



doi 10.33188/vetheder.1440226

Derleme Makalesi / Review Article

Gebe ineklerde fetal programlama ve epigenetik değişimler: Beslenme ve ısı stresinin etkisi

Nazlı Senem CAM^{1,a*}, Mehmet Rifat VURAL^{2,b}

¹ Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 06070, Ankara, Türkiye

² Ankara Üniversitesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, 06070, Ankara, Türkiye

id 0009-0006-7345-4574^a; 0000-0001-7252-7977^b

MAKALE BİLGİSİ/
ARTICLE INFORMATION:

ÖZET

Geliş / Received:
20 Şubat 24
20 February 24

Revizyon/Revised:
19 Haziran 24
19 Haziran 24

Kabul / Accepted:
01 Ağustos 24
01 August 24

Anahtar Sözcükler:
Fetal programlama
Epigenetik
Isı stresi
Beslenme
Gebe inek

Keywords:
Foetal programming
Epigenetic
Heat stress
Nutrition
Pregnant cow

©2025 The Authors.
Published by Veteriner
Hekimler Derneği. This is
an open access article
under CC-BY-NC license.
(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>)



Yetişkin bir hayvanın yaşamsal işlevleri, doğum sonrasında maruz kaldığı çevresel etkilere şekillenirken, son yıllarda yapılan araştırmalar, doğumdan önceki dönemin de hayvanın gelecekteki performansını belirleyebileceğini göstermektedir. Fetal programlama, gelişimsel programlama ya da sağlık ve hastalığın gelişimsel kökenleri olarak çeşitli şekillerde adlandırılan bu kavram, doğum öncesi dönemdeki çevresel faktörlerin bireyin doğum sonrası büyüme, sağlık ve fizyolojik işlevleri üzerinde uzun vadeli etkiler yaratabileceğini ortaya koymaktadır. Bu önemli konsept, yavrunun doğum sonrası özelliklerini şekillendiren ölçülebilir genetik yapıları farklı şekillerde programlayabilme yeteneğine vurgu yapar. Özellikle gebe ineklerde yavru doğum ağırlığına odaklanan ilk fetal programlama çalışmaları, daha sonra annenin yaşadığı besin eksikliği, ısı stresi gibi çevresel etkilerin de fetüs üzerinde farklı sonuçlar yaratabileceğini göstermiştir. Doğum öncesi dönemdeki çevresel faktörlerin, hayvanın yaşamının geri kalanında süt üretimi, karkas verimi, yemden yararlanma verimliliği ve/veya üreme işlevi gibi hayati özellikler üzerinde olumsuz sonuçlar doğurabileceği anlaşılmaktadır. Epigenetik değişimler ise, DNA diziliminde bir değişiklik olmaksızın gen ekspresyonunda meydana gelen kalıcı değişikliklerdir. Anne inekdeki beslenme ve ısı stresi, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları gibi epigenetik mekanizmalar üzerinden fetusun gen ekspresyon profillerini değiştirebilir. Bu değişimler, buzağuların doğum sonrası dönemde sağlık ve verimliliklerini etkileyen kalıcı fenotipik özellikler oluşturabilir. Bu nedenle, doğum öncesi dönemin doğru yönetimi ve hayvanın ihtiyaç duyduğu uygun çevresel koşulların sağlanması hem hayvan refahı hem de sektörel verimlilik açısından kritik öneme sahiptir. Bu derleme, gebe ineklerdeki fetal programlama süreçlerini etkileyen mekanizmaları ve bu programlamanın doğurduğu uzun vadeli etkileri ele almaktadır.

Fetal programming in pregnant cows and epigenetic changes: The impact of nutrition and heat stress

ABSTRACT

The vital functions of an adult animal are shaped by environmental influences encountered postnatally. However, recent research has shown that the prenatal period can also significantly determine an animal's future performance. This concept, referred to variously as fetal programming, developmental programming, or the developmental origins of health and disease, suggests that environmental factors during the prenatal period can have long-term effects on an individual's postnatal growth, health, and physiological functions. This crucial concept emphasizes the ability to program the measurable genetic structures that shape the offspring's postnatal characteristics in various ways. Initial fetal programming studies in pregnant cows focused on calf birth weight, later revealing that environmental factors such as maternal nutrient deficiency and heat stress can have diverse impacts on the fetus. It has been understood that prenatal environmental factors can negatively affect vital traits such as milk production, carcass yield, feed efficiency, and reproductive function throughout the animal's life. Epigenetic changes, which involve permanent modifications in gene expression without altering the DNA sequence, play a key role in this process. Maternal nutrition and heat stress can alter the fetus's gene expression profiles through epigenetic mechanisms such as DNA methylation and histone modifications. These changes can result in permanent phenotypic traits that affect the calf's health and productivity in the postnatal period. Therefore, proper management of the prenatal period and provision of appropriate environmental conditions are crucial for animal welfare and sectoral productivity. This review addresses the mechanisms affecting fetal programming processes in pregnant cows and the long-term effects of such programming.

How to cite this article: Cam NS, Vural MR. Gebe ineklerde fetal programlama ve epigenetik değişimler: Beslenme ve ısı stresinin etkisi. Vet Hekim Der Derg. 2025; 96 (1):76-87

* Sorumlu Yazar e-posta adresi /Corresponding Author e-mail address: nscam@ankara.edu.tr

1. Giriş

Epidemiyolog David Barker, yavrunun yetersiz uterus içi gelişim süreçleri nedeniyle küçük doğan bebeklerin yetişkinlikte kalp-damar hastalıklarına yakalanma riskinin arttığını gözlemlemiş ve fetal programlama kavramını ilk kez gündeme getirmiştir. Bu tanım daha sonra sağlık ve hastalığın gelişimsel kökenleri (DOHaD) olarak tanımlanmıştır (1-2). Fetal yaşamda, doku ve organlar ‘kritik gelişim dönemleri’ olarak adlandırılan süreçlerden geçer (1). Diğer taraftan ‘programlama’, gelişimin kritik dönemlerinde iç ve dış bir uyarının doğum sonrası kalıcı olarak neden olduğu işlevsel ve yapısal sorunların bileşenidir (1). Embriyo ve fetüsün gelişimi, annenin yaşı ve büyüklüğünden, gebelik öncesi ve sırasındaki beden sağlığı, beslenme programları, fetüs sayısı ve yüksek ısı gibi çevresel ve yetiştirme ortamının özelliklerinden etkilenir (3).

Genomdaki epigenetik modifikasyonlar, altta yatan DNA dizisini değiştirmeden gen ekspresyonunu etkileyebilen mitotik kalıtsal değişiklikleri içerir (4). Anenin maruz kaldığı çevresel maruziyetin doğum sonrası etkilerini açıklamak için epigenetik modifikasyonlara büyük bir ilgi duyulmaktadır, çünkü bu modifikasyonlar doğum öncesi çevreye ve uterus ortamına duyarlı olabilir ve gelişim boyunca devam edebilir (5).

