2012). Buzağı doğduğunda ortalama 150 000 primordial foliküle sahiptir. Ancak bu sayı 15-20. yaşlara gelindiğinde üç bine kadar düşebilmektedir. Folikül, ovule veya atreziye oluncaya kadar gelişmeye devam eder. Primordial bir folikül, yaklaşık 4-6 ay sonunda dominant bir folikül haline gelebilmektedir (Webb ve Armstrong 1998).

Folikül, bazal membran, internal (granuloza) ve eksternal (theca) hücre tabakalarından oluşur (Deletang ve Hivorel 1997). Kumulus hücreleri vasıtasıyla oosit ile granuloza hücreleri arasındaki bağlantı gerçekleştirilir (İleri ve ark. 1998). Theca hücrelerine bağlanan lüteinleştirici hormon (LH), testosteron ve diğer steroid yapılı androjenlerin üretimini uyarırken, folikül uyarıcı hormon (FSH) granuloza hücrelerine bağlanarak theca hücrelerinde üretilen androjenlerin östradiole dönüşümünü sağlamaktadır (Gore-Langton ve Armstrong 1994). Folikül östradiol üretme yeteneği ile kendi sonunu belirlemektedir. LH, folikülün final olgunlaşmasında, ovulasyonunda veya atreziye olmasında önemli bir rol oynar. LH pulzasyonunun sık olmaması, düşük androjen üretimi

ile birlikte folikülün atreziye olmasına, düşük östradiol üretimi ile de folikül içindeki oositin dejenerasyonuna neden olur (Deletang ve Hivorel 1997).

Küçük çaplı bir folikül topluluğu içerisinde, orta çaplı (4-5 mm) bir grup folikülün senkronize gelişimi sonrasında seçilen dominant folikülün büyümesine ve ikincil foliküllerin baskılanmasına foliküler gelişim dalgası denilmektedir (Yaakub ve ark. 1998), (Şekil 1.1). Foliküler dalga sayısı her östrus siklusunda 1-4 arasında değişmekle birlikte, çoğunlukla (% 95) 2 veya 3 foliküler dalga oluşmakta, nadiren 4 dalga şekillenmektedir (Kalkan ve Öcal 2012). İki foliküler dalgalı siklusun 19–20 gün, üç foliküler dalgalı siklusun 21–22 gün, dört foliküler dalgalı siklusun ise 23 gün sürdüğü bildirilmektedir (Stevenson 2007). Bir foliküler dalgalı sikluslar ise daha çok pubertas öncesi ve doğum sonrası ilk östruslarda görülmektedir. Siklusun uzunluğunda; hayvanın ırkı, mevsim, ortamda boğanın bulunup bulunmaması, süt verimi, lastasyon sayısı gibi birçok faktör etkili olmaktadır (Kalkan ve Öcal 2012). Örneğin sıcaklık stresi nedeniyle azalan hormon konsantrasyonlarının foliküler dalganın sayısını ve süresini etkilediği bildirilmektedir (Wolfenson ve ark 2000).



Şekil 1.1: Östrus siklusundaki foliküler dalgalanma (Rasby ve Vinton 2015)

### **1.1.2. Seksüel Senkronizasyon**

İşletmenin kârlılığını ve sürü fertilitasını yakından ilgilendiren postpartum dönemle ilgili çeşitli derecede karşılaşılan anöstrüs sorunlarının giderilmesi ve östrüslerin doğru bir şekilde ve yüksek oranda tespit edilmesi için, genellikle sıklusa dışarıdan uygulanan hormonlar ile müdahale edilmektedir (Refsdal 2000). Östrüs ve ovulasyonun belirlenen zamana göre planlanmasına seksüel senkronizasyon adı verilmektedir (Alaçam 2005).

Seksüel senkronizasyonun; genetik olarak üstün boğaların spermalarının yaygın bir biçimde kullanılmalarını kolaylaştırmak, doğumları belli bir zaman diliminde yaptırıp, denetleyebilmek ve yavru kayıplarını azaltarak pazara bir örnek yavrular verebilmek, barınak, iş gücü ve malzemeleri daha verimli bir şekilde kullanmak, gebe hayvanlarda grup halinde yem değişiklikleri, aşılama ve anti paraziter ilaçlamaların uygulanmasını kolaylaştırmak gibi pek çok avantajı bulunmaktadır (Alaçam 2005).

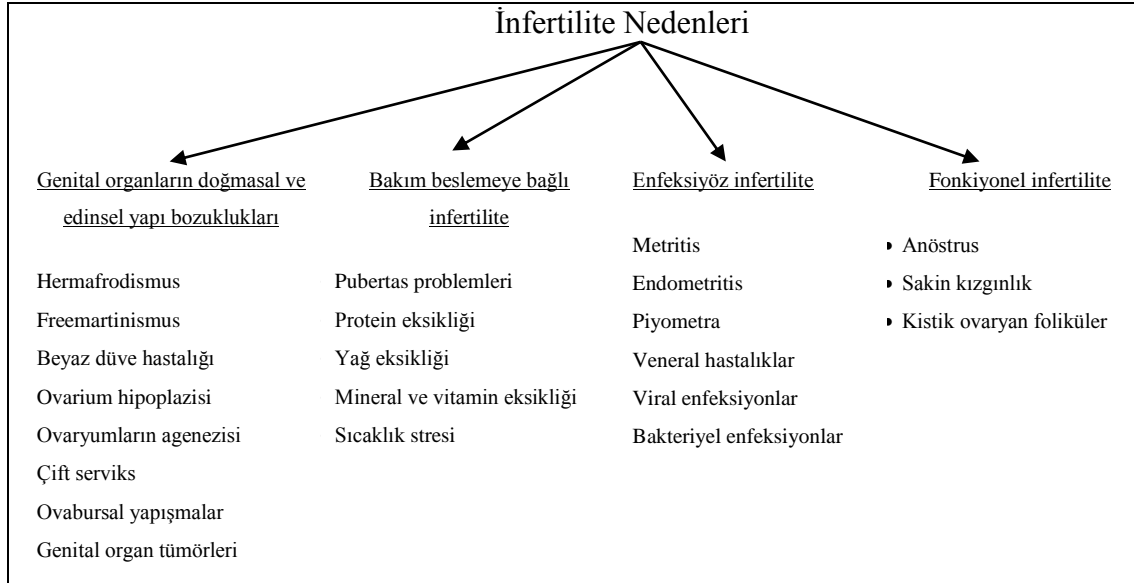
### **1.2. İneklerde İnfertilite Sorunu**

Bir sürüde; iki buzağılama arasında geçen süre 400 günden fazla ise, doğum-gebe kalma süresi 120 günü aşmışsa, ilk tohumlamada gebe kalma oranı % 50'den düşük ise, buzağı başına yapılan tohumlama sayısı ikiden fazla ise, sürüdeki hayvanların en az üçte birinde tüm bu sorunlar var ise infertilite sorunu var demektir (Alaçam 2005).

İnfertilite, döl veriminin aksaması sonucu buzağılama ve tekrar gebe kalma arasındaki sürenin uzaması, yavru elde edememe, süt verimi ve süttten elde edilen gelirin azalması, infertil hayvanların boşuna beslenmesi, fazladan kullanılan iş gücü, yatırımda oluşan aksamalar gibi hem zaman ve hem de ekonomik yönden kayıplara neden olmaktadır (Şenünver ve Nak 2012).

İneklerde infertilitenin pek çok nedeni bulunmaktadır. Bu nedenler belirlenirken; bakım-besleme şartları, uygun ve hijyenik yaşam koşulları, özel etkenlere bağlı şekillenen enfeksiyonlar, doğmasal ve edinsel yapı bozuklukları, başta hormonlar olmak üzere değişik faktörler sebebiyle ortaya çıkan fonksiyonel bozukluklar dikkate alınması gerekmektedir. Ayrıca fertilitayı etkileyen bu nedenlerin ortadan kaldırılması için gerekli çalışmaların yapılması gerekmektedir (Şekil 1.2). Özellikle subtropikal iklim kuşağında bulunan

ülkelerde yaz mevsiminde sıcak havanın neden olduğu stres, süt sığırcı işletmelerinde infertiliteye neden olan bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.



**Şekil 1.2:**İnfertilite nedenleri (Şenünver ve Nak 2012).

### 1.3. Stres

Stres, Latince “Estrictia” sözcüğünden köken almaktadır. 17. yüzyıldan itibaren stres ile ilgili pek çok tanım yapılmış olmasına rağmen, günümüzdeki anlamıyla stresi ilk olarak tarif eden Biyolog Cannon (1914), stresin, canlının fizyolojik dengesinin, çevresel uyarılarca bozulması sonucu meydana geldiğini söylemektedir. Ayrıca organizmanın, çevreye uyumunu ve yaşamını tehdit eden çeşitli faktörlere karşı bir tepki gösterdiğini belirtmiş ve gösterilen tepkiyi tanımlamayabilmek için de “savaş ya da kaç” deyimini kullanmıştır. Stres karşısında organizmanın neredeyse tüm sistemlerinin harekete geçmesi ve enerji üretmesi gerektiğini söylemektedir. Bunun için de bir takım aşamalardan bahsetmektedir Seaward (2014). Bu aşamalar;

- Kalbin atış hızını artırarak, çalışan kaslara oksijenli kanı pompalamak,
- Kan basıncı ve yoğunluğunu artırarak kanın çok çalışan kaslara hareket etmesini sağlamak,
- Enerji metabolizması için gerekli oksijenin sağlanması amacıyla solunum sayısını artırmak,

- Vücutun periferinde bulunan büyük kas kütlelerindeki (kol ve bacak) atardamarların vazodilatasyonu sağlamak,
- Kaslardaki serum glukoz düzeyini artırmak,
- Uzun süreli aktivite için gerekli enerjinin sağlanmasında serbest yağ asitinin mobilizasyonunu artırmak,
- Kanın pıhtılaşmasını artırarak, kanama durumunda pıhtılaşma süresini kısaltmak,
- Kasların kuvvetini artırmak,
- Vücutun iç organlarına giden kan akışını azaltarak, kanın daha çok çalışan kaslara gitmesini sağlamak
- Artan vücut sıcaklığını azaltmak için terlemeyi artırmaktır (Seaward 2014).

Hans Selye (1964), stresi, oluşan zararlı uyarılara karşı organizmanın göstermiş olduğu spesifik olmayan bir tepki olarak tarif etmekte ve stres sonucu oluşan değişikliklerin organizmada farkedilmeden çoğu zaman kalıcı hasar oluşturduğunu ifade etmektedir. Seaward (2014), zararlı uyarılara karşı verilen bu yanıtın 3 aşamadan oluştuğunu bildirmektedir:

İlk aşama, otonom sinir sisteminin aktivasyonu ile başlayan "alarm tepkisi" aşamasıdır. Bu aşamada, adrenal medulladan salgılanan epinefrin ve bunun sonucunda kanda artan bir takım biyokimyasal maddeler ile birlikte vücut, gelişebilecek acil durumlara karşı alarm durumuna geçmektedir. Stres oluşturan zararlı uyarıcılar, uyarılarına devam ederler ise ikinci aşama olan "direnc aşaması" başlamaktadır. Bu aşamada, organizmanın göstermiş olduğu alarm tepkisinin ortadan kalkması ile organizma stresli duruma uyum sağlamaktadır. Artan epinefrin ile şekillenen bir takım biyokimyasal maddeler, kanda normal düzeylerine geri dönmektedir. Organizma normal yaşam koşullarında hayatını devam ettiriyor izlenimi vermekte, ancak aslında organizma bu aşamada yorulmakta ve direncini kaybetmektedir. Üçüncü aşama olan "tükenme aşamasında" ise, organizma artık stresin neden olduğu dirence dayanmamaktadır ve organizmada, alarm tepkisi aşamasındaki bir takım belirtilerin tekrar ortaya çıktığı

görülmektedir. Fakat bu durumda belirtiler kalıcı hale gelmeye başlamakta, bunun sonucunda da hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Hatta bu hastalıklardan bazıları ölüm ile de sonuçlanabilmektedir ( Steward 2014).

Günümüzde immünolojik ve nöroendokrin mekanizmaları ile strese yanıtın fizyolojik olarak tarifini yapmak mümkündür (Balm 1999). Organizmada, strese yanıt olarak ACTH, glukokortikoidler, katekolaminler, prolaktin gibi birçok hormonun düzeyleri artmaktadır. Böbreküstü bezleri, strese karşı şekillenen hormonal reaksiyonlarda anahtar bir role sahiptir. Bunu hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen ve sempato-adrenomedüller sistem içinde yer almasıyla sağlamaktadır. Stresi oluşturan zararlı uyarılar karşısında böbreküstü bezleri, glukokortikoid ve/veya katekolamin salınımını artırmakta, böylece stresli koşullara karşı organizmayı korumak için endokrin mekanizmalarını aktif hale getirmektedir (Möstl ve Palme 2002).

Hayvanlarda stres esnasında böbreküstü bezlerinin aktif hale gelmesi, kan basıncı ve yoğunluğunun artması, kanın hızla kalp ve çizgili kaslara hareket etmesini sağlamaktadır. Bu durumda, ortaya çıkan tehdide karşı hayvanlarda ‘savaş ya da kaç’ yanıtının oluşmasına neden olmaktadır. Ancak stres durumlarında plazma kortizol düzeyinin, kan basıncının veya nabzın ölçülmesi, hayvanın yaşadığı stresin derecesini göstermemekle birlikte, sadece stres yaratıcı bir etkene maruz kaldığını ve yorgunluğunu gösterebilmektedir (Altınçekiç ve Koyuncu 2012).

### **1.3.1. Sıcaklık Stresi**

Hipokrat, mesleğine şeref veren hekimin tanımını yaparken “Derin bilgi, tecrübe ve mükemmel bir doğruluk ile halkın takdir ve itimadını kazanan; yaşadığı memleketin farklı mevsimlerinde ortaya çıkabilen hastalıklara, özel nitelikteki rüzgârların durumuna ve suların vasıflarına gerekli önemi veren; yerleşim yerlerinin kuruldukları yerlere, alçakta veya yüksekte olmalarına, havasının soğuk veya sıcak, rutubetli veya kuru olmasına dikkat eden; özetle sağlığı bozacak herşeyi göz önüne alan hekim, mesleğine şeref verir” ifadesini kullanmıştır (Gourevitch 1995).

Sığır sürüleri üzerinde çevre koşullarının etkisi çok eski uygarlıklar tarafından dahi bilinmektedir. "Airs, Waters ve Places" isimli eserde Hipokrat MÖ 5. yüzyılda ılıman iklim nedeniyle Ortadoğu’da yaşayan ineklerin fertilitelerinin, Avrupa’da yaşayan

ineklerden daha az olduğunu söylemektedir (López-Gatius 2012). Çevre koşullarının inekler üzerinde etkisi ile ilgili ilk çalışmaların 1940 yılında Erb ve ark. ve 1941'de Seath ve Staples tarafından yapıldığı bildirilmektedir (Hansen ve Are'chiga 1999).

Süt sığırı yetiştiriciliğinde uygun çevre koşulları; 13-18°C sıcaklık aralığında, % 60-70 oransal nemin olduğu, rüzgârın 5-8 km/saat hızında estiği ve orta derecede solar radyasyonun var olduğu olduğu koşullar olarak tanımlanmaktadır (Hansen 2007). İneklerde, 26,92-32,2 °C hava sıcaklığı ve % 50-90 nem oranı şekillendiğinde sıcaklık stresinin başladığı bildirilmektedir (Fidler ve VanDevender 2015). Optimum çevre koşullarının olduğu bir ortamda, ineklerin genel olarak vücut sıcaklığı 38,5°C, nabız hızı 60-80 nabız/dakika ve solunum hızı ise 10-30 solunum/dakika olduğu belirtilmektedir. İneklerde, sıcaklık ve nem oranının daha yüksek seviyelere ulaşması durumunda oluşan stres artarak devam etmektedir (Hansen 2007). Tyson (2004), vücut sıcaklığının 39 °C'yi geçtiği, dakikadaki solunum sayısının 80'in üzerine çıktığı durumlarda sıcaklık stresinin başladığını söylemektedir.

Dünya genelinde yüksek süt verimli ineklere ait gebelik oranlarının geçen 60 yıl boyunca % 55 seviyelerinden % 35 seviyelerine düştüğü ifade edilmektedir (Lucy 2001). İneklere uygulanan seleksiyon indeksleri incelendiğinde, son 50 yıl boyunca sıcaklık stresine dayanıklılığın dikkate alınmadığı görülmektedir (Dikmen ve ark 2012). Dikmen ve ark (2012), 2002-2008 yılları arasında yapmış olduğu bir çalışmada, genetik olarak ineklerin vücut sıcaklıklarında her yıl 0.07°C'lik bir artış olduğunu belirtmektedir. Hükümetlerarası İklim Değişikliği Panelinin 2007 yılı raporuna göre 1990-2100 yılları arasında küresel anlamda yer yüzeyinin ortalama sıcaklık değerinin 1,8-4°C arasında artış göstereceği vurgulanmaktadır (IPCC 2007).

Subtropikal bölgelerde yaşayan ineklerin 90-135 günlük postpartum dönemlerindeki konsepsiyon oranları, kış mevsimi (% 46 - % 76) ile karşılaştırıldığında, yaz mevsiminde (% 33-% 62) % 20-30 arasında azalmaktadır (De Rensis ve ark 2003). Dünyada yapılan çalışmalar göstermektedir ki sıcaklık stresi, dünyadaki sığır popülasyonunun % 60'ını etkileyen, laktasyondaki süt sığırlarında düşük fertilitereye neden olan ve büyük ekonomik kayıpların olabildiği yaygın bir problemdir (Wolfenson ve ark 2000, Rensis ve Scaramuzzi 2003).



Gerek genetik ıslah çalışmaları, gerek teknolojik girişimler ile ilerleyen zamanlarda ineklerin süt verimlerinin artması beklenirken, sıcaklık stresinin olumsuz etkisi daha da önemli hale gelecektir. Günümüzde yaygın olarak tercih edilen tek çatı altında fazla sayıda inek barındıran süt sığırı işletmeleri, suboptimal iklim koşullarını sağlamada zorluk çekmektedir (Winsten ve ark 2010). Laktasyondaki ineklerin fertilizasyonunda ve tohumlama sonrası gelişen embriyonik yaşam üzerine sıcaklık stresinin önemli etkileri bulunmaktadır (Hansen 1997). Bu durum endometrial fonksiyonun ve salgı aktivitesinin azalmasına, folikül gelişiminin gecikmesine, foliküler dalgalanmanın uzamasına, kk foliküllerin şekillenmesine, dominant folikülün baskılanmasına, oosit kalitesinin düşmesine neden olmaktadır. Hormonal dengesizlik şekillenmektedir (Silva ve ark 2013).

Sıcaklık stresi, işletmelerde buzağılama aralığının uzamasına yol açmaktadır. Buzağılama aralığında oluşabilecek uzamanın önlenmesi, süt sığırı işletmelerindeki krlılığın devam etmesi açısından önemlidir. Ülkemizde 2000 yılında yapılan bir araştırmada, buzağılama aralığında bir günlük gecikmenin maliyetinin inek başına 11 litre süt ile eşdeğer olduğu bildirilmiştir (Yalçın 2000).

evre sıcaklığı yükseldiği durumlarda hayvanlar, evre sıcaklığının olumsuz etkilerini gidermek için bir takım fizyolojik tepkiler göstermektedir. Örneğin, vücut sıcaklığını düşürebilmek için öncelikle solunum sayısı ve terleme artarken, genel aktivite ve yem tüketimi azalmaktadır (Ataman ve oyan 1997, Seaward 2014 ). Sıcaklığın yem tüketimini azaltmasında, hipotalamusta termostat görevi gören ısı merkezlerinin doğrudan regülasyonu, artan solunum sayısının yem tüketimini engellemesi, gölge arama şeklinde hayvanların yem kaynaklarından uzaklaşmasının etkili olduğu bildirilmektedir. Sıcaklık stresinin etkisi altındaki hayvanların, kuru zemin olduğu halde, yatmak yerine ayakta bekledikleri, tükürük salgısında ve geviş getirmede azalmanın olduğu, beslenmenin daha serin saatlere kaydığı, su tüketiminde önemli bir artışın olduğu belirtilmektedir (Hansen 2007). Sıcaklık stresi altındaki hayvanlarda, kanın i organlara gidişi azaltılıp, sindirim sistemi hareketlerinin yavaşlatılarak, perifere daha fazla kanın gitmesi sağlanmakta, bu durumda rektal sıcaklık yükselmektedir (Seaward 2014).

Sıcaklık stresi altındaki hayvanların ilk belirgin tepkisi yem tüketimindeki düşmedir (Ataman ve oyan 1997). Sığırların doğrudan güneş işınına maruz kaldıkları durumlarda ve durgun, rüzgarsız havalarda sıcaklık stresi artmaktadır. Güneş altında barınan sığırların

% 15 daha az kuru madde tükettiği bildirilmektedir (Çizelge 1.1), (Deregözü 2015). Sığırlarda yem tüketiminde, sıcaklığın 30°C'ye yükseldiği durumlarda, 26°C'deki yem tüketimine göre % 10 azalmanın olduğu, 32°C bu oranın % 25, 40°C'de ise % 33 oranında azaldığı bildirilmektedir (Sanchez ve ark 1994). Özellikle selülozun fermentasyonu sırasında vücut sıcaklığının artması sebebiyle kaba yem tüketiminin azaldığı belirtilmektedir. Bu durumda rasyonda değişikliğe gidilerek kaba yem konsantrasyonu azaltılıp, kesif yeme ağırlık verilmesi önerilmektedir. Ancak bu durumun da asidoza neden olabileceği unutulmamalıdır (Deregözü 2015).

**Çizelge 1.1:** Farklı sıcaklık değerlerindeki kuru madde tüketimi (600 kg canlı ağırlık, 27 l süt verimi) (Deregözü 2015).

