



Veteriner Reprodüksiyonda Sirkadiyen Ritimlerin Etkisi

Hüseyin KOÇ^{1,a,✉}, Serhan Serhat AY^{2,b}, Murat FINDIK^{2,c}

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi, Maçka Meslek Yüksekokulu, Veterinerlik Bölümü, Laborant ve Veteriner Sağlık Programı, Trabzon, TÜRKİYE

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Samsun, TÜRKİYE

^aORCID: 000-0002-9031-6505; ^bORCID: 0000-0003-2116-5149; ^cORCID: 0000-0003-1408-2548

Geliş Tarihi/Received
03.08.2023

Kabul Tarihi/Accepted
27.09.2023

Yayın Tarihi/Published
31.12.2023

Öz

Sirkadiyen ritimler, canlı organizmaların fizyolojik ve davranışsal süreçlerini düzenleyen içsel biyolojik ritimlerdir. Bu ritimler, hipotalamusun suprachiasmatic çekirdeğinde yer alan ve doğal ışık ve karanlık döngüleri tarafından yönlendirilen dahili bir biyolojik saat tarafından düzenlenir. Bu ritimlerdeki bozulmalar, metabolik bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser dahil olmak üzere bir dizi olumsuz sağlık sonucuyla ilişkilendirilmiştir. Sirkadiyen ritimlerin hayvanlarda üreme süreçleri üzerindeki etkileri uzun yıllardır ilgi konusu olmuştur. Üreme, endokrin, sinir ve bağışıklık sistemleri dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik sistemlerin etkileşimini içeren karmaşık bir süreçtir. Sirkadiyen ritimlerdeki aksamalar, bu sistemlerin işlevini değiştirerek üreme fonksiyonları üzerinde olumsuz etkilere yol açabilir. Kadınlarda sirkadiyen ritimlerin bozulması adet düzensizliklerine ve kısırlığa neden olabilir. Hormon salgılanmasının zamanlaması ve koordinasyonundaki aksamalar, üreme sonuçları üzerinde olumsuz etkilere yol açabilir. Erkeklerde sirkadiyen ritimlerdeki aksamalar, testosteron düzeylerinin ve sperm kalitesinin düşmesine neden olabilir ve bu da üreme sonuçları üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabilir. Veteriner hekimler, sirkadiyen aksamaların üreme sonuçları üzerindeki potansiyel etkilerinin farkında olmalı ve etkilerini en aza indirmek için adımlar atmalıdır. Bu, hayvanlara uygun aydınlatma ve düzenli bir beslenme ve egzersiz programı sağlanmasını da kapsamaktadır. Hayvanlarda sirkadiyen ritimlerin üreme süreçlerini etkilediği mekanizmaları daha iyi anlamak, üreme sağlığını optimize etmek ve stratejiler geliştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Sonuç olarak, sirkadiyen ritimler, hayvanlarda üreme süreçlerinin düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Sirkadiyen ritimler, veteriner reproduksiyon, infertilite

The Effect of Circadian Rhythmies in Veterinary Reproduction

Abstract

Circadian rhythms are internal biological rhythms that regulate the physiological and behavioral processes of living organisms. These rhythms are regulated by an internal biological clock located in the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus and driven by natural cycles of light and dark. Disruptions in these rhythms have been associated with a number of adverse health outcomes, including metabolic disorders, cardiovascular disease and cancer. The effects of circadian rhythms on reproductive processes in animals have been of interest for many years. Reproduction is a complex process involving the interaction of various physiological systems, including the endocrine, nervous and immune systems. Disruptions in circadian rhythms may alter the function of these systems, resulting in adverse effects on reproductive functions. Disruption of circadian rhythms in women can cause menstrual irregularities and infertility. Disruptions in the timing and coordination of hormone secretion can have adverse effects on reproductive outcomes. In men, disruptions in circadian rhythms can cause decreased testosterone levels and sperm quality, which can have a negative impact on reproductive outcomes. Veterinarians should be aware of the potential effects of circadian disruptions on reproductive outcomes and take steps to minimize their effects. This includes providing animals with appropriate lighting and a regular diet and exercise program. More research is needed to better understand the mechanisms by which circadian rhythms affect reproductive processes in animals and to develop strategies to optimize reproductive health in animals. In conclusion, circadian rhythms play a crucial role in regulating reproductive processes in animals.

Key Words: Circadian rhythms, veterinary reproduction, infertility

GİRİŞ

Yeryüzündeki yaşam, güneş günü etkisiyle 24 saatlik bir enerji döngüsü varlığında gelişmiştir. Günlük çevresel döngülere en iyi şekilde uyum sağlamak ve yanıt geliştirmek için

canlı sistemler, 24 saatlik günle rezonansa giren dahili zamanlama sistemleri kullanır (1). Yaşam formları arasında, içsel zamanlama sistemi, transkripsiyon seviyesinde görülebilir ve bu da farklı organizmalarda 24 saat temelinde salınan farklı gen ağlarına yol açar (2).

Latince olarak “*circa die*” kelimesinden türetilmiş olan sirkadiyen ritim terminolojisi, 24 saatlik bir zaman dilimi boyunca meydana gelen ekspresyonu, metabolizma, aktivite düzenleri ve serum hormon düzeylerindeki günlük olarak meydana gelen salınımları ifade etmek için kullanılır. Fizyolojik olan bu süreçler, siyanobakterilerden insanlara kadar, canlı organizmalarda bulunan kıymetli bir özelliği temsil eder (3).

SİRKADİYEN RİTİM VE BİYOLOJİK SAAT

Canlılar çok çeşitli olan biyolojik faaliyetlerinde belirli düzeyde sirkadiyen ritim gösterir. Ancak biyolojik ritimlerin kendi başına bir bilim olması 20. yüzyılın başlarını bulmuştur (4).

Genel olarak ritim; faz, büyüklük, sıklık ve periyot (devir) gibi özellikler gösteren, tekrarlayıcı karaktere sahip olaylar olarak tanımlanabilmektedir (5).

Bu özelliklerin kısa tanımları şu şekilde yapılabilir;

Evre (Faz): Ritmin başlama ve bitiş evreleri gibi kendine has özellikler gösteren kısmı,

Genlik (Amplitüde): Ortalama değerden sapma miktarı,

Sıklık (Frekans): Birim zamanda tekrarlayan döngü sayısı,

Periyot (Devir): Ritmin bir döngüsü için geçen zaman (6).

Sirkadiyen ritimdeki tek bir siklus için geçen zaman dilimine de periyot denir. Canlı organizmalarda meydana gelen bir günlük fizyolojik ve biyolojik değişimler “sirkadiyen ritim” olarak tanımlanmaktadır. En net şekilde bu ritim memelilerde tanımlanmıştır. Memeliler içinde ise insanda meydana gelen uyuma uyanma döngüsü buna örnek verilebilir (7).

Sirkadiyen ritmin oluşmasında iki temel yapı vardır. Bunlardan birincisi suprakiazmik nükleus (SCN), ikinci ise periferik doku ve organlardır. Bu iki temel yapının sirkadiyen ritmi oluşturduğu kabul edilmektedir. Bu ritim, hipotalamusta bulunan ana saat, ışık tarafından ayarlanırken periferik dokularda ise SCN’den gelen uyarılar ve besinler yoluyla ayarlanmaktadır (8).

