

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PREPUBERTAL DİŞİ KUZULARDA AŞIM SEZONU DIŞINDA
UYGULANAN SÜLPİRİD'İN REPRODÜKTİF ETKİSİNİN
BELİRLENMESİ**

Mehmet Buğra KIVRAK

DOKTORA TEZİ

VETERİNERLİK DOĞUM ve JİNEKOLOJİSİ ANA BİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. İbrahim AYDIN

KONYA-2019

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PREPUBERTAL DİŞİ KUZULARDA AŞIM SEZONU DIŞINDA
UYGULANAN SÜLPİRİD'İN REPRODÜKTİF ETKİSİNİN
BELİRLENMESİ**

Mehmet Buğra KIVRAK

DOKTORA TEZİ

VETERİNERLİK DOĞUM ve JİNEKOLOJİSİ ANA BİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. İbrahim AYDIN

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı Koordinatörlüğü tarafından 2015-ÖYP-016 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2019

S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Mehmet Buğra KIVRAK tarafından savunulan bu çalışma, jürimiz tarafından Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Mehmet GÜLER

Selçuk Üniversitesi

Danışman: Prof. Dr. İbrahim AYDIN

Selçuk Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Enver YAZAR

Selçuk Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Mehmet UÇAR

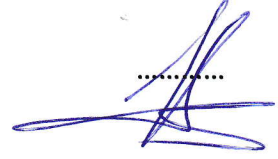
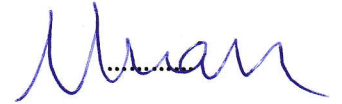
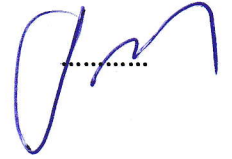
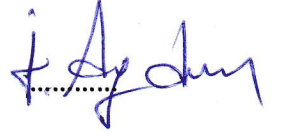
Afyon Kocatepe Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Hacı Ahmet ÇELİK

Afyon Kocatepe Üniversitesi

ONAY:

Bu tez, Selçuk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu tarih ve sayılı kararıyla kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Ender ERDOĞAN
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Yılın belirli bir bölümünde üreme faaliyetlerinin durması diğer çiftlik hayvanları ile karşılaştırıldığında koyunları dezavantajlı hale getirmektedir. Bu nedenle koyunlarda karlılığı artırmanın yolu fertil periyodun genişletilmesinden geçmektedir. Bu amaçla koyunlarda anöstrusta uyarım yapılabilirdiği gibi pubertası öne çekmek amacıyla girişimlerde bulunulmaktadır. Ancak kuzularda pubertası öne çekmek amacıyla gerçekleştirilen kayda değer miktarda çalışma bulunmasına rağmen bunların çok azı saha şartlarında kullanılabilir. Bunun yanında yalnızca prepubertal uyarım ve anöstrusta östrus indüksiyonu amacıyla değil tüm çiftlik hayvanları üzerinde kullanılan senkronizasyon ve uyarım protokolleri steroid temellidir. Steroidlerin insan tüketimine sunulan hayvanlar üzerinde anabolik amaçlı kullanımı ise tüm Avrupa Birliği ülkelerinde yasaklanmıştır. Bu maddelerin reproduktif amaçlı kullanımı ise kısıtlı izinlerle mümkün olmaktadır. Bu nedenle yapılan çalışma non-steroidal bir madde olan Sülpirid'in reproduktif amaçlı kullanım potansiyelini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Sunulan çalışmada elde edilen birçok veri bu alanda ilk olma özelliği taşıdığından klinik ve saha çalışmaları için temel niteliğindedir.

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi, Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı Koordinatörlüğü tarafından 2015-ÖYP-016 proje numarası ile desteklenmiştir.

Yapılan tez çalışması ve tüm doktora eğitimim süresince beni her daim destekleyen danışman hocam sayın Prof. Dr. İbrahim AYDIN'a bugünlere gelmemdeki yardımlarından dolayı sonsuz teşekkür ederim. Doktora öğrenim sürecinde bilgi ve tecrübeleriyle gelişimimde büyük katkıları bulunan Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi Ana Bilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Tefvik TEKELİ'ye, Prof. Dr. Dursun Ali DİNÇ'e, Prof. Dr. Mehmet GÜLER'e ve Prof. Dr. Hüseyin ERDEM'e teşekkür ederim. Sunulan tez çalışmasının uygulamalarında beni yalnız bırakmayan Veterinerlik Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Öğrt Üyesi S. Ülküm ÇİZMECİ'ye, Araş. Gör. Dr. Hasan ALKAN'a, Arş. Gör. Fatma SATILMIŞ'a, Arş. Gör. Merve İDER'e ayrıca teşekkür ederim. Çalışmanın Prof. Dr. Hümeysra ÖZGEN Araştırma ve Uygulama Çiftliği bünyesinde gerçekleştirilmesine imkân sağlayan Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı'na ve çalışma sürecindeki yardımlarından dolayı çiftlik Veteriner Hekim'i

Mustafa Sedat ARSLAN'a şükranlarımı sunarım. Tez çalışması süresince tecrübe ve fikirleriyle birçok yardımda bulunan Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Veterinerlik Farmakoloji ve Toksikolojisi Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Enver YAZAR'a, hormon analizlerinin gerçekleştirmesinde ve ilaçların hazırlanmasındaki katkılarından ötürü Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Veterinerlik Farmakoloji ve Toksikolojisi Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Kamil ÜNEY'e ve Kastamonu Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Veterinerlik Farmakoloji ve Toksikolojisi Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğrt Üyesi Orhan ÇORUM'a, çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizlerinin yapılmasında Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Veterinerlik Biyoistatistik Ana Bilim Dalı Öğretim üyesi Doç. Dr. Mustafa Agâh TEKİNDAL'a teşekkür ederim.

Beni asla yalnız bırakmayan, bana zorluklarla baş etmeyi öğreten, ufkumu genişleten, en büyük destekçim, eşim Aysun KORKMAZ KIVRAK'a sabrı, anlayışı ve bana kattığı tüm güzellikler için teşekkür ederim. Beni bugünlere getiren, bana inancımı asla kaybetmeyen kıymetli aileme ve tüm gülücükleri için sevgili kızım Doğa'ya her daim yanımda oldukları için sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Koyunlarda Reprodüktif Fizyoloji.....	1
1.2. Nöroanatomi	2
1.2.1. Hipotalamus	2
1.2.2. Hipofiz.....	4
1.2.3. Pineal Bez (Epifiz Bezi).....	4
1.3. Seksüel Siklusun Nöroendokrinolojik Kontrolü.....	5
1.3.1. GnRH Salınımını Kontrol Eden Nörotransmitter Maddeler	6
1.3.2. Steroid Feedback Mekanizması	6
1.4. Koyunlarda Pubertas	7
1.4.1. Pubertası Etkileyen Faktörler	8
1.4.2. Pubertasın Nöroendokrinolojisi.....	10
1.5. Pubertasın Uyarılması.....	21
1.5.1. Koç Katımı	22
1.5.2. Işık ve Melatonin Uygulamaları.....	24
1.5.3. Progestrone ve PMSG	25
1.5.4. Progesteron ve Östrojen	27
1.5.5. Gonadotropinler	28
1.5.6. Hormonların Çoklu Kullanımı	29
1.6. Nörotransmitterler ve Nöropeptitler'in Üremenin Denetlenmesi Amacıyla Kullanımı	30
1.6.1. Dopamin Antagonistleri	33
1.7. Sülpirid	33
2. GEREÇ ve YÖNTEM.....	36
2.1. Gereç	36

2.2. Yöntem	36
2.2.1. Kan örneklerinin alınması	37
2.2.2. Hormon Analizi	39
2.2.3. İstatistiksel Analiz	39
3. BULGULAR	41
3.1. Progesteron Seviyeleri	41
3.2. FSH Seviyeleri	44
3.3. Östrojen Seviyeleri.....	45
3.4. LH Seviyeleri	45
3.4.1. Uygulama Sonrasında Sık Örneklemede LH seviyeleri.....	45
3.4.2. Tekrarlayan Uygulama Sırasında LH Seviyeleri	52
4. TARTIŞMA	55
5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	70
6. KAYNAKLAR.....	71
7. EKLER.....	105
7.1. EK A: Etik Kurul Onayı	105
7.2. EK-B: Çiftlik İzin Belgesi	106
8. ÖZGEÇMİŞ.....	107

SİMGELER VE KISALTMALAR

>	Büyüktür
%	Yüzde
<	Küçüktür
+	Artı
±	Artı Eksi
=	Eşittir
GnRH	Gonodotropin Salınım Hormonu
FSH	Folikül Stimüle Edici Hormon
LH	Lüteinleştirici Hormon
CL	Corpus Luteum
TSH	Tiroid Stimüle Edici Hormon
GnIH	Gonodotropin İnhibisyon Hormonu
GABA	Gamma-Amino bütirik Asit
D	Dopamin
PGF2 α	Prostaglandin-F-2- α
eCG	Equine Chorionic Gonadotropin
mRNA	Messenger Ribonükleik Asit
PMSG	Gebe Kısırak Serum Gonadotropini
İcv	İntraserebroventriküler
P	Probability
T ₃	Triiyodotronin

T ₄	Tiroksin
IU	İnternasyonal Ünite
Kp-10	Kisspeptin-10
KNDy	Kisspeptin, Nörokinin, Dinorfin
kg	Kilogram
mg	Miligram
ml	Mililitre
ng	Nanogram
pg	Pikogram
dk	Dakika

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Prepubertal Dişi Kuzularda Aşım Sezonu Dışında Uygulanan Sülpirid'in Reprodüktif Etkisinin Belirlenmesi

Mehmet Buğra KIVRAK

Veterinerlik Doğum ve Jinekoloji Ana Bilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA-2019

Sunulan tez çalışması D2 spesifik bir dopamin antagonisti olan Sülpirid'in aşım sezonu dışındaki prepubertal dişi kuzularda oluşturduğu reprodüktif değişiklikleri belirlemek ve Sülpirid'in reprodüktif amaçlı kullanımını değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Yapılan çalışmada 12 adet 1-3 yaşında Merinos ırkı koç ve 60 adet 7-9 aylık yaşta Merinos ırkı kuzu kullanıldı. Hayvanlar rastgele Sülpirid (n=30) ve kontrol grubu (n=30) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Sülpirid grubunda bulunan hayvanlara 0.6 mg/kg dozda Sülpirid günde 2 kez (sabah-akşam) subkutan olarak uygulandı. İlaç uygulamasına 9 gün boyunca devam edildi. Çalışmaya dâhil edilen hayvanlardan kontrol ve Sülpirid grubundan rastgele 10'ar hayvan belirlenerek 1. ve 3. Sülpirid uygulaması sonrasındaki 6. saate kadar sık örnekleme yapıldı. Sık örnekleme sırasında alınan kan örnekleri içerisinde belirlenen saatlerde LH ve FSH ölçümü yapıldı. Tekrarlı Sülpirid uygulaması süresince tüm hayvanlardan her ilaç uygulaması öncesinde ve sonrasındaki 4. saatte kan alındı. Uygulama sonrasında Sülpirid ve kontrol grubundan östrus belirtisi göstermeyen rastgele 6'şar hayvan seçilerek tekrarlı uygulama süresince alınan örneklerde LH ve östrojen ölçümü yapıldı. Uygulamanın bittiği gün ve 7 gün sonra ovulasyonları değerlendirmek amacıyla tüm hayvanlarda progesteron ölçümü yapıldı. Uygulama süresince östrus tespiti amacıyla günde 2 kez (sabah-akşam) 1'er saat koç katımı yapıldı.

Sık örnekleme sonucunda 10'ar hayvanda LH salınım sıklığının (Kontrol 0,80 ve 0,50 dalga/3saat, Sülpirid 1,30 ve 1,10 dalga/3saat), ortalama LH seviyesinin (Kontrol 0,47 ve 0,20 ng/ml, Sülpirid 1,22 ve 1,04 ng/ml) ve en yüksek LH (Kontrol 0,73 ve Sülpirid 1,42 ng/ml) seviyelerinin belirgin şekilde Sülpirid uygulanan grupta daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). Tekrarlanan Sülpirid uygulaması sonucu Sülpirid ve Kontrol grubunda ortalama LH seviyeleri ve en yüksek LH seviyeleri bakımından farklılık görülmedi ($p>0,05$). FSH seviyesindeki değişimler incelendiğinde Sülpirid grubunda FSH seviyesinin 3. ölçümde kontrol grubundan daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak FSH seviyelerinde bir farklılık görülmedi ($p>0,05$). Östrojen seviyelerinde ise iki grupta da belirgin bir yükseliş olmadığı görüldü. Progesteron seviyeleri değerlendirildiğinde Sülpirid grubunda (%90) ovulasyon/lüteinizasyon oranının belirgin şekilde kontrol grubundan (%32) daha yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Koç katımı yapılan zamanlarda her iki grupta da östus belirtisi görülmedi.

Elde edilen veriler değerlendirildiğinde prepubertal dişi kuzulara aşım sezonu dışında uygulanan Sülpirid'in LH seviyesini ve LH salınım sıklığını belirgin şekilde artırarak foliküllerin ovulasyonuna ya da lüteinizasyonuna sebep olduğu görüldü. Bu nedenle Sülpirid'in kuzularda ve koyunlarda üremenin denetlenmesi amacıyla tek başına veya mevcut yöntemlerle kombine edilerek kullanılabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Sözcükler: Dopamin antagonisti; Kuzu; Prepubertal; Sülpirid

SUMMARY

REPUBLIC of TURKEY
SELCUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Determination of Reproductive Effect of Sulpiride That is Administrated out of Breeding Season on Prepubertal Ewe Lambs

Mehmet Buğra KIVRAK

Department of Obstetrics and Gynaecology

PhD THESIS / KONYA-2019

The present dissertation was intended to determine any reproductive changes caused by Sulpiride, which is a D2-specific dopamine antagonist, on prepubertal ewe lambs in anestrus period and to evaluate the use of Sulpiride with reproductive aims.

In the study, 12 1-3-year-old Merino rams and 60 7-9-month-old Merino sheep were used. The animals were randomly divided into two as Sulpiride (n=30) and control (n=30) groups. Sulpiride was injected subcutaneously in 0,6 mg/kg twice a day (morning and evening) to the animals in the Sulpiride group. Ten animals from both Sulpiride and control groups were chosen, and they were frequently sampled in the first six hours subsequent to the first and third Sulpiride administration. LH and FSH level in the blood samples gathered during frequent sampling were measured at specified hours. Drug administration was perpetuated for nine days. Throughout the repetitive Sulpiride administration process, before drug administration and at the fourth hour after every drug administration, blood was drawn from the animals. Six animals not showing any indications of estrous both from the Sulpiride and control groups were randomly chosen after the study, and LH and estradiol level in the samples obtained throughout the repetitive administration were measured. On the final day of the implementation and seven days later, progesterone in the animals was measured to evaluate ovulation. To determine estrous, rams were released for an hour twice a day (morning-evening) throughout the administration.

As a result of the frequent sampling (in ten each of the animals); the LH pulse frequency (in the control group 0,80 and 0,50 pulse/3 hours; in the Sulpiride group 1,30 and 1,10 pulse/3 hours), mean LH (control 0,47 and 0,20 ng/ml, Sulpiride 1,22 and 1,04 ng/ml), and the highest LH (control 0,73 and Sulpiride 1,42 ng/ml) were significantly higher in the Sulpiride group ($p<0,05$). After the consecutive Sulpiride administration, no significant difference in terms of the mean and highest LH levels between the Sulpiride and control groups ($p>0,05$) was found. When the changes in the FSH levels were observed, no statistically significant difference was found ($p>0,05$) despite the higher FSH level in the Sulpiride group in the third measurement. No remarkable increase in the estradiol levels was observed in either of the two groups. The analysis of the progesterone levels yielded that the ratio of ovulation/luteinization was remarkably higher in the Sulpiride group (90%) than the control group (32%) ($p<0,05$). No estrous sign was detected in either group during ram release processes.

It may be concluded based on the results that Sulpiride administration led to ovulation or luteinization of the follicles in prepubertal female ewe lambs out of breeding season by remarkably increasing the LH level and LH pulse frequency. Thus, it was deduced that Sulpiride can be used either alone or in combination with the available methods with the aim of reproduction control in lambs and sheep.

Keywords: Dopamin antagonist; ewe lamb; prepubertal; Sulpiride

1. GİRİŞ

1.1. Koyunlarda Reprodüktif Fizyoloji

Mevsimsel poliöstrik olarak tanımlanan koyunlar 5-12 aylık yaş aralığında, ovulasyonun ya da ilk kez östrus belirtilerinin ortaya çıkması ile pubertasa erişirler (Smith ve Clarke 2010). Mevsimsel üreme, kuzuların maksimum büyüme ve gelişimi için doğumların yılın en iyi zamanında gerçekleşmesini sağlayan ve bu amaçla reprodüktif faaliyetleri kısıtlayan doğal bir kontrasepsiyon yöntemidir (Lincoln ve Short 1980). Gebe olmayan koyunlardaki reprodüktif aktivite iki ana kısımdan oluşmaktadır. Bunlardan ilki, üreme sezonu içerisinde birbirini izleyen ve 16-17 gün süren östrus siklusu, diğeri ise ovarian aktivitenin mevsime bağlı olarak durduğu anöstrus dönemidir (Bartlewski ve ark 2011). Anöstrus döneminde bulunan koyunlarda gün ışığı süresinin kısılması ile kandaki melatonin konsantrasyonu artar ve Lüteinleştirici Hormon (LH) seviyesinde cüzi miktarda bir artış görülür. Artan LH seviyesi bazı foliküllerin lüteinleşmesini, ovulasyonunu ve kısa bir lüteal fazın (9-10 gün) oluşmasını sağlar. Böylece koyunlar aşım sezonuna girmiş olurlar. Ancak kısa lüteal faz dolayısıyla düşük progesteron seviyesi ovulasyonsuz östruslara ya da olgunlaşmamış foliküllerin ovule olmasına neden olur. Fertil östruslar sonraki sikluslarda şekillenmektedir (Bartlewski ve ark 1999).

Koyunlarda dalgalar şeklinde oluşan foliküler gelişim aşım sezonunun tamamında ve mevsimsel anöstrus döneminde devam etmektedir. Hem prolifik hem de prolifik olmayan koyun ırklarında iki ovulasyon arasında 3-4 foliküler dalga görülmektedir. Her foliküler dalga Folikül Stimüle Edici Hormon (FSH)'nin pik yapması ile başlamakta ve foliküler gelişim devam ettikçe östrojen seviyesi artmaktadır. Mevcut foliküler dalgadaki dominant folikülün gelişiminin durması ile östrojen seviyesi düşmeye başlar. Bu düşüş ise yeni bir FSH pikinin oluşmasını, böylece yeni bir foliküler dalganın başlamasını sağlamaktadır (Rawlings ve Bartlewski 2007). Foliküler gelişim devam ederken korpus luteum (CL)'un lize olması progesteronun hipotalamus üzerindeki negatif feedback etkisini ortadan kaldırır ve ovulasyon için gerekli Gonodotropin Salınım Hormonu (GnRH) salınımının oluşmasına imkân vererek ovulasyon uyarılır. Ovulasyon ile ruptur şekillenen folikül lüteinleşerek tekrar büyük ve küçük lüteal hücrelerden oluşan CL yapısını oluşturmaktadır. Temel görevi gebeliğin devamı için gerekli progesteronu salgılamak olan CL'nin devamlılığını prolaktin ve LH sağlamaktadır. Ovulasyon sonrası 3. günde artmaya başlayan progesteron düzeyi 8. güne kadar yükselmeye devam etmektedir. Görüldüğü gibi koyunlarda östrus siklusu CL

varlığına göre iki bölüme ayrılmaktadır. Reprodüktif biyoloji ile ilgili yapılan çalışmalarda östrus siklusu CL varlığında, progesteronun hâkim olduğu luteal dönem ve CL olmaksızın folikülün gelişimini sürdürerek ovule olduğu östrojen hâkimiyetinde geçen foliküler dönem şeklinde iki bölümde incelenmektedir (Canoğlu ve Sarıbay 2012)

1.2. Nöroanatomi

1.2.1. Hipotalamus

Hipotalamusun homeostasisin düzenlenmesindeki rolü, türlerin yaşamı ve üreme faaliyetleri için elzemdir. Hipotalamusun yapısal organizasyonu, neredeyse tüm sinir ağının bölümleri ile olan bağlantısı ve bunlar üzerine olan etkisi hipotalamusun fonksiyonunun ne denli önem arz etmekte olduğunun bir göstergesidir (Yanıçoğlu 2011).

Embriyogenezis esnasında dişi ve erkek koyun embriyolara ait hipotalamus üreme faaliyetlerini gerçekleştirmek üzere aynı şekilde organize olur. Uterus içerisinde her iki cinsiyete ait hipotalamusta tonik ve pik salınım yapabilmek kabiliyetine sahip 2 bölge bulunmaktadır. Ancak erkeklerde gonadlardan salınan testosteron kan beyin bariyerini geçerek pik salınım gerçekleştiren bölgeyi inaktive eder. Dişilerde ise östrojen alfa-fetoprotein ile bağlanarak kan beyin bariyerini geçemez bu da pik salınım merkezinin fonksiyonunun korunmasını sağlar (Bakker ve ark. 2006).

Hipotalamus tüm omurgalılarda hipofiz bezinin tam üzerinde ve talamusun altında yer almaktadır. Kapladığı alan itibarıyla beyin %2'lik kısmını oluşturmaktadır. Hipotalamus, bir dizi hücre topluluğu, sinir telleri ve simetrik iki ventrikülden meydana gelmektedir. Saggital düzlemde hipotalamus lamina terminalis ve chiasma opticum boyunca uzanmaktadır. Rostralde cerebral pedüncül, caudalde interpeduncular fossa ile sınırlanmaktadır. Hipotalamusun ventral yüzeyleri arasında kalan çıkıntı tuber cinereum olarak adlandırılır. Tuber cinereum'un ventralinde yer alan infundibulum distalde genişleyerek nörohipofizi oluşturmaktadır. Dorsalinde ise hipotalamik sulcus ile sınırlanmaktadır (Lechan ve Toni 2013).

Hipotalamus rostracaudal olarak 3 longitudinal kolondan meydana gelmektedir. Bu kollar ise kendi aralarında alt bölgelere ayrılmaktadır ve çekirdekler içermektedir. Üçüncü ventrikülün hemen altında, ependimal hücre

katmanın içerisinde ince bir hücre katmanı periventricular bölgeyi meydana getirmektedir. Periventricular katman neuroendokrin ve otonomik regülasyonda önemli görevleri olan arcuat nucleus ve paraventricular alan ile birlikte birkaç nukleusdan meydana gelmektedir. Periventricular bölgenin lateralinde medial bölge yer almaktadır. Medial bölge özellikle otonom sinir sisteminin düzenlenmesinde görev almaktadır. Son olarak lateral bölge ise birkaç çekirdekle birlikte median forebrain bundle olarak bilinen sinir ağını muhteva etmektedir (Card ve ark 1999). Sinir tellerinden oluşan bu yapı ön beyin (amygdala, hippocampus, septum, olfactory system) ile periventricular ve medial hipotalamus arasında ki bağlantıyı sağlamaktadır (Nieuwenhuys ve ark 1982). Yukarıda bahsedilen bölgeler rostracaudal olarak kendi aralarında alt bölgelere ayrılmaktadır. Lamina terminalisten başlayarak optic chiasma kadar uzanan bölüm hipotalamusun anterior bölümünü meydana getirmektedir. Bir sonraki bölüm olan tuberal bölge ise caudalde tuber cinereum ile sınırlandırılmaktadır. Son olarak hipotalamusun üst bölgesinde ve mamillar cisim kapsayan posterior bölge bulunmaktadır (Dougherty 1997a).

Hipotalamusta 11 ana çekirdek bulunmaktadır. Bu çekirdekler buldukları bölgeye, bölüme ve yere göre sınıflandırılarak adlandırılmaktadır. Periventricular bölüm içerisinde yer alan paraventricular çekirdek medialden başlayarak rostracaudal olarak anteriorda bulunan tuberal bölgeye doğru uzanmaktadır. Büyük bir kısmı periventricular bölgenin içerisinde yer alan arcuat çekirdek lateralde medial bölgeye doğru genişlemektedir. Bu iki çekirdekle birlikte supraoptic çekirdek chiasma opticumun tam üzerinde bulunmaktadır ve neuroendokrin regülasyonda kilit rol oynamaktadır. Paraventricular çekirdek aynı zamanda otonom sinir sisteminin kontrolünde de görev almaktadır. Medial bölgenin anteriorunda yer alan ve suprachiasmatic çekirdeği kapsayan anterior çekirdek sirkadien ritmin oluşmasında ve otonom sinir sisteminin kontrolünde işlev göstermektedir. Medial bölgenin tuberal bölümünde yer alan dorsomedial çekirdek ve ventromedial çekirdek davranış, iştah, vücut ağırlığı ve insülin sekresyonunu kontrol etmektedir. Medial bölgenin posterior bölümünde bulunan posterior çekirdek ise bir diğer otonom sinir sistemi kontrol merkezidir. Aynı bölümde bulunan mamillar cisim ise duygu kontrolü ve hafıza üzerinde rol oynamaktadır. Son olarak tuberal lateral bölgenin tuberal bölümde bulunan lateral tuberal kompleks iştah üzerinde etkili olmaktadır (Hardy ve Chronister 1997, Dede 2000). Hipotalamustaki özellikle preoptik çekirdek, arkuat

çekirdek, dorsomedial ve ventromedial çekirdek GnRH nöronlarının buldukları bölümler olmalarından dolayı ayrıca önem arz etmektedir (Jansen ve ark 1997).

1.2.2. Hipofiz

Hipofiz bezi median cranial fossa içerisindeki sella turcica üzerinde bulunmaktadır. Hipofiz biri anterior (adenohipofiz) diğeri posterior (neurohipofiz) olmak üzere iki ana bölümden oluşmaktadır. Bu bölümlerde kendi içerisinde alt bölümleri kapsamaktadır. Anterior hipofiz hipotalamus tarafından kontrol edilen ve posterior hipofize göre çok farklı olarak işleyen bir yapıdır. Anterior hipofizde temel olarak 5 farklı tip salgı hücresi bulunmaktadır. Bunlar; somatotrop (Büyüme hormonu), laktotrop (prolaktin), kortikotrop (adrenokortikotropik hormon), tirotrop (tiroid-sitimule edici hormon) ve gonadotrop (LH ve FSH) şeklinde sıralanmaktadır (Sam ve Frohman 2008). Anterior hipofizden salınan hiçbir hormon hipotalamus orijinli değildir, hepsi tamamıyla anterior hipofiz tarafından üretilmekte ve dolaşıma verilmektedir. Ancak hipotalamusun periventricular, paraventricular ve supraoptic çekirdeklerinde üretilen salgılatıcı hormonlar tarafından kontrol edilmektedir. Pars distalis, pars intermedia ve pars tuberalis anterior lobun alt bölümlerini oluşturmaktadır. Pars distalis, anterior lob içerisinde en büyük hacme sahip bölümdür ve adenohipofizden salgılanan hormonların büyük bir bölümünün kaynağı durumundadır. Pars distalis ile pars tuberalis arasında bulunan Pars intermedia erkeklerde körelmiş haldedir. Pars tuberalis ise pars intermedianın aksine birçok memelide sınırları iyi belirlenmiş bir şekilde bulunmaktadır, fakat mevsime bağlı olarak değişen reproduktif faaliyetlerde kilit rol oynamaktadır (Dougherty 1997b).

Posterior hipofiz aynı zamanda neurohipofiz olarak da anılmaktadır. Bunun nedeni bu bölümden salınan hormonların direkt olarak hipotalamustaki hücrelerde üretilip bu nöronların akson uzantılarıyla neurohipofize getirilerek buradan dolaşıma verilmesidir. Hormonların üretildikten sonra hipofize getirilmesini sağlayan bu yol, hypothalamo-neurohypophyseal tract olarak isimlendirilmektedir. Hipofiz bu bölümünde oksitosin ve vazopressin salgılanmaktadır (Foyouzi ve ark 2004).

1.2.3. Pineal Bez (Epifiz Bezi)

Melatonin salgılamakla görevli nöroendokrin bir bez olan pineal bez, nöroanatomiye epithalamusun bir parçası olarak tarif edilmektedir. Birçok memelide

(sığır, at, koyun, domuz, maymun) pineal bez pirimidial bir yapıdadır ve tam olarak beyin kökünün dorsal yüzeyinin üzerinde bulunmaktadır. Pineal bezin paranzimi hücre kordonları ve oldukça fazla perivasküler boşluktan meydana gelmektedir. Pineal bezin yapısını oluşturan 5 tip hücre bulunmaktadır. Bunlar hormon salgılayan pinealositler, intersitisyel hücreler, perivasküler fagositler, nöronlar ve peptiderjik nöron-benzeri hücrelerdir (Møller ve Baeres 2002).

Memelilerde fotoperiyodik bilgi pineal bezde melatonin sekresyon ritmine dönüştürülmektedir. Fotosensör bilgi epifize karmaşık polinöronal bir yolla ulaşmaktadır. Bu anatomik yolun ilk parçası retinadan alınan bilginin supraoptic chiasma ulaşmasıyla başlar. Retinada bulunan fotoreseptörler buraya gelen ışığı elektriksel sinyallere dönüştürerek retinohipotalamik kanal (RHT) vasıtasıyla optic chiasma iletmektedir. Gece ya da gündüz olarak burada yorumlanan bilgi buradan median forebrain bundle yoluyla superior servikal gangliona gelmekte ve son olarak pineal beze ulaşmaktadır (Erlich ve Apuzzo 1985).

1.3. Seksüel Siklusun Nöroendokrinolojik Kontrolü

Reproduktif nöroendokrinoloji üzerine yapılan ilk çalışmalar steroidlerin hipotalamo-hipofizeal sistem içerisindeki etki mekanizmalarını belirlemek amacıyla yapılmıştır (Karsch ve ark 1973, Goodman ve Karsch 1980). Bu çalışmaların amacı hipotalamusta steroid feedback etkilerin gerçekleşmesini sağlayan reseptörlerin tespit edilmesiydi. Yapılan çalışmalarda GnRH reseptörleri üzerinde ne progesteron ne de östrojen-alfa reseptörüne rastlanmıştır. Bu durum yeni çalışmaların muhtemel yeni nöronal topluluklar üzerine yoğunlaşmasına sebep olmuştur (Goodman ve Inskeep 2015).

İlk kez 1971 yılında Matsuo ve ark (1971) tarafından tespit edilen GnRH, 10 amino asitten oluşan (Dekapeptit) peptit yapıda bir nörohormondur. Hipotalamustaki nöronlarda üretilen GnRH hipotalamo-hipofizeal portal dolaşıma verilmektedir. Buradan hipofize gelen GnRH, hipofizdeki gonadotrop hücreleri uyarak gonadotropinlerin salınımını ve dolayısıyla tüm üreme faaliyetlerini kontrol etmektedir. Portal sistemden yapılan ölçümlere göre GnRH 1-3 saat aralıklarla salınmaktadır. GnRH salınım sıklığı veya amplitüdündeki herhangi bir değişim gonadotropinlerin salınımını da doğrudan etkilemektedir. GnRH seksüel siklusun dönemine ve ovaryumdaki foliküler gelişime bağlı olarak iki farklı şekilde

salınmaktadır. Siklusun foliküler döneminde foliküler gelişimin normal şekilde devam edebilmesi için tonik (pulsatil) şekilde salgılanmaktadır. Folikül ovulasyon için uygun boyuta ulaştığında ise ovulasyonun şekillenebilmesi için GnRH salgı sıklığının değil amplitüdünün artması yani ani ve yüksek miktarda GnRH salgınması gerekmektedir (Clarke ve ark 1987, Moenter ve ark 1991).

1.3.1. GnRH Salınımını Kontrol Eden Nörotransmitter Maddeler

Östrojen ve progesteron GnRH'nin salgınımını kontrol etmektedir. Ancak bu hormonlar direkt olarak GnRH nöronları üzerine etki etmemekte, uyarıcı ya da inhibe edici etkileri nörotransmitterler vasıtasıyla GnRH nöronlarına iletilmektedir. Nörotransmitterler bir impuls ile nöronlardan salınan ve sinaptik boşluk veya bağlantı boyunca yayılarak kana karışmadan diğer nörona impulsun iletilmesini sağlayan maddeler olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde GnRH salgınımını kontrol ettiği bilinen 10-15 nörotransmitter madde bulunmaktadır. Bu nörotransmitterlerin tamamı preoptik alanda bulunan GnRH nöronları ile etkileşim halindedir. Bilinen nörotransmitterlerin bazıları (Kisspeptin, Neurokinin B) GnRH salgınımını uyarırken bazıları inhibe edici (Dopamin, dinorfin) etki göstermektedir (Smith ve Jennes 2001, Webster 2001, Clarke ve Pompolo 2005).

1.3.2. Steroid Feedback Mekanizması

Progesteronun yegâne negatif feedback etkisi GnRH'yı inhibe etmesidir. Korpus luteumdan salgılanan progesteron luteal dönemde GnRH salgı sıklığını azaltarak LH'nin yüksek amplitüde ve düşük frekanslı salgınmasına neden olmaktadır (Karsch ve ark 1987, Skinner ve ark 1998). Progesteronun negatif feedback etkisi ile ilgili genel kanı endojen opioid peptitler üzerine yoğunlaşmaktadır. Bunu yanında son yapılan çalışmalar progesteronun negatif feedback mekanizması içerisinde KNDy (Kisspeptin, Nörokinin, Dinorfin) nöronlarının da etkili olduğunu göstermektedir. Tüm KNDy nöronlarında progesteron reseptörü bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada KNDy nöronlarından salgılanan bir nörotransmitter olan dinorfinin progesteron kaynaklı olarak GnRH'yı baskıladığı bildirilmektedir (Foradori ve ark 2005, Nestor ve ark 2012).

Östrojenin epizodik GnRH salgınımı üzerine farklı etkileri bulunduğundan progesteronun feedback mekanizması ile kıyaslandığında östrojenik negatif feedback

mekanizması oldukça karmaşık bir sistemdir. Luteal faz içerisinde östrojen, progesteronun GnRH üzerindeki inhibe edici etkisini artırır (Goodman ve ark 1981), foliküler fazda ise GnRH puls amplitüdünü azaltarak puls frekansını artırmaktadır. Yine foliküler fazda GnRH'nin salgılanma şeklini değiştirir ve her puls sonrasında GnRH salınımının artmasına neden olur (Evans ve ark 1995). Preovulatör dönem öncesinde şekillenen östrojendeki ani artış GnRH nöronlarını uyararak LH'nin çok yüksek amplitüde salınmasını sağlamaktadır. Bu durum östrojenin pozitif feedback etkisi olarak adlandırılmaktadır (Clarke ve ark 2009). Östrojen pozitif feedback etkisini kisspeptin nöronları aracılığıyla göstermektedir. Aşım sezonunda preovulatör dönemde ani ve yüksek miktarda GnRH salınımına neden olan östrojen anöstrus döneminde GnRH puls aktivitesini baskılamaktadır (Legan ve ark. 1977). Östrojenin anöstrus döneminde ve prepubertal dönemde sebep olduğu negatif etki Gamma-Amino bütirik Asit (GABA), glutamat, dopamin (D), kisspeptin gibi birçok nöropeptitin etkileşimiyle oluşan karmaşık bir süreçtir. Bu nedenle östrojenin negatif feedback etkisi halen tam anlamıyla aydınlatılamamıştır (Smith ve Clarke 2010).

1.4. Koyunlarda Pubertas

Pubertas tüm memeliler için üreme kabiliyetinin kazanıldığı dönem olarak tanımlanmaktadır. Koyunlar 5-12 aylık yaş aralığında pubertasa girerler. Koyunların pubertasa ulaşım zamanı bazı kaynaklarda ilk kez östrus belirtilerinin görülmesi olarak tanımlanırken, bazı kaynaklarda ilk kez ovulasyonun şekillenmesi olarak kabul edilmiştir. Ancak temel olarak hipotalamo-hipofizeal-gonadal sistemin aktifleştiği bu dönem beslenme, yaş, genetik faktörler, fotoperiyod ile birçok internal ve eksternal faktörün etkisi altında şekillenen karmaşık bir süreçtir. Koyunlarda pubertasın şekillenmesi konusu geçtiğimiz yüzyılda oldukça ilgi görmüş ve bu alanda birçok çalışma yapılmıştır. Bu ilginin temel kaynağını koyunların diğer türlerle karşılaştırıldığında sahip oldukları bazı avantajlar oluşturmaktadır. Bu avantajlar, vücut büyüklüklerinin daha fazla olması sebebiyle hipotalamo-hipofizeal sisteme ulaşımın kolay olması, kolay ulaşılabilir olması, doğum-pubertas arasında geçen sürenin detaylı çalışmalara imkân verecek kadar uzun olması, çalışmaların sonuçlarının ve çıktılarının hızlı elde edilebilecek kadar kısa olması (6-7 ay) olarak sıralanabilir. Tüm bu özellikleri sebebiyle koyunlar insanlarda yapılan uygulamalardaki klinik bilgi ve becerenin artırılması amacıyla tercih konusu olmuştur (Bronson ve Rissman 1986, Foster ve ark 1988, Foster ve Hileman 2015).