Sıcaklık °C	20 °C de enerji ihtiyacının yaşam payına kıyaslaması yüzdesi	Kuru madde tüketimi ( Kg/ Gün)
20 °C	100	18,23
25 °C	104	17,73
30 °C	111	16,95
35 °C	120	16,73
40 °C	132	10,23

Süt sığırı işletmelerinde hayvanların rahatlıkla bulabilecekleri taze, temiz ve serin su her zaman çok önemlidir. Sıcaklık stresi altındaki inekler, sütün %87'sini oluşturan suya çok daha fazla ihtiyaç duymaktadırlar (Çizelge 1.2).

**Çizelge 1.2:** Farklı sıcaklık değerlerinde şekillenen su tüketimleri (Deregözü 2015).

	4.4°C sıcaklıktaki su tüketimi l/gün	15.6°C sıcaklıktaki su tüketimi l/gün	26.7°C sıcaklıktaki su tüketimi l/gün
Düve, 100 kg canlı ağırlık	8	9	13
Düve, 200 kg canlı ağırlık	12	18	24
Düve, 300 kg canlı ağırlık	24	30	40
Düve, 550 kg canlı ağırlık	35	40	56
Düve, 650 kg canlı ağırlık	39	48	61
Sağmal, 650 kg canlı ağırlık, 27 l süt	87	100	93,5
Sağmal, 650 kg canlı ağırlık, 36 l süt	105	125	146
Sağmal, 650 kg canlı ağırlık, 45 l süt	120	142	175

Sıcaklık stresi, ineklerde vücut sıcaklığındaki artışla birlikte uterus içerisindeki sıcaklığın artmasına da neden olmaktadır. Uterusta artan sıcaklık nedeniyle, embriyonik gelişim baskılanırken, erken embriyonik ölümlerin oranı artırmakta, suni tohumlamalardan

elde edilen başarı azalmaktadır. Ayrıca endometriyal  $PGF_{2\alpha}$  sekresyondaki yükselişe bağlı olarak, premature lüteolisiz ve embriyonik ölümler meydana gelmektedir (Wolfenson ve ark 2002). Sıcaklık stresi nedeniyle ineklerde görülen embriyonik ölümler, genellikle ilk 42 gün içinde olmaktadır (De Rensis ve Scaramuzzi 2003). Yapılan bir çalışmada (Lopez-Gatius ve ark 2004), kış aylarında % 4,6 oranında olan embriyonik ölümlerin, yaz aylarında % 12,7' ye ulaştığı bildirilmiştir. Vücut sıcaklığının  $38,6^{\circ}C$ 'nin üstüne çıktığı durumlarda rektal sıcaklığın ortalama  $0,5^{\circ}C$  artması, konsepsiyon oranında % 12,8 düşüğe neden olmaktadır (Gwazdauskas ve ark 1973).

İneklerde sıcaklık stresinin, östrusun şiddetinin ve süresinin azalmasına neden olduğu gözlenmektedir. Yazın motor aktivitelerde, atlama davranışı gibi östrus belirtilerinde azalmalar şekillenmekte, anöstrus olgularında ve sakin ovulasyon oranında artış görülmektedir (Alnmier ve ark 2002). Bununla birlikte ilkbahar ve yaz aylarında östrus gösteren ineklerin atlama davranışlarının, kış aylarında östrus gösteren ineklere göre daha az olduğu ve atlamalar arasında geçen sürenin uzadığı tespit edilmiştir (Hansen ve Are'chiga 1999).

Sıcak yaz aylarında görülen infertilite sorunu, ineklerin sığağa maruz kalmadıkları sonbahar aylarında da devam etmektedir. Sonbahar aylarında devam eden bu olumsuzluğun, yaz aylarında sıcaklık stresinden etkilenen antral foliküllerin 40-50 gün sonra gelişerek dominant folikül olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir ( Roth ve ark 2001).

Süt sığırları, sıcaklık stresine maruz kaldıklarında vücut sıcaklıkları normal değerlerin üzerine çıkar. Vücut kondüsyon skoru, süt verimi, laktasyon dönemi, yem tüketimi, ksilazin ve somatoropin gibi ilaçlar, sineklere maruz kalınması ve aktivite gibi bir takım faktörler sıcaklık stresinin oluşmasını etkilemektedir (Hansen 2007). Ayrıca güneş ışınları (solar radyasyon), ıslak termometre sıcaklığı ( $^{\circ}C$ ), kuru termometre sıcaklığı ( $^{\circ}C$ ), çığ noktası ( $^{\circ}C$ ), nem oranı (%) ve rüzgâr hızı gibi ahır içindeki çevresel faktörler de sıcaklık stresinin oluşumuna etki ederler. Bu çevresel faktörler kullanılarak, ineklerin sıcaklık stresi düzeyinin tespit edilmesi amacıyla çeşitli indeksler geliştirilmiştir. Geliştirilen bu indeksler genel olarak 'sıcaklık-nem indeksi' (SNİ) olarak tanımlanmaktadır. Bu indeksler, kuru-ıslak termometre sıcaklığı, çığ noktası ve nem oranı gibi bir takım çevresel faktörler göz önüne alınarak hesaplanmaktadır. Yapılan bu hesaplamalardan elde edilen değere göre

sıcaklık stresinin seviyesi hakkında fikir edinilmeye çalışılmaktadır (Dikmen ve Hansen 2009).

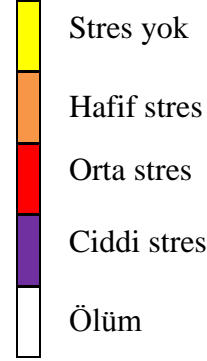
Hesaplanan bu formüllere göre Armstrong (1994), SNİ değerinin 72'den küçük olduğu durumlarda ineklerde stres oluşmadığını; 72-79 arasında olduğunda hafif bir stres başladığını, 80-89 arasında orta düzeyde stres oluştuğunu ve 90'ın üzerinde şekillendiğinde ise ölümlerle sonuçlanabilen aşırı bir stresin gerçekleştiğini belirtmektedir. Sığırlarda oluşabilen çeşitli sıcaklık stresi düzeyleri şekil 1.3 üzerinde gösterilmiştir (Şekil 1.3).

SNİ değerlerinin yüksek olduğu durumlarda, artan sıcaklık değerleri ile birlikte ineklerin gebelik oranlarında ciddi düşüşler meydana gelmektedir. Bu durum SNİ değerlerinin 72-79 arasında olduğu hafif stres düzeylerinde bile kendisini göstermeye başlamakta, orta düzeyde stresin olduğu dönemlerde ise gebelik oranları % 0'a kadar düşebilmektedir (Hansen 2007).

Günümüzde sıcaklık stresinin etkisini azaltmak için işletmelerde yağmurlama ve fanla kurutma uygulaması yapılabilmektedir. Yağmurlama ile hayvanlar ıslatılıp, fan ile deri ve kıl üzerindeki su buharlaştırılarak hayvanın serinletilmesi sağlanmaktadır. Ancak sıcak ve nemli bölgelerde sadece yağmurlama veya sadece fan temini istenen etkiyi sağlamamaktadır (Göncü 2015). Yağmurlama ve fan uygulaması ile yapılan çalışmalarda, yaz aylarında sıcaklık stresine maruz kalmış ineklerde süt veriminin arttığı bildirilmekle beraber, (Güneyli ve Özkütük 1994, Fisher ve ark 2010) uygulamanın süt verimini etkilenmediğini gösteren çalışmalar (Valtorta ve Gallardo 2004, Çakmakçı 2013) da mevcuttur.

Süt sığırlarında, sıcaklık stresinin etkilerine karşı kullanılacak yöntemlerin tespit edilmesi, işletmelerin karlılığı için önem arz etmektedir. Sıcaklık stresinin etkilerini azaltabilecek uygulamaların veya kalıcı dayanıklılık sağlayacak mekanizmaların geliştirilmesine olan ihtiyaç her geçen gün daha da artmaktadır (Dinçel ve Dikmen 2013).

Sıcaklık		% Oransal nem																				
°f	°c	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
72	22.0	64	65	65	65	66	66	67	67	67	68	68	69	69	69	70	70	70	71	71	72	72
73	23.0	65	65	66	66	66	67	67	68	68	68	69	69	70	70	71	71	71	72	72	73	73
74	23.5	65	66	66	67	67	67	68	68	69	69	70	70	70	71	71	72	72	73	73	74	74
75	24.0	66	66	67	67	68	68	68	69	69	70	70	71	71	72	72	73	73	74	74	75	75
76	24.5	66	67	67	68	68	69	69	70	70	71	71	72	72	73	73	74	74	75	75	76	76
77	25.0	67	67	68	68	69	69	70	70	71	71	72	72	73	73	74	74	75	75	76	76	77
78	25.5	67	68	68	69	69	70	70	71	71	72	73	73	74	74	75	75	76	76	77	77	78
79	26.0	67	68	69	69	70	70	71	71	72	73	73	74	74	75	75	76	76	77	77	78	79
80	26.5	68	69	69	70	70	71	72	72	73	73	74	75	75	76	76	77	78	78	79	79	80
81	27.0	68	69	70	70	71	72	72	73	73	74	75	75	76	77	77	78	78	79	80	80	81
82	28.0	69	69	70	71	71	72	73	73	74	75	75	76	77	77	78	79	79	80	81	81	82
83	28.5	69	70	71	71	72	73	73	74	75	75	76	77	78	78	79	80	80	81	82	82	83
84	29.0	70	70	71	72	73	73	74	75	75	76	77	78	78	79	80	80	81	82	83	83	84
85	29.5	70	71	72	72	73	74	75	75	76	77	78	78	79	80	81	81	82	83	84	84	85
86	30.0	71	71	72	73	74	74	75	76	77	78	78	79	80	81	81	82	83	84	84	85	86
87	30.5	71	72	73	73	74	75	76	77	77	78	79	80	81	81	82	83	84	85	85	86	87
88	31.0	72	72	73	74	75	76	76	77	78	79	80	81	81	82	83	84	85	86	86	87	88
89	31.5	72	73	74	75	75	76	77	78	79	80	80	81	82	83	84	85	86	86	87	88	89
90	32.0	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	86	87	88	89	90	91
91	33.0	73	74	75	76	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	86	87	88	89	90	91
92	33.5	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	86	87	88	89	90	91	92
93	34.0	74	75	76	77	78	79	80	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93
94	34.5	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94
95	35.0	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95
96	35.5	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95
97	36.0	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96
98	36.5	76	77	78	80	80	82	83	83	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	98
99	37.0	76	78	79	80	81	82	83	84	85	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	98	99
100	38.0	77	78	79	81	82	83	84	85	86	87	88	90	91	92	93	94	95	96	98	99	100
101	38.5	77	79	80	81	82	83	84	86	87	88	89	90	92	93	94	95	96	98	99	100	101
102	39.0	78	79	80	82	83	84	85	86	87	89	90	91	92	94	95	96	97	98	100	101	102
103	39.5	78	79	81	82	83	84	86	87	88	89	91	92	93	94	96	97	98	99	101	102	103
104	40.0	79	80	81	83	84	85	86	88	89	90	91	93	94	95	96	98	99	100	101	103	104
105	40.5	79	80	82	83	84	86	87	88	89	91	92	93	95	96	97	99	100	101	102	103	105
106	41.0	80	81	82	84	85	87	88	89	90	91	93	94	95	97	98	99	101	102	103	104	106
107	41.5	80	82	83	84	85	87	88	89	91	92	94	95	96	98	99	100	102	103	104	106	107
108	42.0	81	82	83	85	86	88	89	90	92	93	94	96	97	98	100	101	103	104	105	107	108
109	43.0	81	82	84	85	87	89	89	91	92	94	95	96	98	99	101	102	103	105	106	108	109
110	43.5	82	83	84	86	87	89	90	91	93	94	96	97	99	100	101	103	104	106	107	109	110
111	44.0	82	83	85	86	88	90	91	92	94	95	96	98	99	101	102	104	105	107	108	110	111
112	44.5	82	84	85	87	89	90	91	93	94	96	97	99	100	102	103	105	106	108	109	111	112
113	45.0	83	84	86	87	89	91	92	93	95	96	98	99	101	102	104	105	107	108	110	111	113
114	45.5	83	85	86	88	89	92	92	94	96	97	99	100	102	103	105	106	108	109	111	112	114
115	46.0	84	85	87	88	90	92	93	95	96	98	99	101	102	104	106	107	109	110	112	113	115
116	46.5	84	86	87	89	90	93	94	95	97	98	100	102	103	105	106	108	110	111	113	114	116
117	47.0	85	86	88	89	91	93	94	96	98	99	101	102	104	106	107	109	111	112	114	115	117
118	48.0	85	87	88	90	92	94	95	97	98	100	102	103	105	106	108	110	111	113	115	116	118
119	48.5	85	87	89	90	92	94	96	97	99	101	102	104	106	107	109	111	112	114	116	117	119
120	49.0	86	88	89	91	93	95	96	98	100	101	103	105	106	108	110	111	113	115	117	118	120



Şekil 1.3: SNİ eşik değerleri (Anonim 2015)

### 1.3.1.1. Sıcaklık stresinin hipotalamus-hipofiz-ovaryum üzerine etkisi

Sıcaklık stresi altındaki ineklerde ikinci foliküler dalganın dominant/preovulatör folikülü normalden 2-3 gün önce şekillenmektedir. Bu durum fizyolojik bakımdan önemlidir. Çünkü preovulatör folikülün erken şekillenmesi sonucunda folikül yaşlanmakta, normalden daha yaşlı bir folikül ovule olmaktadır. İneklerde fertilite ile preovulatör folikülün dominantlık süresi arasında negatif bir ilişki bulunmaktadır (Topuzoğlu ve Baştan 2010). Yaşlı foliküllerden elde edilen oositlerin fertilize olabildiği, ancak embriyoların 16 hücreli aşamadan önce öldüğü belirlenmiştir (Ahmad ve ark 1995).

Sütçü ineklerde, çevre sıcaklığının artışı ile birden fazla folikül oluşumunun uyarıldığı kabul edilmektedir. Sıcaklık stresinin etkisi ile dominant folikülün gelişimi aşamasında ve östrus başlangıcında, çapı 10 mm ve daha büyük folikül sayısı yaklaşık %

50 oranında artabilmektedir. Bu durum sıcak iklimin hüküm sürdüğü bölgelerde gerçekleşen buzağılamalarda ikizlik oranını artırmaktadır (Topuzoğlu ve Baştan 2010).

Sıcaklık stresinin GnRH salgılanmasını baskılayarak, yüksek miktarda kortikosteroid salınımına neden olduğu, bu durumun da LH sekresyonunu azalttığı iddia edilmektedir (De Rensis ve ark 2003). Bu durumda ineklerde luteolizisin ortalama 9 gün gecikebileceği belirlenmiştir (Wilson 1998). Ancak sıcaklık stresinin periferdeki LH konsantrasyonu üzerine olan etkisi tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar (Gwazdauskas ve ark 1981, Gauthier 1986) periferdeki konsantrasyonun değişmediğini öne sürerken; bazı araştırmacılar (De Rensis ve ark 2003) LH konsantrasyonunun arttığını ileri sürmektedirler. Bunun yanında bazı araştırmacılar (Wise ve ark 1988) ise sıcaklık stresi sonucu perifer LH konsantrasyonunun düştüğünü, amplitüt ve salınım sıklığında azalma olduğunu ileri sürmektedirler.

Sıcaklık stresine bağlı azalan LH konsantrasyonu nedeniyle dominant foliküllerin yetersiz geliştiği, bunun sonucunda foliküllerden yeterli miktarda östradiol salgılanamadığı bildirilmektedir. Plazma östradiol düzeyi düşük olan ineklerde gonadotropinleri daha çok inhibe ettiği bildirilmiştir. Başka bir deyişle nöroendokrin mekanizma tarafından kontrol edilen gonadotropin sekresyonu, plazma östradiol düzeyinin düşük olduğu durumlarda sıcaklık stresine daha da duyarlı hale gelmektedir. Belirlenen düşük östradiol düzeyine bağlı olarak östrüsün dış belirtileri belirgin şekilde gözlemlenememekte, tohumlamalar zamanında yapılamamakta bunun sonucunda da düşük fertilitate problemi ortaya çıkabilmektedir. Sıcaklık stresi altındaki süt ineklerinde, plazma östradiol konsantrasyonlarının düşük olmasının dominant folikülün küçüklüğü ve LH konsantrasyonunun düşüklüğü ile uyumlu olduğu ifade edilmektedir (De Rensis ve ark 2003).

Sıcaklık stresi nedeniyle düşen östradiol konsantrasyonu, normal luteolitik mekanizmayı engellemektedir. Preovulatör folikülden salgılanan östradiolün kandaki konsantrasyonu luteolizisten önce artmaktadır. Bunun sonucunda PGF<sub>2α</sub> sentezi ile ilgili enzimler aktive edilmekte ve endometriyal oksitosin reseptörü sentezi düzenlenmektedir. Uterusta, oksitosin ve östradiolün kendi reseptörlerine bağlanması ile de luteolizise neden olan PGF<sub>2α</sub> salınımı şekillenmektedir. Sonuç olarak, sıcaklık stresine maruz kalmış ineklerde östradiolün serum konsantrasyonunun düşmesi, doğal luteolitik mekanizmayı

bozarak, tekrarlayan foliküler dalgalar sonucu luteal dönemin uzamasına sebep olmaktadır (De Rensis ve ark 2003)

Sıcaklık stresine maruz kalmış ineklerde, folikülogenezisin yetersiz olması sebebiyle küçük ve orta büyüklükteki foliküllerden salgılanan plazma inhibin konsantrasyonu azalmaktadır. Sıcaklık stresine maruz kalmamış olan ineklere göre, GnRH uygulanmış sıcaklık stresi altındaki ineklerin daha düşük FSH salınımına sahip oldukları bildirilmiştir (De Rensis ve ark 2003).

Bazı araştırmacılar (Roth 2000, Güzeloğlu ve ark 2001), sıcaklık stresinin plazma progesteron (P4) düzeyi üzerinde etkisinin olmadığını, ancak luteolizisin geciktiğini söylemektedirler (Wilson 1998). Bununla birlikte, yaz aylarında P4 düzeyinin arttığını bildiren çalışmalar da vardır (De Rensis ve ark 2003). Bazı araştırmacılar ise (Younas 1993, Howell 1994) plazma P4 düzeyinin azaldığını ileri sürmektedirler. Yapılan çalışmalarda ortaya çıkan bu farklılıkların, kandaki P4 düzeyini etkileyen ve kontrol edilemeyen etkenlerden kaynaklanabileceği bildirilmektedir. Örneğin sıcaklığın tipi (akut veya kronik) ve hayvanlar için hazırlanan rasyonların farklı olması kandaki P4 düzeyini etkileyerek bu değişimlerin sebebinin tam olarak anlaşılmasına neden olabilmektedir. Plazma P4 düzeyleri, luteal dokudaki üretim oranına ve hepatic metabolizma oranına bağlıdır. Bunların her ikisi de konsantrasyona yem tüketimindeki değişimlerden etkilenebilmektedir. Bir önceki luteal dönemdeki düşük P4 konsantrasyonu, gebeliğin şekillendiği siklusun foliküler gelişimini baskılamakta, anormal oosit olgunlaşmasına ve buna bağlı erken embriyonik ölümlere neden olabilmektedir Bununla beraber tohumlama sonrası endojen P4 kaynağını desteklemek amacıyla dışardan uygulanan P4 hormonunun, gebelik oranlarına olan etkilerinin farklı olduğu belirtilmektedir (De Rensis ve ark 2003).

### **1.3.2. Oksidatif Stres**

Oksidatif stres, prooksidan-antioksidan dengesinin prooksidan yönüne kayması sonucu hücresel hasarlara yol açması durumudur (Valko ve ark 2007). Bununla birlikte, oksidatif stresin ölçümünün yapılması, oluşan hasarın düzeltilmesini ve onarımını sağlayan endojen savunma sistemlerinin bulunmasından dolayı zordur. Oksidatif stres, serbest radikal (SR) üretiminde artış ve antioksidan savunma sistemlerindeki azalış sonucu şekillenir. Bu nedenle, oksidatif stresin biyobelirteci olarak kabul edilen antioksidan

tüketiminin belirlenmesi, antioksidan düzeylerindeki düşüşün veya onların metabolitlerinde gerçekleşen artışın belirlenmesi ile olabilmektedir (Blumberg 2004).

Biyolojik sistemlerde SR, genellikle bir elektron kaybetmiş ve bir oksijen atomu içeren elektron alıcı moleküllerdir (Valko ve ark 2006). Bu durum onları kararsız bir hale getirmektedir. Serbest radikaller, organizmada aerobik solunum gibi normal fizyolojik durumlarda oluşabileceği gibi, ultraviyole radyasyon, insektisidler ve ilaçlar gibi entoksikasyonlar, hava kirliliği, hemorajik ve iskemik durumlar, allerji, enfeksiyonlar, yaşlanma ve stres gibi daha birçok nedenle de ortaya çıkabilmektedirler (Packer 2005). Bunun yanında SR, redoks döngüsü, araşidonik asit metabolizması, endoplazmik retikulum, fagositoz, mitokondriyal elektron transport sistemi, otooksidasyon ve oksidan enzimlerin reaksiyonları sonucu organizmada endojen kaynaklı olarak gelişebilmektedir (Bülbül 2008). Organizma oksidatif dengeyi sağlayabildiği sürece SR'den etkilenmemektedir (Altan ve ark 2006).

Oksidatif stres sonucu oluşan SR'nin üretimi, antioksidan sistemleri tarafından gerçekleştirilen nötralizasyondan daha hızlı olmaktadır. Bu nedenle, sıcaklık stresinin antioksidan mekanizmalarını da etkilediği düşünülmektedir. Çeşitli araştırmacılar sıcaklık stresi altındaki ineklerin laktasyondaki oksidatif durumu üzerine etkilerini incelemiştir. Harmon ve ark (1997), sıcaklık stresinin ineklerde plazma antioksidan aktivitesini düşürdüğünü bildirmektedir. Sıcaklık stresi altındaki ineklerde, E vitamini ve karotenin plazmadaki konsantrasyonlarının azaldığı ifade edilmektedir (Calamari ve ark 1999).