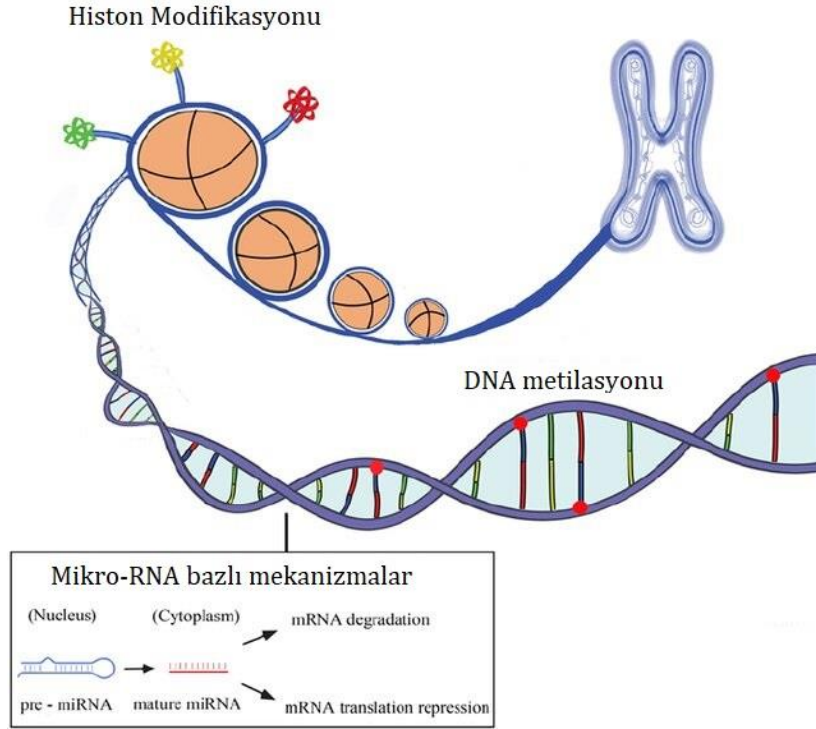
Yaşama ve verim kabiliyeti yüksek damızlık stoğunun sürdürülmesi, işletmede verim/karlılık dengesinin sağlanması açısından oldukça önemlidir. Sunulan bu derlemede özellikle son yıllarda çiftlik koşullarında ineklerin gebelik döneminde sıklıkla karşılaşılan beslenme hataları, iklim değişikliklerinin olumsuz etkileri ve benzer yetiştirme sorunlarının neden olduğu ve gözardı edilen fetal programlama hatalarının doğum sonrası yavruda ortaya çıkan uzun vadeli etkilerine odaklanması amaçlanmıştır.

2. Fetal Programlamanın Mekanizmaları: Epigenetik

Epigenetik, gen ekspresyonunu düzenleyen mekanizmaları ifade eder ve DNA dizisinden bağımsızdır. Bu mekanizmalar başlıca üç ana süreci içerir. Bu süreçler: DNA’nın CG (Guanine bitişik olduğu yer) çiftlerindeki Cs (sitozinler) üzerinde metilasyonu, DNA’nın etrafına sarılan ve histonlar olarak adlandırılan proteinlerin çeşitli modifikasyonları (metilasyon, asetilasyon, vb) ve kodlayıcı olmayan RNA (Ribonükleik asit) ifadesidir (Şekil 1). Ancak bunlarla sınırlı değildir. Toplu olarak bu mekanizmalar spesifik kromatin yeniden modellenmesi sağlar ve fonksiyonel niteliklere kopyalanacak genomik bilgiyi seçer (6-7-8-9). Tüm bu işlemler, belirli bir genin ‘yoğun’ olup olmadığını ve transkripsiyon için uygun olup olmadığını belirler (6).

DNA metilasyonu

Deoksiribonükleik asit metilasyonu, en kararlı ve en çok çalışılan epigenetik modifikasyonlardır. Memelilerde DNA metilasyonu, özellikle CpG (Guanine bitişik olduğu yer) dinükleotitlerinin sitozin kalıntıları üzerinde gerçekleşir. Sitozin metilasyonu, metil grubunun S-adenosilmetiyoninden (SAM, evrensel metil grubu vericisi) sitozin halkasının karbon-5 pozisyonuna transferi ile gerçekleşir (11). DNA metilasyonundan sorumlu enzim ailesi, DNA metiltransferazlardır. (DNMT’ler). Özellikle DNMT1, DNA replikasyonu ve hücre mitozu arasında DNA metilasyonunun korunmasına katkıda bulunur ve metilasyon durumunun kalıtsallığını sağlar. DNMT enzim ailesi, DNA metilasyonunda ve nihayetinde embriyonik gelişim ve hayatta kalmada önemli bir rol oynar (7). Memelilerde, DNA metilasyonu, yalnızca embriyogenez için kritik olmakla kalmaz, aynı zamanda ebeveynlerden gelecek nesillere miras bırakılan özelliklerin de genom çapında yeniden programlamasının önemli bir parçasıdır. Dinamik DNA metilom manzarası, gen ekspresyonu, genomik damgalama, embriyo gelişimi ve kromozom yapısında önemli düzenleyici roller üstlenir (12).



Şekil 1:Epigenetik gen düzenlemesinin üç temel mekanizması. (10) 'den Türkçe'ye uyarlanmıştır.
Figure 1:Three fundamental mechanisms of epigenetic gene regulation. (adapted to Turkish from 10)

Histon modifikasyonları

Histon proteinleri, nükleozom oluşumunda ve DNA'nın kromatin şeklini almasında rol oynayan yapısal bileşenlerdir (8). Kromatin, DNA'yı sıkılaştırmak ve düzenlemek için histon birimlerinden ve kısa DNA parçalarından oluşur (11). 'Nükleozom', kromatinin temel birimidir (11). Nükleozom çekirdek histonları, asetilasyon, metilasyon, fosforilasyon, ubiquitylation, sumoylation, ADP ribosilation, prolinizomerizasyonu, sitrulinasyon, ADP ribosilation, prolinizomerizasyonu, strulinasyon, butirilasyon, propionilyasyon ve glikosilasyon dahil olmak üzere 100'den fazla farklı post-translasyonel modifikasyona (PTM) tabidir (8-11). Bunlardan asetilasyon, metilasyon ve fosforilasyon en iyi şekilde anlaşılır ve öncelikle amino terminal histon kuyrukları içindeki spesifik pozisyonlarda meydana gelir (13). PTM'ler dinamik ve geri dönüşümlü süreçlerdir. Bu grupların yazılması, okunması ve silinmesi, epigenetik sinyali kontrol eden anahtar protein aileleri tarafından garanti edilir (8). Bu nedenle, histon kuyruklarında bu farklı kimyasal grupların varlığı, histon-DNA etkileşimlerini büyük ölçüde etkiler ve gen ekspresyonunu etkileyen kromatin yapısını tanımlar (8).