Sirkadiyen Ritim Genleri ve Moleküler Mekanizması

Şu ana kadar yapılmış olan çalışmalarda sirkadiyen ritmi düzenleyen 6 temel gen tespit edilmiştir. Bunlar sırasıyla; *Period 1/2/3* (*Per1*, *Per2*, *Per3*), *Cryptochrome 1/2* (*Cry1*, *Cry2*), *Bmal1* (*ARNTL1*), *Clock*, *Casein kinase 1 delta/epsilon* (*CK1δ/ε*) ve *Timeless* genleridir. *Bmal1*, *Clock*, *Per1/2/3*, *Cry1/2* genleri transkripsiyonel faktörleri kodlar iken, *CK1δ/ε* transkripsiyonel faktörleri fosforilleyerek fonksiyonunu gösterir (9). *Clock* ve *Bmal1*, sitoplazma içerisinde heterodimer meydana getirerek nükleusa geçerken *Per* ve *Cry* genlerinin transkripsiyonunu oluşturur. *Per* ve *Cry* proteinleri birlikte kompleks yaparak hücre sitoplazmasında gece boyunca birikerek gün içerisinde hücreye salınır. Sitoplazma içerisinde biriken *Per* ve *Cry* ise *CK1δ/ε* ile kompleks oluşturarak nükleus içine girerek kendi transkripsiyonel aktivasyonlarını da baskılamış olur. *Clock/Bmal1* heterodimeri bununla birlikte *ROR α/β/γ* (Retinoik Asit ilişkili Orphan Reseptör *α/β/γ*) ile *REV-ERB α/β* genlerinin transkripsiyonunu başlatır. Retinoik asit ilişkili orphan reseptör *α/β/γ* (*ROR α/β/γ*) ve *Bmal1* ritim kontrolü genlerinin transkripsiyonunu sağlar. *REV-ERB α/β* ise bu genlerin transkripsiyonunu inhibe etmektedir. *REV-*

ERB α/β, *ROR α/β/γ* ve *Bmal1* promotörü içerisindeki *ROR*, yanıt elementlerine (*RRE:ROR* yanıt elementi) bağlanmak için rekabet eder ve sırasıyla transkripsiyonu inhibe ettirir veya sürdürür. Bu döngülerin tamamlanması ve hücrel sirkadiyen ritmin temelini oluşturması 24 saat sürer (10, 11).

Genel Metabolizma ve Sirkadiyen Ritim Arasındaki İlişki

Metabolizma, enerji oluşturmak için moleküllerin organizma içerisinde dönüştürüldüğü biyokimyasal reaksiyonların bütünüdür. Gelişim, büyüme, kanser oluşumu veya yaşlanma sırasında hücreler içerisinde değişiklikler oluşur. Bu süreçlere hücrel metabolizmanın yeniden düzenlenmesi eşlik etmektedir (12). Sirkadiyen ritmin metabolik süreç üzerinde devamlılığın kaynağı olduğu gibi aynı zamanda, metabolik durumların ve sinyallerin de sirkadiyen ritme feedback oluşturma yeteneği olduğu bilinmektedir. Bundan dolayı, sirkadiyen ritim ve metabolizma arasındaki geri bildirim mekanizması, tüm organizmaların fizyolojik tepkileri için çok önemlidir (12). Sirkadiyen ritimler, organizmadaki düzenlemelerin birçoğunda işlev görmekte; hücre döngüsünde görev alan proteinlerin, büyüme faktörlerinin, pıhtılaşma faktörlerinin, bağışıklık metabolizmasının ve daha birçok genin ekspresyonunu düzenlemektedirler (13). Metabolik süreçler ve bu ritim arasındaki iletişimi nöroendokrin ve nöroanatomi yapıları ve oluşumları sağlar. Metabolizmanın sirkadiyen saat tarafından düzenlenmesi en iyi şekilde kemirgenlerde gösterilmiş ve karakterize edilmiştir (14).

REPRODÜKSİYON VE SİRKADİYEN RİTİM

Sirkadiyen Ritim ve Memeli Üreme Sistemi

Memeli üreme sistemlerinde, üremenin başarısı için bu saat döngüleri cinsel dürtüyü, eş bulmayı ve ovulasyon zamanını etkilemektedir (15).

Hipotalamusun ön lobunda bulunan SCN, sirkadiyen ritmi düzenleyen ana merkez konumundadır. Beyin dışında, endokrin dokuların tamamına yakınında ise moleküler osilatörler vardır. Hipotalamo-Hipofiz-Ovaryan (HPO) aksı bu sirkadiyen ritim ile endokrin sistem arasındaki ilişkinin çok güzel bir örneğidir. Ovaryumun, gonadotropinler olan FSH (Folikül uyarıcı hormon) ve LH (Luteinleştirici Hormon)’ya duyarlılığı vardır. SCN tarafından gün içinde toplanan ışık uyarıları ön beyin ve hipotalamusun bazal kısmından salgılanan hormonların aktivitesi sayesinde nöronlar aracılığıyla hipofiz ve epifize aktarılır. Ovaryum folikülleri tarafından östrojen salgılanması ile ilişkili olan LH ve FSH memelilerde luteal ve foliküler fazda 24 saatlik ritimde etkilidir. Bu fazlardan foliküler fazda hem FSH hem de LH sirkadiyen ritmiklik gösterirken luteal fazda sadece LH gösterir (16). Uterus, hipofiz gibi dokulardaki *Clock* genlerinin ifadesi ve gonadotropin salınımı ovaryum steroidlerinin geri bildirim mekanizması ile olmaktadır (17).

Sirkadiyen Ritim ve Ovaryum

Ovaryumların sirkadiyen ritim ile ilişkili olan süreçleri genellikle ovulasyon, gonadotropinlere yanıt, hücrel farklılaşmalar, folikülogenez ve steroidogenezdır (15). Sirkadiyen ritim memelilerde ovulasyon günü öğleden sonra dolaşımdaki

FSH ve LH düzeylerinde anlamlı artışlara neden olur (18). Rat ve fare gibi kemirgenlerde öğleden sonra akşam saatlerine yakın östrus öncesi LH artışı oluşur. Bu öğleden sonra artan LH'nın kemirgen ve diğer memeli hayvanlarda ovulasyon, memelilerde geçici ve steroidojenik bir yapı olan korpus luteum ve lüteinizasyon oluşumu için gerekli olduğu belirtilmektedir (18, 19). Bundan dolayıdır ki LH artışlarının günün belirli zamanlarına denk gelmesi gerektiği ve LH artışı ile birlikte ovulasyonun genellikle karanlık sırasında arttığı düşünülmektedir (15). Bu da bize ovaryumun yoğun bir şekilde sirkadiyen ritme sahip olduğunu göstermektedir.