1.4.1. Pubertası Etkileyen Faktörler

Pubertasa erişimi sınırlayan birçok internal ve eksternal faktör bulunmaktadır. Endokrinolojik faktörlerin dışında bahsedilen yaş, büyüme, canlı ağırlık gibi etkenler hususunda genelleme yapmak oldukça zordur. Dünyada farklı fizyolojik ve morfolojik özelliklere sahip fazla miktarda koyun ırkı bulunmaktadır (Freking ve Leymaster 2004). Bu özellikler her ırk için farklılık gösterebilir (Dýrmundsson 1973). Örneğin uzun bir aşım sezonuna sahip Machega ırkı koyunlarda pubertasa ulaşma zamanı ortalama 6 ay sürerken, Avrupa yaban koyunlarından olan Mouflon koyunlarında bu süre 8 ayı aşmaktadır (Moreno ve ark 2000). Bu nedenle Dýrmundsson (1981)'un yayınlamış olduğu kapsamlı makalede pubertasa erişim yaşının; ırk, mevsim ve fotoperiyod gibi bazı etkenlere bağlı olarak 6-18 ay aralığında değişebildiği belirtilmektedir. Bunun yanında birçok kültür ırkı (Merino, Border Leicester, East Friesian, Finnsheep, Coopworth, White Suffolk, Corriedale, Booroola Leicester, Columbia, Polypay, Rambouillet, Targhee) üzerinde yapılan çalışmada koyunların 200-300 günlük yaş aralığında pubertasa eriştikleri görülmüştür (Gaskins ve ark 2005, Fogarty ve ark 2007, Nieto ve ark 2013).

Canlı ağırlık ve pubertasa ulaşana kadar geçen sürede şekillenen günlük canlı ağırlık artışı da pubertasa erişim zamanını etkilemektedir. Bu konuda bir genelleme yapmak gerekirse tüm koyun ırkları yetişkin canlı ağırlığının %60-70'ine ulaştığında pubertasin başladığı söylenebilir. Prepubertal dönemde canlı ağırlık artışına etki edebilecek annenin yaşı, sütten kesme zamanı, sütten kesme öncesinde ve sonrasında beslenme gibi faktörler doğrudan pubertasa erişim zamanını etkileyebilir (Kenyon ve ark 2014). Prepubertal dönemde ise yapılan çalışmalarda aşım sezonu başlangıcında daha yüksek canlı ağırlığa sahip kuzuların fertilitenin de yüksek olduğu (Foster ve ark 1985), sürü içinde karşılaştırıldığında daha yüksek canlı ağırlığa sahip kuzularda pubertasin uyarılması amacıyla yapılan uygulamaların daha iyi sonuç verdiği belirtilmektedir (Kenyon ve ark 2012). Benzer şekilde prepubertal dönemde kısıtlı besleme uygulanan kuzularda reproduktif performans azalmaktadır. Ancak bahsedilen canlı ağırlık-fertilite ilişkisi doğru orantılı değildir. Eşik canlı ağırlık üzerine çıktığında (40-50 kg) fertilitede herhangi bir değişim olmamaktadır (Kenyon ve ark 2014). Bunun yanında gebelik sırasında annenin beslenmesi de kuzuların prepubertal gelişim sürecinde oldukça önem arz etmektedir. Wallace ve ark (1996) yaptıkları çalışmada gebelik süresince yaşam payı ve gebeliğin sürdürülmesi

için gerekli yem miktarının üzerinde yüksek enerjili diyetlerle beslenen koyunlarda plesental gelişimin zayıfladığı, daha zayıf kuzu doğumları gerçekleştiğini ve üretilen kolostrum miktarının ciddi şekilde azaldığını belirtmektedir. Bununla birlikte benzer bir çalışmada gebeliğin ileri döneminde yetersiz beslemeye bağlı olarak kuzularda şekillenen neonatal ve prepubertal dönemdeki gelişim geriliğinin hipotalamo-hipofizeal sistem fonksiyonunu kalıcı olarak etkilemediği tespit edilmiştir (Borwick ve ark 2003)

Yetişkin koyunlarda koç katımı yaparak östrusun uyarılması işlemi östrusların senkronizasyonu ve fertilitenin artırılması amacıyla yapılan en eski yöntemlerden biridir. Koçların bir süre dişilerden izole edildikten sonra sürü içersine katılması LH salınımını uyararak folikül gelişiminin hızlanmasını ve 60 saat içersinde ovulasyonun olmasını sağlamaktadır (Rosa ve Bryant 2002). Kuzularda da bu uygulama benzer etki göstermektedir. Kenyon ve ark (2012)'nin yaptıkları çalışmada koç katımı yapılan kuzular yapılmayan gruba göre daha erken pubertasa erişmiştir. Farklı bir çalışmada ise koç katımı yapılan 25 haftalık kuzularda maksimum folikül çapı büyümüş, daha büyük lüteal yapılar oluştuğu gözlenmiştir. Bu nedenle koç kullanımıyla oluşturulan feromon etkisi de pubertasa ulaşım zamanında belirleyici olabilmektedir (Bartlewski ve ark 2002).

Kuzuların doğduğu ay pubertasa ulaşma yaşını doğrudan etkilemektedir (Papachristoforou ve ark 2000). Prepubertal dönemdeki kuzularda reproduktif sistem gelişimini tamamlayabilir ve kuzular böylece seksüel olgunluğa erişebilir. Ancak pubertasın başlangıcı kaynaklarda 'ilk ovulasyonun görülmesi' veya 'ilk östrus' şeklinde tanımlandığından kuzuların pubertasa erişebilmeleri için seksüel olgunluğa eriştikten sonra aşım sezonuna girmeleri gerekmektedir. Seksüel olgunluğa erişmeden aşım sezonuna giren kuzularda ovulasyon ancak bir sonraki aşım sezonunda görülmektedir. Buradan yola çıkarak kış ve bahar aylarında doğan kuzular bir sonraki aşım sezonunda, 8-10 aylık yaşta pubertasa erişebilirler. Fakat sonbaharda doğan kuzular aşım sezonu bitiminde dahi ancak 4-5 aylık yaşta olacağından ilk ovulasyon bir sonraki yılın sonbaharında, kuzular 12-16 aylık yaşta yaşayken görülmektedir (Foster ve Kathleen 1979, Foster 1981). Verim yönünden değerlendirildiğinde de doğumdan sonraki ilk aşım sezonunda östrus gösteren

koyunlar yaşamları boyunca daha yüksek reproduktif performans sergilemektedir (Hulet ve ark 1969).

1.4.2. Pubertasın Nöroendokrinolojisi

Henüz pubertasa erişmemiş koyunlarda preovulatör gonadotropin piki kendiliğinden şekillenmez. Gonadotropin pikinin şekillenmesi için gerekli anatomik ve fizyolojik yeterlilik çok erken yaşlarda tamamlanır, fakat bu sistem pubertasa kadar inaktiftir. Bu pubertasa kadar tonik LH salınımının olmamasından kaynaklanır. Reproduktif sistemin anahtar elementi GnRH'yı üreten hipotalamustaki nöronlar embriyonal dönemde median olfaktör plakoddaki merkezi sinir sisteminden köken alarak gelişir. Daha sonra bu hücreler beyindeki nazal bölgeden göç ederek medial septumda bazal hipotalamusa kadar olan bölgeye dağılmaktadır. GnRH nöronları geniş bir şekilde dallanarak orta beyini innerve eder ve böylece reproduktif davranışların ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Bunun yanında yapılan retrograd izleme çalışmaları GnRH nöronlarının akson uzantılarının organa vasculorum lamina terminalise kadar uzandığını göstermektedir. GnRH nöron uzantılarının hipotalamik maddelerin anterior hipofize ulaşmak üzere kana verildiği bu bölgeye kadar uzanması gonadotropinler üzerindeki düzenleyici etkisini göstermektedir (Ebling 2005, Clarke ve ark 2012).

FSH ve özellikle LH direkt olarak GnRH salınımının bir yansımasıdır. Prepubertal koyunlarda da LH pulsarı şekillenir. Bazen oluşan LH dalgalarının amplitüdü yetişkinlerden bile yüksek olabilir. Ancak salınımın frekansı oldukça düşüktür. Bu haliyle prepubertal dönemdeki GnRH salınımı anöstrustaki GnRH salınımı ile benzerlik göstermektedir (Legan ve ark 1977, Goodman ve ark 1982, Foster 1984). Foster (1984) tarafından gerçekleştirilen çalışma çok küçük miktarlardaki östrojen enjeksiyonunun dahi prepubertal kuzularda LH pikini indükleyebileceğini göstermiştir. Bunun yanında prepubertal dönemdeki kuzularda 3 saatlik arayla tekrarlanarak yapılan LH uygulaması 20 haftalıktan büyük kuzularda ovulasyonu uyarabilmiştir. Prepubertal dönemdeki kuzularda antral folikül gelişimi üzerine yapılan çalışmalarda da (Bartlewski ve ark 2002, Bartlewski ve ark 2006) foliküllerin pubertasa ulaşma zamanından çok önce ovule olabilecek büyüklüğe (>5 mm) erişebileceğini göstermektedir. Eksojen uygulamalar ile ovulasyon uyarılabildiği halde kendiliğinden ovulasyonun olmamasının nedeni gonadotropinlerin düşük

frenkanslı salınımının foliküllerin gelişerek LH pikini sağlayacak miktarda östrojen üretmesini engellemesidir. Aslında prepubertal kuzularda tonik GnRH salınımı da gerçekleşebilir. Bu salınımın engellenmesinin sebebi ise GnRH nöronları üzerindeki yüksek östrojenik negatif feedback etkisidir. Pubertasa erişen koyunlarda östrojenin GnRH üzerindeki inhibe edici baskısının azalması ile GnRH ilk kez yüksek frekansta salgılanmakta, böylece foliküller gelişerek ovule olmaktadır. İlk kez 1965 yılında Ramirez ve McCann (1965) tarafından ileri sürülen gonadotropinlerin salınımının pubertasta steroidlerin negatif feedback etkisinin azalması sonucu artmaya başladığı hipotezi gonadostat hipotezi olarak adlandırılmakta ve günümüzde halen kabul görmektedir. İleri sürülen gonadostat hipotezi yapılan çalışmalarla neden prepubertal dönemde GnRH salınım frekansının düşük olduğuna dair kavramsal bir açıklama getirebilmiştir. Ancak biyokimyasal ve histolojik olarak incelendiğinde GnRH nöronları üzerinde üreme faaliyetleri için kritik öneme sahip östradiol alfa ($ER\alpha$) reseptörlerinin bulunmadığının görülmesi, araştırmaların hipotalamusta GnRH nöronları ile ilişkide bulunan diğer hücre toplulukları ve nörotransmitter maddeler üzerinde yoğunlaşmasına neden olmuştur (Lehman ve Karsch 1993).

Nöroendokrinolojik veya metabolik sinyallerin pubertasa erişim sürecinde ne kadar etkin bir görev aldığı değerlendirilirken 2 husus göz önünde bulundurulmaktadır; 1) Pubertasa erişim zamanında söz konusu maddenin salınımının değişmesi 2) Eksojen uygulandığında GnRH salınımını artırması ya da pubertasa erişimi hızlandırması. Bu konu altındaki maddeler ve hormonlar içerisinde bu 2 husus göz önünde bulundurulurken doğrudan geçiş sürecinde etkili olanlar ayrı başlıklar halinde incelenecektir. Bu maddeler göz önünde bulundurulduğunda pubertasa erişim için kısıtlayıcı olmayanlar ise “Diğer Endokrinolojik Belirleyiciler” başlığı altında incelenecektir (Foster ve Hilemann 2015).

KNDy nöronları

Yapılan araştırmalar sonucu elde edilen en büyük ilerleme kisspeptin’in keşfi ile sağlanmıştır. Kisspeptin KISS1 geni tarafından kodlanan arkuat nükleusta ve preoptik alanda bulunan KNDy nöronları tarafından salgılanan peptid yapıda bir hormondur. KNDy nöronları üzerinde hem $ER\alpha$ hem de progesteron reseptörlerinin bulunması steroid feedback etkilerinin kisspeptin üzerinden GnRH nöronlarına iletildiğini göstermektedir. Kisspeptin hem intraserebroventriküler olarak hem de

sistemik dolaşıma verildiğinde ani ve yüksek miktarda LH salınımına neden olmaktadır. Prepubertal dönemdeki kuzulara tekrarlı olarak verildiğinde ovulasyonu ve lüteinizasyonu uyarabilmektedir. Kisspeptin pubertasa geçişte kritik bir role sahiptir. Hipotalamusta preoptik alanda ve arkuat nükleusta bulunan kisspeptin nöronlarında pubertasa geçiş sürecinde LH salınım sıklığının artması ile paralel olarak KISS1 mRNA (Messenger Ribonükleik Asit) ekspresyonunda ciddi miktarda artış olduğu görülmüştür (Redmond ve ark 2011). Bunun yanında de Roux ve ark (2003) ve Seminara ve ark (2003) tarafından yapılan çalışmalar kisspeptinin GnRH nöronları üzerinde bulunan GPR54 reseptörlerinin bir ligantı olduğunu ve bu reseptörü kodlayan 145 nükleotitlik gen üzerindeki mutasyonunun pubertal gelişimde ve reproduktif sistemde bozulmalara sebep olduğunu ortaya koymaktadır. Bu gen üzerindeki mutasyonların sebep olduğu hipogonadotropik hipogonadizme sahip bireylerde GnRH nöronlarının kisspeptine olan duyarlılığındaki değişim iyileşme sürecinin temelini oluşturmaktadır. Kisspeptin yalnızca bu reseptöre bağlanarak etkisini göstermektedir ve hipofiz üzerinde bir etkisi yoktur. Yapılan çalışmalarda portal dolaşım içerisinde kisspeptine rastlansa da fizyolojik olarak gerçekleşen LH piki esnasında portal sistemdeki miktarında değişim olmadığı görülmüştür (Messenger ve ark 2005, Smith ve ark 2007, Holmes 2016).

Kisspeptinin salınımında görevli KNDy nöronlarının bu isimle anılmasının sebebi hipotalamusta tespit edilen Nörokinin B ve Dinorfin maddelerini salgılayan nöronların aynı bölgede bulunmasıdır. Bu nöronların arkuat çekirdekteki lokalizasyonu neredeyse tüm memelilerde görülmektedir. Bu hücrelerden salgılanan nörokinin B maddesi kisspeptinle birlikte steroidlerin feedback etkilerinin GnRH nöronlarına iletilmesinde gerekli internöronal iletişimi birlikte gerçekleştirmektedir (Nestor ve ark 2012). GnRH nöronları üzerinde bulunan nörokinin 3 reseptörlerinde oluşan mutasyonlar kisspeptinle benzer şekilde pubertasa erişimi engellemektedir (Topaloglu ve ark 2009). Nörokinin hem intra serebro ventriküler hemde sistemik dolaşıma verildiğinde LH salınımını uyarmasına rağmen koyunlar üzerinde yapılan histolojik çalışmalarda (Amstalden ve ark 2010) GnRH nöronları üzerinde Nörokinin B reseptörleri bulunmadığı tespit edilmiştir. Bu da nörokinin'in doğrudan değil dolaylı olarak LH salınımına neden olduğunu göstermektedir. Buna paralel olarak yapılan bir çalışmada (Sakamoto ve ark 2012) nörokinin B'nin intraserebroventriküler (icv) infüzyonu kisspeptin nöronlarını harekete geçirerek bu

etkiyi oluşturduğu ve uygulamadan 20-50 dk sonra LH seviyesinin yükselmesini sağladığı tespit edilmiştir. KNDy nöronlarından salınan 3. bir madde ise dinorfin'dir. Dinorfin K-opioid reseptörlerine selektif olarak bağlanan bir endojen opioid maddedir. Dinorfin, Kisspeptin ve Nörokinin ile kıyaslandığında daha az ilgi çekmiş olsa da hipotalamusta GnRH nöronları ile Dinorfin salgılayan nöronların yakın ilişkide olması GnRH salınımının kontrolünde görevli olduğuna işaret etmektedir (Goodman ve ark 2004, Foradori ve ark 2005). Dinorfin'in nöroendokrinolojik feedback mekanizması içerisindeki görevinin tespit edilmesi amacıyla gerçekleştirilen çalışmalarda K-Opioid reseptör antagonistlerinin luteal fazdaki ve progesteron verilen ovariektomize (OVX) koyunlarda LH salınımını artırırken, progesteron verilmeyen veya yalnızca östrojen verilen OVX koyunlarda bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir (Whisnant ve Goodman 1988, Goodman ve ark 1995). Bunun yanında GnRH salınımını baskılayıcı olan progesteronun GnRH nöronları üzerinde reseptörleri bulunmazken, bu nöronların neredeyse tamamında dinorfin reseptörlerinin bulunması progesteronun feedback etkisinin dinorfin üzerinden gerçekleştirdiğini göstermektedir (Foradori ark 2002, Dufourny ve ark 2005). Postpubertal koyunlarda yapılan bu çalışmalarla birlikte prepubertal kuzulara spesifik bir opioid reseptör antagonisti olan norbinaltorphimine (nor-BIN) verildiğinde LH salınım frekansının arttığı aynı kuzular pubertasa ulaştıktan sonra verildiğinde ise LH salınımında herhangi bir değişikliğe sebep olmadığı belirlenmiştir. Elde edilen bu sonuç GnRH salınımının prepubertal dönemde düşük frekanslı olmasından dinorfinin sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Ancak aynı çalışmada GnRH nöronlarının üzerinde bulunan immunoreaktif dinorfin reseptörlerinin sayısının prepubertal dönemde ve postpubertal dönemde değişmediği tespit edilmiştir. Bu nedenle prepubertal dönemde hem intraserebroventriküler hem de sistemik dolaşıma (Schall ve ark 1991) verilen opioid reseptör antagonistlerinin LH salınımını artırmasına rağmen reseptör miktarının prepubertal dönemde yetişkin koyunlardaki ile benzer olduğundan dinorfinin pubertasa geçiş sürecindeki görevi henüz tam olarak anlaşılamamıştır (Lopez ve ark 2016).

Arkuat nükleusta bulunan bu 3 nöron GnRH'nın pulsatil salınımını kontrol etmektedir. Ortaya atılan hipoteze göre GnRH salınımı Nörokinin B tarafından başlatılmaktadır. Koyunlarda arcuat nükleusta bulunan KNDy nöronlarının %90'ı birbiri ile bağlantılıdır (Foradori ve ark 2002). KNDy nöronlarından salınan

nörokinin B pozitif feedback etkisi yaratarak, aynı anda hem nörokinin hem kisspeptin, hem de dinorfin salınımına neden olmaktadır. Nörokinin B'nin sebep olduğu kisspeptin salınımı GnRH nöronlarına etki ederek GnRH salınmasını sağlar. Salınan dinorfin ise GnRH salınımı ile birlikte hem GnRH hem de KNDy nöronlarına etki ederek GnRH pulsunu inhibe edici etki yapmaktadır. Böylece Nörokinin B salınımı dinorfin etkisi ile tam anlamıyla durduğunda feedback etkisi ile tekrar nörokinin B salgılanmakta ve bir sonraki GnRH dalgası meydana gelmektedir. GnRH pulslarının üretilmesini sağlayan bu sistem günümüzde "GnRH puls jeneratörü" olarak anılmaktadır (Navarro ve ark 2009, Lehman ve ark 2010).

Dopaminerjik sistem

Pubertasa ve anöstrüstan aşım sezonuna geçiş sürecinde sınırlayıcı faktör olan östrojenin negatif feedback mekanizmasında dopamin nöronlarının çok önemli rolü olduğu bildirilmektedir. Dopamin nöronlarında oluşturulan lezyonlar mevsimsel üreme fizyolojisinde bozulmaya neden olmaktadır (Thiery ve ark 1989, Thiery ve ark 1995). Anöstrüstaki koyunlarda ve prepubertal dönemdeki kuzularda dopamin antagonistleri LH salınımında doza bağımlı artışa neden olurken aşım sezonundaki koyunlarda LH salınımını etkilememektedir (Branco ve ark 1990, Lehman ve ark 1996). Bu durum dopaminin GnRH nöronlarını uyararak LH salınımının baskılanması yönünde etki ettiğini göstermektedir. Dopamin yalnızca doğrudan değil dolaylı olarak da GnRH salınımını kontrol etmektedir. Arkuat nükleusda bulunan GnRH nöronlarının yarısında dopamin reseptörü bulunurken, KNDy nöronlarının %80'ininde bu reseptörler mevcuttur. KNDy nöronlarına dopamin nöronları tarafından doğrudan girdiler verilmektedir. Bu girdiler anöstrüs döneminde ciddi miktarda artmaktadır. Steroid kaynaklı baskılayıcı verilere bağlı olarak kisspeptin ve nörokinin B nöronlarında dopamin reseptörlerinin immunoreaktivitesi mevsimsel olarak farklılık gösterirken dinorfin nöronlarında herhangi bir değişiklik tespit edilmemiştir (Goodman ve ark 2012, Weems ve ark 2017). Sonuçta GnRH nöronlarını baskılayan östrojenik feedback zincirinde dopaminin önemli fonksiyonları olmasına rağmen dopamin nöronları üzerinde ER α reseptörü bulunmamaktadır. Bu durum yapılan çalışmaların aferent dolaşım üzerine yoğunlaşmasına sebep olmuştur. Dopamin nöronları ile aferent iletişimde bulunan ve östradiole duyarlı nöronlar arasında bu etkiyi göstermesi en muhtemel iki madde GABA ve Glutamattır. GABA agonistleri LH salınımını artırmaktadır. Ancak

GABA nöronlarının A15 dopaminerjik nöronlarının yalnızca %25-30 ile ilişkisi bulunmaktadır (Bogusz ve ark 2008). Glutamat nöronları ise yüksek östrojenik duyarlılığa sahiptir. Daha önceki yıllarda yapılan çalışmalar glutamat agonistlerinin koyunlarda GnRH ve LH salınımının artmasına neden olurken, antagonistlerinin ciddi şekilde GnRH salınımını baskıladığı görülmüştür. Singh ve ark (2009) tarafından yapılan çalışmada dopamin nöronlarının tamamının glutamerjik veziküllerle ilişkide olduğunu ve bu bağlantıların anöstrus döneminde aşım sezonuna kıyasla belirgin şekilde arttığı belirlenmiştir. Bu bilgilerden yola çıkarak glutamatın dopamin nöronları aracılığıyla GnRH salınımını baskıladığı düşünülmektedir. Fakat glutamat agonistleri anöstrustaki koyunlara uygulandığında doz bağımlı olarak GnRH salınımını artırmaktadır (Jansen ve ark 1991). Bunun yanında ratlarda ve maymunlarda N-methyl-D aspartik asit glutamat agonisti (NMDA) erken pubertasi uyurabilmektedir (Iremonger ve ark 2010). Bu nedenle GnRH nöronları üzerindeki dopamin etkisinin nasıl gerçekleştiği henüz netlik kazanmamıştır.

Diğer endokrinolojik belirleyiciler

Reproduktif sistemin işleyişindeki temel element olan GnRH salınımının nasıl yönetildiği konusu günümüze kadar birçok çalışmada ele alınmıştır. Bu anlamda KNDy nöronları ve bu nöronların ilişkide olduğu bazı nöronal grupların GnRH salınımının kontrolündeki görevlerinin tespit edilmesiyle, pubertasa geçiş sürecinde şekillenen karmaşık endokrinolojik olayların aydınlatılmasında önemli bir aşama kaydedilmiştir. Ancak pubertasi yalnızca internal değil external faktörlerinde etkin olduğu multifaktöriyel bir süreçtir. Bu nedenle pubertasa geçiş mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir. Yukarıda bahsedilen nöroendokrinolojik faktörlerin pubertasi için sınırlayıcı olduğu açıkça görülmektedir. Bu hormonlarla birlikte henüz bu süreçteki etkinliği tam olarak belirlenmemiş metabolik sinyallerde bulunmaktadır (Goodman ve Inskeep 2015).

Leptin, vücutta yağ dokuda bulunan beyaz adipoz dokudan salgılanarak hipotalamusa etki eden ve iştahı baskılayan bir proteindir. Leptin temel olarak pubertasa geçiş için gerekli olan GnRH salınımının sağlanmasında beslenme ve hipotalamus arasındaki bağlantıyı sağlayan elementlerden bir tanesidir. Adipositlerden salgılanarak kana verilen leptin, vücudun mevcut enerji stoğu ile ilgili bilgilerin hipotalamusa aktarılmasını sağlamaktadır (Ehrhardt ve ark 2003, Hausman

ve ark 2012). Bugüne kadar yapılan çalışmalar koyunlarda pubertasa geçişin ve üremenin kontrolünde leptinin etkili olduğunu, ancak bu etkinin sınırlayıcı değil daha esnek bir metabolik sinyal olduğunu göstermektedir (Blanc ve ark 2007). Leptinin üreme fonksiyonları üzerindeki etkileri ilk olarak deney hayvanları üzerinde denenmiş leptin uygulanan ratlar %70 düşük miktarda yem tüketmesine rağmen pubertasa erişebilirken, leptin grubuyla eşit miktarda yem verilerek beslenen ratlarda pubertasa erişim ciddi şekilde gecikmiştir (Cheung ve ark 1997). Koyunlar üzerinde yapılan araştırmalarda benzer sonuçlar elde edilen çalışmalar (Henry ve ark 2001) bulunmakla birlikte leptinin koyunlarda LH salınımını etkilemediğini öne süren araştırmalarda mevcuttur (Adam ve ark 2003). Radwanska ve Kosior-Korzecka (2016) yaptıkları detaylı araştırmada kuzuların pubertasa ulaşabilmeleri için leptin seviyesinin belirleyicilerden biri olduğunu ifade etmektedir. Miller ve ark (2002) tarafından yapılan çalışmada da tek doz intraserebroventriküler leptin enjeksiyonunun iştahla birlikte LH salınımını da baskıladığı bildirilmektedir. Bunun aksine Morrison ve ark (2001) prepubertal dişi kuzularda yaptıkları çalışmada intraserebroventriküler leptin enjeksiyonunun LH salınımını etkilemediği belirtilmektedir. Başka bir çalışmada ise LH salınımı ile Leptin salınımının bağımsız olduğuna ilişkin sonuçlar elde edilmiştir (Recabarren ve ark 2002). Bu nedenle leptinin prepubertal gelişim sürecindeki rolü netlik kazanmamıştır.

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I) çeşitli hayvan türlerinde beslenme ve LH salınım bağlantısını sağlayan hormonlardan biridir. Mevcut dolaşımda bulunan IGF-I hormonun miktarı büyüme ve vücut büyüklüğünün bir yansımasıdır (Velazquez ve ark 2008). Eksojen IGF uygulamasının pubertasa erişim zamanını nasıl değiştirdiği ile ilgili dişi kuzularda yapılmış bir çalışmaya erişilememmiştir, ancak IGF dişi kuzulara verildiğinde LH salınım sıklığında artışa sebep olmaktadır (Roberts ve ark 1990). Bunun yanında Suttie ve ark (1991) büyüme hormonu uygulanan dişi kuzularda IGF konsantrasyonu ile birlikte LH seviyesinin de arttığını gözlemlemiştir. Dolaşımdaki IGF-I'in %75'i hepatositler tarafından üretilmektedir. Hepatositlerdeki üretim engellendiğinde vücut gelişiminde herhangi bir değişim sebep olmamaktadır. Bu çalışmadan hareketle üreme fonksiyonları üzerinde IGF'nin çok düşük miktarının bile etkili olabildiği ya da bu etkinin yalnızca çevresel dokularda üretilen IGF tarafından gerçekleştirildiği düşünülebilir (Sjögren ve ark

1999). IGF, LH salınımını bahsedilen diğer hormonlardan farklı olarak hipotalamusa etki ederek değil hipofiz düzeyinde kontrol etmektedir. (Adam ve ark 2000).

Gonadotropin inhibisyon hormonu (GnIH) ilk kez kuşlarda tespit edilen (Tsutsui ve ark 2000) orijinal adı RF-amid-related peptid 3 olan protein yapıda bir hormondur. GnIH hipotalamustaki nöronlar tarafından üretilerek portal dolaşıma verilmektedir. Yapılan çalışmalarda da hem in vitro, hem in-vivo olarak GnIH'nin GnRH kaynaklı olarak salınan LH'nin salınımını hipofiz düzeyinde azalttığı bildirilmektedir. Aynı zamanda Clarke ve Parkington (2014) in vitro olarak GnIH'nin GnRH nöronlarını etkilediğini göstermiştir. GnIH'nin gonadotropin salınım sistemi içerisindeki rolü henüz netlik kazanmamıştır. Bu maddenin gonadotropin salınımını inhibe edici etkisi olduğunu iddia eden yayınlar (Bentley ve ark 2010) olduğu gibi hiçbir etkisi olmadığını ileri süren araştırmacılarda bulunmaktadır. Kanatlılar üzerinde yapılan çalışmalarda (Tachibana ve ark 2005, Chowdhury ve ark 2012) GnIH'nda enerji metabolizması ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. GnIH'nin koyunlarda pubertasa erişim zamanı üzerine etkisi ile ilgili yapılan fazlaca çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte yapılan detaylı bir çalışmada yem alımı kısıtlanmış kuzularda GnIH, FSH ve LH mRNA ifadenmesini artırırken hipotalamusta FSH ve LH reseptörlerinin ifadenmesini ciddi şekilde düşürmesi beslenme-GnIH-GnRH bağlantısı üzerinde daha detaylı çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir (Li ve ark 2014).

Melatonin yetişkin koyunlarda mevsimsel üreme döngüsünün oluşmasını sağlayan, fotoperiyodik bilginin hipotalamusa aktarılmasında görevli bir hormondur. Hipotalamusta preoptik alanda, mediobazal hipotalamusta ve hipofiz bezinde bulunan reseptörlerine bağlanarak etkinlik gösterir. Melatoninin GnRH salınımı üzerine etkisi kisspeptin gibi doğrudan olmadığından henüz melatoninin bu etkiyi tam olarak nasıl gerçekleştirdiği açıklanamamaktadır. Bununla birlikte bugüne kadar tespit edilmiş önemli etkilerinden biri hipofizi GnRH ya karşı daha duyarlı hale getirmesidir (Recabarren ve ark 2000, Foster ve Hileman 2015). Fotoperiyodik bilgi pineal beze polinöronal bir yolla ulaşır ve melatonin buradan nokturnal bir ritimle salgılanır. Melatonin salınımı fetal dönemde başlamaktadır. Fetal pineal bezde üretilen melatonin düşük miktarlarda olmasına rağmen yapılan çalışmalarda fetal dönemde nokturnal melatonin salınımı olduğu görülmüştür. Fotoperiyodik bilginin

fetusa ulaşamayacağı düşünüldüğünde bu salınımın aslında maternal kaynaklı olduğu anlaşılmaktadır. Yavrularda gerçek nokturnal melatonin salınımı ise bireylere göre farklılık göstermekle birlikte doğumdan ancak birkaç hafta sonra başlamaktadır (McMillen ve Nowak 1989, Gómez-Brunet ve ark 2010). Yetişkin koyunlarda reproduktif sistemin fotoperiyodik değişimlere bağlı olarak gösterdiği sirkannual ritim gebelik sırasında fetusun maruz kaldığı maternal melatonin salınımına bağlı olarak değişmektedir. Bu konuda yapılan detaylı bir araştırmada fetal gelişimini yılın uzun günlerinde tamamlayan yavrulara 12 saat gündüz-12 saat gece şeklinde bir suni fotoperiyot uygulandığında yavruların bu fotoperiyodik bilgiyi “kısa gün” olarak yorumladığı görülmüştür. Buna karşılık fetal dönemi yılın kısa günlerinde tamamlayan bireylerde bu etki görülmemiştir (Bassett ve ark 1988). Anöstrüstan aşım sezonuna geçiş sırasında şekillenen endokrinolojik olaylar ile pubertasa geçiş süreci oldukça benzer olduğundan melatoninin seksüel olgunlaşma sırasında sınırlayıcı olduğu düşünülebilir. Buna paralel olarak bazı çalışmalarda melatonin uygulanan kuzularda pubertasa erişimin erken gerçekleştiği görülmüştür (Nowak ve Rodwey 1985). Mura ve ark (2010) yaptıkları çalışmada da melatonin implant uygulanan kuzularda pubertasa daha önce şekillenmiş ve doğumlar kontrol grubundan daha önce olmuştur. Buna karşılık superior servikal gangliktomi (Foster ve ark 1988) veya pinealektomi (Kennaway ve ark 1985) pubertasa erişimi geciktirse de kuzular pubertasa ulaşabilmiştir. Bu çalışmalardan yola çıkılarak elde edilen sonuç melatoninin pubertasa erişim sürecinde zaruri olmadığıdır. Fakat reproduktif sistemin normal fizyolojik gelişimde önemli rol oynamaktadır.

Neuropeptit Y beslenme ve reproduksiyon ilişkisinde bağlantıyı sağlayan maddelerden biri olarak kabul edilmektedir. Nöropeptit Y, arcuat çekirdekte sentezlenerek aksonlar aracılığıyla lateral hipotalamik alana, paraventricular, dorsomedial ve ventromedial çekirdeğe taşınmaktadır (Kalra ve Kalra 1996, Wojcik-Gladysz ve Polkowska 2006). Serebro-spinal sıvıda yapılan ölçümlerde nöropeptit Y konsantrasyonunun kısıtlı beslenen kuzularda normal beslenen kuzulara oranla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (McShane ve ark 1992). Estrada ve ark (2003) tarafından yapılan çalışmada ise ovariektomize koyunlarda nöropeptit Y uygulamasının östrojenle uyarılan LH pikini engellediği belirlenmiştir. Perepubertal dönemdeki kuzular üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda da nöropeptit Y'nin GnRH üzerindeki etkisinin kisspeptin aracılığı ile gerçekleştiği ifade edilmektedir

(Polkowska ve ark 2014) Nöropeptit Y, LH üzerinde baskılayıcı bir etki oluştururken FSH salınımı üzerine herhangi bir etki göstermemektedir. Bunun yanında LH üzerindeki etkisinin salınım yönünde değil, LH'nın uyarılması, sentezlenmesi ve depolanması yönünde olduğu ifade eden çalışmalarda bulunmaktadır (Wankowska ve ark 2002). Bu yüzden nöropeptit Y salınımı ve konsantrasyonun pubertasin şekillenmesinde ne düzeyde sınırlıyıcı olduğu tam olarak bilinmemektedir.

Tiroid fonsiyonunun aşım sezonu ve anöstrus dönemi arasındaki geçiş aşamasında zorunlu olduğu iyi bilinen bir konu haline gelmiştir. Tiroidektomi yapılan koyunlarda mevsimsel üremenin annual ritmi bozulmakta ve koyunlar anöstrusa girmemektedir (Nicholls ve ark 1988). Oluşan bu etki tekrar T₄ (Tiroksin) verilmesi ile geri döndürülebilmektedir (Webster ve ark 1991). Tiroid etkisinin doğrudan mı yoksa östrojenik feedback aracılığıyla mı olduğu konusunda çelişkiler mevcuttur. Ancak bu konuda son yıllarda yapılan detaylı bir çalışmada hem GnRH nöronları üzerinde hem de üremenin mevsimsel kontrolünde önemli rol oynayan dopamin nöronları üzerinde tiroksin reseptörlerinin tespit edilmesi, oluşturduğu etkinin doğrudan gerçekleştiği üzerindeki savları güçlendirmektedir. Bununla beraber mevsimsel üremenin kontrolünü sağlayan bir maddenin reseptörlerinin mevsime bağlı değişken olması beklenirken T₃ (Triiyodotironin) reseptörlerin miktarının mevsimsel olarak değişmediği de tespit edilmiştir (Dufourny ve ark 2016). Oluşan durumun mehtemel sebebi T₃ – T₄ dönüşüm mekanizmasıdır. Bu dönüşüm tip-2 deodinaz enzimi tarafından katalize edilmektedir. Deodinaz enzimi Tiroid Stimüle Edici Hormon (TSH)'nın ventrikülüs lateralisin tabanında bulunan tanisitleri uyarmasıyla salınmaktadır. TSH ise yılın uzun günlerinde şekillenen melatonin ritminin bir sonucu olarak salınmaktadır. Bu durum fotoperiyodik kontrolün tiroid fonksiyonu aracılığıyla gerçekleştiğini göstermektedir (Dardente ve ark 2012, Hazlerigg ve Simonneaux 2015). Pubertasa geçiş sürecinin aşım sezonuna geçiş süreci ile olan benzerliği nedeniyle TSH'nın pubertas erişimde de zorunlu olduğu düşünülmektedir. Buna paralel olarak T₄ konsantrasyonu normal gelişim sürecinde 4. aydan başlayarak 8. aya kadar yükselmekte ve ilk ovulasyonun olduğu gün pik düzeye ulaşmaktadır. Düşük serum T₄ miktarına sahip kuzular daha geç pubertasa erişmektedir. Ayrıca gerçekleşen T₄ salınımının normal gelişim sürecinde oluşan kisspeptin ve leptin salınımı ile oldukça benzer olduğu da tespit edilmiştir (Radwa'nska ve Kosior-Korzecka 2016). Haftada iki kez glutamat verilen oğlaklarda

serum T₃ miktarı ciddi şekilde artmış ve kontrol grubu ile kıyaslandığında çok daha erken pubertasa erişim şekillenmiştir (Meza-Herrera ve ark 2011). Ancak tiroid salınımını engelleyen propylthiouracil uygulanan kuzularda T₃ – T₄ salınımı ciddi şekilde azalmasına rağmen kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ne LH salınımında ne de gebelik oranlarında herhangi bir değişim olmamıştır. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar tiroidin prepubertal süreçteki rolünü tam olarak anlaşılabilmesi için halen detaylı çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir (Wells ve ark 2013).