Kodlayıcı olmayan RNA

Memeli genomu boyunca gen transkripsiyonunun yalnızca yaklaşık %20'si protein kodlayan genlerle ilişkilidir, bu da transkriptlerin ~%80'inin kodlama yapmadığını gösterir (14). Kodlamayan RNA'lar, esas olarak mikroRNA'lardan (miRNA'lar, 19-24 nükleotid uzunluğunda), kısa karışan RNA'lardan, Piwi etkileşimli RNA'lardan, küçük nükleolar RNA'lardan ve uzun kodlamayan RNA'lardan (lcrRNA'lar) oluşan küçük RNA'ları (scrRNA'lar; <200 nükleotit) içerir (8). miRNA'lar türler arası iyi korunmuştur. Gen ekspresyonunu çoklu yollarla düzenlerler (15). Çoğu miRNA'nın birkaç hedefi vardır ve ayrıca gen ekspresyonunu modüle etmek için doğrudan hedefleri olmayan diğer RNA'larla etkileşime girebilir (16).

3. Gebelik Döneminde Beslenme ve Fetal Programlama Üzerine Etkileri

Hem embriyonik hem de fetal gelişim boyunca büyüme, yaşama kabiliyeti yüksek yenidoğan oluşturmak için hücrelerin birçok farklı hücre tipine farklılaşması yoluyla meydana gelir. Bu süreçte, hücresel gelişim belirli zaman dilimlerine yayılmıştır ve her doku, kritik gelişim pencerelerine sahiptir. Bu dönem, dış etkilere ve özellikle besin veya oksijen eksikliğine karşı son derece hassas ve savunmasızdır (17). Ancak; Hales ve Berker (18) tarafından öne sürülen ‘Tutumlu Fenotip Hipotezi’, doğum öncesi koşulların ‘zayıf’ olması durumunda, fetüsün metabolizmasında kalıcı değişikliklere neden olduğu ve fetüsü doğumdan sonraki benzer koşullara hazırladığını belirtmektedir (18). Gebelik sırasında anne, besin kısıtlaması yaşarsa, sadece fetüsü sınırlı bir beslenmeye maruz bırakmakla kalmaz, aynı zamanda onu yetersiz besinlerin olduğu bir ortamda hayatta kalmaya programlar.

Çiftlik hayvanları ve diğer deneysel türler üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik sırasında hem yetersiz hem de aşırı beslenmenin embriyonik ve fetal gelişimi etkileyebileceğini göstermiştir. Bu tür beslenme durumları, hayvan verimini büyük ölçüde etkileyebilir, yenidoğan ölüm oranını artırabilir ve bir dizi fizyolojik sistemde değişikliklere neden olabilir. (19-20-21-22). Bu nedenle, genetik faktörlere ek olarak uygun fetal gelişimin, hayvanların büyüme potansiyelini en üst düzeye çıkarmak için kritik olduğu anlaşılmaktadır.

Memelilerde, farklı doğum ağırlıklarının oluşumu, fetal genomdan çok intrauterin ortam tarafından belirlenir (17). Gebeliğin ilk iki üçer aylık dönemlerinde ineklerin yetersiz beslenmesi kas liflerinin sayısını azaltırken, üçüncü trimesterde düşük vücut ağırlığına sahip buzağı doğumu ile sonuçlanır (23-24). Vücutta amino asitlerin depolanma alanları kas hücreleridir. Kas kütlesi ne kadar fazla ise amino asit depolama kapasitesi de o oranda yüksek olur. Gebeliğin 28. gününden 78. gününe kadar koyunların %50’lik besin eksikliği (kabaca sığırlarda 2 ila 5. gebelik ayına eşdeğerdir), ikincil kas liflerinin toplam oluşumunu azaltır (25). Du ve ark. (26), yaptıkları bir çalışmada sığırlarda, gebeliğin 85. veya 140. gününe kadar besin gereksiniminin %60’ı kadarındaki anne diyetleri, fetal IGF-1 ekspresyonunu ve miyojenik progenitör hücre yoğunluğunu düşürerek, gebeliğin 254. gününde kas lifi sayılarında azalmaya neden olmuştur. Bu veriler, erken ve orta gebelik arasındaki besin eksikliğinin, kas lifi sayısını ve kas kütlesini azalttığını ve yavruların büyüme performansını olumsuz etkilediğini göstermiştir (27).

Gebe ineklerde, gebeliğin son üçte birlik döneminde uygulanan besin içerik eksikliği, buzağların doğum ağırlığında 0,2 ila 8,2 kg arasında değişen farklılıklarla sonuçlanmıştır (24). Gebeliğin herhangi bir aşamasında beslenme kısıtlaması yaşayan gebe ineklerden doğan yavrularda, daha büyük kas lifi çapı ve daha fazla lifler arası aşırı yağ dokusu birikimi gözlenmiştir (24). Bu durum, karkas veriminde bir azalmaya yol açar. Saha koşullarında bu durumun gözlemsel belirtisi olarak koyun ve sığırlarda bel altı ve üst arka bacak kas kütlesinde azalma ve yağ tabakası kalınlığının artması belirleyicidir (27). Gebeliğin son döneminde koyunların hem yetersiz hem de aşırı beslenmesi, vücutta yağ dokusunun yoğunlaşma alanlarında değişimlere neden olur. Altı aylık kuzularda yetersiz beslenme durumlarında deri altı yağ doku birikiminden ziyade abdominal (mezenterik veya perirenal) yağ doku birikimleri ile karşılaşılır (28). Yetersiz beslenme ayrıca adipoz dokuda fibrozis artışına ve çok küçük adipositlerden oluşan bir alt popülasyonun oluşmasına neden olur. Hem koyun hem de besi düvelerinde yapılan çalışmalar, gebelik sırasında beslenmesi kısıtlanan annelerden doğan yavruların, kesildiğinde iç yağlarının arttığını gözlemlenmiştir. Kuzular ayrıca abdominal yağ dokusu artışı ile orantılı olarak kas ağırlıklarını azaltma eğiliminde olmuşlardır (17).

Diğer taraftan gebe ineklerin ihtiyaçlarının üzerinde besin alımı da fetal gelişim için zararlı olabilir. İneklerin aşırı beslenmesinin fetüs üzerindeki ana etkileri, insülin direnci gibi metabolik bozukluklardır. Aşırı beslenen gebe ineklerde fetüste adipositlerden sorumlu genlerin aşırı salınımı ve miyogenezin baskılanması gözlenir. Bu durum düşük buzağı doğum ağırlığı ile sonuçlanır. Annenin aşırı beslenmesinin döl verimi üzerinde de olumsuz sonuçları olabilir. Bu olumsuz etkilerin, mezenkimal kök hücrelerde epigenetik değişikliklere neden olan, miyogenezini sınırlayan ve adipogenezini teşvik eden düşük dereceli yangısal bağlı olabileceği düşünülmüştür (24).