Aynı zamanda hem rat hem de farelerden izole edilen granüloza hücrelerinde *Clock* gen ekspresyonları belirlenmiş durumdadır (20). *Clock* genlerinin ekspresyonu; sığır, tavşan ve farelerden alınan granüloza hücrelerinde ve preimplantasyon aşamasındaki embriyolarında gözlenmiştir (21, 22). Bu *Clock* genlerinin ovaryumda bulunması foliküler gelişim ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (23). Ovaryumlardaki bu ana *Clock* genlerinin ekspresyonlarındaki bir mutasyon oosit gelişiminde ciddi gerilemeye neden olduğu ispatlanmıştır (24). Ayrıca *Bmal1* ve *Per2* genlerinin mRNA ekspresyonlarını, hipofizleri alınmış ergenlik öncesi ratların ovaryumlarında gonadotropin maruziyetini tetiklediği bildirilmiştir. Ratların östrus döngüsünde *Per1/2/3* ekspresyonlarının günlük ritimlerinde bariz şekilde belirgin olduğu bildirilmiştir (25). *Clock* genlerinin; korpus luteum, Graaf folikülleri, küçük antral ve büyük pre-antral foliküllerde de eksprese olduğu bildirilmiştir (26).

Clock gen ekspresyonlarının oluşturduğu ritimlerin luteal hücreleri ve granüloza hücrelerini olgunlaştırması ile sınırlı olabileceği düşünülmektedir (27). Böyle düşünülmesinin sebebi bu *Clock* genlerinin hem teka hücrelerinde hem de granüloza hücrelerinde, foliküllerin antral evrenin sonlarında ya da Graaf evresine ulaştığında eksprese olmaya başladığı bildirilmiştir. Preantral ve primordial foliküllerde *Clock* genlerinin ekspresyonunun olmadığı gösterilmiştir (28). Foliküllerin düzenli ve başarılı bir şekilde ovule olabilmesi, sirkadiyen ritmin transkripsiyonel kontrolü ile düzenlenmektedir. Ovulasyon için başarılı sinyal prostanooidler aracılığıyla olmaktadır ki bunlar prostaglandin sentezinin allosterik bir enzimidir (29). Granüloza hücrelerinin fonksiyonu için *Per3* genindeki ekspresyon da tipik *Clock* ve *Bmal1* kadar önemlidir. *Clock* genlerinin ritmik ekspresyonu ovaryumun teka hücrelerinde bildirilmiştir. Ancak hücre tipine göre özel olan gen ekspresyonu tam olarak açıklanamamıştır (23). Granüloza hücrelerinde olmayan ama teka hücrelerinde bulunan *Bmal1* gen alanının silinmesi sonucu olarak LH'ya karşı ovaryum duyarlılığının günlük olarak meydana gelen ritimde önemli ölçüde azalma olduğu bundan dolayı teka hücrelerinde tespit edilen *Clock* genlerinin ovulasyon zamanlamasının düzenlenmesinde rol aldığı yapılan araştırmalarda gösterilmiştir (26).

Sığır, tavşan ve fare oositlerinde *Clock* genlerinin ekspresyonu olduğu keşfedilmiştir. Bu *Clock* geninin mRNA'sı gelişme evresinin fonksiyonu ile gelişmektedir (21, 22). Ritmik uyarımların oositin normal bir şekilde olgunlaşmasının düzenleyicisi olduğu gösterilmiştir (26). Tüm sirkadiyen genlerin her iki türün oositleri ve preimplantasyon embriyolarında da bulunduğunu gösterilmiştir. Oositlerde bulunan *Clock*,

Cry1 ve *Per1*'in transkript miktarları her iki türün de preimplantasyon embriyolarında anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Sığır ve tavşanların *Clock*, *Cry1* ve *Per1* transkriptleri amino asit dizilerindeki fonksiyonel bölgeler sığır ve tavşanlar ile insanlar ve fareler arasında karşılaştırıldığı çalışmada, sığır ve tavşanlardaki *Clock*, *Cry1* ve *Per1* dizilerinin faredekilere %70-99 oranında benzediği gösterilmiştir (22). Bu bulgular eşliğinde, memelilerin oositleri ve preimplantasyon embriyolarındaki sirkadiyen genlerin türler arasında maternal mRNA olarak aynı işlevleri yerine getirdiği öne sürülmüştür (22).

Sirkadiyen Ritim ve Melatonin

Melatonin (MLT), memelilerde gece boyunca epifiz bezinden üretilen ve ışıkla inhibe edilen bir hormondur (30).

Besinlerle dışarıdan alınması gereken esansiyel bir amino asit olan triptofan, melatonin sentezinin öncülüdür. Plazmadan pineal bez tarafından alınır (31). Triptofan hidrok-silaz, triptofanı 5- hidrokstriptofan'a hidrok-siller. Bu enzim, serotonin yolağının ilk enzimidir. Allosterik rolü vardır. B6 vitamini bu reaksiyonun koenzimidir. Meydana gelen 5-hidrokstriptofan doğal olarak oluşan ara bir metabolittir. Kan-beyin bariyerini 5-hidrokstriptofan kolaylıkla geçebilir. 5-hidrokstriptofan, serotonine dönüşmesi L-amino asit dekarboksilaz enzimi ile karboksil grubunu kaybetmesi ile oluşur. Kan-beyin bariyerini geçemez. N-asetiltransferaz (NAT) ile asetillenilen serotin N-asetilserotonin'e dönüşür. N-asetilserotonin ise hidrok-sindol-O-metil-transferaz (HIOMT) ile melatonin'e dönüşür (31).

Fotoperiyot ve ışık, melatonin sentezlenmesinin en temel iki düzenleyicileridir. Melatonin amfipatik bir moleküldür. Üretildiği zaman hücre zarlarını geçebilir aynı zamanda vücudun farklı bölgelerine ulaşabilir (32).

Melatonin Anti-östrojen hormonu olarak sınıflandırılır (33). Melatonin, prolaktin (PRL) ve ayrıca LH ve FSH üretimini düzenler. Bunu sırası ile laktotropik hücrelerde ve gonadotropik hücrelerde yapar (34).

Melatonin, anti-apoptotik aktivitesi nedeniyle foliküler hücre ölümünü azalttığı için polikistik over sendromu (PCOS), erken over yetmezliği ve ovaryumların enfekte olması gibi jinekolojik bozuklukların tedavisinde de olumlu etkilere sahiptir (35). Üreme hastalıklarında üretilen yüksek reaktif oksijen türlerine (ROS) karşı yanıt olarak melatonin düzeyi yüksek olabilir (36). Düzensiz uyku-uyanıklık döngüsü, embriyonik implantasyonu olumsuz bir şekilde etkileyebilir. Bu da doğal olarak gebelik şansının düşmesine neden olur. Melatonin gebelik esnasında da artmaktadır. Aynı zamanda plasenta büyüdüğüçe plasental melatonin seviyesi de artar (37).

Sirkadiyen Ritim ve Üreme Zamanlaması

Sirkadiyen, metabolik ve üreme sistemleri arasındaki karşılıklı düzenleme ve etkileşim, en çok mevsimsel poliöstrus gösteren hayvanlarda belirgindir; üreme döngüleri, doğumların yiyeceğin en uygun olduğu zamana denk gelecek şekilde düzenlenir (38, 39, 40, 41). İnekler mevsimsel poliöstrik hayvanlar olmasa da mevsim, pubertasa ulaşmada ve postpartum siklusların başlangıcında etkilidir ve potansiyel olarak ilkbaharda buzağılama olasılığını artırmaktadır (42). Sirkadi-

yen saatlerin, hayvanların doğum dönemlerini yılın belli zamanları ile uyumlu hale getirmesinin ötesinde, doğurganlığı optimize etmek için hormon salınımının ve hipotalamo-hipofiz-ovaryum (HPO) eksenini boyunca diğer olayların kesin zamanlamasını da düzenlemede merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir (43).