### **1.3.2.1. Oksidatif stres göstergeleri**

Oksidatif stres sonucu oluşan SR'nin, hedef moleküllerden elektron alma yetenekleri sayesinde, hedef molekülün yapısını ve fonksiyonlarını değiştirerek Deoksiribonükleik asit (DNA), Ribonükleik asit (RNA) gibi genetik materyalini, hücre zarını ve farklı enzimatik olayları etkileyerek, hücrede hasarlara neden olduğu bilinmektedir. Hücrede gelişen hasar, lipid peroksidasyonu, DNA hasarı ve proteinlerin oksidatif modifikasyonu sırasında ortaya çıkan bir takım hasar ürünleri kullanılarak belirlenebilmektedir (Valko ve ark 2007).



### 1.3.2.1.1. Lipid peroksidasyonu

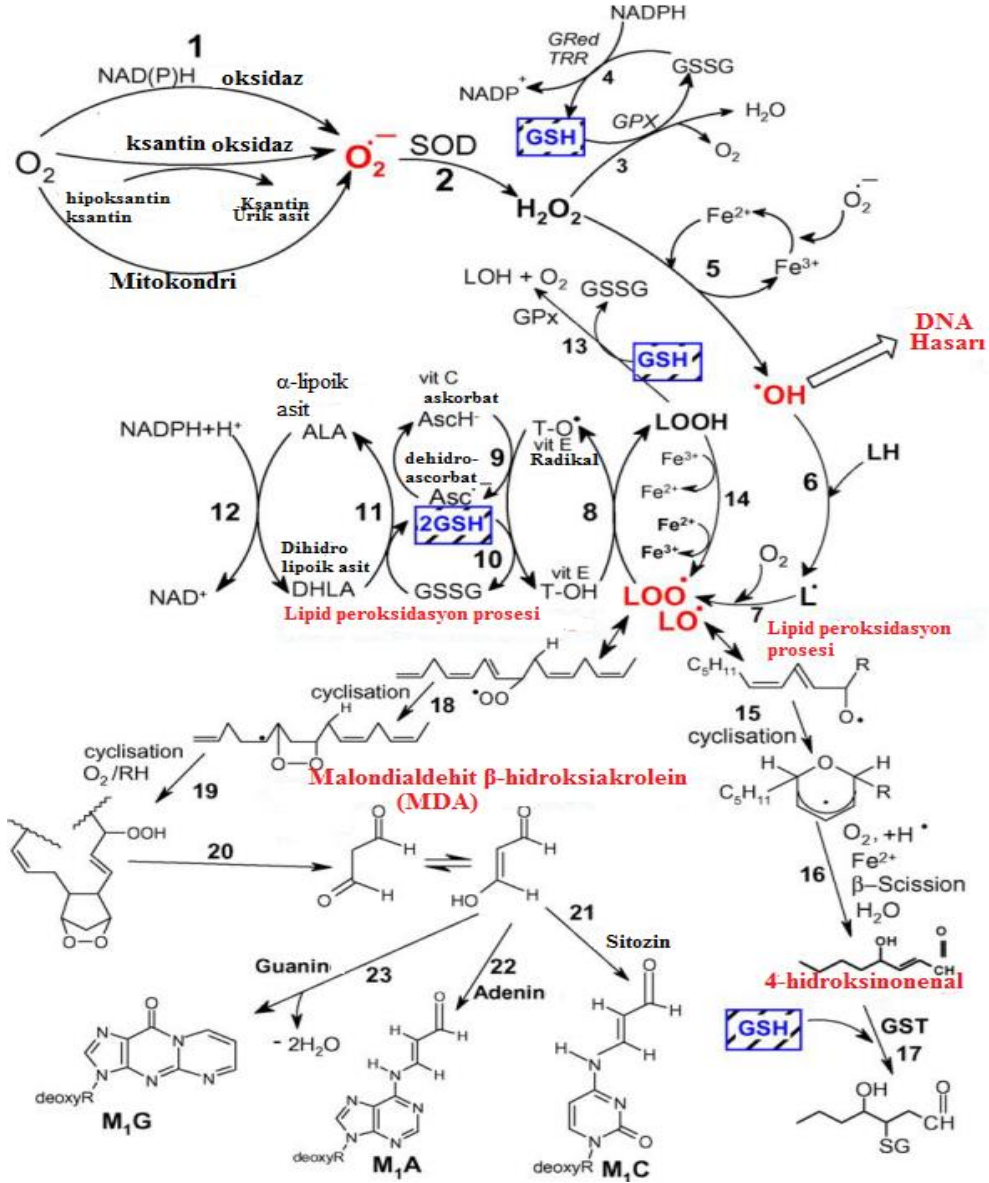
Savunma mekanizmalarının kapasitesini aşacak oranlarda şekillenen SR organizmada çeşitli bozukluklara neden olurlar. SR ile hücre membran fosfolipidlerinin yapısını meydana getiren poliansatüre yağ asitlerinin reaksiyonu sonucu lipid hidroperoksitleri ( $LOO^{\cdot}$ ) oluşur. Bu olaya lipid peroksidasyonu denir. Lipit oksidasyonunun başlangıcında başlatıcı bir radikal ( $X^{\cdot}$ ) yağ asidinden (LH) H atomu transfer ederek lipit radikalinin ( $L^{\cdot}$ ) oluşmasına neden olur. Oksidasyonun ilerleyen aşamasında lipit radikaline  $O_2$  eklenmesi ile  $LOO^{\cdot}$  meydana gelir.  $LOO^{\cdot}$  radikali kararlı bir yağ asidinden (LH) H atomu çalarak lipit radikali-peroksi radikali zincirleme reaksiyonlarını başlatır. Böylece olay kendi kendini katalizleyerek devam eder (Şekil 1.4), (Zhang ve Montine 2004).



Sonuçta oluşan lipit hidroperoksitler biyolojik olarak aktif olan aldehit, alkol, keton, eter, ester gibi bir takım ürünlere dönüşürler. Lipit peroksidasyonu olarak adlandırılan bu durum organel zarları ve hücre zarı için önemli bir tehdit olmaktadır. Çünkü hücre ve organel zarlarının stabilitesi bozularak geçirgenlikleri artmaktadır (Zhang ve Montine 2004).

#### 1.3.2.1.1.1. Malondialdehit (MDA)

Üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda tiobarbitirik asitle ölçülebilen MDA oluşur. Kandaki ve dokudaki MDA düzeyi, lipid peroksidasyonu ve lipid peroksidasyonunun derecesi ile bağlantılıdır (Rumley ve Paterson 1998). SR, savunma sistemlerinin kapasitesinin üzerine çıktığı zaman membrandaki yağ asitleri SR ile reaksiyona girerler ve peroksidasyon ürünleri oluştururlar. Organizmada SR'nin etkisi sonucu, membran yapısında bulunan doymamış yağ asidi zincirinden bir hidrojen iyonu uzaklaştırılmasıyla lipid peroksidasyonu başlar. Bu durum MDA düzeyinin artmasına neden olur (Yerer ve Aydoğan 2000).



**Şekil 1.4:** Reaktif oksijen türlerinin bir takım hüresel komponentlerine olan etkisi (Valko ve ark 2007).

Biyomembranlar ve hücre içi organeller, membranlarındaki fosfolipitlerinde doymamış yağ asitleri bulunması nedeniyle oksidanların saldırılarına karşı duyarlıdırlar. MDA, hücre membranlarındaki iyon alışverişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına neden olur. İyon geçirgenliğinde ve enzim aktivitesinde değişimlere sebep olarak olumsuz sonuçlara yol açar. MDA, DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir. Bu durum, hücre kültürleri için mutajenik, genotoksik ve karsinojeniktir (Mercan 2004).

Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu önleyerek ve/veya reaktif oksijen türlerini biriktirerek lipid peroksidasyonunu inhibe ederler. Bunun sonucu olarak da MDA seviyesi düşer (Gürbüz ve ark 2014).

#### **1.3.2.1.2. DNA hasarı**

Genetik materyalin moleküler bütünlüğünde ekzojen veya endojen faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan bütün değişiklikler DNA hasarı olarak adlandırılır (Kulaksız ve Sancar 2007). DNA'da hasar oluşturan iç faktörler; insersiyon ve delesyonlar, replikasyon hataları, yanlış eşleşmeler, deaminasyon ve metilasyon gibi kimyasal değişiklikler, depurinasyon/depirimidinasyon gibi baz kayıpları ve oksidatif hasarlardır. Çevresel faktörler ise kimyasal ajanlar (aflotoksin, benzopren, kemoterapi ilaçları gibi) ve ultraviyole radyasyon, iyonize radyasyon gibi fiziksel ajanlardır (Onur ve ark 2009). Hasar oluşturan iç ve dış faktörler karşısında DNA, canlının yaşamı süresince devamlı değişimlere maruz kalır. Bu değişimler sonucunda tek hücreli organizmalarda hücrelerin ölmelerine, çok hücreli organizmalarda ise kansere, mutasyona, dejenerasyona, yaşlanmaya en sonunda da hücrelerin ölmelerine sebep olabilir (Atmaca ve Aksoy 2009).

Oksidatif stresin, çeşitli mekanizmalar ile DNA üzerinde baz ve şeker modifikasyonları, abazik bölgeler, tek ve çift zincir kırıkları, DNA-protein çapraz bağlanması gibi çeşitli lezyonlara sebep olarak bazı hasarlara yol açtığı bilinmektedir (Yokuş ve Çakır 2002).

Oksidatif stres nedeniyle gelişen DNA hasarı iki farklı şekilde açıklanmıştır. Bu hasar ilk olarak, OH radikalinin (hidroksil radikali) oluşumuna bağlanmıştır. Biyolojik membranları kolaylıkla geçebilen hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) nükleusa girerek, demir ve bakır iyonları ile reaksiyonu sonucu OH radikaline dönüşür. Bu mekanizma ile OH radikalinin oluşabilmesi için  $H_2O_2$ 'nin metal iyonları ile tepkimeye girmesi veya DNA'ya çok yakın olması gerekmektedir. Oksidatif stres sonucunda hücre içinde serbest kalsiyum, demir ve/veya bakır iyonları artar. Bu iyonlar DNA'ya penetre olup, oksidatif hasar için DNA'yı hedef haline getirirler. DNA hasarına sebep olan ikinci yol ise, hücre içinde uyarılan, DNA'nın bütünlüğünü bozan nükleaz enziminin aktivasyonuna neden olan metabolik olaylardır. Oksidatif stres sonucu hücre içinde kalsiyum miktarını artırması ve

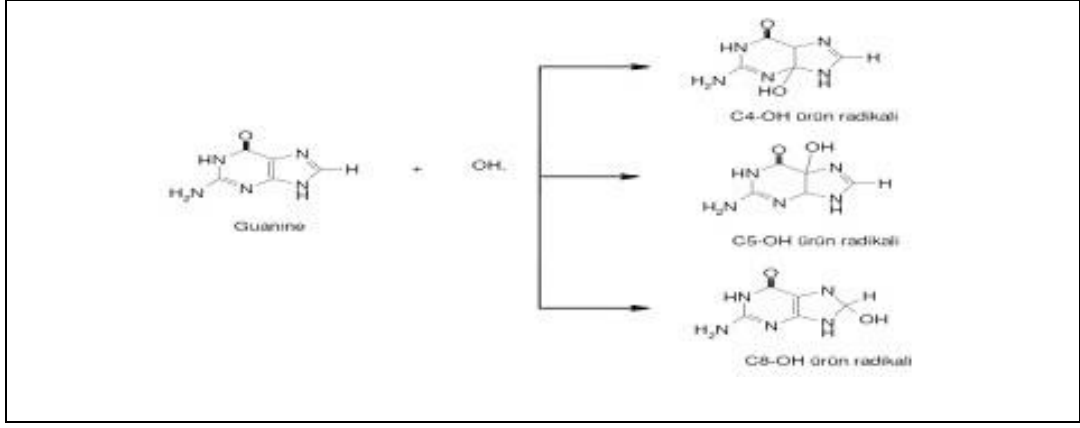
kalsiyum bağımlı endonükleaz aktivasyonu ile apoptozise benzer bir mekanizmayla DNA'da hasar oluşmakta ve parçalanmaktadır (Halliwell ve Aruoma 1991).

İnsan vücudunun tüm hücrelerindeki DNA'nın günde 103 kez oksidatif hasara maruz kaldığı bildirilmektedir (Stevnsner ve ark 2002). DNA hasarı ve onarımı arasındaki denge nedeniyle, çok düşük düzeylerde gelişen hasarlar sağlıklı bireylerde de saptanmaktadır. Yeni doğan sıçanlarda bile oksidatif baz modifikasyonunun şekillendiği bildirilmiştir (Bohr ve Dianov 1999). DNA replikasyonu ve DNA rekombinasyonu gibi hücrel olaylar sırasında da DNA'nın yapısında değişimler oluşabilir (Kulaksız ve Sancar 2007). Ayrıca antioksidan enzim seviyelerindeki azalma, DNA onarım mekanizmalarında oluşan bozukluklar, oksidatif DNA hasarının artmasına neden olmaktadır (Cooke ve ark 2003). SR'nin, DNA'da 20'den fazla oksidatif baz hasar ürününün oluşmasına neden olduğu bildirilmektedir (Atmaca ve Aksoy 2009).

#### **1.3.2.1.2.1. 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG)**

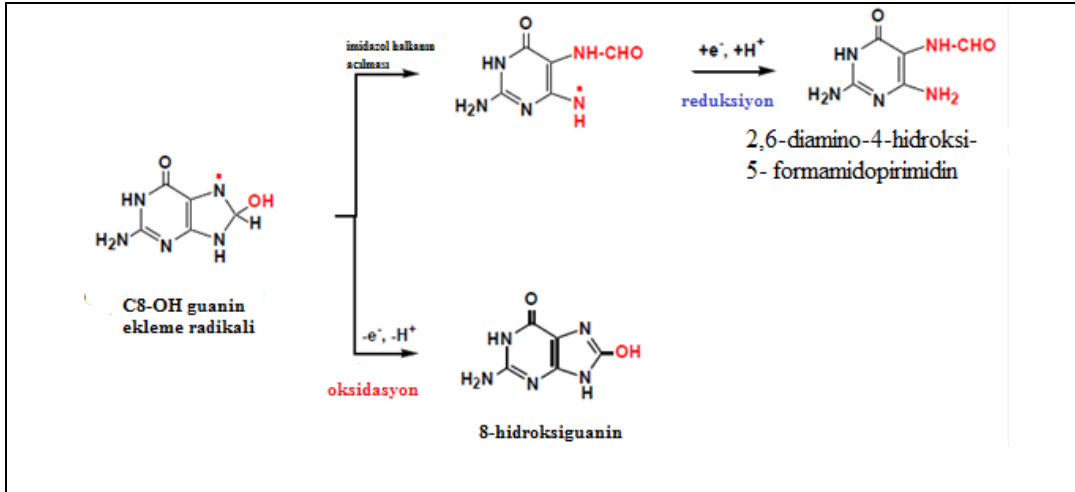
8-OHdG, 1983 yılında pişirilmiş gıdaların ısıtılmış glukozda izole edilmesi ile keşfedilmiştir. (Valavanidis ve ark 2009). Yirmiden fazla değiştirilmiş oksidatif DNA baz hasarı tanımlanmasına karşın, duyarlılığı ve mutajenite potansiyeli nedeniyle en çok odaklanılan 8-hidroksiguanin ya da onun deoksinükleotidi olan 8-OHdG'dir. (Şekil 1.7) (Lin ve ark 2004, Ercan ve Fidancı 2012). 8-OHdG, DNA, protein ve lipid peroksidasyonları ile ilgili çalışmalarda oksidatif stresin belirteci olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Harri ve ark 2007). Tüm pürin ve pirimidin bazları içerisinde en düşük iyonizasyon potansiyeline sahip olan baz guanindir. Ayrıca  $Cu^{+2}$  iyonlarının DNA'da guanin-sitosin'den zengin bölgelerde yüksek oranda bulunmasından dolayı, oksidatif hasara en fazla maruz kalan baz guanin olmaktadır (Morillas-Ruiz ve ark 2005). DNA replikasyonu sırasında guaninden tirozin trasversiyonu üretilirken, 8-OHdG adenin ile birleşmektedir. Bu durum bitişik bazların yanlış okunmasına sebep olabilmektedir (Harri ve ark 2007).

8-OHdG, guaninin 8. karbon atomuna OH radikali atakları sonucu oluşur. Guaninin 4, 5 ve 8. pozisyonlarındaki karbon atomları ile OH radikali reaksiyona girer. Pürinlerin C4, C5, C8 pozisyonlarına OH radikalinin eklenmesi ile C4-OH-, C5-OH- ve C8- OH- ekleme radikalleri oluşturulur (Şekil 1.5), (Ercan ve Fidancı 2012)



**Şekil 1.5:** Guanin bazının hidroksil radikali ile reaksiyonu (Yokuş ve Çakır 2002).

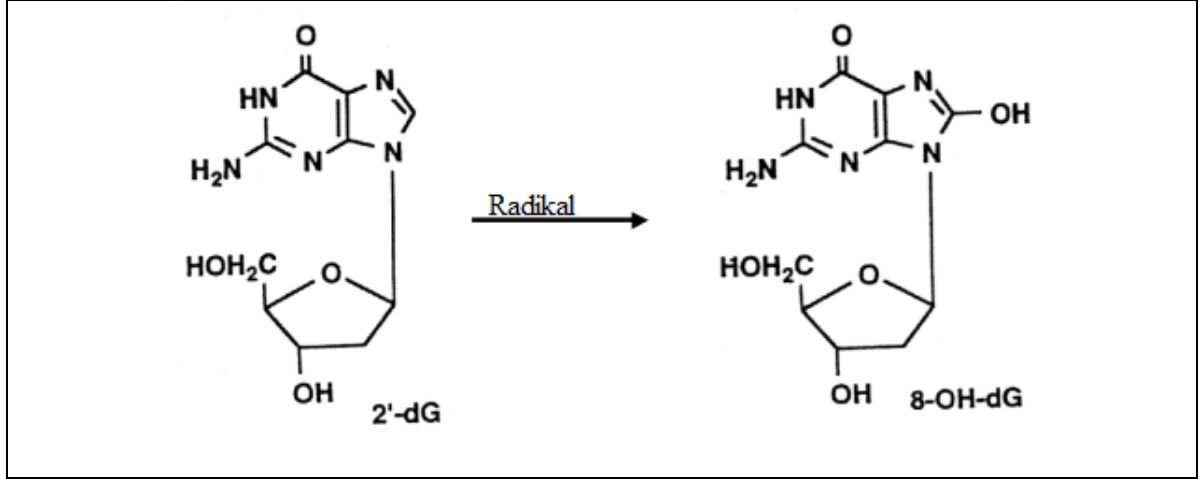
C4-OH- ve C5-OH- ekleme radikalleri, dehidratasyon ve redüksiyon ile oluşturulan pürin (-H) radikallerinin oksidasyonu ile meydana gelir. Oksijen ile guanin ve adeninin C8-OH ekleme radikalleri reaksiyona girer. 8-hidroksipürinler C8-OH ekleme radikallerinin yükseltgenmesiyle oluşur. C8-N9 imidazol halkasının açılmasıyla reaksiyon devam eder. Açık halka bir elektron indirgenmesiyle formamidopirimidinlere uğrar. Guaninden 2,6-diamino-4-hidroksi-5-formamido- pirimidin (FapyGua) (Şekil 1.6) ve adeninden 4,6-diamino-5-formamidopirimidin (FapyAde) şekillenir (Ercan ve Fidancı 2012).



**Şekil 1.6:** Guaninin C8 Pozisyonuna OH Ataklarıyla C8-OH Ekleme Radikalinden Oluşan Ürünleri (Ercan ve Fidancı 2012).

8-hidroksipürinlerin (7,8-dihidro-8-oxopürinler) ve formamidopirimidinlerin meydana gelmesi; bir elektron yükseltgenmesi ve bir elektron indirgenmesi ile C8-OH- ekleme radikallerine yükseltgenmesi ile oluşur. Oluşan bütün ürünler oksijenin varlığında

ve yokluğunda oluşmasına karşın oksijenin artışı 8-hidroksipürinlerin oluşumunda etkilidir. 8-hidroksipürinler, formamidopirimidinlerin indirgeyici ajanlarının artmasıyla ve oksijen varlığında meydana gelmeyi tercih eder. Oksijen varlığında 8-hidroksipürin oluşurken, ajanların azalması ile formadopirimidinler artar (Dizdaroğlu ve ark 2002).



Şekil 1.7: 8-OHdG Formülasyonu (Hattori 1996).

8-OHdG, serbest oksijen, OH radikali ile tek elektron oksidanlarının meydana getirdiği DNA lezyonlarının en sık karşılaşılanıdır. 8-OHdG baz ve nükleotid eksizyon tamiri gibi önemli oksidatif DNA hasarı tamir ürünlerini temsil etmektedir. (Hu ve ark 2010). Günümüzde 8-OHdG, oksidatif stresin belirlenmesinde DNA hasarının bir göstergesi olarak kullanılmaya devam etmektedir.

### 1.3.2.1.3. Proteinlerin oksidatif modifikasyonu

SR'nin proteinler üzerinde doğrudan veya dolaylı etkisi mevcuttur. Proteinlere ait oksidatif modifikasyonun değişik tipleri bulunmaktadır. Çapraz bağlanmalar, peptid zinciri fragmantasyonları, aminoasit modifikasyonları, yük değişiklikleri ve protein yıkımına duyarlılık veya direnç artışları bu duruma örnek olarak verilebilir (Tvrda ve ark 2011). Biyolojik örnekler içerisinde en yaygın protein oksidasyon ürünü prolin, lizin, arginin ve treonin protein karbonil türevleridir (Aydemir ve ark 2008). SR, yapısında çok sayıda disülfid bağı bulunan immünglobülin G ve albümin gibi proteinlerin tersiyer yapılarının bozulmasına neden olmaktadır. Ayrıca, SR hemoglobin gibi demir içeren proteinlere de zarar vermektedir (Halliwell 1993).