Ghrelinin reproduksiyon için ihtiyaç duyulan enerji metabolizmasını düzenleyen hormonlardan biridir. Ghrelin ilk kez 1999 yılında mideden izole edilerek saflaştırılmıştır. Hormonun ana üretim yeri mide olmakla birlikte düşük miktarlarda kalın bağırsak, pankreas, böbrek, immune sistem, plasenta, hipofiz, testis, ovaryum ve hipotalamusta da üretilmektedir. Serum ghrelin seviyesi yemlemeden 1 saat önce yükselmeye başlayarak yeme sırasında pik seviyeye ulaşmaktadır. Yemelemeden sonra düşmeye başlayan ghrelin seviyesi yemlemeden 1 saat sonra yeme önceki seviyesine gerilemektedir (Sugino ve ark 2004). Ratlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalar yeme sırasında şekillenen hiperghrelinin benzer şekilde pubertasa için gerekli bir metabolik sinyal olduğunu göstermektedir (Fernandez-Fernandez ve ark 2005). Bir süre aç bırakılan kuzularda da icv ghrelin infüzyonu LH salınım sıklığının artmasını sağlamış ancak serum LH seviyesinde herhangi bir değişim olmamıştır (Wójcik-Gładysz ve ark 2014). Bununla beraber benzer bir çalışmada aç bırakılan kuzularda icv ghrelin infüzyonu serum FSH seviyesinde belirgin bir artışa neden olmuştur (Wójcik-Gładysz ve ark 2016). Ghrelin uygulaması uzun ve kısa günlerde farklı etki göstermektedir. Uzun günlerde yapılan icv ghrelin enjeksiyonu LH salınımını baskılamazken, kısa günlerde LH salınımında azalmaktadır. Bu nedenle ghrelinin fotoperiyodik kontrol üzerinde de etkisinin olabileceği düşünülmektedir (Harrison ve ark 2008). Nieto ve ark (2013)'nın yaptıkları çalışmada elde edilen sonuçlar ise ghrelinin ratlarda olduğu gibi pubertasa için bir belirteç olmadığı, ancak ilk östrusun görüldüğü dönemde mevcut canlı ağırlıkla negatif korelatif bir ilişkide olduğunu göstermektedir.

1.5. Pubertasın Uyarılması

Koyunlar ve keçiler tüm dünyada ekonomik öneme sahip türler olarak kabul görmektedir. Bu nedenle koyunlarda reproduktif etkinliği artırmak amacıyla birçok çalışma yapılmaktadır. Koyunlarda üremenin mevsimsel oluşu diğer çiftlik hayvanları ile kıyaslandığında koyunları dezavantajlı hale getirmektedir. Koyunlarda elde edilen kuzu sayısını artırmak için ikizlik oranının artırılması, anöstrus döneminde östrusun uyarılması ve pubertasın erken yaşta uyarılması amacıyla uygulamalar yapılmaktadır (Gordon 2004).

Koyun keçi çiftliklerinde reproduktif performansı artırmak için çiftliklerde bulunan kuzuların yönetimi kritik öneme sahiptir. Kuzular gelecekte mevcut damızlıkların yerini alacağından karlılığın artması için sütten kesme döneminden sonra gelen ilk aşım sezonunda mutlaka gebe kalması ve kuzulaması gerekmektedir (Valasi ve ark 2012). Koyunlar 7-10 aylık yaşta yetişkin ağırlığının %50-70'ine ulaştığında pubertasa erişirler. Ancak pubertasa erişim genetik ve metabolik faktörler ile çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan bir süreç olduğundan pubertasa erişim yaşı daha geniş bir aralıkta değişkenlik gösterebilir. Yılda bir kez kuzu alınan geleneksel bir işletmede doğumlar kış aylarının sonunda ya da ilkbahar aylarının başında gerçekleşir. Böylece doğan kuzular bir sonraki aşım sezonunda pubertasa erişim için gerekli yaşa ulaşmış olurlar (Keisler 2007). Bir koyundan yaşam boyu elde edilebilecek reproduktif performansı artırmak amacıyla uygulanan hızlandırılmış kuzulama sistemleri gibi yöntemlerde doğumların bir bölümü aşım sezonu içerisinde gerçekleşmektedir. Bu dönemde doğan kuzular bir sonraki aşım sezonundan önce seksüel olgunluğa eriştikleri halde üremenin mevsimsel ritmi sebebiyle pubertasa erişemezler (Hogue ve ark 1980). Bu nedenle pubertasın erken yaşta uyarılması işletmelere bir takım avantajlar sağlamaktadır. Doğumdan sonraki ilk yıl içerisinde pubertasa ulaşarak gebe kalan kuzular yetişkin olduklarında daha yüksek reproduktif performans sergilemektedir. Doğrudan karlılığa etki edecek en önemli avantaj bir yılda elde edilen kuzu sayısının artırılmasıdır. Kuzuların uyarılması ile her 100 koyun için fazladan 20 kuzu elde edilebilmektedir (Edwards ve ark 2015). Bunun yanında kuşak aralığının kısalması, sürüden çıkarılacak damızlıkların yerine geçecek hayvanların erkenden seçilebilmesi, bakım giderlerinin azalması gibi hem karlılığa hem de işletme idaresine katkıda bulunacak avantajlar sunmaktadır. Uyarım yöntemleri ile kuzulardan elde edilen 1. ve 2. jenerasyon

yavrular, yetişkin annelerden doğan yavrularla kıyaslandığında pubertasa ulaşma yaşı, süt verimi, sütün kompozisyonu ve reproduktif performans açısından aynı özellikleri sergilemektedir (Loureiro ve ark 2012). Sunduğu avantajların yanında kuzularda reproduktif etkinliğin değişken ve yetişkinlere kıyasla daha düşük olması, doğan ilk jenerasyon kuzuların doğum ağırlıklarının düşük olması (Loureiro ve ark 2012) ve uyarımlar için gerekli manipülasyonların çiftlik giderlerini artırması gibi bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Ayrıca kuzuların erken yaşta uyarılması çiftlikte iş yükünü artıracığından iyi bakım besleme yapılmaması ve sürü idaresindeki sorunlar kuzularda mortalite oranını artırabilir ve gebelik oranlarını düşürebilir (Lewis ve ark 1996, Kenyon ve ark 2011).

1.5.1. Koç Katımı

Bazı türler içerisindeki sosyal etkileşimler reproduktif sistemin işleyişini etkileyebilmektedir. Koyunlarda şekillenen ve 'koç etkisi' olarak adlandırılan olgu bu konuda en iyi bilinen etkileşimlerden biridir. İlk olarak Underwood ve ark (1944) tarafından uygulanan bu yöntem ekonomik avantajları sebebiyle halen koyunlarda en çok araştırılan sosyal davranış olma özelliğini korumaktadır. Koyunların koçlarla birlikte bulundurulması ya da önceden sürüden ayrılan koçların sonradan sürüye katılması koyunlarda reproduktif sistemi etkileyerek aşım sezonunun başlangıç ve bitiş zamanını değiştirebilir. Östrus belirtilerinin süresini uzatabilir ve pubertasin başlangıç zamanını erkene çekebilir (O'Callaghan ve ark 1984). Bugün koyun yetiştiriciliğinde sıklıkla kullanılan bu yöntem yaban koyunlarının yaşam biyolojisinde de benzer şekilde gerçekleşmektedir. Aşım sezonu dışında yabani koyunlar gruplar halinde yaşam sürmektedir. Dişiler ve yavrular birlikte hareket ederken büyük erkekler ayrı gruplar halinde yaşamaktadır. Dişilerle birlikte olan erkek kuzular olgunluğa eriştikten sonra gruptan ayrılarak farklı dişi gruplarına katılmaktadır. Büyük erkekler ise aşım sezonu yaklaştıktan sonra dişi gruplara katılarak agresif kur davranışları ile koyunlarda östrusu uyarmaktadır (Ungerfeld ve ark 2004).

Bir süre izole edilmiş koyunların içerisine koçların bırakılması koyunlarda pulsatil LH salınımını uyarmaktadır. Gonadotrop hücrelerin uyarımı yalnızca LH düzeyinde gerçekleşmektedir. Koç katımı sonrasında LH puls amplitüdü düşmekte, salınımın frekansında ciddi bir artış olmaktadır. Ancak FSH düzeyinde herhangi bir

değişim görülmemektedir (Martin ve ark 1980a, 1980b). Bu LH salınımı ovulasyonu uyarabilmektedir. Bu uyarım sonucunda kısa bir lüteal faz sonrasında (4-5 gün) östrus belirtilerinin eşlik ettiği bir ovulasyon görülebileceği gibi kısa lüteal faz sonrası birkaç suböstrus görüldükten sonra da östrus belirtileri ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle koç katıldıktan sonra östrus belirtilerinin ortaya çıkması ortalama 17-20 gün sürmektedir. Oluşan etki büyük ölçüde feromonlardan kaynaklanmaktadır. Knight ve Lynch (1980a, 1980b) yaptıkları iki çalışmada koyunların çeşitli bölgesinden kırılan yünlerin, orbita ve tüysüz bölgeden alınan smearların koyunların burun deliklerine sürüldüğünde ovulasyonu uyarabildiği, ancak idararın aynı etkiyi oluşturmadığını belirtmektedir. Bunun yanında Morgan ve ark (1972)'nin çeşitli duyu üzerindeki yaptıkları çalışmada yalnızca koku duyusuna zarar verilen koyunların belirgin şekilde diğerlerinden daha fazla etkilendiği belirlenmiştir. Koçların oluşturduğu reproduktif etki büyük ölçüde feromonlar tarafından gerçekleştirilse de kur davranışlarında bu süreçte etkili olmaktadır. Koç etkisinin şekillenebilmesi için dokunma ve görme duyusunun işlevi zaruri değildir. Ancak koç ile ayrı bölmelerde yanyana tutulan koyunlarda oluşan reproduktif uyarım ile koçla birlikte aynı bölmede tutulan koyunlarda şekillenen uyarımın seviyesi belirgin şekilde farklılık göstermektedir (Abecia ve ark 2002).

Koç katımı sonrasında foliküler gelişim hemen başlamakta büyük folikül sayısı ve en büyük folikülün çapı artmaktadır. Koç katımından sonra ovulasyon olana kadar geçen süre normal foliküler fazdan daha kısadır. Ovulasyonlar 30 ile 72. saatler arasında görülmekle birlikte koyunların büyük çoğunluğunda ovulasyonlar 50-65. saatler arasında olmaktadır. Ovulasyonlarda görülen bu senkronizasyon östruslarda aynı şekilde oluşmamaktadır. Östruslar 17-18. günlerden başlayarak 10 gün içersine yayılmaktadır (Rosa ve Bryant 2002, Ungerfeld ve ark 2004). Prepubertal dönemdeki kuzulara koç katımı yapıldığında da benzer etkiler görülmektedir. Kuzularda da koç katımı sonrasında LH salınım sıklığı belirgin şekilde artarak ovulasyonu, foliküler gelişimi ve devamında ovulasyonu uyarmaktadır (Al-Mauly ve ark 1991). Kuzularda ve koyunlarda arama koçu olarak vazektomize koçlar kullanılabilir. Ancak vazektomize koç oluşturmak için cerrahi prosedürlerin gerekmesi ve yıl boyu yalnızca bu amaçla kullanılacak bu koçların yem giderleri işletmelere ayrıca yük getirmektedir. Bu nedenle alternatif bir yöntem olarak Kenyon ve ark (2008) yaptıkları çalışmada vazektomize koçların uzun

süre koyunlarla birlikte tutulması yerine sürüde bulunan tüm koçların koyunların içine katılması ile kısa sürede koç etkisi oluşabileceğini ifade etmektedir. Bartlewski ve ark (2002)'nin yaptıkları çalışmada 25 haftalık kuzulara 2 hafta arayla yapılan koç katımı ovaryumda bulunan folikül sayısını ve en büyük folikülün çapını belirgin şekilde artırmıştır. Koç katımı aynı zamanda luteal yapı sayısını artırmış ve serum progesteron seviyesinde belirgin bir artış gözlemlenmiştir. Oldham ve Gray (1984) yaptıkları çalışmada sezon dışında dahi kritik canlı ağırlığın üzerine çıkan prepubertal kuzularda koç etkisi ile ovulasyonun uyarılabileceğini belirtmektedir. Kuzularda koç katımı yalnız başına LH salınım sıklığını değiştirerek ovulasyonu ve östrusu uyarabilmesine rağmen progesteron-östrojen gibi hormonal uygulamalarla kombine edildiğinde östrus ve ovulasyon oranları belirgin şekilde artmaktadır (Knights ve ark 2002). Kassem ve ark (1989)'nin yaptıkları çalışmada 175, 200, 230 günlük kuzularda ek bir uygulama olmaksızın yapılan koç katımı sonucunda %50-65 oranında gebelik elde edilmiştir. Grupların ortalama gebe kalma zamanı 260 gün olarak tespit edilmiş, gruplar arasında istatistiksel fark bulunamamıştır. Aşım sezonu öncesinde prepubertal kuzulara koç katılarak aşım sezonundaki reproduktif performansların değerlendirildiği bir çalışmada ise gruplar arasında bir farklılık görülmemiştir (Kemp ve ark 1991). Koyunlar üzerinde yapılan çalışmalarda süttten kesme döneminden sonra sürüye katılan seksüel olarak uyarılmış koçların reproduktif aktivitenin geri kazanılmasında daha başarılı olduğu bildirilmektedir. Prepubertal kuzularda da Abecia ve ark (2016) yaptıkları çalışmada melatonin implant ve suni ışık uygulanarak uyarılan koçların pubertasin indüklenmesinde daha başarılı olduğunu bildirmektedir. Prepubertal merinos kuzulara yapılan uygulamada uyarılmış koç kullanılan grup %60'tan fazla östrus gösterirken uyarılmamış koçların bulunduğu kuzularda hiç östrus belirtisi görülmemiştir.

1.5.2. Işık ve Melatonin Uygulamaları

Koyunlar kuzey yarım kürede gün ışığının azalarak aydınlık süresin kısaldığı sonbahar-kış aylarında aşım sezonuna girerler. Aşım sezonunun devam ettiği karanlık süresinin fazla olduğu bu günlerde artan melatonin salınımı günlerin uzamasıyla azalır. Böylece koyunlar anöstrusa girerler (Bartlewski ve ark 2011). Koyunlarda üreme fonksiyonları mevsime bağlı olarak değişen gün ışığı sebebiyle bir ritim gösterdiğinden mevsime bağlı poliöstrik hayvanlar olarak sınıflandırılmaktadır. Üreme foksiyonlarında görülen bu değişim kısa günlerde

oluşan melatonin ritminin doğrudan etkisiyle gerçekleşmemektedir. Prepubertal dönemde yalnızca kısa günlere maruz bırakılan ya da uzun günlere maruz bırakılmadan gangliktomi yapılan kuzularda pubertasa erişim gecikmektedir (Yellon ve Foster 1985, 1986). Bunun yanında Foster ve ark (1981) tarafından yapılan çalışmada uzun süre uzun günlere maruz bırakılan kuzularla kontrol grubundaki kuzuların pubertasa erişim süreleri arasında istatistiksel fark bulunamamıştır. Doğumdan hemen sonra gangliktomi yapılarak fotoperiyodik bilginin yorumlanması engellenen kuzularda pubertasa ciddi şekilde gecikirken, bu kuzulara uzun günlerde görülen melatonin salınımı eksojen olarak verildiğinde kuzuların normal yaşta pubertasa erişebildiği görülmüştür. Elde edilen sonuçlarda görüldüğü gibi reproduktif faaliyetlerin aktivasyon ve deaktivasyonuna sebep olan durum yaşanan geçiş süreçlerinde günlerin kısalması veya uzamasıdır.

Yalnızca melatonin kullanılarak prepubertal kuzularda yapılan çok az uyarım çalışması bulunmaktadır. Papachristoforou ve ark (2007) yaptıkları çalışmada sonbaharda doğan kuzu ve keçiler üzerinde melatonin implantının etkisi araştırılmıştır. Mayıs ayında melatonin uygulanan kuzulara 5 haftalık uyarım sürecinin ardından koç katılmış ve çalışma grubunda %76 gebelik elde edilirken kontrol grubunda %23 gebelik elde edilmiştir ($p<0,05$). Mura ve ark (2010)'nın yaptıkları çalışmada da haziran-temmuz ayları içerisinde yapılan melatonin implant uygulaması sonucunda çalışma grubunda %77, kontrol grubunda %60 gebelik elde edilmiştir ($p<0,05$). Luridiana ve ark (2016) tarafından yılın aynı döneminde yapılan benzer bir çalışmada 35 gün süreyle melatonin implant uygulanan kuzularda %63, kontrol grubunda ise %57 gebelik elde edilmiştir. Buna karşılık 6 aylık prepubertal İvesi kuzularında yapılan bir çalışmada ise yalnızca melatonin uygulanan gruptaki kuzularda koç katımından çiftleşmeye kadar geçen sürenin kontrol grubunda daha fazla olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Ancak gebelik oranları karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel farklılık oluşmamıştır (Sawalha ve ark 2011).

1.5.3. Progesterone ve PMSG

Hormonal uygulamaların içerisinde en sık progesteron ve Gebe Kısrak Serum Gonadotropini (PMSG) kombinasyonu kullanılmaktadır. Bu uygulamanın en büyük avantajı daha kısa sürede sonuç alınabilmesidir. Melatonin ve ışık uygulamaları uzun zaman gerektiren yöntemlerdir. Haresign ve ark (1990) yaptıkları çalışmada ideal

sonuçlar elde edebilmek için melatonin uygulamasının en az 60 gün sürmesi gerektiğini ifade etmektedir. Bir çok senkronizasyon ve östrus indüksiyon protokolünün içerisinde kullanılan progestagenlerin amacı fizyolojik olarak korpus luteum tarafından salınan ve luteal dönemde hipofiz ve hipotalmus üzerine etki ederek LH'nın salınım şeklini değiştirmesidir. Günümüze kadar birçok farklı progesteron analoğu kullanılmıştır. Bugün en sık fluorogeston asetat (20 mg/sünger) ve medroksiprogesteron acetate (60 mg/sünger) progesteron analoğu olarak kullanılmaktadır. Farklı progestagen analogları kuzularda pubertasi uyarım amacıyla kullanıldığında da olumlu sonuçlar elde edilmektedir (O'Doherty ve Crosby 1990). Progestagenler asiklik hayvanlar üzerinde yalnız başına kullanıldığında başarız sonuçlar elde edilebilmektedir. Progesteronun fertil bir östrusu uyarabilmesi ve preovulatr olayların gerçekleşebilmesi için progesteron kaynağının uzaklaşmasını takiben gonadotropin seviyesinde belirgin bir artış olması gerekmektedir. Whyman (1978)'ın yaptığı çalışmada yalnızca 14 gün progestagen uygulamasının kuzularda östrus uyarımı konusunda etkisiz olduğunu belirtmektedir. Bu nedenle PMSG asiklik hayvanlarda progestagenler ile yapılan uyarımların sonunda ilave eksojen gonadotropin olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Burfening ve Horn (1970)'un yaptıkları çalışmada 15 günlük oral progesteron uygulaması ile birlikte uygulamanın 13., 14. ve 15. günlerinde yapılan tek doz 800 IU PMSG uygulamasının benzer sonuçlar verdiği bildirilmektedir. PMSG gebe kısırakların serumlarından elde edilen plesental bir glikoproteindir. Aşım sezonu içerisindeki koyunlara uygulandığında FSH ve LH benzeri etki göstererek ovulasyonları ve doğan yavru sayısını belirgin şekilde artırmaktadır. Bu nedenle kullanımında oldukça dikkatli olunması gerekmektedir. Koyunlarda PMSG mevsime bağlı olarak 250-750 IU arasında değişen dozlarda kullanılmaktadır (Abecia ve ark 2012). Kuzularda 400 IU dozda PMSG kullanımı uyarım için yeterli olmaktadır (O'Doherty ve Crosby 1990). Kuzularda uyarım amacıyla yapılan nc çalışmalardan birinde farklı yollarla uygulanan 12 günlük progesteron tedavisinin ardından 500 IU PMSG enjeksiyonu sonucunda her iki grupta %70'in üzerinde gebelik elde edilmiştir (Keane 1974). Progesteron-PMSG ile yapılan uyarımlardan elde edilecek sonuçlarda diğer uyarım yöntemleri gibi genetik faktörlerden etkilenmektedir. Quirke (1979)'nin yaptığı çalışmada 14 gün intravaginal sünger ile verilen progesteron sonrasında 500 IU PMSG uygulaması sonucunda Galway ırkı kuzularda %18 (23/124) gebelik oluşurken, Finn-Galway melezi kuzularda %100'e (114/128) yakın gebelik elde

edilmiştir. Kuzulara yapılan uyarımlarda alınan cevap ve elde edilen gebelik oranları değişken olabilmektedir. Aynı ırk içerisinde yetişkinlerle kıyaslandığında kuzularda daha düşük başarı elde edilmektedir. Uyarım sonrası kuzularda östruslar hiç görülemeyebilir. Bunun yanında değişken östrus süreleri, östrus belirtilerinin zayıf olması ve erken embriyonik kayıpların fazla olması fertlitye düşürmektedir. Kuzuların uyarıma cevap verebilmesi için eşik ağırlığın üzerinde olmalıdır. Birçok kaynakta bu eşik, yetişkin ağırlığın %50-70'i olarak ifade edilmektedir (Corner ve ark 2013, Morris ve Kenyon 2014).

1.5.4. Progesteron ve Östrojen

Östrojenin epizodik GnRH salınımı üzerine farklı etkileri bulunduğundan progesteronun feedback mekanizması ile kıyaslandığında östrojenik feedback mekanizması oldukça karmaşık bir sistemdir. Luteal faz içerisinde östrojen progesteronun GnRH üzerindeki inhibe edici etkisini artırır (Goodman ve ark 1981). Foliküler fazda GnRH puls amplitüdünü azaltarak puls frekansını artırır. Yine foliküler fazda GnRH'nin salgılanma şeklini değiştirir ve her puls sonrasında GnRH salınımının artmasına neden olur (Evans ve ark 1995). Senkronizasyon protokollerinde östrojen preovülatör LH piki oluşturmak amacıyla kullanılmaktadır (Karsch ve ark 1980). Bunun yanında östradiol östrus belirtilerinin yoğunluğunu da artırmaktadır. Burfening ve Berardinelli (1986)'nin yaptıkları çalışmada tek doz 2.5 mg estradiol ve 1.5 mg norgestomet enjekte edildikten sonra 8 gün norgestomet implant (3 mg) uygulanan kuzularda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında östrus belirtileri daha yoğun olarak görülürken daha az kuzunun doğum aşamasına gelebildiği görülmüştür. Benzer bir çalışmada uyarım başında östrojen yapılan kuzularda aşımalar uyarım sonrası 3. östrus döneminde yapıldığında daha yüksek gebelik ve canlı embriyo elde edilebileceği ifade edilmektedir (Beck ve Davies 1994). Meikle ve ark (1998)'nin yaptıkları çalışmada da tekrarlı östradiol enjeksiyonu LH salınımını uyarmasına rağmen kuzularda ovulasyon görülmemiştir. Bu avantajları sebebiyle kuzularda pubertas uyarımı amacıyla da östrojenler kullanılabilir (Fabre-Nys ve Martin 1991). Knights ve ark (2002) yaptıkları çalışmada koç katımı öncesinde progesteronla birlikte östrojen verilen kuzularda ovulasyon oranı ve östrus belirtileri incelendiğinde yalnızca progesteron verilen kuzulara göre daha yüksek başarı elde edilmiştir.

1.5.5. Gonadotropinler

Pubertasın şekillenmesini sağlayan itici güç östrojenik negatif feedback'in azalmasıyla GnRH puls frekansının artmasıdır. GnRH'nın pulsatil salınımının artmasıyla gonadal aktivite uyarılır ve koyunlar böylece pubertasa ulaşmaktadır. GnRH'nın yüksek frekansta düşük amplitüdde salınımı foliküler gelişimi uyarırken, düşük frekansta ve çok yüksek amplitüdü (LH piki) salınımı ovulasyonu uyarmaktadır. Bu nedenle GnRH ve gonadotropinler kuzularda pubertası ve ovulasyonu uyarmak amacıyla kullanılmıştır (Ebling 2005). Gonadotropinlerin kullanımı ile ilgili yapılan öncü bir çalışmada 1 saat arayla uygulanan GnRH'nın 1 gün içerisinde LH foliküler gelişimi uyardığı ve ovulasyonu sağladığı görülmüştür. Uygulama grubundaki kuzularda pubertasa erişim kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 1 ay daha erken şekillenmiştir (Pirl ve Adams 1987). Foster ve ark (1984)'nin yaptıkları çalışmada da 48 saat boyunca fizyolojik dozda yapılan LH uygulamasının foliküler faz oluşturarak serum östradiol seviyesinin artmasını ve ovulasyonu sağlamıştır. Ovulasyon sonrasında progesteron seviyesi incelenerek luteal faz oluşumu da doğrulanmıştır. Padmanabhan ve ark (1992)'nin yaptıkları çalışma ise prepubertal dönemde 24 saat boyunca iki saatte bir 2 ng/kg GnRH uygulamasının ovulasyonu uyarabildiğini, ancak pubertal hayvanlarda aynı uygulamanın daha iyi sonuçlar verdiğini göstermektedir

Son yıllarda juvenil kuzulardan embriyo eldesi çalışmaları oldukça ilgi görmektedir. Kuzuların oosit donorü olarak kullanılmasıyla kuşak aralığı kısaltılarak dikkate değer miktarda genetik kazanç sağlanabilmektedir. Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda oositler mid-ventral laparotomi yoluyla elde edilse de bu amaçla mezbahane materyali de kullanılabilir. Bu yollarla yapılan oosit eldesi kuzularda pubertasa erişim yaşını ve gelecekteki reproduktif performansı etkilememektedir (Amiridis ve Cseh 2012). Pubertas öncesi foliküler gelişim yetişkin hayvanlarda olduğu kadar düzenli olmadığından elde edilen sonuçlar değişken olabilmektedir. Bu nedenle uyarım öncesi foliküler gelişimin hangi aşamada olduğu büyük önem arz etmektedir. Yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar bu düzensizliklere rağmen yetişkin koyunlarla karşılaştırıldığında kuzulardan daha fazla oosit elde edilebildiğini göstermektedir. Bunun yanında prepubertal dönemde içerisinde yaş ilerledikçe oosit kalitesi artsa da, elde edilen oosit sayısı azalmaktadır (Valasi ve ark 2007). Kuzularda oosit eldesi amacıyla çeşitli hormon kombinasyonları

kullanılabilmektedir. Ancak bazı araştırmacılar bu dönemde FSH uygulamasıyla birlikte progesteron kullanımının oositin olgunlaşmasını negatif yönde etkilediğini belirtmektedir. Ptak ve ark (1999) tarafından 4-5 haftalık kuzularda yapılan çalışmada yalnızca FSH uygulanan gruptaki kuzulardan daha fazla oosit elde edilmiştir ($p < 0,05$). Oosit elde etmek amacıyla FSH tek ve tekrarlayan dozlarda uygulandığında elde edilen oosit sayısında değişim olmamaktadır. Ancak tekrarlayan doz FSH uygulanan hayvanlarda in vitro embriyo gelişimi sırasında blastosit aşamasına geçiş oranının yükseldiği görölmüştür. Bu nedenle daha çok tekrarlayan doz FSH uygulamaları tercih edilmektedir. Doz hesaplaması canlı ağırlığa göre yapıldığında daha başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Kuzularda 12 saat arayla 4 doz 40 mg FSH ile birlikte son FSH enjeksiyonu ile birlikte 500 IU PMSG enjeksiyonunun optimum sonuçlar verdiği bildirilmektedir (Kelly ve ark 2005, Morton ve ark 2005, Morton 2008)

1.5.6. Hormonların oklu Kullanımı

Pubertas öncesi yapılan uyarımlarda yetişkinlerle kıyaslandığında daha düşük başarı elde edilmektedir. Genetik faktörlerin dışında uyarım yapılan dönemde kuzuların eşik canlı ağırlığa ulaşmaması ve embriyonik kayıpların yüksek olması büyük yer tutmaktadır. Hare ve Bryant (1985) yaptıkları çalışmada prepubertal dönemde yapılan uyarımlarda erken embriyonik kayıpların pubertas döneminde iftleştirilen koyunlarla karşılaştırıldığında %20 daha fazla olduğu bildirilmektedir. Konvansiyonel olarak östrus senkronizasyon yöntemlerinde amaçlanan fizyolojik olarak şekillenen hormonal değişimlerin eksojen olarak verilen hormonlarla kontrol edilmesidir. Bu nedenle hormonal uygulamalar ve çevresel düzenlemelerin kombine kullanımıyla yapılacak uyarımların, elde edilecek östrus ve gebelik oranlarını artırabildiği bildirilmektedir. Sumbung ve ark (1987)'nin yaptıkları çalışmada progesteron uygulamasının sonunda tek doz FSH enjeksiyonu pubertasa erişimin daha erken olmasını sağlamıştır. Sawalha ve ark (2011)'nin yaptıkları çalışmada melatoninle birlikte progesteron ve PMSG uygulanan kuzularda hem daha kısa sürede östrus belirtilerinin oluştuğu hem de daha fazla kuzuda luteal aktivite gözlendiği bildirilmiştir. Gonadotropik karışımların prepubertal kuzular üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla yürütölen bir çalışmada sonbaharda doğan kuzularda pubertas uyarımı yapılmıştır. Kuzular 5 günlük progesteron tedavisinin ardından 240 IU PMSG 120 IU İnsan Koriyonik Gonadotropini (hCG) içeren bir prepat

kullanılarak senkronize edilmiştir. Uygulamanın ardından gruplar 30 gün koçlarla birlikte tutulmuştur. Gonadotropin karışımı östrus cevabını ($p=0,0002$), ilk aşım da gebelik oranını ($p=0,0007$) ve doğum yapan kuzu sayısını ($p=0,003$) belirgin şekilde artırmıştır. Ancak aynı uygulama 1 yaşın üzerindeki kuzulara aşım sezonu başlangıcında uygulandığında aynı etki görülmemiştir (Knights ve ark 2015). Progesteron uygulaması ile birlikte GnRH da kullanılabilir. Progesteron tedavisinin öncesinde yapılan ekzojen GnRH uygulamasının amacı var olan dominant folikülü ovule ederek luteal bir yapı oluşturmaktır. Koyunlarda 5 mm'den büyük foliküller preovulatör büyüklüğe ulaşmış olarak kabul edilir ve GnRH uygulamasıyla foliküler gelişim sonlandırılarak lüteal yapı oluşturulabilmektedir (Bartlewski ve ark 2001, Bartlewski ve ark 2004). Prepubertal dönemde de foliküler gelişim devam etmekte ve foliküller preovulatör büyüklüğe ulaşabilmektedir (Bartlewski ve ark 2006). Martinez ve ark (2015) kuzularda klasik olarak uygulanan progesteron+PMMSG uygulamasının başlangıcına GnRH ekleyerek başarılı sonuçlar elde etmiştir. U-synch olarak tanımlanan bu yöntemle geç anöstrus dönemindeki sonbaharda doğan kuzularda ilk GnRH enjeksiyonu sonrasında %95 ovulasyon görülmüştür. Uygulama grubundaki kuzularda daha yüksek gebelik elde edilirken aynı zamanda daha fazla ikiz gebeliğe rastlanmıştır ($p<0,05$).

1.6. Nörotransmitterler ve Nöropeptitler'in Üremenin Denetlenmesi Amacıyla Kullanımı

Koyunlarda reproduktif biyoloji üzerine yapılan kayda değer miktarda çalışma olmasına rağmen çok azı pratik olarak başarıyla kullanılmaktadır (Gordon 2004). Sahada kullanılan klasik senkronizasyon ve östrus indüksiyon yöntemleri ovaryumu (PMMSG ve progesteron) ve hipofizi (GnRH) harekete geçirmeyi, bu şekilde uyarım sağlamayı hedeflemektedir. Bahsedildiği gibi mevsimsel üreme fiziolojisi ovaryum ve hipofiz değil hipotalamusta bulunan nöronlar tarafından yönetilmekte ve kontrol edilmektedir. Bu nedenle son yıllarda bahsedilen bu nörotransmitterleri ve nöropeptitleri kullanarak östrusu indüklemeyi veya senkronize etmeyi hedefleyen çalışmalar yapılmıştır (Dardente ve ark 2016).

Hipotalamo-hipofizeal-gonadal aksın aktivitesinin düşük olmasına bağlı olarak şekillenen yetersiz gonadotropin salınımının sebep olduğu suboptimal reproduktif performans günümüzde çiftlik hayvanlarında karşılaşılan en büyük problemlerden birisidir. Kisspeptin nöroendokrinolojik sistem içerisinde GnRH puls

jenaratörünün önemli bir parçasıdır. Bu nedenle çiftlik hayvanlarında üremenin kontrolü amacıyla kullanımı yeni bir seçenek olarak değerlendirilmektedir. Bir kisspetin analogu olan Kp10 bolus şeklinde uygulandığında, preovulatör LH piki şekillenmesine sebep olduğundan üremenin kontrolü amacıyla kisspeptin kullanımını içeren çalışmalar daha çok dişi hayvanları kapsamaktadır (Beltramo ve Decourt 2018). Bu konuda koyunlar üzerinde yapılan öncü çalışmalardan biri Caraty ve ark (2010) tarafından gerçekleştirilmiştir. Anöstrustaki koyunlarda 60 saat boyunca 12 saatte bir uygulanan kisspeptin çalışma grubunda bulunan hayvanların %80'inde ovulasyonu uyarmıştır ($p<0,05$). Ancak Kp10, Kp14, Kp13, Kp54 kisspeptin analoglarının yarılanma ömrünün çok kısa olması, etkili sonuçlar elde etmek için infüzyon şeklinde uygulanmasını ya da uzun süren tekrarlı enjeksiyonlar yapılmasını gerektirmektedir (Serbert ve ark 2010). Zayıf etkili kisspeptin uygulamaları istenilen etkiyi oluşturmakta yetersiz kalmakta ve GnRH ile kıyaslandığında daha düşük LH salınımına sebep olmaktadır (Leonardi ve ark 2018). Caraty ve ark (2007) yaptıkları çalışmada 14 günlük intravaginal progesteron uygulamasını takiben 30. saatte uygulanan kp10, LH seviyesinde belirgin değişimlere sebep olsa da gruplar karşılaştırıldığında luteal yapı sayıları arasında istatistiksel fark tespit edilmemiştir. Kisspeptinin koyunlarda senkronizasyon amacıyla kullanımı üzerine yapılan diğer bir çalışmada ise çift Prostaglandin-F-2- α (PGF2 α) ile senkronize edilen Pırlak ırkı 40 koyunda uygulama sonrası 40. saatte veya 40. ve 50. saatte kisspeptin uygulaması LH seviyesini belirgin şekilde artırmasına rağmen östrus oranı, gebelik oranı, proliferasyon oranı gibi reproduktif parametreleri etkilemediği gözlemlenmiştir (Birdane ve Çelik 2016). Uzun etkili kisspeptin analoglarının kullanımı ile ilgili çalışmalar bu nedenle hız kazanmıştır. Goto ve ark (2014) biyostabilitesi artırılmış uzun etkili bir kisspeptin analogu olan TAK-683 foliküler dönemde uygulandığında LH seviyesi istenilenden daha önce pik seviyeye ulaşarak uzun süre bu şekilde seyretmiştir. Bu durum prematüre folliküllerin ovule olmasıyla sonuçlanmıştır. Uzun etkili kisspeptin geliştirilmesi amacıyla yapılan en güncel detaylı çalışma Decourt ve ark (2016) tarafından yayımlanmıştır. Yapılan çalışmada geliştirilen uzun etkili kisspeptin analogu progesteron tedavisinin ardından tek doz olarak anöstrustaki koyunlara uygulandığında ovulasyon şekillenmiş ve korpus luteum oluşumu gözlenmiştir. Aşım sezonu içerisinde ise uygulama sonucunda fertil östruslar görülmüştür. Aynı analog prepubertal dişi farelere uygulandığında pubertasin uyarılmasını da sağlamıştır.