Plasenta, anne ve fetüs arasında bir arayüz oluşturur ve fetüsün metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için önemli bir rol oynar (29). Gebelik sırasındaki beslenme düzenlemeleri, plasental gelişimde değişikliklere yol açabilir ve bu da fetüs üzerinde bir dizi etkiye neden olabilir (31). Özellikle gebeliğin ilk 6 aylık döneminde yetersiz beslenen gebe koyunlarda plasental büyüme ve anjiyogenez, fetal hücresel fonksiyon ve DNA ve protein sentezi için çok önemli bir aracı olan, amniyotik ve allantoik sıvıda bulunan serum toplam poliamin konsantrasyonlarının daha düşük

olduğunu ve bu durumun fetal gelişimi etkileyebileceği vurgulanmıştır (31). Diğer taraftan Borowicz ve ark. (32), gebelikte yetersiz beslenme durumunda, plasenta tarafından geliştirilen düzenleyici birtakım mekanizmaların şekillenebileceğini açıklamıştır. Örneğin, koyunlarda ihtiyaç duyulan metabolize edilebilir protein oranının %60'a düşürülmesi durumunda, uterus kan akışının arttığını ve bunun da plasental damarlaşmanın bir adaptasyonu olduğunu göstermiştir (32).

Fetal programlamanın neden olduğu orantısız bir fenotipe ait gözlenen belirgin özellik, buzağuların kısa boylu ve düşük canlı ağırlık ile doğmalarına rağmen hızlı kilo artışı yaşamaları sonucunda bu fenotipte doğmayan buzağulara göre daha kilolu hale gelmeleridir. (Şekil 2A,2B), aynı çiftlikte yaklaşık 6 aylıkken ölçülen iki düveyi göstermektedir. Siyah ok ile gösterilen demir çubuk seviyesi, Düve A'nın iyi büyüdüğünü, B'nin ise çok daha kısa boylu ve kilolu olduğunu göstermektedir (17).



Şekil 2:Yaklaşık 6 aylıkken ölçülen iki düve. (A) iyi orantılı, ancak (B) kısa ve daha kilolu (17).

Figure 2:Two heifers measured at about 6 months of age. (A) is well proportioned, but (B) is short and fat (17)

Van Eetvelde ve ark. (33), yaptıkları çalışmada, 100.000 kg'dan fazla süt verimi elde eden ineklerin özelliklerini inceleyerek, uzun ömürlü olmalarına katkıda bulunan faktörleri belirlemeye odaklanmıştır. Araştırmaları, sağrı açısı skoru düşük olan ineklerin, uzun ömürlü olma olasılıklarının daha düşük olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar, doğumda bu özelliklere sahip olmanın, doğurganlıkta azalmayla ilişkili olduğunu iddiasını destekler niteliktedir. Sağrı açısı eğimleri ırklar arasında farklılık gösterir. Örneğin, Holstein ve Friesian ırklarında Jersey sığırlarından daha fazladır, düvelerde pelvik anatomisinin bazı ölçümleri doğum mevsimine göre değişirken hem genotipik hem de fenotipik etkilere işaret eder (17). Yapılan çalışmalar sonucunda, doğum öncesi maternal besin kısıtlamasının buzağı morfolojisini doğrudan etkilediğini deneysel olarak kanıtlamak zor olsa da, gebelik sırasında farklı kemik büyümesinin fetal programlamaya bağlı olarak buzağının fenotipine katkıda bulunabileceği olasıdır.

Yetersiz beslenme, üreme performansını doğrudan etkileyen kritik bir faktördür. Pubertasa girişin gecikmesinden, doğum sonrası uzun süreli anöstrus dönemlerine, embriyonik ölüm riskinin artmasına, doğum-gebe kalma aralığının uzamasına, östrus belirtilerinin gözlenebilirliğinin azalmasına ve yukarıda da vurgulandığı üzere yavruların gelişimsel programlamanın tehlikeye girmesine kadar bir dizi olumsuz sonuca yol açabilir (34). Bu etkiler, dişi memelilerin doğurganlığı üzerinde belirleyici olabilir, çünkü doğumdan önce sabitlenen oositlerin sayısı ve kalitesi büyük ölçüde fetal ovaryumlardan etkilenir (17). Sullivan ve ark. (35), yaptıkları çalışmada, sığırları gebeliğin birinci ve ikinci trimesterlerinde farklı konsantre yemlerle beslemişler ve sırasıyla 5 ve 23 aylıkken hem puberte öncesi hem de puberte sonrası dişi buzağılardaki ovaryum parametrelerini takip etmişlerdir. Düşük konsantreden yüksek konsantre diyeteye geçiş yağan düveler, 5. ayda daha küçük antral ovaryum foliküllerine sahip olmuştur ve 23. ayda daha düşük yoğunlukta ilkel ve birincil foliküller ve sağlıklı antral foliküllerin olduğunu gözlemlemişlerdir. Bir başka çalışmada, Mossa ve ark. (36), düvelerde erken gebelik döneminde diyet kısıtlamasının