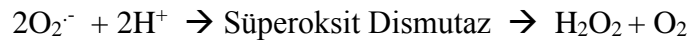
### **1.3.3. Antioksidan Savunma Mekanizmaları**

SR tarafından oluşturulan oksidasyonları önleyen, SR yakalama ve stabilize etme yeteneğine sahip maddelere antioksidan adı verilir (Packer 2005). Bu maddeler ile SR oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı engellemek amacıyla, vücutta ‘antioksidan savunma sistemleri’ geliştirilmiştir. Antioksidan moleküller, oksidan moleküllerin neden olduğu hasarı, hem hücre içi hem de hücre dışı savunma mekanizmaları ile etkisiz hale getirirler (Gümüştaş ve Atukeren 2008). Bu mekanizmalardan bir bölümü SR oluşmasını, bir bölümü ise oluşmuş SR’nin zararlı etkilerini önlemektedir. Bunun yanında koruyucu mekanizmalar nonenzimatik ve enzimatik antioksidanlar olarak sınıflandırılabilir (Mruk ve ark. 2002). Bu fonksiyonları oluşturan maddelerin hepsine birden genel anlamda antioksidanlar denilmektedir (Packer 2005).

#### **1.3.3.1. Enzimatik antioksidanlar**

##### **1.3.3.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)**

SR’yi metabolize eden enzimlerden ilk bulunanı SOD’dur. SOD’lar, süperoksit radikallerinin H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>’e dismutasyonunu katalizleyen metalloenzim grubudur. Hücrelerin sitosolünde, plazma ve mitokondrilerinde bulunurlar (Fridovich 1995).



SOD hücre içinde ve oksijen kullanımı fazla olan dokularda bulunmaktadır. Hücre dışında herhangi bir işlevi yoktur. Bakterilerin fagositoz ile yok edilmesinde görev alır. Tepkime sonucu şekillenen H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>’nin ortamdan uzaklaştırılması için GSH peroksidaz ve katalaz (CAT) ile birlikte çalışır (Kelly ve ark 2008).

##### **1.3.3.1.2. Katalaz (KAT)**

KAT, bütün hücre tiplerinde, değişik düzeylerde ihtiva eden dört tane hem grubu barındıran bir hemoproteindir. KAT, hidrojen peroksiti, moleküler oksijene ve suya katalizler. Bir dakikada içerisinde bir molekül KAT ile bir milyon H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> molekülü suya katalizlenebilir (Alfonso-Prieto ve ark 2012).



### 1.3.3.1.3. Glutasyon Redüktaz (GR)

Glutasyon Redüktaz (GR), Glutasyon Peroksidaz (GPx) ile yükseltgenen okside glutasyonu (GSSG), Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) koenziminin katalizörlüğünde glutatyon (GSH) dönüştürür. GPx, GSH ile beraber redoks döngüsünde hidroperoksitleri ortamdaki uzaklaştırır (Sorg 2004).



### 1.3.3.1.4. Glutasyon Peroksidaz (GPx)

GPx, selenyum bağımlı bir metalloenzimdir. Hücre dışı formu bir glikoproteindir. Hücre içi ve mitokondriyel formlarının ise farklı antijenik yapıya sahip oldukları düşünülmektedir. GPx, spesifik bir hidrojen donörü olan GSH'yi kullanarak H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, lipid ve lipid bulundurmeyen H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 'leri indirger. GPx, translasyon sırasında polipeptid zinciriyle birleşen aktif merkezinde selenosistein bulundurur. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 'nin yüksek konsantrasyonlarının ve büyük moleküllü lipid hidroperoksitlerinin indirgenmesinde etkilidir (Szaleczky ve ark. 1999). GPx aşırı H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> varlığında GSH'nin okside glutatyon (GSSG, Glutasyon disülfid) oksidasyonunu katalizler, bu arada H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ise suya dönüşerek detoksifiye edilir (Mates ve ark 1999).



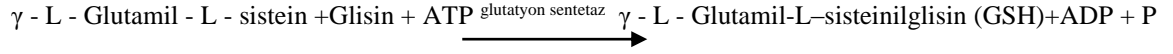
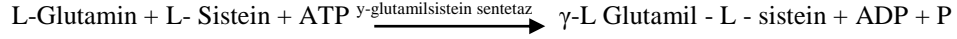
## 1.3.3.2. Nonenzimatik antioksidanlar

### 1.3.3.2.1. Glutasyon (GSH)

GSH ilk defa 1888 yılında izole edilmiş olup, yapısı ancak 40 sene sonra açıklanabilmiştir (Commandeur ve ark 1995). GSH, bütün memeli hücrelerinde milimolar konsantrasyonlarda bulunmaktadır. GSH, aminoasit transportunda, proteinlerin sulfidril gruplarının redükte kalmasını sağlamada ve organizmanın okside edici moleküllere ve elektrolitik xenobiyotiklere karşı korunmasında görev alan ve enzimatik olmayan bir antioksidandır (Konukoğlu ve Akçay 1995).

GSH, karaciğerde herhangi bir genetik bilgiye ihtiyaç duymadan sentezlenebilen, sistein, glutamik asit ve glisinden oluşan bir tripeptiddir (Sipes ve ark 1997). GSH, organizmada L-glutamik asit, L-sistein ve glisinden,  $\gamma$ -glutamilsistein sentetaz ve GSH sentetaz enzimlerinin etkisiyle iki aşamada oluşmaktadır. (Whalen ve Boyer 1998).





GSH, SR ve peroksitler ile reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur. Enzim ve proteinlerin tiyol gruplarının (-SH) indirgenmesiyle redükte formlarının yeterli seviyelerde kontrolünü sağlar. Aminoasitlerin membran transportunda ve yabancı bileşiklerin detoksifikasyonunda görev alır. Hemoglobinin oksitlenerek methemoglobine dönüşmesinin engellenmesinde rol alır. GSH'nin oksitlenebilirliğinden faydalanılarak H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin elimine edilmesini sağlar (Kulaksız ve Sancar 2007). Lipit peroksidasyonun başlangıç döneminde, zar fosfolipitlerindeki çoklu doymamış yağ asitlerinin korunmasını sağlayarak, oksidatif strese karşı savunma hattının oluşturulmasında görev alır (Şimşek ve Aksakal 2005).

#### **1.3.3.2.2. Melatonin**

Melatonin epifiz bezinde bulunan ışığa duyarlı pineolasit adı verilen hücrelerinden salgılanır. Oksidatif stresin önlenmesinde OH radikalının ortadan kaldırılmasında görev almaktadır (Zephy ve Ahmad 2015).

#### **1.3.3.2.3. Hyaluronik asit (Hyaluronan)**

Hyaluronan ya da hyaluronik asit antioksidan özelliklere sahip bir glukozaminoglikandır. Radikalin şekillenmesine neden olan demir (Fe<sup>2+</sup>) ve bakır (Cu<sup>2+</sup>) gibi ağır metallerle şelat yaparak, radikallerin etkinliğini azaltır (Balogh ve ark 2003).

#### **1.3.3.2.4. Karotenoidler**

Bitki pigmentlerinden karotenoid familyasının bir üyesi olan karoten, aynı zamanda A vitamininin metabolik ön maddesidir. Singlet oksijeni baskılar, süperoksit radikalini temizler. Aynı zamanda OH radikalleri ile doğrudan etkileşerek antioksidan özellik gösterir (Akkuş 1995).

#### **1.3.3.2.5. Vitamin E**

Vitamin E, zincir kıran bir antioksidandır. Vitamin E'nin ( tokoferol) organizmada biyolojik membranların korunmasında görevleri vardır. Vitamin E, SR oluşumunu azaltmak suretiyle membran lipitlerinde oluşabilecek oksidatif zararın önlenmesini sağlar

(Agarwal ve Allamaneni 2004). Vitamin E konsantrasyonunun artması foliküler sıvısındaki SR düzeyini düşürebilmektedir (Agrawal ve Kale 2001). Aynı zamanda vitamin E, fertilizasyonun oluşmasında, oosit olgunlaşması ve kalitesinde, erken embriyonik gelişimde önemli işlevlere sahiptir (Tao ve ark 2004).

### 1.3.3.2.6. Vitamin C

Vitamin C, ilk olarak Albert Szent Gyorgyl tarafından izole edilmiştir ve antiskorbüt öz olarak tanımlanmıştır (Bowden ve ark 2003). Vitamin C organizmada önemli işlevleri olan multifonksiyonel bir antioksidandır. Vitamin C, Vitamin A ve E'nin aksine hidrofiliktir. Sulu ortamda etkin olduğu bilinen vitamin C, SR temizleyicisi olarak gösterilmiştir (Salman ve ark 1994). İndirgeyici özelliği sayesinde doğrudan singlet oksijen ( $O^2\cdot$ ) ve  $OH\cdot$  ile çeşitli lipid peroksitlerle etkileşmektedir. Ayrıca, okside olmuş vitamin E'nin antioksidan özelliğini restore etmektedir (Du ve ark 2012). C vitamini karnitin, kollajen ve nörotransmitter sentezinde bulunan birçok enzim için koenzim görevi görür. Ayrıca nötrofil kaynaklı kollajenaz aktivasyonunu engeller. C vitamini yetersizliğinde dejeneratif yumuşak ve sert doku değişiklikleri şekillenmekte, nötrofillerin çekirdek morfolojisi bozulmakta ve kemotaktik etkisi azalmaktadır (Doğan ve ark 2010).

Ekstraselüler sıvı içerisinde bulunan en önemli antioksidan madde Vitamin C'dir. İntraselüler olarak da antioksidan özellik gösterebilmektedir.  $O^2\cdot$ ,  $H_2O_2$ ,  $OH\cdot$  ve  $LOO\cdot$  gibi birçok radikali güçlü bir şekilde bağlanarak inaktive edebilmektedir. Plazma lipitleri ile yapılan incelemeler,  $LOO\cdot$ 'nun meydana gelmesini tetikleyen maddelerin yaptığı lipid peroksidasyonunu inhibe eden en önemli plazma komponentinin C vitamini olduğunu göstermiştir. Böylece biyomembranları ve DNA'yı peroksidatif zararlardan koruyabilmektedir. Vitamin C, dokularda herhangi bir enzimin katalitik aracılığına ihtiyaç duymadan kolayca dehidroaskorbik aside oksitlenmektedir. Dehidro şekline dönüşmesi nedeniyle molekül başına iki hidrojen atomu serbest kalmaktadır. Bu özelliği sebebiyle vitamin C, indirgeyici nitelik göstermektedir. Dehidroaskorbik asit ortamda iki  $H^+$  almak suretiyle kolaylıkla askorbik asite (Vitamin C) indirgenmektedir. Bu kimyasal özellikleri sebebiyle Vitamin C ve dehidroaskorbik asit, vücut sıvıları içerisinde denge halinde kalabilmekte ve birbirlerine kolaylıkla dönüşebilmektedirler. Adrenokortikotropik hormonun ve steroidogenezin artması, adrenal bezdeki vitamin C konsantrasyonunun azalmasına neden olmaktadır. Deney hayvanlarına bakteriyel toksinler verildiğinde,

adrenal korteksteki vitamin C'nin belirgin bir şekilde azaldığı saptanmıştır. Bu durumda vitamin C'nin ağır infeksiyon ve stres hallerinde, strese karşı hormonal reaksiyonun gelişmesinde önemli katkısının olduğu ileri sürülmüştür (Kayaalp 2002).

Tavuklarda sıcaklık stresinin etkisinin azaltılmasında vitamin C yaygın olarak kullanılmaktadır. Çevre sıcaklığının yüksek olduğu durumlarda kanatlıların vücut sıcaklıklarının bir miktar daha yükseldiği belirtilmektedir (Şahin ve ark 2003). Bunun yanında kanda ve dokulardaki vitamin C seviyesi de azalmaktadır. Rasyona eklenen vitamin C ile vitamin C'nin kandaki konsantrasyonu yükselmekte, böylece kanatlıların vücut sıcaklıklarının düşmesi sağlanmaktadır. Sıcaklık stresine maruz kalmış kanatlılara vitamin C takviyesi ile stres ortadan kalktığına bile büyüme hızının arttığı, ölümlerin ise azaldığı ifade edilmektedir (Konca ve Yazgan 2002).

Vitamin C, hayvanlarda foliküllerin granuloza ve teka hücrelerinde, korpus luteum (CL)'un luteal hücrelerinde ve oositlerin sitoplazmalarında yoğunlaşmaktadır (Zreik ve ark 1998). Vitamin C'nin CL'deki düzeyinin, plazmadaki düzeyinden en az 100 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir (Petroff ve ark 1997). Vitamin C, P4'ün üretiminde görev almakta, luteal fonksiyonların artırılmasında doğrudan etkisi bulunmaktadır. Vitamin C'nin organizmada yapmış olduğu fonksiyonların engellenmesi, SR'nin artışıyla birlikte luteal dokunun büyümesini geciktirerek, P4 üretiminin azalmasına neden olmaktadır (Haliloğlu ve ark 2002).

Vitamin C, ruminantlarda karaciğerde glukozdan sentezlenir ve ortalama yarılanma ömrü 3,5 saattir (Weiss 2001). Ayrıca mide kompartımanlarında rahatlıkla parçalanabilmektedir. Bu durum diğer evcil hayvanların aksine ineklerin Vitamin C eksikliğine karşı daha duyarlı olmalarına neden olmaktadır (Padilla ve ark 2006). Vitamin C eksikliği ile meydana gelen iskorbüt hastalığının tipik belirtisi ineklerde de rapor edilmiştir (Duncan ve ark 1944). Ruminantlarda kan glukoz düzeyindeki azalmalarda (ketozis, hipoglisemi) ve biyosentezin yetersiz kaldığı ya da tüketiminin arttığı (stres ve hastalıklar) durumlarda Vitamin C eksikliği görülebilmektedir (Haliloğlu ve ark 2002). Ayrıca laktasyon döneminlerinde görülen mastitis vakalarında, buzağılama dönemlerinde ve özellikle yaz aylarında plazma Vitamin C düzeyinin azaldığı belirtilmektedir (Padilla ve ark 2006). Ancak bu azalma, dışarıdan yüksek dozlarda uygulanan vitamin C ile artırılabilir (Weiss 2001). Bu nedenle,

sıcak havalarda süt sığırlarına Vitamin C takviyesinin verim üzerine avantajları olabileceği düşünülmektedir (Padilla ve ark 2006).

Verilen bu bilgiler ışığında sunulan çalışmada, sıcaklık stresine maruz kalan ve CIDR ile senkronize edilen sütü ineklerde, tohumlama sırası ve izleyen 4, 8 ve 12. günlerde kas içi yolla uygulanan Vitamin C'nin sıcaklık stresinin neden olduğu oksidatif stres parametreleri MDA ve 8- OHdG, bir antioksidan olan GSH ile kan serumu P4 düzeyi ve gebelik oranlarına olan etkilerini araştırma amaçlanmıştır.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Gereç

#### 2.1.1. Hayvan Materyali

Çalışma materyalini, Muğla ili Milas İlçesi'ndeki bir süt ineği işletmesinde yaşları 3-7 arasında değişen, en az bir kez doğum yapmış ve son buzağılama tarihinden en az 45-80 gün geçmiş toplam 80 adet Holstein- Friesian ırkı inek oluşturdu. Çalışmada kullanılan ineklerin seçiminde önceki yıllara ait fertilitite kayıtları dikkate alındı. Çalışmada kullanılan inekler normal doğum yapmış, metabolik bozukluğu bulunmayan, meme ve ayak hastalığı olmayan, yapılan rektal muayene sonucunda herhangi bir fertilitite problemi bulunmayan, sağlıklı inekler arasından seçildi. Bütün hayvanlar buzağılamadan sonra dengeli bir rasyon ile beslendi. İneklere, günlük 8 kg süt yemi (Abalıoğlu Yem® % 19 Protein - 2700 Kcal) ile birlikte yulaf, arpa, kuru yonca otu ve mısır silajından hazırlanan rasyon verildi. İşletmede 2014 yılı için hesaplanan süt verimi inek başına ortalama 28,3 kilogram (kg) idi. Hayvanlar yarı açık serbest duraklı ahırlarda barındırıldı. Çalışmanın yapıldığı işletmede sıcaklık stresine karşı alınmış herhangi bir tedbir bulunmamaktaydı. İneklerin senkronizasyonu ve suni tohumlama çalışmaları ise Milas ilçesinde sıcaklıkların en yüksek olduğu Temmuz-Ağustos ayları arasında gerçekleştirildi.

### 2.2. Yöntem

#### 2.2.1. Hayvanların Senkronizasyonu

Hayvan materyali olarak seçilen tüm inekler, sikluslarının dönemi dikkate alınmadan aynı zamanda senkronize edildi. Böylece çalışma esnasında hayvanların benzer SNI değerlerine maruz kalmaları, aynı zamanda tohumlanmaları, kan örneklerinin toplu bir şekilde alınması sağlandı. Senkronizasyon için her bir hayvanın vaginasına CIDR® (Pfizer) yerleştirilip, sonrasında 6. günde 2 ml kas içi PGF<sub>2α</sub> Sincromic® (Vilsan) enjeksiyonu yapıp, 7. günde CIDR® çıkarıldı.

#### 2.2.2. Hayvanların Gruplandırılması

Hayvan materyali olarak seçilen ve östrüsleri tespit edilen 80 baş ineğin kızgınlık takipleri yapılarak kızgınlık gösterenlere suni tohumlamaları yapıldı. Suni tohumlamaları

yapılan bu inekler, rastgele örnekleme yöntemiyle uygulama ve kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Uygulama grubu ineklere (n=40) tohumlamanın yapıldığı gün (0. gün) ve izleyen 4, 8 ve 12. günler saat 09.00-10.00 arasında, ml'sinde 250 mg askorbik asit (Vitamin C) içeren Ascorvet® (Vetaş) enjeksiyonluk çözeltisinden prospektüs bilgisi dahilinde 10 ml dozda kas içi yolla enjekte edildi.

Kontrol grubu ineklere (n=40) de aynı şekilde tohumlamanın yapıldığı gün (0. gün) ve izleyen 4, 8 ve 12. günler saat 09.00-10.00 arasında 10 ml izotonik NaCl kas içi yolla uygulandı.

### **2.2.3. Kan Serumı ve Plazma Elde Edilmesi**

Her iki gruptan kızgınlık gösteren inekler arasından rastgele seçilen 11 inekten, tohumlama günü (0. gün) ve izleyen 4, 8 ve 12. günlerde saat 12.00-13.00 arasında, toplam 4 kez P4, GSH ve MDA ölçümü için sarı kapaklı jelli tüplere 8 ml; yine aynı günlerde 8-OHdG ölçümü için mor kapaklı K<sub>2</sub>EDTA'lı tüplere 2 ml kan örnekleri alındı.

Her iki gruptan alınan kan örnekleri 3000 devirde 10 dakika süre ile santrifüje edilerek serumları ve plazmaları çıkarıldı. Çıkarılan serum ve plazmalar ependorf tüplere alınarak, analiz yapılana kadar -20 °C'deki derin dondurucuda muhafaza edildi.

### **2.2.4. Gebelik Muayenesi**

Tohumlamayı takiben 30. günde her iki gruptaki ineklere gebelik teşhisi için transrektal yolla ultrasonografik muayene yapıldı. Ultrasonografik muayenelerde Kaixin (KX5100VET®) marka ultrason cihazı kullanıldı. Otuzuncu günde gebe olduğu belirlenen hayvanların gebelikleri, 60. günde yapılan ultrasonografik muayene ile teyit edildi.

### **2.2.5. Sıcaklık Nem İndeksinin Belirlenmesi**

Çalışmanın yapıldığı Muğla İli Milas İlçesi'nde, çalışma tarihleri arasındaki sıcaklık değerleri (°C) ve nispi nem (%) oranları için T.C. Orman ve Su İşleri Bakanlığı, Meteoroloji Genel Müdürlüğü, Türkiye Meteorolojik Veri Arşiv Sistemi (TÜMAS) verileri kullanıldı. Verileri kullanılan hava durumu istasyonu, çalışmanın yapıldığı yere yaklaşık 5 km uzaklıkta bulunuyordu. SNİ değeri, kuru termometre sıcaklığı (S<sub>ks</sub>) ve bağıl nem (BN)

verileri kullanılarak Mader ve ark. (2006)'nın belirlediği aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$SNİ = (0.8 \times S_{ks}) + [(BN/100) \times (S_{ks} - 14.4)] + 46.4$$

### **2.2.6. Biyokimyasal Analizler**

Biyokimyasal analizler spektrofotometre (Shimadzu UV-1601) cihazı ile kit prosedürlerine göre tek ölçümde yapıldı. P4 düzeylerinin belirlenmesinde Cusabio firmasına ait Bovine progesterone (PROG) ELİSA Kiti (katalog numarası: CSB-E08172b), GSH düzeylerinin belirlenmesinde Cayman firmasına ait Glutathione Assay Kit (katalog numarası: 703002), MDA düzeylerinin belirlenmesinde Cusabio firmasına ait Bovine Malondialdehyde (MDA) ELİSA Kiti ( katalog numarası CSB-E14000B), 8-OHdG düzeylerinin belirlenmesinde Cusabio firmasına ait Bovine 8-Hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) ELİSA Kiti (katalog numarası: CSB-EQ02916BO) kullanıldı. Bütün parametreler için rekabetçi inhibisyon enzim immunoassay tekniği uygulandı. Çıkan sonuçlar Curve Expert 1.3 programı ile hesaplandı.