Çiftlik hayvanlarında üremenin denetlenmesi amacıyla çalışmalar yapılan diğer bir nörotransmitter analogu Senktide'dir. Senktide NK3R (nörokinin reseptörü) reseptörlerine bağlanarak etki eden bir nörokinin B agonistidir (Billings ve ark 2010). Keçiler üzerinde yapılan ilk pilot çalışmada (Endo ve Tanaka 2014) anöstrustaki keçilerde tekrarlı senktide enjeksiyonu pulsatile LH salınımını uyararak 48-96 saat içerisinde ovulasyonu uyarmıştır. Aşım sezonu içerisinde de foliküler fazda tek doz senktide reproduktif parametreleri etkilemezken tekrarlı senktide uygulaması LH seviyesinde kalıcı bir yükselmeye neden olarak ovulasyonu uyarmıştır (Endo ve ark 2015). Senktide aynı zamanda yem alımının azalmasından dolayı LH üzerinde oluşan baskının ortadan kalkmasında sağlayabilmektedir (Endo ve Tanaka 2015).

Mevsimsel poliöstrik bir tür olan kısıraklar üzerinde dopamin ile ilgili klinik çalışmalar koyunlardan daha önce yapılmıştır. Bu çalışmalarda temel olarak amaçlanan östrojenin GnRH üzerindeki negatif etkisinin kaynağı olan dopamin salınımı engelleyerek östrusun indüklenmesidir. Kısıraklar üzerinde yapılan bir çalışmada anöstrustaki kısıraklar 2 gruba ayrılarak bir gruba ovulasyon görülene kadar her gün sülpirid uygulanmış, uygulama grubundaki hayvanlarda aşım sezonu öncesinde östruslar görülmüştür (Besognet ve ark 1997). Ancak diğer bir dopamin antagonisti olan domperidon geçiş periyodundaki veya derin anöstrustaki kısıraklar üzerinde aynı etkiyi göstermemiştir (McCue ve ark 1999). Sülpirid ve domperidonun etkisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada da benzer şekilde sülpirid kullanılan kısıraklarda ovulasyon domperidon kullanılanlara kıyasla belirgin şekilde daha erken şekillenmiştir (Mari ve ark 2009). Son yıllarda yapılan bir çalışmada da sülpirid atlarda başarıyla ovulasyonu indüklemiştir (Panzani ve ark 2011)

Koyunlarda ise ilk kez Meyer ve Goodman (1985) bir dopamin antagonisti olan pimozidi anöstrustaki koyunlara periferal yoldan vererek LH seviyelerini incelemiştir. Bir D2 reseptör antagonisti olan pimozid LH seviyesinde artışa neden olmamıştır. Curlewis ve ark (1991) pimozidin etkinliğini araştırmış ancak 17 haftalık kuzularda LH salınımı üzerine belirgin bir fark tespit edememiştir. Dopamin antagonistlerinin çiftlik hayvanlarında üremenin kontrolü amacıyla kullanımı gerçekleştirilen bir çalışmada ise sülpirid uygulanan anöstrustaki koyunlarda fertil östruslar şekillenmiştir (Saxena ve ark 2015).

1.6.1. Dopamin Antagonistleri

Tirozin aminoasitinin bir metaboliti olan dopamin (3-hydroxytyramine) ilk kez 1957 yılında keşfedilmiştir. Katekoleminerjik bir nörotransmitter olan Dopamin etkisini GABA ve glutamatın hızlı nörotransmisyonun yavaş modülasyonunu sağlayarak etki göstermektedir. Dopamin presinaptik terminallerden salınarak D1-D5 reseptörlerini aktive etmektedir. Bu reseptörlerin oluşturmakta olduğu farklı etkiler şu ana kadar yapılan çalışmalarla geniş bir şekilde aydınlatılmıştır. Dopaminin rolü ile ilgili yapılan birçok çalışma dopaminin lokomotor sistem üzerine etkilerini ortaya koymaktadır. Bu çalışmalarda ifade edildiği üzere D1, D2, D3 reseptörleri lokomotor sistemi üzerinde daha fazla etkiye sahiptir. Bunu yanında D1, D2, D3 reseptörleri ödül, güçlendirme mekanizması, öğrenme, karar verme, üreme davranışları, dikkat, uyuma ve gıda alımının düzenlenmesi gibi etkilere sahiptir. Bu nedenle dopamin agonist ve antagonistleri insanlarda ve hayvanlarda birçok hastalığın tedavisinde ve üremenin denetlenmesi amacıyla kullanılmaktadır (Beaulieu ve Gainetdinov 2011). Domperidon (Brendemuehl ve Cross 2000) haloperidol (Ahmadzadeh ve ark 2006), pimozid (Zarazaga ve ark 2011) ve sülpirid (Honaramooz ve ark 2000) bilimsel araştırmalarda en sık tercih edilen dopamin antagonistlerindedir.

1.7. Sülpirid

Sülpirid, benzamid grubu selektif dopamin (D) 2 reseptör antagonisti antipsikotik ilaçtır. Klasik antipsikotik ilaçlara göre kimyasal yapısının farklı olması, kataleptik etkisinin az olması, amfetaminin indüklediği hiperaktivite ve apomorfinin indüklediği stereotipikal davranışlar üzerine minimum etki göstermesi gibi farklılıklardan dolayı atipikal antipsikotik ilaç olarak adlandırılır. Sülpiridin in vitro çalışmalarda özellikle D2 reseptörlerini etkilediği, D3 reseptörlere de etkisinin bulunduğu fakat D1, D4 ve D5 reseptörler üzerine etkisinin önemsiz olduğu belirtilmiştir. Ayrıca serotonerjik, kolinerjik, histaminerjik ve adrenerjik reseptörler üzerine affinitesi yok denecek kadar azdır (Mauri ve ark 1996, Wagstaff 1996). Beyindeki dopamin reseptörlerinin yanında düz kaslar ve gastrointestinal sistem üzerindeki dopamin reseptörlerine de etkilidir. İlk defa 1968 yılında piyasaya sürülen sülpiridin başta şizofreni tedavisi olmak üzere, gastrik ve duodenal ülser, psikosomatik stres kaynaklı irritabil kolon, vertigo ve galaktogeneziste kullanımı önerilmektedir. Şizofreni tedavisinde haloperidol ve klorpromazin gibi klasik antipsikotik ilaçlara göre etkinliği daha iyidir. Sülpirid ucuz ve etkili olmasından

dolayı tedavide yaygın olarak kullanılmaktadır (Mauri ve ark 1996, Wagstaff 1996, Zuppa 2010, Wang ve Sampson 2014). Sülpirid tedavisinde D2 reseptörlerin yoğun olarak uyarılmasına bağlı olarak ekstraprimidal yan etkiler görülebilir. Ayrıca tardive dyskinesia ve nöroleptik malignant sendrom da nadiren görülen diğer yan etkilerdendir (Wagstaff 1996).

Hidrofilik bir yapıda olan Sülpirid'in, plazma proteinlerine bağlanma oranı %40'tır ve vücutta çok az metabolize olur ve büyük çoğunluğu değişmeden böbrekle atılır. Hidrofilik yapıda olmasından dolayı kan beyin bariyerine penetrasyonu iyi değildir. Fakat ratlarda yapılan çalışmada beyin/plazma konsantrasyon oranı 1'in altında iken, hipofiz/plazma konsantrasyon oranının 1'in üstünde olduğu belirtilmiştir. Bunun nedeni olarak da kan beyin bariyeri olmayan kısımdan sülpiridin hipofize geçmesi gösterilmiştir. Anneden süt ile yavruya da geçer. 100 mg/anne dozunda verildiğinde sütte yaklaşık 1 µg/mL düzeyinde bulunduğu belirtilmiştir. Sülpirid stereoselektif özelliğe sahiptir ve S ve R adında iki tane enantiomeri bulunmaktadır. S enantiomeri daha etkili olmasına rağmen tedavide genel olarak rasemik formu kullanılır (Mizuchi ve ark 1983, Mauri ve ark 1996, Wagstaff 1996, Zuppa 2010).

Sülpirid spesifitesi ve toksisitesinin az olması nedeniyle şizofreni tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Mevcut özellikleri sebebiyle şizofreni tedavisinde güvenilir dopamin antagonistlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Rzewuska 1998). Bu nedenle hem insanlar (Mehta ve ark 2004, Becker ve ark 2013) hem de deney hayvanlarında (Preece ve ark 2001, Baptista ve ark 2004) çeşitli organ sistemleri üzerindeki etkilerinin araştırıldığı birçok çalışma bulunmaktadır. Bunun yanında bir dopamin antagonisti olan sülpirid uygulandığından yüksek miktarda prolaktin salınımına neden olmaktadır. Bu özelliği ile de hiperprolaktineminin insanlarda ve deney hayvanlarında reproduktif sistem ve diğer organ sistemleri üzerine etkilerini konu alan araştırmalar bulunmaktadır (Arakawa ve ark 2010, Mostafapour ve ark 2014). Evcil hayvanlarda da dominerjik sistemin reproduktif fonksiyonlar üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda yine farmakolojik özellikleri sebebiyle Sülpirid tercih sebebi olmaktadır. Bu amaçla koyunlar (Tortonese 1999) atlar (Donadeu ve Thompson 2002) ve sığırlar (Honaramooz ve ark 2000) üzerinde Sülpirid'in LH salınımı üzerine etkileri incelenmiştir. Anöstrustaki koyunlarda

yapılan çalışmalarda Sülpirid'in LH salınım sıklığını artırdığı (Goodman ve ark 2012) ve tekrarlı Sülpirid uygulamasının yüksek oranda ovulasyona sebep olduğu tespit edilmiştir (Saxena ve ark 2015). Saha şartlarında kullanılan uyarım ve senkronizasyon yöntemleri değerlendirildiğinde LH salınım sıklığını artırmak amacıyla hayvanlara belirli srelerde progesteron uygulanmaktadır (Karsch ve ark 1979). Progesteron kolestrolde sentezlenen steroid yapıda bir hormondur (Payne ve Hales 2004). Steroidlerin insan tüketime sunulan hayvanlarda anabolik amaçlı kullanılması tüm Avrupa Birliği lkelerinde yasaklanmıştır. Progestagenlerin reproduktif amaçlı kullanımı ise kısıtlı izinlerle mümkün olmaktadır (Avrupa Birliği Resmi Dergisi 2003, Serratos ve ark 2006, Johnson ve Hanrahan 2014).

Anstrustan aşım sezonuna geçiş süreci ve pubertasa erişim sürecinde benzer fizyolojik olaylar gerçekleşmektedir. Bu nedenle yapılan çalışmada Sülpirid'in anöstrustaki koyunlar üzerinde gösterdiği etkinin benzer şekilde prepubertal dişi kuzularda da şekillenebileceği hipotezi oluşturuldu.

Sunulan tez alışması D2 spesifik bir dopamin antagonisti olan Sülpirid'in tekrarlanan enjeksiyonunun aşım sezonu dışındaki prepubertal dişi kuzularda oluşturduğu reproduktif değişikleri belirlemek ve Sülpirid'in reproduktif amaçlı kullanımını değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu tez çalışması T.C. Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu'nun 30.10.2017 tarihli 2017/146 karar no'lu izni (Bkz EK-A) ve T.C. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'nün 23.11.2017 tarih ve 44/7 no'lu onayı ile gerçekleştirildi.

2.1. Gereç

Çalışma Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Prof. Dr. Hümeyra Özgen Araştırma ve Uygulama Çiftliğinde bulunan, genel klinik muayenesi ile sağlıklı oldukları belirlenmiş, uygulamadan önceki son iki aylık sürede herhangi bir ilaç uygulaması yapılmamış, 60 adet 7-9 aylık Merinos ırkı kuzu ve 1-3 yaşlarında 12 adet Merinos ırkı koç üzerinde yürütüldü. Tez çalışmasının uygulamaları Mayıs-Haziran 2018 tarihinde gerçekleştirildi. Çalışma başlamadan önceki bir ay içinde kuzulardan 11 gün arayla 2 defa kan alınıp progesteron düzeyleri ölçüldü ve düzeyi 1 ng/ml'nin altında olan ve östrus belirtisi göstermeyen kuzuların prepubertal dönemde olduğu kabul edilerek kuzular çalışmaya dâhil edildi. İlaç uygulaması ve kan alımı öncesinde hayvanlar tartılarak sonuçlar kaydedildi. Sık kan alımının oluşturması muhtemel stress faktörlerini azaltmak ve kan alımını hızlandırmak amacıyla uygulamadan önce hayvanların boyun bölgeleri traş edildi. Çalışmaya alınan kuzular rastgele eşit iki gruba ayrılarak çalışma ve kontrol grupları oluşturuldu. Uygulama başlangıcından sonra kontrol grubundaki 5 kuzu çeşitli sebeplerle (hastalıklar, ölüm, yaralanma) çalışmadan çıkarıldı. Hayvanlarda oluşacak etkinin koç etkisinden kaynaklanmadığından emin olmak amacıyla tüm kuzular doğumlarından itibaren koçlarla birlikte tel ile ayrılmış yan yana iki ayrı bölmede tutuldu. Hayvanlar günlük standart rasyon olarak hayvan başına 500 g yonca kuru otu, 1 kg buğday samanı, 100 g arpa kırmacı, 100 g ayçiçeği küspesi, 100 g kepek, 100 g tuz ve mineral karışımından oluşan total yem karışımı ile beslendi.

2.2. Yöntem

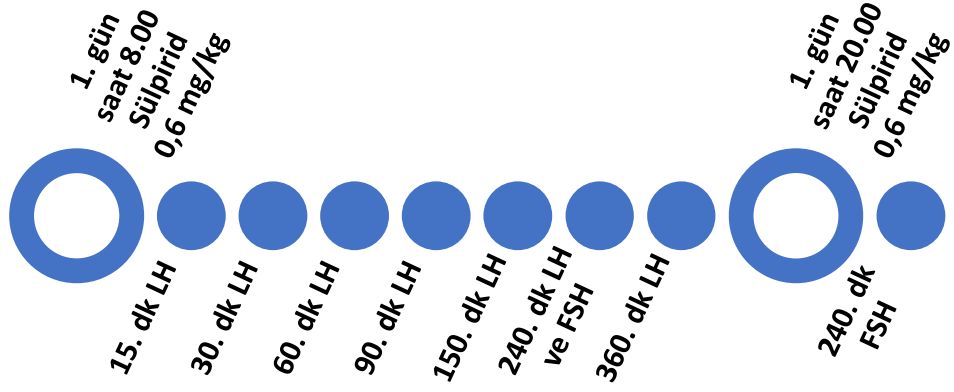
Çalışma grubundaki kuzulara 0,6 mg/kg dozda sülpirid (Sigma Adrich ürün kodu: S8010) tartarik asit içerisinde çözdürülerek subkutan olarak 12 saat arayla günde iki defa verildi. Kontrol grubundaki kuzulara ise sülpirid ile eşit miktarda deri altı tartarik asit solüsyonu verildi. İlaçların ve solüsyonların hazırlanması işlemi Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi Ana

Bilim Dalı laboratuvarında her ilaç uygulamasından en fazla 15 dk. önce yapıldı. Daha sonra uygulanacak solüsyonlar soğuk zincirde uygulama çiftliğine götürülerek uygulamalar gerçekleştirildi.

İlaç uygulamasına hayvanlar östrus gösterene kadar devam edildi. Östrus göstermeyen hayvanlara ise ilaç uygulaması 9. günde sonlandırıldı. Östrus tespiti amacıyla günlük olarak her 5 kuzu için 1 koç olacak şekilde iki gruba koç katılımı yapıldı. Koçlar gruplara katılarak sabah ve akşam 1 saat boyunca östrus belirtileri gözlemlendi. Kuyruk sallama, sık ürinyasyon, vulvanın hiperemik ve ödemli olması, vaginadan gelen ve kuyruğa bulaşan mukus karakterinde akıntı olması, koçu arama davranışları, koçun skrotumunu koklaması ve çiftleşmek için koçun önünde durması gibi belirtiler gösteren koyunların östrusta olduğu kabul edildi. İlaç uygulaması bittikten sonra uygulama ve kontrol grubu içerisinde östrus göstermeyen 6'şar hayvan rastgele seçilerek çalışma süresince alınan kan örneklerinden hormon ölçümü yapıldı.

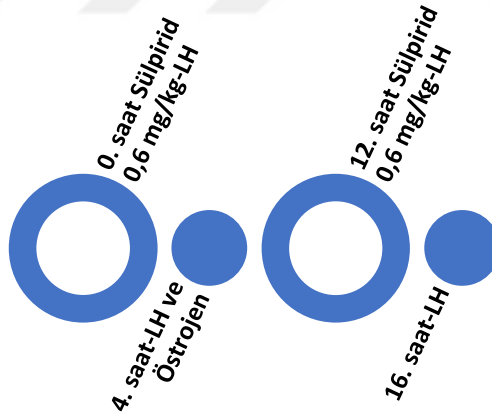
2.2.1. Kan örneklerinin alınması

Tekrarlayan dozlardaki Sülpirid'in LH salınım sıklığı, ortalaması, en yüksek LH seviyeleri ve FSH üzerine etkisinin belirlenmesi amacıyla, uygulama ve kontrol grubundaki hayvanlar içerisinde rastgele 10'ar hayvan seçilerek LH salınım sıklığını ve en yüksek LH seviyesini belirlemek amacıyla 1. ve 3. ilaç uygulaması sonrasında 0., 0,25., 0,5., 1. ,1.5, 2,5., 4 ve 6. saatte kan alındı. İlk 2 gün sık örnekleme yapılan hayvanların ilk 4 ilaç uygulaması sonrasında alınan 4. saat kan örneklerinde FSH ölçümü yapıldı (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Çalışmanın ilk 2 gününde uygulama ve kontrol grubundan seçilen 10'ar hayvanda yapılan sık kan alım zamanları ve ölçüm yapılan hormonlar. Gösterilen şekilde 1. gün yapılan örneklemeler gösterilmiştir. Çalışmanın 2. günü 1. gün yapılan kan alımları ve ölçümler tekrarlanmıştır.

Çalışmaya dâhil edilen tüm hayvanlardan uygulama öncesinde (0. saat) ve uygulama sonrasındaki 4. saatte kan örnekleri alındı. Uygulama bitiminde östrus belirtisi göstermeyen kontrol ve çalışma grubundaki 6'şar hayvana ait 9 günlük kan örnekleri seçildi. Seçilen 12 hayvana ait 0. ve 4. saat kan örneklerinde LH, sadece sabah 4. saat kan örneklerinde östrojen ölçümü yapıldı (Şekil 2.2.).



Şekil 2.2. Uygulama ve kontrol grubundan seçilen 6'şar hayvanda yapılan örnekleme ve hormon ölçüm zamanları. (Gösterilen çizelge 9 günlük uygulama boyunca hergün tekrarlanan ölçümlerin 1 günlük temsildir)

Uygulama sonrasında luteal gelişimi değerlendirmek amacıyla östrusa gelen hayvanlardan östrusun görüldüğü günü takiben 0 ve 7. günde, uygulama sonuna kadar östrus belirtisi göstermeyen hayvanlardan ise ilaç uygulamasının bitiminden sonra (9. günden sonra) 0. ve 7. günde progesteron ölçümü için kan örnekleri alındı. Kan örnekleri steril tek kullanımlık 22 gauge steril iğne ve iğne tutucu ile v.

jugularis'ten alınarak 5ml'lik jelli tüplere aktarıldı. Toplanan kan örnekleri 3000 devir/dk 15 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Ayrılan plazmalar analiz edilinceye kadar -20 °C'de muhafaza edildi.

2.2.2. Hormon Analizi

Tez çalışmasında FSH (Sheep FSH ELISA Kit ElabScience, USA), LH (Sheep LH ELISA Kit, ElabScience, USA), Östrojen (Estradiol ELISA Kit, ElabScience, USA) ve Progesteron (Progesteron ELISA Kit, ElabScience, USA) firmanın önerdiği şekilde ELISA okuyucusunda ölçüldü (MWGt Lambda Scan 200, Bio-Tek Instruments, Winooski, VT, USA). Testlerin tespit limiti ve sensitiviteyi LH 1,00-1500 ng/ml, 0,50 ng/ml, Östrojen 40-1500 pg/ml, 25 pg/ml, progesteron 0,5-30 ng/ml, 0,2 ng/ml, FSH 3,13-200 ng/ml, 1,88 ng/ml.

2.2.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı kullanılarak değerlendirildi. Ortalamaların karşılaştırmaları için faktöriyel düzende faktörlerden biri tekrarlanan varyans analizi kullanıldı. Verilerin tekrarlanan ölçümler varyans analizine uygunluğu Mauchly's Küresellik Testi ile değerlendirildi. Eğer parametrik testlerin (faktöriyel düzende tekrarlanan ölçümler varyans analizi) önşartlarını sağlamıyorsa serbestlik derecesi düzeltmeli Greenhouse ve Geisser (1959) kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Değişkenlerin öncelikle Shapiro wilk ve Levene testi ile normallik ve homojenlik varsayımlarını sağlayıp sağlamadığı kontrol edildi. Tekrarlanan ölçümlerde parametrik test ön şartlarını sağlamayanlar Friedman analizi ile değerlendirildi. İki grup ortalamalarının karşılaştırılması için Student's t testi parametrik test ön şartı sağlanmadığında Mann Whitney U Testi kullanıldı. Kategorik veriler Ki Kare testi ile analiz edildi. Testlerin anlamlılık düzeyi için $p < 0,05$ ve $p < 0,01$ değeri kabul edildi

LH pulslarının değerlendirilmesinde Goodman ve Karsch (1980) tarafından yapılan çalışmada belirtildiği şekilde 2 bazal ölçüm arasında %95 güven aralığı üzerine çıkan pulslar bir LH dalgası olarak kabul edildi. Güven aralığı her hayvan için ayrı ayrı hesaplandı. Sık örnekleme yapılan 10'ar hayvanda ortalama LH

seviyeleri ve %95 güven aralığı grafik 3.6. ve 3.7. 'da gösterildi. En yüksek LH seviyeleri LH dalgası olarak belirlenen pulslardan en yüksek olan temel alınarak hesaplandı.



3. BULGULAR

Sunulan tez çalışmasında 60 adet 7-9 aylık yaşta merinos ırkı kuzu ve 12 adet 1-3 yaşlı merinos ırkı koç kullanıldı. Kontrol grubundaki beş hayvan çeşitli nedenlerle (hastalık, ölüm, stress, vb) ilk kan alımı sonrasında çalışma dışında bırakıldı. Rastgele gruplandırma yapılan hayvanlar arasında ağırlıkları (Sülpirid $42,46 \pm 4,86$ kg, kontrol $43,22 \pm 3,88$ kg) ($p=0,563$) ve yaşları ($p=0,833$) ile ilgili olarak istatistiksel fark saptanmadı.

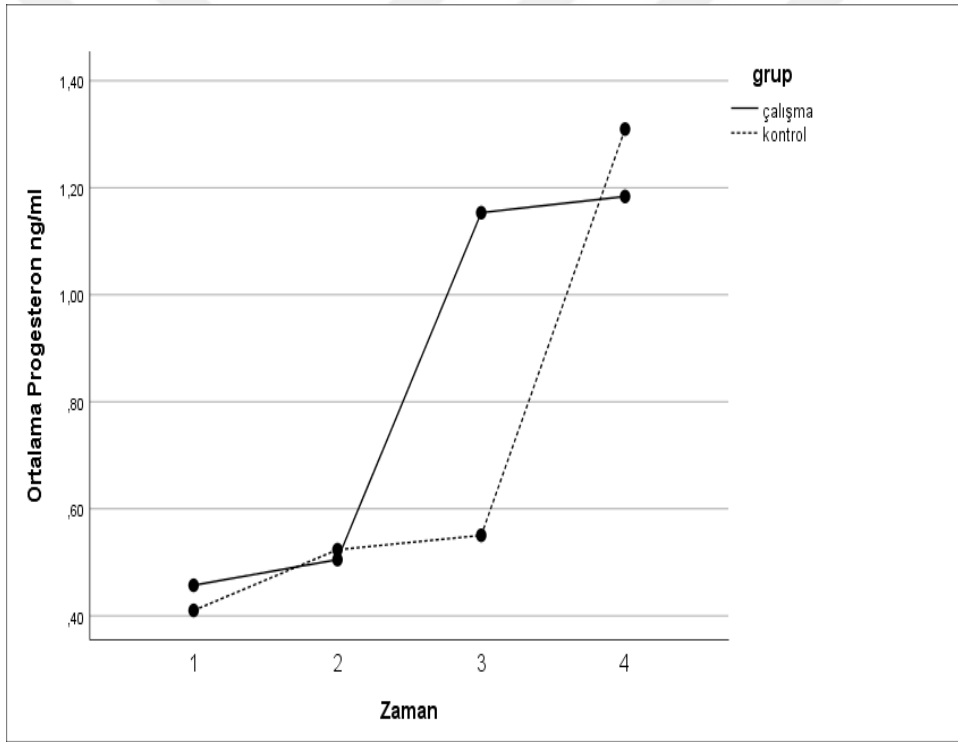
3.1. Progesteron Seviyeleri

Çalışma başlangıcından önce 11 gün arayla 2 kez alınan kanlardan yapılan progesteron ölçüm sonuçları incelendiğinde tüm hayvanlarda progesteron seviyesinin ($p1-p2$) 1 ng/ml'nin altında olduğu görüldü (Grafik 3.2.). Böylece hayvanların prepubertal dönemde olduklarını doğrulandı.

Grupların kendi içerisinde tekrarlanan ölçümlerdeki progesteron seviyesi değerlendirildiğinde hem kontrol grubunda hem de çalışma grubunda bazı ölçümler arasında farklılık tespit edildi. Progesteron amacıyla kan alımı yapılan zamanlar baz alınarak ilk progesteron ölçümü $p1$, ikinci progesteron ölçümü $p2$, 3. ve 4. progesteron ölçümü sırasıyla $p3$ ve $p4$ olarak ifade edildi. Çalışma grubunda $p1-p2$ ($p>0,05$) arasında farklılık gözlemlenmezken $p1-p3$, $p1-p4$, $p2-p3$, $p2-p4$ ($p<0,01$) ölçümleri arasında farklılık tespit edildi. Kontrol grubunda ise $p1-p2$, $p2-p3$, $p1-p3$ ölçümleri arasında farklılık görülmezken ($p>0,05$), $p1-p4$, $p2-p4$, $p3-p4$ ($p<0,01$) ölçümleri arasında istatistiksel farklılık tespit edildi. Aynı gün alınan kan örneklerinde tespit edilen progesteron seviyeleri gruplar arasında değerlendirildiğinde ise 1., 2. ve 4. ölçümler arasında istatistiksel farklılık tespit edilmedi. Uygulamanın son günü ($p3$) yapılan progesteron ölçümlerinde ise çalışma grubunda bulunan kuzulardaki progesteron seviyesinin belirgin olarak yüksek olduğu belirlendi ($p<0,001$). Grupların ortalama progesteron seviyeleri ve standart sapmaları çizelge 3.1. 'da verildi ve grafik 3.1. da zamana bağlı değişimleri gösterildi.

Çizelge 3.1. Ortalama progesteron seviyeleri

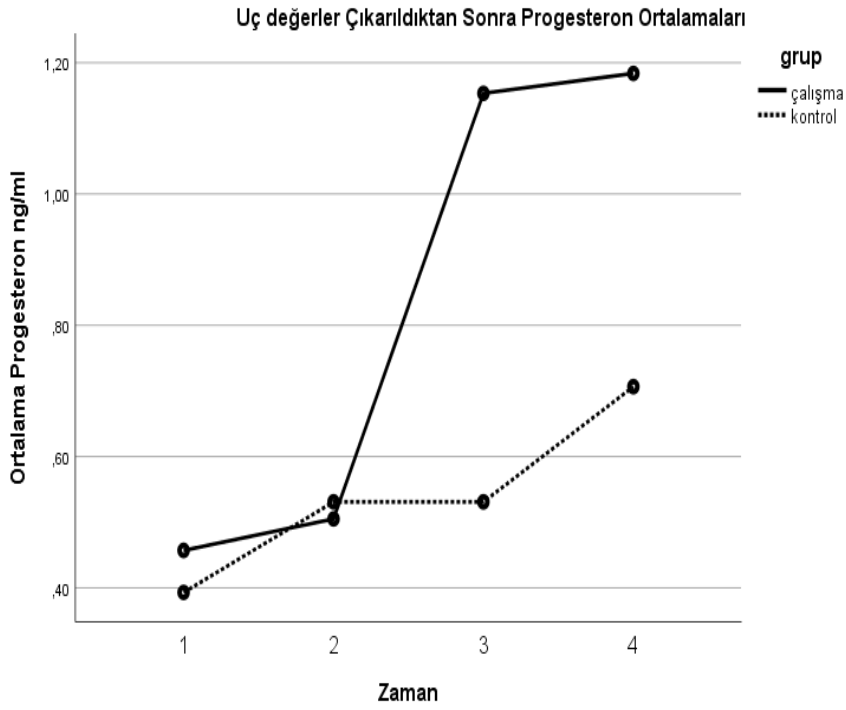
	<i>ORTALAMA (NG/ML)</i>	<i>STANDART SAPMA</i>
P1 SÜLPİRİD	0,45	0,16
P1 KONTROL	0,41	0,18
P2 SÜLPİRİD	0,50	0,14
P2 KONTROL	0,52	0,10
P3 SÜLPİRİD	1,15	0,8
P3 KONTROL	0,55	0,38
P4 SÜLPİRİD	1,18	0,63
P4 KONTROL	1,30	1,27



Grafik 3.1. Kontrol ve uygulama grubunda ortalama progesteron seviyesi

Progesteron ölçümlerinden elde edilen sonuçlar incelendiğinde p4 ölçümünde yalnızca 5 (kontrol grubu n=25) hayvanda 1 ng/ml üzerinde (5 hayvana ait progesteron değerleri 3,76, 4,49, 3,22, 4,36, 2,78 ng/ml) progesteron seviyesi belirlendi. Bu yüzden uç değerlerin sebep olduğu etkileri ortadan kaldırmak amacıyla bu 5 hayvana ait değerler çıkarılarak ortalamalar ve istatistiksel değerlendirme tekrar yapıldı. Uç değerler çıkarıldıktan sonra oluşan ortalama progesteron değerleri grafik

3.2. gösterildi. Yeni oluşan grup değerlendirildiğinde 4. gün progesteron ölçümünde kontrol grubunda serum progesteron seviyesi ortalaması 0,64 ng/ml standart sapma 0,20 olarak belirlendi. Gruplar kendi içerisinde İstatistiksel olarak karşılaştırıldığında da kontrol grubunda ölçümler arasındaki değişimler önemsiz bulundu ($p>0,05$). Bunun yanında p4'te Sülpirid ve kontrol grubu ortalamaları karşılaştırıldığında Sülpirid grubunda progesteron seviyesinin belirgin şekilde yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,05$).



Grafik 3.2. Uç değerler çıkarıldıktan sonra progesteron seviyeleri

Hayvanlarda ovulasyon ve pubertasa ulaşma durumu progesteron seviyelerine bakılarak yorumlandı. Çalışmanın son günü ve 7 gün sonrasında alınan kan örneklerinde serum progesteron seviyesi 1 ng/ml üzerinde olan hayvanlar ovulasyon pozitif ve pubertasa ulaşmış olarak kabul edildi (Branco ve ark 1990). Ovulasyon oranlarının istatistiksel değerlendirilmesi yapılırken 3. ve 4. gün ölçümleri hem ayrı ayrı hem de toplam ovulasyon oranı şeklinde hesaplandı ve karşılaştırıldı. Çalışma grubu ve kontrol grubunda ovulasyon görülen hayvan sayıları ve oranları 3. progesteron ölçümünde çalışma grubunda 15 (%50) kontrol grubunda 3 (%12) ($p<0,05$), 4. progesteron ölçümünde çalışma grubunda 12 (%80), kontrol grubunda 5 (%22,7) olarak belirlendi ($p= 0,01$). Dördüncü progesteron ölçümde ovulasyon görülen hayvanların oran hesaplamaları yapılırken p3'te ovulasyon görülen

hayvanlar çıkarıldı. Toplam ovulasyon oranları ise çalışma grubunda %90, kontrol grubunda %32 olarak tespit edildi ($p= 0,00008$) (Çizelge 3.2.).

Çizelge 3.2. Ölçüm günlerinde ovulasyon/lüteinizasyon sayıları ve oranları (Sülpirid grubu n=30, kontrol grubu n=25)

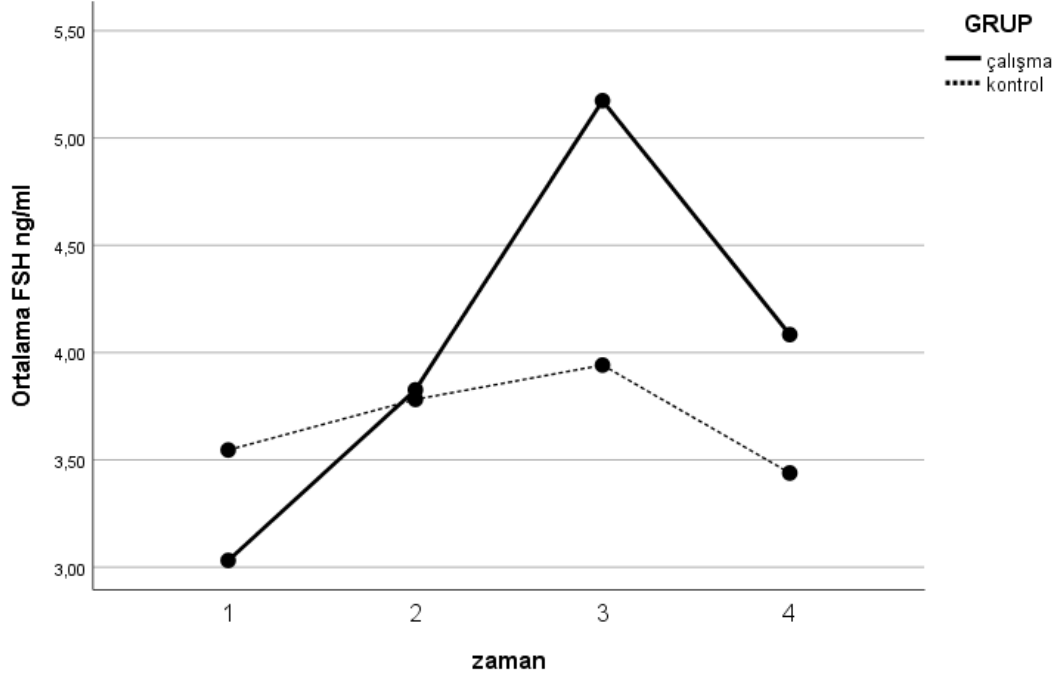
	P1	P2	P3	P4
Sülpirid	0	0	15 (%50)	12 (%80)
Kontrol	0	0	3 (%12)	5 (%22,7)

3.2. FSH Seviyeleri

FSH ölçümlerinin zaman içerisindeki değişim ve grupların ortalama FSH seviyesi değerlendirildiğinde sonuçlar arasında istatistiksel farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da çalışmanın 2. gününde ölçülen FSH seviyesi kontrol grubuna göre belirgin bir yükseliş olduğu gözlemlendi. Ölçümlerin tanımlayıcı verileri Çizelge 3.3.'de verildi. Tahmini marjinal ortalamaları grafik 3.3.'de da gösterildi.

Çizelge 3.3. Ortalama FSH seviyeleri ng/ml \pm Standart Sapma

Grup	Çalışma	Kontrol
FSH 1. Gün 4. Saat	3,0313 \pm 1,87582	3,5461 \pm 2,06372
FSH 1. Gün 16. Saat	3,8261 \pm 2,13302	3,7817 \pm 2,26275
FSH 2. Gün 4. Saat	5,1736 \pm 2,05792	3,9417 \pm 2,44311
FSH 2. Gün 16. Saat	4,0839 \pm 3,48372	3,4387 \pm 1,38937



Grafik 3.3. Uygulama ve kontrol gruplarında ortalama FSH seviyeleri ng/ml

3.3. Östrojen Seviyeleri

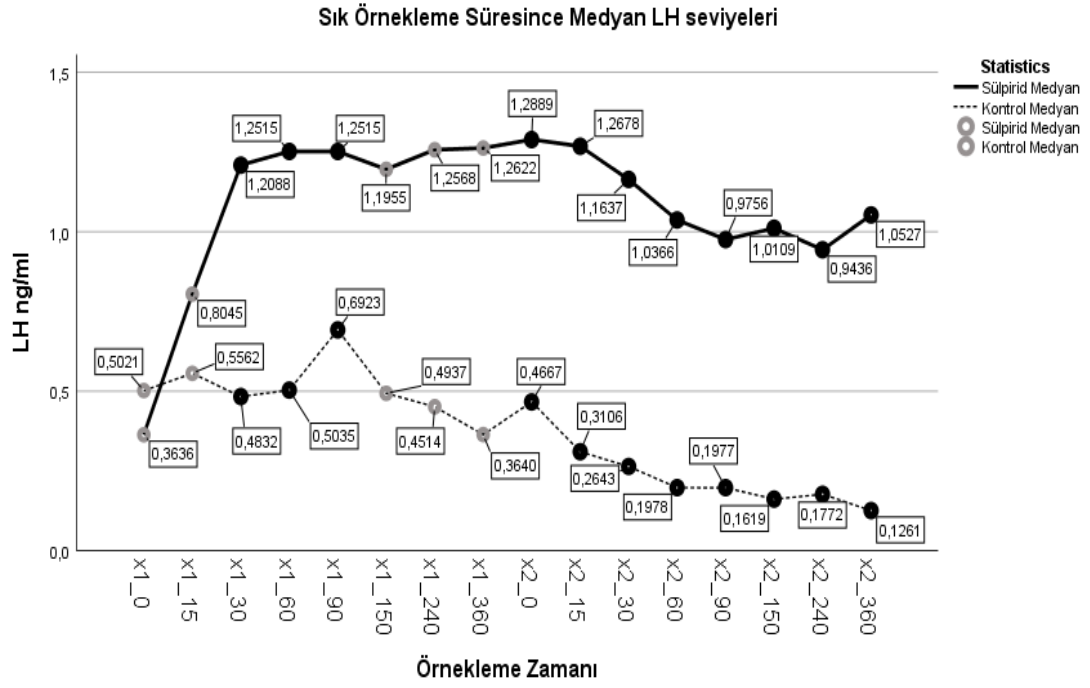
Kontrol ve Sülpirid grubunda östrojen seviyeleri tespit edilebilir minimum seviyenin altında kaldı. Bu nedenle östrojen seviyelerinin serum bazal östradiol seviyenin altında olarak kabul edildi (<0,5 pg/ml).

