

**T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ANÖSTRUS DÖNEMİNDEKİ TUJ KOYUNLARINA ÖSTRUS
SEKRANİZASYONU AMACIYLA MELATONİN İMPLANT VE
İNTRAVAGİNAL SÜNGER UYGULAMASININ MELATONİN
KONSANTRASYONU İLE OKSİDATİF STRESE ETKİSİ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

Veteriner Hekim İsmet SARIKURT

**Danışman
Prof. Dr. Hasan ORAL**

DOĞUM ve JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI

KARS 2019

**T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ANÖSTRUS DÖNEMİNDEKİ TUJ KOYUNLARINA ÖSTRUS
SEKRANİZASYONU AMACIYLA MELATONİN İMPLANT VE
İNTRAVAGİNAL SÜNGER UYGULAMASININ MELATONİN
KONSANTRASYONU İLE OKSİDATİF STRESE ETKİSİ**

**Veteriner Hekim İsmet SARIKURT
Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Danışman
Prof. Dr. Hasan ORAL**

KARS 2019

T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Veteriner Hekim İsmet SARIKURT tarafından hazırlanmış olan “*Anöstrus Dönemindeki Tuj Koyunlarına Östrus Sekranizasyonu Amacıyla Melatonin İmplant ve İnvaginal Sünger Uygulamasının Melatonin Konsantrasyonu ile Oksidatif Strese Etkisi*” adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sonucunda jüri üyeleri tarafından Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy ...*birliği*..... ile *Kabul*... edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 28/06/2019

Adı Soyadı

İmza

Başkan: Prof. Dr. Cihan KAÇAR

Üye: Prof. Dr. Hasan ORAL

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Orçun CANNAZİK

Cihan Kaçar
.....
Hasan Oral
.....
Orçun Cannazik
.....

Bu tezin kabulü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun .../ .../... gün ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Doç.Dr. Özgür ÇELEBİ
Enstitü Müdür V.

ÖNSÖZ

Ülkemizdeki mevcut koyun popülasyonunun veriminin ve sayısının artırılması ancak reproduktif amaçlı üreme yöntemlerinin uygulanmasıyla mümkün olabilmektedir. Bu kapsamda üremenin denetlenmesi amacıyla birçok yöntem günümüzde yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. Özellikle koyun ve keçiler mevsimsel poliöstrik hayvanlar olduğundan mevsim dışı dönemde büyük çoğunlukla siklik aktivite olmamakta ve döl verimi alınmamaktadır. Üreme mevsimi dışında yapılacak olan hormonal manipulasyonlar döl verimini arttırmak ve birim hayvandan maksimum verim elde etmek için önem arz etmektedir.

Son yıllarda, sezon dışı dönemdeki koyunlarda üremeyi kontrol etmek için birçok farklı senkronizasyon protokolü kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden; progesteron salgılayan intravajinal cihazların ve melatonin implantlarının bu dönemde kullanımları da yaygınlaşmaktadır. Progesteron salgılayan intravajinal cihazların çıkarılması dokuyu tahriş ederek vajinite neden olmaktadır. Bu olayların hayvanın strese girmesine neden olacağı değerlendirilmektedir.

Bu çalışmanın amacı, anöstrus dönemindeki Tuj koyunlarının östrus senkronizasyonu amacıyla melatonin implant ve progesteron emdirilmiş intravajinal sünger uygulaması veya ikisinin birlikte kullanımının melatonin konsantrasyonu ile oksidatif strese etkisi hakkında bilgi sahibi olmak ve bu konuda yürütülecek olan biyoteknolojik çalışmalara yardımcı olmak amaçlanmıştır. Yapılan taramalar sonucunda Tuj koyunlarında mevsim dışı dönemde melatonin implant ve progesteron emdirilmiş intravajinal sünger uygulamasının melatonin konsantrasyonu ile oksidatif strese etkisi hakkında bilgilere rastlanmamıştır. Bundan dolayı da bu çalışmadan elde edilecek bulguların hem veteriner hekimlik alanında pratiğe hem de literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

TEŐEKKÖRLER

Yüksek lisans öğrenimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tez çalışmam süresince katkı ve desteklerini esirgemeyerek daima bana ışık tutan ve öğrencisi olmaktan gurur duyduğum saygıdeğer danışmanım Prof. Dr. Hasan ORAL'a saygı ve şükranlarımı bir borç bilirim.

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi deneyimlerinden faydalandığım Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Prof. Dr. Cihan KAÇAR, Doç. Dr. Duygu KAYA, Doç. Dr. Semra KAYA ve Dr. Öğr. Üyesi Mushap KURU'ya,

Özellikle örneklemeler sırasında yardımlarını esirgemeyen Araş. Gör. Murat Can DEMİR'e,

Biyokimyasal analizler sırasında yapmış olduğu yardımlardan dolayı Araş. Gör. Dr. Abdulsamed KÜKÜRT ve Dr. Öğr. Üyesi Mustafa MAKAV'a,

Tüm hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim, annem, babam ve kardeşlerime en içten dileklerle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER, KISALTMALAR ve BİRİMLER	I
ŞEKİLLER LİSTESİ	III
TABLolar LİSTESİ	IV
ÖZET	V
SUMMARY	VII
1. GİRİŞ	1
1.1. Koyunlarda Reprodüktif Fizyoloji	3
1.2. Koyunlarda Seksüel Siklus	5
1.3. Koyunlarda Seksüel Siklusun Hormonal Mekanizması.....	8
1.4. Koyunlarda Östrus Senkronizasyonu	12
1.5. Oksidatif Stres Fizyolojisi	16
2. MATERYAL ve METOT	21
2.1. Çalışmanın Yapıldığı Bölge	21
2.2. Hayvan Materyali.....	21
2.3. Senkronizasyon Protokolleri.....	21
2.4. Östrus Takibi	22
2.5. Kan Örneklemesi	22
2.6. Biyokimyasal Analizler	23
2.7. İstatistiksel Analiz.....	26
3. BULGULAR	27
3.1. Gruplarda kan alım günlerine göre Melatonin değişimi	27
3.2. Gruplarda Kan Alım Günlerine Göre TAS Değişimi	31
3.3. Gruplarda Kan Alım Günlerine Göre TOS Değişimi	36
3.4. Gruplarda Kan Alım Günlerine Göre OSI Değişimi	40
4. TARTIŞMA	45
4.1. Melatonin ve Progesteron Kullanımının Serum Melatonin Konsantrasyonuna Etkisi.....	45
4.2. Progesteron İçeren İnvaginal Sünger Kullanımının Oksidatif Stres'e Etkisi	47
5. SONUÇ	52
6. KAYNAKLAR	54
ÖZGEÇMİŞ	61

SİMGELER, KISALTMALAR ve BİRİMLER

AU	Arbitrary Unit
CIDR	Controlled Intravaginal Drug Releasing
CL	Corpus Luteum
ECG	Equine Chorionic Gonadotrophin
FGA	Fluorogeston Acetat
FSH	Follicul Stimulating Hormon
G1	Melatonin Grubu
G2	Melatonin + eCG Grubu
G3	Melatonin + Progesteron + eCG Grubu
G4	Progesteron + eCG Grubu
G5	Kontrol Grubu
GnRH	Gonadotrophin Releasing Hormon
gr	Gram
hCG	Human Chorionic Gonadotrophin
IM	İntra Muscular
IU	International Unit
KG	Kilogram
LH	Luteinizing Hormon
MAP	Medroxyprogesteron Acetat
MDA	Malondialdehit
MHZ	Megahertz
MGA	Melengesterol Acetat
MG	Miligram
µG	Microgram
ML	Mililitre
NO	Nitrik Oksit
P4	Progesteron
PCL	Polycaprolactone Controlled Intravaginal Drug Releasing
PGF2 α	Prostaglandin F2 α
PMSG	Pregnancy Mare Serum Gonadotrophin

®	Registered Mark
RIA	Radio Immune Assay
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SCG	Superior Servical Ganglion
SCN	Suprachiasmatic Nucleus
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
TAS	Total Antioksidan Statü
TAK	Total Antioksidant
TOS	Total Oksidan Statü
TOK	Oksidant Kapasitesi
OSİ	Oksidatif Stres İndeksi
%	Yüzde
±	Artı-Eksi
s	Saat
s.c.	Deri Altı
α	Alfa
β	Beta
%	Yüzde
\geq	Büyükçeşit
<	Küçük
>	Büyük
°C	Santigrat Derece

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Doğum İle Pubertas Arasındaki Süre	4
Şekil 2: Koyunlarda Üreme Sezonu.	4
Şekil 3: Koyunlarda Seksüel Siklus ve Evreleri.....	5
Şekil 4: Fotoperiyodun Üreme Üzerindeki Etkisi ve Gonadotropin Hormonların Salınım Mekanizması	9
Şekil 5: Ovulasyonun mekanizması.	10
Şekil 6: Koyunlarda östrus siklusu boyunca görülen hormonal değişiklikler	11
Şekil 7: Oksidatif Stres Kaynaklı Hücre Hasarı Mekanizmaları.....	20
Şekil 8: G1’de Kan Alım Günlerine Göre Serum Melatonin Konsantrasyonu.....	27
Şekil 9: G2’de Kan Alım Günlerine Göre Serum Melatonin Konsantrasyonu.....	28
Şekil 10: G3’te Kan Alım Günlerine Göre Serum Melatonin Konsantrasyonu	29
Şekil 11: G4’te Kan Alım Günlerine Göre Serum Melatonin Konsantrasyonu.....	29
Şekil 12: G5’te Kan Alım Günlerine Göre Serum Melatonin Konsantrasyonu	30
Şekil 13: Gruplarda Kan Alım Günlerine Göre Serum Melatonin Konsantrasyonu	31
Şekil 14: G1’de Kan Alım Günlerine Göre Serum TAS Değişimi.....	32
Şekil 15: G2’de Kan Alım Günlerine Göre Serum TAS Değişimi.....	32
Şekil 16: G3’te Kan Alım Günlerine Göre Serum TAS Değişimi	33
Şekil 17: G4’te Kan Alım Günlerine Göre Serum TAS Değişimi	34
Şekil 18: G5’te Kan Alım Günlerine Göre Serum TAS Değişimi	34
Şekil 19: Gruplarda Kan Alım Günlerine Göre Serum TAS Değişimi	35
Şekil 20: G1’de Kan Alım Günlerine Göre Serum TOS Değişimi	36
Şekil 21: G2’de Kan Alım Günlerine Göre Serum TOS Değişimi.....	37
Şekil 22: G3’te Kan Alım Günlerine Göre Serum TOS Değişimi	37
Şekil 23:G4’te Kan Alım Günlerine Göre Serum TOS Değişimi.....	38
Şekil 24: G5’te Kan Alım Günlerine Göre Serum TOS Değişimi	39
Şekil 25: Gruplarda Kan Alım Günlerine Göre Serum TOS Değişimi.	40
Şekil 26: G1’de Kan Alım Günlerine Göre Serum OSI Değişimi	41
Şekil 27: G2’de Kan Alım Günlerine Göre Serum OSI Değişimi	41
Şekil 28: G3’te Kan Alım Günlerine Göre Serum OSI Değişimi	42
Şekil 29: G4’te Kan Alım Günlerine Göre Serum OSI Değişimi	43
Şekil 30: G5’te Kan Alım Günlerine Göre Serum OSI Değişimi	43
Şekil 31: Gruplarda Kan Alım Günlerine Göre Serum OSI Değişimi.	44

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Gruplarda Kan Alım Günlerine Göre Serum Melatonin Konsantrasyonlarının Değişimi (ng/L).....	31
Tablo 2: Gruplarda Kan Alım Günlerine Göre Serum TAS Değişimi (mmol/L).....	35
Tablo 3: Gruplarda Kan Alım Günlerine Göre Serum TOS Değişimi (umol/L).....	40
Tablo 4: Gruplarda Kan Alım Günlerine Göre Serum OSI Değişimi (AU).	44



ÖZET**Anöstrus Dönemindeki Tuj Koyunlarına Östrus Sekranizasyonu Amacıyla
Melatonin İmplant ve İnvaginal Sünger Uygulamasının Melatonin
Konsantrasyonu ile Oksidatif Strese Etkisi**

Bu çalışmamızda üreme mevsimi dışındaki Tuj ırkı koyunlarında östrus senkronizasyonu amacıyla, Melatonin implant ve invaginal sünger uygulamalarının melatonin konsantrasyonu ile oksidatif strese etkileri araştırılmıştır. Grup I'e (G1, n=15) kulak arkasına deri altı olacak şekilde melatonin implantlar (Regulin[®], Ceva,, Türkiye) uygulandı. Grup II'ye (G2, n=15) melatonin implantlar uygulandı ve 40 gün sonra 500 IU eCG (Oviser[®], Hipra, Türkiye) enjeksiyonu yapıldı. Grup III'e (G3, n=15) melatonin implantlar uygulandı ve 40 gün sonra gruba progesteron emdirilmiş süngerler (Medroksiprogesteron asetat, Esponjavit[®], Hipra, Türkiye) 9 gün kalacak şekilde invaginal olarak yerleştirildi. Süngerlerin çıkarılma günü 500 IU eCG enjeksiyonu yapıldı. Grup IV'teki koyunlara (G4, n=15) süngerler 9 gün kalacak şekilde invaginal olarak yerleştirildi ve süngerlerin çıkarılma günü 500 IU eCG enjeksiyonu yapıldı. Grup V (G5, n=15) kontrol grubu olacak şekilde herhangi bir uygulama yapılmadı. Çalışmada, invaginal sünger uygulama günü (SÖ), sünger çıkarılma günü (SS), östrus günü (ÖG) ve sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra (ÇS) kan örnekleri alındı. Gruplarda en yüksek melatonin konsantrasyonu melatonin implant uygulanan gruplarda (G1, G2, G3) uygulanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü. Gruplar arası total antioksidan statüde (TAS) herhangi bir istatistiksel fark belirlenmedi ($P>0.05$). Fakat G3 ve G4'te sünger çıkarılma günü TAS konsantrasyonunun diğer gruplara göre (G1, G2 ve G5) istatistiksel olarak daha düşük konsantrasyonda olduğu saptandı ($P=0.02$). İnvaginal sünger uygulaması yapılan gruplarda (G3 ve G4) sünger çıkarılma günü serum TOS ve OSI konsantrasyonunun diğer gruplarda göre (G1, G2 ve G5) istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $P=0,018$, $P=0,005$). Sonuç olarak; eksojen melatonin hormonu tek başına kullanımı melatonin konsantrasyonunda önemli düzeyde artışa neden olduğu, melatonin grubunun tersine, invaginal süngerin Tuj koyunlarına anöstrus dönemde tatbik edilmesi TAS

konsantrasyonunda azalmaya, TOS ve OSI'de ise önemli seviyede artışa neden olduğu görüldü.

Anahtar Sözcükler: Tuj, Üreme Mevsimi Dışı, Melatonin, İnvavaginal Sünger, Total Antioksidan Statü, Total Oksidan Statü, Oksidatif Stres İndeksi



SUMMARY**The Effect on Melatonin Concentration and Oxidative Stress of the Insertion of Melatonin Implant and Intravaginal Sponge in Tuj Sheep during Anestrus Period for Estrus Synchronization**

This study investigates the effects on the melatonin concentration and oxidative stress of the insertion of melatonin implant and intravaginal sponge in Tuj sheep during anestrus period for estrus synchronization. Group I (G1, n=15) was subcutaneously implanted with melatonin implants (Regulin[®], Ceva, Turkey) behind the ear. Group II (G2, n=15) was implanted with melatonin implants and received the injection of 500 IU eCG (Oviser[®], Hipra, Turkey) after 40 days. Group III (G3, n=15) was also implanted with melatonin implants and intravaginally inserted with progesterone-impregnated sponges (Medroxyprogesterone acetate, Esponjavet[®], Hipra, Turkey), which are to be left in the vagina for 9 days after 4 days. On the day when the sponges were removed, an injection of 500 IU eCG was administered. The sponges were intravaginally inserted in the sheep of Group IV (G4, n=15) to be left in the vagina for 9 days and on the day when the sponges were removed, an injection of 500 IU eCG was administered. To be used as control group, Group V (G5, n=15) received neither a placement of implant nor an insertion of sponge or any injection. In the study, blood samples were collected on the days of intravaginal insertion of sponge, of the estrus, and 10 days following the removal of sponge. Among the Groups, those which were implanted with melatonin implant had significantly higher melatonin concentration (G1, G2, G3) than those which were not implanted. No statistically significant difference of total antioxidant status (TAS) was found between the Groups ($P>0.05$). However, in G3 and G4, TAS concentration was found to be statistically significantly lower than that of the other groups (G1, G2 ve G5) on the day of removal of the sponge ($P=0.02$). It was identified that the groups inserted with intravaginal sponge (G3 and G4) had statistically higher serum TOS and OSI concentration than those of the other groups (G1, G2 and G5) on the day of removal of sponge ($P=0,018$, $P=0,005$, respectively.). In conclusion, it was shown that the use of exogenous melatonin hormone alone caused a significant increase in melatonin concentration, and that the insertion of intravaginal sponge in Tuj sheep

during anestrus period, in contradiction to the melatonin group, results in a decrease in TAS concentration while it significantly increases the TOS and OSI levels.

Key words: Tushin, Non-Breeding Season, Melatonin, Intravaginal Sponge, Total Antioxidant Status, Total Oxidant Status, Oxidative Stress Index.



1. GİRİŞ

Coğrafik anlamda Kafkasya yöresinde yetiştirilen Tuj koyununun Türkiye'de yetiştirme alanı sadece Kars'ın Arpaçay ilçesi ile özellikle Ardahan'ın Çıldır ilçeri olduğu görülmektedir. Kars koyunu, Çıldır koyunu, Herik veya Kesik olarak da tanımlanmaktadır (Yarkın ve Eker 1954, Akçapınar 1994).

Türkiye İstatistik Kurumu (<http://www.tuik.gov.tr>, Erişim tarihi: 13 Mayıs 2019) verilerine göre ülkemizde yaklaşık 35194972 baş koyun vardır. Tuj ırkı koyunların Türkiye'deki koyun varlığına oranı %0.03 (10558)'tür (Topuzlu ve Emsen 2004).

Tuj ırkı koyunları orta büyüklükte bir vücuda ve beyaz renkli yapağıya sahip (Akçapınar 1994), bu yapağı kaba-karışık olarak vücudu örtmektedir (Topuzlu ve Emsen 2004, Kridli ve ark. 2006). Göz etrafı ve ayaklarda siyahlıklar mevcuttur. Kuyruk yağlı ve kısa olup özellikle dip kısmında yağ kitlesi bulunur (Ulusoy ve Kaymaz 2009).

Sürünün devamlılığını ve işletmenin gelirini etkileyen en önemli faktör döl verimidir. Bir doğumda elde edilen kuzu sayısı ve kuzulama aralığı sürünün yıllık kuzu verimi için önemli kriterlerdir. Kuzu veriminin artırılması; ek yemleme, damızlık yaşını öne alma, embriyo transferi, hormon uygulama ve kuzulama aralığının kısaltılması gibi yöntemlerin uygulanmasıyla mümkün olmaktadır (Çetin ve Akçapınar 2005, Kaymakçı 2006).

Koyunlar mevsime bağlı poliöstrik hayvanlardır. Bu bakımdan, gebelik süresinin 150 gün olmasına rağmen ortalama yılda bir doğum olmaktadır. Koyun üretimini artırmada önemli bir yere sahip olan; iki yılda üç kuzulatma, üç yılda dört kuzulatma, CAMAL (Cornell Alternate Month Accelerated Lambing System) ve yıldız sistemleri gibi farklı sık kuzulatma sistemleri mevcuttur. Bu sistemlerin varlığı entansif koyun yetiştiriciliğini zorunlu kılmaktadır ve en önemlisi koyunlar üreme mevsimi dışında östrus göstermelidir. Bunu sağlamak için anöstrus dönemde eksojen

hormon uygulamaları ile kızgınlık oluşturulmalıdır (Keskin ve ark. 2002). Bu nedenle koyun üretiminde öncelik az masrafla daha iyi verimlilik elde edilmesi ve hayvanların üreme performanslarını üst seviyelere çıkarılması hedeflenmektedir. Bu hedeflere ulaşabilmek için çeşitli hormonlar kullanılarak koyunların hem üreme süreci kontrol altına alınabilmekte hem de üreme performansları artırılabilir (Özyurtlu ve Bademkiran 2010).

Koyunlarda üremenin denetiminde en yaygın olarak süngerler (progestagen içeren) kullanılmaktadır. Bu amaçla 12–14 gün boyunca progestagen yapıda hormon emdirilmiş süngerler koyunların vajinalarında bekletildikten sonra çıkarılarak intramuscular eCG (PMSG) enjeksiyonu (ovulasyonu uyarma amacıyla) ile kızgınlık oluşturulabilmektedir (Boscos ve ark. 2008). Anöstrus dönemde kuzulamada ilkbahar ve yaz dönemleri dikkate alındığında ilkbahar dönemine nazaran yaz döneminde embriyonik ölümlerin daha sık olduğu gözlenmiştir. Yaz döneminde bahar dönemine göre daha yüksek sıcaklıkların olması ve bunun yanında beslenmenin de yetersiz kalması sonucu embriyonik ölümlerin daha sık olduğu gözlemlenmiştir (Kaçar ve ark. 2008).

Koyunlarda üreme mevsiminde kullanım yeri olan prostaglandinler ovulasyonu bloke ederek ya da siklik corpus luteumu sonlandırarak östrus senkronizasyonu amacıyla kullanılmaktadır. Anöstrus dönemde ise ovaryumlardaki fonksiyonel aktiviteyi sağlamak için sıklıkla melatonin implant, progestagenler ve PMSG hormonları kullanılmaktadır. Progestagenlerden vajinal sünger uygulaması en çok tercih edilmektedir. Bunun sebebi uygulama kolaylığı ve yüksek oranda başarı elde edilmesidir (Kaçar ve ark. 2008).

Koyunlarda yapılan çalışmalarda melatonin implantlarının ovaryum aktivitesini erken başlattığı; gebe kalma ve ikizlik gibi reproduktif performans parametrelerinde artışa neden olduğu kanısına varılmıştır (Baştan 1995). Koyunlarda üreme mevsimine geçiş ve anöstrusun erken dönemlerinde Melatonin uygulamasının etkili olduğu bildirilmiştir (Uyar ve Alan 2008).