İnsanlarda da sirkadiyen bozulma, üreme işlev bozukluğu ve kısırlıkla ilişkilendirilmiştir. İnsanlarda kronik sirkadiyen bozulma, gebeliğin ilk üç ayında en büyük riskle birlikte, gebeliğin oluşmasında gecikme ve düşüklerle ilişkilidir (44).

Sirkadiyen bozulmanın ruminant üremesi üzerindeki etkisine ilişkin çalışmalar sınırlıdır, ancak mevcut veriler, kronodisruptörlere maruz kalmanın üreme yeterliliğini azalttığını göstermektedir. Koyunların gebe kalma sürelerinin uzaması ve fetüslerinin endokrin ortamı, 12 saat aydınlık-12 saat karanlık döngüsünde kalan kontrol gruplarına kıyasla 48 saat boyunca sabit ışığa geçiş yaptıklarında önemli ölçüde değişmiştir. Sabit ışık hem maternal hem de fetal dolaşımında folikül uyarıcı hormon ve östradiol düzeylerini yükseltirken progesteron düzeylerini azaltmıştır (45). Düşük melatonin seviyeleri, negatif gebelik sonuçlarıyla bağlantılıdır ve gebe koyunlara melatonin takviyesinin plasentadaki arteriyel kan akışını arttırdığı gösterilmiştir (46). Melatonin doğurganlığı bozabilecek serbest radikalleri temizleyen önemli bir antioksidandır (47). Bu nedenle sentezini sınırlayan aydınlatma koşulları başarılı bir gebelik olasılığını azaltabilir.

Sirkadiyen saatler doğumu zamanlama açısından da önemlidir. Memelilerde doğum, tercihen günün dinlenme evresinde yani gündüz aktif türlerde gece şekillenmektedir (48). Östrus periyodu gün ışığının yoğunluğu ve derecesi, günlerin uzun olması ya da kısa olmasına göre değişen koyunlar üzerinde yapılan araştırmalar, hamilelik sırasında sirkadiyen bozulmanın gebelik süresini artırdığını göstermiştir (49, 50). Benzer şekilde, kuru dönemde kronik aydınlık-karanlık faz kaymalarına maruz kalan ineklerde daha uzun gebelik süresi bulunmuştur (51). Düzenli 24 saatlik aydınlık-karanlık döngüsüne maruz bırakılan ineklerin, doğuma yaklaştıkça daha güçlü sirkadiyen vücut ısısı, kortizol ve serotonin ritimleri sergilediğini gözlemlenmiştir (52).

Geviş getiren hayvanlarda üreme durumları arasında geçiş yaparken sirkadiyen aktivite, sıcaklık ve hormon ritimindeki değişiklikler de gözlemlenmiştir. Gebe olmayan ve süt vermeyen inekler, aydınlık-karanlık döngüsünün aydınlık fazında en büyük aktivite ile sirkadiyen aktivite ritimleri sergiler. Laktasyonun başlangıcında, sağım ve besleme sürelerinden etkilenen günlük aktivite modelleriyle inek aktivitesi önemli ölçüde azalmaktadır (53). Süt ineklerinde laktasyonun başlamasıyla birlikte doğumda meydana gelen önemli fizyolojik değişikliklere barınma, sosyal etkileşimler, sağım ve yem başlangıcını içeren yönetimdeki büyük değişiklikler eşlik eder. Bu değişiklikler muhtemelen erken laktasyondaki süt ineklerinde günlük ritmikliğinin kaybına katkıda bulunur. Erken laktasyondaki süt inekleri üzerinde yürütülen gözlemsel bir çalışma, ineklerin serbest duraktaki aktiviteleri ile vücut sıcaklıklarındaki günlük değişimler arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemeyi amaçlamış, yeme davranışı ile vücut sıcaklığı arasında bir ilişki bulunmazken, sağım süresinin sıcaklık artışı üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu gösterilmiştir (54).

Ayrıca, ineklerde üreme olayları ve hastalıkla ilgili günlük aktivitelerdeki değişikliklerin anlaşılması, büyük üretim tesislerinde iyi yönetim sistemlerinin geliştirilmesine yardımcı olabilir. Süt ineklerinin sürekli olarak izlenen günlük davranış ritimlerinin yakın tarihteki matematiksel analizi, hastalıklı inekleri veya üreme olaylarını bozuk ritimlerle tanımlayabilir (55).

Sirkadiyen bozulmanın etkileri, gestasyonel diyabet ve maternal ve neonatal morbidite riski yüksek olan gebelerde şiddetlenebilir (56). Gebeliğin son dönemlerindeki süt ineklerinde aydınlık-karanlık döngülerinde sürekli geçişlere maruz kalmanın neden olduğu sirkadiyen bozulmanın, erken laktasyona taşınan hipoglisemi ile sonuçlanabileceği belirlenmiştir (57).

Yapılan bir çalışmada ileri gebe ineklerde karaciğer dokusundaki karbon akışı analiz edilmiştir. Buna göre sürekli ışık-karanlık faz kaymasına maruz kalan ineklerde glukoneogeneze doğru daha düşük akış gösterilmiştir. Karbon akışı oranlarındaki değişikliklerle ilgili genlerin analizi, sirkadiyen ritimleri bozulmuş ineklerin glukoneogenez yerine propionatın enerji üretimi için tercih edildiğini göstermiştir. Ruminantların, glikoz tedariklerinin %90'ı için glukoneogeneze gereksinim duyduğu bilinmektedir (58). Bundan dolayı, glikoz gereksinimlerinin özellikle yüksek olduğu ileri gebe ve erken laktasyondaki ineklerinde sirkadiyen saatleri bozan faktörlere maruz kalmanın minimuma indirilmesi özellikle üreme sağlığı açısından önemlidir (59).

Sirkadiyen Ritim ve Süt Bileşeni

Malondialdehit (MDA), yüksek oksidatif fosforilasyon durumlarına karşı bir dengelyi gösteren oksidatif stres belirteçidir. Antioksidan enzimlerin, canlılardaki oksidatif strese fizyolojik tepkiyi yansıtabilen sirkadiyen bir ritme sahip olduğunu göstermiştir. Gece sütündeki ortalama MDA düzeyinin anlamlı olarak düşmesi meme bezinin günün saatlerine göre metabolik değişim durumunu göstermektedir (60).

Gece sütünün yüksek melatonin konsantrasyonları nedeniyle uyku kalitesini iyileştirebileceği ifade edilmiştir (61). Doğal olarak oluşan bir hormon olan MLT, karanlıkta yüksek seviyelerde sentezlenir ve gece boyunca uykuyu düzenler (62). Gece sütünde daha fazla MLT'nin öncelikle yüksek MLT konsantrasyonlarının zamanlamasındaki farklılıklarla ilişkili olduğu bulunmuştur (63).