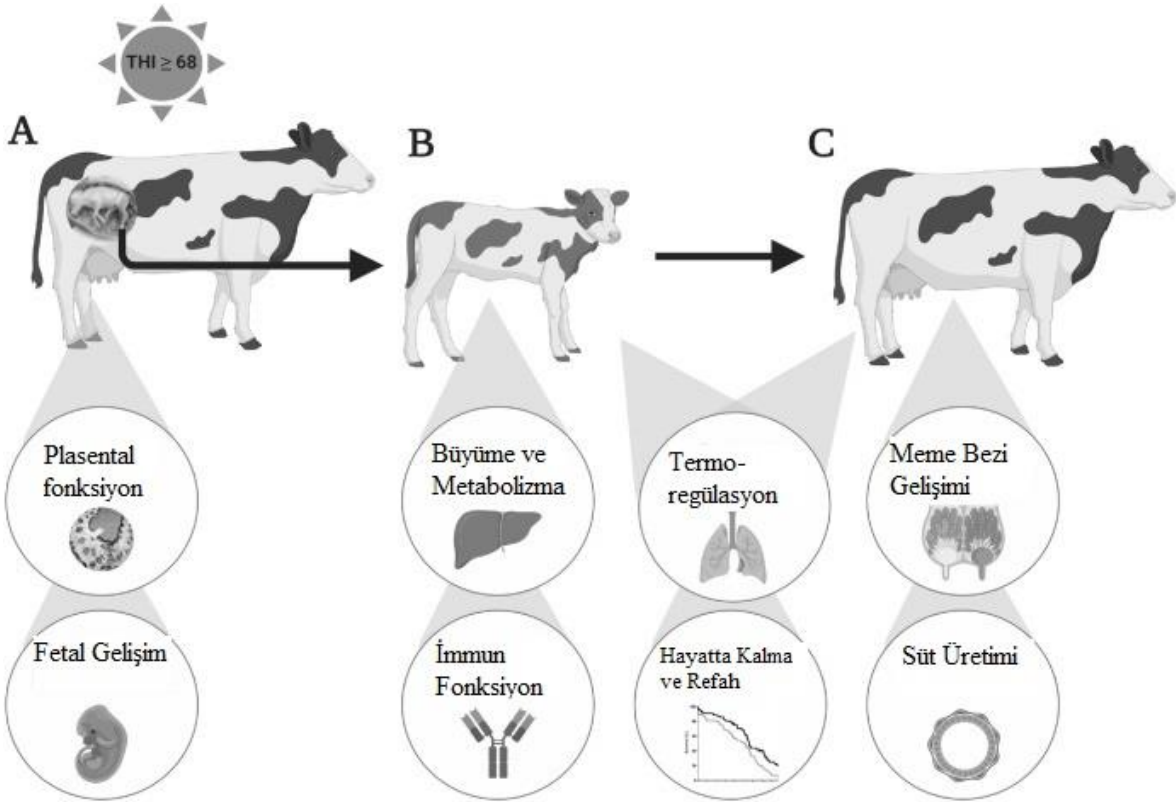
7 ila 86 haftalık yaşlarda ultrasonografi tekniği kullanılarak değerlendirilen antral folikül sayısında bir azalma gösterdiği ve azalmış bir yumurtalık rezervi olan yavrularla sonuçlandığını göstermiştir. Hurlbert ve ark. (37) yaptıkları çalışmada, gebelik sırasında vitamin ve mineral takviyesinin, dişi doğan buzağılarda doğumdan pubertasa kadar olan dönemde üreme gelişimi üzerine etkilerini incelemiştir. Vitamin ve mineral takviyesi alan ineklerden doğan dişi buzağılar ile kontrol diyeti alan ineklerden doğan dişi buzağılar arasında üreme sistemi gelişimi veya pubertasa ulaşma açısından bir fark olmadığı görülmüştür. Bununla birlikte, takviye alan ineklerden doğan dişi buzağuların, kontrol diyeti alan ineklerden doğan dişi buzağulara kıyasla yıl içinde ultrasonografi ile tespit edilebilen antral folikül sayısının azalma eğiliminde olduğu gözlemlenmiştir (37). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise, ilk çiftleşme sırasında en yüksek kilo alma oranına sahip düvelerin, dolaşımdaki AMH (Anti-Müllerian Hormon) konsantrasyonlarının düşük dişi buzağılar doğurduğunu bildirmişlerdir (38). Dolayısıyla, peri-konsepsiyonel dönemden gebeliğe kadar olan maternal beslenme durumu, ineklerde over rezervlerini etkilediğini düşündürmektedir (39). Gelişmekte olan fetüstaki somatotropik sistemin doğum öncesi programlanarak düzenlendiğine dair artan kanıtlar mevcuttur. Gebeliğin son dönemindeki besin kısıtlaması, gebe düve yavrularında azalmış oranlarda büyüme hormonu seviyesi ve daha küçük hipofiz bezlerinin gözlemlendiğini göstermektedir (20). Besin kısıtlamasının aksine, obezjenik diyetlerin de yavruların üreme fizyolojisinde zararlı etkileri vardır. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, annenin yağ asidi oranı yüksek bir diyetle beslenmesi, dişi yavruda östradiolde bir artışa ve plazma LH'da (lüteleştirici hormon) bir azalmaya neden olmuştur (22). Bu yavruda HPG (Hipotalamus-Hipofiz-Gonadal) ekseninde programlanmış değişiklikler gözlemlenmiştir. Bunun nedeni olarak da ovaryumlarda insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1)'nin artmış ekspresyonunun yanı sıra, yüksek östradiolün hipotalamusta azalan LH seviyelerine yol açarak, artan negatif geri besleme tepkisiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür (22). Yüksek yağlı ve yüksek şekerli bir diyetle beslenen kemirgen yavrularında, ovaryumlarda artmış oksidatif stres belirteçleri gözlemlenmiştir (40). Bu durum, yaşamın kritik dönemlerinde büyüme hormonu ve dolayısıyla IGF-1 konsantrasyonlarının doğum öncesi ortamdan güçlü bir şekilde etkilendiğini göstermektedir.

Gebelik sırasındaki beslenme, yönetim ve çevrenin yavrunun meme gelişimi üzerinde uzun vadeli sonuçları olabileceği düşüncesi, yeni yeni fark edilmeye başlanmıştır (41). Gebelik boyunca idame diyetiyle beslenen koyun fetüslerinin, daha büyük ve fonksiyonel meme bezlerine ve meme kanal sistemine sahip olduğu gösterilmiştir (42). Bu durumun parankimal ve meme yağ yastığı ağırlığında ve parankimal DNA içeriğinde (hücre sayısının bir göstergesi) artış yoluyla olabileceği düşünülmektedir (43).

4. Gebelik Döneminde Isı Stresi ve Fetal Programlama

Artan küresel sıcaklıklar, ve bununla bağlantılı ısı stresi, süt endüstrisinin karşı karşıya olduğu önemli ve baskın bir sorun haline gelmesine yol açmıştır (44). Genel olarak inekler için kabul edilebilir çevre sıcaklığı -13 ile 24°C, vücut sıcaklığı ise 38,5-39,1°C dir (45). Ancak verimlilik ve refah açısından ideal çevre sıcaklığı ve bağıl nem oranları sırasıyla -0.5 ile 20,0°C ve %60-80 olarak kabul edilir (46). Doğum öncesi, özellikle de gebeliğin son 2 aylık döneminde ısı stresine maruz kalmanın, fetüs gelişimi ve doğum sonrası yavruda büyümeyi ve üretkenliği değiştirebileceğini göstermektedir (47) (Şekil 3).

Sığırlarda ileri gebelik dönemi bilindiği üzere fetüs büyümesinin %60'ını tamamladığı dönemdir (47). Gebeliğin son 2 haftasında, sığır fetüsü 0,4-0,6 kg/gün oranında büyür (47-48). Gebeliğin kuru döneminde ısı stresinin ananede kuru madde alımını azaltmasının yanı sıra uterus giden kan akımının azalmasına bağlı olarak yavruların canlı doğum ağırlığında %9-18 arasında değişen bir azalma olduğu (23-47), doğum süresinin beklenenden ortalama 5-7 gün daha kısa olduğu belirlenmiştir. Isı stresi altında doğan buzağuların, süttten kesme dönemi öncesi günlük vücut ağırlık artışının %10 daha düşük olduğu belirlenmiştir (47-49).



Şekil 3: (A) geliştirmekte olan bir fetüs, (B) doğum sonrası buzağı ve (C) olgun inek olarak yavruların sonuçları üzerindeki uterus içi ısı stresinin etkisinin bir özeti. (47)'den Türkçe'ye uyarlanmıştır.

Figure 3: A summary of the impact of in-utero heat stress on offspring outcomes as a (A) developing fetus, (B) postnatal calf, and (C) mature cow (Adapted to Turkish (47)).