1.1. Koyunlarda Reprodüktif Fizyoloji

1.1.1. Pubertas

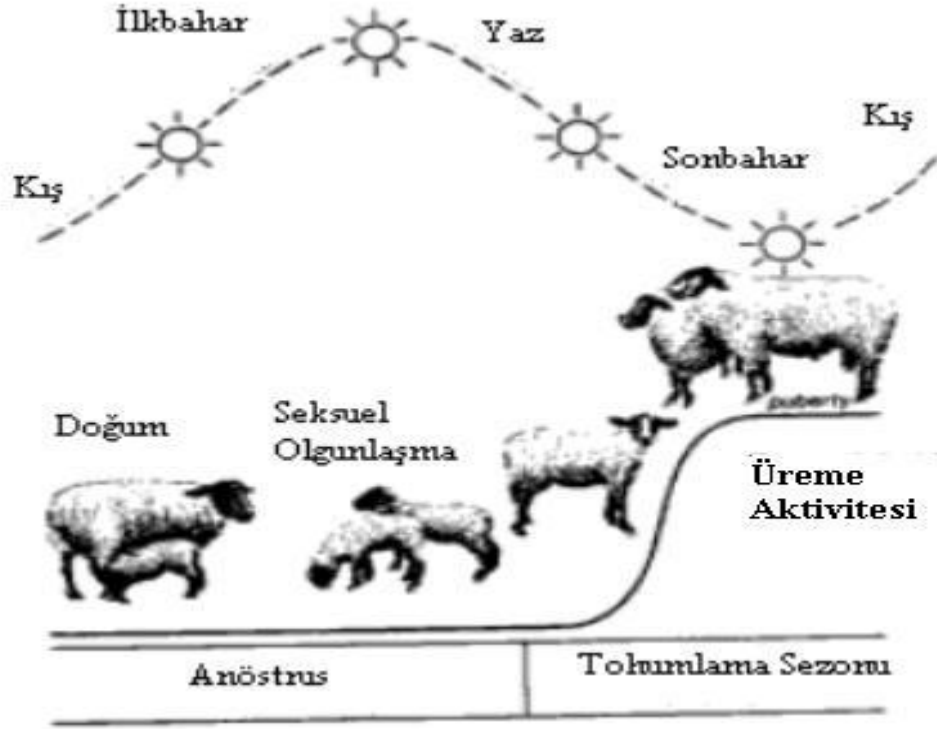
Koyunun seksüel olgunluğa ulaştığı, seks karakterlerinin ilk olarak gözlemlendiği ve seksüel faaliyetleri başlatan gonadotropinlerin hipofiz ön loptan artan seviyelerde salgılandığı dönem olarak tanımlanmıştır (Yılmaz 1999, Birler 2002).

İrk, sıcaklık, ışık ve beslenme gibi çevresel faktörler pubertas yaşını etkilemektedir. Koyunlar pubertasa 6–9 ve yetiştirme olgunluğuna 9–15 aylık olunca ulaşırlar (Demirci 2002).

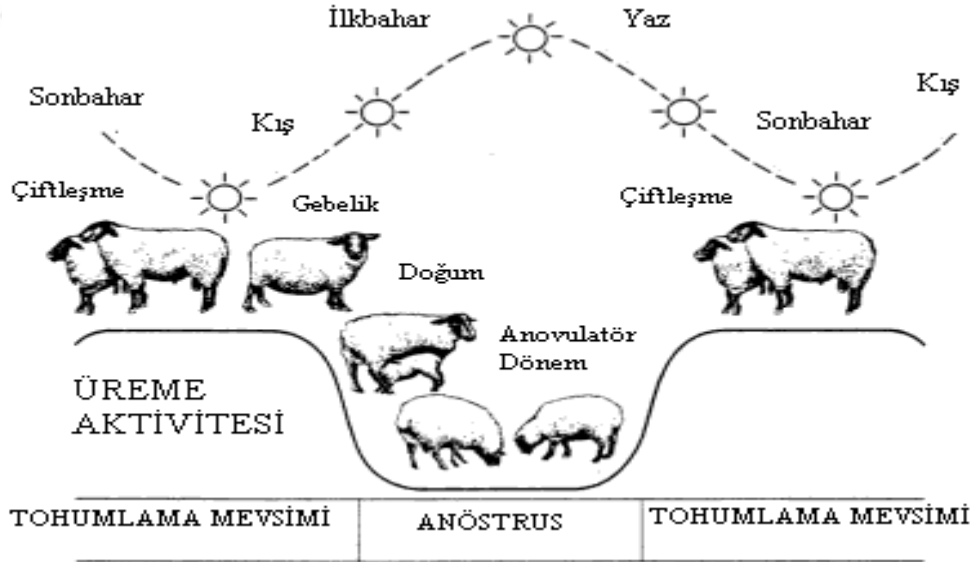
1.1.2. Koyunlarda Üreme Sezonu

Koyunlar üreme sezonu boyunca 16–17 günde bir östrus gösterirler (Horoz ve ark. 2003). Kuzey yarımkürede koyunlar sıcaklıkların düşmeye başladığı günlerin (yaz sonu, sonbahar ve kış ayları) başlangıcında üreme sezonuna girerek müteakip günlerde kızgınlık gösterirler. (Akçapınar1994, Yılmaz 1999, Kalkan ve Horoz 2005).

Koyunlarda reprodüktif aktivite; irk, mevsimsel değişiklikler, enlem- boylam, gün ışığının süresi (Dogan ve Nur 2006), yaş, beslenme şartları, stres ve koç varlığı gibi faktörlere bağlı olarak değişir (Mathis ve Ross 2000, Jainudeen ve ark. 2008, Ozyurtlu ve ark. 2008, Safranski ve ark.1992). Doğu Anadolu bölgesinde koyunlar genel olarak eylül ve ekim ayları arasında östrus göstermektedir (KARS TİMİK 1997). Kuzular ilkbahar ve yaz aylarında yani anöstrus döneminde doğar ve büyür. Üreme mevsimi olarak tanımlanan günlerin kısaldığı sonbahar ve kış aylarında üreme aktivitesi başlar. Doğum ile pubertas arasında geçen süre Şekil 1'de şematize edilmiştir (Jainudeen ve ark. 2006). Şekil 2'de ise kuzey yarım kürede üreme mevsimi şematize edilmiştir. Gebelik ve anöstrus döneminden üreme mevsimine kadar geçen sürede ovulasyon gerçekleşmediği bildirilmiştir (Jainudeen ve ark. 2006).



Şekil 1: Doğum ile pubertas arasındaki süre



Şekil 2: Koyunlarda Üreme Sezonu.

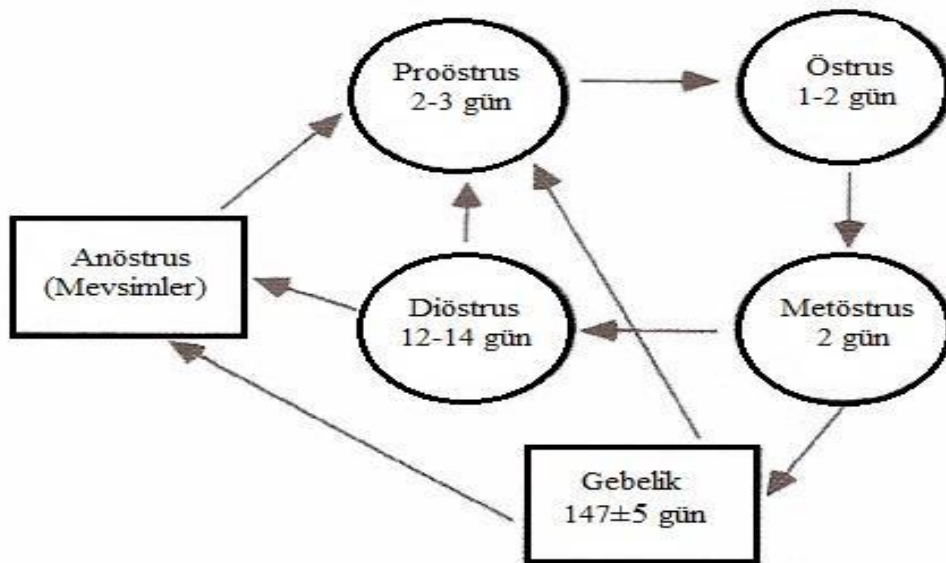
1.2. Koyunlarda Seksüel Siklus

Koyunlarda seksüel siklus; proöstrus, östrus, metöstrus ve diöstrus ile üreme mevsimi dışındaki anöstrustan oluşmaktadır (Arthur ve ark. 2001, Kalkan ve Horoz 2005).

Çiftleşme döneminin başlaması; ırka, gün uzunluğuna, beslenme ve mevsime bağlıdır. Seksüel aktiviteyi başlatmada en önemli faktör gün uzunluğudur. Gün ışığı süresinin kısalmaya başladığı dönemde ovaryumlar aktivite olmaya başlarlar (foto periyodik etki). Işık uyarımlarının neuro-endokrin sisteme nasıl etki ettiği tam olarak anlaşılmış değildir. Ancak melatonin hormonunun, hipotalamusta bir bölgeyi gün ışığına karşı duyarlı hale getirdiği düşünülmektedir. Melatonin seviyesi günün karanlık saatleri arttıkça artar (Lehman ve ark. 1997, Forcada ve ark. 2006, Ak 2002).

Koyunlarda östrus siklusu ortalama 16-17 gündür. Eğer gebelik yoksa üreme mevsimi süresince birkaç östrus görülebilir. Mevsimin ilk ve son siklusları diğerlerine göre nispeten kısadır. Ovaryumdaki follikül veya folliküller östrustan bir gün önce hızla büyür ve kandaki östrojen seviyesi yaklaşık olarak iki katına ulaşır ve bunun sonucunda dişiler östrus belirtisi gösterirler (Marshall 1904, Ak 2002).

Seksüel Siklus evreleri sırasıyla; Proöstrus, Östrus, Metöstrus, Diöstrus ve Anöstrus olarak gruplandırılmaktadır (Şekil 3).



Şekil 3: Koyunlarda Seksüel Siklus ve Evreleri (Ataman 2002).

1.2.1. Proöstrus

Bu dönem yetiştirici tarafından pek fark edilmez ve genel olarak iki-üç gün sürer. Bu dönemde folliküler gelişme hızlı olur. Kanda östrojenin artmasıyla genital organlarda östrusa ait bulgulara sebep olurken koyunlarda diğer hayvanlarda ki gibi gözle görülebilir dış değişiklikler oluşmaz. Dönemin sonuna doğru vulvadan akıntı gelebileceği bildirilmiştir (Yılmaz 1999, Ak 2002, Kalkan ve Horoz 2005).

1.2.2. Östrus

Koyunlarda bu süreç ortalama 26-36 saat olarak kabul edilir (Dogan ve Nur 2006). Bu süreyi koyunun yaşı, ortamda koçun bulunup bulunmaması ve ışık etkiler. Üreme sezonunun başında ve pubertasa yeni erişenlerde östrus süresi 3-6 saat daha kısa olduğu bildirilmiştir (Akçapınar 1994, Ak 2002).

Ovulasyon genelde östrusun sonuna doğru gerçekleşir. Koyunlarda ikiz veya üçüz ovulasyonlar yaygın bir şekilde görülür. Özellikle çiftleşme öncesi kaliteli besleme (protein ve enerjiden zengin rasyonla) ovulasyon ve ikizlik oranlarını ciddi anlamda yükseltir. Birden fazla ovulasyonlarda, ovulasyonların tamamı iki saat içerisinde gerçekleşir. Çoğunlukla sağ ovaryumun daha aktif olduğu bildirilmiştir (Bindon ve ark. 1979, Ak 2002).

Koyunlarda östrus belirtileri diğer çiftlik hayvanlarına göre çok daha hafif geçtiği için östrüsü belirlemek kolay değildir. Östrustaki koyun koçu arama yapar ancak pasiftir. Bunun dışında kuyruk sallama, huzursuzluk, vulvada şişme, servikste açılma, bazen vulvadan serviks kaynaklı müköz bir akıntı östrus süresince görülebilir. Koyunun koçun skrotumunu koklaması ve çiftleşme için koçun önünde durması en önemli östrus belirtisi olarak kabul edilir. Günün erken saatlerinde bu belirtiler daha iyi gözlenir. Bu sebeple koyunlarda östrusun doğru tespiti için arama koçu önem arz etmektedir. Bir koça 40-50 adet koyun olacak şekilde koçların sayısı belirlenmeli ve sürü içerisinde günde en az iki saat kalmalıdır. Bu amaçla vazektomize koçlar kullanılabilir. Normal koçlar kullanılıyorsa penisin yönünü

değiştirici prepitiumuna bez bağlanması gibi tedbirler alınarak kullanılabilir (Akçapınar 1994, Ak 2002).

Mevsimin ilk östrusunu gösteren koyunlarda ve pubertasa yeni ulaşan dişilerde kırgınlık belirtileri daha sakin geçer. Bunun nedeni progesteronun eksikliğidir. Anöstrust dönemindeki ergin koyunlarda, aktif korpus luteum yoktur. Koyunun östrus belirtileri göstermesi için ihtiyacı olan progesteron ilk ovulasyon sonucunda oluşan korpus luteumdan sağlanır (Arthur ve ark. 2001 , Ak 2002).

1.2.3. Metöstrus

Yaklaşık iki gün süren bu evrede olgun foliküllerin granuloza hücreleri Luteinleştirici Hormon (LH) etkisi ile lutein hücrelerine dönüşür ve ovule olan folliküldeki değişimler sonucunda korpus luteum (CL) şekillenir. Vagina ve uterus bezlerinin salgısında da azalma meydana gelir (Yılmaz 1999).

1.2.4. Diöstrus

Koyunlarda 12-14 gün sürer ve östrus siklusunun en uzun dönemidir. Progesteronun etkisi ile uterus bezleri uterus sütünü salgılayarak uterusu gebeliğe hazırlar. Eğer siklusun 13. günü civarında uterusu canlı bir embriyo bulunmaz ise uterusu salgılanan ProstaglandinF2 α (PGF2 α) etkisi ile korpus luteum regrese olur ve yeni bir siklus başlamış olur (Kalkan ve Horoz 2005).

1.2.5. Anöstrus

Koyunun seksüel dinlenme dönemi olarak da kabul edilen anöstrus dönemi, kuzey yarım kürede kış ortalarından yaz ortalarına kadar sürmektedir. Ovaryumdaki gelişmeler ve hormonal faaliyetler dikkate alındığında anöstrus derin ve geç anöstrus olarak incelenebilir. Anöstrustaki koyunların genel olarak ovaryumlarında bazı

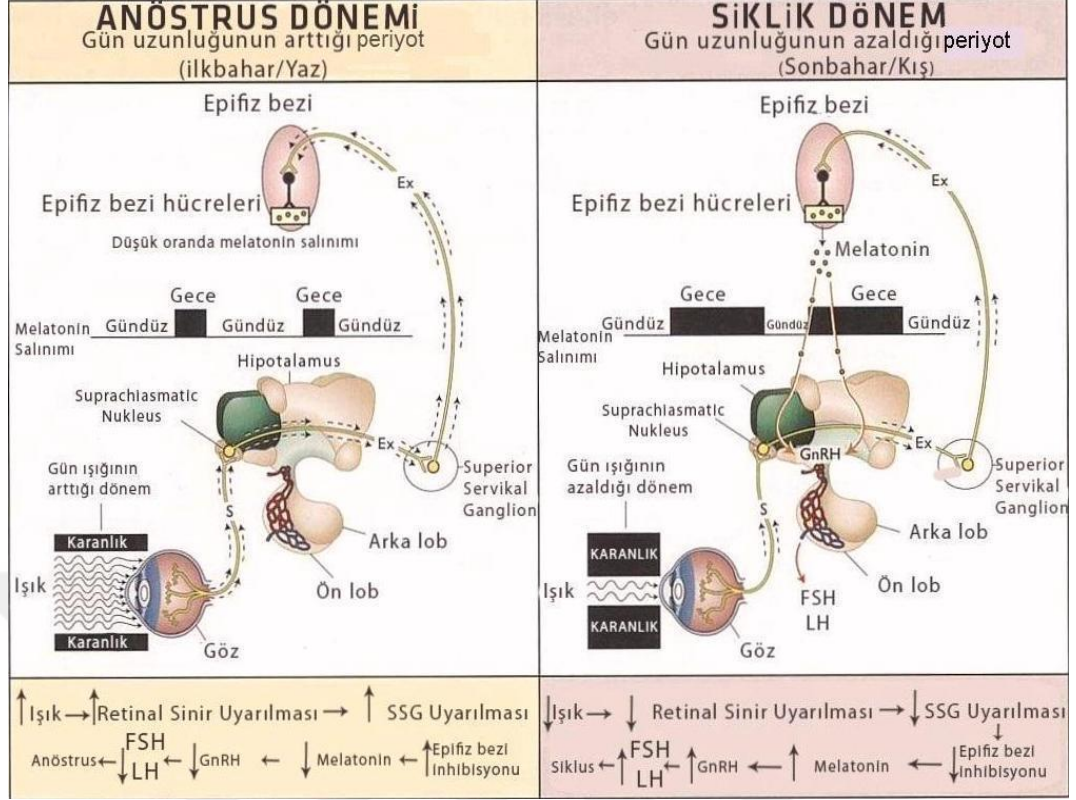
foliküler gelişmeler olur, fakat östrus ve ovulasyon şekillenmez. Aşım sezonu yaklaştıkça ovaryumlarda foliküler faaliyetler artar (Yılmaz 1999, Çoyan 2002).

1.3. Koyunlarda Seksüel Siklusun Hormonal Mekanizması

Nöroendokrin yapıya sahip Epifiz bezi yılın belli dönemlerinde ve günün belirli saatlerinde melatonin salınımını düzenler (Zhdanova ve Wurtman 2005). Karanlık ortamda melatonin düzeyi artarken, gün ışığı süresinin uzamasına bağlı olarak melatonin düzeyinde azalma meydana gelir (Zhdanova ve Wurtman 2005, Price 2008).

Koyunlarda GnRH hücre popülasyonu beyin preoptik bölgesinde %60 oranında bulunurken, GnRH nöronlarının yaklaşık %15'i mediobasal hipotalamusta yer alır. Melatonin mediobasal hipotalamusta GnRH salınımını ayarlamak için görev yapar. Preoptik bölgede bulunan GnRH hücreleri, mevsimsel değişikliklere bağlı olarak morfolojik değişiklikler gösterirler (Abecia ve Forcada 2006). Gün uzunluğundaki değişimler retinada bulunan fotoreseptörler tarafından algılanır ve retino-hipotalamik kanal olarak tanımlanan monosinaptik kanal aracılığıyla hipotalamustaki supraiazmatik nükleus (SCN)'a iletilir (Rosa ve Bryant 2003). Vücudun biyolojik saati kabul edilen SCN (Lincoln 1992) tarafından alınan gün uzunluğundaki değişimler (fotoperiyodik uyarılar) Superior Servikal Gangliyon (SCG) tarafından gerçekleştirilen sempatik sinir uyarımıyla epifiz bezine iletilir (Rosa ve Bryant 2003) ve melatonin seviyesinde etkileşim olur (Zhdanova ve Wurtman 2005, Abecia 2006 ve Ahmad ve ark. 2008). Melatonin, FSH, LH ve GnRH salınımı üzerinde etkilidir ve siklusun başlatılmasında önemli rol oynar. Fotoperiyodun üreme üzerindeki etkisi ve gonadotropin hormonların salınım mekanizması Şekil 4'te gösterilmiştir (Tamassia 2007).

Koyunlarda hipotalamustan GnRH, hipofizden FSH, LH, prolaktin ve oksitosin, antral follikülerden östrojen ve inhibin, CL'dan progesteron ve oksitosin ve endometriumdan PGF2 α hormonlarının salınımları östrus siklusunun düzenlenmesinde önemli görev yapar (Duggavathi 2004). Ayrıca epifiz bezinden salınan melatonin hormonu östrus siklusunun başlamasında etkili olan diğer bir hormondur (Zhdanova ve Wurtman 2005).



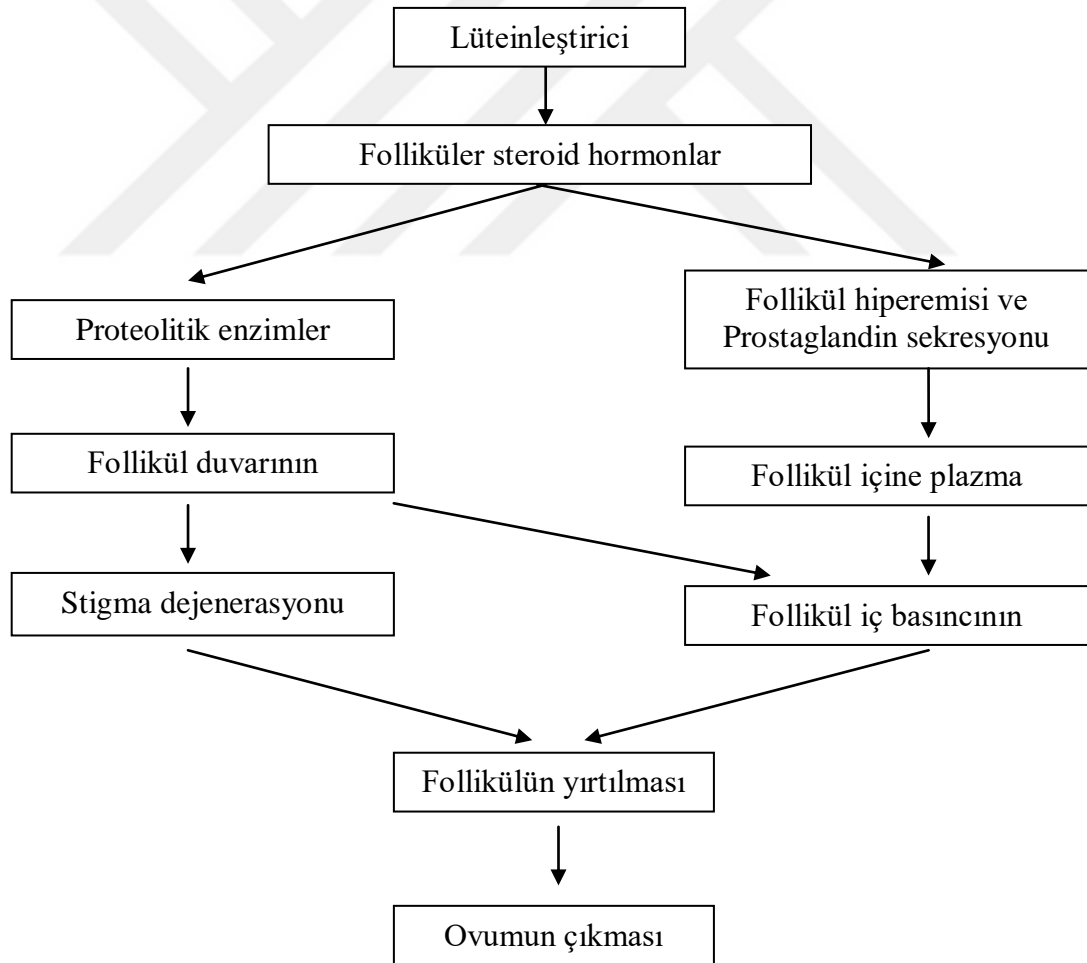
Gün ışığı süresinin artışı, retinadaki duyu nöronları tarafından alınarak afferent sinirler uyarılır. Bu sinirler inhibitör nörotransmitterlerin salınımını sağlar ve epifiz bezindeki inhibisyonu sağlayan sinirler uyarılır. Bu inhibe edici nörotransmitterler pineositlerin salınımını ve melatonin salınımını baskılar ve engeller.