3.4. LH Seviyeleri

İlk uygulama sonrası sık örnekleme ve tekrarlayan uygulamalardaki LH seviyeleri ayrı başlıklarda incelendi. Hem LH seviyesinin zaman içerisindeki değişimi hem de grupların tüm zamanlardaki LH ortalamaları arasındaki istatistiksel farklılıklar ayrı ayrı değerlendirildi.

3.4.1. Uygulama Sonrasında Sık Örneklemede LH seviyeleri

Sülpirid uygulanan kuzulardaki LH seviyesinin zaman içerisindeki değişiminin gruplar arasındaki farkı istatistiksel olarak incelendiğinde 1. gün 0. saat kan örneklerinde ölçülen LH seviyesi ile 1. gün 30., 60., 90., 150., 240., 360., dakikalar ile 2. gün 0. dakikada ölçülen LH seviyeleri arasında belirgin istatistiksel



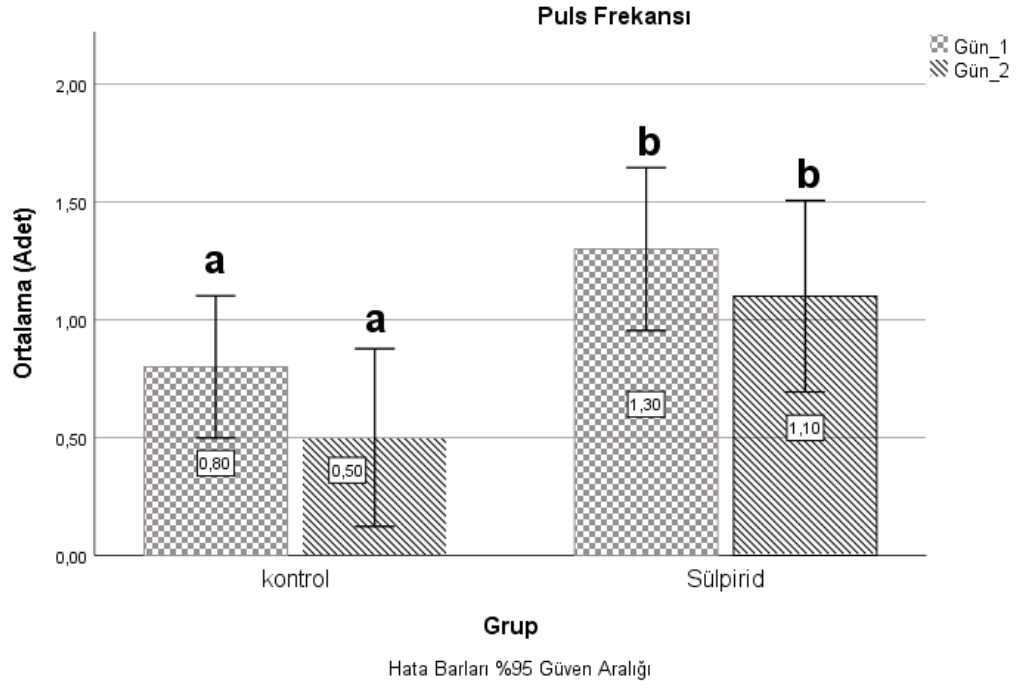
Grafik 3.4. Sık Örnekleme sırasında medyan LH seviyeleri. Çizgi grafikler üzerindeki noktalar ölçümleri temsil etmektedir. Karşılıklı Koyu işaretli noktalar arasında İstatistiksel fark tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Grafiğin X eksenı örnekleme zamanı (Örn. X1_0= 1. Gün 15. Dk, x2_30=2. Gün 30. Dk), Y eksenı LH seviyesini göstermektedir.

Sülpirid uygulaması sonrasında çalışma grubunda bulunan kuzulardaki LH seviyesinin hızla yükselerek uzun bir süre sabit kaldığını, kontrol grubundaki kuzularda ise fizyolojik LH dalgalanmalarının salınımına normal şekilde devam ettiği görölmektedir (Grafik 3.4.).

Çalışma grubunda total medyan LH seviyeleri 1. gün Sülpirid grubunda 1,22 ng/ml, kontrol grubunda 0,47 ng /ml, 2. gün çalışma grubunda 1,04 ng/ml, kontrol grunda 0,20 ng/ml olarak belirlenmiş gruplar arasında istatistiksel farkın önemli olduğu tespit edildi ($p < 0,05$).

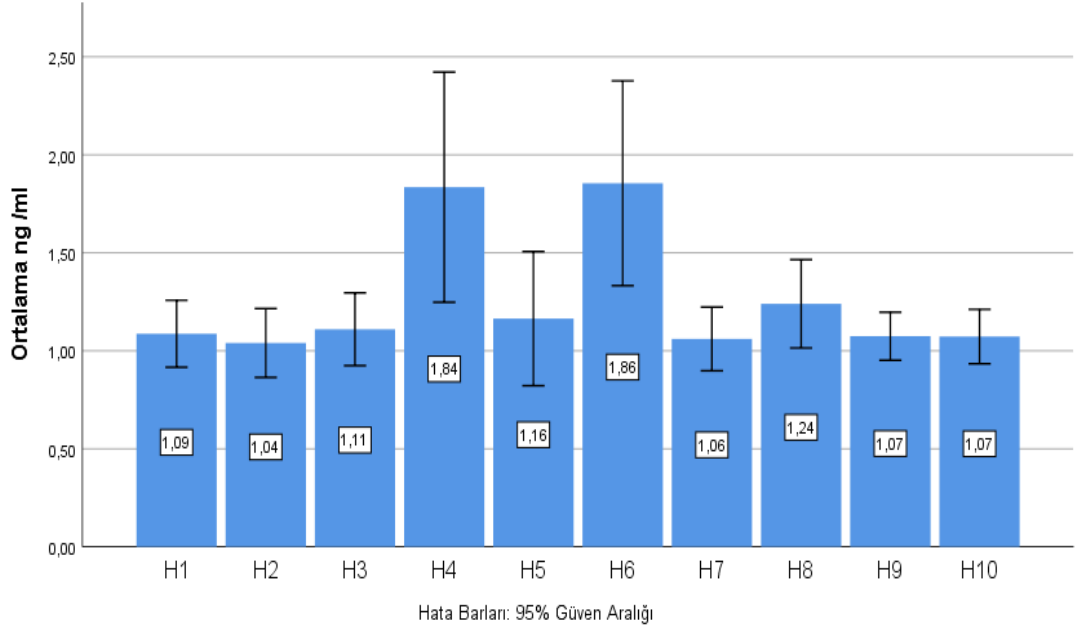
Salınım frekansı ölçümü ilk ve 3. uygulama sonrası ilk 3 saatte alınan kan örneklerinden yapıldı. İstatistiksel olarak değeriendirildiğinde ilk ve 3. uygulama sonrası çalışma grubunda sırasıyla 1,30 ve 1,10 dalga tespit edildi. Bu veriler arasında istatistiksel önem bulunmadı ($p > 0,05$). Kontrol grubunda ise ilk ve 2. gün ilk 3 saatte sırasıyla ortalama 0,80 ve 0,50 dalga tespit edildi yine uygulamalar arasında istatistiksel farkın önemsiz olduğu görüldü ($p > 0,05$). Çalışma ve kontrol

grubu karşılaştırıldığında ise iki grup arasında belirgin farklılık olduğu görüldü ($p<0,05$). Sonuçlar grafik 3.5.'te gösterildi.



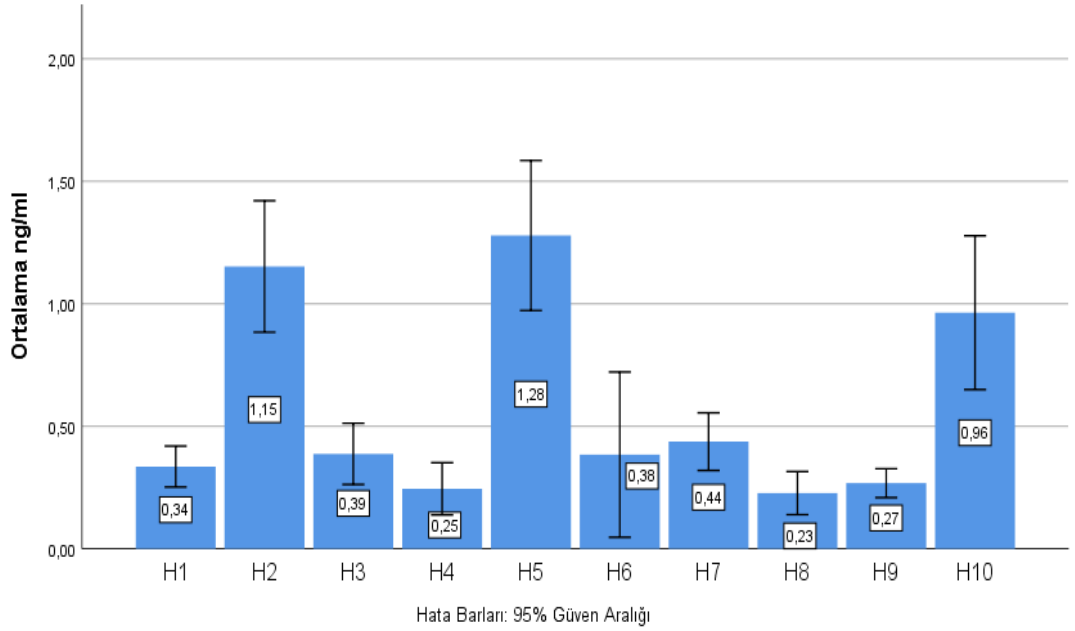
Grafik 3.5. LH puls frekansı dalga/3saat (farklı harfler arasında istatistiksel fark tespit edilmiştir ($p<0,05$))

Sülpirid Grubunda Bireysel LH seviyeleri



Grafik 3.6. Sülpirid grubundaki hayvanlarda ortalama LH seviyeleri ve güven aralığı (H1=1. Hayvan)

Kontrol Grubunda Bireysel LH Seviyeleri

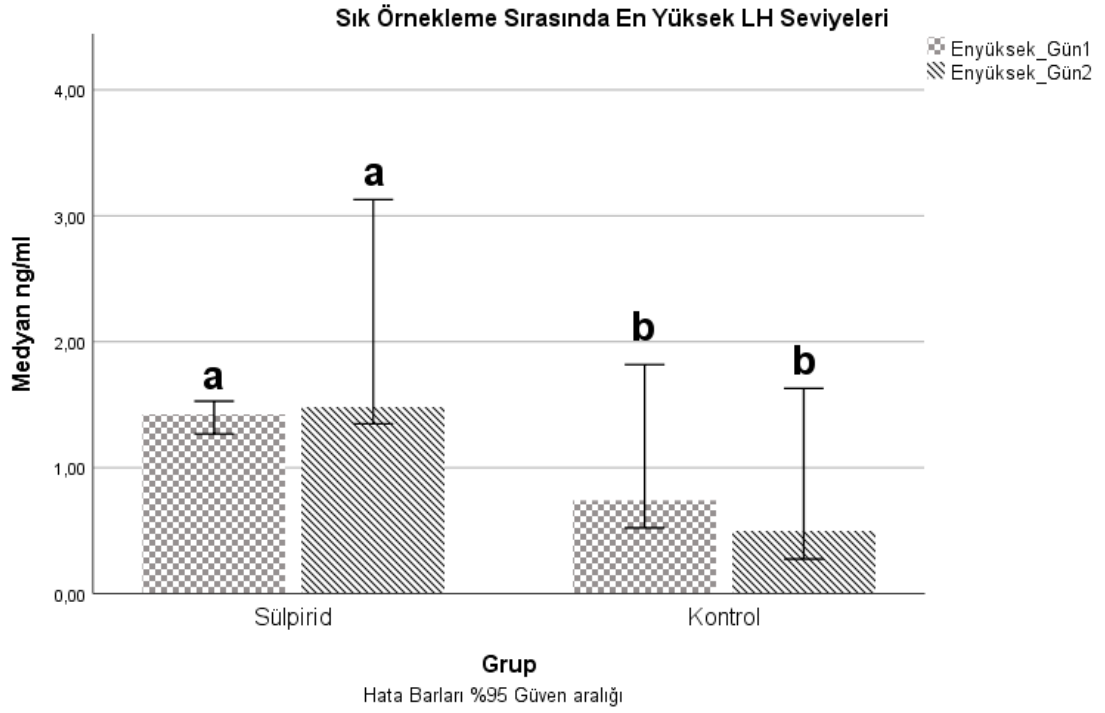


Grafik 3.7. Kontrol grubundaki hayvanlarda ortalama LH seviyeleri ve %95 güven aralığı (H1=1. Hayvan)

Sülpirid uygulaması sonrası oluşan LH pulslarında en yüksek seviyeler hesaplandı ve karşılaştırıldı. Uygulama grubunda ilk uygulama sonrası en yüksek LH seviyesinin medyan değeri 1.42 ng/ml (Min-max 1.25-3.89), kontrol grubunda 0,73 ng/ml (Min-max 0.45-1.94) olarak belirlendi. İkinci gün 3. doz sülpirid uygulaması sonucu Sülpirid grubunda 1,4809 (Min-max 1,30-4,21), kontrol grubunda 0,50 ng/ml (Min-max 0,23-1,90) olduğu belirlendi. Gruplar karşılaştırıldığında Sülpirid grubundaki hayvanlarda LH seviyesinin belirgin şekilde daha yüksek seviyelere ulaşabildiği tespit edildi ($p<0,05$). Sık örnekleme yapılan 10'ar hayvana ait en yüksek LH seviyeleri çizelge 3.4.'te grup ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırmalar grafik 3.8.'da gösterilmiştir.

Çizelge 3.4. Kontrol ve Sülpirid grubundaki sık örnekleme yapılan hayvanlara ait en yüksek LH seviyeleri ng/ml

Hayvanlar	En Yüksek 1. Gün	En Yüksek 2. Gün	En Yüksek 1. Gün	En Yüksek 2. Gün
1.Hayvan	1,27	1,35	0,6	0,6
2.Hayvan	1,28	1,53	0,7	1,63
3.Hayvan	1,52	1,39	0,52	0,23
4.Hayvan	1,41	4,21	0,78	0,32
5.Hayvan	1,44	3,13	1,94	1,9
6.Hayvan	3,89	1,97	0,68	0,41
7.Hayvan	1,49	1,3	0,83	0,68
8.Hayvan	1,53	1,91	1,19	0,32
9.Hayvan	1,25	1,42	0,45	0,27
10.Hayvan	1,35	1,43	1,82	0,63
	SÜLPİRİD		KONTROL	



Grafik 3.8. En yüksek LH seviyeleri ng/ml (farklı harfler arasında istatistiksel fark tespit edilmiştir ($p < 0,05$))

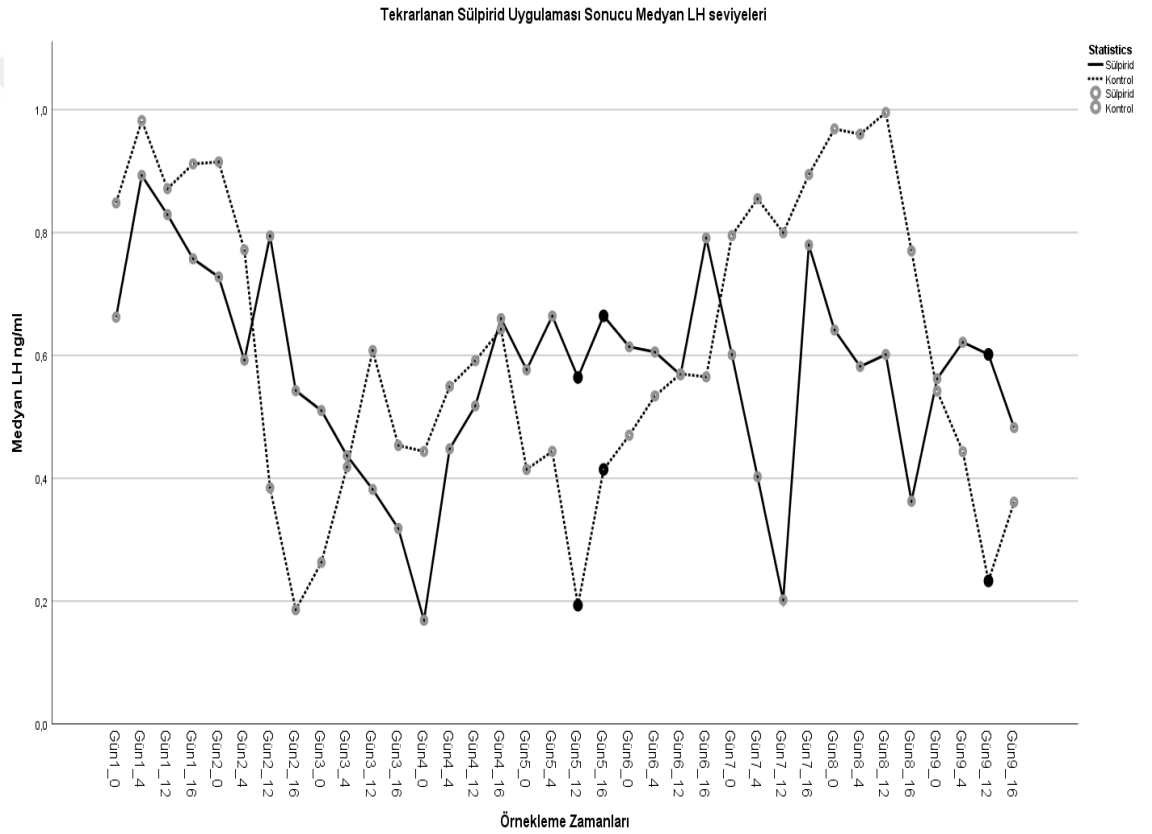
3.4.2. Tekrarlayan Uygulama Sırasında LH Seviyeleri

Uygulama boyunca Median LH seviyelerindeki değişim grafik 3.9.'da gösterildi. İki grup kendi içerisindeki değişimleri karşılaştırıldığında değişimlerin anlamlı olduğu görüldü ($p < 0,001$). Bunun yanında aynı gün ve saatte alınan kanlarda ölçülen medyan LH seviyesi gruplar arasında karşılaştırıldığında bazı günlerde belirgin farklılık olduğu görüldü ($p < 0,05$). Aralarında istatistiksel fark tespit edilen zamanlar ise 5. gün 12. ve 16. saat, 9. gün 12. saat olarak belirlendi ($p > 0,05$).

Çalışma süresince hayvanlarda ölçülen en düşük ve en yüksek LH seviyesi Besognet ve ark (1996) yaptığı çalışmada belirttiği şekilde sırasıyla pik LH seviyeleri çıkarılarak ve en yüksek LH seviyeleri temel alınarak hesaplandı. Çalışma ve kontrol grubunda elde edilen en düşük ve en yüksek LH medyanı karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel bir fark görülmedi ($p > 0,05$).

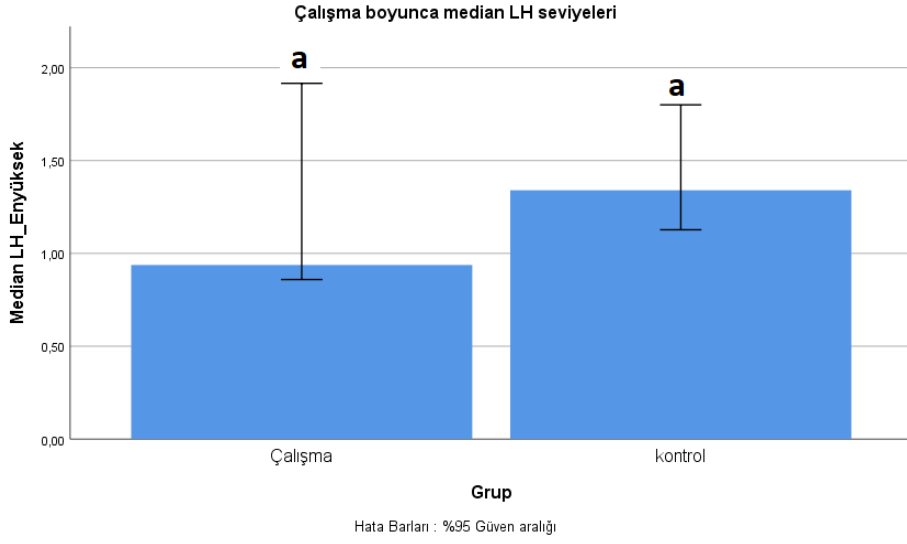
Çizelge 3.5. Tekrarlayan uygulama sonucu hayvanlarda en düşük ve en yüksek LH seviyeleri (ng/ml)

Hayvanlar	En düşük	En yüksek	En düşük	En yüksek
1.Hayvan	0,266291	1,372966	0,209836	0,893549
2.Hayvan	0,110621	1,127071	0,335726	0,963922
3.Hayvan	0,167813	1,521277	0,201965	1,199952
4.Hayvan	0,434179	1,800018	0,28742	1,915932
5.Hayvan	0,472644	1,306881	0,311853	0,911337
6.Hayvan	0,140216	1,17908	0,182069	0,859158
	KONTROL	KONTROL	SÜLPİRİD	SÜLPİRİD

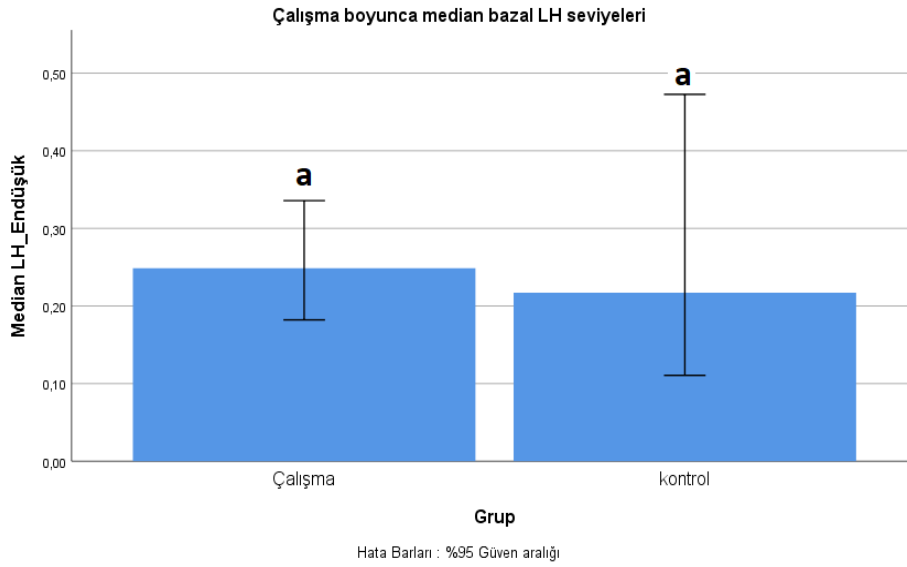


Grafik 3.9. Tekrarlı Sülpirid Uygulama boyunca (9 Gün) median LH seviyeleri (ng/ml), Siyah ile işaretlenmiş ölçümler arasında istatistiksel fark tespit edilmiştir ($p < 0,05$)

Tekrarlı uygulama boyunca yapılan ölçülerde medyan LH seviyesi her hayvan için ayrı ayrı hesaplanarak elde edilen medyan LH seviyeleri kontrol ve Sülpirid grubunda karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık tespit edilmedi. Kontrol grubunda ortalama LH seviyesi ve standart sapma $0,5975 \pm 0,21078$ Sülpirid grubunda $0,6083 \pm 0,13072$ olarak belirlendi.



Grafik 3.10. Çalışma boyunca (9 gün) hayvanlarda en yüksek LH seviyeleri (medyan ng/ml). Aynı harfler arasında istatistiksel fark görülmemiştir ($p>0,05$).



Grafik 3.11. Çalışma boyunca (9 Gün) hayvanlarda en düşük LH seviyeleri (medyan ng/ml). Aynı harfler arasında istatistiksel fark görülmemiştir ($p>0,05$).

4. TARTIŞMA

Koyun yetiştiriciliğinde karlılığı artırmanın yolu reproduktif etkinliği artırmaktan geçmektedir. Ancak anöstrus dönemi diğer çiftlik hayvanları ile kıyaslandığında koyunları dezavantajlı hale getirmektedir. Günümüzde yaygın olarak kullanılan hızlandırılmış kuzulama sistemlerinde (Gordon 2004) bir ve/veya birkaç çiftleştirme zamanı anöstrus dönemine denk gelmektedir. Bunun yanında bu sistemlerde kuzuların bir kısmı sonbaharda doğmaktadır. Kontrollü üreme faaliyetleri kuzularda 7-10 aylık yaşta gerçekleştirilebilirken bu kuzular çiftleşmek için en az 1 yıl beklemektedir. Hatta östrus indüksiyonunun geciktirilmesi bu kuzuların ilk doğumunu 18 aylık yaşta yapmasına sebep olabilmektedir. Açık bir şekilde görüldüğü gibi erken yaşta östrus indüksiyonunun yapılması reproduktif periyodu genişleterek 1 hayvandan daha kısa sürede daha fazla yavru alınabilmesini sağlayan, karlılığı artıran bir girişim olarak öne çıkmaktadır (Gordon 2004).

Endüstriyel olarak incelendiğinde kuzuların erken yaşta çiftleştirilmesi işletmelere ekonomik olarak katkı sağlamasına rağmen yetiştiriciler arasında erken yaşta çiftleşmenin sebep olduğuna inanılan bazı negatif faktörler sebebiyle tüm dünyada erken çiftleştirme yeteri kadar yaygın değildir. Bu inanışların içerisinde önemli yer tutan faktörler, erken yaşta çiftleştirilmenin meme gelişimini ve süt verimini olumsuz etkileyebileceği, küçük annelerden doğan kuzuların yaşam gücünün zayıf olabileceği, uyarımla alınan cevabın genellikle düşük ve değişken olması, yaşam boyu elde edilen reproduktif performansın kötü etkilebileceği olarak sıralanabilir. Ancak yapılan çalışmalarla özellikle merinos ırkı koyunlarda erken uyarımın meme gelişimi ve süt verimini etkilemediği (Kenyon ve ark 2011, Nieto ve ark 2018b), seçim yapılarak hızlı büyüme ve gelişim sağlanan merinos kuzulardan doğan yavruların yaşam gücünün de yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle yapılan tez çalışmasında merinos ırkı kuzular tercih edilmiştir. Prepubertal dönemde yapılan uyarımlar ve erken kuzu eldesi yaşam boyu reproduktif performansı artırmaya rağmen erken dönemde yapılan uyarımlara alınan cevabın değişken olması henüz aşılammış bir engeldir (Nieto ve ark 2018a). Bu amaçla günümüze kadar reproduktif fizyoloji ile ilgili olarak kayda değer miktarda çalışma yapılmasına rağmen bunların çok azı saha şartlarında pubertası uyarım amacıyla kullanılabilir. Bunun yanında prepubertal uyarım ve anöstrusta östrus indüksiyonu amacıyla değil tüm çiftlik hayvanları üzerinde kullanılan

senkronizasyon ve uyarım protokolleri steroid tabanlıdır (Colazo ve ark 2005, De Rensis ve Lopez-Gatius 2007, Barrett ve ark 2008, Lane ve ark 2008, Rahman ve ark 2008, Awel ve ark 2009, Lamb ve ark 2010). Bu yöntemlerin başarıları değişken olsa da maliyet ve uygulanabilirlik açısından tercih edilmektedir. Steroidlerin insan tüketimine sunulan canlılar üzerinde kullanılması ise tartışmalara yol açmaktadır. Östrojen ve diğer steroid hormonların et ve sütteki kalıntılarının potansiyel toksisite ile kanserojen etkileri konusundaki endişelerin artması, sığırlarda büyüme uyarıcı olarak kullanılan hormonal müstahzarların 1 Ocak 1989'dan itibaren Avrupa Birliği'nin tüm üye ülkelerinde insan tüketimi için belirlenmiş hayvanlarda büyüme uyarıcı olarak kullanımının yasaklamasına yol açmıştır. Bununla birlikte yine Avrupa Birliği ülkelerinde östrojen ve derivatlarının 14 ekim 2006 tarihi itibariyle reproduktif amaçlı kullanımı da yasaklanmıştır. Avrupa Birliği'nin yayınladığı yasaklı maddeler listesinde medroksiprogesteron asetat, flugeston asetat gibi senkronizasyon amacıyla çok sık kullanılan progestagenlerde bulunmaktadır. Ancak bunların reproduktif amaçlı kullanımına izin verilmektedir. Bu yasaklar diğer dünya ülkelerini de etkileyerek Avusturalya ve Yeni Zelanda da bu maddelerin yasaklanmasına neden olmuştur. Amerika Birleşik Devletler'inde ve Kanada'da ise bu maddelerin büyüme faktörü olarak kullanımı serbest olsa da senkronizasyon amacıyla kullanımı yalnızca reçete ile mümkün olmaktadır (Andersson ve Skakkebaek 1999, Avrupa Birliği Resmi Dergisi 2003, Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Uygulamaları 2003, Birleşik Devletler Tarım Departmanı 2003, Aksglaede ve ark 2006, Serratos ve ark 2006, Lane ve ark 2008, Johnson ve Hanrahan 2014).

Yukarıda bahsedilen nedenlerden dolayı hayvanlarda reproduktif fonksiyonun kontrolü amacıyla insan sağlığına zarar vermeyecek alternatif yöntemlerin geliştirilmesi ihtiyacı doğmuştur. Yapılan tez çalışmasında da prepubertal dönemdeki kuzularda ovaryum fonksiyonlarını hipotalamus düzeyinde uyarma potansiyeli olan Sülpirid'in prepubertal kuzularda reproduktif etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yürütülen tez çalışmasında hayvanlar çalışmaya dâhil edilmeden önce prepubertal dönemde olduklarının ispat edilmesi amacıyla 2 kez kan alınarak progesteron ölçümü yapılmıştır. Prepubertal kuzularda yapılan uyarım çalışmalarında progesteron seviyesinin uyarım öncesinde luteal bir yapı olmaksızın 1 ng/ml'ye kadar yükselbildiği görülmektedir (Bartlewski ve ark 2002). Ovulasyon sonrasında

ise progesteron seviyesi 5-6 ng/ml'ye kadar yükselebilmektedir. Bu nedenle 1 ng/ml eşik değeri olarak kabul edilmiştir. Gruplar incelendiğinde uyarım öncesi yapılan progesteron ölçümlerinde (p1-p2) grup ortalamalarının 1 ng/ml'nin altında, standart sapmalarının 0,14-0,18 değerleri arasındaki dar aralıkta değiştiği görülmektedir. Ancak uygulama sonrasında yapılan progesteron ölçümlerinde kontrol grubunda progesteron seviyesinin yine 1 ng/ml altında olması beklenirken serum progesteron seviyesi 1,30 ng/ml standart sapması ise 1,27 olarak belirlenmiştir (Çizelge 3.1.). İstatistiksel olarak da değerlendirildiğinde kontrol grubunda p1-p2-p3 ölçümleri arasında istatistiksel fark görülmezken 4. progesteron ölçümü ile diğer 3 progesteron ölçümü arasında istatistiksel fark oluşmuştur. Bu kontrol grubunun genelinde ovulasyonun olduğu şeklinde yorumlanabilir. Ancak progesteron ölçümlerinden elde edilen sonuçlar incelendiğinde p4 ölçümünde yalnızca 5 (kontrol grubu n=25) hayvanda 1 ng/ml üzerinde (5 hayvana ait progesteron değerleri 3,76, 4,49, 3,22, 4,36, 2,78 ng/ml) progesteron seviyesi bulunmaktadır. Bu durum grup ortalamasına etki ederek 1 ng/ml'nin üzerinde bir progesteron ortalaması oluşmasına ve istatistiksel değerlendirmede kontrol ve çalışma grubunun benzer olmasına sebep olmuştur. Bu yüzden uç değerlerin sebep olduğu etkileri ortadan kaldırmak amacıyla bu 5 hayvana ait değerler çıkarılarak ortalamalar ve istatistiksel değerlendirme tekrar yapılmıştır. Uç değerler çıkarıldıktan sonra oluşan ortalama progesteron değerleri grafik 3.2.'de gösterilmiştir. Yeni oluşan grup değerlendirildiğinde 4. gün progesteron ölçümünde kontrol grubunda serum progesteron seviyesi ortalaması 0,64 ng/ml standart sapma 0,20 olarak belirlenmiştir. Ölçüm yapılan günlerde progesteron ortalamaları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında da kontrol ve çalışma grubu arasında istatistiksel fark olduğu görülmüştür ($p < 0,05$). Elde edilen sonuçlara göre Sülpirid uygulamasının lüteal bir yapı oluşumuna neden olduğu sonucuna varılmıştır. Kontrol grubunda bulunan 5 hayvanda da lüteal yapı oluşumu söz konusudur. Herhangi bir uyarım yapılmadığı halde kontrol grubundaki hayvanlarda lüteal yapı şekillenmesi beklenmemekteydi. Yaptığımız çalışmada koç etkisi oluşturmak amacıyla koçlar uyarım öncesinde kuzulardan uzaklaştırılmamıştır. Bununla birlikte Abecia ve ark (2002)'nin yaptıkları çalışmada koç etkisi oluşturmak amacıyla koçlar ile yan yana fakat ayrı bölmede tutulan koyunlarda LH salınımlarında artış görülmezken, bir süre sonra koçlar ve koyunlar aynı bölmeye koyulduğunda LH salınımlarında belirgin bir artış ve ovulasyonlar görülmüştür. Benzer şekilde yapılan tez çalışmasında da yan yana fakat ayrı bölmelerde tutulan koçlar uygulama

başlangıcından itibaren östrus takibi amacıyla günde 2 kez 1'er saatlik periyodlar halinde koyunlarla biraraya getirilmiştir. Bu nedenle kontrol grubunda görülen lüteinizasyonun sebebinin koçlarla koyunların tam fiziksel temas halinde olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bunun yanında Merinos yüksek reproduktif karakteristik özelliklere, uzun aşım sezonu ve kısa anöstrus dönemine sahip bir koyun ırkıdır (Oldham ve ark 1990). Yaptığımız çalışma derin anöstrus döneminde gerçekleştirilmedi. Çalışmaya dâhil edilen hayvanların tamamı da reproduktif olgunluğa erişmiş ve eşik canlı ağırlığının (35 kg) üzerindeydi. Bu nedenle sonuç olarak kontrol grubunda bulunan ve lüteinizasyon şekillenen hayvanların koçların grubun içersine katılmasıyla uygulama sonunda spotan olarak pubertasa eriştiği kanaati oluşmuştur.

Daha önce yapılan çalışmalarda serum progesteron seviyesinin preovulatör LH piki olmaksızın pubertas öncesindeki birkaç gün içinde yükselebildiği belirtilmektedir. Bu durumun ortaya çıkmasının altında yatan neden Foster ve ark (1978) yaptıkları çalışmada “prepubertal kuzularda pubertastan hemen önce şekillenen LH salınım sıklığındaki kısmi artışa bağlı olarak prematüre foliküllerin ovulasyonu ya da lüteinizasyonu” şeklinde açıklanmaktadır. Berardinelli ve ark (1980) tarafından yapılan çalışmada da peripubertal dönemde progesteron artışı gösteren hayvanlarda yapılan laparotomi sonucu ovaryumlar incelendiğinde ovulasyon çukuru tespit edilememiştir. Ovulasyonu doğrulamak amacıyla progesteron seviyesi izlenebilmektedir. Brango ve ark (1990) yaptıkları çalışmada pubertası ve ovulasyonları doğrulamak amacıyla eşik değer olarak 1 ng/ml değeri kabul edilmiştir. Progesteron seviyesindeki kısmi yükseliş ovulasyon olarak yorumlanmıştır (>1 ng/ml) (Brango ve ark 1990). Yaptığımız çalışmada Sülpirid'in östrus davranışlarını nasıl etkilediğini izlemek amacıyla koç katımı yapılmıştır. Sunulan çalışmada ovulasyonlar veya luteal yapı varlığı progesteron seviyesi takip edilerek belirlenmiştir.