Isı şoku proteinleri (HSP), yüksek vücut sıcaklıklarına, oksidatif strese ve diğer stresli durumlara maruz kaldığında sinyal veren bir stres göstergesidir (64). HSP, homeostazın sürdürülmesinde kilit bir rol oynar ve hücresel strese karşı koruma sağlayabilir (65). MLT'nin çeşitli oksidasyon ürünlerini, serbest radikalleri ve reaktif oksijen türlerini temizleyerek hücre zarı, sitoplazma veya çekirdek üzerinde güçlü antioksidan etkiler uyguladığı bildirilmiştir. Tavuklarda yapılan bir çalışma, aralıklı aydınlatma fotoperiyotlarının (20:00-03:00 saatleri arası), sürekli aydınlatmaya kıyasla MLT konsantrasyonunu artırdığını ve serum HSP70 konsantrasyonunu önemli ölçüde azalttığını gösterilmiştir. Bu nedenle fotoperiyodun MLT ve HSP70 konsantrasyonları üzerinde önemli bir etkisi olmuştur. Gece sütündeki HSP70 ve HSP90

düzeylerinin düşmesi, gece sütündeki MLT konsantrasyonunun daha yüksek olması, HSP düzeylerinde gözlenen sirkadiyen ritim ile ilişkili olabilir (66).

İnterferon- γ sitokini, aktive edilmiş T hücreleri ve doğal öldürücü hücreler tarafından üretilir. *Per2* sirkadiyen saat geninin, memeli sirkadiyen ritimleri ile bağışıklık parametreleri arasında doğrudan bir bağlantı sağlayan doğal öldürücü hücre fonksiyonunun ana düzenleyicisi olduğunu bildirilmiştir (67). Lipopolisakkarit tehdidini takiben *Per2* -/- farelerinin serumundaki IFN- γ seviyelerinde önemli bir düşüş belirlenmiştir (67, 68). MLT'nin fare şiplenositlerinde IFN- γ üretimini artırdığı gösterilmiştir. Gece sütündeki IFN- γ konsantrasyonunun gündüz sütünden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durumun gece sütündeki yüksek MLT seviyelerine ve gündüzleri daha düşük ve geceleri daha yüksek olan IFN- γ seviyelerinde gözlenen sirkadiyen ritmine bağlanabilir (69).

Sirkadiyen ritimdeki değişiklikler, enerjideki fizyolojik değişiklikleri de etkiler (70). mTOR sinyal yolu, hücre döngüsü, protein sentezi ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (71). AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) enzimi, hücrelerde enerji metabolizmasının düzenlenmesinde anahtar bir faktördür. AMPK enzimi, artan bir AMP:ATP oranı ile aktive edilir (72). Son araştırmalar, hücre enerji durumunun, RHEB'yi ve nihayetinde mTOR aktivitesini inhibe edebilen AMPK yoluyla TSC2'ye iletildiğini göstermiştir (73). Gece sütü ile gündüz sütü arasındaki en zenginleştirilmiş yol olan mTOR sinyal yolu, sirkadiyen metabolizma ile ilgili görülmektedir (74).

Sirkadiyen Ritim ve Üreme Hastalıkları

Period 1 ve *2* genleri etkisizleştirilmiş farelerde asiklik ya da düzensiz östrus döngüleri gözlenmiş ve bunun sonucu olarak üreme oranları da azalmıştır (75). Aynı zamanda bu genleri kapatmanın sonucu üreme kapasitesi azalmıştır. Ayrıca ovaryumlardaki folikül rezervi erken bir süreçte tükenmiştir. Bu da infertiliteye yol açmaktadır (76). *Per1* ve *Per2* genlerinde meydana gelen mutasyonlar ve hatalar sonucu bu genlerin bozulması bilhassa yaşlı rat ve farelerde ovaryum foliküllerinin azalmasıyla ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (77). *Clock/Bmal1* dimer oluşturabilen ancak *Cry* ve *Per* düzenleyemeyen *Clock* geninin sirkadiyen ritmin azalması hatta kaybı bundan dolayı gebe kalma oranının azalması, transgenik fare modeli ile yapılan bir araştırmada gösterilmiştir (78).

Hızlı üreme ve yaşlanmanın, sirkadiyen saatin bozulması ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Ratlarda doğum oranlarındaki başarısızlığın *Per1* ve *Per2* eksikliği olanlarda ortaya çıktığı gösterilmiş, *Per1* ve *Per2* eksikliği yaşlanmayı hızlandırdığı belirtilmiştir (75). Strese maruz kalmış memelilerde melatoninin baskılandığı ve sirkadiyen ritimde değişimler olduğu bildirilmiştir. Bu memelilerde doğurganlığı ve fetüsün gelişmesini etkiler. Buna ek olarak düşük doğum ağırlığı, düşük riski ve prematüre doğum gözlemlenebileceği de ifade edilmektedir (79). Melatonin seviyelerindeki değişiklikler embriyo kalitesi ve in vitro fertilizasyon sonuçlarını değiştirebilmektedir (80). Melatoninin yüksek seviyede seyretmesinin de infertiliteye neden olabileceği belirtilmiştir (81). Memeli üreme sistemini androjenler de etkileyebilir. Yüksek androjen düzeyi rat ovaryumlarındaki foliküllerde

Clock genini etkileyerek polikistik over sendromuna (PCOS) yol açabileceği düşünülmektedir (15, 82). Sirkadiyen saat ve düzenleyicileri gebelikte de etkilidir. Sirkadiyen ritimdeki bozulmaların erken doğuma neden olabileceği ve bundan dolayı sirkadiyen ritmin doğum zamanlamasına da katkı sağlayabileceği ifade edilmektedir (83). Gebelik sırasındaki komplikasyonların sirkadiyen ritim bozulmaları ile yakından ilişkili olduğu da belirtilmektedir (84).

SONUÇ

Sirkadiyen ritimler, biyolojik saatin bir parçası olarak yaşayan organizmaların çevresel değişikliklere uyum sağlamasına yardımcı olmaktadır. Bu ritimler, vücut fonksiyonlarının belirli bir zaman aralığında yüksek veya düşük seviyelerde olmasını sağlayarak, vücut içinde bir dengenin korunmasına yardımcı olurlar. Sirkadiyen ritimler, özellikle memelilerde üreme sistemi için önemlidir ve bu alanda birçok araştırma yapılmıştır.

Sirkadiyen ritimler, memelilerde üreme zamanlamasını yönetir. Örneğin, birçok hayvan türünde erkeklerde spermatogenez ve dişilerde ovulasyon süreci, sirkadiyen ritimlerin bir sonucu olarak gerçekleşmektedir.

Sirkadiyen ritimlerin üreme sistemi üzerindeki etkileri, özellikle dişi memelilerde ovaryum üzerinde incelenmiştir. Ovaryum, sirkadiyen ritimlerin doğrudan etkilediği bir organdır. Özellikle, LH ve FSH hormonlarının salınımı sirkadiyen ritimlere bağlıdır ve ovulasyonu etkiler. Ovaryum hücreleri de sirkadiyen ritimlerden etkilenmektedir. Oositler, granüloza hücreleri ve teka hücreleri gibi ovaryumun farklı hücreleri, sirkadiyen ritimler tarafından düzenlenen birçok geni ifade eder. Bu genler, özellikle LH ve FSH hormonlarının salınımı ile ilişkilidir ve ovulasyon sürecinde önemli bir rol oynarlar. Oosit, dişi memelilerdeki üreme sisteminin temel hücrelerinden biridir ve sirkadiyen ritimler tarafından yönetilir. Oosit, sirkadiyen ritimlere bağlı olarak belirli zamanlarda büyür ve bölünür.