Gün ışığı süresinin azalması sonucu afferent sinirlerin aktifliği azalır. Böylece pineositler üzerindeki inhibitör etkisi daha az olmaktadır. Melatonin sentezi ve salınımı karanlık ortamda (gece) artar. Melatonin GnRH ve sıklık aktiviteyi uyarıcı rol alır.

Şekil 4: Fotoperiyodun üreme üzerindeki etkisi ve gonadotropin hormonların salınım mekanizması.

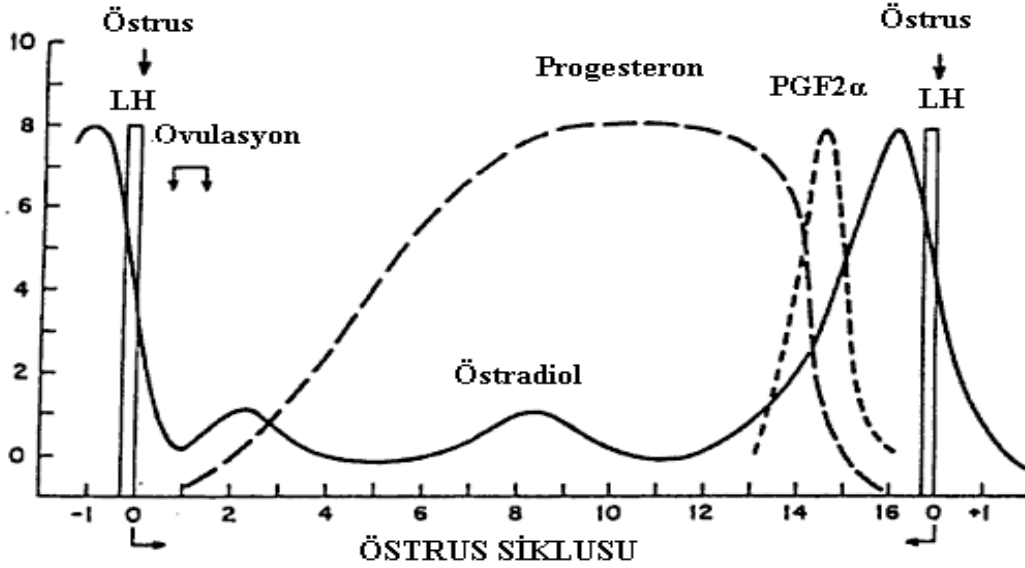
Melatonin düzeyindeki değişimler ilk olarak hipotalamusu etkiler. Bu etkilenme ile hipotalamustan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salınır (Yılmaz 1999). Hipotalamustan salınan GnRH hipofizi uyararak FSH salgısını başlatır. FSH kan yolu ile ovaryumlara gelerek follikülogenezisi başlatır. Follikülerin gelişimi proöstrus boyunca hızlı olur ve ovulasyon öncesi östrus içerisinde tamamlanır. Follikül olgunlaştıkça içi sıvı dolu ufak bir kese haline dönüşür. Follikül yaklaşık olarak 16-20 milimetre (mm) çapına geldiğinde östrojen hormonunun kandaki miktarı maksimum seviyeye ulaşır ve ön hipofiz lobundan fazla miktarda LH salgısının artmasına neden olur (Kocatepe 2009). Artan LH öncelikle, folliküler

steroid hormonların salgılanmasına yol açar ve birkaç saat içinde ovulasyon için gerekli iki önemli durum gelişir. İlk olarak Teka externa/ follikülün kapsülünde yer alan lizozomlardan salgılanan proteolitik enzimler kapsül duvarının çözülmesine ve zayıflamasına neden olur. Böylece follikül iç basıncı artarak stigma oluşur. İkinci olayda aynı zamanda follikül duvarında hızla yeni kan damarları şekillenirken folliküler dokuda prostaglandinler salgılanmaya başlar. Bu iki etki, follikülün genişlemesine katkısı bulunan plazma transüstasyonuna ve follikülün iç basıncının artmasına yol açar. Sonuç olarak follikülün büyümesi ve eşzamanlı olarak stigmanın oluşması follikülün yırtılmasına neden olur ve ovumun dışarı atılması gerçekleşir.(Guyton ve Hall 2001). Ovulasyon; Olgun bir graaf follikülün içerdiği sekonder oositin, etrafındaki cumulus ooforicus hücreleri ile birlikte oviduka atılması olayına denir(Yılmaz 1999). Ovulasyon mekanizması Şekil 5' te özetlenmiştir.



Şekil 5: Ovulasyonun mekanizması (Guyton ve Hall 2001).

LH etkisiyle ovulasyon yerindeki hücreler luteinize olarak korpus luteumun gelişmesini sağlar. Ayrıca koyunlarda prolaktinin de korpus luteumun gelişmesine katkı sağladığı tahmin edilmektedir. Siklusun ortalama 2-3. günlerinde korpus luteumdan progesteron salgısı başlar ve 8. günde maksimum seviyesine ulaşarak 12-14. günlere kadar sürer. Progesteron salgısının devam etmesi halinde negatif feedback etkisiyle hipofiz ve hipotalamus baskı altında kalarak yeni bir östrus ve folliküler gelişme önlenir (Ak 2002). 12. günde uterusu embriyo şekillenmemiş ise uterusu salgılanan $PGF2\alpha$ 'nın kandaki konsantrasyonu artmaya başlar ve 14. günde en yüksek seviyeye ulaşır. Korpus luteumun regresyonu ile beraber oksitosin seviyesi de giderek artış gösterir. Bu artış Luteolysis olayında oksitosinin rol oynadığı kabul edilir. Korpus luteum regrese olurken, azalan progesteron seviyesi 16. günde en düşük seviyeye iner. Bu düşüşle birlikte gelişmiş foliküllerden östrojen hormonunun salgılanmasını stimüle eder. Östrojen de gonadotropik hormonların salgılanmasına neden olarak yeni bir siklusun başlamasında rol oynar (Ak 2002). Şekil 6'da koyunlarda östrus siklusu boyunca görülen hormonal değişiklikler şematize edilmiştir.



Şekil 6: Koyunlarda östrus siklusu boyunca görülen hormonal değişiklikler (Kalkan ve Horoz 2005).

1.4. Koyunlarda Östrus Senkronizasyonu

Çiftlik hayvanlarında östrus senkronizasyonunun temelini siklusun luteal veya folliküler fazın manüplasyonu oluşturur. Koyunları kontrol edebilme ve manüplasyonlara iyi bir cevap alma başarısı Luteal faz döneminde daha yüksektir. Bu fazı; mevcut korpus luteumun zamanından önce gerileterek kısaltmak veya eksojen progesteron desteğiyle uzatmak için kullanılabilir. Başarı sağlamış tekniklerin sadece güçlü bir eşzamanlılık oluşturması tek başına yeterli değildir. Aynı zamanda doğal çiftleşme veya yapılacak olan suni tohumlamanın da kabul edilebilir bir fertilitite oranına ulaşması gerekmektedir. Bu koşullar sağlandıktan sonra östrus senkronizasyonu, başarılı suni tohumlama ve embriyo transfer programları için bir temel oluşturur (Wildeus 2000).

1.4.1. Mevsim İçi Östrus Senkronizasyonu

Özellikle ineklerde ve koyunlarda reproduktif performansı artırmak amacıyla kullanılan önemli bir yöntemdir (Kusnia ve ark. 2000). Çiftlik hayvanlarında östrus senkronizasyonu için ya LH salınımı baskılanır ya da CL yaşam süresi kısaltılır (luteolizis uyarılır). Böylece ovulasyon ve östrusun başlaması uyarılmış olur (Jainudeen ve ark. 2008, Kuru ve ark. 2014).

1.4.1.1. Luteolizisin Uyarılması İle Östrus Senkronizasyonu

Prostaglandin F₂ α uygulaması ile östrus ve ovulasyonun senkronizasyonu sağlanabilir (Kılıçarslan 1990 ve Bazer ve ark. 2007). Prostaglandin F₂ α 'nın temel görevi siklik dönemdeki veya gebelik dönemindeki CL'un lizisini sağlamaktır. Bu nedenle anöstrus ve prepubertal dönemde bu uygulama etkili değildir (Wildeus 2000, Bazer ve ark. 2007). Prostaglandin analogu olan cloprostenol, luteolizisin uyarılmasında genellikle kullanılmaktadır (Wildeus 2000). Corpus luteum regresyonuna bağlı olarak dolaşımda progesteron düzeyi düşer ve hipofizin ön lobundan LH salınımı uyarılır. Luteinleştirici hormon salınımının artmasıyla östrojen üretimi başlar böylece olgunlaşmış follikül ovule olur (Ahmad ve ark. 2008).

1.4.1.2. Östrus ve Ovulasyonun Geciktirilmesi İle Östrus Senkronizasyonu

Üreme mevsiminde östrus ve ovulasyonun senkronizasyonu için sıklıkla ekzojen progesteron hormonu kullanılmaktadır (Mathis ve Ross 2000). Mevsimsel anöstruslu ve siklik hayvanlarda östrus senkronizasyonu amacıyla çoğunlukla intravaginal süngerler tercih edilir. Medroxyprogesteron acetat (MAP) ve flurogeston acetat (FGA) gibi progestagenler ve progesteron emdirilmiş süngerler siklik dönemde senkronizasyon amacıyla 9-19 günlük süreler arasında çok sık tercih edilmektedir (Wildeus 2000, Kuru ve ark. 2017a, 2017b).

1.4.2. Mevsim Dışı Östrus Senkronizasyonu

Koyun ve keçilerde kuzu üretimini bütün yıla yaymak, yıllık kuzu üretimini arttırmak ve sezon dışında et ve süt üretimini artırarak bu ürünlerin pazarlama imkânından yararlanmak için ovaryum fonksiyonunun üreme mevsimi dışında uyarılması önem arz etmektedir. (Holtz ve ark. 2008, Kuru ve ark. 2017b, 2017c).

Koyunlar genelde yılda bir kez kuzu vermektedir. Genetik, fizyolojik ve çevresel yöntemlerle üremenin kontrol altında yapılması sonucu koyunlarda üreme performansı artırılabilir. Ayrıca hormon uygulamaları (melatonin, östrojenler, progestagenler, GnRH, hCG, PMSG) ya da bunların birlikte kullanımı şeklinde çalışmalar yapılmaktadır (Alaçam ve ark. 2001).

1.4.2.1 Üreme-Fotoperiyot İlişkisi ve Melatonin Kullanarak Östrus Senkronizasyonu

Kısalan gün ışığı epifiz bezinden daha çok melatonin hormonu sekresyonunun neden olur. Bu durum fotoperiyodun seksüel aktivite üzerine etkisi ile açıklanmaktadır. Artan melatonin hormonu hipotalamusu etkiler ve GnRH salınımını uyarır (Kısrakların aksine). Epifiz bezi koyunlarda, fotoperiyodik

etkileşimi alarak hormonal bir tepkinin başlangıcını oluşturur. Ortaya çıkan melatonin, aynı zamanda üreme üzerine baskılayıcı etkisi olan prolaktini inhibe eder. (Jordan 2005).

Ovaryum aktivitesinin uyarılmasını sağlamak amacıyla gün uzunluğunun yapay yöntemlerle azaltılarak, sonbahardaki doğal gün uzunluğuna benzer koşullar sağlanabilir. (Haresing 1990).

Bireysel farklılıklara bağlı olarak ilk ve son östrus gösteren koyun/koyunlar arasında geçen sürenin uzamasını önlemek için ışık ile melatoninin kombine uygulamaları faydalı olmaktadır (Chemineau ve ark. 1996, Pineda 2003). Melatonin deri altı implant şeklinde uygulamaları kısa günlerin algılanmasını taklit ederek koyunların bahar ve yaz dönemlerinde uzun gün ışığından etkilenmelerini önlemektedir (Chemineau ve ark. 1996). Melatonin deri altı implantları koç katılmadan 30–40 gün önce uygulanmaktadır. Aşım sezonundan en az 60 gün önce melatonin uygulamaları aşım sezonunu öne alır ve çiftleşme döneminin daha kısa olmasını sağlar (Haresing 1990).

1.4.2.2. Progestagenlerle Östrus Senkronizasyonu

Anöstrus döneminde progesteron kullanımı ile koyun ve keçiler, östrus ve ovulasyon için gerekli olan hormonlara karşı duyarlı hale getirilir (Mathis ve Ross 2000, Kuru ve ark. 2018a, 2018d, 2018f).

Anöstrus dönemde bulunan koyunlara GnRH verilerek ovulasyon uyarılabilir ancak bu hayvanlarda premature luteal regeresyona sebep olur. Bunu engellemek amacıyla ovulasyon öncesi progesteron verilerek uterus endometriumunda yer alan oksitosin reseptörleri azaltılır ve PGF2 α salınımı için uterusun oksitosine tepkisi azaltılır (Leyva ve ark. 1998).

Progesteronun yeni folliküllerin büyümesini ve gelişmesini uyardığı, büyük kalıcı follikülün gelişimini baskıladığı böylece LH salınımı ve östrusu uyardığı düşünülmektedir (Anderson ve Day 1994).

Progesteron; günlük enjeksiyon, kulak altı implant, günlük olarak besleme veya vagina içerisine progesteron emdirilen araçlar ile vücuda verilebilir (Mathis ve Ross 2000, Kuru ve ark. 2018a, 2018b).

1.4.2.3. Vaginal Sünger Kullanımı İle Östrus Senkronizasyonu

Koyunlarda implant tarzındaki progesteronlar veya vaginal süngerin 9-19 günlük periyotlarda kullanıldığı (Wildeus 2000, Kuru ve ark. 2018d, 2018e, 2018f) ve en fazla tercih edilen sürenin 10-14 gün olduğu belirtilmektedir (Kalkan ve Horoz 2002). Sünger vaginaya yerleştirilirken temiz ve spekulum kayganlaştırılmış olmalıdır. Yetersiz kayganlaştırma sonucu sünger mukozaya yapışabilir ve vaginada irritasyon oluşabilir (Bazer ve ark. 2007). Süngerlerin %2-25 arasında kaybolduğu üreticileri tarafından bildirilmektedir (Bazer ve ark. 2007). Tam tersine süngerlerin düşmediği çalışmalarda vardır. Süngerlerin genellikle %90'dan fazlası düşmez, vaginada kalmaktadır. Sünger çıkarıldıktan sonra ortalama 24-48 saat içerisinde östrus görülür (Wildeus 2000, Kuru ve ark. 2018a, 2018b, 2018c).

1.4.2.4. Controlled Intravaginal Drug Releasing Devices (CIDR) Kullanımı İle Östrus Senkronizasyonu

Controlled Intravaginal Drug Releasing Devices (CIDR) Yeni Zelanda'da üretilen, doğal progesteron emdirilmiş silikondur (Bazer ve ark. 2007). Koyun ve keçilerde ovulasyonu ve östrusu uyarmak için intravaginal olarak kullanılmaktadır (Gordon 2004, Zonturlu ve ark. 2008, Kuru ve ark. 2016a, 2016b, 2016c, 2016d). Vaginal süngere göre vaginaya yerleştirilmesinin daha kolay olduğu ve daha az irritasyona yol açtığı bildirilmektedir. Vaginal süngere göre CIDR'in kaybolma oranının daha yüksek olduğu fakat fertilité açısından fark olmadığı belirtilmektedir (Bazer ve ark. 2007).

1.5. Oksidatif Stres Fizyolojisi

Pek çok faktörden etkilenen stresin belirlenmesi oldukça zordur. Stresi ölçmede en büyük zorluk ise hayvanlar arasındaki varyasyondur. Çünkü her hayvanın strese gösterdiği tepki sosyal ilişkiler, yaş, insan- hayvan ilişkileri, genetik faktörlere göre değişiklik göstermektedir (Altınçekiç ve Koyuncu, 2012).

Normal hücre metabolizmaları tarafından serbest radikallerden reaktif oksijen ve nitrojen türleri üretilmektedir. Serbest radikallerin (reaktif kimyasal) varlığından karbonhidratlar, lipidler, proteinler ve nükleik asitler gibi makromoleküller etkilenerek oksidatif hasara uğrayabilmektedirler. Normal şartlarda serbest oksijen radikalleri ve radikal toksisitesi ile koruyucu antioksidan sistem üretiminde bir denge vardır. Oksidan ve antioksidanlar arasındaki dengenin oksidan sistem lehine bozulması Oksidatif Stres olarak tanımlanmıştır. Organizmanın savunma mekanizmaları (antioksidan mekanizmalar) oksidatif strese karşı yetersiz kalırsa, hücrelerde oksidatif hasar gelişmektedir. Bu mekanizma, kardiyovasküler hastalıklar, yaşlanma süreci, kanser, böbrek yetmezliği, dejeneratif nörolojik hastalıklar, infertilite, kas ve karaciğer hastalıkları gibi pek çok hastalığın etiolojisinden sorumludur (Gutteridge 1993, Ercan ve Fidancı 2012).

Oksijen canlı organizmada metabolizma için gereklidir, ancak reaktif oksijen türlerini ürettiğinde oksijen canlı organizmaya zarar verebilir (Takiguchi ve ark 2004). Böylece, canlı organizma bir oksijen paradoksuyla karşı karşıya kalır. Canlı organizmalarda hayati biyokimyasal reaksiyonlar sırasında, birçok dokuda oksijeni azaltarak oksidatif hasara neden olan reaktif oksijen türleri (ROS) adı verilen metabolik ürünler üretilir. Oksijen, aerobik organizmaların hayatta kalabilmesi için gerekli olan potansiyel olarak toksik bir moleküldür. Oksijen türlerine, oksidatif yıkımı uyarmaları veya teşvik etmelerinden dolayı “oksidanlar” veya “serbest radikal” denilmektedir. Serbest radikaller, moleküler oksijeni metabolize eden tüm canlı organizmalarda görülür (Stolon ve ark. 1996). Serbest radikaller dış yörüngelerinde tek bir sayıda paylaşılmamış elektron taşırlar (Valko ve ark. 2004). Enerjik elektronların bulunduğu ortamdaki diğer elektronların yapısını bozan çok kısa ömürlü reaktiflerdir. Bu nedenle serbest radikaller organizma için tehlikelidir

(Özcan ve Oğün 2015). Serbest radikaller aerobik hücrelerin tüm kısımlarında, metabolizma sırasında veya patolojik durumlarda bir yan ürün olarak oluşabilir ve hücrelerde çeşitli değişikliklere neden olabilir. Sonuç olarak ciddi hücre, doku ve / veya organ hasarı oluşabilir (Koch ve ark. 2004). Serbest radikaller ciddi anlamda hasarlı reaktif moleküllerdir. Elektronlar, oksidatif hasar oluşturan hücrede bulunan diğer moleküllerle etkileşime girer. Ayrıca proteinler, lipitler, DNA ve nükleotid koenzimleri gibi birçok biyolojik maddeye de zarar verir (Kopani 2006). Reaktif Oksijen Türleri oluşumunu ve organizmaya zarar gelmesini önleyen birçok savunma mekanizması vardır. Bu mekanizmalara genellikle “antioksidan savunma sistemleri” veya “antioksidanlar” denir (Gutteridge 1994). Antioksidanlar normal metabolik veya patolojik koşullarda oluşan metabolizmayı ve serbest radikal seviyelerini kontrol eder ve bu radikallerin neden olabileceği hasarı önler veya onarır (Cherubini ve ark. 2005, Gitto ve Ark 2009).

Organizmada, serbest radikallerin oluşum oranları ve bunların uzaklaştırılma oranları dengededir. “Oksidatif denge” olarak adlandırılan bu oluşum organizmanın serbest radikallerden etkilenmesini önler. Serbest radikal oluşumu ve serbest radikallerin lehine antioksidan savunma mekanizması arasındaki dengesizlik “oksidatif stres” olarak adlandırılır ve bu da doku hasarına neden olur (Clarkson ve Thompson 2000).