Progesteron seviyesi yorumlanarak elde edilen sonuçlara göre Sülpirid uygulanan hayvanların %90'ında ovulasyon ya da lüteinizasyon olduğu belirlenmiştir (Çizelge 3.2.). Çeşitli uyarım çalışmalarında ise Trounson ve ark (1977) Welsh dağı ırkı 10-16 haftalık kuzularda yalnız PMSG uygulamasıyla yaptıkları uyarımda %82, aynı yöntemle Gootwine ve ark (1993) 20 haftalık

Booroola geni taşıyan kuzularda %100 oranında ovulasyon elde etmiştir. Keane ve ark (1974) progesteron+PMSG tedavisi ile kuzularda %87, Keane (1975) ise aynı yöntemle Suffolk ırkı kuzularda %80'in üzerinde ovulasyon elde etmiştir. Kassem ve ark. (1989)'nın yaptıkları çalışmada yalnızca koç katımı yapılan kuzularda %70 oranında östrus görülmüştür. Abecia ve ark (2016) ise uyarılmış koçlar kullanarak nisan ayında %52, mayıs ayında %68 oranında ovulasyon elde etmiştir. Martinez ve ark (2015) kombine uyarım yöntemi kullanarak yaptıkları çalışmada kuzularda %95 ovulasyon görülmüştür. Kombine yöntem ve yalnızca melatonin uygulamasının karşılaştırıldığı bir çalışmada ise yalnızca melatonin uygulanan kuzularda ovulasyon görülmezken melatonin+progesteron ve melatonin+progesteron+PMSG uygulanan gruptaki hayvanlarda %90'ın üzerinde ovulasyon görülmüştür (Sawalha ve ark 2011). Uyarım uygulaması yapılan benzer çalışmalarda elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde prepubertal kuzularda tekrarlı sülpirid enjeksiyonun ortalamamın üzerinde bir uyarım gerçekleştirebildiği kanısına varılmıştır.

FSH foliküler gelişimin düzenlenmesinde anahtar etkidir. LH salınımını ile karşılaştırıldığında FSH salınımı ve kontrolünün üzerine şu ana kadar oldukça kısıtlı bilgi edinilmiştir. FSH'nın salınım profilinin çıkarılmasında en büyük problem yarılanma ömrünün uzun ve moleküler heterojenitesinin yüksek olmasıdır. Bunun yanında LH GnRH salınımı ile tam bir senkronizasyon (Clarke ve Cummins 1982) göstermesine rağmen FSH salınımının GnRH salınımı dışında farklı bir kontrol mekanizması tarafından da idare edildiği düşünülmektedir (Duggavathi ve ark 2005). Araştırmacıları bu düşünceye iten sebeplerden bazıları; 1) Hipotalamo-hipofizeal bağlantısı kesilmiş koyunlarda FSH salınımının uzun süre devam etmesi (Clarke ve Cummins 1983) 2) Beyinde dorsal anterior hipotalmik alana zarar verildiğinde LH salınımı etkilenmeksizin FSH salınımının bozulması (Lumpkin ve ark 1989) olarak sıralanabilir. Bunun yanında biyokimyasal olarak bakıldığında da aktivin, folistatin ve inhibin gibi hipofiz düzeyinde doğrudan FSH salınımına etki eden düzenleyici proteinlerde bulunmaktadır. Ayrıca periferal kandan yapılan ve hipofizeal portal dolaşımdan alınan kan örneklerinde ölçülen LH düzeyi aynı olmasına rağmen FSH düzeyinde farklılıklar görülmektedir. Bahsedilen sebeplerden anlaşılacağı gibi FSH salınımının tam anlamıyla tespitinin periferal dolaşımdan yapılan ölçümlerle ortaya konması oldukça zordur (Padmanabhan ve McNeilly 2001).

Fizyolojik olarak incelendiğinde prepubertal dönemdeki kuzularda FSH seviyesi doğumdan itibaren yükselmeye başlayarak 10. haftada pik düzeye ulaşmaktadır. Daha sonra bazal seviyeye gerilerek 18. haftada tekrar kısmi bir pik gerçekleştirmektedir (Mahdi ve Khallili 2008). Mahdi ve Khallili (2008) ve McNatty ve ark (1998) doğumdan itibaren 26 haftalık sürede yaptıkları incelemede FSH'nın maximum 4.5 ng/ml'ye ulaşabildiği, prepubertal dönemin büyük bir kısmında ise 0.5-2.5 ng/ml seviyeleri arasında dalgalandığı görülmektedir. Ovaryumlarda görülen 3 mm büyüklüğün üzerindeki folikül sayısı da bu yükselişlere eşlik etmektedir (Bartlewski ve ark 2002).

Periferik kandan yapılan FSH ölçümlerine bakılarak FSH'nın değişimini tam anlamıyla yorumlayabilmek zor olsa da reproduktif biyoloji üzerine yapılan çalışmalarda muhtemel değişimlerin incelenmesi amacıyla FSH ölçümü yapılabilmektedir (Baby ve Bartlewski 2011). Klinik açıdan bakıldığında ise ovaryum fonksiyonlarının kontrolü, düzenlenmesi (Kıvrak ve ark 2018) ve tedavisi (Wiltbank ve ark 2011) amacıyla gonadotropinlerin endikasyonlarından faydalanılmaktadır. Reproduktif olgularda saha şartlarında ucuz ve ulaşılması kolay olan GnRH analoglarının enjeksiyonuyla oluşturulan LH pikinin endikasyonlarından sıklıkla yararlanılmasına rağmen bu analogların FSH üzerinde oluşturduğu uyarım foliküler gelişimi kontrol etme konusunda yetersiz kalmaktadır (Gong ve ark 1995). Foliküler gelişimin uyarılması amacıyla en çok başvurulan hormonlar PMSG ve FSH'dır. PMSG ucuz ve kolay ulaşılabilir bir hormon olmasına rağmen foliküler gelişimi uyararak amacıyla kullanıldığında uzun yarılanma ömrü nedeniyle verim kayıplarına neden olmakta ve istenilen başarı elde edilememektedir. Bu yüzden pahalı olmasına ve kısa yarılanma ömrünün yarattığı uygulama zorluğuna rağmen elde edilen yüksek verim nedeniyle süper-stimülasyon çalışmalarında FSH tercih edilmektedir (Şendağ ve ark 2008). Bu bilgilerden de anlaşabildiği gibi eksojen bir uyarım ile FSH seviyesinde elde edilebilecek yükselişler reproduktif uygulamalara büyük katkı sağlayacaktır. Bu nedenle yürütülen tez çalışmasında tekrarlı sülpirid enjeksiyonunun sebep olduğu tam hormonal profili çıkarabilmek amacıyla periferik kanda serum FSH seviyesi ölçümü yapılmıştır.

Dopamin antagonistlerinin çeşitli hayvan türlerinde (Brendemuehl ve Cross 2000, Honaramooz ve ark 2000, Ahmadzadeh ve ark 2006, Zarazaga ve ark 2011)

etkilerini ortaya koyan birçok çalışma olmasına rağmen prepubertal kuzularda oldukça kısıtlı miktarda araştırma bulunmaktadır. Prepubertal kuzularda tekrarlı dopamin antagonisti uygulamalarının gonadotropin seviyeleri üzerine etkisi ilgili daha önce yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle tekrarlı Sülpirid uygulaması sonrası belirlenen FSH, LH, östrojen ve progesteron seviyeleri ilk olma özelliğini taşımaktadır. Yapılan çalışmada uygulama grubunda ortalama FSH seviyesinin 3. FSH ölçümünde 5 ng/ml'nin üzerine çıktığı belirlenmiştir (Çizelge 3.3.). Kontrol grubunda görülen en yüksek seviyenin ise aynı ölçümde 4 ng/ml'nin altında olduğu görülmektedir. FSH seviyesinin zaman içerisindeki değişimi ve aynı saatte yapılan ölçümlerde kontrol ve Sülpirid grubundaki ortalama FSH seviyeleri arasında istatistiksel fark saptanmamasına rağmen çalışma grubunda FSH'nın arttığı görülmüştür ($p>0,05$), (Grafik 3.3.). Koyunlarda üremenin fotoperiyodik kontroline dopaminerjik sistem önemli rol oynamaktadır. Koyunlardaki bu durum fotoperiyodik değişimlerle östrus gösteren kısıraklar için de geçerlidir. Bu nedenle anöstrustaki kısıraklarda da dopamin antagonistlerinin etkileri ile ilgili kayda değer miktarda çalışma bulunmaktadır. Anöstrustaki kısıraklarda yapılan bir çalışmada sülpirid uygulamasının FSH üzerindeki etkisinin ani olabildiği gibi zaman içinde de şekillenebildiği görülmüştür. Sülpirid uygulaması yapılan bazı atlarda FSH piki hemen şekillenirken bazılarında FSH seviyesi birkaç gün içerisinde yükseliş göstermiştir (Valencia ve ark 2013). Koyunlarda dopamin antagonistlerinin FSH salınımı üzerine etkisi ile ilgili yalnızca 2 çalışma bulunmaktadır. Narayana (1985) yaptığı çalışmada bağımsız FSH sisteminin dopamin antagonistleri kullanılarak uyarılabileceğini belirtmektedir. Tortonese ve Lincoln (1995) ise uzun günlere maruz bırakılan koçlarda mediobasal hipotalamusa yerleştirilen melatonin ve sülpirid'in FSH salınımını olumsuz etkilediğini belirtmektedir. Bazı invitro çalışmalarda da ratlardan elde edilen gonadotrop hücre kültürüne eklenen bir dopamin antagonisti olan pimozid FSH salınımını baskılamıştır (Debeljuk 1978). Ancak yaptığımız çalışmada tek ve tekrarlı doz ölçümlerde Sülpirid uygulaması FSH salınımında bir olumsuzluğa veya azalmaya neden olmadığı belirlendi. Farklı çalışmalarla elde edilen sonuçlar arasındaki çelişkinin sahip olunan farklı fizyoloji sebebiyle olduğu düşünülmektedir. Koçlarda üreme davranışları ve reproduktif fizyoloji koyunlara benzer şekilde mevsimsel değişimler göstermektedir. Ancak koyunlarda ovaryum aktiviteleri ve seksüel davranışlar anöstrus döneminde tamamiyle durmaktadır. Koçlarda ise testis ağırlığı, gametogenezis ve hormonal aktivite gibi reproduktif

göstergeler anöstrus döneminde azalsa da bu durum tam durgunluk hali değil fluktuasyon olarak kabul edilmektedir (Rosa ve Bryant 2003). Nitekim Tilbrook ve Clarke (1992) tarafından yayımlanan makalede koçlarda mevsimsel değişimlerin dopaminerjik sistem etkisiyle gerçekleşmediği açıkça belirtilmektedir.

Koyunlarda FSH salınımı GnRH'dan ve foliküler gelişimden bağımsız olarak endojen bir ritme sahiptir. Prepubertal dönemde FSH seviyesinde zaman zaman artışlar görülmektedir (Mahdi ve Khallili 2008). FSH seviyesinin 3. ölçümde kısmen yükselmesine rağmen tekrarlı ölçümlerde anlamlı bir farkın olmayışı bu örneklemin endojen ritim sonucu oluşan FSH dalgalanması sırasında yapıldığı ihtimalini ön plana çıkarmaktadır. Ancak progesteron seviyeleri belirgin şekilde lüteinizasyona işaret ederken FSH seviyesinde bu yükselişlere eşlik etmesi beklenmekteydi. Hem fizyolojik olarak spontan ovulasyon öncesinde (Ryan ve ark 1991) hem de yapılan çeşitli uyarım çalışmalarında (Padmanabhan ve ark 1992) ovulasyon öncesi FSH seviyesinin belirgin şekilde arttığı tespit edilmiştir. Ek olarak anöstrustaki kısırlıklarda yapılan çalışmalarda sülpiridin tekrarlı uygulaması sonrasında FSH seviyesi ovulasyon öncesi dönemde belirgin şekilde yükselmiş sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$) (Besognet ve ark 1996, Besognet ve ark 1997). Yürütülen tez çalışmasında ise östrojen seviyesi çalışma sonuna kadar izlenmiş fakat Sülpirid'in sebep olduğu ani FSH değişimlerini tespit etmek amacıyla ölçümler yalnızca ilk iki gün alınan kan örneklerinde yapılmıştır. Buradan hareketle FSH seviyesindeki yükselişin çalışma başladıktan bir kaç gün sonra gerçekleştiği bu nedenle FSH değişiminin tam olarak tespit edilemediği kanatine varılmıştır.

Sunulan tez çalışmasında tekrarlı Sülpirid uygulamasının preovulatör östradiol pikini uyarıp uyarmadığını tespit edebilmek amacıyla 9 günlük uygulama boyunca günde 1 kez östradiol ölçümü yapılmıştır. Ölçümler sonucunda kontrol ve çalışma grubunda östradiol seviyesinde belirgin bir yükseliş görülmedi. Dopamin antagonistlerinin prepubertal kuzularda ve koyunlarda östradiol seviyeleri üzerine etkisini konu alan bir makale bulunamadı. Ancak siklik koyunlar üzerinde yapılan bir çalışmada dopamin enjeksiyonunun düşük dozlarda östrojen seviyesini etkilemezken yüksek dozlarda östrojen salınımını baskıladığı görülmüştür. Elde edilen bu sonuç dopamin antagonistlerinin anöstrusta veya prepubertal dönemde östrojen salınımını

artırabileceğini göstermektedir (Deaver ve Dailey 1983). Sülpirid kisspeptin nöronlarını uyararak GnRH salınımını artırmaktadır (Weems ve ark 2015). Kisspeptinle ilgili yapılan çalışmalarda ise farklı sonuçlar elde edilmiştir. Sébert ve ark (2010) yaptıkları çalışmada kisspeptin uygulaması sonucu bazı hayvanlarda LH piki ve ovulasyon görülürken bazı hayvanlarda uygulama süresine bağlı olarak LH piki oluşmadığını belirtmektedir. LH piki şekillenen hayvanlarda östrojen seviyesinin belirgin şekilde yükselerek pik salınım gerçekleştirdiği görülürken, LH piki şekillenmeyen hayvanlarda östrojen seviyesinde yalnızca kısmi bir yükseliş (ortalama 1.27 pg/ml) görülmüştür. Kısıraklarda yapılan bir çalışmada ise bolus Kp10 enjeksiyonu LH salınımını artırmış ancak östrojen seviyelerinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (Decourt ve ark 2014). Birdane ve Çelik (2016) tarafından yapılan çalışmada da foliküler dönemde uygulanan kisspeptin agonisti Kp-10 LH salınımını belirgin şekilde artırmasına rağmen östrojen seviyesinde farklılık görülmemiştir. Tüm memelilerde şekillenen preovulatör dönemde şekillenen LH pikine östrojen seviyesinde belirgin yükseliş eşlik etmektedir. Bu durum östrojenin GnRH üzerindeki pozitif feedback etkisi olarak tanımlanmaktadır (Clarke ve ark 2009). Yapılan çalışmada Sülpirid uygulaması sonucunda östrojen seviyesinde belirgin bir artış tespit edilmedi. Ancak çalışma sonunda yapılan progesteron ölçümlerinde Sülpirid uygulanan grupta luteal bir yapı oluşumu belirgin şekilde görülmektedir. Ryan ve ark (1991) yaptıkları çalışmada prepubertal kuzularda ilk fertil östrus öncesi görülen kısa lüteal faz öncesinde östrojen seviyesindeki yükselişin tam luteal faz öncesiyle kıyaslandığında sınırlı olduğu bildirilmektedir. Yapılan çalışmada da kısa lüteal faz şekillendiği, bu nedenle östrojen seviyesindeki kısıtlı değişikliklerin tespit edilemediği sonucuna varılmıştır.

Prepubertal dönemdeki ve anöstrus dönemindeki hayvanlarda pulsatil LH salınımı görülmez ve bu nedenle ovulasyon şekillenmez. Bu östrojenin GnRH salınımını üzerindeki negatif feedback etkisinden kaynaklanmaktadır. Peripubertal dönemde ve anöstrustan östrus dönemine geçiş sırasında östrojenik negatif feedbackin kademeli olarak azalması GnRH'nın pulsatil salınmasına imkân vermekte böylece koyunlar pubertasa ve aşım sezonuna girebilmektedir. Buradan anlaşılabilir gibi LH'nın pulsatil salınımı pubertasa geçiş sürecinde kritik öneme sahiptir (Ryan ve Foster 1978, Foster ve Hileman 2015).

Bir dopamin antagonisti olan Sülpirid dopamin salınımını engelleyerek kisspeptin aracılığıyla GnRH nöronları üzerindeki negatif östrojenik baskıyı ortadan kaldırmaktadır (Anderson ve ark 2001, Weems ve ark 2015). Böylece GnRH'nın pulsatil salınımının foliküler gelişimi uyarmasıyla ovulasyonlar görülmektedir (Saxena ve ark 2015). Bu nedenle yapılan çalışmada Sülpirid'in pulsatil ve pik düzeyde LH salınımına nasıl etki ettiğini tespit etmek amacıyla uygulamanın ilk 2 gününde sık örnekleme daha sonra çalışma bitimine kadar belirlenen 6'şar hayvandan her uygulama öncesinde ve uygulama sonrası 4. saatte kan örnekleri alındı. Uygulama sonrası alınan kan örneğinin saati daha önce yapılan çalışmalarda uygulama sonrası en yüksek LH seviyesinin görüldüğü saat temel alınarak belirlendi (Branco 1990, Curlewis ve ark 1991).

Sık örnekleme sonuçlarına göre LH seviyesinin tahmini marjinal ortalaması Sülpirid grubunda 60. dakikada 1.2 ng/ml'nin üzerine ulaştı ve 2. gün 6. saatte yapılan sık kan alımının son ölçümüne kadar 0,8 ng/ml seviyesinin üzerinde kaldığı görüldü. Kontrol grubunda ise en yüksek LH seviyesinin tahmini marjinal ortalamasının 0.8 ng/ml'nin altında olduğu ilk örneklemede belirlenen bu düzeyin son ölçümlerde 0.2 ng/ml'ye gerilediği görülmüştür (grafik 3.4.). Sonuçlar karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel farkın belirgin olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Daha önce dopamin antagonistlerinin prepubertal hayvanlarda LH üzerine etkisini konu alan çalışmalarda yalnızca tek doz uygulama sonucunda oluşan LH salınım profili izlenmiştir. Branco ve ark (1990) yaptıkları çalışmada prepubertal koyunlara diğer bir D2 reseptör antagonisti olan pimozid uygulamış, uygulama sonucunda doz bağımlı olarak LH seviyesinin belirgin şekilde etkilendiği belirlenmiştir. Pimozid düşük dozlarda (0,08 mg/kg) uygulandığında anöstrustaki koyunlarda görülen etkiler kuzularda görülmemiştir. Anöstrustaki koyunlarda yapılan pimozid çalışmalarıyla karşılaştırıldığında benzer LH artışlarının sağlanabilmesi ancak yüksek doz pimozid (0,24 mg/kg) uygulamasında görülmüştür (Meyer ve Goodman 1985). Branco ve ark (1990)'nın yaptıkları çalışmada kontrol grubunda ortalama LH seviyesi 0.5 ng/ml pimozid grubunda ise 1.3 ng/ml olarak belirlenmiştir. Bu gruplarda 4 saatlik sürede LH puls sayısı ortalama kontrol ve pimozid grubunda sırasıyla ortalama 0.5 ve 1.9 olarak belirlenmiştir. Yürütülen çalışmada D2 reseptörlerine olan spesifitesi ve yan etkilerinin az olması sebebiyle diğer bir dopamin antagonisti olan Sülpirid kullanıldı. Daha önce prepubertal

kuzularda tek veya tekrarlayan doz uygulaması ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Goodman ve ark (2012) yaptıkları intraserebroventriküler Sülpirid uygulaması sonrası LH seviyesinin anöstrustaki koyunlarda ortalama 2.8 ng/ml seviyesinde olduğu belirtilmektedir. Bertrand ve ark (1999) ise benzer şekilde anöstrustaki koyunlarda Sülpirid uygulamasından sonra LH seviyesinin belirgin şekilde yükseldiğini belirtmektedir. Ancak bu çalışmada (Bertrand ve ark 1999) 2 hayvandan uyarım görülmediği için amplitüd hesaplanmamıştır. Ciechanowska ve ark (2008) anöstrustaki Polonya Merinosları üzerinde yaptıkları çalışmada kontrol grubunda LH amplitüdünün 4 ng/ml, intraserebroventriküler Sülpirid uygulanan grupta ise LH seviyesinin 5 ng/ml'nin üzerinde olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada 5 saatlik sürede kontrol grubunda ortalama 1, Sülpirid uygulanan grupta ortalama 4 LH dalgası tespit edilmiş ortalama LH seviyesi kontrol grubunda 1,05 ng/ml sülpirid uygulanan grupta 1,2 ng/ml olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Misztal ve ark (2004)'nın yaptıkları çalışmada 0,6 mg/kg subkutan sülpirid uygulaması sonucu 4 saatlik sürede ortalama 1.5-2 LH dalgası yaklaşık 1.2 ng/ml ortalama LH seviyesi ve LH amplitüdlерinin en yüksek 3-4 ng/ml ulaştığı belirtilmektedir. Sunulan çalışmada ise ilk Sülpirid dozu sonrası kontrol grubunda medyan LH seviyesinin 0,47 ng/ml çalışma grubunda 1,22 ng/ml olarak tespit edilmiştir. İkinci gün 3. doz Sülpirid uygulaması sonucu medyan LH Sülpirid grubunda 1,04 ng/ml, kontrol grunda 0,20 ng/ml olarak belirlenmiştir. Puls frekansları incelendiğinde Sülpirid grubunda 1. ve 3. ilaç uygulaması sonrasında 3 saate oluşan LH dalgası sırasıyla 1,10 ve 1,30 kontrol grubunda 0.80 ve 0.50 olarak belirlenmiştir. Puls frekansları karşılaştırıldığı Sülpirid'in belirgin şekilde LH salınım sıklığını artırdığı tespit edilmiştir (Grafik 3.5.). En yüksek LH salınımının medyan seviyesi ilk uygulama sonrası 1.42 ng/ml (Min-max 1.25-3.89), kontrol grubunda 0,73 ng/ml (Min-max 0.45-1.94) olarak belirlendi. İkinci gün 3. doz sülpirid uygulaması sonucu Sülpirid grubunda 1,4809 ng/ml (Min-max 1,30-4,21), kontrol grubunda 0,50 ng/ml (Min-max 0,23-1,90) olduğu tespit edilmiş aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Çizge 3.8., grafik 3.8.). Elde edilen sonuçlar daha önce dopamin antagonistleri ile koyunlar üzerinde yapılan çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Buna rağmen bazı çalışmalarda (Goodman ve ark 2012) Sülpirid uygulaması sonucu daha yüksek LH ortalaması elde edilmiştir. Yaptığımız çalışmada kullanılan hayvan materyalinin ırk, yaş, kilo, beslenme, barınma gibi çevresel ve fizyolojik belirleyiciler bakımından aynı şartlara sahip olmasına rağmen kontrol

grubu içerisindeki bazı hayvanlarda çok yüksek veya çok düşük uç değerler elde edilmiştir. Ayrıca kontrol grubunda 2. gün yapılan ölçümlerde elde edilen sonuçlar ile ilk gün elde edilen LH değerleri karşılaştırıldığında ilaç verilmemesine rağmen istatistiksel farklılıklar görülmüştür. Farklı günlerde yapılan ölçümler kendi içerisinde karşılaştırıldığında ise kontrol grubunda istatistiksel önem tespit edilmemiştir. Bu nedenle mevcut durumun ilacın uygulama yolu, kullanılan hayvan materyalinin yaşı, ırkı veya genetik faktörlerin (Gaskins ve ark 2005, Fogarty ve ark 2007, Nieto ve ark 2013) sebep olduğu bireysel farklılıklar ile LH'nın kısa yarı ömürlü (Ortalama 30dk) (Yıldız ve ark 2003) olması sonucu şekillenen pulsatil seyrinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Yürütülen tez çalışmasında tekrarlı Sülpirid uygulamasının LH üzerine etkisinin belirlenmesi amacıyla her uygulama öncesinde ve sonrasındaki 4. saatte LH ölçümü yapıldı (Tortonese ve Lincoln 1995). Daha önce anöstrustaki koyunlar üzerinde yapılan tekrarlı 0,6 mg/kg dozda Sülpirid uygulamasında koyunlar uygulama başlangıcından itibaren 2 ile 10 gün arasında östrus belirtileri göstermiş ancak LH ölçümü yapılmamıştır (Saxena ve ark 2015). Bunun yanında kısraklar üzerinde yapılan uzun süreli (20-100 Gün) Sülpirid uygulaması hem anöstrustaki hem de geçiş dönemindeki kısraklarda aşım sezonuna girişi hızlandırmış, LH seviyesi artırmış, ovulasyonlar belirgin şekilde kontrol grubuna göre uygulama grubunda daha önce şekillenmiştir (Besognet ve ark 1996, Mari ve ark 2009, Panzani ve ark 2011). Bu nedenle yapılan çalışmada da tekrarlı Sülpirid uygulamasının bazal ve en yüksek LH seviyelerini artırması beklenmekteydi. Ancak sunulan çalışmada veriler karşılaştırıldığında tekrarlanan doz Sülpirid uygulanan hayvanlarda en yüksek ve en düşük LH seviyeleri arasında istatistiksel bir fark görülmedi (Çizelge 3.5., Grafik 3.10., 3.11.). Tekrarlı Sülpirid uygulaması sonucu yapılan 4. saat LH ölçümü daha önce dopamin antagonistleri ile koyunlar üzerinde yapılan çalışmalarda uygulama sonrası elde edilen en yüksek LH seviyesi temel alınarak belirlendi. Yaptığımız çalışmada da sık örnekleme sırasında elde edilen veriler incelendiğinde medyan LH seviyesinin Sülpirid uygulanan grupta 2. saatte en yüksek seviyeye ulaştığı ve bu yüksek seyrini uygulama sonrası 6. Saate kadar sürdürdüğü görülmektedir. Östrojenik negatif feedback mekanizmasında dopamin, kisspeptin nöronlarını etkileyerek GnRH salınımını baskılamaktadır (Goodman ve ark 2012). Bu süreçte etkin rol alan 2 madde [dopamin (Beaulieu ve Gainetdinov 2011) ve kisspeptin

(Messenger ve ark 2005)] G-protein kenetli reseptörlere bağlanarak etki göstermektedir. Sadece dopamin ve kisspeptin değil birçok nöropeptit (histamin, GABA, takininler, somatostatin, noradrenalin, seratonin) bu reseptörler üzerinden etkilerini gerçekleştirmektedir. G-protein kenetli reseptörlerin önemli bir özelliği sabit olmaması, daha önceki aktivasyon ve sinyallere göre hafıza oluşturmalarıdır (Gainetdinov ve ark 2004). Bu nedenle uzun süreli tekrarlı Sülpirid uygulamasının sebep olduğu sürekli kisspeptin salınımının GnRH nöronları üzerindeki GPR54 (G-protein kenetli kisspeptin reseptörü) (Seminara ve ark 2003) reseptörlerinde desensitizasyona neden olduğu ihtimali ön plana çıkmaktadır. Fakat Sülpirid uygulaması sonucu çalışma sonunda ölçülen progesteron değerlerinin arasında belirgin farklılık görülmektedir. Progesteron nöroendokrin sistem içerisinde GnRH salınım frekansı ve amplitüdü üzerinde değişikliklere sebep olmaktadır. LH foliküler dönemde yüksek frekanslı ve düşük amplitüde, luteal dönemde, pubertas öncesi dönemde ve anöstrusta yüksek amplitüd ve düşük frekansta salınmaktadır (Moenter ve ark 1991, Gallegos-Sánchez ve ark 1998). Bu nedenle oluşan etkinin ilk ve ikinci gün Sülpirid uygulaması ile LH seviyesinin artmasına bağlı olarak artan progesteron seviyesinin LH salınım şeklini değiştirdiği ikinci bir ihtimal olarak önem kazanmaktadır. Yapılan çalışmada manipülasyonların oluşturacağı stresin reproduktif davranışlar ve hormonlar üzerindeki olumsuz etkilerini azaltmak amacıyla tekrarlı uygulama öncesinde ve yalnızca uygulama sonrasında 1 kez örnekleme yapılmıştır. Besognet ve ark (1996) yaptıkları çalışmada anöstrustaki kısıraklarda tekrarlı sülpirid uygulamasının LH üzerine etkilerini belirlemek amacıyla belirlenen 3 farklı günde 11 saat süresince sık örnekleme yapılmış LH ve FSH seviyesinin belirgin şekilde uygulama grubunda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Farklı fizyolojilere sahip olmalarına rağmen kısırak ve koyunların mevsimsel poliöstrik hayvanlar olması nedeniyle yapılan çalışmada tekrarlı uygulamalarda yükselen LH seviyesinin belirlenememesinin uygulama sonrası tek örnekleme yapılması sonucu oluştuğu kanaatine varılmıştır.

Yapılan çalışmada tekrarlı sülpirid uygulamasının reproduktif davranışlar üzerine etkisinin belirlenmesi amacıyla günde 2 kez (sabah-akşam) koç katımı yapıldı. Saxena ve ark (2015) yaptıkları çalışmada 0,6 mg/kg dozda subkutan Sülpirid uygulaması ile anöstrustaki koyunlarda %100 ovulasyon oranı ve %80'in üzerinde östrus elde edilmiştir. Anöstrustaki koyunlar ve prepubertal dönemdeki

kuzular benzer fizyolojik özelliklere sahiptir. Aynı zamanda bu güne kadar anöstrusta kullanılan östrus indüksiyon yöntemleri ile prepubertal dönemdeki kuzularda kullanılan pubertasin uyarılması çalışmalarında benzer yöntemler denenmiştir (Martinez ve ark 2015). Progesteron tabanlı yöntemler dışında pubertasin uyarılması amacıyla kullanılan yöntemler (ışık uygulamaları, koç katımı, melatonin implantlar ve bunların kombinasyonları) uzun süreler gerektirmektedir (Kenyon ve ark 2014). Peripubertal dönem öncesinde ve aşım sezonu öncesinde LH salınım sıklığı kademeli olarak artmaktadır (Legan ve ark 1977). Daha önce yapılan çalışmalarda dopamin antagonistlerinin koyunlarda LH salınım sıklığı ve amplitüdü üzerine olumlu etki gösterdiği belirlenmiştir (Meyer ve Goodman 1985). Yapılan çalışmada da Sülpirid uygulaması sonrası LH salınım sıklığı ve belirlenen en yüksek LH seviyesi artmıştır. Bu nedenle çalışma öncesinde alternatif yöntemlerle kıyaslandığında daha kısa sürede Sülpirid'in ortaya çıkaracağı reproduktif davranışların belirlenmesi amacıyla koç katımı yapıldı. Çalışma öncesinde koçlar, koç katımı etkisini elimine etmek için doğumlarından itibaren koçlarla birlikte yan yana bölmelerde tutuldu. Çalışmada 5 koyuna 1 koç düşecek şekilde 12 adet Merinos koç kullanıldı (Corner ve ark 2013). Çalışma süresince koç katımı boyunca tespit edilebilen seksüel bir davranış olmadı. Çalışmada kullanılan koçlara çalışma öncesinde seksüel uyarım amacıyla herhangi bir şey uygulanmadı. Ancak fizyolojik olarak incelendiğinde koçlarda da mevsime bağlı olarak libido, testis büyüklüğü, testosteron seviyesi gibi reproduktif özelliklerde belirgin değişiklikler olmaktadır. Yaz aylarında en düşük seviyelere gerileyen bu özellikler sonbaharda en üst seviyeye çıkmaktadır (Rosa ve Braynt 2003). Çalışmada koçların reproduktif davranışları veya reproduktif özellikleri ile ilgili (testis büyüklüğü, testosteron seviyesi vb) ölçüm yapılmadı. Ancak koçların arama davranışları hususunda oldukça isteksiz oldukları gözlemlendi. Abecia ve ark (2016) seksüel olarak uyarılmış koçlar ile prepubertal kuzularda yaptıkları uyarımda Mayıs ayında test grubunda %68 ovulasyon elde edilirken kontrol grubuna ovulasyon görülmemiştir. Bunun yanında uyarım için koçlar en az 1 aylık süre boyunca koyunlarla birlikte tutulmuştur. Yaptığımız çalışmada uyarılmış koçların kullanılmamış olması ve kısa süreli koç katımı nedeniyle östrus belirtilerinin tespit edilememiş olabileceği düşünülmektedir. Bunun yanında eksojen uygulamalarla prepubertal dönemdeki kuzular üzerinde yapılan çalışmalar incelendiğinde ovulasyondan önce LH seviyesinin 10 ng/ml üzerine yükseldiği görülmüştür (Kaya ve ark 2008). Yaptığımız çalışmada ise Sülpirid

uygulanan grupta salınım frekansı ve ortalama LH seviyesi artmış olsa da tespit edilen en yüksek LH seviyesi bu seviyenin çok altındaydı. Bu nedenle yeteri kadar yükselmese de artan LH seviyesinin lüteinizasyonu sağlayabildiği düşünülmektedir. Yaptığımız çalışmada Sülpirid uygulaması sonrasında progesteron seviyesinin uygulama grubunda belirgin şekilde yükseldiği görüldü. Kuzular üzerinde yapılan uyarım çalışmalarında prepubertal kuzularda ilk ovulasyon öncesinde prematüre foliküllerin lüteinasyonu sonucu kısa bir lüteal (2-5 gün) faz olduğu fertil ovulasyonların bir ya da 2 siklus sonrasında gerçekleştiği belirtilmektedir (Yellon ve Foster 1985, 1986). Bu da yükselişin fertil ovulasyonlar sonucu değil foliküllerin lüteinasyonu neticesinde olduğu ihtimalini güçlendirmektedir. Daha önce yapılan çalışmalar ve elde ettiğimiz veriler incelendiğinde östrus belirtilerinin tespit edilememesinin kısa koç katımı süresi nedeniyle olduğu kanısına varılmıştır.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Yürütülen tez çalışması D2 spesifik bir dopamin antagonisti olan Sülpirid'in reproduktif amaçlı kullanımını değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Uygulama sonucunda elde edilen birçok veri ilk olma özelliğini taşıdığından sunulan çalışma dopamin antagonistlerinin reproduktif amaçlı kullanımıyla ilgili yapılacak çalışmalar için temel niteliğindedir. Yapılan çalışmada Sülpirid prepubertal kuzularda LH salınım sıklığını ve ortalama LH seviyesini belirgin şekilde artırmıştır. Ortalama LH seviyesinin ve LH salınım sıklığının artmasıyla luteal bir yapı olduğu, progesteron seviyesinin Sülpirid uygulanan hayvanlarda belirgin olarak yükseldiği görülmüştür. Bunun yanında sunulan çalışmada FSH ve östrojen seviyeleri de ölçülmüştür. Sülpirid'in tekrarlı uygulmasının FSH ve östrojen seviyelerinde belirgin değişikliklere sebep olmamasına rağmen FSH seviyesinin çalışma grubunda yüksek olduğu belirlenmiştir. Elde edilen veriler pubertasa geçiş sürecinde dopaminerjik kontrolün önemli bir kısıtlayıcı faktör olduğu ortaya koymaktadır.

Çalışma süresince kısa uyarımın kuzular üzerinde oluşturacağı reprofüktif davranışları tespit etmek amacıyla günde 2 defa 1'er saat koç katımı yapılmıştır. Ancak kuzularda herhangi bir seksüel davranış belirlenememiştir. Bu nedenle tek başına kullanıldığında, tekrarlı sülpirid uygulamasını takiben uzun süreli koç katımının yapılmasıyla makul gebelik oranları da elde edilmesi mümkün olabilecektir. Tek başına kullanımının yanında senkronizasyon yöntemlerinin içerisinde veya diğer uyarım yöntemleri (koç etkisi, ışık uygulamaları) ile birlikte daha güçlü uyarım cevabı alınabileceği de düşünülmektedir. Sunulan çalışmada Sülpirid uygulaması günlük iki kez 0,6 mg/kg dozda subkutan yolla yapıldı. Bu nedenle uzun etkili formülasyonlarının geliştirilmesi saha çalışmalarının yapılabilmesi için uygulama kolaylığı sağlayacaktır. Sülpirid uygulaması ile şekillenen LH salınım sıklığındaki artış progesteron uygulamaları dışında eksojen olarak elde edilememektedir. Bu nedenle Sülpirid'in prepubertal kuzularda ve anöstrusta yapılan uyarımlarda non-steroidal alternatif bir yöntem olarak değerlendirilebileceği sonucuna varılmıştır.