### **2.2.7. İstatistiksel Analiz**

Deneme ve kontrol grubuna alınan hayvanlara ait ölçüm değerlerinin ortalaması ve standart sapma değerleri, tanımlayıcı istatistik yapılarak belirlendi. Gruplar içerisinde homojenite testi yapılarak, verilerin Komorrov-Simironov testine göre homojen olup olmadığı belirlendi. Normal dağılım göstermeyen verilere logaritmik transformasyon işlemi uygulanıp normal hale getirilmesi sağlandı. Deneme ve kontrol grubunda bulunan hayvanlara ait 0, 4, 8 ve 12. gün verileri arasında farklılığın olup olmadığının belirlenmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Deneme ve kontrol grupları arasında zamana bağlı değişimin anlamlı olup olmadığının tespiti için ki-kare testinden yararlanıldı. Elde edilen istatistiksel sonuçlarda  $p < 0,05$  düzeyi anlamlı kabul edilip, tüm bu analizler için SPSS 22.0 paket programından yararlanıldı.

## 3.BULGULAR

### 3.1. Sıcaklık Nem İndeksinin Belirlenmesi

T.C. Orman ve Su İşleri Bakanlığı, Meteoroloji Genel Müdürlüğü, Türkiye Meteorolojik Veri Arşiv Sistemi (TÜMAS) verilerinden faydalanılarak hesaplanan SNİ değerleri; 0. gün 83, 4.gün 84, 8. gün 84, 12. gün 82 olarak belirlendi. Çalışma günleri içerisinde hesaplanan SNİ değerlerinin göre ineklerde sıcaklık stresi için kritik eşik olan 72 seviyesinden yüksek olduğu görüldü. Böylece orta seviyede bir stres oluşturabilecek hava şartlarının çalışmada mevcut olduğu belirlendi.

### 3.2. Postpartum Süt Verimleri ve Gebelik Oranları

Uygulama grubu inekler arasından kan örnekleri alınan 11 inek, postpartum ortalama  $77,9 \pm 1,3$  günde tohumlandı. İneklerin tohumlama anında günlük ortalama süt verimlerinin  $21,2 \pm 6,1$  kg olduğu belirlendi. Tohumlama sonrasında otuzuncu günde yapılan ultrasonografik muayenede 4 inekte (% 36,3) gebelik tespit edildi. Otuzuncu günde gebe olduğu belirlenen hayvanların gebelikleri, altmışıncı günde yapılan ultrasonografik muayene ile teyit edildi.

Uygulama grubu inekler arasından kan örnekleri alınmayan 29 inek, postpartum ortalama  $75,3 \pm 4,4$  günde tohumlandı. Tohumlama anında günlük ortalama süt verimlerinin  $23,2 \pm 2,6$  kg olduğu belirlendi. Tohumlama sonrasında otuzuncu günde yapılan ultrasonografik muayenede 9 inekte (% 36,3) gebelik tespit edildi. Otuzuncu günde gebe olduğu belirlenen hayvanların gebelikleri, 60. günde yapılan ultrasonografik muayene ile teyit edildi. Çalışmada, uygulama grubunda toplam 13 ineğin (% 32,5) gebe olduğu belirlendi.

Kontrol grubu inekler içerisinde kan örnekleri alınan 11 inek, postpartum ortalama  $78,1 \pm 1,8$  günde tohumlandı. İneklerin tohumlama anında günlük ortalama süt verimlerinin  $23 \pm 5$  kg olduğu belirlendi. Tohumlama sonrasında otuzuncu günde yapılan ultrasonografik muayenede 3 inekte (% 27,2) gebelik tespit edildi. Otuzuncu günde gebe olduğu belirlenen hayvanların gebelikleri, 60. günde yapılan ultrasonografik muayene ile teyit edildi.

Kontrol grubu inekler arasından kan örnekleri alınmayan 29 inek, postpartum ortalama  $73,8 \pm 5,2$  günde tohumlandı. Tohumlama anında günlük ortalama süt verimlerinin



22,7±4,4 kg olduğu belirlendi. Tohumlama sonrasında otuzuncu günde yapılan ultrasonografik muayenede 6 inekte (% 20,6) gebelik tespit edildi. Otuzuncu günde gebe olduğu belirlenen hayvanların gebelikleri, 60. günde yapılan ultrasonografik muayene ile teyit edildi. Çalışma sonrasında kontrol grubu inekler içerisinde 9 inekte (% 22,5) gebelik tespit edildi (Çizelge 3.1).

Yapılan istatistiksel analizde uygulama ve kontrol grubu inekler arasındaki gebelik oranları ve süt verimleri yönüyle istatistiki bir fark belirlenemedi. Aynı şekilde ortalama süt verimleri ve postpartum günlerin gebelik oranlarına etkisi ile ilgili istatistiki farklılık bulunmadı.

**Çizelge 3.1** Uygulama ve kontrol grubu ineklerin postpartum tohumlanma günleri, gebe kalma oranları ve günlük süt verim düzeyleri.

Parametre	Uygulama grubu (n=40)			Kontrol grubu (n=40)		
	Kan örneği alınan (n=11)	Kan örneği alınmayan (n=29)	Toplam (n=40)	Kan örneği alınan (n=11)	Kan örneği alınmayan (n=29)	Toplam (n=40)
Postpartum tohumlama (gün)	77,9±1,3	75,3±4,4	76,3±3,4	78,1±1,8	73,8±5,2	75,6±4,3
Gebelik (%)	36,3	31,0	32,5	27,2	20,6	22,5
Süt verimi (kg)	21,2±6,1	23,2±2,6	22,6±3,9	23±5,0	22,7±4,4	22,8±4,5

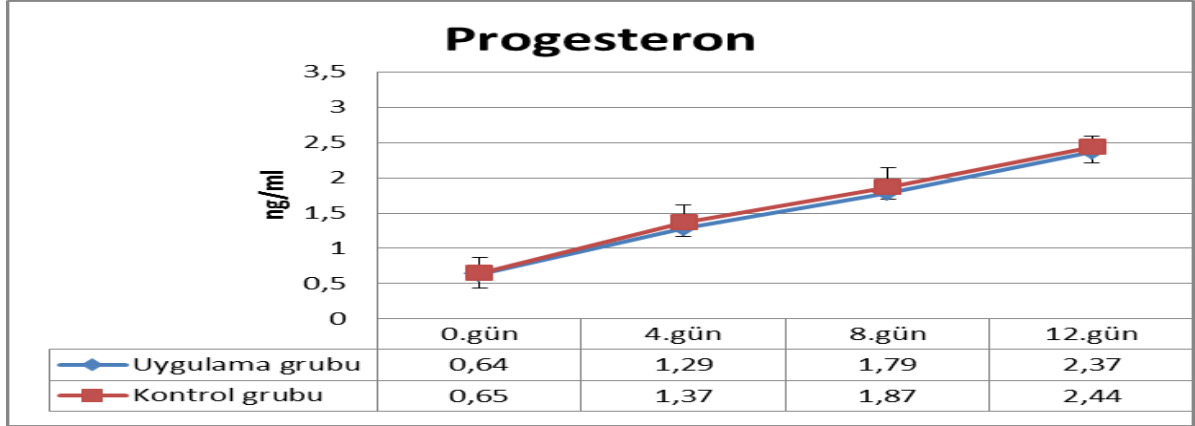
### 3.3. Progesteron Düzeyleri

Uygulama ve kontrol grubu inekler içerisinde kan alınan ineklere ait serum P4 düzeyleri Çizelge 3.2’de sunulmuştur. Uygulama grubu ineklerin 0, 4, 8 ve 12 günlerde Serum P4 düzeyleri sırasıyla 0,65±0,23 ng/ml, 1,29±0,33 ng/ml, 1,79±0,35 ng/ml, 2,37±0,22 ng/ml, kontrol grubu ineklerde ise 0,64±0,21 ng/ml, 1,37±0,2 ng/ml, 1,87±0,17 ng/ml, 2,44 ±0,23 ng/ml olarak belirlendi.

**Çizelge 3.2:** Gruplara ait serum P4 düzeyleri (ng/ml).

Gruplar	Günler			
	0	4	8	12
Uygulama (n=11)	0,65 ±0,23	1,29 ± 0,33	1,79 ±0,35	2,37 ±0,22
Kontrol (n=11)	0,64 ±0,21	1,37 ± 0,20	1,87 ±0,17	2,44 ±0,23
P				

Yapılan istatistiki değerlendirmede uygulama ve kontrol grupları arasında ölçüm yapılan günlerdeki P4 düzeyleri bakımında istatistikî olarak bir farklılık belirlenememiştir ( $p>0.05$ ) (Şekil 3.1)



Şekil 3.1: Gruplara ait serum P4 değerlerinin günlere göre dağılımı.

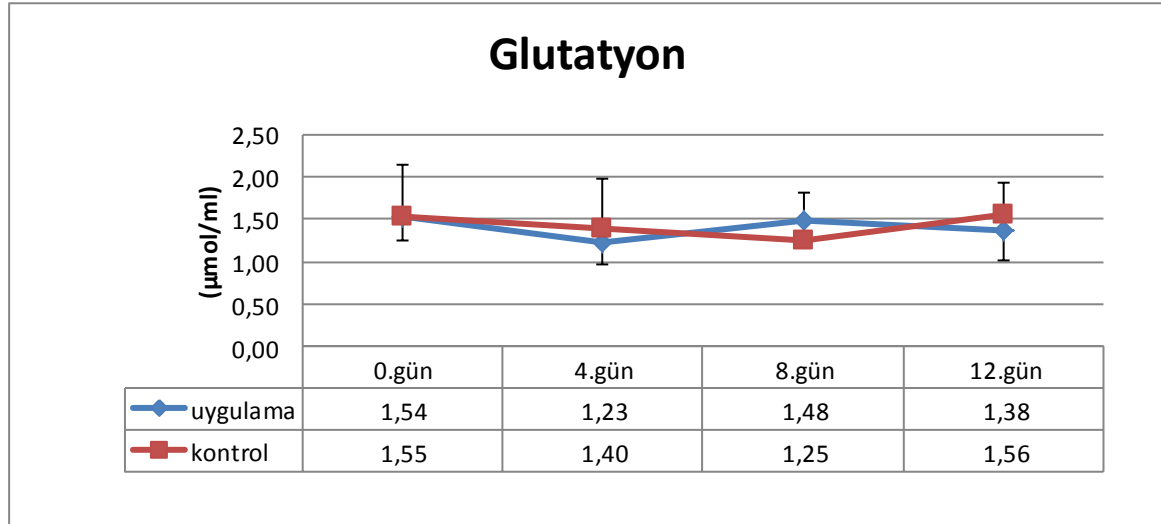
### 3.4. Glutatyon Düzeyleri

Uygulama ve kontrol grubu inekler içerisinde kan alınan ineklere ait serum GSH düzeyleri Çizelge 3.3’de sunulmuştur (Çizelge 3.3). Uygulama grubu ineklerin 0, 4, 8 ve 12 günlerde serum GSH düzeyleri sırasıyla  $1,54\pm 0,28$   $\mu\text{mol/ml}$ ,  $1,23\pm 0,26$   $\mu\text{mol/ml}$ ,  $1,48\pm 0,24$   $\mu\text{mol/ml}$ ,  $1,38\pm 0,35$   $\mu\text{mol/ml}$ , kontrol grubu ineklerde ise  $1,55\pm 0,60$   $\mu\text{mol/ml}$ ,  $1,40\pm 0,57$   $\mu\text{mol/ml}$ ,  $1,25\pm 0,56$   $\mu\text{mol/ml}$ ,  $1,56\pm 0,38$   $\mu\text{mol/ml}$  olarak belirlendi.

Çizelge 3.3: Gruplara ait serum GSH değerleri ( $\mu\text{mol/ml}$ ).

Gruplar	Günler			
	0	4	8	12
Uygulama (n=11)	$1,54\pm 0,28$	$1,23\pm 0,26$	$1,48\pm 0,24$	$1,38\pm 0,35$
Kontrol (n=11)	$1,55\pm 0,60$	$1,40\pm 0,57$	$1,25\pm 0,56$	$1,56\pm 0,38$
P				

Yapılan istatistiki değerlendirmede gerek kontrol grubunun günleri arasında gerekse uygulama grubunun günleri arasında; ayrıca her iki grubun aynı günleri arasında istatistikî bir farklılığının olmadığı tespit edildi ( $p>0.05$ ). (Şekil 3.2).



**Şekil 3.2:** Gruplara ait serum GSH değerlerinin günlere göre dağılımı

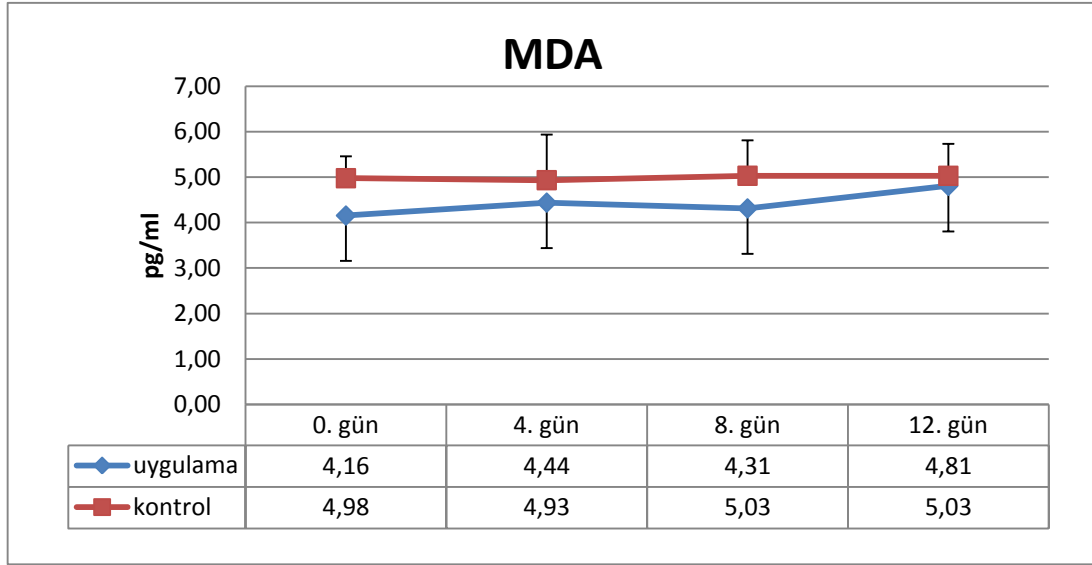
### 3.5. Malondialdehit Düzeyleri

Uygulama ve kontrol grubu inekler içerisinde kan alınan ineklere ait serum MDA düzeyleri Çizelge 3.4’da sunulmuştur (Çizelge 3.4). Uygulama grubu ineklerin 0, 4, 8 ve 12 günlerde serum MDA düzeyleri sırasıyla  $4,15 \pm 0,48$  pg/ml,  $4,35 \pm 1,00$  pg/ml,  $4,31 \pm 0,78$  pg/ml,  $4,80 \pm 0,70$  pg/ml, kontrol grubu ineklerde ise  $4,98 \pm 1,47$  pg/ml,  $4,93 \pm 1,01$  pg/ml,  $5,53 \pm 1,93$  pg/ml,  $5,03 \pm 1,08$  pg/ml olarak belirlendi.

**Çizelge 3.4:** Gruplara ait serum MDA değerleri (pg/ml).

Gruplar	Günler			
	0	4	8	12
<b>Uygulama (n=11)</b>	$4,15 \pm 0,48$	$4,35 \pm 1,00$	$4,31 \pm 0,78$	$4,80 \pm 0,70$
<b>Kontrol (n=11)</b>	$4,98 \pm 1,47$	$4,93 \pm 1,01$	$5,53 \pm 1,93$	$5,03 \pm 1,08$
<b>P</b>				

Yapılan istatistikî değerlendirmede MDA düzeylerinin zamana göre istatistikî açıdan bir farklılığın olmadığı belirlendi ( $p > 0,05$ ). Benzer şekilde uygulama ve kontrol grupları arasında, elde edilen MDA düzeyleri açısından istatistikî olarak önemli bir farklılık tespit edilmedi ( $p > 0,05$ ) (Şekil 3.3)



**Şekil 3.3:** Gruplara ait serum MDA değerlerinin günlere göre dağılımı

### 3.6. 8-Hidroksideoksiguanozin Düzeyi

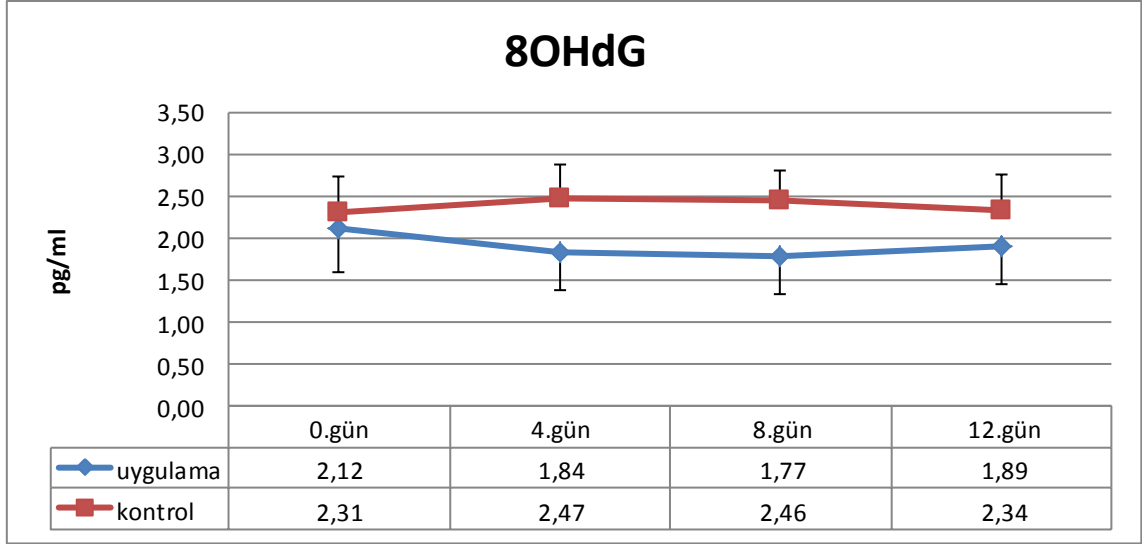
Uygulama ve kontrol grubu inekler içerisinde kan alınan ineklere ait plazma 8-OHdG düzeyleri Çizelge 3.5’de sunulmuştur (Çizelge 3.5). Uygulama grubu ineklerin 0, 4, 8 ve 12 günlerde plazma 8-OHdG düzeyleri sırasıyla  $2,12 \pm 0,53$  pg/ml,  $1,84 \pm 0,46$  pg/ml,  $1,77 \pm 0,44$  pg/ml,  $1,89 \pm 0,44$  pg/ml, kontrol grubu ineklerde ise  $2,30 \pm 0,42$  pg/ml,  $2,46 \pm 0,42$  pg/ml,  $2,46 \pm 0,35$  pg/ml,  $2,34 \pm 0,42$  pg/ml olarak belirlendi.

**Çizelge 3.5:** Gruplara ait serum 8-OHdG değerleri (pg/ml).

Gruplar	Günler			
	0	4	8	12
Uygulama (n=11)	$2,12 \pm 0,53^a$	$1,84 \pm 0,46^b$	$1,77 \pm 0,44^b$	$1,89 \pm 0,44^b$
Kontrol (n=11)	$2,30 \pm 0,42^a$	$2,46 \pm 0,42^c$	$2,46 \pm 0,35^c$	$2,34 \pm 0,42^c$
P		<0,05	<0,05	<0,05

a,b,c: Aynı sütunda farklı harfler taşıyan ortalamalar birbirinden farklıdır

Yapılan istatistiki değerlendirmede gerek kontrol grubunun günleri arasında gerekse uygulama grubunun günleri arasında istatistiki olarak fark olmamasına rağmen, uygulama ve kontrol gruplarının 4, 8 ve 12. günlerindeki 8-OHdG düzeyleri arasında farkın önemli olduğu tespit edilmiştir ( $p < 0,05$ ) (Şekil 3.4).



**Şekil 3.4:** Gruplara ait serum 8-OHdG değerlerinin günlere göre dağılımı

## 4. TARTIŞMA

Günümüzde süt sığırı işletmelerinin kârlılığını artırmada ineklerin daha verimli olmaları beklenmektedir. Son 50 yıl boyunca ineklere uygulanan seleksiyon indeksleri incelendiğinde, sıcaklık stresine dayanıklılığın göz ardı edildiği dikkati çekmektedir (Dikmen ve ark 2012). Hükümetlerarası İklim Değişikliği Paneli (Intergovernmental Panel on Climate Change IPCC) raporuna göre, 1990 yılından 2100 yılına kadar küresel anlamda yer yüzeyinin ortalama sıcaklık değerinin 1,8-4 °C arasında artış göstereceği tahmin edilmektedir (IPCC 2007). Dikmen ve ark (2012), 2002-2008 yılları arasında yaptıkları bir çalışmada, ineklerin vücut sıcaklıklarının her yıl genetik olarak 0,07 °C arttığını bildirmektedir. Özellikle ekvatorun 40° güney ve 40° kuzey enlemleri arasında kalan sıcak bölgelerde yetiştirilen süt ineklerinde düşük fertilitenin dünya çapında bir problem olduğu vurgulanmaktadır (Roth ve ark 2002).

Süptropikal iklim kuşağında yaşayan ineklerin, küresel ısınmanın da etkisiyle sıcak yaz aylarında, maruz kaldığı sıcaklık stresinin önemi daha da artmaktadır. Yaz aylarında tohumlanan süt ineklerinde, dölvürim performansının düşmesine neden olan başlıca çevre faktörünün sıcaklık stresi olduğu kabul edilmektedir (De Rensis and Scaramuzzi 2003, Jordan 2003, Morton ve ark 2007). Lucy (2001), dünya genelinde son 60 yılda, yüksek verimli süt ineklerinde gebelik oranının % 35'lere düştüğünü belirtmiş, García-Isperto ve ark (2007) süt ineklerinde üreme etkinliğinin azalmasında önemli bir faktör olan sıcaklık stresinin gebelik oranını % 23 azaltabildiğini bildirmiştir.