1.5.1. Oksidatif Stresin Oluşumu ve Nedenleri

Oksidatif stres, veteriner hekimliği alanında yeni ve araştırılmaya uygun bir konudur. Reaktif oksijen metabolitlerinin (ROM) bir organizmanın serbest radikalleri olduğu bilinmektedir. Vücut, birçok vücut aktivitesinde rol oynayan yaklaşık % 1-2 ROM'dan oluşur (Celi 2011). Bu metabolitler düşük konsantrasyonlarda bulunur ve protein fosforilasyonu, hücre olgunlaşması, apoptoz, oosit olgunlaşması, steroidojenez, hücre bağışıklığı, ovulasyon, implantasyon, blastosist oluşumu, luteoliz, akrozom reaksiyonları, döllenme ve luteal gebelik gibi fonksiyonlarda rol oynar (Celi 2011, Celi ve ark. 2012). Bununla birlikte, ROM bir organizmada büyük miktarlarda üretildiğinde, hücre içindeki lipitlere, protein ve DNA'ya zarar vererek hücre fonksiyonlarının kaybına neden olur. ROM ile bu maddeleri ortadan kaldıran

anti-oksidan sistemler arasındaki dengenin bozulması (süperoksit dismutaz ve glutasyon peroksidaz gibi) oksidatif strese (OS) neden olur (Agarwal ve ark. 2005, Hekimoglu 2010, Celi 2011).

Sığırlarda üremeyi kontrol etmek için birçok farklı senkronizasyon protokolü kullanılmaktadır. Senkronizasyon yöntemleri, progesteron salgılayan intravajinal cihazların (PRID veya CIDR), kulak implantlarının ve yem katkı maddelerinin kullanımını içerir (Roche 1974, Patterson ve ark. 2002). Progesteron salgılayan intravajinal cihazların çıkarılması dokuyu tahriş eder, bu da vajinite neden olur ve bu da hayvanın strese girmesine neden olur. (Jubb ve ark. 1989, Villarroel ve ark. 2003).

Oksidatif stres, kadın üreme sisteminde folikülojenez ve steroidogenez gibi çeşitli fizyolojik fonksiyonları etkileyebilir. Yüksek ROS düzeyleri de olumsuz gebelik sonuçlarına veya embriyonik / fetal kayıplara neden olabilir (Agarwal ve ark. 2005, Celi ve ark. 2012) ve kistik over hastalığının etiyo-patogenezinde rol oynar (Rizzo ve ark. 2009). İneklerde özellikle progesteron yüksek olduğunda ROS ve oksidatif stres indeksi luteal fazda foliküler fazdan daha yüksek olabilir. Yine; luteal fazda, antioksidan durumu yüksek veya düşük olabilir. Özellikle oksidan ve antioksidan kapasitedeki dengesizlikler yumurtlama için gerekli fizyolojik olayları bozarak kistik over hastalığına neden olabilir (Talukder ve ark. 2014).

1.5.2. Antioksidan Oluşumu ve Etkileri

Antioksidanların lipitler, proteinler, nükleik asitler ve diğer makromoleküller üzerinde koruyucu etkileri olduğu bilinmektedir. Antioksidanlar ROS'u dört şekilde etkiler: temizleyici, söndürücü, restoratif ve zincir kırıcı (Cherubini ve ark. 2005). Tüm biyomoleküller serbest radikallere maruz kalır. Bununla birlikte, lipitler en kolay etkilenir (Cheesemanve Slater 1994). Hücreleri ve organelleri çevreleyen zarlar, çok miktarda doymamış yağ asidi içerir. Oksijen molekülü, hücre zarındaki bu doymamış yağ asitlerinde lipitler için yüksek bir afiniteye sahiptir. Oksijenin dokularda bulunan doymamış yağ asitlerinde çift bağlara bağlanması, lipit peroksidasyonunun sonucudur. Lipid peroksidasyonu, membrandaki doymamış yağ asitlerinin, fosfolipitler, glikolipitler, gliseritler ve steroidlerin yapısındaki, serbest oksijen radikalleri vasıtasıyla peroksit, alkol, aldehit, hidroksi yağ asitleri, etan ve

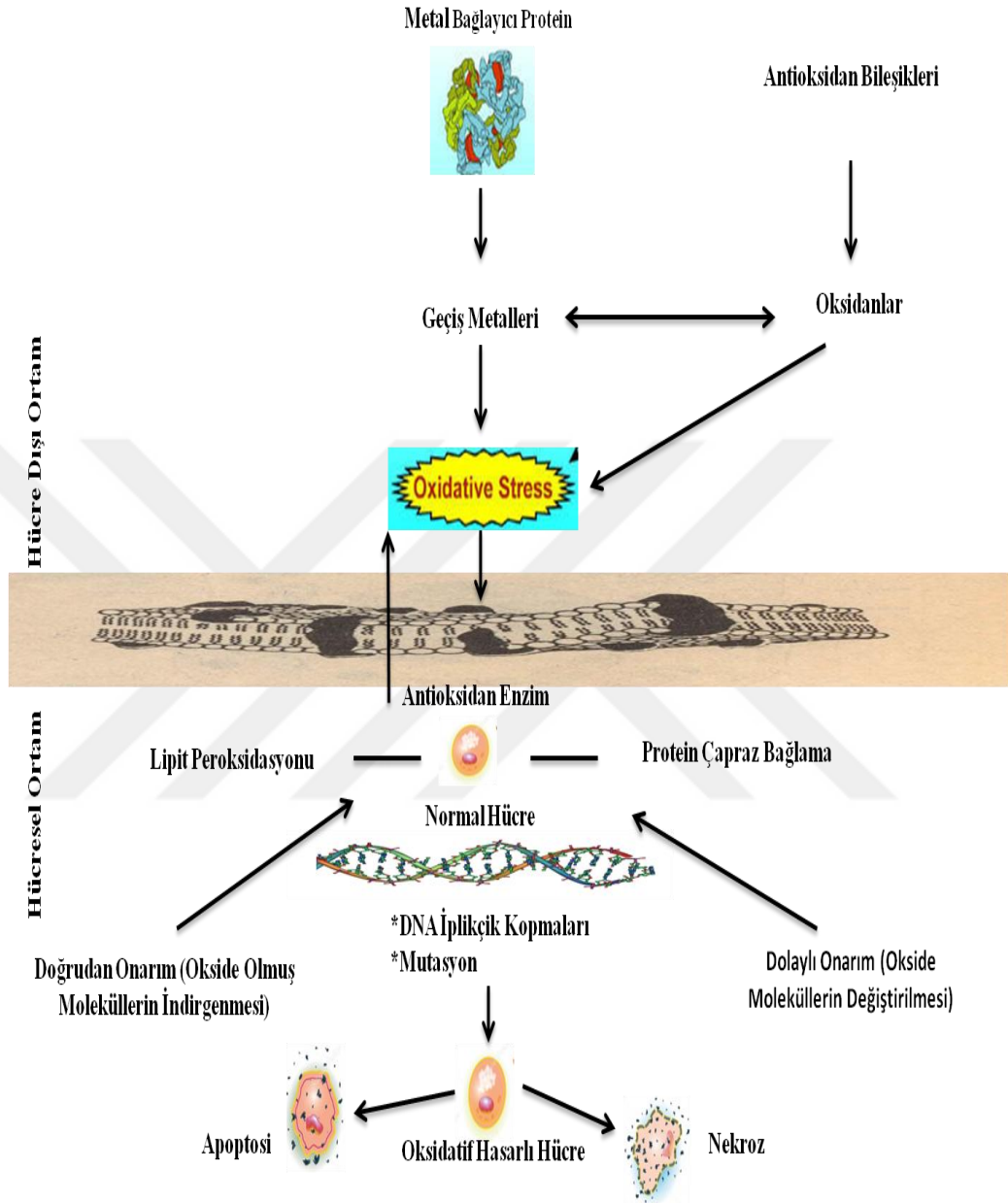
pentan gibi çeşitli ürünlere reaksiyonudur (Serarslan ve ark. 2007). Organizmalarda bulunan ana hücre içi antioksidanlar arasında süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPX), glutatyon S transferaz, glukoz 6 fosfat dehidrojenaz ve paraoksonaz enzimleri bulunur. E vitamini, ferritin, transferrin, haptoglobin, ürik asit, seruloplazmin, glutatyon, albümin, bilirubin ve β -karoten, hücre dışı ortamdaki antioksidan savunmalarıdır (Lichtenthaler ve ark. 2003).

Nitrik oksit, progesteron ile sinerjistikdir ve parakrin tarzı salgılama fazı sırasında uterusun büzülmesini azaltarak gevşemeyi azaltabilir. Koyunlarda üreme fizyolojisinin düzenlenmesi oksidatif stresin etkileri ile ilişkilidir (Celi 2010). Koyun ve keçilerde gebelik sırasında artan progesteron seviyeleri ve progesteronun klinik olarak kullanımı ve ruminantlarda oksidatif stresle ilişkisi artan malondialdehit (MDA) seviyeleri plasentalarda bildirilmiştir (Navito 2016). Koyunlarda erken gebelik sırasında plasentalarda antioksidan maddelerde belirgin azalma olabilir. Plasentanın antioksidan enzimatik savunmasındaki bu değişikliklerin, gebeliğin erken dönemlerinde ROS'un neden olduğu oksidatif strese uyum sağladığı düşünülmektedir. (Garrel ve ark. 2010). Elde edilen sonuçlara göre, gebelik stres verici olabilir ve oksidatif stres etkilerini azaltmak için progesteron üretimini antioksidanlarla desteklemek yararlı olabilir (Garrel ve ark. 2010, Nawito ve ark. 2016). Östrusta antioksidan vitaminlerin uygulanması üreme mevsimi boyunca senkronizasyon serbest radikal seviyelerini azaltır, gebelik performansını artırır ve Tuj koyunundaki yavru boyutunu artırır (Kamiloğlu ve ark. 2016).

Oksidatif Stresin Embriyo Üzerine Etkisi; Ortamda oluşan serbest oksijen radikalleri (ROS) hücrelerin moleküllerinde değişimlere yol açarak, embriyonun gelişimini baskı altına almaktadır. Bu serbest radikaller, hücre membranlarını geçerek lipit, protein, nükleik asit gibi hücresel moleküllerin yapısını değiştirerek mitokondride değişimlere, embriyonal hücre gelişiminde bloklanmaya, aşırı düzeyde ATP tüketimine ve apoptoze yol açmaktadır (TAGEM 2012).

Serbest radikal türler kararsız ve reaktiftir. Nükleik asitlerden, lipidlerden, proteinlerden, karbonhidratlardan veya yakındaki herhangi bir molekülden elektronları alarak hücresel hasara ve hastalığa neden olan zincirleme reaksiyonlar

kademesine neden olan elektronları alarak stabil hale gelirler. Şekil 7 (Attaran ve ark. 2000, Pierce ve ark.2004).



Şekil: 7 Oksidatif stres kaynaklı hücre hasarı mekanizmaları.

Bu çalışmanın amacı, anöstrus dönemindeki Tuj koyunlarının östrus senkronizasyonu amacıyla melatonin implant ve progesteron emdirilmiş intravaginal sünger uygulaması veya ikisinin birlikte kullanımının melatonin konsantrasyonu ile oksidatif strese etkisi hakkında bilgi sahibi olmak ve bu konuda yürütülecek olan biyoteknolojik çalışmalara yardımcı olmak amaçlanmıştır.

2. MATERYAL ve METOT

Bu tez çalışması, Kafkas Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı'ndan alınan onay (KAÜ-HADYEK 2018/037) sonrasında yürütülmüştür.

2.1. Çalışmanın Yapıldığı Bölge

Sunulan çalışmada kullanılan koyun ve koç (Tuj) materyali, Kars ili Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Prof. Dr. Ali Rıza AKSOY Eğitim Araştırma ve Uygulama Çiftliği'nden sağlandı. Çalışma, Nisan-Temmuz ayları arasında yapılmıştır.

2.2. Hayvan Materyali

Çalışmada postpartum en az 50 günde olan, en az bir doğum yapmış, klinik yönden sağlıklı, 2-4 yaşları arasında 75 adet Tuj koyunu kullanıldı. Östrus senkronizasyonundan sonra hem östrus takibi hem de çiftleştirme aşamasında kullanılmak üzere 9 adet koç (Tuj) seçildi.

2.3. Senkronizasyon Protokolleri

Çalışmada östrus senkronizasyon protokollerine başlamadan önce koyunlar rastgele 5 gruba ayrıldı.

Grup 1 (G1, n=15): Bu gruptaki koyunlara kulak arkasına deri altı olacak şekilde özel aparatı kullanılarak melatonin implantlar (18 mg melatonin, Regulin[®], Ceva Hayvan Sağlığı, Türkiye) uygulandı. Melatonin uygulamasından 40 gün sonra gruba koç katımı yapılarak östrus takibi yapıldı.

Grup 2 (G2, n=15): Bu gruptaki koyunlara da melatonin implantlar uygulandı. Melatonin uygulamadan 40 gün sonra gruba 500 IU eCG'nin i.m. (Oviser[®], Hipra Hayvan Sağlığı, Türkiye) enjeksiyonundan sonra gruba koç katımı yapılarak östrus takibi yapıldı.

Grup 3 (G3, n=15): Bu gruptaki koyunlara melatonin implantlar uygulandı. Melatonin uygulamasından 40 gün sonra gruba progesteron emdirilmiş süngerler (60 mg, Medroksiprogesteron asetat, MAP, Esponjavet[®], Hipra Hayvan Sağlığı, Türkiye) 9 gün kalacak şekilde intravaginal olarak yerleştirildi. Süngerlerin çıkarılma günü 500 IU eCG'nin i.m. enjeksiyonu yapıldı ve gruba koç katımı yapılarak östrus takibi yapıldı.

Grup 4 (G4, n=15): Bu gruptaki koyunlara süngerler 9 gün kalacak şekilde intravaginal olarak yerleştirildi. Süngerlerin çıkarılma günü 500 IU eCG'nin i.m. enjeksiyonu yapıldı ve gruba koç katımı yapılarak östrus takibi yapıldı.

Grup 5 (G5, Kontrol, n=15): Bu gruptaki koyunlara kontrol grubu olacak şekilde herhangi bir uygulama yapılmadı ve diğer gruplarla koordineli olacak şekilde koç katımı yapılmıştır.

Çalışmanın başlangıcında koyun ile koordineli şekilde aşımında ve östrus takibinde kullanılacak 9 koçun her birisine firma ve prospektüsü doğrultusunda implantlardan üçer adet yerleştirildi.

2.4. Östrus Takibi

Östrus takibine G1 ve G2'de melatonin uygulamasından 40 gün sonra başlandı ve 15 gün boyunca devam edildi. Kontrol grubunda da (G5) G1 ve G2 ile aynı zamanda östrus takibine başlandı. G3 ve G4'te ise sünger uygulama bitiminden 1 gün sonra olacak şekilde östrus takibine başlandı ve 5 gün boyunca devam edildi.

2.5. Kan Örnekleme

Çalışmada, intravaginal sünger uygulama günü (SÖ), sünger çıkarılma günü (SS), östrus günü (ÖG) ve sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra (ÇS) 8,5 mL'lik antikoagülsüz jelli tüplere (BD Vacutainer[®], Becton Dickinson Company, UK)

vena jugularisten kan örnekleri alındı. Kanlar 3500 devir/dk'da 10 dakika santrifüj (+4°C, Nüve NF 400R®, Nüve, Türkiye) edildi. Elde edilen serumlar analizler yapılıncaya kadar -20°C'de saklandı.

2.6. Biyokimyasal Analizler

2.6.1. Total Antioksidan Statü (TAS), Total Oksidan Statü (TOS) ve OSI Analizi

Çalışmada alınan kan örneklerinde ölçümleri yapılan Total Antioksidan Statü (TAS) ile Total Oksidan Statü (TOS) Erel'in literatürde tarif ettiği ölçüm metoduna göre yapıldı (Erel 2004, Erel 2005). İlgili parametrelerin analizlerinde serumda ölçümü mümkün ticari kitler kullanıldı (Rel Assay Diagnostics®, Türkiye).

Oksidatif stres indeksi (OSI), TOS ile TAS'ın birbirine oranlanması sonrasında Arbitrary Unit (AU) olarak belirlendi.

$$OSI \text{ (AU)} = \text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv./ L}) / (\text{TAS} \times 10) \text{ (mmol Trolox Equiv./L)}.$$

2.6.2. Serum Melatonin Konsantrasyonunun Analizi

Test prensibi

Kit, numunelerdeki Koyun Melatonini (MT) düzeyini analiz etmek için, bir çifte antikor sandviç enzime bağlı bağışıklık deneyi (ELISA) kullanılmaktadır. Önceden Koyun Melatonini (MT) monoklonal antikorunu ile kaplanmış olan monoklonal antikor enzimine Melatonini (MT) iyice eklenir, inkübe edilir; ardından, biyotin ile etiketlenmiş ve Streptavidin-HRP ile kombine edilmiş Melatonin (MT) antikorlarını eklenerek bir bağışık kompleks oluşturulur; ardından inkübasyon gerçekleştirilir ve kombine edilmemiş enzimi gidermek için yeniden yıkanır. Daha sonra, Kromojen Çözeltisi A, B eklenir, sıvının rengi maviye dönüşür ve asit etkisiyle renk sonunda sarıya döner. Örneğin renginin parlaklığı ve yoğunluğu Koyun Madde Melatonininin (MT) konsantrasyonu pozitif korelasyonunu gösterir.

Test prosedürü

1. Standart seyreltme:

400 ng/L	5	120 µl	1 Orijinal Standart + 120 µl
	Numaralı Standart		Standart seyreltici
200 ng/L	4	120 µl	1 5 Numaralı Standart + 120 µl
	Numaralı Standart		Standart seyreltici
100 ng/L	3	120 µl	1 4 Numaralı Standart + 120 µl
	Numaralı Standart		Standart seyreltici
50 ng/L	2	120 µl	1 3 Numaralı Standart + 120 µl
	Numaralı Standart		Standart seyreltici
25 ng/L	1	120 µl	1 2 Numaralı Standart + 120 µl
	Numaralı Standart		Standart seyreltici

Bu test kiti, bir orijinal Standart ayıracağı sağlayacaktır, bu ayıracağı talimatına göre seyreltme işlemi yapılır.

2. Plakaların miktarı test edilecek numunelerin ve standartların miktarına göre değişir. Her bir standardın ve şahit kuyucuğu çoğaltılması önerilir. Her numune, gereken miktara göre yapılmalıdır ve mümkün olduğunca çoğaltılmış kuyucuk da kullanılmaya çalışılmalıdır.

3. Numuneler enjekte edilir:

① Şahit kuyucuk: numuneler ve biyotin, Streptavidin-HRP etiketlenmiş MT antikor ekleme yapılmaz, sadece Kromojen çözeltisi A ve B ve durdurma çözeltisine izin verilir; diğer işlemler aynıdır.

②Standart kuyucukları: 50 µl Standart, 50 µl Standart Streptavidin-HRP eklenir (standart zaten biyotin antikoru ile birleştirilmiş olduğundan, antikor eklemek gerekmez).

③Test kuyucukları için: 40 µl numune eklenir ve ardından hem 10 µl MT antikoru hem de 50 µl Streptavidin-HRP eklenir. Ardından sızdırmazlık membranıyla sızdırmaz hale getirilir ve hafifçe çalkalanarak, 37 °C'de 60 dakika inkübe edilir.

4. Karışım hazırlama: yedek olarak, 30 x yıkama konsantresini 30 kez damıtılmış su ile yıkayın.

5. Yıkama: Membranı dikkatli bir şekilde çıkarın ve sıvıyı süzün, geri kalan suyu çalkalayarak atın.

6. Her kuyucuğa 50 µl Kromojen çözeltisi A, ardından da 50 µl Kromojen çözeltisi B ekleyin. Hafifçe karıştırın, 37 °C'de 10 dakika ışıktan uzak inkübe edin.

7. Durdurma: Tepkimeyi durdurmak için, her bir kuyucuğa 50 µl Durdurma Çözeltisi ekleyin (mavi renk hemen sarıya dönecektir).

8. Son ölçüm: Şahit kuyucuğu sıfır olarak alın, durdurma çözeltisinin eklenmesinden sonra 15 dakika içinde yapmak kaydıyla, 450 nm dalga boyunda optik yoğunluğu (OD) ölçün.

9. Standartların konsantrasyonuna ve karşılık gelen OD değerlerine göre, standart eğri doğrusal regresyon eşitliğini hesaplayın ve ardından numunenin OD değerlerini regresyon eşitliğine uygulayarak karşılık gelen numune konsantrasyonunu hesaplayın. Hesaplamaları yapmak için uygun türden yazılımlar kullanılabilir.

Hesaplama

Yatay doğrultu için standart yoğunluğu dikey doğrultu için ise OD değerini alın, milimetrik kağıt üzerine standart eğriyi çizin. Numune OD değerine göre, Numune eğrisi ile karşılık gelen yoğunluğu bulun (numune yoğunluğu elde

edeceksiniz) veya standart yoğunluk ve OD değeri ile, standart eğrisinin düz çizgi regresyon eşitliğini hesaplayın; eşitlikteki numune OD değeri ile, numune yoğunluğunu hesaplayın.

Hassasiyet Test aralığı

Hassasiyet: 2.631 ng/L (bu testin hassasiyeti, sıfırdan farklı olabilecek en düşük protein konsantrasyonu olarak tanımlanmıştır. İki standart sapmanın yirmi sıfır standart şahit numunenin ortalama optik yoğunluk değerinden çıkarılması ve karşılık gelen konsantrasyonların hesaplanması ile belirlenmiştir). Test aralığı: 3ng/L → 600 ng/L

2.7. İstatistiksel Analiz

Çalışma gruplarında biyokimyasal analizler sonrası elde edilen değerleri ortalama \pm standart hata (SEM) olarak verildi. TAS, TOS, OSİ ve melatonin değerleri tek yönlü varyans analiziyle (one-way ANOVA), değerlendirildi. Analizlerde SPSS[®] (SPSS Versiyon 20.0, Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. İncelenen faktörlerde gruplar arası farklılıklar $P < 0,05$ düzeyinde önemli kabul edildi.