6. KAYNAKLAR

Abecia JA, Chemineau P, Gómez A, Keller M, Forcada F, Delgadillo JA, 2016. Presence of photoperiod-melatonin-induced, sexually-activated rams in spring advances puberty in autumn-born ewe lambs. *Animal reproduction science*, 170, 114-120.

Abecia JA, Forcada F, González-Bulnes A, 2012. Hormonal control of reproduction in small ruminants. *Animal reproduction science*, 130(3-4), 173-179.

Abecia JA, Forcada F, Zuñiga O, 2002. A note on the effect of individual housing conditions on LH secretion in ewes after exposure to a ram. *Applied Animal Behaviour Science*, 75(4), 347-352.

Adam CL, Archer ZA, Miller DW, 2003. Leptin actions on the reproductive neuroendocrine axis in sheep. *Reproduction-Cambridge-Supplement-*, 283-297.

Adam CL, Gadd TS, Findlay PA, Wathes DC, 2000. IGF-I stimulation of luteinizing hormone secretion, IGF-binding proteins (IGFBPs) and expression of mRNAs for IGFs, IGF receptors and IGFBPs in the ovine pituitary gland. *Journal of endocrinology*, 166(2), 247-254.

Ahmadzadeh A, Barnes MA, Gwazdauskas FC, Akers RM, 2006. Dopamine antagonist alters serum cortisol and prolactin secretion in lactating Holstein cows. *Journal of dairy science*, 89(6), 2051-2055.

Aksglaede L, Juul A, Leffers H, Skakkebaek NE, Andersson AM, 2006. The sensitivity of the child to sex steroids: possible impact of exogenous estrogens. *Human reproduction update*, 12(4), 341- 349.

Al-Maully NZN, Bryant MJ, Cunningham FJ, 1991. Effect of the introduction of rams on the pulsatile release of luteinizing hormone and the onset of reproductive activity in ewe lambs. *Animal Science*, 53(2), 209-214.

Amiridis GS, Cseh S, 2012. Assisted reproductive technologies in the reproductive management of small ruminants. *Animal reproduction science*, 130(3-4), 152-161.

Amstalden M, Coolen LM, Hemmerle AM, Billings HJ, Connors JM, Goodman RL, Lehman MN, 2010. Neurokinin 3 receptor immunoreactivity in the septal region, preoptic area and hypothalamus of the female sheep: colocalisation in neurokinin B cells of the arcuate nucleus but not in gonadotrophin-releasing hormone neurones. *Journal of neuroendocrinology*, 22(1), 1-12.

Anderson GM, Connors JM, Hardy SL, Valent M, Goodman RL, 2001. Oestradiol microimplants in the ventromedial preoptic area inhibit secretion of luteinizing hormone via dopamine neurones in anoestrous ewes. *Journal of neuroendocrinology*, 13(12), 1051-1058.

Andersson AM, Skakkebaek NE, 1999. Exposure to exogenous estrogens in food: possible impact on human development and health. *European Journal of Endocrinology*, 140(6), 477-485.

Arakawa R, Okumura M, Ito H, Takano A, Takahashi H, Takano H, Suhara T, 2010. Positron emission tomography measurement of dopamine D₂ receptor occupancy in the pituitary and cerebral cortex: relation to antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *The Journal of clinical psychiatry*, 71(9), 1131-1137.

Avrupa Birliği Resmi Dergisi, 2003. Hormonal, tirooidal etkili ve beta agonisti olan bazı maddelerin besicilikte kullanımının yasaklanması ile ilgili 96/22 /EC sayılı Konsey Direktifini değiştiren 22 Eylül 2003 tarihinde Avrupa Parlamentosu ve Konseyinin 2003/74/EC sayılı direktifi. Erişim tarihi: 20.11.2018 Erişim Adresi: http://www.fve.org/veterinary/pdf/food/directive_2003_74.pdf

Johnson R, Hanrahan CE, 2014. The US-EU beef hormone dispute. Library of Congress, Congressional Research Service.

Awel H, Eshetu L, Tadesse G, Birhanu A, Khar SK, 2009. Estrus synchronization in sheep with synthetic progestagens. *Tropical animal health and production*, 41(7), 1521.

Baby TE, Bartlewski PM, 2011. Circulating concentrations of ovarian steroids and follicle-stimulating hormone (FSH) in ewes with 3 or 4 waves of antral follicle emergence per estrous cycle. *Reproductive biology*, 11(1), 19-36.

Bakker J, De Mees C, Douhard Q, Balthazart J, Gabant P, Szpirer J, Szpirer C, 2006. Alpha-fetoprotein protects the developing female mouse brain from masculinization and defeminization by estrogens. *Nature neuroscience*, 9(2), 220.

Baptista T, de Baptista EA, Lalonde J, Plamondon J, Kin NNY, Beaulieu S, Richard D, 2004. Comparative effects of the antipsychotics sulpiride and risperidone in female rats on energy balance, body composition, fat morphology and macronutrient selection. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 28(8), 1305-1311.

Barrett DMW, Bartlewski PM, Duggavathi R, Davies KL, Huchkowsky SL, Epp T, Rawlings NC, 2008. Synchronization of follicular wave emergence in the seasonally anestrous ewe: the effects of estradiol with or without medroxyprogesterone acetate. *Theriogenology*, 69(7), 827-836.

Bartlewski PM, Aravindakshan J, Beard AP, Nelson ML, Batista-Arteaga M, Cook SJ, Rawlings NC, 2004. Effects of medroxyprogesterone acetate (MAP) on ovarian antral follicle development, gonadotrophin secretion and response to ovulation induction with gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) in seasonally anoestrous ewes. *Animal reproduction science*, 81(1-2), 63-75.

Bartlewski PM, Beard AP, Rawlings NC 1999. Ovarian Function in Ewes at The Onset of The Breeding Season. *Animal Reproduction Science*, 57(1), 67-88.

Bartlewski PM, Baby TE, Giffin JL, 2011. Reproductive cycles in sheep. *Animal reproduction science*, 124(3-4), 259-268.

Bartlewski PM, Beard AP, Cook S, Rawlings NC, 2002. Ovarian activity during sexual maturation and following introduction of the ram to ewe lambs. *Small Ruminant Research*, 43(1), 37-44.

Bartlewski PM, Beard AP, Rawlings NC, 2006. Ultrasonographic study of antral follicle development during sexual maturation in ewe lambs. *Small ruminant research*, 63(1-2), 189-198.

Bartlewski PM, Beard AP, Rawlings NC, 2001. Ultrasonographic study of the effects of the corpus luteum on antral follicular development in unilaterally ovulating western white-faced ewes. *Anim. Reprod. Sci.* 65, 231–244.

Bassett JM, Bomford J, Mott JC, 1988. Photoperiod: an important regulator of plasma prolactin concentration in fetal lambs during late gestation. *Quart J Exp Physiol* ;73:241–4.

Beaulieu JM, Gainetdinov RR, 2011. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacological reviews*, 63(1), 182-217.

Beck NFG, Davies MCG, 1994. The effect of stage of breeding season or pre-mating oestrogen and progestagen therapy on fertility in ewe lambs. *Animal Science*, 59(3), 429-434.

Becker S, Ceko M, Louis-Foster M, Elfassy NM, Leyton M, Shir Y, Schweinhardt P, 2013. Dopamine and pain sensitivity: neither sulpiride nor acute phenylalanine and tyrosine depletion have effects on thermal pain sensations in healthy volunteers. *PLoS One*, 8(11), e80766.

Beltramo M, Decourt C, 2018. Towards new strategies to manage livestock reproduction using kisspeptin analogs. *Theriogenology*, 112, 2-10.

Berardinelli JG, Dailey RA, Butcher RL, Inskeep EK, 1980. Source of circulating progesterone in prepubertal ewes. *Biology of reproduction*, 22(2), 233-236.

Bertrand F, Thiery JC, Picard S, Malpoux B, 1999. Implication of D2-like dopaminergic receptors in the median eminence during the establishment of long-day inhibition of LH secretion in the ewe. *Journal of endocrinology*, 163(2), 243-254.

Besognet B, Hansen BS, Daels PF, 1996. Dopaminergic regulation of gonadotrophin secretion in seasonally anoestrous mares. *Reproduction*, 108(1), 55-61.

Besognet B, Hansen BS, Daels PF, 1997. Induction of reproductive function in anestrus mares using a dopamine antagonist. *Theriogenology*, 47(2), 467-480.

Bentley GE, Tsutsui K, Kriegsfeld LJ 2010. Recent studies of gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH) in the mammalian hypothalamus, pituitary and gonads. *Brain research*, 1364, 62-71.

Billings HJ, Connors JM, Altman SN, Hileman SM, Holaskova I, Lehman MN, Goodman RL, 2010. Neurokinin B acts via the neurokinin-3 receptor in the retrochiasmatic area to stimulate luteinizing hormone secretion in sheep. *Endocrinology*, 151(8), 3836-3846.

Birdane MK, Çelik HA, 2016. The effects of Kisspeptin on LH profile and reproductive parameters in Pirlak sheep. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 63(4), 353-358.

Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Uygulamaları, 2003. 'Uyumluluk Politikası Kılavuzları El Kitabı, Sec. 608.400. Hayvanlarda kullanılan ilaç bileşimleri.' (Sağlık ve insan hizmetleri bölümü: Silver Spring, MD.) Erişim Tarihi: 25.11.2018 Erişim Adresi:http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/cpg/cpgvet/cpg608-400compounding.pdf

Birleşik Devletler Tarım Departmanı. Yabancı Tarım Servisi, 2003. 'AB Hormon Yasağının Tarihi ve Kronolojisi'. Kazanç Raporu E23206.' (USDA: Washington, DC.) Erişim Tarihi: 25.11.2018 Erişim Adresi

Blanc F, Fabre D, Bocquier F, Canepa S, Delavaud C, Caraty A, Chilliard Y, Debus N, 2007. Effect of a post-weaning restricted nutrition on the initiation of puberty, plasma leptin and the reproductive performance of early bred Merino ewe-lambs. In *Proceedings of the 11th seminar of the FAO-CIHEAM Sub-Network on Sheep and Goat Nutrition* (Eds A Priolo, L Biondi, H Ben Salem, P Morand-FEHR. CIHEAM/FAO/Università di Catania: Zaragoza, Spain

Bogusz AL, Hardy SL, Lehman MN, Connors JM, Hileman SM, Sliwowska JH, Billings HJ, McManus CJ, Valent M, Singh SR, Nestor CC, Coolen LM, Goodman RL, 2008. Evidence that γ -Aminobutyric Acid Is Part of the Neural Circuit Mediating Estradiol Negative Feedback in Anestrous Ewes. *Endocrinology*, 149(6), 2762-2772.

Borwick SC, Rae MT, Brooks J, McNeilly AS, Racey PA, Rhind SM, 2003. Undernutrition of ewe lambs in utero and in early post-natal life does not affect hypothalamic–pituitary function in adulthood. *Animal reproduction science*, 77(1-2), 61-70.

Brago CW, Whisnant S, Goodman RL, 1990. A role for catecholaminergic neurons in the suppression of pulsatile luteinizing hormone secretion in the prepubertal ewe lamb. *Neuroendocrinology*, 52(5), 448-454.

Brendemuehl JP, Cross DL, 2000. Influence of the dopamine antagonist domperidone on the vernal transition in seasonally anoestrous mares. *Journal Of Reproduction And Fertility-Supplement-*, 185-193.

Bronson FH, Rissman EF, 1986. The biology of puberty. *Biological Reviews*, 61(2), 157-195.

Burfening PJ, Van Horn JL, 1970. Induction of fertile oestrus in prepubertal ewes during the anoestrous season. *Reproduction*, 23(1), 147-150.

Burfening, PJ, Berardinelli JG 1986. Effect of feed treatment and exogenous estrogen and progestogen on puberty and lambing rates in ewe lambs. *Journal of animal science*, 63(6), 1717-1721.

Canoğlu E, Sarıbay K. 2012. Koyun Ve Keçilerde Üreme Kanalının Morfolojisi Ve Üreme Fizyolojisi. In: Çiftlik Hayvanlarında Doğum Ve Jinekoloji Semacan A, Kaymaz M, Fındık M, Rışvanlı A, Köker A. 1. Baskı. Medipres Malatya, Türkiye, p. 521-548.

Caraty A, Franceschini I, Hoffman GE, 2010. Kisspeptin and The Preovulatory Gonadotrophin-Releasing Hormone/Luteinising Hormone Surge in The Ewe: Basic Aspects and Potential Applications in The Control Of Ovulation. *Journal Of Neuroendocrinology*, 22(7), 710-715.

Caraty A, Smith JT, Lomet D, Ben Said S, Morrissey A, Cognie J, Clarke IJ, 2007. Kisspeptin Synchronizes Preovulatory Surges in Cyclical Ewes and Causes Ovulation in Seasonally Acyclic Ewes. *Endocrinology*, 148(11), 5258-5267

Card JP, Swanson LW, Moore RY, 1999. The Hypothalamus: An Overview Of Regulatory Systems, In *Fundamental Neuroscience*, Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR, Academic Press, New York. P.1013-1026

Cheung CC, Thornton JE, Kuijper JL, Weigle DS, Clifton DK, Steiner RA, 1997. Leptin is a metabolic gate for the onset of puberty in the female rat. *Endocrinology*, 138(2), 855-858.

Chowdhury VS, Tomonaga S, Nishimura S, Tabata S, Cockrem JF, Tsutsui K, Furuse M, 2012: Hypothalamic gonadotropin-inhibitory hormone precursor mRNA is increased during depressed food intake in heat-exposed chicks. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 162, 227–233.

Ciechanowska M, Łapot M, Malewski T, Mateusiak K, Misztal T, Przekop F, 2008. Implication of dopaminergic systems on GnRH and GnRHR genes expression in the hypothalamus and GnRH-R gene expression in the anterior pituitary gland of anestrus ewes. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*, 116(06), 357-362.

Clarke IJ, Campbell R, Smith JT, Prevot V, Wray S, 2012. *Neuroendocrine Control of Reproduction* In: *Handbook of neuroendocrinology* Fink G, Pfaf DW Levine JE. Academic Press.

Clarke IJ, Cummins JT, 1982. The Temporal Relationship Between Gonadotropin Releasing Hormone (Gnrh) And Luteinizing Hormone (Lh) Secretion In Ovariectomized Ewes¹. *Endocrinology*, 111(5), 1737-1739.

Clarke IJ, Cummins JT, de Kretser DM, 1983. Pituitary gland function after disconnection from hypothalamic influences in the sheep *Neuroendocrinology* 36 376–384

Clarke IJ, Parkington HC, 2014. Gonadotropin inhibitory hormone (GnIH) as a regulator of gonadotropes. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 385(1-2), 36-44.

Clarke IJ, Pompolo S, 2005. Synthesis and Secretion Of GnRH. *Animal Reproduction Science*, 88(1), 29-55.

Clarke IJ, Smith JT, Caraty A, Goodman RL, Lehman MN, 2009. Kisspeptin and seasonality in sheep. *Peptides*, 30(1), 154-163.

Clarke IJ, Thomas GB, Yao B, Cummins JT, 1987. GnRH Secretion Throughout The Ovine Estrous Cycle. *Neuroendocrinology*, 46(1), 82-88.

Colazo MG, Martinez MF, Small JA, Kastelic JP, Burnley CA, Ward DR, Mapletoft RJ, 2005. Effect of estradiol valerate on ovarian follicle dynamics and superovulatory response in progestin-treated cattle. *Theriogenology*, 63(5), 1454-1468.

Corner RA, Mulvaney FJ, Morris ST, West DM, Morel PCH, Kenyon PR, 2013. A comparison of the reproductive performance of ewe lambs and mature ewes. *Small Ruminant Research*, 114(1), 126-133.

Curlewis JD, Naylor AM, McNeilly AS, 1991. Evaluation of a possible role for the dopamine D1 and D2 receptors in the steroid-dependent suppression of luteinizing hormone secretion in the seasonally anoestrous ewe. *Journal of neuroendocrinology*, 3(4), 387-391.

Dardente H, 2012. Melatonin-Dependent Timing of Seasonal Reproduction by the Pars Tuberalis: Pivotal Roles for Long Daylengths and Thyroid Hormones. *Journal of neuroendocrinology*, 24(2), 249-266.

Dardente H, Lomet D, Robert V, Decourt C, Beltramo M, Pellicer-Rubio MT, 2016. Seasonal breeding in mammals: From basic science to applications and back. *Theriogenology*, 86(1), 324-332.

De Rensis F, Lopez-Gatius F, 2007. Protocols for synchronizing estrus and ovulation in buffalo (*Bubalus bubalis*): A review. *Theriogenology*, 67(2), 209-216.

de Roux, N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E, 2003. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(19), 10972-10976.

Deaver DR, Dailey RA, 1983. Effects of Dopamine and Serotonin on Concentrations of Luteinizing Hormone and Estradiol-17 β in Plasma of Cycling Ewes. *Biology of reproduction*, 28(4), 870-877.

Debeljuk L, Khar A, Jutisz M, 1978. Effect of pimozide and sulpiride on the release of LH and FSH by pituitary cells in culture. *Molecular and cellular endocrinology*, 10(2), 159-162.

Decourt C, Caraty A, Briant C, Guillaume D, Lomet D, Chesneau D, Lardic L, Duchamp G, Reigner F, Monget P, Dufourny, L, Beltramo M, Dardente H, 2014. Acute injection and chronic perfusion of kisspeptin elicit gonadotropins release but fail to trigger ovulation in the mare. *Biology of reproduction*, 90(2), 36-1.

Decourt C, Robert V, Anger K, Galibert M, Madinier JB, Liu X, Dardente H, Lomet D, Delmas DA, Caraty A, Herbison AE, Anderson GM, Aucagne V, Beltramo M, 2016. A synthetic kisspeptin analog that triggers ovulation and advances puberty. *Scientific reports*, 6, 26908.

Dede F, 2000. Diencephalonun İç Yapısı ile Fonksiyonlarının Kavranması In: *Nöroanatomi Fonksiyonel Nöroloji Atlası ve Ders Kitabı 3*. Baskı, Nobel, Adana, p. 313-330

Donadeu FX, Thompson Jr DL, 2002. Administration of sulpiride to anovulatory mares in winter: effects on prolactin and gonadotropin concentrations, ovarian activity, ovulation and hair shedding. *Theriogenology*, 57(2), 963-976.

Dougherty P, 1997a. The Hypothalamus: Structural Organization In: *Neuroscience Online, The Open-Access Neuroscience Electronic Textbook*. Byrne JH The University of Texas Health Science Center at Houston. Erişim Tarihi 21.11.2016. Erişim Adresi [Http://Neuroscience.Uth.Tmc.Edu/S4/Chapter01.Html](http://Neuroscience.Uth.Tmc.Edu/S4/Chapter01.Html)

Dougherty P, 1997b. Hypothalamic Control of Pituitary Hormone In: *Neuroscience Online, The Open-Access Neuroscience Electronic Textbook*. Byrne JH. The University of Texas Health Science Center, Houston. Erişim Tarihi 21.11.2016. Erişim Adresi [Http://Neuroscience.Uth.Tmc.Edu/S4/Chapter02.Html](http://Neuroscience.Uth.Tmc.Edu/S4/Chapter02.Html)

Dufourny L, Caraty A, Clarke IJ, Robinson JE, Skinner DC, 2005. Progesterone-Receptive B-Endorphin and Dynorphin B Neurons in The Arcuate Nucleus Project to Regions of High Gonadotropin-Releasing Hormone Neuron Density in The Ovine Preoptic Area. *Neuroendocrinology*, 81(3), 139-149.

Dufourny L, Gennetay D, Martinet S, Lomet D, Caraty A, 2016. The Content of Thyroid Hormone Receptor α in Ewe Kisspeptin Neurones is not Season-Dependent. *Journal of neuroendocrinology*, 28(2).

Duggavathi R, Bartlewski PM, Agg E, Flint S, Barrett DMW, Rawlings NC, 2005. The effect of the manipulation of follicle-stimulating hormone (FSH)-peak characteristics on follicular wave dynamics in sheep: does an ovarian-independent endogenous rhythm in FSH secretion exist?. *Biology of reproduction*, 72(6), 1466-1474.

Dýrmundsson ÓR, 1981. Natural Factors Affecting Puberty and Reproductive Performance in Ewe Lambs: A Review. *Livestock Production Science*, 8(1), 55-65.

Dýrmundsson OR, 1973. Puberty and early reproductive performance in sheep rams lambs. *Animal Breeding Abstracts (RU)* v. 41 (9) p. 419-430.

Ebling FJ, 2005. The neuroendocrine timing of puberty. *Reproduction*, 129(6), 675-683.

Edwards SJ, Juengel JL, O'Connell AR, Johnstone PD, Farquhar PA, Davis, GH, 2015. Attainment of puberty by ewes in the first year of life is associated with improved reproductive performance at 2 years of age. *Small Ruminant Research*, 123(1), 118-123.

Ehrhardt RA, Greenwood PL, Bell AW, Boisclair YR, 2003 Plasma leptin is regulated predominately by nutrition in preruminant lambs. *J Nutr*;133:41296–4201.

Endo N, Rahayu LP, Ito Y, Tanaka T, 2015. Ovarian and hormonal responses to single or continuous peripheral administration of senktide, a neurokinin 3 receptor agonist, during the follicular phase in goats. *Domestic animal endocrinology*, 53, 136-143.

Endo N, Tanaka T, 2014. Effects of senktide, a neurokinin 3 receptor agonist, on luteinizing hormone secretion and follicular development in anestrous Shiba goats: a pilot study. *BMC research notes*, 7(1), 773.

Endo N, Tanaka T, 2015. Effect of intermittent administration of neurokinin 3 receptor agonist on luteinizing hormone secretion, estrus, and ovulation in feed-restricted goats. *Small Ruminant Research*, 127, 50-57.

Erlich SS, Apuzzo ML, 1985. The Pineal Gland: Anatomy, Physiology, and Clinical Significance. *Journal of Neurosurgery*, 63(3), 321-341

Estrada KM, Pompolo S, Morris MJ, Tilbrook AJ, Clarke IJ, 2003. Neuropeptide Y (NPY) Delays The Oestrogen-Induced Luteinizing Hormone (LH) Surge in The Ovariectomized Ewe: Further Evidence That NPY Has a Predominant Negative Effect on LH Secretion in The Ewe. *Journal Of Neuroendocrinology*, 15(11), 1011-1020.

Evans NP, Dahl GE, Mauger D, Karsch FJ, 1995. Estradiol Induces Both Qualitative and Quantitative Changes in The Pattern of Gonadotropin-Releasing Hormone Secretion During The Presurge Period in The Ewe. *Endocrinology*;136:1603–9.

Fabre-Nys C, Martin GB, 1991. Hormonal control of proceptive and receptive sexual behavior and the preovulatory LH surge in the ewe: reassessment of the respective roles of estradiol, testosterone, and progesterone. *Hormones and behavior*, 25(3), 295-312.

Fernandez-Fernandez R, Navarro M, Barreiro ML, Vigo EM, Tovar S, Sirotkin AV, Casanueva FF, Aguilar E, Dieguez C, Pinilla L, Tena-Sempere M, 2005. Effects of chronic hyperghrelinemia on puberty onset and pregnancy outcome in the rat. *Endocrinology* 146, 3018–3025.

Fogarty NM, Ingham VM, Gilmour AR, Afolayan RA, Cummins LJ, Edwards, JH, Gaunt GM, 2007. Genetic evaluation of crossbred lamb production. 5. Age of puberty and lambing performance of yearling crossbred ewes. *Australian Journal of Agricultural Research*, 58(9), 928-934.

Foradori CD, Coolen LM, Fitzgerald ME, Skinner DC, Goodman RL, Lehman MN, 2002. Colocalization of Progesterone Receptors in Parvicellular Dynorphin Neurons of The Ovine Preoptic Area and Hypothalamus. *Endocrinology*, 143(11), 4366-4374

Foradori CD, Goodman RL, Adams VL, Valent M, Lehman MN, 2005. Progesterone increases dynorphin a concentrations in cerebrospinal fluid and preprodynorphin messenger ribonucleic acid levels in a subset of dynorphin neurons in the sheep. *Endocrinology*, 146(4), 1835-1842

Foster D, Kathleen R, 1979. Mechanisms governing onset of ovarian cyclicity at puberty in the lamb. In *Annales de Biologie Animale Biochimie Biophysique* (Vol. 19, No. 4B, pp. 1369-1380). EDP Sciences.

Foster DL, 1981. Mechanism for delay of first ovulation in lambs born in the wrong season (fall). *Biology of Reproduction*, 25(1), 85-92.

Foster DL, 1984. Preovulatory gonadotropin surge system of prepubertal female sheep is exquisitely sensitive to the stimulatory feedback action of estradiol. *Endocrinology*, 115(3), 1186-1189.

Foster DL, Ebling FJP, Claypool LE, Woodfill CJI, 1988. Cessation of long-day melatonin rhythms time puberty in a short day breeder. *Endocrinology*;123:1636-41.

Foster DL, Ebling FJP, Vannerson LA, Wood RI, Fenner DE, 1988 Regulation of Puberty in The Lamb: Internal and External Cues. In: Imura H, Shizume K, Yoshida S, Editors. *Progress in Endocrinology*, Vol. 2. Amsterdam: Elsevier. 861-6.

Foster DL, Hileman SM, 2015. Puberty in The Sheep In: *Knobil And Neill's Physiology Of Reproduction* (Vol. 2). Plant TM, Zeleznik AJ. 3. Ed Academic Press Elseiver London P. 1441-1485.

Foster DL, Mickelson IH, Ryan KD, Coon GA, Drongowski RA, Holt JA, 1978. Ontogeny of pulsatile luteinizing hormone and testosterone secretion in male lambs. *Endocrinology*, 102(4), 1137-1146.

Foster DL, Ryan KD, Papkoff H, 1984. Hourly administration of luteinizing hormone induces ovulation in prepubertal female sheep. *Endocrinology*, 115(3), 1179-1185.

Foster DL, Yellon SM, Olster DH, 1985. Internal and external determinants of the timing of puberty in the female. *J. Reprod. Fertil.* 75,327–344.

Foyouzi N, Frisbæk Y, Norwitz ER 2004. Pituitary gland and pregnancy. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 31(4), 873-892.

Freking, BA, Leymaster KA, 2004. Evaluation Of Dorset, Finnsheep, Romanov, Texel, And Montadale Breeds of Sheep: IV. Survival, Growth, And Carcass Traits of F Lambs. *Journal of Animal Science*, 82(11), 3144-3153.

Gainetdinov RR, Premont RT, Bohn LM, Lefkowitz RJ, Caron MG, 2004. Desensitization of G protein-coupled receptors and neuronal functions. *Annu. Rev. Neurosci.*, 27, 107-144.

Gallegos-Sánchez J, Malpaux B, Thiéry JC, 1998. Control of pulsatile LH secretion during seasonal anoestrus in the ewe. *Reproduction Nutrition Development*, 38(1), 3-15.

Gaskins CT, Snowden GD, Westman MK, Evans M, 2005. Influence of body weight, age, and weight gain on fertility and prolificacy in four breeds of ewe lambs. *Journal of animal science*, 83(7), 1680-1689.

Gómez-Brunet A, Santiago-Moreno J, Chemineau P, Malpaux B, López-Sebastián A ,2010. Melatonin secretion during postnatal development in wild and domestic female lambs. *Animal reproduction science*, 119(1-2), 24-30.

Gong JG, Bramley TA, Gutierrez CG, Peters AR, Webb R, 1995. Effects of chronic treatment with a gonadotrophin-releasing hormone agonist on peripheral concentrations of FSH and LH, and ovarian function in heifers. *Reproduction*, 105(2), 263-270.

Goodman RL, Bittman EL, Foster DL, 1982 Alterations in the control of luteinizing hormone pulse frequency underlie the seasonal variation in estradiol negative feedback in the ewe. *Biol Reprod*;27:580-589

Goodman RL, Bittman EL, Foster DL, Karsch FJ, 1981. The Endocrine Basis of The Synergistic Suppression of Luteinizing Hormone By Estradiol and Progesterone. *Endocrinology*;109: 1414–7.

Goodman RL, Coolen LM, Anderson GM, Hardy SL, Valent M, Connors JM, Lehman MN, 2004. Evidence That Dynorphin Plays a Major Role in Mediating Progesterone Negative Feedback on Gonadotropin-Releasing Hormone Neurons in Sheep. *Endocrinology*, 145(6), 2959-2967

Goodman RL, Karsch RJ, 1980. Pulsatile secretion of luteinizing hormone: differential suppression by ovarian steroids. *Endocrinology*, 107(5), 1286-1290.

Goodman RL, Inskeep EK, 2015. Control of Ovine Estrous Cycle In: Knobil And Neill's Physiology of Reproduction (Vol. 2). Plant TM, Zeleznik AJ. 3. Ed Academic Press Elseiver London P. 1259-1305.

Goodman RL, Maltby MJ, Millar RP, Hileman SM, Nestor CC, Whited B, Lehman MN, 2012. Evidence That Dopamine Acts Via Kisspeptin to Hold GnRH Pulse Frequency in Check in Anestrous Ewes. *Endocrinology*, 153(12), 5918-5927.

Goodman RL, Parfitt DB, Evans NP, Dahl GE, Karsch FJ, 1995 Endogenous opioid peptides control the amplitude and shape of gonadotropin-releasing hormone pulses in the ewe. *Endocrinology* 136:2412–2420

Gordon I, 2004. More Frequent Lambings In sheep In: Controlled Reproduction in Sheep and Goats Gordon I 3. Ed CABI Publishing Cambridge, USA. p. 177-199

Gootwine E, Braw-Tal R, Shalhevet D, Bor A, Zenou A, 1993. Reproductive performance of Assaf and Booroola-Assaf crossbred ewes and its association with plasma FSH levels and induced ovulation rate measured at prepuberty. *Animal Reproduction Science*, 31(1-2), 69-81.

Goto Y, Endo N, Nagai K, Ohkura S, Wakabayashi Y, Tanaka A, Matsui H, Kusaka M, Okamura H, Tanaka T, 2014. Ovarian and Hormonal Responses to Follicular Phase Administration of Investigational Metastin/Kisspeptin Analog, TAK-683, in Goats. *Reproduction in Domestic Animals*, 49(2), 338-342.

Greenhouse SW, Geisser S, 1959. On methods in the analysis of profile data. *Psychometrika*, 24(2), 95-112.

Hardy SGP, Chronister RB, 1997 *The Hypothalamus*, In *Fundamental Neuroscience*, Haines DE, , Churchill Livingstone, New York, 431-442.

Hare L, Bryant MJ, 1985. Ovulation rate and embryo survival in young ewes mated either at puberty or second or third oestrus. *Animal Reproduction Science* 8: 41-

Haresign W, Peters AR, Staples LD, 1990. The effect of melatonin implants on breeding activity and litter size in commercial sheep flocks in the UK. *Anim Prod*, 50:111-121.

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), 182-192.

Hausman GJ, Barb CR, Lents CA, 2012. Leptin and reproductive function. *Biochimie*, 94(10), 2075-2081.

Hazlerigg DG, Simonneaux V, 2015. Seasonal regulation of reproduction in mammals In: *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*, Plant TM, Zeleznik AJ. 3. Ed Academic Press Elsevier London P. 1575-1604.

Henry BA, Goding JW, Tilbrook AJ, Dunshea FR, Clarke IJ, 2001. Intracerebroventricular infusion of leptin elevates the secretion of luteinising hormone without affecting food intake in long-term food-restricted sheep, but increases growth hormone irrespective of bodyweight. *Journal of Endocrinology*, 168(1), 67-77.

Hogue DE, Magee BH, Travis HF, 1980. Accelerated lambing schemes. Cornell Animal Sci. Mimeogr. Ser, 47.

Holmes D 2016. Reproductive Endocrinology: Acquisition of Kisspeptin Responsiveness is Key to Reversal of Hypogonadotropic Hypogonadism. Nature Reviews Endocrinology

Honaramooz A, Chandolia RK, Beard AP, Rawlings NC, 2000. Opioidergic, dopaminergic and adrenergic regulation of LH secretion in prepubertal heifers. Journal of reproduction and fertility, 119(2), 207-216.

Hulet CV, Wiggins EL, Ercanbrack SK, 1969 Estrus in range lambs and its relationship to lifetime reproductive performance. J. Anim. Sci. 28,246–252.

Iremonger KJ, Constantin S, Liu X, Herbison AE, 2010. Glutamate Regulation of GnRH Neuron Excitability. Brain Research, 1364, 35-43

Jansen HT, Hileman SM, Lubbers LS, Kuehl DE, Jackson GL, Lehman MN, 1997. Identification and Distribution of Neuroendocrine Gonadotropin-Releasing Hormone Neurons in The Ewe. Biology of Reproduction, 56(3), 655-662.

Jansen HT, Khalid M, Jackson GL, 1991. N-methyl-D, L-aspartate induces a transient increase in LH secretion in the seasonally anestrous ewe. Domestic animal endocrinology, 8(1), 55-62.

Kalra SP, Kalra PS, 1996. Nutritional Infertility: The Role of The Interconnected Hypothalamic Neuropeptide Y–Galanin–Opioid Network. Frontiers In Neuroendocrinology, 17(4), 371-40

Karsch FJ, Legan SJ, Ryan KD, Foster DL, 1980. Importance of estradiol and progesterone in regulating LH secretion and estrous behavior during the sheep estrous cycle. Biology of reproduction, 23(2), 404-413.

Karsch FJ, Weick RF, Hotchkiss J, Dierschke DJ, Knobil E, 1973. An Analysis of the Negative Feedback Control of Gonadotropin Secretion Utilizing Chronic Implantation of Ovarian Steroids in Ovariectomized Rhesus Monkeys 1 2. Endocrinology, 93(2), 478-486.

Karsch FJ, Foster DL, Legan SJ, Ryan KD, Peter GK 1979. Control of the preovulatory endocrine events in the ewe: interrelationship of estradiol, progesterone, and luteinizing hormone. *Endocrinology*, 105(2), 421-426.

Kassem R, Owen JB, Fadel I, 1989. The effect of pre-mating nutrition and exposure to the presence of rams on the onset of puberty in Awassi ewe lambs under semi-arid conditions. *Animal Science*, 48(2), 393-397.

Kaya M, Cenesiz M, Ucar O, Yildiz S, 2008. Determination of luteinizing hormone (LH) response to different doses of leirelin acetate (a GnRH analogue) in Tuj ewe-lambs. *Revue Méd. Vét*, 159(7), 413-417.

Keane MG, 1974. Effect of progestagen-PMS hormone treatment on reproduction in ewe lambs. *Irish Journal of Agricultural Research*, 39-48.

Keane MG 1975. Effect of age and plane of nutrition during breeding on the reproductive performance of Suffolk-X ewe lambs. *Irish Journal of Agricultural Research*, 91-98.

Keisler DH, 2007. Sheep breeding strategies. In: Youngquist RS, Threlfall WR (Eds.), *Current Therapy in Large Animal Theriogenology.*, 2nd ed. Saunders, Elsevier, USA, pp. 649–661.

Kelly JM, Kleemann DO, Walker SK, 2005. Enhanced efficiency in the production of offspring from 4-to 8-week-old lambs. *Theriogenology*, 63(7), 1876-1890.

Kemp RA, Lane SF, Berger YM, 1991. Effects of shearing and prebreeding ram exposure on days to first mark and pregnancy rate of ewe lambs. *Canadian journal of animal science*, 71(3), 905-907.

Kennaway DJ, Gilmore TA, Dunstan EA, 1985. Pinealectomy delays puberty in ewe lambs. *J Reprod Fertil*;74:119–25.

Kenyon PR, Morel PCH, Morris ST, West DM, 2008. A note on the effect of vasectomised rams and short-term exposures to entire rams prior to the breeding

period on the reproductive performance of ewe lambs. *Applied Animal Behaviour Science*, 110(3-4), 397-403.

Kenyon PR, Thompson AN, Morris ST, 2014. Breeding ewe lambs successfully to improve lifetime performance. *Small Ruminant Research*, 118(1-3), 2-15.

Kenyon PR, van der Linden DS, West DM, Morris ST, 2011. The effect of breeding hoggets on lifetime performance. *New Zealand Journal of Agricultural Research* 54, 321–330. doi:10.1080/00288233.2011. 611148

Kenyon PR, Viñoles C, Morris ST, 2012. Effect of teasing by the ram on the onset of puberty in Romney ewe lambs. *New Zealand journal of agricultural research*, 55(3), 283-291.

Kıvrak MB, Aydın İ, Semacan A, Çakır YZ, 2018. Determination of the effect of different synchronization protocols on fetal sex in heifers. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 34(4), 284-289.

Knight TW, Lynch PR, 1980a. Source of ram pheromones that stimulate ovulation in the ewe. *Anim. Reprod. Sci.* 3, 133–136.

Knight TW, Lynch PR, 1980b. The pheromone from rams that stimulates ovulation in the ewe. *Proc. Aust. Soc. Anim. Prod.* 13, 74–76.