Sıcaklık stresine maruz kalmış süt ineklerinin, kızgınlık belirtileri yeterince belirgin olmamasından dolayı, kızgınlığın tespiti zorlaşmakta, bu durumda doğum-ilk tohumlama arasında geçen süre uzamaktadır (De Rensis and Scaramuzzi 2003). Sıcaklık stresine maruz kalan süt ineklerine uygulanacak uygun bir senkronizasyonun, östrüs tespitini etkileyen sıcaklık stresini elimine edilebileceği, böylece östrüs tespitinin zorlaşması gibi problemlerin ortadan kaldırabileceği bildirilmiştir (Arechiga ve ark 1998). Sunulan çalışmada ineklere senkronizasyon protokolünün uygulanmış olması, Arechida ve ark. (1998)'nin da belirttiği gibi östrüs tespitinde kolaylık sağladı.

Subtropikal bölgelerdeki yaşayan ineklerde 90-135 günlük postpartum dönem için konsepsiyon oranlarının, kış mevsiminde % 46-76, yaz mevsiminde % 33-62 arasında olduğu,

bu durumda konsepsiyon oranının yaz mevsiminde % 20-30 oranında azaldığı tespit edilmiştir (De Rensis ve ark 2002). İneklerin değişik hava şartlarındaki gebelik oranları ile ilgili yapılan bir çalışmada (Altınçekiç ve Koyuncu 2012), vücut sıcaklığı 38,5°C, çevre sıcaklığı 21°C'de barındırılan ineklerde tohumlama sonrası % 48 gebelik elde edilirken, vücut sıcaklığı 40°C ve çevre sıcaklığı 32,2°C olduğu şartlarda yapılan tohumlamalarda gebelik oranının % 0'a kadar düştüğü bildirilmektedir. İspanya'da 1991–2000 yılları arasında, havanın soğuk olduğu kış aylarında toplam 6009, sıcak geçen yaz aylarında 4627 süt ineğinin tohumlandığı, kış mevsiminde yapılan ilk tohumlamalarda % 44,4 oranında gebelik elde edilirken, hayvanların sıcaklık stresine maruz kaldığı yaz döneminde gerçekleştirilen tohumlamalardan ise % 27,4 oranında gebelik elde edildiği, iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ifade edilmektedir (Lopez-Gatius 2003). İtalya'da farklı senkronizasyon yöntemleri ile yaz ve kış mevsiminde elde edilen gebelik oranları karşılaştırıldığında, yaz mevsiminde ilk tohumlamada elde edilen gebelik oranının % 18,8, kış mevsiminde ise bu oranın % 28,6 olduğu bildirilmektedir (Alnimer ve ark 2002). Yine aynı araştırmacılar (Alnimer ve ark 2002), Ürdün'de yapmış oldukları benzer bir çalışmada, yaz mevsiminde çalışmanın kontrol grubu ineklerinde gebelik oranının % 29,2, kış mevsiminde ise % 41,9 olduğunu belirtmişlerdir. İspanya'da 2002-2004 yılları arasında Holstein- Friesian ırkı toplam 1735 sağlıklı inek, yazın çevre sıcaklığının ortalama 26°C olduğu bir dönemde tohumlandıklarında, gebe kalma oranının % 27,9 olduğu ifade edilmektedir (I.Garc'ia-Ispierto ve ark 2007). İran'da sıcaklık stresine maruz kalmış ineklerin yaz mevsiminde tohumlandıklarında % 23,2 gebelik oranı tespit edilmiştir (Dirandeh 2014).

Sunulan çalışmanın kontrol grubu ineklerine ait gebelik oranı % 22,5 olarak belirlendi. Tespit edilen bu gebelik oranının, daha önce yapılan bazı çalışmaların (Lopez-Gatius 2003, García-Ispierto ve ark 2007) kontrol gruplarının yaz mevsiminde elde ettikleri gebelik oranlarından daha düşük, Alnimer ve ark (2002) elde ettiğinden yüksek, Dirandeh'in (2014) bulguları ile benzer olduğu belirlendi. Uygulama grubunda elde edilen gebelik oranlarına bakıldığında, daha önce yapılan çalışmaların bazılarında (Alnimer ve ark 2002, Dirandeh 2014) kısmen yüksek, bazılarında ise (Lopez-Gatius 2003, García-Ispierto ve ark. 2007, Alnimer ve ark 2009) benzer olduğu görüldü. (Çizelge 3.1) Gebe kalma oranlarındaki bu farklılığın yapılan çalışmalarda kullanılan ineklerin sayısının, yaşının, ırkının ve süt veriminin farklı olmasından, geniş bir zaman aralığında yapılmış

olması nedeniyle SNİ değerlerinin sürekli değişmesinden, ayrıca farklı rasyonlar ile beslenmelerinden kaynaklanabileceği düşünöldü.

Çevre sıcaklığı ve oransal nem ile hesaplanan SNİ, süt sığırıcılığında sıcaklık stresinin değerlendirilmesinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Schüller ve ark 2014). Armstrong (1994), SNİ değeri 72'den küçük olduğu durumlarda ineklerde stres oluşmadığını, 72-79 arasında olduğunda hafif stres başladığını, 80-89 arasında olduğunda orta düzeyde stres oluştuğunu ve 90'ın üzerinde olduğunda ise ölümlle sonuçlanan aşırı stresin gerçekleştiğini belirtmektedir (Şekil 1.3).

Sunulan çalışmada SNİ değerleri örneklemelerin yapıldığı günlerde sırasıyla 83, 84, 84 ve 82 olarak hesaplandı. Böylelikle, hesaplanan SNİ değerlerine göre sunulan çalışmada orta düzeyde bir stresin varlığından söz edilebileceği kanaatine varıldı. Ayrıca hesaplanan SNİ değerleri (82-84), Schüller ve ark (2014)'in çalışmasındaki değerlerden daha yüksek, Dirandeh (2014) ile benzer olduğu belirlendi. Bu durum, SNİ değerleri yükseldikçe gebelik oranının azaldığı düşüncesini destekler niteliktedir.

Almanya'da sıcaklık stresine maruz kalmış 7252 inekte SNİ değerleri ile konsepsiyon oranları karşılaştırıldığında, hesaplanan SNİ değeri 55 iken konsepsiyon oranı % 30,43, SNİ değeri 73 iken % 31,9, 76 iken % 14,36, 78 ve üzerinde olduğunda ise bu oranın % 10,5 olduğu bildirilmektedir (Schüller ve ark 2014). İran'da SNİ değeri 77-83 arasında olduğu yaz mevsimde tohumlanan ineklerin gebe kalma oranı, % 23,2 olarak tespit edilmiştir (Dirandeh 2014). Sunulan çalışmanın SNİ değerleri daha yüksek olmasına rağmen, uygulama ve kontrol grubu ineklerine ait gebelik oranları, Schüller ve ark (2014) ve Dirandeh (2014)'in yapmış oldukları çalışmalarda elde ettikleri gebelik oranlarından yüksek bulundu. Bu durum, çalışmaların yapıldığı bölgelerin coğrafi yapılarının farklı olmasından, ineklerin çevre şartlarına adaptasyonlarının değişiklik olmasından, bakım ve beslenme durumlarından, ayrıca idari faktörlerden kaynaklanabileceği düşünöldü.

Holstein ırkı inekler, ılıman ve sıcak iklimlerde yetiştirildiğinde süt verimlerinin azaldığı belirtilmektedir (Ravagnolo ve ark 2001). Gürcistan'da 1990-1997 yılları arasında yapılan bir çalışmada (Ravagnolo ve ark 2001), günlük ortalama süt verimi 26,3 kg olan ineklerin, SNİ değeri 72'nin üzerine çıktığı durumlarda her birim için süt veriminin 0,2 kg düştüğünü belirtmektedir. İsrail'de yapılan benzer bir çalışmada (Barash ve ark 2001), SNİ



değeri 72'nin üstüne çıktığında laktasyon dönemindeki inek için her sağımda ortalama 0,01 kg/°C kayıp olduğu bildirilmektedir. West (2002), SNİ değerinin 72'nin üzerine çıktığı her birim için 0,88 kg verim kaybı olduğunu ifade ederken, Matsui ve ark (2006) süt veriminin 2,2-7,5 kg arasında azalabileceğini belirtmektedir. Sunulan çalışmada uygulama ve kontrol gruplarının son buzağılama-tohumlama arasında geçen süredeki süt verimlerinin ortalamaları incelendiğinde ( $22,6 \pm 3,9$  ve  $22,8 \pm 4,5$ ), işletmenin günlük ortalama süt veriminden (28,3 kg) daha düşük olduğu belirlendi (Çizelge 3.1). Süt verimindeki bu düşüş, birçok çalışma (Ravagnolo ve ark 2001, West 2002, Matsui ve ark 2006, Barash ve ark 2001) ile uyumlu bulundu. Bu durum, ineklerin sıcaklık stresi altındaki süt verimlerinin daha düşük olduğunu bildiren çalışmaları (Ravagnolo ve ark 2001, West 2002, Matsui ve ark 2006, Barash ve ark 2001) destekler niteliktedir. Ayrıca, sunulan çalışmanın uygulama ve kontrol gruplarının ortalama süt verimleri arasında herhangi bir farklılık tespit edilemedi. Bu durum, uygulama ve kontrol grubu ineklerin benzer SNİ değerlerine maruz kalmaları, aynı rasyon ile beslenmeleri, ortalama süt verimlerinin ve postpartum günlerinin benzer olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Yaz mevsiminde ortaya çıkan sıcaklık stresinin P4 hormonuna etkisinin araştırıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Serum P4 konsantrasyonunun sıcaklık stresine bağlı olarak değişmediğini bildiren çalışmalar olduğu gibi (Wilson ve ark 1998, Güzeloğlu ve ark 2001), genel kanı, yaz mevsiminde sıcaklık stresine bağlı olarak serum P4 konsantrasyonunun azaldığı yönündedir (Younas ve ark 1993, Howell ve ark 1994, Ullah ve ark 1996, Wolfenson ve ark 2002). Düşük plazma P4 konsantrasyonu, foliküler gelişimi etkilemekte, anormal oosit maturasyonuna ve erken embriyonik ölümlere neden olmaktadır. Bunun yanında düşük P4 konsantrasyon ile endometriyumun morfolojisi ve fonksiyonu da değişmektedir (Korkmaz ve Küplülü 2014).

Sıcak yaz aylarında lüteinize teka hücrelerindeki P4 üretiminin ciddi oranda azalması nedeniyle, plazma P4 konsantrasyonunun yaz aylarında % 25 oranında düştüğü bildirilmektedir. Bu durumun, foliküler gelişimin bozulmasına ve CL fonksiyonlarının azalmasına neden olduğu bildirilmektedir (Wolfenson ve ark 2002).

Yapılan bir çalışmada (De Rensis ve Scaramuzzi 2003), gebeliğin şekilleneceği siklustan önceki luteal dönemde, plazma P4 konsantrasyonunun düşük olmasının, gebeliğin şekillendiği siklusun foliküler gelişimini baskıladığı, anormal oosit

olgunlaşmasına sebep olduğu ve buna bağlı olarakta erken embriyonik ölümlerin gerçekleştiği ifade edilmektedir.

Sunulan çalışmada tespit edilen serum P4 konsantrasyonlarının, yaz mevsiminde sıcaklık stresine bağlı serum P4 düzeyinin düştüğünü bildiren çalışmaların (Younas ve ark 1993, Howell ve ark 1994, Wolfenson ve ark 2002) aksine, uygulama ve kontrol grubu ineklerde belirlenen P4 düzeyleri arasında bir farklılık olmadığı belirlendi (Şekil 3.1, Çizelge 3.2). Uygulama ve kontrol grubu ineklerin P4 düzeylerinde, günler arasında farklılık belirlendi. Bu durumun, çalışmada kullanılan ineklerin seksüel sikluslarının normal seyrine uygun olarak P4 düzeylerindeki artıştan kaynaklandığı kanaatine varıldı.

Vitamin C organizmada önemli işlevleri olan multifonksiyonel bir antioksidandır. İneklerde mide kompartımanlarında rahatlıkla parçalanabilmesinden dolayı vitamin C'nin eksikliğine karşı oldukça duyarlıdır (Padilla ve ark 2006). Yapılan bir çalışmada (Gündüz 2000), Holstein ineklerin vitamin C düzeyinin % 0,42-0,58 mg arasında değiştiği, yaz-sonbahar döneminde vitamin C düzeyinin kış-sonbahar dönemine göre daha düşük olduğu ve aradaki bu farkın anlamlı olduğu ifade edilmektedir. Sağmal ineklerde yapılan başka bir çalışmada (Padilla ve ark 2006), yaz ve sonbahar mevsimlerinde ineklerin plazma vitamin C konsantrasyonları araştırılmış ve yaz mevsiminde plazma vitamin C konsantrasyonunda ciddi bir azalışın olduğu belirlenmiştir. Bu durumun sıcaklık stresine bağlı olarak şekillenen oksidatif stresin bir sonucu olduğu ifade edilmektedir. Sunulan çalışma yaz mevsiminde yapılmış olup, sıcaklık stresine nedeniyle artan SR'nin organizmadaki yoğunluğunun azaltılması amacıyla vitamin C uygulanmıştır.

Genel olarak gelişen stres faktörleri karşısında organizmadaki hücrelerde SR üretimi artmaktadır. Bu durum, kompleks bir antioksidan sistem ile nötralize edilmeye çalışılmaktadır. Sıcaklık stresi sonucu gelişen oksidatif stres, SR ile antioksidan sistem arasındaki dengesizlik olarak tanımlanmaktadır. Bu dengesizlik önemli hücre kompartmanlarında geri dönüşü olmayan bazı hasarların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (Valko ve ark 2007). Stres faktörlerine bağlı olarak artan SR'nin etkisi ile antioksidanların kullanımı artmakta, bunun sonucunda da GSH düzeyinin azaldığı belirtilmektedir (Atroshi ve ark 1986a, Atroshi ve ark 1986b, Şimşek ve Aksakal 2005, Deveci ve Güven 2008). Embriyodaki GSH düzeyinin azaldığı durumlarda ortamda gelişen oksidatif stres ve açığa çıkan OH radikalının DNA'da hasarlara yol açarak, embriyoda

gelişimin durmasına neden olduğu bildirilmektedir (Yoshida 1993, Takahashi ve ark 1993, Yoshida ve ark 1993). Fare ve sığır embriyolarında, kültür medyumuna katılan GSH'nin, bölünmüş embriyo aşamasındaki blokajı engellediği ve embriyonun gelişimine önemli katkılar sağladığı ifade edilmektedir (Bucak ve ark 2010).

Sunulan çalışmada uygulama ve kontrol grubu ineklere ait GSH düzeylerinde günler ve gruplar arasında istatistikî açıdan bir farklılık tespit edilmedi ( $p>0.05$ ) (Şekil 3.2), (Çizelge 3.3). Farklılığın tespit edilememesinin nedeninin, uygulama günlerinde benzer SNİ değerleri ile karşılaşılmasından ve ahır içerisindeki şartların bu süre zarfında değişmemesinden kaynaklanabileceği düşünüldü. Farelerde oluşturulan GSH eksikliğinin askorbik asit sentezini bozduğu, askorbik asitin dehidroaskorbata dönüşünü inhibe ettiği ifade edilmektedir (Jain ve ark 1992). Sunulan çalışmada, uygulama grubu GSH düzeyleri ile kontrol grubu düzeyleri arasında bir fark görülmemesinin sebebinin, sıcaklık stresi nedeniyle artan SR karşısında azalan GSH'nin, Vitamin C'nin GSH sentezini artırmasına bağlı olabileceği kanaatine varılabilir.

Lipid peroksidasyonunda bir son ürün olan MDA, SR'nin hücre zarında oluşturduğu oksidatif hasarın belirlenmesinde kullanılmaktadır (Lykkesfeldt 2007, De-Yi Liu ve ark 2013). Oksidatif stresin varlığında GSH'nin aksine MDA düzeyinde belirgin bir artış olduğu ifade edilmektedir (Şimşek ve Aksakal 2005, Güven ve Deveci 2008). Hindistan'da anöstrüs mandaların, SNİ değerinin 82,34 olduğu yaz mevsiminde MDA düzeylerinin sıcaklık stresi ile birlikte arttığı, antioksidan özelliği bilinen melatonin uygulaması ile MDA düzeylerinde belirgin bir azalmanın sağlandığı bildirilmiştir (Kumar ve ark 2015). Mısır'da yapılan benzer bir çalışmada (Hozyena Heba ve ark 2014), mandaların bazı oksidan ve antioksidan parametrelerinin mevsimsel değişiklikleri incelenmiş, MDA düzeylerinde özellikle yaz aylarında dikkate değer bir artışın olduğu tespit edilmiştir. Sıcaklık stresine maruz kalmış ineklerde, laktasyonun son döneminde serum MDA düzeylerinin yükseldiği, antioksidan özelliği bilinen daidzein uygulaması ile sıcaklık stresine olan dirençlerinin arttığı, böylece MDA düzeylerinde belirgin bir azalmanın olduğu bildirilmektedir (De-Yi Liu ve ark 2013). CIDR ile senkronize edilen ineklerde, CIDR'ın vaginada kaldığı süre boyunca MDA değerlerinin yükseldiği, CIDR'ın uzaklaştırılmasından 3 gün sonra MDA değerlerinin normal seviyeye döndüğü bildirilmiştir (Aksu 2010). MDA değerlerinin CIDR'ın vaginada kaldığı süre boyunca yüksek

bulunması, CIDR'in neden olduğu vaginitten kaynaklanan SR düzeylerindeki artışa bağlı olabileceği söylenmektedir. Sunulan çalışmada MDA düzeylerinin, hem zamana göre hem de uygulama ile kontrol grupları arasında istatistikî açıdan bir farklılığı tespit edilemedi ( $p>0.05$ ), (Şekil 3.3). Bu durumun sıcaklık stresine bağlı artmış olan lipit peroksidasyonun, vitamin C uygulaması ile azaltılmış olabileceği gibi, ineklerin bakım besleme şartlarının, süt verimi ve postpartum günlerinin benzer olmasından, benzer SNİ değerlerine maruz kalmaları nedeniyle sıcaklık stresinden benzer şekilde etkilenmelerinden kaynaklanabileceği düşünüldü (Çizelge 3.4).

Guanin bazının oksidasyonu sonucu oluşan biyomoleküllerden biri olan 8-OHdG, DNA'nın replikasyonu esnasında Guanin-Sitosin, Timin-Adenin dönüşümünü indükleyebilen bir biyolojik role sahiptir. Ayrıca ölçümünün kolay olması, G:C→T:A transversiyonları sonucunda mutajenik özelliğinin iyi bilinmesi nedeniyle, üzerinde en çok çalışılan DNA baz hasar ürünüdür (Mazlumoğlu 2014).

İnsanlarda yüksek irtifanın etkisiyle artan oksijen tüketiminin, 8-OHdG düzeyini artırdığı ve bu kişilere dışardan verilen antioksidanlar ile oksidatif DNA hasarını azalttığı bildirilmiştir (Chao 1999). Sigara bağımlısı insanların plazma vitamin C konsantrasyonlarının içmeyenlere göre düşük, 8-OHdG düzeylerinin ise yüksek olduğu belirlenmiştir. Sigara bağımlısı insanlara 4 hafta boyunca verilen vitamin C ile 8-OHdG düzeyinin azaldığı ifade edilmektedir (Lee ve ark 1998). Yapılan bir çalışmada (Ekuni ve ark 2009), vitamin C uygulamasının periodontitisli ratlarda oluşturulan deneysel aterosklerozun derecesini azalttığı, ortamda artan 8-OHdG düzeyini düşürdüğü, böylece oksidatif stresin etkinliğini azaltılabileceği ifade edilmektedir. Kasları geliştirici egzersiz yaptırılan genç ve yaşlı ratlara uygulanan Vitamin C'nin, hem genç hem de yaşlı ratlardaki 8-OHdG ve MDA düzeylerini azalttığı belirtilmektedir. Böylece egzersiz sonucu oluşan oksidatif stresin azaltılmasında vitamin C takviyesinin yararlı olabileceği ifade edilmektedir (Ryan ve ark 2010). Kronik hemodiyaliz hastalarında uygulanan vitamin C ile hastaların periferik kan lenfositlerindeki 8-OHdG düzeyinin azaldığı belirtilmektedir (Tarng ve ark 2004).

Yapılan literatür taramasında, ineklerde sıcaklık stresinin etkilerinin 8-OHdG ile belirlendiği başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak, Ellah ve ark (2014) ineklerde yapmış olduğu çalışmada, laktasyonda ve kuru dönemdeki ineklerden alınan tükürük ve kan serumu örneklerinde 8-OHdG'nin düzeyini araştırmıştır. Laktasyon dönemine göre

kuru dönemde oksidatif stres hasarının daha fazla olduğu, tükürük ve serum 8-OHdG'nin bu dönemde belirgin düzeyde arttığı belirtilmektedir. Kuru dönemin başlaması ile artan stres faktörlerinin etkisiyle düzeyi yükselen 8-OHdG'nin, laktasyonla birlikte azaldığı tespit edilmiştir (Ellah ve ark 2014). İneklerin kuru döneminde artan strese benzer şekilde, sunulan çalışmada da sıcaklık stresi altındaki ineklerde benzer oksidatif DNA hasarı şekillenmiş olabileceği düşünüldü (Çizelge 3.5).

Sunulan çalışmada 8-OHdG için istatistikî açıdan aynı grubun günleri arasında bir farklılık tespit edilemedi ( $p>0.05$ ), (Şekil 3.4). Kan örneklerinin alındığı günlerde benzer stres faktörlerinin benzer şekilde devam etmesi nedeniyle bu farklılığın oluşmadığı düşünüldü. Uygulama ve kontrol grupları arasında 0. günde istatistikî olarak bir fark bulunamadı ( $p>0.05$ ), ancak 4, 8 ve 12. günlerdeki 8-OHdG düzeyleri arasında farkın önemli olduğu tespit edildi ( $p<0.05$ ), (Şekil 3.4). Bu durumda, antioksidan özelliği bulunan vitamin C uygulamasının GSH ve MDA'nın aksine, 8-OHdG üzerine etkili olabileceği kanaatine varıldı. Bu durumun, oksidatif stres sonucu artan 8-OHdG'nin, vitamin C ile azaltılabileceğini gösteren çalışmalar (Lee ve ark 1998, Ekuni ve ark 2009, Ryan ve ark 2010, Tarng ve ark 2004) ile uyumlu olduğu belirlendi.