Sirkadiyen ritimlerin veteriner reproduksiyon üzerindeki etkisi, üreme başarısını artırmak veya azaltmak için kullanılacak birçok farklı strateji sunar. Örneğin, ışık ve karanlık döngülerinin yönetilmesi yoluyla sirkadiyen ritimlerin değiştirilmesi bazı hayvanlarda doğurganlığı artırabilir. Benzer şekilde, bazı çalışmalar hayvanlarda gündüz uykusunun kısıtlanmasının süt verimini artırabileceğini göstermiştir.

Bununla birlikte, sirkadiyen ritimlerin veteriner reproduksiyon üzerindeki etkileri henüz tam olarak anlaşılmamıştır ve bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır. Hayvanların doğal sirkadiyen ritimlerini bozabilecek pek çok faktör bulunmaktadır. Örneğin, ışık kirliliği, yeme-içme düzenindeki değişiklikler gibi faktörler, hayvanların çevresel sirkadiyen ritimlerini bozabilir. Bu faktörlerin kontrol altına alınması, veteriner reproduksiyon uygulamalarında sirkadiyen ritimlerin daha etkili bir şekilde kullanılmasını sağlayabilir.

Sonuç olarak, hayvanların doğal sirkadiyen ritimlerini anlamak ve bunları kontrol etmek, veteriner hekimlerin fertilitate ve süt verimini artırmak için kullanabilecekleri birçok strateji sunma potansiyeline sahiptir. Ancak, çevresel faktör-

lerin kontrolü de dahil olmak üzere sirkadiyen ritimlerin etkilerini tam olarak anlamak için daha fazla çalışma gerekmektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemektedir.

KAYNAKLAR

- Pittendrigh CS. (1993). Temporal Organization: Reflections of a Darwinian Clock-Watcher. *Annual Review of Physiology*. 55(1): 17-54.
- Dunlap JC. (1999). Molecular Bases for Circadian Clocks. *Cell*. 96(2): 271-90.
- Dickmeis T, Weger BD, Weger M. (2013). The Circadian Clock and Glucocorticoids—Interactions across Many Time Scales. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 380(1-2): 2-15.
- Cassone VM. (2005). The Clock That Tells the Time. *Nature Neuroscience*. 8(1).
- Reiter RJ, Tan D-x, Mayo JC, Sainz RM, Leon J, Czarnocki Z. (2003). Melatonin as an Antioxidant: Biochemical Mechanisms and Pathophysiological Implications in Humans. *Acta Biochimica Polonica*. 50(4): 1129-46.
- Schibler U. (2005). The Daily Rhythms of Genes, Cells and Organs: Biological Clocks and Circadian Timing in Cells. *Embo reports*. 6(1): 9-13.
- Buttgereit F, Smolen JS, Coogan AN, Cajoche C. (2015). Clocking In: Chronobiology in Rheumatoid Arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 11(6): 349-56.
- Roenneberg T, Meroow M. (2016). The Circadian Clock and Human Health. *Current Biology*. 26(10): 432-43.
- Hastings MH, Maywood ES, Brancaccio M. (2018). Generation of Circadian Rhythms in the Suprachiasmatic Nucleus. *Nature Reviews Neuroscience*. 19(8): 453-69.
- Takahashi JS. (2017). Transcriptional Architecture of the Mammalian Circadian Clock. *Nature Reviews Genetics*. 18(3): 164-79.
- Zhang R, Lahens NF, Ballance HI, Hughes ME, Hogenesch JB. (2014). A Circadian Gene Expression Atlas in Mammals: Implications for Biology and Medicine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 111(45): 16219-24.
- Reinke H, Asher G. (2019). Crosstalk between Metabolism and Circadian Clocks. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 20(4): 227-41.
- Reppert SM, Weaver DR. (2002). Coordination of Circadian Timing in Mammals. *Nature*. 418(6901): 935-41.
- Marcheva B, Ramsey KM, Peek CB, Affinati A, Maury E, Bass J. (2013). Circadian Clocks and Metabolism. *Circadian Clocks*. 217: 127-55.
- Sellix MT. (2013). Clocks Underneath: The Role of Peripheral Clocks in the Timing of Female Reproductive Physiology. *Frontiers in Endocrinology*. 4: 91.
- Rahman SA, Grant LK, Gooley JJ, Rajaratnam SM, Czeisler CA, Lockley SW. (2019). Endogenous Circadian Regulation of Female Reproductive Hormones. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 104(12): 6049-59.
- He P-J, Hirata M, Yamauchi N, Hattori M-a. (2007). Up-Regulation of Per1 Expression by Estradiol and Progesterone in the Rat Uterus. *Journal of Endocrinology*. 194(3): 511-20.
- Moenter SM, DeFazio RA, Pitts GR, Nunemaker CS. (2003). Mechanisms Underlying Episodic Gonadotropin-Releasing Hormone Secretion. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 24(2): 79-93.
- Ay SS, Kucukaslan I, Kaya D, Mülazimoğlu B, Emre B, Kaçar C, et al. (2012). The Change in Luteal Blood Flow and Luteal Size after Beta Carotene and GnRH Injections in Early Pregnant Dairy Cows. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 18(6): 1035-41.
- Yoshikawa T, Sellix M, Pezuk P, Menaker M. (2009). Timing of the Ovarian Circadian Clock Is Regulated by Gonadotropins. *Endocrinology*. 150(9): 4338-47.
- Amano T, Matsushita A, Hatanaka Y, Watanabe T, Oishi K, Ishida N, et al. (2009). Expression and Functional Analyses of Circadian Genes in Mouse Oocytes and Preimplantation Embryos: Cry1 Is Involved in the Meiotic Process Independently of Circadian Clock Regulation. *Biology of Reproduction*. 80(3): 473-83.
- Amano T, Tokunaga K, Kakegawa R, Yanagisawa A, Takemoto A, Tatemizo A, et al. (2010). Expression Analysis of Circadian Genes in Oocytes and Preimplantation Embryos of Cattle and Rabbits. *Animal Reproduction Science*. 121(3-4): 225-35.
- Karman BN, Tischkau SA. (2006). Circadian Clock Gene Expression in the Ovary: Effects of Luteinizing Hormone. *Biology of Reproduction*. 75(4): 624-32.
- Li R, Cheng S, Wang Z. (2015). Circadian Clock Gene Plays a Key Role on Ovarian Cycle and Spontaneous Abortion. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 37(3): 911-20.
- Sudo M, Sasahara K, Moriya T, Akiyama M, Hamada T, Shibata S. (2003). Constant Light Housing Attenuates Circadian Rhythms of Mper2 Mrna and Mper2 Protein Expression in the Suprachiasmatic Nucleus of Mice. *Neuroscience*. 121(2): 493-9.
- Mereness AL, Murphy ZC, Sellix MT. (2015). Developmental Programming by Androgen Affects the Circadian Timing System in Female Mice. *Biology of Reproduction*. 92(4): 88, 1-12.
- Chu G, Misawa I, Chen H, Yamauchi N, Shige-yoshi Y, Hashimoto S, et al. (2012). Contribution of Fsh and Triiodothyronine to the Development of Circadian Clocks During Granulosa Cell Maturation. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 302(6): 645-53.
- Gräs S, Georg B, Jørgensen HL, Fahrenkrug J. (2012). Expression of the Clock Genes Per1 and Bmal1 During Follicle Development in the Rat Ovary. Effects of Gonadotropin Stimulation and Hypophysectomy. *Cell and Tissue Research*. 350(3): 539-48.
- Sirois J, Sayasith K, Brown KA, Stock AE, Bouchard N, Doré M. (2004). Cyclooxygenase-2 and Its Role in Ovulation: A 2004 Account. *Human Reproduction Update*. 10(5): 373-85.
- Tan D-X, Manchester LC, Esteban-Zubero E, Zhou Z, Reiter RJ. (2015). Melatonin as a Potent and Inducible Endogenous Antioxidant: Synthesis and Metabolism. *Molecules*. 20(10): 18886-906.
- Atasoy ÖB, Erbaş O. (2017). Melatonin Hormonunun Fizyolojik Etkileri. *İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Tıp Dergisi*. 3(1): 52-62.
- Amaral FGd, Cipolla-Neto J. (2018). A Brief Review About Melatonin, a Pineal Hormone. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 62(4): 472-9.
- Sun T-C, Li H-Y, Li X-Y, Yu K, Deng S-L, Tian L. (2020). Protective Effects of Melatonin on Male Fertility Preservation and Reproductive System. *Cryobiology*. 95: 1-8.
- Balík A, Kretschmannová K, Mazna P, Svobodová I, Zemková H. (2004). Melatonin Action in Neonatal Gonadotrophs. *Physiological Research*. 53(1): 153-66.
- Genario R, Morello E, Bueno AA, Santos HO. (2019). The Usefulness of Melatonin in the Field of Obstetrics and Gynecology. *Pharmacological Research*. 147: 104337.