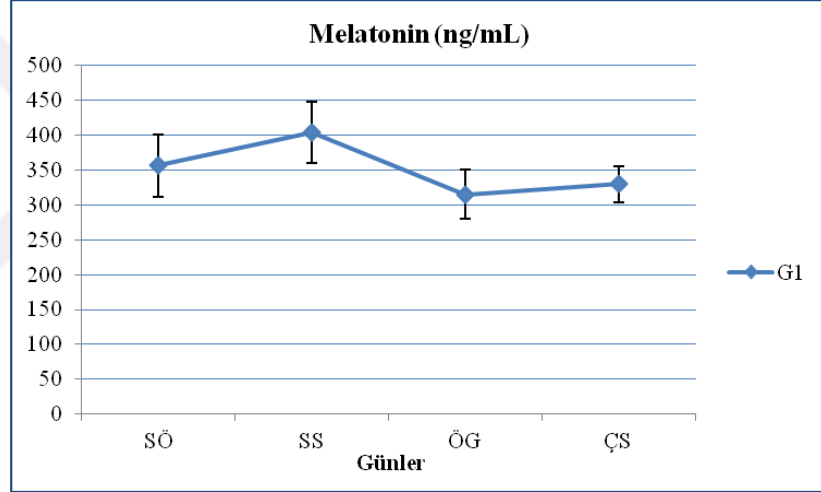
3. BULGULAR

3.1. Gruplarda kan alım günlerine göre Melatonin değışimi

Çalışmamızda elde edilen bulgular başlıklar halinde sunulmuştur.

3.1.1. 1. Grubun Melatonin Konsantrasyonunun Değişimi

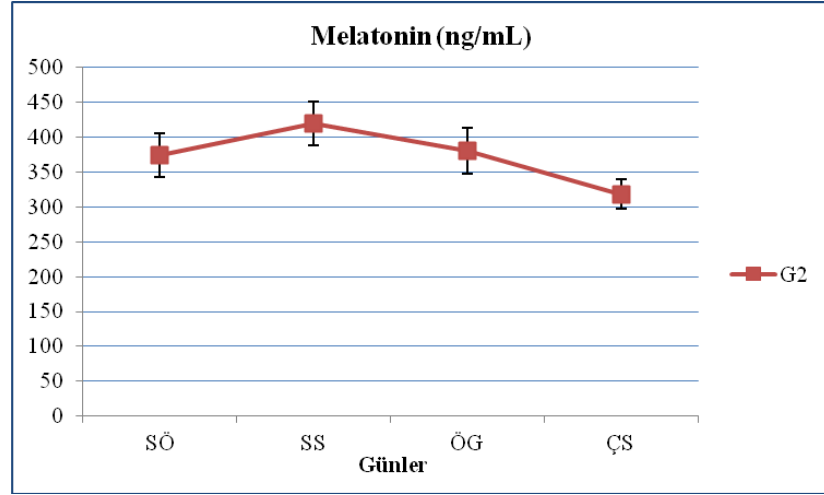
Melatonin implant uygulanan grupta (G1) serum melatonin düzeyinin kan alım günlerinde göre sünger uygulama günü $356,37 \pm 44,54$ ng/mL, sünger çıkarılma günü, $404,22 \pm 44,57$ ng/mL, östrus günü $314,06 \pm 35,41$ ng/mL, sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra $331,09 \pm 26,05$ ng/mL olduğu belirlendi (Şekil 8).



Şekil 8: G1'de kan alım günlerine göre serum melatonin konsantrasyonu (ng/L). SÖ: İnvaginal sünger uygulama günü, SS: Sünger çıkarılma günü, ÖG: Östrus günü, ÇS: Sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra.

3.1.2. 2. Grubun Melatonin Konsantrasyonunun Değişimi

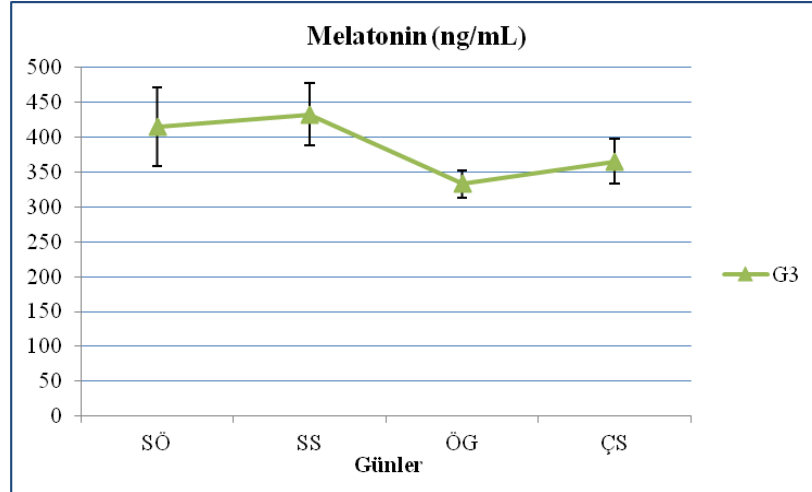
Melatonin implant uygulamasından 40 gün sonra 500 IU eCG i.m enjeksiyonu yapılan grupta (G2) serum melatonin düzeyinin kan alım günlerinde göre sünger uygulama günü $374,57 \pm 31,37$ ng/mL, sünger çıkarılma günü, $419,72 \pm 31,18$ ng/mL, östrus günü $382,15 \pm 32,98$ ng/mL, sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra $317,23 \pm 20,87$ ng/mL olduğu belirlendi (Şekil 9).



Şekil 9: G2'de kan alım günlerine göre serum melatonin konsantrasyonu (ng/L). SÖ: İnvaginal sünger uygulama günü, SS: Sünger çıkarılma günü, ÖG: Östrus günü, ÇS: Sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra.

3.1.3. 3. Grubun Melatonin Konsantrasyonunun Değişimi

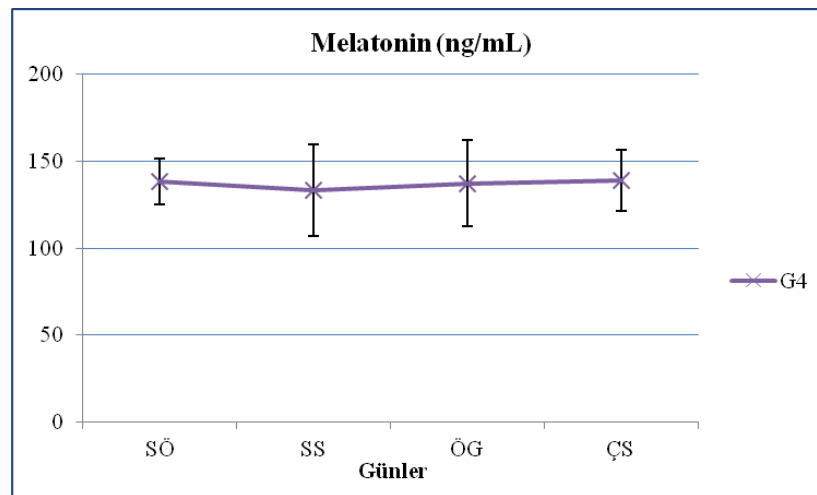
Melatonin implant uygulamasından 40 gün sonra gruba progesteron emdirilmiş süngerler (60 mg, Medroksiprogesteron asetat, MAP, Esponjavit[®], Hipra Hayvan Sağlığı, Türkiye) 9 gün kalacak şekilde intravaginal olarak yerleştirildi. Süngerlerin çıkarılma günü 500 IU eCG'nin i.m. enjeksiyonu yapılan grupta (G3) serum melatonin düzeyinin kan alım günlerinde göre sünger uygulama günü $415,09 \pm 56,62$ ng/mL, sünger çıkarılma günü, $433,04 \pm 45,21$ ng/mL, östrus günü $331,94 \pm 20,20$ ng/mL, sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra $363,59 \pm 32,48$ ng/mL olduğu belirlendi (Şekil 10).



Şekil 10: G3'de kan alım günlerine göre serum melatonin konsantrasyonu (ng/L). SÖ: İnvaginal sünger uygulama günü, SS: Sünger çıkarılma günü, ÖG: Östrus günü, ÇS: Sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra.

3.1.4. 4. Grubun Melatonin Konsantrasyonunun Değişimi

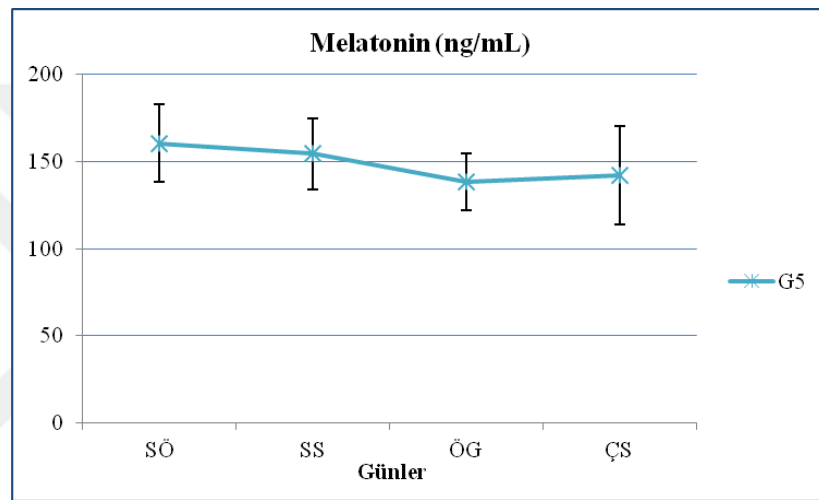
Süngerler intravaginal olarak 9 gün kalacak şekilde yerleştirildi. Süngerlerin çıkarılma günü 500 IU eCG'nin i.m. enjeksiyonu yapılan grupta (G4) serum melatonin düzeyinin kan alım günlerinde göre sünger uygulama günü $138,18 \pm 13,16$ ng/mL, sünger çıkarılma günü, $133,41 \pm 26,29$ ng/mL, östrus günü $137,34 \pm 24,69$ ng/mL, sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra $139,00 \pm 17,42$ ng/mL olduğu belirlendi (Şekil 11).



Şekil 11: G4'de kan alım günlerine göre serum melatonin konsantrasyonu (ng/L).SÖ: İnvaginal sünger uygulama günü, SS: Sünger çıkarılma günü, ÖG: Östrus günü, ÇS: Sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra.

3.1.5. 5. Grubun (Kontrol Grubu) Melatonin Konsantrasyonunun Değişimi

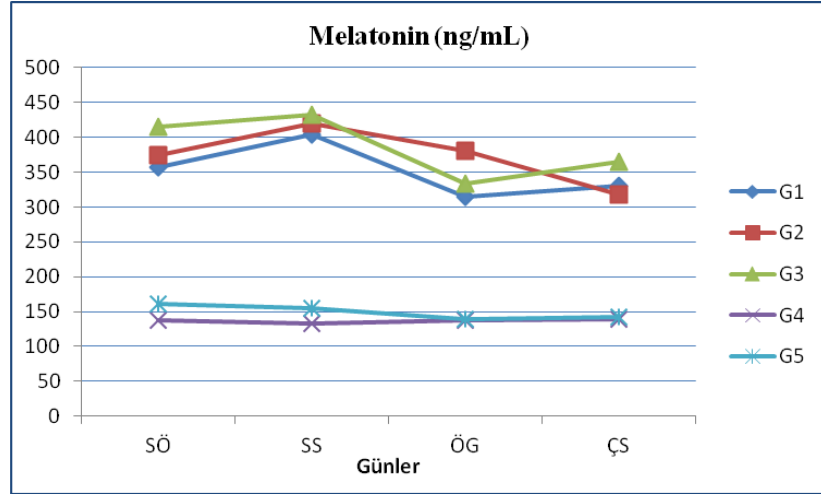
Bu gruptaki koyunlara kontrol grubu olacak şekilde herhangi bir uygulama yapılmadı ve serum melatonin düzeyinin kan alım günlerinde göre sünger uygulama günü $160,71 \pm 22,15$ ng/mL, sünger çıkarılma günü, $154,59 \pm 20,38$ ng/mL, östrus günü $138,50 \pm 16,50$ ng/mL, sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra $142,44 \pm 28,28$ ng/mL olduğu belirlendi (Şekil 12).



Şekil 12: G5’de kan alım günlerine göre serum melatonin konsantrasyonu (ng/L). SÖ: İnvaginal sünger uygulama günü, SS: Sünger çıkarılma günü, ÖG: Östrus günü, ÇS: Sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra.

3.1.6. Grupların Melatonin Konsantrasyonunun Değişimi

Yaptığımız çalışmada melatonin implant uygulamasının koyunlarda serum melatonin düzeyinde artışa neden olduğu belirlendi. Melatonin implant uygulanan gruplarda (G1, G2, G3) ölçülen serum melatonin düzeyinin uygulanmayanlara göre kan alım günlerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek belirlenmiştir ($P < 0,001$). Melatonin implant uygulaması yapılan gruplarda sünger ve/veya eCG ile östrus senkronizasyonu boyunca melatonin düzeyinde herhangi bir düşüşün veya yükselişin olmadığı belirlendi. Gruplarda östrus senkronizasyonu boyunca alınan kan örneklerindeki serum melatonin düzeyinin değişimi Tablo 1’de verilmiştir.



Şekil 13: Gruplarda kan alım günlerine göre serum melatonin konsantrasyonu (ng/L). SÖ: İnvaginal sünger uygulama günü, SS: Sünger çıkarılma günü, ÖG: Östrus günü, ÇS: Sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra.

Tablo 1: Gruplarda kan alım günlerine göre serum melatonin konsantrasyonlarının değişimi (ng/L).

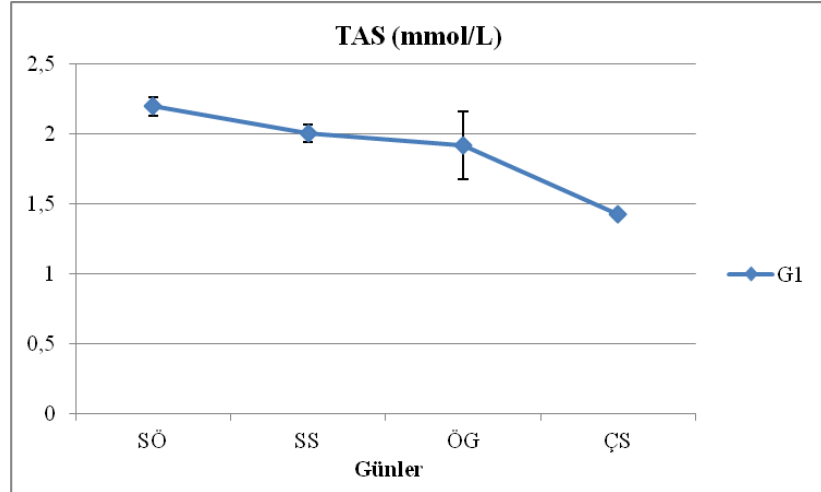
Gruplar	SÖ	SS	ÖG	ÇS
G1	356,37 ± 44,54a	404,22 ± 44,57a	314,06 ± 35,41a	331,09 ± 26,05a
G2	374,57 ± 31,37a	419,72 ± 31,18a	382,15 ± 32,98a	317,23 ± 20,87a
G3	415,09 ± 56,62a	433,04 ± 45,21a	331,94 ± 20,20a	363,59 ± 32,48a
G4	138,18 ± 13,16b	133,41 ± 26,29b	137,34 ± 24,69b	139,00 ± 17,42b
G5	160,71 ± 22,15b	154,59 ± 20,38b	138,50 ± 16,50b	142,44 ± 28,28b
P	*	*	*	*

a,b: Aynı sütunda istatistiksel farklılıkları göstermektedir. *: Gruplar arası istatistiksel fark $P < 0,001$, NS: Gruplar arası istatistiksel fark önemli değil. SÖ: İnvaginal sünger uygulama günü, SS: Sünger çıkarılma günü, ÖG: Östrus günü, ÇS: Sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra.

3.2. Gruplarda Kan Alım Günlerine Göre TAS Değişimi

3.2.1. 1. Grubun TAS Konsantrasyonunun Değişimi

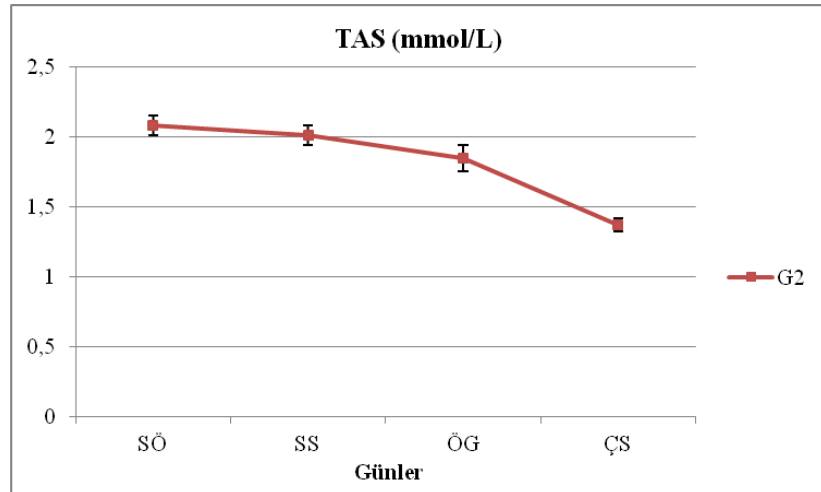
Melatonin implant uygulanan grupta (G1) serum TAS konsantrasyonunun kan alım günlerinde göre sünger uygulama günü $2,20 \pm 0,06$ mmol/L, sünger çıkarılma günü, $2,01 \pm 0,06$ mmol/L, östrus günü $1,92 \pm 0,24$ mmol/L, sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra $1,42 \pm 0,02$ mmol/L olduğu belirlendi (Şekil 14).



Şekil 14: G1'de kan alım günlerine göre serum TAS değişimi (mmol/L). SÖ: İnvaginal sünger uygulama günü, SS: Sünger çıkarılma günü, ÖG: Östrus günü, ÇS: Sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra.

3.2.2. 2. Grubun TAS Konsantrasyonunun Değişimi

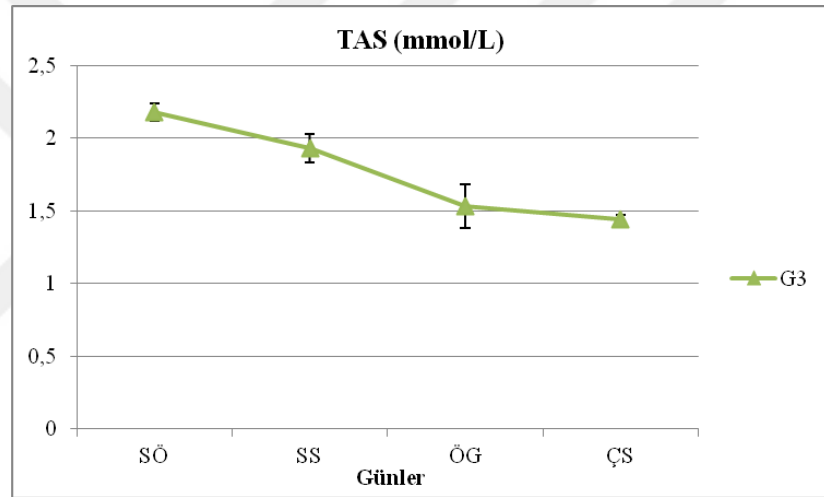
Melatonin implant uygulamasından 40 gün sonra 500 IU eCG i.m enjeksiyonu yapılan grupta (G2) serum TAS konsantrasyonunun kan alım günlerinde göre sünger uygulama günü $2,08 \pm 0,07$ mmol/L, sünger çıkarılma günü, $2,01 \pm 0,07$ mmol/L, östrus günü $1,85 \pm 0,09$ mmol/L, sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra $1,37 \pm 0,05$ mmol/L olduğu belirlendi (Şekil 15).



Şekil 15: G2'de kan alım günlerine göre serum TAS değişimi (mmol/L). SÖ: İnvaginal sünger uygulama günü, SS: Sünger çıkarılma günü, ÖG: Östrus günü, ÇS: Sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra.

3.2.3. 3. Grubun TAS Konsantrasyonunun Değişimi

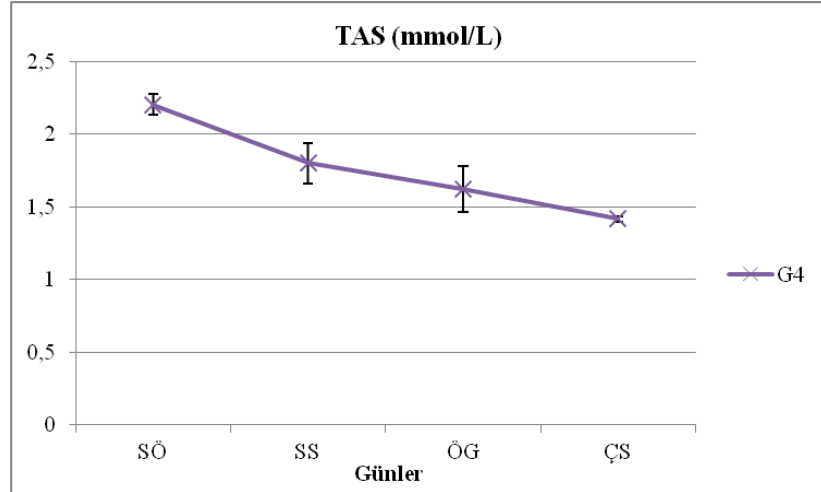
Melatonin implant uygulamasından 40 gün sonra gruba progesteron emdirilmiş süngerler (60 mg, Medroksiprogesteron asetat, MAP, Esponjavit[®], Hipra Hayvan Sağlığı, Türkiye) 9 gün kalacak şekilde intravaginal olarak yerleştirildi. Süngerlerin çıkarılma günü 500 IU eCG'nin i.m. enjeksiyonu yapılan grupta (G3) serum TAS konsantrasyonunun kan alım günlerinde göre sünger uygulama günü $2,18 \pm 0,06$ mmol/L, sünger çıkarılma günü, $1,93 \pm 0,10$ mmol/L, östrus günü $1,53 \pm 0,15$ mmol/L, sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra $1,44 \pm 0,03$ mmol/L olduğu belirlendi (Şekil 16).



Şekil 16: G3'de kan alım günlerine göre serum TAS değişimi (mmol/L). SÖ: İnvaginal sünger uygulama günü, SS: Sünger çıkarılma günü, ÖG: Östrus günü, ÇS: Sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra.