## 5. SONUÇ

Sunulan çalışmada CIDR ile senkronize edilmiş sıcaklık stresi altındaki ineklere uygulanan Vitamin C'nin gebelik oranlarına, P4 hormon düzeyine ve oksidatif stres parametrelerinden GSH, MDA ve 8-OHdG düzeylerine olan etkisi araştırıldı.

Hesaplanan SNİ değerlerine göre orta şiddette bir sıcaklık stresinin olduğu ortamdaki ineklere uygulanan vitamin C'nin, numerik olarak gebelik oranının arttığı, P4 hormonu seviyesinde düzenleyici bir etkisinin olmadığı, düşen GSH düzeyini yükseltmediği, bunun yanında yükselen MDA düzeyini yeterince düşüremediği görüldü. Ancak vitamin C'nin DNA'daki oksidatif hasarın doğrudan göstergesi olarak kabul edilen ve sıcaklık stresi sonucu yükselen 8-OHdG düzeyini azaltıcı etkisinin olduğu kanaatine varıldı. Tüm bu bulguların ışığı altında sıcak yaz aylarında, oksidatif stresin DNA üzerine oluşturduğu zararlı etkilerinin azaltılmasında ve her ne kadar istatistiki açıdan fark bulunmasa da ineklerin gebelik oranlarının artırılmasında vitamin C uygulamalarının faydalı olabileceği düşünüldü.

Vitamin C'nin antioksidan etkisinin gebelik oranına, P4 hormonuna GSH düzeyine ve sıcaklık stresi sonucu oluşan oksidatif stres parametrelerine olan etkisinin daha iyi açıklanabilmesi için hayvan sayısının daha yüksek tutulduğu, farklı SNİ değerlerinde, vitamin C'nin değişik doz ve yollar ile uygulamalarının yapıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## ÖZET

### **Sıcaklık Stresi Altındaki Sütçü İneklere Uygulanan Vitamin C' nin Bazı Kan Parametrelerine ve Gebelik Oranına Etkisi**

Bu çalışmada, yaz döneminde sıcaklık stresi altındaki ineklerde vitamin C enjeksiyonlarının gebe kalma oranları üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

Çalışma materyalini, Muğla ili Milas İlçesi'nde bulunan süt sığırcılığı işletmesinde yaşları 3–7 arasında değişen, en az bir kez doğum yapmış ve son buzağılama tarihinden en az 45–80 gün geçmiş toplam 80 adet Holstein- Friesian ırkı inek oluşturdu.

Materyal olarak seçilen 80 adet Holstein-Friesian ırkı inek 2 gruba ayrıldı. Uygulama grubu ineklere (n=40) tohumlamanın yapıldığı gün (0. gün) ve izleyen 4, 8 ve 12. günlerde, 09.00-10.00 saatleri arasında 4 mg/kg dozda vitamin C kas içi yolla enjekte edildi. Kontrol grubu ineklere (n=40) de aynı şekilde 10 ml izotonik NaCl kas içi yolla enjekte edildi. Her iki gruptan rastgele seçilen 11 ineğin vena jugularislerinden, 0, 4, 8 ve 12. günlerde, saat 12.00-13.00 arasında kan örnekleri alındı. Elde edilen serum ve plazma örnekleri ölçümler yapılana kadar -20 °C'de derin dondurucuda muhafaz edildi.

Sıcaklık değerlerinin ve sıcaklık nem indeksinin belirlenmesi amacıyla T.C. Orman ve Su İşleri Bakanlığı, Meteoroloji Genel Müdürlüğü, Türkiye Meteorolojik Veri Arşiv Sistemi (TÜMAS) verilerinden faydalanıldı. Çalışma günleri içerisinde hesaplanan SNİ değerlerine göre kritik eşik olan 72 seviyesinden yüksek olduğu ve orta düzeyde bir stresin olduğu belirlendi.

Tohumlamayı takiben 30. günde her iki gruptaki ineklere ultrasonografik muayene ile gebelik muayeneleri yapıldı. Çalışma sonucunda uygulama grubunda 13 inekte (% 32,5), kontrol grubunda 9 inekte (% 22,5) gebelik tespit edildi.

Serum progesteron (P4), glutatyon (GSH), malondialdehit (MDA) ile plazma 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) düzeyleri ELISA yöntemiyle belirlendi. Yapılan istatistiki değerlendirmede P4, GSH, 8-OHdG düzeylerinin gerek kontrol grubunun günleri arasında gerekse uygulama grubunun günleri arasında grup içinde istatistiki olarak fark

olmamasına rağmen ( $p>0,05$ ), uygulama ve kontrol gruplarının 4, 8 ve 12. günlerindeki 8-OHdG düzeyleri arasında farkın önemli olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ).

Sonuç olarak, postpartum dönemde tohumlama sonrası uygulanan vitamin C'nin 8-OHdG düzeylerini düşürdüğü, gebelik kalma oranını numerik olarak artırdığını, MDA düzeylerini istatistik olarak önemli bulunmasa da numerik olarak azaltabileceği, ancak P4 ve GSH üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı kanısına varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** inek, sıcaklık stresi, gebelik oranı, vitamin C, P4, 8-OHdG, GSH, MDA



## SUMMARY

### **The efficacy of Vitamin C administration on some blood parameters and pregnancy rates in dairy cows under heat stress**

The aim of this study was to investigate the efficacy of vitamin C administration for increasing reduced pregnancy rates due to heat stress in cows during summer season.

Study material consist of 80 Holstein-Friesian dairy cows which are between 3 to 7 years old, has given a birth at least and their last calving date passed minimum 45-80 days. They are from a dairy cattle farm in Milas district of Muğla.

Selected study material of 80 Holstein-Friesian were divided into 2 groups as application group (G:1 n=40) and control group (G:2 n=40). The day of artificial insemination was chosen as Day 0. Intramuscularly Vitamin C (4 mg/kg) injected on Day 0, Day 4, Day 8 and Day 12 between 09.00-10.00 am to application group. 10 ml isotonic NaCl was injected by intramuscular way to the control group. 11 cows were chosen randomly from each groups and blood samples were taken from vena jugularis on Day 0, Day 4, Day 8 and Day 12 between 12.00-13.00 pm. Serum and plasma samples were stored at -20 °C in freezer.

Republic of Turkey Ministry of Water Affairs and Forestry, General Directorate of Meteorology, Turkish state Meteorological Data Archive System's data was used to determine the temperature value and the temperature humidity index. In the course of working days, temperature humidity index was higher than calculated number of verge 72 and determined to consist a heat stress moderately.

For both groups, pregnancy examinations were done by ultrasound at 30 days after insemination. Pregnancy rates were found 32,5 % (n=13) in application group and 22,5 % (n=9) in control group, respectively.

Serum P4, GSH, MDA and plasma 8-OHdG levels were determined by using ELISA method. According to statistical evaluation; although there were no statistical differences between days of application group and days of control group ( $p>0.05$ ), 8-OHdG levels were determined statistically important in application and control group between Day4, Day 8 and Day 12 ( $p<0.05$ ).

In conclusion, the administration of Vitamin C after insemination during postpartum period; caused decreasing in 8-OHdG levels, probably increasing in pregnancy rates. Although MDA levels were not found important, probably decreasing its levels. Furthermore, there was no effect on P4 and GSH levels.

**Keywords:** Dairy cows, heat stress, conception rate, vitamin C, 8-OHdG, GSH, MDA

## KAYNAKLAR

- Agarwal A, Allamaneni SS. Role of free radicals in female reproductive diseases and assisted reproduction. *Reproductive BioMedicine Online* 2004;9:338-347
- Agrawal A, Kale RK. Radiation induced peroxidative damage mechanism and significance. *Indian Journal of Experimental Biology* 2001;39: 291-309.
- Ahmad N, Schick FN, Butcher RL, Inskeep EK. Effect of persistent follicles on early embryonic losses in beef cows. *Biology of Reproduction* 1995;52:1129-1135
- Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimoza yayınları, Kuzucular ofset; Konya 1995.
- Aksu HE. Farklı senkronizasyon uygulamaları ile senkronize edilen ineklerde üreme performansı üzerine vitamin E'nin etkisi. Doktora Tezi. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Elazığ, Türkiye. 2010.
- Alaçam E. Üremenin Kontrolü. In: Alaçam E (Eds). *Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite*. Ankara: Medisan Yayınevi; 2005. p.71-80.
- Alfonso-Prieto M, Vidossich P, Rovira C. The reaction mechanisms of heme catalases: An atomistic view by ab initio molecular dynamics. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2012;525:121-130.
- Alnimer MA, Tabbaa MJ, Ababneh MM, Lubbadah WF. Applying variations of the Ovsynch protocol at the middle of the estrus cycle on reproductive performance of lactating dairy cows during summer and winter *Theriogenology* 2009;72(5)731–740.
- Almier M, De Rosa C, Grasso F, Napolitana F, Bordi A. Effect of climate on the response of three oestrus synchronisation techniques in lactating dairy cows. *Animal Reproduction Science*. 2002;71:157-168.
- Altan N, Dinçel AS, Koca C. Diabetes mellitus ve oksidatif stres. *Türk Biyokimya Dergisi* 2006;31(2):41–45.
- Altınçekiç ŞO, Koyuncu M. Çiftlik hayvanları ve stres, Derleme. *Hayvansal Üretim* 2012;53(1):27-37.

Anonim.[http://www.agweb.com/assets/1/6/Revisiting\\_The\\_Temperature\\_Humidity\\_Index\\_2.pdf](http://www.agweb.com/assets/1/6/Revisiting_The_Temperature_Humidity_Index_2.pdf) Erişim Tarihi: 22 Mayıs 2015.

Arechiga CF, Staples CR, McDowell LR, Hansen PJ. Effects of timed insemination and supplemental  $\beta$ -carotene on reproduction and milk yield of dairy cows under heat stress. *Journal of Dairy Science* 1998;81:390–402.

Armstrong DV. Heat stress interaction with shade and cooling. *Journal of Dairy Science* 1994;77(7):2044-2050.

Ataman MB ve Çoyan K. Stresin reproduktif olaylar üzerine etkisi. *The Journal Of The Faculty Of Veterinary Medicine University Of Yuzuncu Yıl* 1997;8(1-2):118-121.

Atmaca E, Aksoy A. Oksidatif DNA hasarı ve kromatografik yöntemlerle tespit edilmesi. *The Journal Of The Faculty Of Veterinary Medicine University Of Yuzuncu Yıl* 2009;20(2):79-83.

Atroshi F, Parantainen J, Sankari S, Osterman T. Prostaglandins and glutathione peroxidase in bovine mastitis. *Research in Veterinary Science* 1968b;40:361-366.

Atroshi F, Työppönen J, Sankari S, Kangasniemi R, Parantainen J. Possible roles of vitamin E and glutathione metabolism in bovine mastitis. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*.1986a,57:37-43.

Awodole O, Olayemi SO, Alimba CG, Egbejiogu C, Akintonwa A. Protective effect of vitamin C and or vitamin E on micronuclei induction by rifampicin in mice. *Tanzania Journal of Health Research* 2010;12:1-7.

Aydemir B, Onaran İ, Kızıler AR, Alıcı B, Akyolcu MC. The influence of oxidative damage on viscosity of seminal fluid in infertile men. *Journal of Andrology* 2008; 29:41-6.

Balm PHM. Preface. In: Balm PHM.(Eds). *Stress physiology in animals*. 1<sup>st</sup> Ed. Sheffield: Blackwell Academic Press; 1999.

Balogh GT, Illes J, Szekely Z, Forrai E, Gere A. Effect of different metal ions on the oxidative damage and antioxidant capacity of hyaluronic acid. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2003; 410:76–82.

Barash H, Silanikove N, Shamay A ve Ezra E. Interrelationships among ambient temperature, day length, and milk yield in dairy cows under a mediterranean climate. *Journal of Dairy Science* 2001;84:2314-2320.

Blumberg J. Use of biomarkers of oxidative stres in research studies. *Journal of Nutrition* 2004;134:3188-3189.

Bohr VA, Dianov GL. Oxidative DNA damage processing in nuclear and mitochondrial DNA. *Biochimie* 1999;81:155-160.

Bowden ME, Amy BC, Sullivan T. Pharmaceutical achievers: The human face of pharmaceutical research. Chemical Heritage Foundation. Philadelphia, Thomson Shore Inc. 2003. p. 30-32.

Bucak MN, Satılmış M, Kızıl SH, Karaşahin T, Akyol N. Sığır embriyolarının in vitro gelişiminde kültür medyumlarına katılan antioksidanların etkisi. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2010;16(1):69-74.

Bülbül F. Şizoaffektif bozukluklu hastalarda oksidatif metabolizmanın değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gaziantep, Türkiye. 2008.

Calamari L, Maianti MG, Amendola F, Lombardi, G. On some aspects of the oxidative status and on antioxidants in blood of dairy cows during summer, In: *Proc XIII Congress Associazione Scientifica Produzioni Animalì* 1999;449-451.

Chao WH, Askew EW, Roberts DE, Wood SM. Oxidative stress in humans during work at moderate altitude. *The Journal of Nutrition* 1999;129(11):2009-2012.

Commandeur JNM, Stijntjes GJ, Vermeulen NPE. Enzymes and transport systems involved in the formation and disposition of glutathione S-conjugates. *Pharmaceutical Research* 1995;47:271-330.

Cooke MS, Evans MD, Dizdaroğlu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: Mechanisms, mutation, and disease. *Federation of American Societies for Experimental Biology journal* 2003;17:1195-1214.

Çakmakçı C. Sağmal ineklerde yaz aylarında duş ve fan uygulamasının süt verimi, kompozisyonu ve fizyolojik parametreler üzerine etkileri. Yüksek Lisans Tezi. Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana, Türkiye. 2013.

- De Rensis F, Marconi P, Capelli T, Gatti F, Facciolongo F, Franzini S, Scaramuzzi RJ. Fertility in postpartum dairy cows in winter or summer following estrous synchronization and fixed time A.I. after the induction of an LH surge with Gonadotropin releasing hormone (GnRH) or human chorionic gonadotropin (hCG). *Theriogenology* 2002;58:1675-1687.
- De Rensis F, Scaramuzzi RJ. Heat stress and seasonal effect on reproduction in dairy cows. A Review. *Theriogenology* 2003;60:1139-1151.
- Deletang F ve Hivorel P. To control reproduction is to control the future (PRID). Fransa: Sanofi Sante Animale 1997.
- Deregözü B. Isı Stresi, <http://www.egevet.com.tr/IsiStresi.doc> Eşirim Tarihi: 15.02.2015.
- Deveci HA, Güven A. Mastitisli ineklerde kan MDA ve GSH düzeylerinin araştırılması. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2008;14(1):63-66.
- De-Yi Liu, Shao-JunHe, Er-HuiJin, Shi-QingLiu, Yi-GuoTang, Sheng-He Li, Liang-TingZhong. Effect of daidzein on production performance and serum antioxidative function in late lactation cows under heat stress. *Livestock Science* 2013;152:16-20
- Dikmen S, Hansen PJ. Is the temperature-humidity index the best indicator of heat stress in lactating dairy cows in a subtropical environment? *Journal of Dairy Science* 2009;92:109-116.
- Dikmen S, Null D, Cole JJ, Hansen PJ. Heritability of body temperature and genetic correlations with production traits in dairy cattle. *Journal of Dairy Science* 2012; 95(6):3401-3405.
- Diñel D. ve Dikmen S. Süt sığırlarında sıcak stresinin tespiti, verim özellikleri üzerine etkileri ve korunma yöntemleri, *Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2013;32(1):19-29
- Dirandeh E. Starting Ovsynch protocol on day 6 of first postpartum estrous cycle increased fertility in dairy cows by affecting ovarian response during heat stress. *Animal Reproduction Science* 2014;149(3-4):135-140.
- Dizdaroglu M. Facts about the artifacts in the measurement of oxidative DNA base damage by gas chromatography-mass spectrometry. *Free Radical Research* 1998; 29(6):551-63.

Dizdaroglu M, Jaruga P, Birincioğlu M, Rodriguez H. Free radical-induced damaged to DNA: Mechanisms and measurement. *Free Radical Biology and Medicine* 2002; 32(11):1102-1115.

Doğan B, Yılmaz G, Fentoğlu Ö, Kırzioğlu FY. Antioksidan vitaminlerin periodontal sağlıktaki rolü. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2010; 1(2):133-141

Du J, Cullen JJ, Buettnera GR. Ascorbic acid: Chemistry, biology and the treatment of cancer. *Biochimica et Biophysica Acta Reviews on Cancer* 2012;1826(2):443–457

Duncan CW, Huffman CF, Mitchell JR, Reid JT. Symptom of scurvy observed in a herd of cattle. *Journal of Dairy Science*. 1944; 24: 636.

Dunn RJH, Mead NE, Willett KM ve E Parker DE. Analysis of heat stress in UK dairy cattle and impact on milk yields. *Environmental Research Letters* 2014;9:1-10

Ekuni D, Tomofuji T, Sanbe T, Irie K, Azuma T, Maruyama T, Tamaki N, Murakami J, Kokeyuchi S, Yamamoto T. Vitamin C intake attenuates the degree of experimental atherosclerosis induced by periodontitis in the rat by decreasing oxidative stress. *Archives of Oral Biology* 2009;54:495-502.

Ellah AMR, Okada K, Shimamura S, Kobayashi S, Sato R, Yasuda J. Status of oxidative DNA damage in serum and saliva of dairy cows during lactation and dry period, *Journal of Animal and Veterinary Advances* 2014;13(9):577-581.

Erb RE, Wilbur JW, Hilton JH. Some factors affecting breeding efficiency in dairy cattle. *Journal of Dairy Science* 1940; 23:549.

Ercan N, Fidancı UR. Oksidatif DNA hasar ürünleri ve hastalıklar, *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2012;2(2):40-57.

Fidler AP, VanDevender K. Heat Stress in Dairy Cattle, <http://www.uaex.edu/publications/pdf/fsa-3040.pdf>. Erişim Tarihi:15 Ocak 2015.

Fisher AD, Roberts N, Bluett SJ, Verkerk GA ve Matthews LR. Effect of shade provision on the behavior, body temperature and milk production of grazing dairy cows during a New Zealand summer. *New Zealand Journal of Agricultural Research* 2010;51(2):99-105.

Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases. Annual Review of Biochemistry 1995;64:97-112.

García-Ispuerto I, López-Gatius F, Bech-Sabat G, Santolaria P, Yániz JL, Nogareda C, De Rensis F, López-Béjar M. Climate factors affecting conception rate of high producing dairy cows in northeastern Spain. Theriogenology 2007;67(8):1379-1385.

Gauthier D. The influence of season and shade on estrous behaviour. timing of preovulatory LH surge and the pattern of progesterone secretion in FFPN and Creole heifers in atropical climate. Reproduction Nutrition Development 1986; 26: 767-75.

Gore-Langton RE ve Armstrong DT. Follicular steroidogenesis and its control. In: Knobil E, Neill JD (eds). The Physiology of Reproduction Volume 1. 2. ed. Raven Press Ltd, New York. 1994.p.571-627.

Gourevitch D. Hippocratic medicine and the treatise Airs, waters and places. A short historical of the beginnings and influence of a scientific error. Medicina nei secoli Med Secoli 1995;7:425-433.

Göncü S. Sıcaklık stresi altındaki süt sığırlarının serinletilmesi, <http://traglor.cu.edu.tr/objects/objectFile/5WMobYZB-1932013-9.pdf>. Erişim Tarihi: 01.Mayıs. 2015

Gümüştaş KM, Atukeren P. Oksidatif ve nitrozatif stresin psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi. Türkiye’de sık karşılaşılan psikiyatrik hastalıklar sempozyum dizisi no:62 İstanbul; 2008. p:329-340.

Gündüz H. Holştayn ineklerinde bazı biyokimyasal parametrelerin mevsimsel değişimi. The Journal Of The Faculty Of Veterinary Medicine University Of Yuzuncu Yıl 2000;11(2):50-53.

Güneyli M, Özkütük K. Çukurova’da yaz aylarında otomatik duş olanağı sağlanmasının ineklerin süt verimine ve duş yapma davranışına etkisi. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı, Çukurova Tarımsal Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü Yayın No:14 Adana: 1994. p.9.

Gürbüz B, Soyoğul GÜ, Çevik Ö, Yalçınkaya İ, Bekiroğlu GN, Çevikbaş A. Bronşektazili hastalarda kolistinin tek başına ve tigesiklin, imipenem ve rifampisin ile kombinasyonlarının polimorf nüveli lökosit fonksiyonları, oksidatif stres, oksidan ve antioksidan enzimler üzerine etkilerinin in vitro araştırılması. Marmara Pharmaceutical Journal 2014;18:26-35.



Güzeloğlu A, Ambrose JD, Kassa T, Diaz T, Thatcher MJ, Thatcher WW. Long-term follicular dynamics and biochemical characteristics of dominant follicles in dairy cows subjected to acute heat stress. *Animal Reproduction Science* 2001;66:15-34.

Gwazdauskas FC, Thatcher WW, Kiddy CA, Pape MJ, Wilcox CJ. Hormonal pattern during heat stress following PGF<sub>2a</sub>-treatment induced luteal regression in heifers. *Theriogenology* 1981;16:271-85.

Gwazdauskas FC, Thatcher WW, Wilcox CJ. Physiological, environmental and hormonal factors at insemination which may affect conception. *Journal of Dairy Science* 1973;56:873-877.