36. Mojaverrostami S, Asghari N, Khamisabadi M, Khoei HH. (2019). The Role of Melatonin in Polycystic Ovary Syndrome: A Review. *International Journal of Reproductive Biomedicine*. 17(12): 865.
37. Hsu C-N, Tain Y-L. (2020). Light and Circadian Signaling Pathway in Pregnancy: Programming of Adult Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 21(6): 2232.
38. Lincoln GA, Richardson M. (1998). Photo-Neuroendocrine Control of Seasonal Cycles in Body Weight, Pelage Growth and Reproduction: Lessons from the Hpd Sheep Model. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Comparative Pharmacology and Toxicology*. 119(3): 283-94.
39. Harrison JL, Miller DW, Findlay PA, Adam CL. (2008). Photoperiod Influences the Central Effects of Ghrelin on Food Intake, Gh and Lh Secretion in Sheep. *Neuroendocrinology*. 87(3): 182-92.
40. Barrett P, Bolborea M. (2012). Molecular Pathways Involved in Seasonal Body Weight and Reproductive Responses Governed by Melatonin. *Journal of Pineal Research*. 52(4): 376-88.
41. Gültiken N, Aslan S, Ay SS, Gülbahar MY, Thuróczy J, Koldaş E, et al. (2017). Effect of Deslorelin on Testicular Function, Serum Dihydrotestosterone and Oestradiol Concentrations During and after Suppression of Sexual Activity in Tom Cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 19(2): 123-31.
42. Hansen P. (1985). Seasonal Modulation of Puberty and the Postpartum Anestrus in Cattle: A Review. *Livestock Production Science*. 12(4): 309-27.
43. Sen A, Hoffmann HM. (2020). Role of Core Circadian Clock Genes in Hormone Release and Target Tissue Sensitivity in the Reproductive Axis. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 501: 110655.
44. Rasmussen KM, Kjolhede CL. (2008). Maternal Obesity: A Problem for Both Mother and Child. *Obesity Silver Spring*. 16(5): 929-31.
45. Gao Q, Lv J, Li W, Zhang P, Tao J, Xu Z. (2016). Disrupting the Circadian Photo-Period Alters the Release of Follicle-Stimulating Hormone, Luteinizing Hormone, Progesterone, and Estradiol in Maternal and Fetal Sheep. *Journal of Reproduction and Development*. 62(5): 487-93.
46. Shukla P, Lemley CO, Dubey N, Meyer AM, O'Rourke ST, Vonnahme KA. (2014). Effect of Maternal Nutrient Restriction and Melatonin Supplementation from Mid to Late Gestation on Vascular Reactivity of Maternal and Fetal Placental Arteries. *Placenta*. 35(7): 461-6.
47. Weiss G, Goldsmith LT, Taylor RN, Bellet D, Taylor HS. (2009). Inflammation in Reproductive Disorders. *Reproductive Sciences*. 16(2): 216-29.
48. Bosc MJ. (1990). Photoperiodic Regulation of the Time of Birth in Rats: Involvement of Circadian Endogenous Mechanisms. *Physiology and Behavior*. 48(3): 441-6.
49. Gatford KL, Kennaway DJ, Liu H, Kleemann DO, Kuchel TR, Varcoe TJ. (2019). Simulated Shift Work Disrupts Maternal Circadian Rhythms and Metabolism, and Increases Gestation Length in Sheep. *The Journal of Physiology*. 597(7): 1889-904.
50. Ataman MB, Aköz M, Fındık M, Saban E. (2009). Geçiş Dönemi Başındaki Akkaraman Melezi Koyunlarda Farklı Dozda Flourogestene Acetate, Norgestomet Ve Pgf2α İle Senkronize Östrüslerin Uyarılması. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 15(5).
51. Suarez-Trujillo A, Hoang N, Robinson L, McCabe CJ, Conklin D, Minor RC, et al. (2022). Effect of Circadian System Disruption on the Concentration and Daily Oscillations of Cortisol, Progesterone, Melatonin, Serotonin, Growth Hormone, and Core Body Temperature in Periparturient Dairy Cattle. *Journal of Dairy Science*. 105(3): 2651-68.
52. Casey TM, Plaut K. (2022). Circadian Clocks and Their Integration with Metabolic and Reproductive Systems: Our Current Understanding and Its Application to the Management of Dairy Cows. *Journal of Animal Science*. 100(10): 1-13.
53. Piccione G, Giannetto C, Schembari A, Gianesella M, Morgante M. (2011). A Comparison of Daily Total Locomotor Activity between the Lactation and the Dry Period in Dairy Cattle. *Research in Veterinary Science*. 91(2): 289-93.
54. Kendall P, Tucker C, Dalley D, Clark D, Webster J. (2008). Milking Frequency Affects the Circadian Body Temperature Rhythm in Dairy Cows. *Livestock Science*. 117(2-3): 130-8.
55. Wagner N, Mialon MM, Sloth KH, Lardy R, Ledoux D, Silberberg M, et al. (2021). Detection of Changes in the Circadian Rhythm of Cattle in Relation to Disease, Stress, and Reproductive Events. *Methods*. 186: 14-21.
56. Aulamazyan EK, Evsyukova II, Yarmolinskaya MI. (2018). The Role of Melatonin in Development of Gestational Diabetes Mellitus. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 67(1): 85-91.
57. Suarez-Trujillo A, Wernert G, Sun H, Steckler TS, Huff K, Cummings S, et al. (2020). Exposure to Chronic Light-Dark Phase Shifts During the Prepartum Nonlactating Period Attenuates Circadian Rhythms, Decreases Blood Glucose, and Increases Milk Yield in the Subsequent Lactation. *Journal of Dairy Science*. 103(3): 2784-99.
58. Young JW. (1977). Gluconeogenesis in Cattle: Significance and Methodology. *Journal of Dairy Science*. 60(1): 1-15.
59. Bell AW, Bauman DE. (1997). Adaptations of Glucose Metabolism During Pregnancy and Lactation. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*. 2(3): 265-78.
60. Krishnan N, Davis AJ, Giebultowicz JM. (2008). Circadian Regulation of Response to Oxidative Stress in *Drosophila Melanogaster*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 374(2): 299-303.
61. Cohen Engler A, Hadash A, Shehadeh N, Pillar G. (2012). Breastfeeding May Improve Nocturnal Sleep and Reduce Infantile Colic: Potential Role of Breast Milk Melatonin. *European Journal of Pediatrics*. 171: 729-32.
62. Milagres MP, Minim VP, Minim LA, Simiqueli AA, Moraes LE, Martino HS. (2014). Night Milking Adds Value to Cow's Milk. *Journal of The Science of Food and Agriculture*. 94(8): 1688-92.
63. Castro N, Spengler M, Lollivier V, Wellnitz O, Meyer H, Bruckmaier R. (2011). Diurnal Pattern of Melatonin in Blood and Milk of Dairy Cows. *Milchwissenschaft*. 66(4): 352-3.
64. Zuo D, Subject J, Wang X-Y. (2016). Unfolding the Role of Large Heat Shock Proteins: New Insights and Therapeutic Implications. *Frontiers in Immunology*. 7: 75.
65. Baykalir Y, Simsek U, Erisir M, Otlu O, Gungoren G, Gungoren A, et al. (2020). Photoperiod Effects on Carcass Traits, Meat Quality, and Stress Response in Heart and Lung of Broilers. *South African Journal of Animal Science*. 50(1): 138-49.
66. Zhao R, Cai C, Wang P, Zheng L, Wang J, Li K, et al. (2019). Effect of Night Light Regimen on Growth Performance, Antioxidant Status and Health of Broiler Chickens from 1 to 21 Days of Age. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*. 32(6): 904.
67. Liu J, Mankani G, Shi X, Meyer M, Cunningham-Runddles S, Ma X, et al. (2006). The Circadian Clock Period 2 Gene Regulates Gamma Interferon Production of Nk Cells in Host Response to Lipopolysaccharide-Induced Endotoxic Shock. *Infection and Immunity*. 74(8): 4750-6.
68. Colombo LL, Chen G-J, Lopez MC, Watson RR. (1992). Melatonin Induced Increase in Gamma-Interferon Production by Murine Splenocytes. *Immunology Letters*. 33(2): 123-6.