3.2.4. 4. Grubun TAS Konsantrasyonunun Değişimi

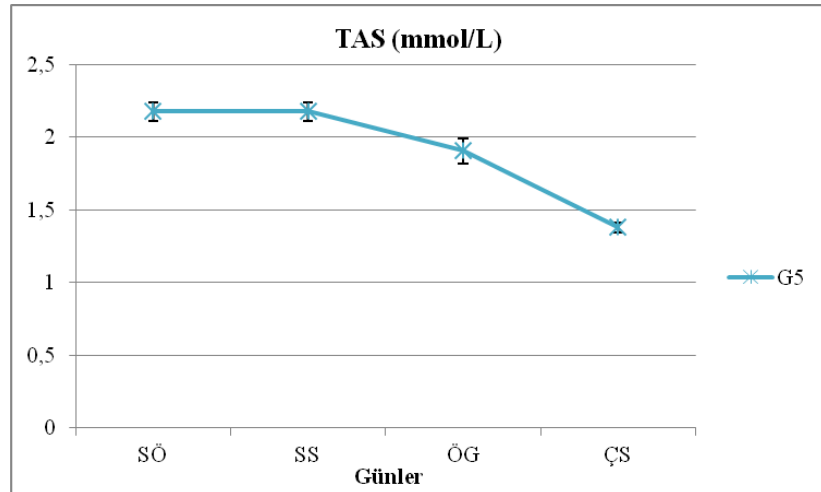
Süngerlerin çıkarılma günü 500 IU eCG'nin i.m. enjeksiyonu yapılan grupta (G4) serum TAS konsantrasyonunun kan alım günlerinde göre sünger uygulama günü $2,20 \pm 0,07$ mmol/L, sünger çıkarılma günü, $1,80 \pm 0,14$ mmol/L, östrus günü $1,62 \pm 0,16$ mmol/L, sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra $1,42 \pm 0,02$ mmol/L olduğu belirlendi (Şekil 17).



Şekil 17: G4'de kan alım günlerine göre serum TAS değişimi (mmol/L). SÖ: İnvaginal sünger uygulama günü, SS: Sünger çıkarılma günü, ÖG: Östrus günü, ÇS: Sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra.

3.2.5. 5. Grubun TAS Konsantrasyonunun Değişimi

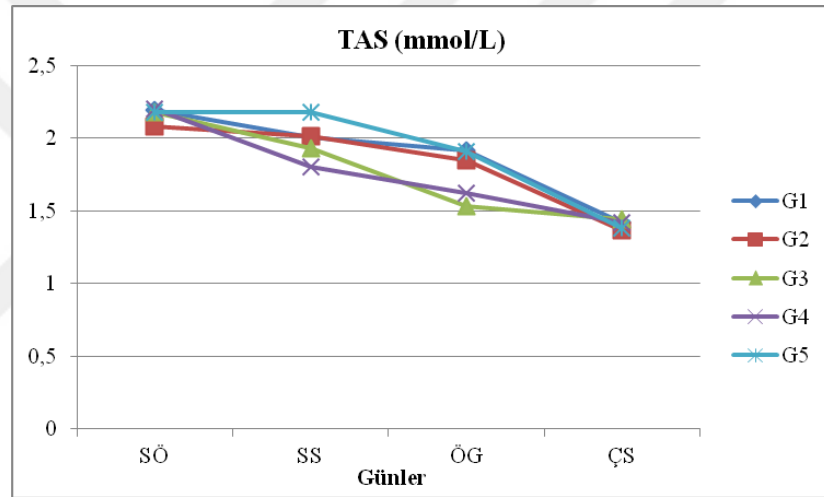
Bu gruptaki koyunlara kontrol grubu olacak şekilde herhangi bir uygulama yapılmadı ve serum TAS konsantrasyonunun kan alım günlerinde göre sünger uygulama günü $2,18 \pm 0,06$ mmol/L, sünger çıkarılma günü, $2,18 \pm 0,06$ mmol/L, östrus günü $1,91 \pm 0,09$ mmol/L, sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra $1,38 \pm 0,03$ mmol/L olduğu belirlendi (Şekil 18).



Şekil 18: G5'de kan alım günlerine göre serum TAS değişimi (mmol/L). SÖ: İnvaginal sünger uygulama günü, SS: Sünger çıkarılma günü, ÖG: Östrus günü, ÇS: Sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra.

3.2.6. Grupların TAS konsantrasyonunun değişimi

Yaptığımız çalışmada TAS konsantrasyonu değerlendirildiğinde kan alım günlerine göre sünger öncesi, östrus günü ve çiftleşmeden 10 gün sonrası alınan kan örneklerinde gruplar arası herhangi bir istatistiksel fark belirlenmemiştir ($P>0.05$). Fakat intravaginal olarak sünger uygulaması yapılan koyunlarda (G3 ve G4) sünger çıkarılma günü serum TAS konsantrasyonunun diğer gruplarda göre (G1, G2 ve G5) istatistiksel olarak daha düşük konsantrasyonda olduğu saptandı ($P=0.02$). Özellikle intravaginal sünger uygulamasının serum TAS konsantrasyonunda azalmaya neden olduğu görüldü (Tablo 2). Gruplarda kan alımı yapılan günlere göre serum TAS konsantrasyonunun değişimi Tablo 2'de verilmiştir.



Şekil 19: Gruplarda kan alım günlerine göre serum TAS değişimi (mmol/L). SÖ: İnvaginal sünger uygulama günü, SS: Sünger çıkarılma günü, ÖG: Östrus günü, ÇS: Sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra.

Tablo 2: Gruplarda kan alım günlerine göre serum TAS değişimi (mmol/L).

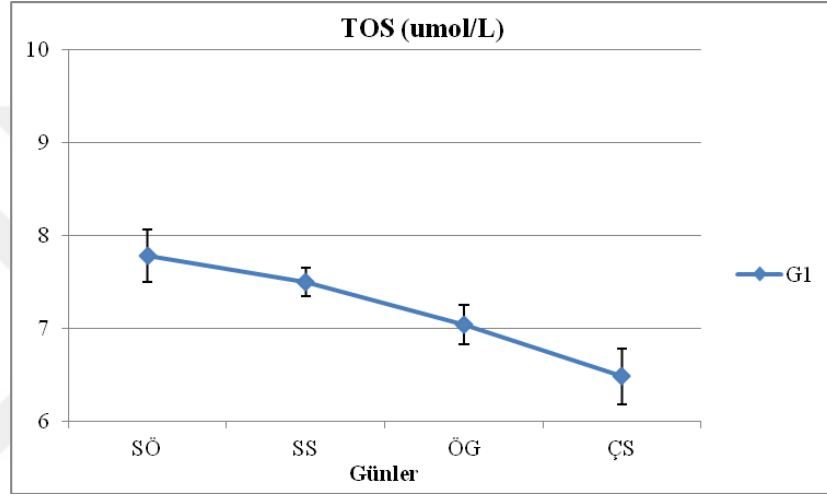
Gruplar	SÖ	SS	ÖG	ÇS
G1	2,20 ± 0,06	2,01 ± 0,06a	1,92 ± 0,24	1,42 ± 0,02
G2	2,08 ± 0,07	2,01 ± 0,07a	1,85 ± 0,09	1,37 ± 0,05
G3	2,18 ± 0,06	1,93 ± 0,10b	1,53 ± 0,15	1,44 ± 0,03
G4	2,20 ± 0,07	1,80 ± 0,14b	1,62 ± 0,16	1,42 ± 0,02
G5	2,18 ± 0,06	2,18 ± 0,06a	1,91 ± 0,09	1,38 ± 0,03
P	NS	*	NS	NS

a,b: Aynı sütunda istatistiksel farklılıkları göstermektedir. *: Gruplar arası istatistiksel fark $P=0,02$, NS: Gruplar arası istatistiksel fark önemli değil. SÖ: İnvaginal sünger uygulama günü, SS: Sünger çıkarılma günü, ÖG: Östrus günü, ÇS: Sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra.

3.3. Gruplarda Kan Alım Günlerine Göre TOS Değişimi

3.3.1. 1. Grubun TOS Konsantrasyonunun Değişimi

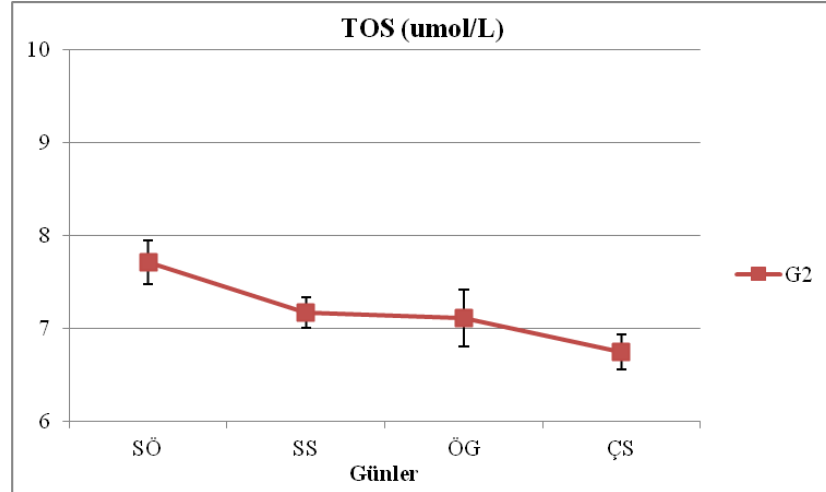
Melatonin implant uygulanan grupta (G1) serum TOS konsantrasyonunun kan alım günlerinde göre sünger uygulama günü $7,78 \pm 0,28$ umol/L, sünger çıkarılma günü, $7,49 \pm 0,15$ umol/L, östrus günü $7,04 \pm 0,21$ umol/L, sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra $6,48 \pm 0,30$ umol/L olduğu belirlendi (Şekil 20).



Şekil 20: G1’de kan alım günlerine göre serum TOS değişimi (umol/L). SÖ: İnvaginal sünger uygulama günü, SS: Sünger çıkarılma günü, ÖG: Östrus günü, ÇS: Sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra.

3.3.2. 2. Grubun TOS Konsantrasyonunun Değişimi

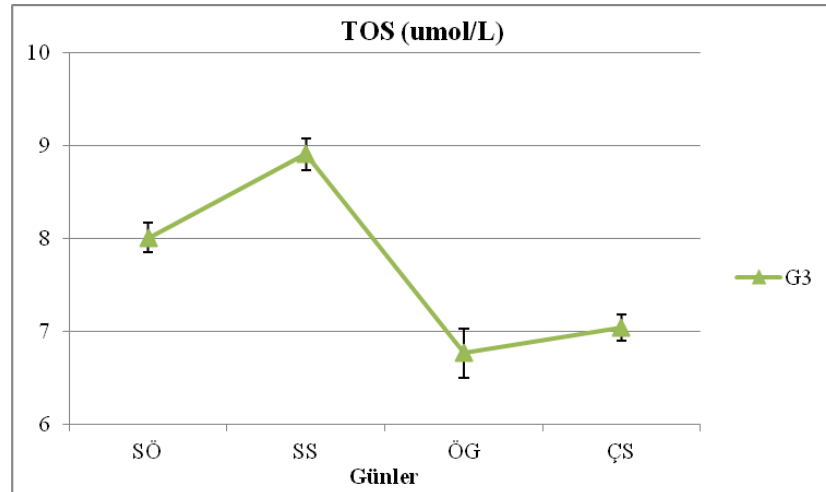
Melatonin implant uygulamasından 40 gün sonra 500 IU eCG i.m enjeksiyonu yapılan grupta (G2) serum TOS konsantrasyonunun kan alım günlerinde göre sünger uygulama günü $7,71 \pm 0,24$ umol/L, sünger çıkarılma günü, $7,17 \pm 0,16$ umol/L, östrus günü $7,11 \pm 0,30$ umol/L, sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra $6,74 \pm 0,19$ umol/L olduğu belirlendi (Şekil 21).



Şekil 21: G2'de kan alım günlerine göre serum TOS değişimi (umol/L). SÖ: İnvaginal sünger uygulama günü, SS: Sünger çıkarılma günü, ÖG: Östrus günü, ÇS: Sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra.

3.3.3. 3. Grubun TOS Konsantrasyonunun Değişimi

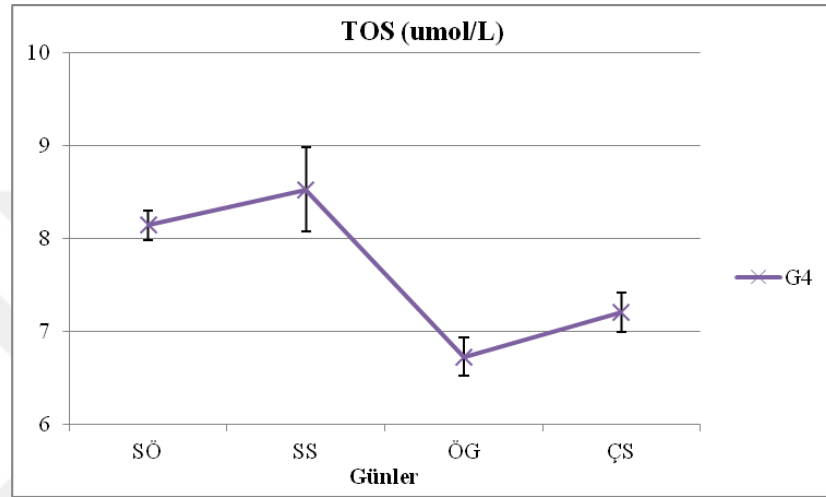
Melatonin implant uygulamasından 40 gün sonra gruba progesteron emdirilmiş süngerler 9 gün kalacak şekilde intravaginal olarak yerleştirildi. Süngerlerin çıkarılma günü 500 IU eCG enjeksiyonu yapılan grupta (G3) serum TOS konsantrasyonunun kan alım günlerinde göre sünger uygulama günü $8,01 \pm 0,16$ umol/L, sünger çıkarılma günü $8,91 \pm 0,17$ umol/L, östrus günü $6,76 \pm 0,26$ umol/L, sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra $7,04 \pm 0,15$ umol/L olduğu belirlendi (Şekil 22).



Şekil 22: G3'de kan alım günlerine göre serum TOS değişimi (umol/L). SÖ: İnvaginal sünger uygulama günü, SS: Sünger çıkarılma günü, ÖG: Östrus günü, ÇS: Sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra.

3.3.4. 4. Grubun TOS Konsantrasyonunun Değişimi

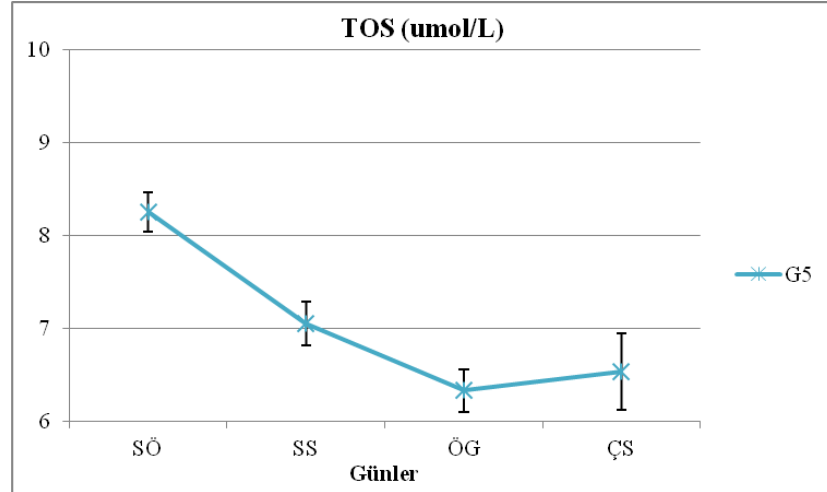
Süngerler 9 gün kalacak şekilde intravaginal olarak yerleştirildi. Süngerlerin çıkarılma günü 500 IU eCG'nin i.m. enjeksiyonu yapılan grupta (G4) serum TOS konsantrasyonunun kan alım günlerinde göre sünger uygulama günü $8,14 \pm 0,16$ umol/L, sünger çıkarılma günü, umol/L, $8,53 \pm 0,46$ östrus günü $6,72 \pm 0,21$ umol/L, sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra $7,21 \pm 0,21$ umol/L olduğu belirlendi (Şekil 23).



Şekil 23: G4'de kan alım günlerine göre serum TOS değişimi (umol/L). SÖ: İnvaginal sünger uygulama günü, SS: Sünger çıkarılma günü, ÖG: Östrus günü, ÇS: Sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra.

3.3.5. 5. Grubun TOS Konsantrasyonunun Değişimi

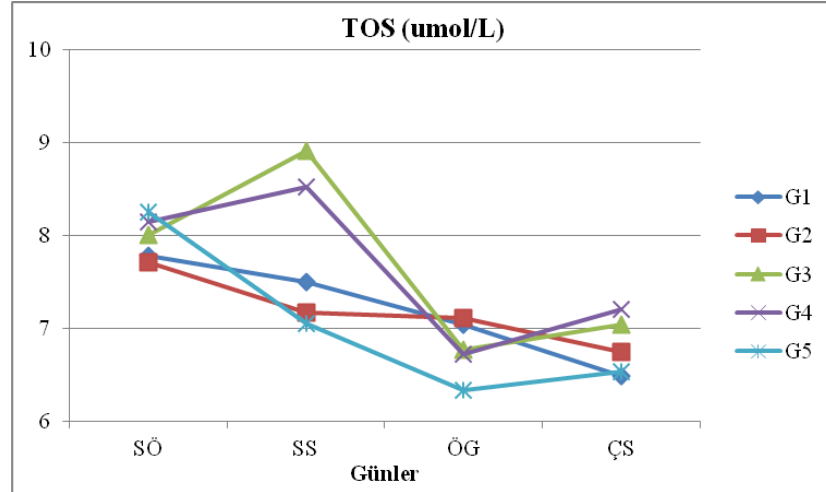
Bu gruptaki koyunlara kontrol grubu olacak şekilde herhangi bir uygulama yapılmadı ve serum TOS konsantrasyonunun kan alım günlerinde göre sünger uygulama günü $8,25 \pm 0,22$ umol/L, sünger çıkarılma günü, umol/L, $7,05 \pm 0,24$ östrus günü $6,33 \pm 0,23$ umol/L, sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra $6,53 \pm 0,42$ umol/L olduğu belirlendi (Şekil 24).



Şekil 24: G5’de kan alım günlerine göre serum TOS değişimi (umol/L). SÖ: İnvaginal sünger uygulama günü, SS: Sünger çıkarılma günü, ÖG: Östrus günü, ÇS: Sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra.

3.3.6. Grupların TOS Konsantrasyonunun Değişimi

Yaptığımız çalışmada TOS konsantrasyonu değerlendirildiğinde kan alım günlerine göre sünger öncesi, östrus günü ve sünger çıkarıldıktan 10 gün sonrası alınan kan örneklerinde gruplar arası herhangi bir istatistiksel fark belirlenmemiştir ($P>0.05$). Fakat intravaginal olarak sünger uygulaması yapılan koyunlarda (G3 ve G4) sünger çıkarılma günü serum TOS konsantrasyonunun diğer gruplarda göre (G1, G2 ve G5) istatistiksel olarak daha yüksek konsantrasyonda olduğu saptandı ($P=0.018$). Özellikle intravaginal sünger uygulamasının serum TOS konsantrasyonunda yükselişe neden olduğu görüldü. Gruplarda kan alımı yapılan günlere göre serum TOS konsantrasyonunun değişimi Tablo 3’de verilmiştir.



Şekil 25: Gruplarda kan alım günlerine göre serum TOS değişimi (umol/L). Gruplarda kan alım günlerine göre serum TOS değişimi (umol/L). SÖ: İnvaginal sünger uygulama günü, SS: Sünger çıkarılma günü, ÖG: Östrus günü, ÇS: Sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra.

Tablo 3: Gruplarda kan alım günlerine göre serum TOS değişimi (umol/L).

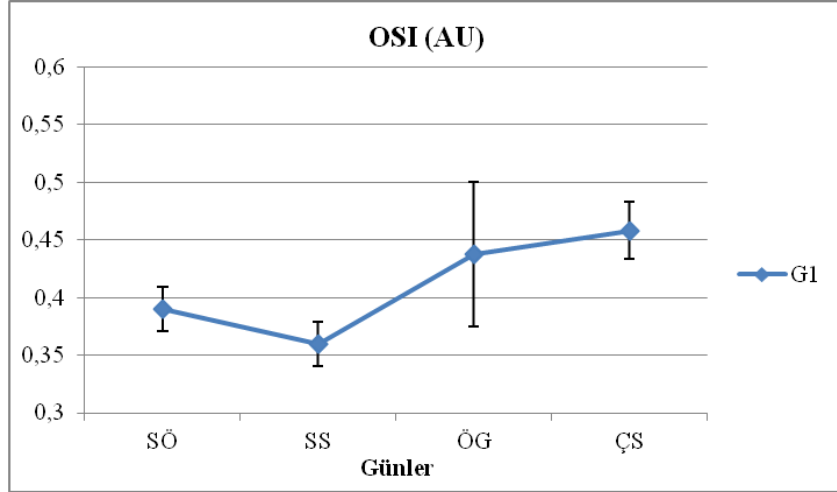
Gruplar	SÖ	SS	ÖG	ÇS
G1	7,78 ± 0,28	7,49 ± 0,15a	7,04 ± 0,21	6,48 ± 0,30
G2	7,71 ± 0,24	7,17 ± 0,16a	7,11 ± 0,30	6,74 ± 0,19
G3	8,01 ± 0,16	8,91 ± 0,17b	6,76 ± 0,26	7,04 ± 0,15
G4	8,14 ± 0,16	8,53 ± 0,46b	6,72 ± 0,21	7,21 ± 0,21
G5	8,25 ± 0,22	7,05 ± 0,24a	6,33 ± 0,23	6,53 ± 0,42
P	0,672	*	0,396	0,435

a,b: Aynı sütunda istatistiksel farklılıkları göstermektedir. *: Gruplar arası istatistiksel fark P=0,018, NS: Gruplar arası istatistiksel fark önemli değil. SÖ: İnvaginal sünger uygulama günü, SS: Sünger çıkarılma günü, ÖG: Östrus günü, ÇS: Sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra.