Haliloğlu S, Serpek B, Başpınar N, Erdem H, Bulut Z. Holstein ırkı gebe ineklerin plazma ve ovaryum vitamin C, progesteron ve 17 $\beta$ -östradiol düzeyleri arasındaki ilişkiler. *Turkish Journal Of Veterinary and Animal Sciences* 2002;26:639-644.

Halliwell B, Aruoma OI. DNA damage by oxygen-derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems. *Federation of European Biochemical Societies (FEBS) letters* 1991;281(1-2):9-19.

Halliwell B. The role of oxygen radicals in human disease, with particular reference to the vascular system. *Haemostasis* 1993;23(1):118-126.

Hansen PJ ve Aréchiga CF. Strategies for managing reproduction in the heat stressed dairy cow. *Journal of Animal Science* 1999;77:36-50.

Hansen PJ ve Aréchiga CF. Strategies for managing reproduction in the heat-stressed dairy cow. *Journal of Animal Science* 1999;77(2):36-50.

Hansen PJ. Effects of environment on bovine reproduction. In: Youngquist RS (ed), *Current Therapy in Large Animal Theriogenology*. 2nd Ed. Missouri, WB Saunders Co. 2007.p. 437-441.

Harmon RJ, Lu M, Trammell DS, Smith BA, Spain JN, Spiers D. Influence of heat stress and calving on antioxidant activity in bovine blood. *Journal of Dairy Science* 1997;80(1): 264 abstract.

- Harri M, Kasaib H, Moric T, Tornaesa J, Savelaa K, Peltonena K. Analysis of 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in urine using high-performance liquid chromatography–electrospray tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B* 2007;853: 242–246.
- Hattori Y, Nishigori C, Tanaka T. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine is increased in epidermal cells of hairless mice after chronic ultraviolet B exposure. *Journal of Investigative Dermatology* 1996;107(5):733-737.
- Howell JL, Fuquay JW, Smith AE. Corpus luteum growth and function in lactating Holstein cows during spring and summer. *Journal of Dairy Science* 1994; 77:735-39.
- Hozyen HF, Ahmed HH, Essawy GES, Shalaby SIA. Seasonal changes in some oxidant and antioxidant parameters during folliculogenesis in Egyptian buffalo. *Animal Reproduction Science* 2014;151(3-4):131–136.
- Hu CW, Chao MR, Sie CH. Urinary analysis of 8-oxo-7,8-dihydroguanine and 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine by isotope-dilution LC-MS/MS with automated solidphase extraction: Study of 8-oxo-7,8-dihydroguanine stability. *Free Radical Biology and Medicine* 2010;48(1):89-97.
- İleri İK, Ak K, Pabuçcuoğlu S ve Birler S. Evcil hayvanlarda reproduksiyon ve sun'i tohumlama. İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Ders Notu No: 84, 1998, İstanbul.
- Jain A, Martensan JM, Mehto T, Krauss AN ve Meister A. Ascorbic acid prevents oxidative stress in glutathione-deficient mice: effects on lung type 2 cell lamellar bodies, lung surfactant, and skeletal muscle. *Proceeding of the National Academy of Science of the USA* 1992; 89(11):5093-97.
- Jordan ER. Effects of heat stress on reproduction. *Journal of Dairy Science* 2003;86: 104-114.
- Kalkan C ve Öcal H. Üreme Fizyolojisi. In: Semacan A, Kaymaz M, Fındık M, Rişvanlı A, Köker A (Eds) *Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve Jinekoloji*. Malatya. Medipres Matbaacılık; 2012. p. 15-42.
- Kayaalp O. Suda Çözünen Vitaminler. In: Kayaalp O. (eds). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 25. baskı. Ankara. Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd.Şti.2002. p.1489-1492.

Kelly RP, Poo YK, Isaac HB, Lee CY, Huang SH, Teng L, Halliwell B ve Wise, SD. Lack of effect of acute oral ingestion of vitamin C on oxidative stress, arterial stiffness or blood pressure in healthy subjects. *Free Radical Research* 2008; 42:514-522.

Konca Y ve Yazgan O. Yumurta tavuklarında sıcaklık stresi ve vitamin C. *Hayvansal Üretim* 2002;43(2):16-25.

Konukoğlu D, Akçay T. Glutasyon metabolizması ve klinik önemi. *Türk Klinik Tıp Bilimleri* 1995;15:214-218.

Korkmaz Ö ve Küplülü Ş. Yüksek süt verimli ineklerde infertilite nedenleri. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2014;3(1):49-54.

Kulaksız G, Sancar A. Nükleotid eksizyon onarımı ve kanser. *Turkish Journal of Biochemistry* 2007;32(3):104-111.

Kumar A, Mehrotra S, Singh G, Narayanan K, Das GK, Soni YK, Singh M, Mahla AS, Srivastava N, Verma MR. Sustained delivery of exogenous melatonin influences biomarkers of oxidative stress and total antioxidant capacity in summer-stressed anestrus water buffalo (*Bubalus bubalis*). *Theriogenology*. 2015;83:1402-1407.

Lee BM, Lee SK, Sik Kim HS. Inhibition of oxidative DNA damage, 8-OHdG, and carbonyl contents in smokers treated with antioxidants (vitamin E, vitamin C,  $\beta$ -carotene and red ginseng) *Cancer Letters* 1998;132:219–227.

Lin H, Jenner A, Ong C. A high-throughput and sensitive methodology for the quantification of urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine: measurement with gas chromatography-mass spectrometry after single solid-phase extraction. *Biochemical Journal* 2004;380:541-548.

Lopez-Gatius F, Santolaria P, Yanız JL. Timing of early foetal loss for single and twin pregnancies in dairy cattle. *Reproduction in Domestic Animals* 2004;39:429-433.

López-Gatius F. Factors of a noninfectious nature affecting fertility after artificial insemination in lactating dairy cows. A review. *Theriogenology* 2012;77:1029-1041.

Lopez-Gatius F. Is fertility declining in dairy cattle. A retrospective study in northeastern Spain. *Theriogenology* 2003;60:89-99.

Lucy MC. Reproductive loss in high-producing dairy cattle: Where will it end? *Journal of Dairy Science* 2001;84:1277-1293.

Lykkesfeldt J. Malondialdehyde as biomarker of oxidative damage to lipids caused by smoking. *Clinica Chimica Acta* 2007;380:50–58.

Mader TL, Davis MS ve Brown-Brandl T. Environmental factors influencing heat stress in feedlot cattle. *Journal of Animal Science* 2006;84:712-719.

Mates JM, Perez-Gomez C, Nunez de Castro I. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clinical Biochemistry* 1999;32(8):595–603.

Matsui T, Padilla L, Kamiya M, Tanaka M, Yano H. Heat stress decreases plasma vitamin C concentration in lactating cows. *Livestock Science* 2006;101:300-304.

Mazlumoğlu MR. Laringeal biyopsi yapılan hastalarda oksidatif stresin biyogöstergesi olan 8-OHdG miktarının biyopsi materyali, kan, idrarda ölçülmesi. Uzmanlık Tezi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye. 2014.

Mercan U. Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *The Journal Of The Faculty Of Veterinary Medicine University Of Yuzuncu Yıl* 2004;15(1-2):91-96.

Metz B, Davidson OR, Bosch PR, Dave R, Meyer LA (eds), IPCC “Climate change 2007: Mitigation.”, Contribution of Working group III to the Fourth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom and New York, NY, USA.2007.

Morillas-Ruiz J. Zafrilla P. Almar M. Cuevas M.J. Lopez F.J. Abellan P. Villegas J.A. Gonzalez-Gallego J. The effects of an antioxidant-supplemented beverage on exercise-induced oxidative stress: results from a placebo-controlled double-blind study in cyclists. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology* 2005;95:543–549.

Morton JM, Tranter WP, Mayer DG, Jonsson NN. Effects of environmental heat on conception rates in lactating dairy cows: critical periods of exposure. *Journal of Dairy Science* 2007;90:2271–8.

Möstl E, Palme R. Hormones as indicators of stress. *Domestic Animal Endocrinology* 2002;23:67–74.

- Mruk DD, Silvestrini B, Mo MY, Cheng CY. Antioxidant superoxide dismutase-a review: its function, regulation in the testis, and role in male fertility. *Contraception* 2002;65:305-311.
- Onur E, Tuğrul B, Bozyiğit F. DNA hasarı ve onarım mekanizmaları. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2009;7(2):61-70.
- Packer L. Oxidants and abtioxidants: Mechanism of action and regulation of gene expression by bioflavonoids. In: Surh JY (Eds). *Oxidative Stress, Inflammation, and Health*. 1<sup>st</sup> Ed. Florida, Crc press 2005. p.1-9.
- Padilla L, Matsui T, Kamiya Y, Kamiya M, Tanaka M, Yano H. Heat stress decreases plasma vitamin C concentration in lactating cows, *Livestock Science* 2006;10:300-304.
- Petroff BK, Dabrowski K, Ciereszko RE, Ottobre JS. Total ascorbate and dehydroascorbate concentrations in porcine corpora lutea, follicles, and ovarian stroma throughout the estrous cycle and pregnancy. *Theriogenology* 1997;(47)6: 1265–1273
- Rasby R, Vinton R. Estrous Cycle Learning Module <https://beef.unl.edu/learning/estrous.shtml> Erişim Tarihi: 12 Ocak 2015.
- Ravagnolo O, Misztal I, Hoogenboom G. Genetic component of heat stress in dairy cattle, development of heat index function. *Journal of Dairy Science* 2001;83:2120-2125.
- Refsdal AO. To treat or not to treat: A proper use of hormones and antibiotics. *Animal Reproduction Science* 2000;60:109-119.
- Roth Z, Arav A, Braw-Tai R, Bor A, Wolfenson D. Effect of treatment with follicle-stimulating hormone or bovine somatotropin on the quality of oocytes aspirated in the autumn from previously heat stressed cows. *Journal of Dairy Science* 2002; 85(6):1398-1405.
- Roth Z, Meidan R, Braw-Tal R, Wolfenson D. Immedicate and delayed effect of heat stress on follicular development and its association with plasma FSH and inhibin concentration in cows. *Journal of Reproduction and Fertility* 2000;120:83-90.
- Roth Z, Meweidan R, Shaham-Albalancy A Braw-Tal. R, Wolfenson D. Delayed effect of heat stress on steroid production in medium-size and preovulatory bovine follicles. *Reproduction* 2001;121:745-751.

Rumley AG, Paterson JR. Analytical aspects of antioxidants and free radical activity in clinical biochemistry. *Annals of Clinical Biochemistry* 1998;35:181-200.

Ryan MJ, Dudash HJ, Docherty M, Geronilla KB, Baker BA, Haff GG, Cutlip RG, Alway SE. Vitamin E and C supplementation reduces oxidative stress, improves antioxidant enzymes and positive muscle work in chronically loaded muscles of aged rats. *Experimental Gerontology* 2010;45:882-895.

Salman E, Bayraktaroğlu M, Doğan OV, Yörükoğlu Y, Ertan Yücel E, Kösebalaban Ş, Özer N. Askorbik asit'in serbest oksijen radikal temizleyici olarak açık kalp cerrahisinde kullanımı. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 1994;2(3):216-220.

Sanchez WK, Mcguire MA ve Beede DK. Macromineral nutrition by heat stress interactions in dairy cattle: review and original research. *Journal of Dairy Science* 1994;77:2051-2079.

Schüller LK, Burfeind O, Heuwieser W. Impact of heat stress on conception rate of dairy cows in the moderate climate considering different temperature–humidity index thresholds, periods relative to breeding, and heat load indices, *Theriogenology* 2014;81(8):1050-1057.

Seath DM, Staples CH. Some factors influencing the reproductive efficiency of Louisiana herds. *Journal of Dairy Science* 1941;24: 510.

Seaward BL. *Essentials of Managing Stress*. 3rd ed. Burlington. Jones & Bartlett Learning; 2014.p.6-13.

Silva CF, Sartorelli ES, Castilho ACS, Satrapa RA, Puelker RZ, Razza EM, Ticianelli JS, Eduardo HP. Effects of heat stress on development, quality and survival of *Bos indicus* and *Bos taurus* embryos produced in vitro. *Theriogenology* 2013;79(2):351-357.

Sipes IG, Mcquuen, Ganddfi AJ, Bond JA. *Comprehensive Toxicology* 1997, 13-Volume Set: General Principles.

Sorg O. Oxidative stress a theoretical model or a biological reality. *Comptes Rendus Biologies* 2004;327:649–662.

Stevenson JS. *Clinical Reproductive Physiology of the Cow* In: Youngquist RS and Threlfall WR (Ed,s). *Current Therapy in Large Animal Theriogenology* 2nd Ed. Missouri, WB Saunders Co; 2007. p. 258-270.

Stevnsner T, Thorslund T. Mitochondrial repair of 8-oxoguanine and changes with aging. *Experimental Gerontology* 2002;37:1189-1196.

Szaleczky E, Prechl J, Fehér J, Somogyi A. Alterations in enzymatic antioxidant defence in diabetes mellitus-a rational approach. *Postgraduate Medical Journal*. 1999;75:13-17.

Şahin K, Önderci M, Şahin N, Gürsu MF, Küçük O. Dietary vitamin C and folic acid supplementation ameliorates the detrimental effects of heat stress in japanese quail. *Journal of Nutrition*. 2003;133:1882-1886.

Şenünver A, Nak Y. İnfertilite. In: Semacan A, Kaymaz M, Fındık M, Rışvanlı A, Köker A. (Eds). *Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve Jinekoloji*. 1. Baskı. Malatya: Medipres Yayıncılık; 2012.p. 409.

Şimşek H, Aksakal M. Subklinik mastitisli ineklerde kan ve sütte lipit peroksidasyon ve bazı antioksidanlar üzerine E vitamininin etkisi. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2005;52:71-76.

Takahashi M, Nagai T, Hamano S, Kuwayama M, Okamura N, Okano A. Effect of thiol compounds on in vitro development and intracellular glutathione content of bovine embryos. *Biology of Reproduction* 1993;49:228-232.

Tao Y, Zhou B, Xia G, Wang F, Wu Z, Fu M. Exposure to L-ascorbic acid or alpha-tocopherol facilitates the development of porcine denuded oocytes from metaphase I to metaphase II and prevents cumulus cells from fragmentation. *Reproduction in Domestic Animals* 2004;39:52-57.

Tarng DC, Liu TY, Huang TP. Protective effect of vitamin C on 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine level in peripheral blood lymphocytes of chronic hemodialysis patients. *Kidney International* 2004;66(2):820-831.

Topuzoğlu B ve Baştan A. Sütçü ineklerde ısı stresinin döl verimi üzerine etkisi. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi* 2010;81(2):29-32.

Tvrda E, Knazicka Z, Bardos L, Massanyi P, Lukac N. Impact of oxidative stress on male infertility - A review. *Acta Veterinaria Hungarica* 2011;59:465-84.

Tyson JT. Ventilation: Why, when, and how [http:// www.extension.psu.edu/scregion/Agriculture/AgEngArticles/VentBasic s.pdf](http://www.extension.psu.edu/scregion/Agriculture/AgEngArticles/VentBasic_s.pdf) Erişim Tarihi: 12 Mart 2015

- Ullah G, Fuquay JW, Keawkhong T, Clark BL, Pogue DE, Murphey J. Effect of gonadotropin-releasing hormone at estrus on subsequent luteal function and fertility in lactating holsteins during heat stress. *Journal of Dairy Science* 1996;7(9):1950-1953.
- Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis C. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *Journal of Environmental Science and Health, Part C* 2009;27(2):120-139.
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 2007;39:44-84.
- Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions* 2006;160:1-40.
- Valtorta SE ve Gallardo MR. Evaporative cooling for Holstein dairy cows under grazing conditions. *International Journal of Biometeorology* 2004;48:213-217.
- Webb R ve Armstrong DG. Control of ovarian function; effect of local interactions and environmental influences on follicular turnover in cattle: A review. *Livestock Production Science* 1998;53:95-112.
- Weiss WP. Effect of dietary vitamin C on concentrations of ascorbic acid in plasma and milk. *Journal of Dairy Science* 2001;84:2302–2307.
- West JW. Effects of heat stress on production in dairy cattle. *Journal of Dairy Science* 2002;86(6):2131-2144.
- Whalen R, Boyer TD. Human Glutathione S-Transferases. *Seminars in Liver Disease* 1998;18:345-358.
- Wilson SJ, Marion RS, Spain JN, Spiers, DE, Reisler DH, Lucy MC. Effect of controlled heat stress on ovarian function in dairy cattle: Lactating cows. *Journal of Dairy Science* 1998;81:2124-2131.
- Winsten JR, Kerchner CD, Richardson A, Lichau A and Hyman JM. Trends in the Northeast dairy industry: large-scale modern confinement feeding and management-intensive grazing. *Journal of Dairy Science* 2010;93:1759–1769.



- Wise ME, Armstrong DA, Huber JT, Hunter R, Wiersma F. Hormonal alterations in the lactating dairy cow in response to thermal stress. *Journal of Dairy Science* 1988; 71:2480-2485.
- Wolfenson D, Roth Z, Meidan R. Impaired reproduction in heat stressed cattle: Basic and applied aspects. *Animal Reproduction Science* 2000;60:535-547.
- Wolfenson D, Sonogo H, Bloch A, Shaham-Albalancy A, Kaim M, Folman Y, Meidan R. Seasonal differences in progesterone production by luteinized bovine thecal and granulosa cells. *Domestic Animal Endocrinology* 2002; 22(2): 81-90.
- Yaakub H, Duffy P, O'Callaghan D ve Boland MP. Effect of timing of oestradiol benzoate injection relative to gonadotropin treatment on superovulatory response, and on embryo yield and quality in beef heifers. *Animal Reproduction Science* 1998;52:191-204.
- Yalçın C. Süt sığırcılığında infertiliteden kaynaklanan mali kayıplar. *Lalahan Hay Araştırma Enstitüsü Dergisi* 2000;40:39-47.
- Yerer MB, Aydoğan S. Oksidatif stres ve antioksidanlar. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2000;9(1):49-53.
- Yokuş B, Çakır DÜ. *In vivo* oksidatif DNA hasarı biyomarkeri; 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine. *Turkish Journal of Medical Sciences*.2002;22:535-543.
- Yoshida M, Ishigaki K, Nagai T, Chikyu M, Pursel VG. Glutathione concentration during maturation and after fertilization in pig oocytes: Relevance to the ability of oocytes to form male pronucleus. *Biology of Reproduction*. 1993;49:89-94.
- Yoshida M. Role of glutathione in the maturation and fertilization of pig oocytes in vitro. *Molecular Reproduction and Development* 1993;(5):639-658.
- Younas M, Fuquay JW, Smith AE, Moore AB. Estrus and endocrine responses of lactating Holsteins to forced ventilation during summer. *Journal of Dairy Science* 1993;76:430-34.
- Zephy D, Ahmad J. Type 2 diabetes mellitus: Role of melatonin and oxidative stress. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2015; 9(2): 127-131.
- Zhang J ve Montine TJ. Oxidative Processes. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G, Low PA (Eds). *Primer on the Autonomic Nervous System*. 2<sup>nd</sup> Ed. London: Elsevier Inc. 2004.p. 201-203.

Zreik TG, Kodaman PH, Jones EE, Olive DL, Behrman H. Identification and Characterisation of an Ascorbic Acid Transporter in Human Granulosa-Lutein Cells. *Journal of reproduction and fertility* 1998;112(2):243-247.

## ÖZGEÇMİŞ

Ankara ili Haymana ilçesinde 1982 yılında doğdum. İlkokulu Aydın Güzelhisar İlkokulu, ortaokulu ise Aydın Gazipaşa Ortaokulu ve Söke Lisesi Ortaokul Kısımında devam ettim. Lise hayatımı parasız yatılı olarak İzmir Atatürk Lisesi'nde tamamladım. 2000 yılında Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nde başladığım lisans eğitimimi, 2007 yılında Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nde bitirdim. 2009 yılı bahar yarıyılında Adnan Menderes Üniversitesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı'nda doktora eğitimine başladım. Halen Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı taşra teşkilatı Muğla ili Milas ilçesinde veteriner hekim olarak görevime devam etmekteyim.

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca büyük emeği geçen, ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile kendime örnek edindiğim, çalışma disiplini, tecrübesi ve bilgisi ile ufkumu genişleten, tecrübelerinden faydalanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Hayrettin ÇETİN' e,

Hoca kimliğinin yanı sıra anlayışı ve sevgisi ile her zaman yanımda olduğunu hissettiren değerli hocam Doç. Dr. Hakkı Bülent BECERİKLİSOY'a,

Doktora eğitimim süresince Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalını sevdirek bilgi ve deneyimlerini her zaman benimle paylaşan değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Bayazıt MUSAL ve Doç. Dr. Güneş ERDOĞAN' a,

Tezimin uygulama safhasının yürütülmesinde çok değerli katkılarından dolayı Araştırma Görevlisi Uzman Veteriner Hekim Eyyüp Hakan UÇAR'a,

Biyokimyasal analizler sırasında yardımlarını esirgemeyen Veteriner Hekim Gamze TOSUN'a,

Elde edilen verilerin istatistiki analizinde yardımcı olan İç Hastalıkları Uzmanı Veteriner Hekim Dr. Hasan ERDOĞAN'a,

Çalışmalarındaki hayvan materyal temini açısından yardımcı olan Bölükbaş Çiftliği İşletme Sahibi Sayın Nail BÖLÜKBAŞ ve ailesine,

Doğumumdan itibaren beni bugünlere getiren, türlü dertlerimde ve yaşadığım tüm zorluklarda yardımları, desteği ve sevgisiyle her zaman yanımda olan annem Samiye KİRDECİ'ye, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen ablam Hülya CENGİZ ve kızı Ayşe Nur CENGİZ'e, sevgi ve özverisi ile daima yanımda olduğunu hissettiren ve sabırla doktoramın bitmesini bekleyen değerli eşim Zeynep KİRDECİ'ye,

Son olarak sağlamış olduğu maddi destekten dolayı Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Komisyonu'na teşekkür ederim.