69. Wichmann MW, Zellweger R, DeMaso CM, Ayala A, Chaudry IH. (1996). Melatonin Administration Attenuates Depressed Immune Functions after Trauma-Hemorrhage. *Journal of Surgical Research*. 63(1): 256-62.
70. Peek CB, Ramsey KM, Marcheva B, Bass J. (2012). Nutrient Sensing and the Circadian Clock. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 23(7): 312-8.
71. Martin DE, Hall MN. (2005). The Expanding Tor Signaling Network. *Current Opinion in Cell Biology*. 17(2): 158-66.
72. Hardie DG. (2007). Amp-Activated/Snf1 Protein Kinases: Conserved Guardians of Cellular Energy. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 8(10): 774-85.
73. Hardie DG. (2004). The Amp-Activated Protein Kinase Pathway-New Players Upstream and Downstream. *Journal of Cell Science*. 117(Pt 23): 5479-87.
74. Teng ZW, Yang GQ, Wang LF, Fu T, Lian HX, Sun Y, et al. (2021). Effects of the Circadian Rhythm on Milk Composition in Dairy Cows: Does Day Milk Differ from Night Milk? *Journal of Dairy Science*. 104(7): 8301-13.
75. Pilorz V, Steinlechner S. (2008). Low Reproductive Success in Per1 and Per2 Mutant Mouse Females Due to Accelerated Ageing? *Reproduction*. 135(4): 559.
76. Zhu Y, Brown HN, Zhang Y, Stevens RG, Zheng T. (2005). Period3 Structural Variation: A Circadian Biomarker Associated with Breast Cancer in Young Women. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 14(1): 268-70.
77. Zheng Y, Liu C, Li Y, Jiang H, Yang P, Tang J, et al. (2019). Loss-of-Function Mutations with Circadian Rhythm Regulator Per1/Per2 Lead to Premature Ovarian Insufficiency. *Biology of Reproduction*. 100(4): 1066-72.
78. Boden MJ, Varcoe TJ, Voultios A, Kennaway DJ. (2010). Reproductive Biology of Female Bmal1 Null Mice. *Reproduction*. 139(6): 1077-90.
79. Nehme P, Amaral F, Lowden A, Skene DJ, Cipolla-Neto J, Moreno CRdC. (2019). Reduced Melatonin Synthesis in Pregnant Night Workers: Metabolic Implications for Offspring. *Medical Hypotheses*. 132: 109353.
80. Khan HL, Bhatti S, Khan YL, Abbas S, Munir Z, Sherwani IARK, et al. (2020). Cell-Free Nucleic Acids and Melatonin Levels in Human Follicular Fluid Predict Embryo Quality in Patients Undergoing in-Vitro Fertilization Treatment. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 49(1): 101624.
81. Macchi MM, Bruce JN. (2004). Human Pineal Physiology and Functional Significance of Melatonin. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 25(3-4): 177-95.
82. Sellix MT, Murphy ZC, Menaker M. (2013). Excess Androgen During Puberty Disrupts Circadian Organization in Female Rats. *Endocrinology*. 154(4): 1636-47.
83. Reschke L, McCarthy R, Herzog ED, Fay JC, Jungheim ES, England SK. (2018). Chronodisruption: An Untimely Cause of Preterm Birth? *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynecology*. 52: 60-7.
84. Bouchlariotou S, Liakopoulos V, Giannopoulou M, Arampatzis S, Eleftheriadis T, Mertens PR, et al. (2014). Melatonin Secretion Is Impaired in Women with Preeclampsia and an Abnormal Circadian Blood Pressure Rhythm. *Renal Failure*. 36(7): 1001-7.

✉ Sorumlu Yazar:

Hüseyin KOÇ
Karadeniz Teknik Üniversitesi, Maçka Meslek Yüksekokulu, Veterinerlik Bölümü, Laborant ve Veteriner Sağlık Programı, Trabzon, TÜRKİYE
E-posta: huseyinkoc@ktu.edu.tr