3.4. Gruplarda Kan Alım Günlerine Göre OSI Değişimi

3.4.1.1. Grubun OSI Değişimi

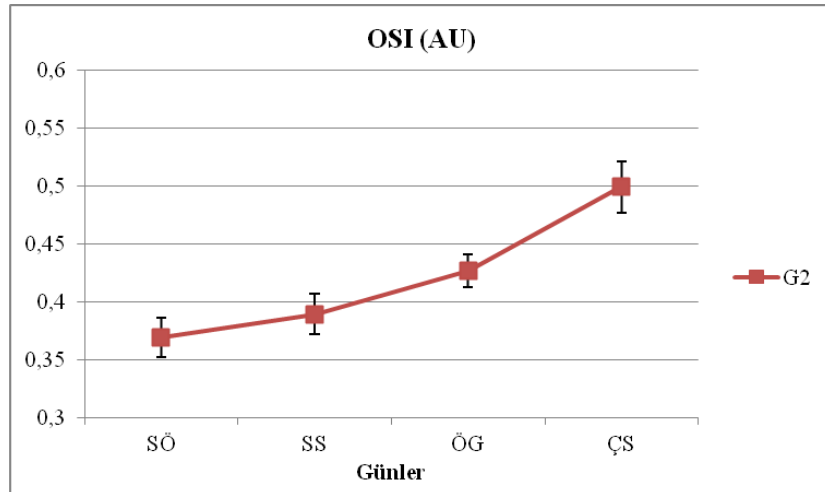
Melatonin implant uygulanan grupta (G1) OSI değişimi kan alım günlerinde göre sünger uygulama günü $0,39 \pm 0,02$ AU, sünger çıkarılma günü, $0,36 \pm 0,02$ AU, östrus günü $0,44 \pm 0,06$ AU, sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra $0,46 \pm 0,02$ AU olduğu belirlendi (Şekil 26).



Şekil 26: G1'de kan alım günlerine göre serum OSI değişimi (AU). SÖ: İnvaginal sünger uygulama günü, SS: Sünger çıkarılma günü, ÖG: Östrus günü, ÇS: Sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra.

3.4.2. 2. Grubun OSI Değişimi

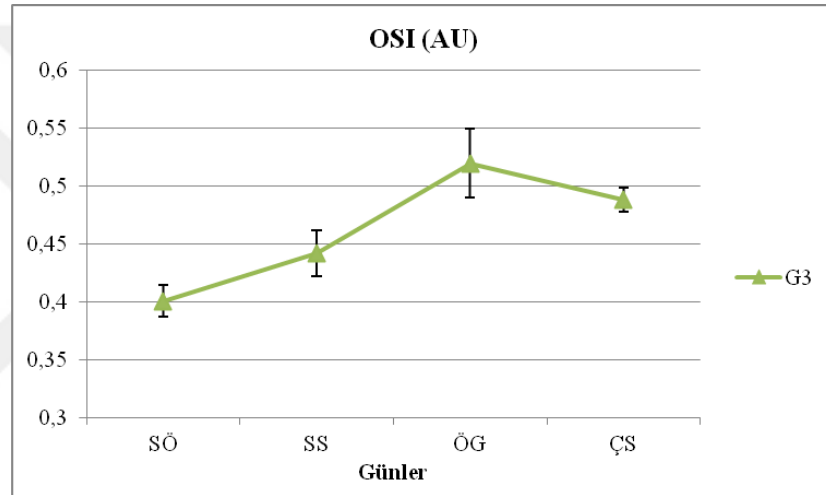
Melatonin implant uygulamasından 40 gün sonra 500 IU eCG i.m enjeksiyonu yapılan grupta (G2) OSI değişimi kan alım günlerinde göre sünger uygulama günü $0,37 \pm 0,02$ AU, sünger çıkarılma günü, $0,39 \pm 0,02$ AU, östrus günü $0,43 \pm 0,01$ AU, sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra $0,50 \pm 0,02$ AU olduğu belirlendi (Şekil 27).



Şekil 27: G2'de kan alım günlerine göre serum OSI değişimi (AU). SÖ: İnvaginal sünger uygulama günü, SS: Sünger çıkarılma günü, ÖG: Östrus günü, ÇS: Sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra.

3.4.3. 3. Grubun OSI Değişimi

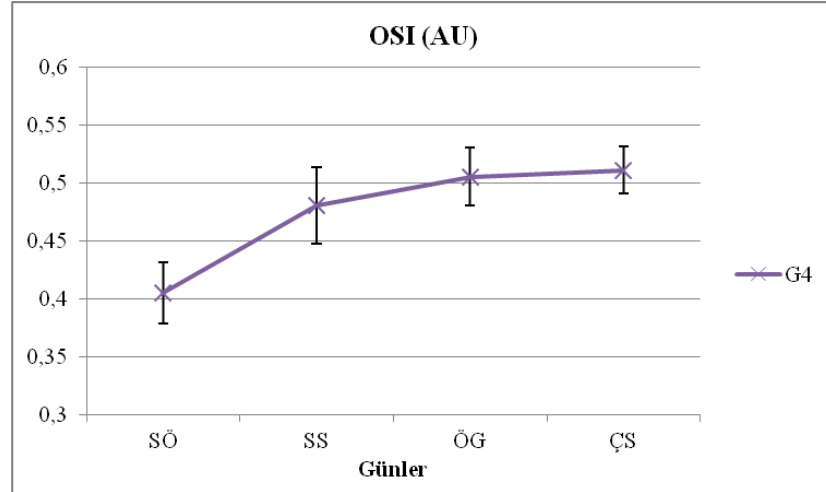
Melatonin implant uygulamasından 40 gün sonra gruba progesteron emdirilmiş süngerler (60 mg, Medroksiprogesteron asetat, MAP, Esponjavet[®], Hipra Hayvan Sağlığı, Türkiye) 9 gün kalacak şekilde intravaginal olarak yerleştirildi. Süngerlerin çıkarılma günü 500 IU eCG'nin i.m. enjeksiyonu yapılan grupta (G3) OSI değişimi kan alım günlerinde göre sünger uygulama günü $0,40 \pm 0,01$ AU, sünger çıkarılma günü, $0,44 \pm 0,02$ AU, östrus günü $0,52 \pm 0,03$ AU, sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra $0,49 \pm 0,01$ AU olduğu belirlendi (Şekil 28).



Şekil 28: G3'de kan alım günlerine göre serum OSI değişimi (AU). SÖ: İntravaginal sünger uygulama günü, SS: Sünger çıkarılma günü, ÖG: Östrus günü, ÇS: Sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra.

3.4.4. 4. Grubun OSI Değişimi

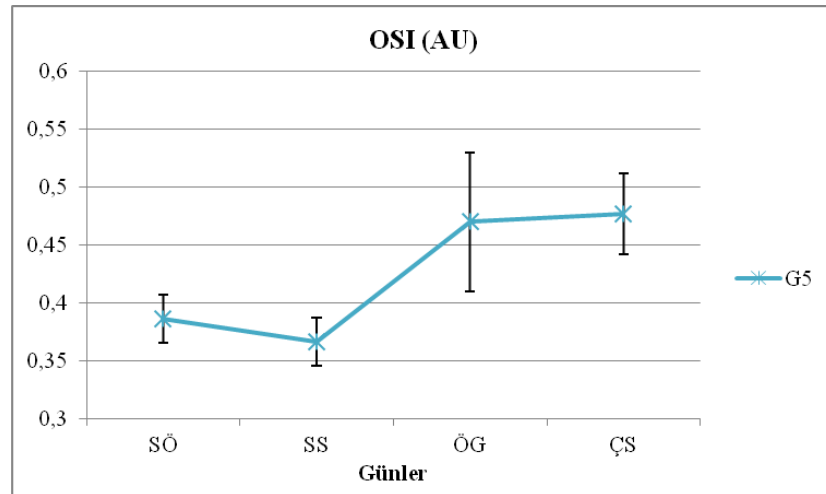
Süngerler 9 gün kalacak şekilde intravaginal olarak yerleştirildi. Süngerlerin çıkarılma günü 500 IU eCG'nin i.m. enjeksiyonu yapılan grupta (G4) OSI değişimi kan alım günlerinde göre sünger uygulama günü $0,41 \pm 0,03$ AU, sünger çıkarılma günü, $0,48 \pm 0,03$ AU, östrus günü $0,51 \pm 0,03$ AU, sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra $0,51 \pm 0,02$ AU olduğu belirlendi (Şekil 29).



Şekil 29: G4'de kan alım günlerine göre serum OSI değişimi (AU). SÖ: İnvaginal sünger uygulama günü, SS: Sünger çıkarılma günü, ÖG: Östrus günü, ÇS: Sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra.

3.4.5. 5. Grubun OSI Değişimi

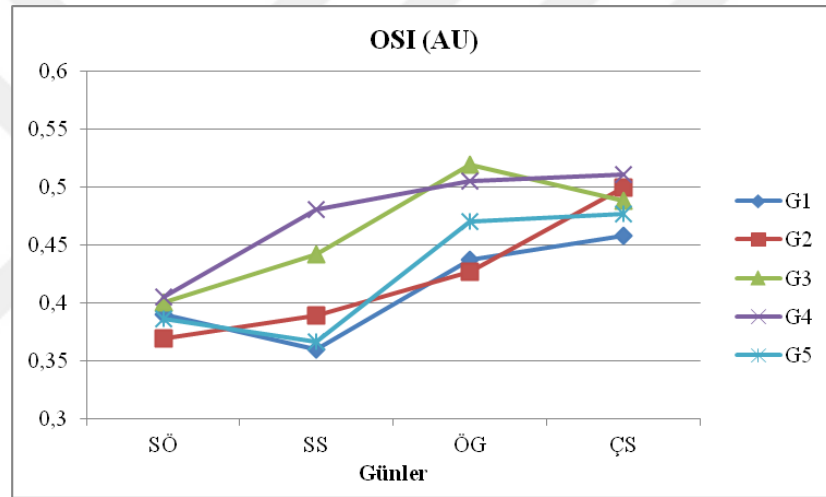
Bu gruptaki koyunlara kontrol grubu olacak şekilde herhangi bir uygulama yapılmadı ve OSI değişimi kan alım günlerinde göre sünger uygulama günü $0,39 \pm 0,02$ AU, sünger çıkarılma günü, $0,37 \pm 0,02$ AU, östrus günü $0,47 \pm 0,06$ AU, sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra $0,48 \pm 0,04$ AU olduğu belirlendi (Şekil 30).



Şekil 30: G5'de kan alım günlerine göre serum OSI değişimi (AU). SÖ: İnvaginal sünger uygulama günü, SS: Sünger çıkarılma günü, ÖG: Östrus günü, ÇS: Sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra.

3.4.5. Grupların OSI Değişimi

Yaptığımız çalışmada OSI değişimi değerlendirildiğinde kan alım günlerine göre sünger öncesi, östrus günü ve çiftleşmeden 10 gün sonrası alınan kan örneklerinde gruplar arası herhangi bir istatistiksel fark belirlenmemiştir. Fakat intravaginal olarak sünger uygulaması yapılan koyunlarda (G3 ve G4) sünger çıkarılma günü serum OSI değişimi diğer gruplarda göre (G1, G2 ve G5) istatistiksel olarak daha yüksek seviyede olduğu saptandı (P=0.005). Özellikle intravaginal sünger uygulamasının OSI değerinde artmaya neden olduğu görüldü. Gruplarda kan alımı yapılan günlere göre serum OSI konsantrasyonunun değişimi Tablo 4'de verilmiştir.



Şekil 31: Gruplarda kan alım günlerine göre serum OSI değişimi (AU). SÖ: İnvaginal sünger uygulama günü, SS: Sünger çıkarılma günü, ÖG: Östrus günü, ÇS: Sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra.

Tablo 4: Gruplarda kan alım günlerine göre serum OSI değişimi (AU).

Gruplar	SÖ	SS	ÖG	ÇS
G1	0,39 ± 0,02	0,36 ± 0,02a	0,44 ± 0,06	0,46 ± 0,02
G2	0,37 ± 0,02	0,39 ± 0,02a	0,43 ± 0,01	0,50 ± 0,02
G3	0,40 ± 0,01	0,44 ± 0,02b	0,52 ± 0,03	0,49 ± 0,01
G4	0,41 ± 0,03	0,48 ± 0,03b	0,51 ± 0,03	0,51 ± 0,02
G5	0,39 ± 0,02	0,37 ± 0,02a	0,47 ± 0,06	0,48 ± 0,04
P	0,672	*	0,193	0,474

a,b: Aynı sütunda istatistiksel farklılıkları göstermektedir. *: Gruplar arası istatistiksel fark P=0,005, NS: Gruplar arası istatistiksel fark önemli değil. SÖ: İnvaginal sünger uygulama günü, SS: Sünger çıkarılma günü, ÖG: Östrus günü, ÇS: Sünger çıkarıldıktan 10 gün sonra.

4. TARTIŞMA

Koyunlar mevsime bağlı poliöstrik hayvanlardır. Bu bakımdan, gebelik süresinin 150 gün olmasına rağmen ortalama yılda bir doğum gerçekleşmektedir. Koyun üretimini artırmak için koyunlar mevsim dışı kızgınlık göstermelidir. Üreme mevsimde östrus göstermeyen damızlık koyunlar üreme mevsimi dışında çeşitli hormon uygulamaları ile kızgınlık meydana getirilmelidir (Keskin ve ark. 2002). Bu nedenle koyun yetiştiriciliğinde öncelik az masrafla daha iyi verimlilik elde edilmesi ve hayvanların üreme performanslarını üst seviyelere çıkarılması hedeflenmektedir. Bu hedeflere ulaşabilmek için çeşitli hormonlar kullanılarak koyunların hem üreme süreci kontrol altına alınabilmekte hem de üreme performansları artırılabilir (Özyurtlu ve Bademkiran 2010).

Yapılan literatür taramalarında Tuj koyunlarında anöstrus döneminde östrus senkronizasyonu amacıyla melatonin ve progesteron içeren sünger uygulamasının melatonin konsantrasyonu ve oksidatif strese etkisi ile ilgili çalışmalara rastlanmamıştır. Sunulan bu çalışmada melatonin implant ve progesteron içeren sünger uygulamalarının Tuj koyunlarında serum melatonin konsantrasyonu ve oksidatif strese etkisinin belirlenmesi amaçlandı.

4.1. Melatonin ve/veya Progesteron Kullanımının Serum Melatonin Konsantrasyonuna Etkisi

Üreme mevsimi dışında sıklıkla tercih edilen melatonin etkili olabilmesi için en az 35-45 gün kadar kullanılmalıdır. Bu yüzden melatonin kulak altı implant tarzında uygulanması önerilmektedir. Üreme mevsimi dışında östrusları uyarılmak istenen koyunlarda progesteron (Sünger veya CIDR) ve PMSG uygulamasından 35-45 gün öncesinden melatonin uygulaması yapılırsa, sadece progesteron ve PMSG kombinasyonuna göre daha başarılı sonuçlar alınacağı bildirilmiştir (Lalotıs ve ark. 1998, Çetin ve ark. 2009).

Melatonin ile senkronizasyon yöntemleri uygulanan koyunlarda gebelik oranının arttığı görülmüştür (Gomez ve ark. 2006, De Nicolo ve ark. 2008). Fakat bu verilerin aksine; Abecia ve ark. (2006), üreme sezonu dışındaki koyunlarda 40 gün süreyle 18 mg melatonin implantı ve koç katımının fertilité, östrus, kuzulama ve gebe kalma oranlarını değiştirmediğini bildirmektedir (Catalano ve ark. 2015).

Yeni Zellanda'da üreme sezonu dışındaki Romney ırkı koyunlarda 18 mg melatonin+0,3 g progesteron+600 IU eCG uygulamalarının kontrol grubundaki koyunlardan (progesteron+eCG) yüksek verimlilik oranı ve gebelik başına daha çok kuzulama oranı sağladığı belirlenmiştir. Östrus oranı melatonin (%82) ve kontrol grubunda (%84) benzer bulunurken, yalnızca melatonin ve progesteron uygulanan grupta çok düşük (%14) bulunmuştur (De Nicolo ve ark. 2008).

Melatonin uygulanan koyunlarda ilk östrusun görülmesi koç katımından 15 gün sonra olurken, kontrol grubunda ise 23 gün sonra olduğu bildirilmiştir (Abecia ve ark. 2006).

Melatonin implant, MAP (60 mg/14 gün) ve 500 IU PMSG ile yapılan çalışmada, melatonin uygulamasının sünger uygulamasından 35 gün önce kullanmaya başlanmıştır. Melatonin ve MAP uygulaması ile kuzulama oranının arttığı bildirilmiştir (Laliois ve ark. 1998).

Bazı araştırıcılar (Rodwey ve ark. 1986, Baştan 1995) çiftleşme mevsiminin erkene alınmasında kullanılan deri altı melatonin implantlarının plazma melatonin düzeylerini aylarca yüksek tuttuğunu ve fizyolojik olarak salınan melatonini engellemediğini ve aksine ilave etki oluşturduğunu bildirmektedirler. Oral ve enjeksiyon tarzında melatonin uygulamaları ise subkutan melatonin implant uygulamalarına göre yetersiz kaldığı bildirilmiştir (Williams ve ark.1992).

Akkaraman ırkı bir grup koyuna 30 Haziran'da (Anöstrusten çiftleşme mevsimine geçiş) 18 mg melatonin içeren implant yerleştirdiğini, 7 hafta sonunda progesteron düzeylerinin 1 ng/ml'nin üzerine çıktığını, östrusleri koç katımını izleyen 1-23 günler arasında gözlediğini bildirmiştir (Baştan 1995).

Koyunlara 17 Ocak'ta 350 mg melatonin implante etmişler ve takip eden üreme mevsiminde melatonin grubunda östruslerin daha erken başladığını saptamışlardır (Forcada ve ark. 1995, Jordan ve ark. 1998).

Yaptığımız çalışma Rodwey ve ark. 1986 ve Baştan 1995 araştırmacılar tarafından çiftleşme mevsiminin erkene alınmasında kullanılan deri altı melatonin implantlarının plazma melatonin düzeylerini aylarca yüksek tuttuğu görüşünü destekleyerek subkutan melatonin implant uygulamasının koyunlarda serum melatonin düzeyinde artışa neden olduğu belirlendi. Melatonin implant uygulanan gruplarda (G1, G2, G3) ölçülen serum melatonin düzeyinin uygulanmayanlara göre kan alım günlerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü ($P<0,001$). Melatonin implant uygulaması yapılan gruplarda sünger ile östrus senkronizasyonu boyunca melatonin düzeyinde herhangi bir düşüşün veya yükselişin olmadığı belirlendi. Tuj koyunlarında sezon dışında yapılacak östrus senkronizasyon protokollerinde melatonin kullanılacaksa progesteron veya analogları ile birlikte kullanımının daha etkin bir östrus cevabı oluşturabileceği ön görülmektedir.

4.2. Progesteron İçeren İnvaginal Sünger Kullanımının Oksidatif Strese Etkisi

Vaginal süngerlerdeki optimal FGA dozu 20- 40 mg olarak belirtilmektedir ve iki doz arasında fertilité açısından önemli bir fark olmadığı bildirilmektedir (Gordon 2004). Yapılan çalışmalarda 40 mg FGA içeren sünger invaginal olarak 12 gün süreyle uygulanmış ve koyunların %83,3'nde östrus belirtileri gözlemlenmiştir. Bu koyunların %66,6'sının gebe olduğu ve %58,3'ünün ise doğum yaptığı tespit edilmiştir (Husein ve ark. 2007, Amer ve Hazzaa 2009).

Zarkawi ve arkadaşları 1999; yapılan çalışmada anöstrus dönemindeki koyunlara vaginal sünger 14 gün süreyle takılmış ve çıkarıldığı gün PMSG enjeksiyonu yapılmıştır. Sünger çıkarıldıktan 36-48 saat sonra koyunların %82'inde östrus belirlenirken, 19-20 gün sonra östrus görülme oranının %96'ya yükseldiği gözlenmiştir.

Diğer bir çalışmada gruplara sırasıyla MAP içeren sünger, MAP+ intramusküler tuzlu su, MAP+PMSG, MAP+ PGF2 α ve son gruba MAP+PMSG+PGF2 α enjeksiyonları yapmışlar, östrus ve gebelik oranlarını karşılaştırmışlardır. Medroxyprogesteron acetat emdirilmiş sünger ve PMSG uygulanan grupta östrus görülme oranının diğer gruplardan daha yüksek olduğu ve östrusların daha erken zamanda başladığı sonucuna varılırken, gebelik oranlarının gruplar arasında benzer olduğu belirlenmiştir (Doğan ve ark. 2006).

Suffolk ırkı koyunlara anöstrus döneminde progestagen ve PMSG tedavisi yaparak folliküler aktiviteyi ve ovulasyonu düzenlemeye çalışmışlardır. İlk gruptaki koyunlara 60 mg MAP içeren sünger 14 gün süreyle vaginaya bırakılmış ve süngerin vaginadan çıkarıldığı gün 750 IU PMSG enjeksiyonu yapılmıştır. İkinci gruptaki koyunlara ilk gruptaki ile aynı zamanda sadece 750 IU PMSG enjeksiyonu yapılmıştır. Son gruptaki koyunlar kontrol grubu olarak kullanılmış ve herhangi bir uygulama yapılmamıştır. Kontrol grubundaki koyunların hiçbirinde ovulasyon belirlenmemiştir. Progesteron + PMSG tedavisi uygulanan koyunlarda ve sadece PMSG tedavisi uygulanan koyunlarda ovulasyon sayısı benzer bulunmuştur. Normal luteal fonksiyon gösteren koyun sayısı ve ovulasyon oranı P4+ PMSG tedavisi uygulananlarda yalnızca PMSG tedavisi uygulananlardan daha yüksek bulunmuştur. Ovulasyon sonrası plazma progesteron düzeyi tedavi gruplarında yükselmiştir. Luteal faz süresi P4+ PMSG tedavisi uygulananlarda (13,6 \pm 6,6 gün) sadece PMSG tedavisi uygulanan koyunlardan (5,3 \pm 0,6 gün) daha uzun sürmüştür (Leyva ve ark. 1998).