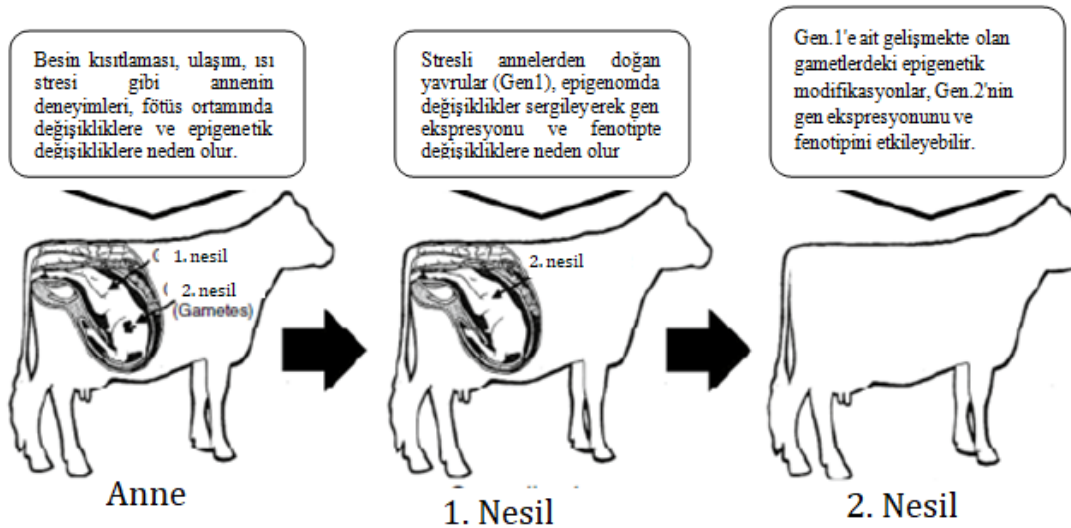
Annenin ısı stresine maruz kalmasını ve yavruların bağışıklık sonuçlarını doğrudan ilişkilendiren literatür, sığır modelinde azdır. Bununla birlikte, "bağışıklık sistemi programlaması", yavruların yaşam boyu devam eden değişikliklere yol açabilecek çeşitli doğum öncesi maternal stresörler için kapsamlı bir şekilde belgelenmiştir (50). Tao ve ark. (51), yaptığı çalışmada, maternal ısı stresine maruz kalmış buzağılardan ve serinletme uygulanmış anneden doğan buzağılardan aynı miktarlarda alınan kolostrum miktarının ölçümleri sonucu, maternal ısı stresli buzağuların diğerlerine göre daha düşük serum IgG konsantrasyonuna ve görünür bir şekilde emilim yetersizliğine sahip olduğu gözlemlenmiştir. Aynı zamanda Monteiro ve ark. (49), doğum öncesi ısı stresinin, anne tarafından üretilen kolostrum kalitesinin düşürmesinin yanında buzağının IgG transfer kapasitesini de değiştirdiğini göstermiştir. Ahmed ve ark. (52), geç gebelikte ısı stresi altındaki annelerden doğan buzağuların, kolostrum alımından önce ve sonra jejunal enterosit apoptotik hızında bir artışa sahip olduğunu göstermiştir; bu durum hızlandırılmış bağırsak kapanmasının ve bozulmuş pasif bağışıklık transferinin göstergesidir. Yapılan diğer bir çalışmada ise Dahl ve ark. (50), anne karnında ısı stresine maruz kalan buzağuların, serinletilmiş buzağılara kıyasla doğumda jejenumda daha fazla apoptotik enterositlere sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca doğumdan sonraki ilk ay boyunca maternal ısı stresinden etkilenen buzağuların serinletilmiş buzağılara kıyasla daha düşük hematokrit seviyelerine sahip olmaları, uterus içi gelişme sırasında fetal hipoksiye postnatal adaptasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir (51-53).

Gebeliğin son döneminde ısı stresine maruz kalan fetüslerin doğum sonrası damızlık anne döneminde daha az süt verdikleri gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalar, fetal programlamaya bağlı olarak meme bezinde özellikle proliferasyon, apoptoz ve gelişme ile ilişkili 50'nin üzerinde genin metilasyona uğradığı ve bu epigenetik değişime bağlı olarak alveolar hücre sayısının doğal genetik kapasitesinin altında olduğu belirlenmiştir (53).

5. Fetal Programlamanın Kuşaklar Arası Etkileri

Fetal programlama, doğmamış yavruların uterusunda maruz kaldığı çevresel faktörlerin, ilerleyen yaşlarında sağlık ve hastalık risklerini etkileyebileceği teorisine dayanmaktadır. Bu etkiler sadece doğmamış yavrunun yaşamını değil, aynı zamanda gelecek kuşakları da etkileyebilir. İneklerde fetal programlamanın kuşaklar arası etkileri üzerine yapılan araştırmalar, bir kuşaktan diğerine geçen genetik ve epigenetik değişikliklerin hayvan popülasyonunun sağlığını ve performansını nasıl etkilediğini anlamamıza yardımcı olur.

Annenin gebelik sırasında olumsuz bir ortama maruz kalması, yalnızca fetüsü doğrudan etkilemekle kalmaz, aynı zamanda fetal gelişim sırasında oluşan germ hücrelerini de etkiler ve bu nedenle F2 neslinin doğurganlığını da etkileyebilir (17) (Şekil 4). Erken yaşta olumsuz çevresel maruziyetlerin sonraki nesiller üzerindeki etkisi, gelişimsel programlamanın dişi yavruların üreme sistemi üzerindeki etkileri düşünüldüğünde daha belirgin olabilir. Bunun nedeni, dişi yavruların üreme fizyolojisindeki programlanmış değişikliklerin, yalnızca değişen doğurganlık/üreme kapasitesi riskini değiştirmekle kalmayıp, aynı zamanda bir sonraki nesle yol açan gametler üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olabilmesidir (22). Olumsuz gebelik maruziyetinin zamanlamasına bağlı olarak germ hücre oluşumu, hipotalamik-hipofiz-gonadal (HPG) eksenin gelişimi, üreme dokusu farklılaşması ve folikülogenez etkilenebilir (22). İnsanlarda, kemirgenlerde ve koyunlarda, uterusunda yaşanan olumsuz koşulların, ovaryumların yapısında ve işlevinde programlanmış değişikliklere, pubertase ulaşma zamanında ve östrus/menstrual döngülerinde değişikliklere yol açabileceğine dair sağlam kanıtlar bulunmaktadır (17).



Şekil 4: İneklerde prenatal programlamanın modeli (54)'den Türkçe'ye uyarlanmıştır.

Figure 4: Model of prenatal programming in cattle (adapted to Turkish (54)).

İnek yetiştiriciliğinde kuşaklar arası etkileri yönetmek ve önlemek için doğru beslenme, uygun çevresel koşullar sağlama, stresi azaltma ve genetik seçim gibi önlemler alınabilir. Sağlıklı bir uterus ortamı sağlamak, doğmamış yavruların genetik ve epigenetik sağlığını olumlu yönde etkileyebilir. Ayrıca, doğum sonrası dönemde yavruların da doğru beslenmesi ve uygun koşullarda yetiştirilmesi, kuşaklar arası hastalık riskini azaltabilir.

6. Sonuç

Fetal programlama, inek yetiştiriciliğinde ve hayvan sağlığı alanında son yıllarda büyük bir ilgi odağı haline gelmiştir. Bu konsept, yavrunun uterusundaki çevresel faktörlerin, doğmamış yavrunun genetik ifadesini ve sağlık

durumunu etkileyebileceğini öne sürer. İneklerde fetal programlama ile ilgili yapılan araştırmalar, hayvan yetiştiriciliğinde ve insan sağlığı alanındaki uygulamalara önemli perspektifler sunmaktadır.