Knights M, Baptiste QS, Lewis PE, 2002. Ability of ram introduction to induce LH secretion, estrus and ovulation in fall-born ewe lambs during anestrus. *Animal reproduction science*, 69(3-4), 199-209.

Knights M, Redhead A, D'Souza K, Baptiste Q, 2015. Effect of stimulation with a gonadotropin mixture on reproductive outcome in nulliparous ewes bred during seasonal anestrus and early breeding season. *Animal reproduction science*, 159, 198-204.

Lamb GC, Dahlen CR, Larson JE, Marquezini G, Stevenson JS, 2010. Control of the estrous cycle to improve fertility for fixed-time artificial insemination in beef cattle: a review. *Journal of animal science*, 88(13), E181-E192.

Lane EA, Austin EJ, Crowe MA, 2008. Oestrous synchronisation in cattle— Current options following the EU regulations restricting use of oestrogenic compounds in food-producing animals: A review. *Animal reproduction science*, 109(1), 1-16.

Lechan RM, Toni R, 2013. Functional Anatomy Of The Hypothalamus and Pituitary. In: *Endotext*, Groot LJ De, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, Mclachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A South Dartmouth (MA): Mdtex.Com, Inc.

Legan SJ, Karsch FJ, Foster DL, 1977. The Endocrine Control of Seasonal Reproductive Function in the Ewe: A Marked Change in Response to the Negative Feedback Action of Estradiol on Luteinizing Hormone Secretion 1 2. *Endocrinology*, 101(3), 818-824.

Lehman MN, Coolen LM, Goodman RL, 2010. Minireview: Kisspeptin/Neurokinin B/Dynorphin (KNDy) Cells of The Arcuate Nucleus: A Central Node in The Control Of Gonadotropin-Releasing Hormone Secretion. *Endocrinology* 151, 3479–3489.

Lehman MN, Durham DM, Jansen HT, Adrian B, Goodman RL, 1996. Dopaminergic A14/A15 neurons are activated during estradiol negative feedback in anestrus, but not breeding season, ewes. *Endocrinology*, 137(10), 4443-4450.

Lehman MN, Karsch FJ, 1993. Do gonadotropin-releasing hormone, tyrosine hydroxylase-, and beta-endorphin-immunoreactive neurons contain estrogen receptors? A double-label immunocytochemical study in the Suffolk ewe. *Endocrinology*, 133(2), 887-895.

Leonardi CE, Dias FC, Adams GP, Singh J 2018. Effect of Kisspeptin-10 on plasma luteinizing hormone concentrations and follicular dynamics during the luteal phase in cattle. *Theriogenology*, 119, 268-274.

Lewis RM, Notter DR, Hogue DE, Magee BH 1996. Ewe fertility in the STAR accelerated lambing system. *Journal of Animal Science*, 74(7), 1511-1522.

Li H, Song H, Huang M, Nie H, Wang Z, Wang F 2014. Impact of Food Restriction on Ovarian Development, RF amide-Related Peptide-3 and the Hypothalamic–Pituitary–Ovarian Axis in Pre-Pubertal Ewes. *Reproduction in Domestic Animals*, 49(5), 831-838.

Lincoln, GA, Short RV 1980. Seasonal Breeding: Nature's Contraceptive. *Recent Prog. Horm. Res.* 36, 1–51.

Lopez JA, Bedenbaugh MN, Mccosh RB, Weems PW, Meadows LJ, Wisman B, Hileman, SM 2016. Does Dynorphin Play a Role in The Onset of Puberty in Female Sheep? *Journal of Neuroendocrinology*, 28(12).

Loureiro MFP, Pain SJ, Kenyon PR, Peterson SW, Blair HT 2012. Single female offspring born to primiparous ewe-lambs are lighter than those born to adult multiparous ewes but their reproduction and milk production are unaffected. *Animal production science*, 52(7), 552-556.

Lumpkin MD, McDonald JK, Samson WK and McCann SM, 1989. Destruction of the dorsal anterior hypothalamic region suppresses pulsatile release of follicle stimulating hormone but not luteinizing hormone *Neuroendocrinology* 50 229–235

Luridiana S, Mura MC, Daga C, Cosso G, Bodano S, Farci F, Zidda F, Carcangiu V 2016. Influences of melatonin treatment, melatonin receptor 1A (MTNR1A) and kisspeptin (KiSS-1) gene polymorphisms on first conception in Sarda ewe lambs. *Reproduction, Fertility and Development*, 28(6), 750-756.

Mahdi D, Khallili K 2008. Relationship between follicle growth and circulating gonadotrophin levels during postnatal development of sheep. *Animal reproduction science*, 106(1-2), 100-112.

Mari G, Morganti M, Merlo B, Castagnetti C, Parmeggiani F, Govoni N, Galeati G, Tamanini C 2009. Administration of sulpiride or domperidone for advancing the first ovulation in deep anestrous mares. *Theriogenology*, 71(6), 959-965.

Martin GB, Cognie Y, Gayerie F, Oldham CM, Poindron P, Scaramuzzi RJ, Thiéry JC 1980b. The hormonal response to teasing. *Proc. Aust. Soc. Anim. Prod.* 13, 77–79.

Martin GB, Oldham CM, Lindsay DR 1980a. Increased plasma LH levels in seasonally anovular Merino ewes following the introduction of rams. *Anim. Reprod. Sci.* 3, 125–132.

Martinez MF, McLeod B, Tattersfield G, Smaill B, Quirke LD, Juengel JL 2015. Successful induction of oestrus, ovulation and pregnancy in adult ewes and ewe lambs out of the breeding season using a GnRH+ progesterone oestrus synchronisation protocol. *Animal reproduction science*, 155, 28-35.

Matsuo H, Baba Y, Nair RG, Arimura A, Schally AV 1971. Structure Of The Porcine LH-and FSH-Releasing Hormone. I. The Proposed Amino Acid Sequence. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 43(6), 1334-1339.

Mauri MC, Bravin S, Bitetto A, Rudelli R, Invernizzi G 1996. A Risk-Benefit Assessment of Sulpiride in The Treatment of Schizophrenia. *Drug safety*, 14(5), 288-298.

McCue PM, Buchanan BR, Farquhar VJ, Squires EL, Cross DL 1999. Efficacy of domperidone on induction of ovulation in anestrus and transitional mares. In *Proc Am Assoc Equine Practnrs* (Vol. 45, pp. 217-18).

McMillen IC, Nowak R 1989. Maternal pinealectomy abolishes the diurnal rhythm in plasma melatonin concentrations in the fetal sheep and pregnant ewe during late gestation. *J Endocrinol*;120:459–64.

McNatty KP, Isaacs KL, Gentle L, Berry L, Hudson NL, Young W, McLeod BJ, 1998. Bioactive and immunoreactive FSH concentrations in ewe and ram lambs over the first year of life. *Animal reproduction science*, 51(2), 155-166.

McShane TM, May T, Miner JL, Keisler DH 1992. Central actions of neuropeptide-Y may provide a neuromodulatory link between nutrition and reproduction. *Biol Reprod*;46:1151–7.

Meikle A, Tasende C, Garófalo EG, Forsberg M 1998. Priming effect of exogenous oestradiol on luteinizing hormone secretion in prepubertal lambs. *Animal reproduction science*, 54(2), 75-85.

Mehta MA, Manes FF, Magnolfi G, Sahakian BJ, Robbins TW, 2004. Impaired set-shifting and dissociable effects on tests of spatial working memory following the dopamine D₂ receptor antagonist sulpiride in human volunteers. *Psychopharmacology*, 176(3-4), 331-342.

Messenger S, Chatzidaki EE, Ma D, Hendrick AG, Zahn D, Dixon J, Thresher RR, Malinge I, Lomet D, Carlton MBL, Colledge WH 2005. Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(5), 1761-1766.

Meyer SL, Goodman RL 1985. Neurotransmitters involved in mediating the steroid-dependent suppression of pulsatile luteinizing hormone secretion in anestrus ewes: Effects of receptor antagonists. *Endocrinology*;116:2054-2061.

Meza-Herrera CA, Torres-Moreno M, Lopez-Medrano JJ, Gonzalez-Bulnes A, Veliz FG, Mellado M, Calderon-Leyva MG 2011. Glutamate supply positively affects serum release of triiodothyronine and insulin across time without increases of glucose during the onset of puberty in female goats. *Animal reproduction science*, 125(1-4), 74-80.

Miller DW, Findlay PA, Morrison MA, Raver N, Adam CL 2002. Seasonal and dose-dependent effects of intracerebroventricular leptin on LH secretion and appetite in sheep. *Journal of Endocrinology*, 175(2), 395-404.

Misztal T, Romanowicz K, Barcikowski B, 2004. Effects of melatonin on luteinizing hormone secretion in anestrus ewes following dopamine and opiate receptor blockade. *Animal reproduction science*, 81(3-4), 245-259.

Mizuchi A, Kitagawa N, Miyachi Y, 1983. Regional distribution of sulpiride and sulpiride in rat brain measured by radioimmunoassay. *Psychopharmacology*. 81, 3, 195–198

Moenter SM, Caraty A, Locatelli A, Karsch FJ 1991. Pattern of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion leading up to ovulation in the ewe: existence of a preovulatory GnRH surge. *Endocrinology*, 129(3), 1175-1182.

Møller M, Baeres FM 2002. The Anatomy and Innervation of The Mammalian Pineal Gland. *Cell and Tissue Research*, 309(1), 139-150.

Moreno JS, Brunet AG, de Bulnes A G, Villar D, Sebastian AL 2000. Attainment of puberty in the European mouflon (*Ovis gmelini musimon*) and the domestic Manchega ewe (*Ovis aries*). *Reproduction in Domestic Animals*, 35(2), 49-52.

Morgan PD, Arnold GW, Lindsay DR 1972. A note on the mating behaviour of ewes with various senses impaired. *J. Reprod. Fertil.* 30, 151–152.

Morris ST, Kenyon PR 2014. Intensive sheep and beef production from pasture A New Zealand perspective of concerns, opportunities and challenges. *Meat science*, 98(3), 330-335.

Morrison CD, Daniel JA, Holmberg BJ, Djiane J, Raver N, Gertler A, Keisler DH 2001. Central infusion of leptin into well-fed and undernourished ewe lambs: effects on feed intake and serum concentrations of growth hormone and luteinizing hormone. *Journal of Endocrinology*, 168(2), 317-324.

Morton KM 2008. Developmental capabilities of embryos produced in vitro from prepubertal lamb oocytes. *Reproduction in domestic animals*, 43, 137-143.

Morton KM, Catt SL, Maxwell WC, Evans G 2005. Effects of lamb age, hormone stimulation and response to hormone stimulation on the yield and in vitro developmental competence of prepubertal lamb oocytes. *Reproduction, Fertility and Development*, 17(6), 593-601.

Mostafapour S, Zare S, Sadrkhanlou RA, Ahmadi A, Razi M, 2014. Sulpiride-induced hyperprolactinemia in mature female rats: evidence for alterations in the reproductive system, pituitary and ovarian hormones. *International journal of fertility & sterility*, 8(2), 193.

Mura MC, Luridiana S, Vacca GM, Bini PP, Carcangiu V 2010. Effect of genotype at the MTNR1A locus and melatonin treatment on first conception in Sarda ewe lambs. *Theriogenology*, 74(9), 1579-1586.

Narayana K 1985. Alterations in FSH release in the ewe by drugs affecting dopaminergic systems [follicle-stimulating hormone]. *Indian Veterinary Journal (India)*.

Navarro VM, Gottsch ML, Chavkin C, Okamura H, Clifton DK, Steiner RA 2009. Regulation of Gonadotropin-Releasing Hormone Secretion by Kisspeptin/Dynorphin/Neurokinin B Neurons in The Arcuate Nucleus of The Mouse. *J. Neurosci.* 29,11859–11866.

Nestor CC, Briscoe AM, Davis SM, Valent M, Goodman RL, Hileman SM 2012. Evidence of a Role For Kisspeptin and Neurokinin B in Puberty of Female Sheep. *Endocrinology*, 153(6), 2756-2765.

Nicholls TJ, Follett BK, Goldsmith AR, Pearson H 1988. Possible homologies between photorefractoriness in sheep and birds: the effect of thyroidectomy on the length of the ewe's breeding season. *Reproduction Nutrition Développement*, 28(2B), 375-386.

Nieto CR, Ferguson MB, Macleay CA, Briegel JR, Wood DA, Martin GB, Thompson AN 2013. Ewe lambs with higher breeding values for growth achieve higher reproductive performance when mated at age 8 months. *Theriogenology*, 80(5), 427-435.

Nieto CR, Ferguson MB, Macleay CA, Briegel JR, Wood DA, Martin GB, Bencini R, Thompson AN 2018b. Milk production and composition, and progeny performance in young ewes with high merit for rapid growth and muscle and fat accumulation. *animal*, 12(11), 2292-2299.

Nieto CR, Thompson AN, Martin GB 2018a. A new perspective on managing the onset of puberty and early reproductive performance in ewe lambs: a review. *Animal Production Science*, 58(11), 1967-1975.

Nieuwenhuys, R, Geeraedts, LM, Veening, JG 1982. The Medial Forebrain Bundle of The Rat. I. General Introduction. *Journal of Comparative Neurology*, 206(1), 49-81.

Nowak R, Rodway RG 1985. Effect of intravaginal implants of melatonin on the onset of ovarian activity in adult and prepubertal ewes. *Journal of Reproduction and Fertility*, 74(1), 287-293.

O'callaghan D, Donovan A, Sunderland SJ, Boland MP, Roche JF 1994. Effect of the presence of male and female flockmates on reproductive activity in ewes. *Reproduction*, 100(2), 497-503.

O'Doherty JV, Crosby TF 1990. The effect of progestagen type, PMSG dosage and time of ram introduction on reproductive performance in ewe lambs. *Theriogenology*, 33(6), 1279-1286.

Oldham CM, Gray SJ 1984. The 'ram effect' will advance puberty in 9-10 month old Merino ewes independent of their season of birth. In *Proc. Aust. Soc. Anim. Prod* 15, p. 727.

Oldham CM, Lindsay DR, Martin GB 1990. Effects of seasonal variation of live weight on the breeding activity of Merino ewes. *Reproductive physiology of Merino sheep. Concepts and consequences*'. (Eds CM Oldham, GB Martin, IW Purvis) pp, 41-58.

Padmanabhan V, McNeilly AS, 2001. Is there an FSH-releasing factor?. *Reproduction-Cambridge-*, 121(1), 21-30.

Padmanabhan V, Miehler CD, Borondy M, I'Anson H, Wood R, Landefeld T, Beitins I, 1992. Circulating bioactive follicle-stimulating hormone and less acidic follicle-stimulating hormone isoforms increase during experimental induction of puberty in the female lamb. *Endocrinology*, 131(1), 213-220.

Panzani D, Zicchino I, Taras A, Marmorini P, Crisci A, Rota A, Camillo F, 2011. Clinical use of dopamine antagonist sulpiride to advance first ovulation in transitional mares. *Theriogenology*, 75(1), 138-143.

Papachristoforou C, Koumas A, Photiou C, 2000. Seasonal Effects on Puberty and Reproductive Characteristics of Female Chios Sheep and Damascus Goats Born in Autumn or in February. *Small Ruminant Research*, 38(1), 9-15.

Papachristoforou C, Koumas A, Photiou C, 2007. Initiation of the breeding season in ewe lambs and goat kids with melatonin implants. *Small ruminant research*, 73(1-3), 122-126.

Payne AH, Hales DB, 2004. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocrine reviews*, 25(6), 947-970.

Pirl KG, Adams TE, 1987. Induction of precocious puberty in ewe lambs by pulsatile administration of GnRH. *Reproduction*, 80(2), 355-359.

Polkowska J, Picard S, Wańkowska M, Cieślak M, Caraty A, Tillet Y, 2014. Localization of kisspeptin neurons in the hypothalamus of peripubertal female lambs; possible connection with gonadotrophin releasing hormone and neuropeptide Y neurons. *J. Anim. Feed Sci.*, 23, 139-148.

Preece M, Mukherjee B, Huang CLH, Hall LD, Leslie RA, James MF, 2001. Detection of pharmacologically mediated changes in cerebral activity by functional magnetic resonance imaging: the effects of sulpiride in the brain of the anaesthetised rat. *Brain research*, 916(1-2), 107-114.

Ptak G, Loi P, Dattena M, Tischner M, Cappai P, 1999. Offspring from one-month-old lambs: studies on the developmental capability of prepubertal oocytes. *Biology of Reproduction*, 61(6), 1568-1574.

Quirke JF, 1979. Control of reproduction in adult ewes and ewe lambs, and estimation of reproductive wastage in ewe lambs following treatment with progestagen impregnated sponges and PMSG. *Livestock Production Science*, 6(3), 295-305.

Radwańska P, Kosior-Korzecka U, 2016. Relationships between leptin, the KiSS-1/GPR54 system and thyrotropic axis activity in ewe lambs predisposed to the delayed puberty. *Small Ruminant Research*, 144, 6-16.

Rahman ANMA, Abdullah RB, Wan-Khadajah WE, 2008. Estrus synchronization and superovulation in Goats: A Review. *J. Biol. Sci*, 8(7), 1129-1137

Ramirez VD, McCann SM, 1965. Inhibitory effect of testosterone on luteinizing hormone secretion in immature and adult rats. *Endocrinology*, 76(3), 412-417.

Rawlings NC, Bartlewski PM, 2007. Clinical Reproductive Physiology of Ewes In: *Current Therapy in Large Animal Theriogenology*. Youngquest, RS, Threlfall, WR. 2. Ed. Saunders Elsevier, St. Louis, 642-648.

Recabarren SE, Lobos A, Cendoyya E, Correa C, Rudolph I, 2000. Pituitary responsiveness to diurnal and nocturnal GnRH pulses in melatonin-treated ewe lambs. *Reproduction, Fertility and Development*, 12(2), 45-50.

Recabarren SE, Lobos A, Vilches C, Muñoz P, Sir-Petermann T, 2002. Pulsatile leptin secretion is independent of luteinizing hormone secretion in prepubertal sheep. *Endocrine*, 17(3), 175-184.

Redmond JS, Baez-Sandoval GM, Spell KM, Spencer TE, Lents CA, Williams, GL, Amstalden M, 2011. Developmental changes in hypothalamic Kiss1 expression during activation of the pulsatile release of luteinising hormone in maturing ewe lambs. *Journal of neuroendocrinology*, 23(9), 815-822.

Roberts CA, McCutcheon SN, Blair HT, Gluckman PD, Breier BH, 1990. Developmental patterns of plasma insulin-like growth factor-1 concentrations in sheep. *Domestic Animal Endocrinology*, 7(4), 457-463.

Rosa HJD, Bryant MJ, 2002. The 'ram effect' as a way of modifying the reproductive activity in the ewe. *Small ruminant research*, 45(1), 1-16.

Rosa HJD, Bryant MJ, 2003. Seasonality of reproduction in sheep. *Small Ruminant Research*, 48(3), 155-171.

Ryan KD, Foster DL, 1978. Progesterone and LH patterns in the peripuberal ewe lamb. In Proc. of the 11th Annual Meeting of the Society for the Study of Reproduction, Carbondale, IL (p. 58).

Ryan KD, Goodman RL, Karsch FJ, Legan SJ, Foster DL, 1991. Patterns of circulating gonadotropins and ovarian steroids during the first periovulatory period in the developing sheep. *Biology of reproduction*, 45(3), 471-477.

Rzewuska M, 1998. Sulpiride: the best known atypical, safe neuroleptic drug. Review of literature. *Psychiatria polska*, 32(5), 655-666.

Sakamoto K, Murata K, Wakabayashi Y, Yayou KI, Ohkura S, Takeuchi Y, Okamura H, 2012. Central Administration of Neurokinin B Activates Kisspeptin/NKB Neurons in The Arcuate Nucleus and Stimulates Luteinizing Hormone Secretion in Ewes During The Non-Breeding Season. *Journal of Reproduction and Development*, 58(6), 700-706.

Sam S, Frohman LA, 2008. Normal Physiology of Hypothalamic Pituitary Regulation. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 37(1), 1-22.

Saxena VK, De K, Kumar D, Naqvi SMK, Krishnaswamy N, Tiwari AK, 2015. Induction of ovulation in anestrus ewes using a dopamine receptor antagonist. *Theriogenology*, 84(8), 1362-1366.

Sawalha MN, Kridli RT, Jawasreh KI, Meza-Herrera CA, 2011. The use of melatonin and progestagen–eCG to initiate reproductive activity in prepuberal Awassi ewe lambs. *Tropical animal health and production*, 43(7), 1345-1350.

Schall RE, Ebling FJ, Karsch FJ, Foster DL, 1991. Postpubertal maturation of endogenous opioid regulation of luteinizing hormone secretion in the female sheep. *Biology of reproduction*, 44(5), 760-768.

Sébert ME, Lomet D, Said SB, Monget P, Briant C, Scaramuzzi RJ, Caraty A, 2010. Insights into the mechanism by which kisspeptin stimulates a preovulatory LH surge and ovulation in seasonally acyclic ewes: potential role of estradiol. *Domest Anim Endocrinol* 38, 289–298.

Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno Jr, JS, Shagoury JK, Bo-Abbas Y, Kuohung W, Schwino KM, Hendrick GA, Zahn, D, Dixon J, Kaiser UB, Slaugenhaupt SA, Gusella JF, O’Rahilly S, Carlton MBL, Crowley WF, Aparicio SAJR, Colledge WH, 2003. The GPR54 Gene As a Regulator of Puberty. *New England Journal of Medicine*, 349(17), 1614-1627.

Sendag S, Cetin Y, Alan M, Hadelier KG, Niemann H, 2008. Effects of eCG and FSH on ovarian response, recovery rate and number and quality of oocytes obtained by ovum pick-up in Holstein cows. *Animal reproduction science*, 106(1-2), 208-214.

Serratos J, Blass A, Rigau B, Mongrell B, Rigau T, Tortades M, Balagué J, 2006. Residues from veterinary medicinal products, growth promoters and performance enhancers in food-producing animals: a European Union perspective. *Rev Sci Tech*, 25(2), 637-53.

Singh SR, Hileman SM, Connors JM, Mcmanus CJ, Coolen LM, Lehman MN, Goodman RL, 2009. Estradiol Negative Feedback Regulation By Glutamatergic Afferents to Dopaminergic Neurons: Variation With Season. *Endocrinology*, 150(10), 4663-4671

Sjögren K, Liu JL, Blad K, Skrtic S, Vidal O, Wallenius V, Leroith D, Rnell J, Isaksson OGP, Jansson JO, Ohlsson C, 1999. Liver-derived insulin-like growth factor I (IGF-I) is the principal source of IGF-I in blood but is not required for postnatal body growth in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(12), 7088-7092.

Smith JT, Clarke IJ, 2010. Seasonal Breeding As a Neuroendocrine Model For Puberty in Sheep. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 324(1), 102-109.

Smith JT, Rao A, Pereira A, Caraty A, Millar RP, Clarke IJ, 2007. Kisspeptin is present in ovine hypophysial portal blood but does not increase during the preovulatory luteinizing hormone surge: evidence that gonadotropes are not direct targets of kisspeptin in vivo. *Endocrinology*, 149(4), 1951-1959.

Smith MJ, Jennes L, 2001. Neural Signals That Regulate GnRH Neurones Directly During The Oestrous Cycle. *Reproduction*, 122(1), 1-10.

Sugino T, Hasegawa Y, Kurose Y, Kojima M, Kangawa K, Terashima Y, 2004. Effects of ghrelin on food intake and neuroendocrine function in sheep. *Animal Reproduction Science*, 82, 183-194.

Sumbung FP, Williamson P, Carson RS, 1987. Response of prepubertal ewes primed with monensin or progesterone to administration of FSH. *Reproduction*, 81(2), 317-325.

Suttie JM, Kostyo JL, Ebling FJ, Wood RI, Bucholtz DC, Skottner A, Adel Te, Towns RJ, Foster DL, 1991. Metabolic Interfaces Between Growth And Reproduction. Iv. Chronic Pulsatile Administration Of Growth Hormone And The Timing Of Puberty In The Female Sheep. *Endocrinology*, 129(4), 2024-2032.

Tachibana T, Sato M, Takahashi H, Ukena K, Tsutsui K, Furuse M, 2005. Gonadotropin-inhibiting hormone stimulates feeding behavior in chicks. *Brain Res* 1050, 94–100.

Thiery JC, Gayrard V, Le Corre S, Viguie C, Martin GB, Chemineau P, Malpoux B, 1995. Dopaminergic control of LH secretion by the A15 nucleus in anoestrous ewes. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 49, 285–296.

Thiery JC, Martin GB, Tillet Y, Caldani M, Quentin M, Jamain C, Ravault JP, 1989. Role of hypothalamic catecholamines in the regulation of luteinizing hormone and prolactin secretion in the ewe during seasonal anestrus. *Neuroendocrinology* 49, 80–87.

Tilbrook AJ, Clarke IJ, 1992. Evidence that Dopaminergic Neurons are not Involved in the Negative Feedback Effect of Testosterone on Luteinizing Hormone in Rams in the Non-Breeding Season. *Journal of neuroendocrinology*, 4(3), 365-374.

Topaloglu AK, Reimann F, Guclu M, Yalin AS, Kotan LD, Porter KM, Serin A, Imamoglu S, 2009. TAC3 and TACR3 mutations in familial hypogonadotropic hypogonadism reveal a key role for Neurokinin B in the central control of reproduction. *Nature genetics*, 41(3), 354-358

Tortonese DJ, Lincoln GA, 1995. Effects of melatonin in the mediobasal hypothalamus on the secretion of gonadotrophins in sheep: role of dopaminergic pathways. *Journal of endocrinology*, 146(3), 543-552.

Tortonese DJ, 1999. Interaction between hypothalamic dopaminergic and opioidergic systems in the photoperiodic regulation of pulsatile luteinizing hormone secretion in sheep. *Endocrinology*, 140(2), 750-757.

Trounson AO, Willadsen SM, Moor RM, 1977. Reproductive function in prepubertal lambs: ovulation, embryo development and ovarian steroidogenesis. *Reproduction*, 49(1), 69-75.

Tsutsui K, Saigoh E, Ukena K, Teranishi H, Fujisawa Y, Kikuchi M, Sharp PJ, 2000. A novel avian hypothalamic peptide inhibiting gonadotropin release. *Biochemical and biophysical research communications*, 275(2), 661-667.

Ungerfeld R, Forsberg M, Rubianes E, 2004. Overview of the response of anoestrous ewes to the ram effect. *Reproduction, Fertility and Development*, 16(4), 479-490.

Underwood EJ, Shier FL, Davenport N, 1944. The breeding season of Merino, crossbred and British breed in the agricultural districts. *J. Agric. West. Aust.*, 2(Ser. 2), 135-143.

Valasi I, Chadio S, Fthenakis GC, Amiridis GS, 2012. Management of prepubertal small ruminants: Physiological basis and clinical approach. *Animal reproduction science*, 130(3-4), 126-134.

Valasi I, Leontides L, Papanikolaou T, Amiridis GS, 2007. Age, FSH dose and follicular aspiration frequency affect oocyte yield from juvenile donor lambs. *Reproduction in domestic animals*, 42(3), 230-237.

Valencia NA, Thompson Jr DL, Mitcham PB, 2013. Changes in plasma melanocyte-stimulating hormone, ACTH, prolactin, GH, LH, FSH, and thyroid-stimulating hormone in response to injection of sulpiride, thyrotropin-releasing hormone, or vehicle in insulin-sensitive and-insensitive mares. *Domestic animal endocrinology*, 44(4), 204-212.

Velazquez MA, Spicer LJ, Wathes DC, 2008. The role of endocrine insulin-like growth factor-I (IGF-I) in female bovine reproduction. *Domestic animal endocrinology*, 35(4), 325-342.

Wagstaff AJ, Fitton A, Benfield P, 1994. Sulpiride A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Efficacy in Schizophrenia. *CNS Drugs*.2 (4), 313–333.

Wallace JM, Aitken RP, Cheyne MA, 1996. Nutrient partitioning and fetal growth in rapidly growing adolescent ewes. *Reproduction*, 107(2), 183-190.

Wang J, Sampson S, 2014. Sulpiride versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*, (4):CD007811

Wańkowska M, Lerrant Y, Wójcik-Gładysz A, Starzec A, Counis R, Polkowska J, 2002. Intracerebroventricular Infusion of Neuropeptide Y Up-Regulates Synthesis and Accumulation of Luteinizing Hormone But not Follicle Stimulating Hormone in The Pituitary Cells of Prepubertal Female Lambs. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 23(2), 133-142.

Webster JR, Moenter SM, Woodfill CJ, Karsch FJ, 1991. Role of the Thyroid Gland in Seasonal Reproduction. II. Thyroxine Allows a Season-Specific Suppression of Gonadotropin Secretion in Sheep. *Endocrinology*, 129(1), 176-183.

Webster, RD, 2001. Basic Aspect of Neurotransmitter Function In: *Neurotransmitters, Drugs and Brain Function*. John Wiley & Sons P. 3-33.

Weems P, Smith J, Clarke IJ, Coolen LM, Goodman RL, Lehman MN, 2017. Effects of season and estradiol on KNDy neuron peptides, colocalization with D2 dopamine receptors, and dopaminergic inputs in the ewe. *Endocrinology*, 158(4), 831-841.

Weems PW, Goodman RL, Lehman MN, 2015. Neural mechanisms controlling seasonal reproduction: principles derived from the sheep model and its comparison with hamsters. *Frontiers in neuroendocrinology*, 37, 43-51.

Wells NH, Hallford DM, Hernandez JA, 2003. Serum thyroid hormones and reproductive characteristics of Rambouillet ewe lambs treated with propylthiouracil before puberty. *Theriogenology*, 59(5-6), 1403-1413.

Whisnant CS, Goodman RL, 1988 Effects of an opioid antagonist on pulsatile luteinizing hormone secretion in the ewe vary with changes in steroid negativefeedback. *Biol Reprod* 39:1032–1038

Whyman D, 1978. Oestrous and ovarian responses to exogenous progesterone and oestrogen in prepubertal ewe lambs in relation to the fecundity of their dams. *Reproduction*, 53(2), 323-330.

Wiltbank MC, Sartori R, Herlihy MM, Vasconcelos JLM, Nascimento AB, Souza AH, Ayres H, Cunha AP, Keskin A, Gunther JN, Gumen A, 2011. Managing the dominant follicle in lactating dairy cows. *Theriogenology*, 76(9), 1568-1582.

Wojcik-Gładysz A, Polkowska J, 2006. Neuropeptide Y–A Neuromodulatory Link Between Nutrition and Reproduction at The Central Nervous System Level. *Reprod Biol*, 6(Suppl 2), 21-8.

Wójcik-Gładysz A, Wańkowska M, Gajewska A, Misztal T, Szlis M, Polkowska J, 2014. The effect of intracerebroventricular infusions of ghrelin on the secretory activity of the GnRH/LH system in peripubertal ewes. *Journal of Animal and Feed Sciences*, 663, 127.

Wójcik-Gładysz A, Wańkowska M, Gajewska A, Misztal T, Zielińska-Górska M, Szlis M, Polkowska J, 2016. Effects of intracerebroventricular infusions of ghrelin on secretion of follicle-stimulating hormone in peripubertal female sheep. *Reproduction, Fertility and Development*, 28(12), 2065-2074.

Yanıçoğlu R, 2011. Sinir Sistemini İşlevi In: *Ganong Tıbbi Fizyoloji*. Ganong FW 20. Baskı p.224-248.

Yellon SM, Foster DL, 1985 Alternate photoperiods time puberty in the female lamb. *Endocrinology* 116:2097

Yellon SM, Foster DL, 1986 Melatonin rhythms time photoperiodinduced puberty in the female lamb. *Endocrinology* 119:44

Yildiz S, Blache D, Celebi F, Kaya I, Saatci M, Cenesiz M, Guven B, 2003. Effects of Short-Term High Carbohydrate or Fat Intakes on Leptin, Growth Hormone and Luteinizing Hormone Secretions in Prepubertal Fat-Tailed Tuj Lambs. *Reproduction in Domestic Animals*, 38(3), 182-186.

Zarazaga LA, Celi I, Guzmán JL, Malpaux B, 2011. The role of nutrition in the regulation of luteinizing hormone secretion by the opioidergic, dopaminergic, and serotonergic systems in female Mediterranean goats. *Biology of reproduction*, 84(3), 447-454.

Zuppa AA, Sindico P, Orchi C, Carducci C, Cardiello V, Romagnoli C, 2010. Safety and efficacy of galactogogues: substances that induce, maintain and increase breast milkproduction. *J Pharm Pharm Sci.* 13(2):162-74

7. EKLER

7.1. EK A: Etik Kurul Onayı



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
VETERİNER FAKÜLTESİ DENEY HAYVANLARI
ÜRETİM VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ETİK KURULU (SÜVDAMEK) KARARLARI



Toplantı Tarihi	30.10.2017	Toplantı Sayısı	2017/011	Karar Sayısı	2017/146
<p>S.Ü. Veteriner Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. İbrahim AYDIN tarafından sunulan “Prepubertal Dişi Kuzularda Aşım Sezonu Dışında Uygulanan Sülpirid’in Reprodüktif Etkisinin Belirlenmesi” başlıklı Tez Projesi başvurusu değerlendirilmiştir.</p> <p>Başvuruda, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu (SÜVDAMEK) Yönergesi ilkelerine uyulduğuna, projenin araştırma etiği açısından “Uygun olduğuna” oy birliği ile karar verilmiştir.</p>					
 Prof. Dr. Oya BULUT Başkan			 Doç. Dr. Özgür ÖZDEMİR Başkan Yardımcısı		
Prof. Dr. İbrahim AYDIN Üye (Madde 9.6)			 Doç. Dr. Ayşe ER Raportör Üye		
 Doç. Dr. Özlem DERİNBAY EKİCİ Üye	Gökhan KILIÇ Konya Doğayı ve Hayvanları Koruma Derneği Üyesi (Katılmadı)		Gökhan GÜLER Sivil Üye (Katılmadı)		

7.2. EK-B: Çiftlik İzin Belgesi



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Veteriner Fakültesi Dekanlığı



Sayı : 23223343-020/116678
Konu : Prof.Dr. İbrahim AYDIN Tez projesi
izni

15/11/2017

VETERİNERLİK DOĞUM VE JİNEKOLOJİSİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi : 31/10/2017 tarihli, 110776 sayılı yazı

Fakültemiz Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalında görevli Öğretim Üyesi Prof. Dr. İbrahim AYDIN'ın yürütücüsü olduğu "Prepubertal Dişi Kuzularda Aşım Sezonu Dışında Uygulanan Sülpriidin Reprodüktif Etkisinin Belirlenmesi" isimli tez projesi çalışmasına 31/10/2017 tarih ve 23223343-900/110776 sayılı yazı ile çalışma izni verilmiştir. Ancak; ilgili çalışma süresince;

1. Araştırma hayvanlarının bakım ve besleme masraflarının çiftlik yönetimine ödenmesi,
2. Çiftliğimizdeki iş akışının engellenmemesi hususuna özen gösterilmesi,
3. Araştırma süresince doğacak her türlü zararın tarafımızca tazmin edilmesi gerektiğinin bilinmesini hatırlatır,
İyi çalışmalar dilerim.

Doç. Dr. Mustafa Selçuk ALATAŞ
Çiftlik Müdürü

Evrakı Doğrulamak İçin : http://193.255.244.181/enVision-Sorgula/Validate_Doc.aspx?V=BEA9BFL8K

Alaaddin Keykubat Kampüsü Veteriner Fakültesi 42003 Selçuklu Konya

Bilgi için: Mustafa Selçuk ALATAŞ Tel:3322410059 Faks:3322410063

e-Posta :vetfak@selcuk.edu.tr Elektronik Ağ :www.selcuk.edu.tr selcukuniversitesi@hs01.kep.tr



8. ÖZGEÇMİŞ

1990 yılında TOKAT'ta doğdu. İlköğretimini TOKAT'ta, ortaöğretimini Bayburt Fen Lisesi'nde tamamladıktan sonra 2009 yılında Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi'ni kazandı. Lisans eğitimi sırasında Erasmus sınavını kazanarak 2012-2013 yılı güz dönemini Romanya'nın Iasi şehrinde bulunan "Ion Ionescu de la Brad University of Agricultural Science and Veterinary Medicine"da tamamladıktan sonra Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi'ne döndü ve 2014 yılında mezun oldu. Aynı yıl Öğretim Üyesi Yetiştirme programı (ÖYP) kapsamında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi Ana Bilim Dalı'na atandı. Atandıktan sonra 2014-2015 yılı bahar döneminde Selçuk Üniversitesi Sağlık bilimleri Enstitüsü Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi Ana Bilim Dalı'nda doktora eğitimine başladı. Yüksek Öğretim Kurumu tarafından ÖYP kapsamında buraya görevlendirilerek 2018 Ocak ayına kadar burada Araştırma Görevlisi olarak görev yaptı. İyi düzeyde İngilizce bilmektedir. Evli ve bir çocuk babasıdır. Halen ÖYP kapsamında atandığı Sivas Cumhuriyet Üniversitesi'nde Araştırma Görevlisi olarak görevine devam etmektedir.