Epigenetik değişiklikler, DNA dizisinde bir değişiklik olmadan gen ifadesindeki değişiklikleri tanımlar. Bu değişiklikler, doğmamış yavrunun genetik programını etkileyebilir ve sonuç olarak hayvanın sağlık durumunu ve hastalıklara olan duyarlılığını şekillendirebilir. İneklerde yapılan araştırmalar, beslenme, stres, toksin maruziyeti gibi faktörlerin epigenetik değişikliklere yol açabileceğini ve bu değişikliklerin gelecek nesiller üzerinde uzun vadeli etkileri olabileceğini göstermektedir.

Gebelik sırasında annenin besin alımı, fetal büyümenin kritik bir belirleyicisidir ve yavruların sağlığı ve performans verimliliği üzerinde yaşam boyu etkileri vardır. Bu dönemde annenin beslenmesi, erken doğum sonrası yaşamda yavruların büyüme ve gelişiminin birçok yönünü olumsuz etkileyebilir. Bu değişikliklere aracılık etmede, somatotropik eksenindeki değişiklikler, leptin ve insülin sinyali, kas, kemik, yağ dokusu ve kök hücre işlevindeki anahtar düzenleyici faktörler dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yer alabilir. Doğum sonrası yaşamda gözlemlenen değişiklikler, muhtemelen fetal yaşam sırasında meydana gelen maternal programlamanın kalıcı etkileridir. Ayrıca, epigenetik mekanizmalar, yavru kas ve büyüme üzerindeki bazı uzun vadeli kalıcı etkilere aracılık etmede yer alabilir. DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve mikroRNA gibi temel epigenetik modifikasyonlardaki değişikliklerin, yetersiz beslenen annelerden doğan yavrularda daha fazla değerlendirilmesi gerekir. Bu mekanizmaları daha iyi anlamak, yavrular ve sonraki nesiller için en iyi yönetim uygulamalarını belirlemeyi amaçlayan çalışmalara ihtiyaç vardır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, özellikle doğan damızlık adayı buzağıların epigenetik değişimlerinin nasıl ölçüleceği ve dondurulmuş spermalarda epigenetik değişimlerin nasıl belirleneceği yönünde yoğunlaşmıştır. Maternal programlama mekanizmalarını belirlemeye ve ideal rasyon düzenlemelerine ek olarak, gebeliğin son iki ayında A, D, E ve B kompleks vitaminler, mineral-iz element gibi antioksidan uygulamalar ve arginin, lizin gibi anahtar amino asit takviyelerinin pozitif yönde etkileri oldukça yüksektir.

Sonuç olarak, ineklerde fetal programlama ve epigenetik etkiler alanındaki araştırmalar, sadece hayvan yetiştiriciliği için değil, aynı zamanda insan sağlığı açısından da önemli bilgiler sunmaktadır. Bu konseptlerin daha fazla araştırılması ve anlaşılması, gelecek nesillerin sağlığını ve refahını korumak için önemli bir adımdır.

ıkar atışması Beyanı

Yazarların herhangi bir çıkar atışması beyanı bulunmamaktadır.

Finansal Kaynak Beyanı

Çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Yazar Katkısı Beyanı

Fikir/kavram: Mehmet Rıfat VURAL
Deney tasarımı: Nazlı Senem CAM
Denetleme/Danışmanlık: Mehmet Rıfat VURAL
Veri analizi ve yorum: Nazlı Senem CAM
Kaynak taraması: Nazlı Senem CAM
Makalenin yazımı: Nazlı Senem CAM
Eleştirel inceleme: Mehmet Rıfat VURAL

Etik Onay

Bu makaledeki sunulan verilerin, bilgilerin ve belgelerin akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde edildiği, tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçlarının bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunulduğuna dair yazarlardan etik beyan alınmıştır.

Kaynaklar

1. Barker DJP. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci (Lond)*. 1998;95:115–28.
2. Godfrey KM, Costell PM, Lillycrop KA. The developmental environment, epigenetic biomarkers and long-term health. *J Dev Orig Health Dis*. 2015;6(5):399–406.
3. Lemley CO. Managing the pregnant female. *Fetal Programming Proceedings. Appl Reprod Strateg Beef Cattle*. 2019;20–21.
4. Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet*. 2003;33:245–54.
5. Stevenson K, Lillycrop KA, Silver MJ. Fetal programming and epigenetics. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2020;13:1–6.
6. Reynolds LP, Borowicz PP, Caton JS, Vonnahme KA, Luther JS, Buchanan DS, et al. Uteroplacental vascular development and placental function: an update. *Int J Dev Biol*. 2010;54(2–3):355–66.
7. Funston RN, Summers AF. Epigenetics: Setting up lifetime production of beef cows by managing nutrition. *Annu Rev Anim Biosci*. 2013;1:339–63.
8. Palmer P, Velazquez MA, Jammes H, Duranthov N. Review: Epigenetics, developmental programming and nutrition in herbivores. *Animal*. 2018;12(2):363–71.
9. Thompson RP, Nilsson E, Skinner MK. Environmental epigenetics and epigenetic inheritance in domestic farm animals. *Anim Reprod Sci*. 2020;220:106350.
10. Khalil CA. The emerging role of epigenetics in cardiovascular disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2014;5(4):178–87.
11. Rogers JM, Ellis-Hutchings RG, Lau C. Epigenetics and the developmental origins of health and disease comprehensive. *Toxicol*. 2010;12:69–88.
12. Wu C, Sirard MA. Parental effects on epigenetic programming in gametes and embryos of dairy cows. *Front Genet*. 2020;11:557846.
13. Gardner KE, Allis CD, Strahl BD. Operating on chromatin, a colorful language where context matters. *J Mol Biol*. 2011;409:36–46.
14. Nolte-T Hoen EN, Van Rooij E, Bushell M, Zhang CY, Dashwood RH, James WP, et al. The role of microRNA in nutritional control. *J Intern Med*. 2020;278:99–109.
15. Chen K, Rajewsky N. The evolution of gene regulation by transcription factors and microRNAs. *Nat Rev Genet*. 2007;8:93–103.
16. Pasquinelli AE. MicroRNAs and their targets: recognition, regulation and an emerging reciprocal relationship. *Nat Rev Genet*. 2012;13:271–82.
17. Wathes DC. Developmental programming of fertility in cattle—is it a cause for concern? *Animals (Basel)*. 2022;12:2654.
18. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull*. 2001;60:5–20.
19. Micke GC, Sullivan TM, Gatford KL, Owens JA, Perry VE. Nutrient intake in the bovine during early and mid-gestation causes sex-specific changes in progeny plasma IGF-I, liveweight, height, and carcass traits. *Anim Reprod Sci*. 2010;121(3–4):208–17.
20. Long JM, Trubenbach LA, Pryor JH, Long CR, Wickersham TA, Sawyer JE, et al. Maternal nutrient restriction alters endocrine pancreas development in fetal heifers. *Domest Anim Endocrinol*. 2021;74:106580.
21. Polizel GHG, Fantinato-Neto P, Rangel RB, Grigoletto L, Bussiman FDO, Cracco RC, et al. Evaluation of reproductive traits and the effect of nutrigenetics on bulls submitted to fetal programming. *Livest Sci*. 2021;247:104487.
22. Yao S, Lopez-Tello J, Sferruzzi-Perri AN. Developmental programming of the female reproductive system—a review. *Biol Reprod*. 2021;104(4):745–70.

23. Greenwood PL, Cafe LM. Prenatal and pre-weaning growth and nutrition of cattle: long-term consequences for beef production. *Animal*. 2007;1(9):1283–96.
24. Zago D, Canozzi ME, Barcellos JOJ. Pregnant cow nutrition and its effects on fetal weight—a meta-analysis. *J Agric Sci*. 2019;157(1):83–95.
25. Gonzalez JM, Camacho LE, Ebarb SM, Swanson KC, Vonnahme KA, Stelzl AM, et al. Realimentation of nutrient-restricted pregnant beef cows supports compensatory fetal muscle growth. *J Anim Sci*. 2013;91(11):4797–806.
26. Du M, Ford SP, Zhu M-J. Optimizing livestock production efficiency through maternal nutritional management and fetal developmental programming. *Anim Front*. 2017;7(3):5–11.
27. Posont RJ, Yates DT. Postnatal nutrient repartitioning due to adaptive developmental programming. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*. 2019;35(2):277–88.
28. Khanal P, Nielsen MO. Impacts of prenatal nutrition on animal production and performance: a focus on growth and metabolic and endocrine function in sheep. *J Anim Sci Biotechnol*. 2017;8:75.
29. Rutkowska K, Stachowiak M, Oprzadek J, Bauersachs S, Flisikowski K. Altered miRNA-4321 expression in maternal and fetal placenta of intrauterine growth-restricted bovine fetuses. *Placenta*. 2018;70:50–2.
30. Vonnahme KA. Nutrition during gestation and fetal programming. *Proc Range Beef Cow Symp*. 2007;11–13.
31. Zhang H, Sun W, Wang ZY, Deng MT, Zhang GM, Guo RH, et al. Dietary N-carbamylglutamate and rumen-protected L-arginine supplementation ameliorate fetal growth restriction in undernourished ewes. *J Anim Sci*. 2016;94(5):2072–85.
32. Borowicz PP, Arnold DR, Johnson ML, Grazul-Bilska AT, Redmer DA, Reynolds LP. Placental growth throughout the last two-thirds of pregnancy in sheep: vascular development and angiogenic factor expression. *Biol Reprod*. 2007;76(2):259–67.
33. Van Eetvelde M, Verdru K, De Jong G, Van Pelt ML, Meesters M, Opsomer G. Researching 100 t cows: an innovative approach to identify intrinsic cow factors associated with high lifetime milk production. *Prev Vet Med*. 2021;193:105392.
34. Caton JS, Crouse MS, Reynolds LP, Neville TL, Dahlen CR, Ward AK, et al. Maternal nutrition and programming of offspring energy requirements. *Transl Anim Sci*. 2019;3(3):976–90.
35. Sullivan TM, Micke GC, Perkins N, Martin GB, Wallace CR, Gattford KL, et al. Dietary protein during gestation affects maternal IGF, IGFBP, leptin concentrations, and fetal growth in heifers. *J Anim Sci*. 2009;87(10):3304–16.
36. Mossa F, Walsh SW, Butler ST, Berry DP, Carter F, Lonergan P, et al. Low numbers of ovarian follicles ≥ 3 mm in diameter are associated with low fertility in dairy cows. *J Dairy Sci*. 2012;95(5):2355–61.
37. Hurlbert JL, Baumgaertner F, Menezes ACB, Bochantin KA, Diniz WJS, Underdahl SR, et al. Supplementing vitamins and minerals to beef heifers during gestation: impacts on dam and offspring mineral status and offspring growth. *J Anim Sci*. 2024;102.
38. Thomson EE, Beltman ME, Crowe MA, McAloon CG, Furlong JG, Duane MM, et al. Association between maternal growth in the pre-conception and early gestational period with AMH in offspring. *Reprod Domest Anim*. 2024;59(1).
39. Cushman RA, Akbarinejad V, Perry GA, Lents CA. Developmental programming of the ovarian reserve in livestock. *Anim Reprod Sci*. 2024;264.
40. Aiken CE, Tarry-Adkins JL, Penfold NC, Dearden L, Ozanne SE. Decreased ovarian reserve and increased lipid peroxidation in female offspring exposed to obesogenic maternal diets. *FASEB J*. 2016;30(4):1548–56.
41. Laporta J, Dado-Senn B, Skibieli AL. Late gestation hyperthermia: epigenetic programming of mammary development and function. *Domest Anim Endocrinol*. 2022;78:106681.
42. Dahl GE, Skibieli AL, Laporta J. In utero heat stress programs reduced performance and health in calves. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*. 2019;35(2):343–53.
43. Geiger AJ, Parsons CLM, Akers RM. Feeding a higher plane of nutrition and providing exogenous estrogen increases mammary gland development in Holstein heifer calves. *J Dairy Sci*. 2016;99:7642–53.
44. Polsky L, Keyserlingk MA. Invited review: Effects of heat stress on dairy cattle welfare. *J Dairy Sci*. 2017;100:8645–8657.
45. Vural R. Sıcak Stresinin Reprodüksiyon Üzerine Etkisi. *Sürü Sağlığı ve Yönetimi E- Kongresi*; 88-97; 2021.
46. Herbut P, Angrecka S, Walczak J. Environmental parameters to assessing of heat stress in dairy cattle—a

- review. *Int J Biometeorol.* 2018;62:2089–2097.
47. Dado-Senn B, Laporta J, Dahl GE. Carry over effects of late-gestational heat stress on dairy cattle progeny. *Theriogenology.* 2020;154:17-23.
 48. Nickles KR, Relling AE, Garcia-Guerra A, Fluharty FL, Kieffer J, Parker AJ. Beef cows housed in mud during late gestation have greater net energy requirements compared with cows housed on wood chip bedding. *Transl Anim Sci.* 2022;6(2).
 49. Monteiro APA, Guo JR, Weng XS, Ahmed BM, Hayen MJ, Dahl GE, Bernard JK, Tao S. Effect of maternal heat stress during the dry period on growth and metabolism of calves. *J Dairy Sci* 2016;99(5): 3896-3907.
 50. Dahl GE, Tao S, Laporta J. Heat Stress Impacts Immune Status in Cows Across the Life Cycle. *Front Vet Sci.* 2020;7:116.
 51. Tao S, Monteiro APA, Thompson IM, Hayen MJ, Dahl GE. Effect of late-gestation maternal heat stress on growth and immune function of dairy calves. *J Dairy Sci.* 2012;95 :7128–7136.
 52. Ahmed BMS., Younas U, Asar TO, Monteiro APA, Hayen J, Tao S. Maternal heat stress reduces body and organ growth in calves: relationship to immune tissue development. *J Anim Sci.* 2016;94:617.
 53. Ghaffari MH. Developmental programming: prenatal and postnatal consequences of hyperthermia in dairy cows and calves. *Domest Anim Endocrinol.* 2020;80.
 54. Lemley CO, Littlejohn BP, Burnett DD. Fetal Programming. In: Hopper RM, editor. *Bovine Reproduction*, Second Edition. John Wiley & Sons; 2021. p. 339-346.