Sanjabi ve Lori ırkı koyunlarda yapılan çalışmada, birinci gruptaki koyunlara intravaginal olarak 40 mg FGA içeren sünger tedavisi uygulanırken, ikinci gruptaki koyunlara CIDR tedavisi yapılmıştır. İnvaginal araçlar 12 gün yerinde bırakılmış

ve araçların çıkarıldığı gün tüm koyunlara 400 IU eCG enjeksiyonu yapılmıştır. Elde edilen sonuçlarda progesteronun tipi ve kaynağının östrus senkronizasyon oranında önemli bir değişikliğe yol açmadığı görülmüştür (FGA= %71,7, CIDR= %73,3). Gebelik oranı FGA grubunda %55,8, CIDR grubunda %64,4 olarak bulunmuştur (Moeini ve ark. 2007).

Progesteron içeren vajinal ekler [sünger veya kontrollü iç ilaç salımı (CIDR)], ruminantlarda östrus senkronizasyonu için kullanılmaktadır (Kaçar ve ark. 2016, Kuru ve ark. 2018). Bu ekler vajinada kalır ve doku hasarına ve iltihaplara neden olabilir (Kuru ve ark. 2015). Sonuç olarak, bu tür uygulamalar hayvan için stres yaratabilir (Oral ve ark. 2015). İnflamasyon ve reaktif oksijen türleri (ROS) arasında karmaşık bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Özcan ve Ogün 2015). Özellikle intravajinal kesici uçların keçilerde oksidatif strese neden olduğu bildirilmektedir (Sönmez ve ark. 2008). Bununla birlikte, oksidatif stres ve CIDR uygulamaları arasındaki ilişki hakkında çok az çalışma vardır (Sönmez ve ark. 2008, Kuru ve ark. 2018).

Progesteron salgılayan intravajinal cihazların çıkarılması dokuyu tahriş eder, bu da vajinite neden olur ve bu da hayvanın strese girmesine neden olur (Jubb ve ark. 1989, Villarroel ve ark. 2003).

Keçilerde östrus senkronizasyonu için intravajinal progesteron salma cihazlarının uygulanmasından sonra serum progesteron konsantrasyonu artar, eNOS aktivitesi, NO, MDA ve toplam oksidasyon durumu gibi oksidanlar azalır (Kuru ve ark. 2016).

Oral ve ark. (2015); düvelere kısa süreli PRID uygulamasının; total antioksidant (TAK), oksidant kapasitesi (TOK), serum progesteron, nitrik oksit (NO) ve malondialdehit (MDA) düzeyleri üzerine etkisini araştırmışlar. Bu amaçla, 200 adet düve 5 gün progesteron uygulanan Cosynch-72 protokolüyle senkronize edilerek, düvelerden senkronizasyona başlamadan 10 gün önce (-10. gün), PRID takılma günü (0. gün), PRID çıkarılma günü (5. gün) ve tohumlama günü (8. gün) kan alındı. Çalışmada -10 ve 0. gün alınan kanlar kontrol olarak değerlendirildiği bildirilmiştir. 5. ve 8. günlerde serum progesteron, NO, MDA, TAK ve TOK

değerleri araştırılmıştır. Çalışmada 5. gün serum NO ve MDA düzeyleri diğer günlerden istatistiksel olarak farklı olduğu tespit edilmiştir ($P<0,001$). Uygulamanın TAK düzeyinde düşmeye neden olduğu, TOK değerini ise etkilemediği bildirilmiştir. Sonuç olarak, düvelere kısa süreli PRID uygulamasının serum NO ve MDA düzeylerinde artışa neden olduğu, TAK düzeyinde düşmeye ve TOK değerini ise etkilemediği bildirilmiştir.

Kontrollü iç ilaç salınımı (CIDR) ile senkronize edilmenin Gürcü keçilerin üreme mevsiminde oksidatif ve nitrosatif stres ve leptin düzeylerine etkilerini araştırılmış ve bu amaçla, 2-4 yaşlarında klinik olarak sağlıklı olan Gürcü keçileri, 0. günde intravajinal olarak CIDR (Eazi-Breed CIDR®) uygulanmıştır. Deneyin 9. gününde eCG (Chronogest®) ve prostaglandin F2a (Dinolytic®) enjekte edilmiş ve 11. günde CIDR çıkarılmıştır. Malondialdehit (MDA) ve nitrik oksit (NO) seviyeleri kolorimetrik yöntemlerle belirlenmiştir. Endotel NO sentaz aktiviteleri (eNOS), toplam antioksidan kapasite (TAC), toplam oksidan kapasite (TOC), leptin ve progesteron (P4) seviyeleri ticari kitlerle ölçülmüş; NO, MDA, eNOS aktiviteleri, TOS ve P4 seviyeleri 11. günde anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir. Ek olarak, Gürcü keçilerin üreme gününde TMS düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($P<0,001$). NO, MDA, eNOS aktiviteleri ve hamile ve gebe olmayan keçilerin TOS seviyeleri, 11. Günde ve üreme gününde farklı olduğu tespit edilmiş ($P<0,001$). Sonuç olarak, CIDR'ın Gürcü keçilerine tatbik edilmesi oksidatif ve nitrosatif stres ve progesteron konsantrasyonlarını arttırdı. Dahası, serum leptin konsantrasyonları artmış ve keçilerde üreme gününde TAS seviyeleri düştüğü bildirilmiştir (Kuru ve ark. 2016c).

Yaptığımız çalışma; Sönmez ve ark. 2008 tarafından yapılan çalışmada, özellikle intravajinal kesici uçların keçilerde oksidatif strese neden olduğu ve Jubb ve ark. 1989, Villarroel ve ark. 2003 tarafından yapılan çalışmalarda progesteron salgılayan intravajinal cihazların vaginadan çıkarılması esnasında dokuyu tahriş ettiği, bu da vajinite neden olarak hayvanda stres oluşturduğu görüşünü desteklemektedir. Bu kapsamda; Total Antioksidan Statü (TAS) konsantrasyonu değerlendirildiğinde kan alım günlerine göre sünger öncesi, östrus günü ve sünger

ıkarıldıktan 10 gün sonrası alınan kan örneklerinde gruplar arası herhangi bir istatistiksel fark belirlenmedi ($P>0,05$). Fakat intravaginal olarak sünger uygulaması yapılan koyunlarda (G3 ve G4) sünger çıkarılma günü serum TAS konsantrasyonunun diğer gruplarda göre (G1, G2 ve G5) istatistiksel olarak daha düşük konsantrasyonda olduğu saptandı ($P=0,02$). Özellikle intravaginal sünger uygulamasının serum TAS konsantrasyonunda azalmaya neden olduğu görüldü. Total Oksidan Statü (TOS) konsantrasyonu incelendiğinde kan alım günlerine göre sünger öncesi, östrus günü ve iftleşmden 10 gün sonrası alınan kan örneklerinde gruplar arası herhangi bir istatistiksel fark belirlenmedi ($P>0,05$). Fakat intravaginal olarak sünger uygulaması yapılan koyunlarda (G3 ve G4) sünger çıkarılma günü serum TOS konsantrasyonunun diğer gruplarda göre (G1, G2 ve G5) istatistiksel olarak daha yüksek konsantrasyonda olduğu saptandı ($P=0,018$). Özellikle intravaginal sünger uygulamasının serum TOS konsantrasyonunda yükselişe neden olduğu görüldü. Oksidatif Stres İndeksinin (OSI) değişimi değerlendirildiğinde ise kan alım günlerine göre sünger öncesi, östrus günü ve iftleşmden 10 gün sonrası alınan kan örneklerinde gruplar arası herhangi bir istatistiksel fark belirlenmedi ($P>0,05$). Fakat intravaginal olarak sünger uygulaması yapılan koyunlarda (G3 ve G4) sünger çıkarılma günü serum OSI değişimi diğer gruplarda göre (G1, G2 ve G5) istatistiksel olarak daha yüksek seviyede olduğu saptandı ($P=0,005$). Özellikle intravaginal sünger uygulamasının OSI değerinde önemli seviyede artmaya neden olduğu görüldü.

5. SONUÇ

Üreme sezonu dışındaki Tuj koyunlarına östrus senkronizasyonu amacıyla melatonin, intravaginal sünger (progesteron) + eCG veya kombine şekilde yapılan işlemlerin melatonin konsantrasyonu ve oksidatif strese etkileri aşağıda kısaca derlenmiştir.

- Gruplarda en yüksek melatonin konsantrasyonu melatonin implant uygulanan gruplarda (G1, G2, G3) uygulanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü. Melatonin implant uygulaması yapılan gruplarda sünger ve/veya eCG ile östrus senkronizasyonu boyunca melatonin düzeyinde herhangi bir düşüşün veya yükselişin olmadığı belirlendi. Ayrıca eksojen melatonin hormonu östrus senkronizasyonu boyunca tek başına ve/veya progesteron/eCG varlığında kullanımı Oksidan, Antioksidan Konsantrasyonunda ve Oksidatif Stres İndeksinde önemli bir düşüş veya yükselişe neden olmamıştır.

- Gruplar arası; sünger öncesi, östrus günü ve sünger çıkarıldıktan 10 gün sonrası alınan kan örneklerinde Total Antioksidan Statü (TAS) konsantrasyonunda herhangi bir istatistiksel fark belirlenmedi ($P>0,05$). Fakat intravaginal olarak sünger uygulaması yapılan koyunlarda (G3 ve G4) sünger çıkarılma günü serum TAS konsantrasyonunun diğer gruplarda göre (G1, G2 ve G5) istatistiksel olarak daha düşük konsantrasyonda olduğu saptandı ($P=0,02$). Özellikle intravaginal sünger uygulamasının serum TAS konsantrasyonunda azalmaya neden olduğu görüldü.

- Gruplar arası; sünger öncesi, östrus günü ve çiftleşmeden 10 gün sonrası alınan kan örneklerinde Total Oksidan Statü (TOS) konsantrasyonunda herhangi bir istatistiksel fark belirlenmedi ($P>0,05$). Fakat intravaginal olarak sünger uygulaması yapılan koyunlarda (G3 ve G4) sünger çıkarılma günü serum TOS konsantrasyonunun diğer gruplarda göre (G1, G2 ve G5) istatistiksel olarak daha yüksek konsantrasyonda olduğu saptandı ($P=0,018$). Özellikle intravaginal sünger uygulamasının serum TOS konsantrasyonunda yükselişe neden olduğu görüldü.

- Gruplar arası; sünger öncesi, östrus günü ve çiftleşmeden 10 gün sonrası alınan kan örneklerinde Oksidatif Stres İndeksinin (OSI) değişiminde istatistiksel fark belirlenmedi ($P>0,05$). Fakat intravaginal olarak sünger uygulaması yapılan koyunlarda (G3 ve G4) sünger çıkarılma günü serum OSI değişimi diğer gruplarda göre (G1, G2 ve G5) istatistiksel olarak daha yüksek seviyede olduğu saptandı ($P=0,005$). Özellikle intravaginal sünger uygulamasının OSI değerinde artmaya neden olduğu görüldü.

Sunuç olarak, Tuj koyunlarına östrus senkronizasyonu amacıyla eksojen melatonin hormonu tek başına kullanımı melatonin konsantrasyonunda önemli düzeyde artışa neden olduğu, ancak senkronizasyon boyunca progesteron ve/veya eCG varlığında melatonin düzeyinde önemli bir düşüş veya yükseliş tespit edilmedi. Tuj koyunlarında melatonin bazlı östrus senkronizasyon protokolleri için daha uzun uygulama günü olan ve daha uzun süre östrus takibi yapılan çalışmalar ile bu hormonun reproduktif etkisi daha iyi ortaya koyulabilecektir.

İntravaginal Sünger'in Tuj koyunlarına anöstrus dönemde tatbik edilmesi serum Antioksidan konsantrasyonunda azalmaya, Oksidan konsantrasyonu ve Oksidatif Stres İndeksinde ise önemli seviyede artışa neden olduğu görüldü. Bütün bu bilgiler ışığında Tuj koyunlarına anöstrus dönemde İntravaginal Sünger uygulamasının oksidatif stres parametrelerinde bir takım değişiklikler meydana getirdiği ve oluşan oksidatif stresin tedavi protokolleri için yapılacak olan çalışmalara kaynak oluşturacağı kanaatindeyiz.

6. KAYNAKLAR

- Abecia JA, Palacin I, Forcada F, Valares JA: The effect of melatonin treatment on the ovarian response of ewes to the ram effect. *Dom Anim Endocrinol*, 31(1): 52-62, 2006.
- Agarwal A, Gupta S, Sharma R: Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol*, 3: 28, 2005.
- Ahmad N, Al-Eknaah MM., Christie WB, England GCW, Glossop CE, Long SE, Noakes DE, Parkinson TJ, Pycock JF, Sheldon M, Smith KC, Whittaker D: Endogenous and exogenous control of ovarian cyclicity. 3-53. In: Noakes DE, Parkinson TJ, England GCW (Eds.): *Arthur's Veterinary Reproduction and Obstetrics*. 8 th Ed. China, 2008.
- Ak K: Koyunlarda reproduksiyon ve suni tohumlama. İçinde: İleri İK, Ak K, Pabuccuoğlu S, Birler S, editors. *Evcil Hayvanlarda Reproduksiyon ve Suni Tohumlama*. İstanbul, İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Masaüstü Yayıncılık, 189-203, 2002.
- Akçapınar H: Koyun Yetiştiriciliği. *Medisan Yayın Serisi*. No: 8, Ankara, 1994.
- Alaşam E, Alan M, Apaydın A: M. Bekyürek T, Çolak A: Evcil hayvanlarda dogum ve Infertilite, Editör Alaşam, E Medisan Yayınevi, Ankara, 2001.
- Altınçekiç Ş, Koyuncu M: Çiftlik hayvanları ve stres. *Hayvansal Üretim*, 53(1): 27-37, 2012.
- Amer HA, Hazzaa AM: The affect of different progesterone protocols on the reproductive efficiency of ewes during the non-breeding season. *Veterinarski Arhiv*, 79(1): 19- 30, 2009.
- Anderson LL, Ashdown RR, Bahr JM, Bakst MR, Bazer FW, Garner DL, Geisert RD, Hafez ESE, Jainudeen MR, Zavy MT: *Reproduction in farm animals*. (6 th) Lea & Febiger, 330-34, USA, 1987.
- Anderson LH, Day ML: Acute progesterone administration regresses persistent dominant follicles and improves fertility of cattle in which estrus was synchronized with Melengestrol acetate. *J Anim Sci*, 72: 2955-2961, 1994.
- Arthur GH, Noakes DE, Parkinson TJ, England GCW. *Veterinary Reproduction and Obstetrics*, 8th edition, WB Saunders Co. Ltd, London, 2001.
- Ataman MB: Koyun ve Keçilerde Reproduksiyon ve Suni Tohumlama, Alınmıştır "Evcil Hayvanlarda Dölerme ve Suni Tohumlama" Ed. K Çoyan, SÜ Veteriner Fak Yayın Ünitesi, 137-149, Konya, 2002.
- Attaran M, Pasqualotto E, Falcone T, Goldberg JM, Miller KF, Agarwal A, Sharma RK: The effect of follicular fluid reactive oxygen species on the outcome of in vitro fertilization. *Int J Fertil Womens Med*, 45: 314-320, 2000.
- Baştan A: Akkaraman ırkı koyunlarda melatonin ve Progestagen uygulamalarının reproduktif performans üzerine etkileri. Doktora tezi AÜ Sağlık Bil Enst Ankara, 1995.
- Bazer F, Cunningham W, Marsh D: Pregnancy diagnosis. 661- 667. In: Youngquist RS, Threlfall WR: *Current Therapy in Large Animal Theriogenology*. 2 th Ed. America, 2007.
- Bindon BM, Blanc MR, Pelletier J, Terqui M, Thimonier J: Periovulatory gonadotrophin and ovarian steroid patterns in sheep of breeds with differing fecundity. *J Reprod Fertil*, 55: 15-25, 1979.
- Birler S: Reproduktif endokronoloji. In: İleri İK, Ak K, Pabuccuoğlu S, Birler S, editors. *Evcil Hayvanlarda Reproduksiyon ve Suni Tohumlama*, İstanbul, İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Masaüstü Yayıncılık Ünitesi, 2002.
- Boscós, CM, Samartzi, Dellis FC, Roqge S, Stefanakis A, Krambovitis A: Use of progesterone gonadotrophin in estrus synchronization of sheep. *Theriogenology*, 58(7): 1261-1272, 2002.
- Callaghan DOA: Practical approach management of reproductive seasonality in sheep. *Reproduction Domestic Animal*, 34: 285-291, 1999.

Catalano MT, González C, Williams S, Videla DI, Callejas S: Reproductive performance of ewe lambs in non-breeding season exposed to hCG at day 12 post mating. *Small Rum Res*, 124: 63-67, 2015.

Celi P: The role of oxidative stress in small ruminants' health and production. *Revista Brasileira de Zootecnia*, 39(Suppl. spe): 348-363, 2010.

Celi P: Oxidative stress in ruminants. In, Mandelker L, Vajdovich P (Eds): *Studies on Veterinary Medicine*. Humana Press, New York, 191-231, 2011.

Celi P, Merlo M, Barbato O, Gabai G: Relationship between oxidative stress and the success of artificial insemination in dairy cows in a pasture-based system. *Vet J*, 193: 498-502, 2012.

Cheeseman KH, Slater TF: An introduction to free radical biochemistry. *British Medical Bulletin*, 49: 481-493, 1994.

Chemineau P, Malpoux B, Pelletier J, Leboeuf B, Delgadillo JA, Deletang F: Emploi des implants de melatonine et des traitements photopériodiques pour maîtriser la reproduction saisonnière chez les ovins et les caprins. *INRA Prod Anim*, 9: 45-60, 1996.

Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, Mecocci P: Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Radical Biology & Medicine*, 39: 841-852, 2005.

Clarkson PM, Thompson HS. Antioxidants: What role do they play in physical activity and health? *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72: 637-646, 2000.

Cristian RS, Suvela M: Out-of-season lambing of Finnish Landrace ewes. *Small Ruminant Research*, 31(3): 265-272, 1999.

Çetin Y, Sağcan S, Güngör O, Özyurtlu N, Uslu BA: Effect of CIDR-G and melatonin implants, and their combination on the efficacy of oestrus induction and fertility of Kilis goats. *Reprod Dom Anim*, 44: 659-662, 2009.

Çetin H, Akçapınar H: Merinoslarda yılda iki kuzulatmanın kuzularda yaşama gücü ve büyümeye etkisi. *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 45(2): 25-31, 2005.

Çoyan K: Evcil hayvanlarda dölerme ve suni tohumlama (ders notları) Selçuk Üniversitesi basımevi, Konya, 2002.

De Nicolo G, Morris ST, Kenyon PR, Morel PCH, Parkinson TJ: Melatonin-improved reproductive performance in sheep bred out of season. *Anim Reprod Sci*, 109(1-4): 124-133, 2008.

Demirci E: Evcil hayvanlarda reproduksiyon, suni tohumlama ve androloji ders notları, Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Ders Teksiri No: 53: 21-86, Elazığ, 2002.

Dogan I, Nur Z: Different estrous induction methods during the non-breeding season in Kivircik ewes. *Vet. Med.* 51(4): 133-138, 2006.

Duggavathi R: Dynamics and regulation of ovarian antral follicular waves in sheep. Doctoral Thesis. University of Saskatchewan, Saskatoon, 2004.

Ercan N, Fidancı UR: Piyodermalı köpeklerde idrarda 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) düzeyleri. *Ankara Üniv Vet Fak Derg.* 59: 163-168, 2012.

Erel Ö: A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable abts radical cation. *Clin Biochem*, 37: 277-285, 2004.

Erel Ö: A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*, 38: 1103-1111, 2005.

Fatet A, Pellicer-Rubio MT, Leboeuf B: Reproductive cycle of goats. *Anim Reprod Sci*, 124(3-4): 211-9, 2011.

Forcada F, Zarazaga L, Abecia JA: Effect of exogenous melatonin and plane of nutrition after weaning on estrous activity, endocrine status and ovulation rate in Salz ewes lambing in the seasonal anestrus. *Theriogenology*, 43: 1179-1193, 1995.

Forcada F, Abecia JA, Cebrián-Pérez JA, Muiño-Blanco T, Valares JA, Palacín I, Casao A: The effect of melatonin implants during the seasonal anestrus on embryo production after superovulation in aged high-prolificacy Rasa Aragonesa ewes. *Theriogenology*, 65: 356-365, 2006.

Garrel C, Fowler PA, Al-Gubory KH: Developmental changes in antioxidant enzymatic defences against oxidative stress in sheep placentomes. *The Journal of Endocrinology*, 205: 107-116, 2010.

Gitto E, Pellegroni S, Gitto P, Barberi I, Reiter RJ: Oxidative stress of the newborn in the pre- and postnatal period and the clinical utility of melatonin. *Journal of Pineal Research*, 46: 128-139, 2009.

Gomez JD, Balasch S, Gomez LD, Martino A, Fernandez N. A: comparison between intravaginal progestagen and melatonin implant treatments on the reproductive efficiency of ewes. *Small Rum Res*, 66(1-3): 156-63, 2006.

Gordon I: *Controlled in Sheep and Goats*. Vol. 2, London, 2004.

Gordon I: *Reproductive Technologies in Farm Animals*, London, UK, 2004.

Gutteridge JMC: Free radicals in disease processes. A compilation of cause and consequence. *Free Radic Res Commun*, 19(3): 141-158, 1993.

Gutteridge JMC, Halliwell B: *Antioxidants in Nutrition, Health and Disease*. Oxford University Press, New York, 1994.

Guyton AC, Hall JE: *Text book of Medical Physiology*. Onuncu Baskı, Çev Ed. Çavuşoğlu H. WB. Saunders Company, Nobel Tıp Kitap Evi, 2001.

Haresign W: Controlling reproduction in sheep. In: *New Developments in sheep Production*, eds. Slade CFR, Lawrenz LJ, British of Animal Production Occasional Publication, 14: 23-27, UK, 1990.

Hekimoglu A, Bilgin HM, Kurcer Z, Ocak AR: Effects of increasing ratio of progesterone in estrogen/ progesterone combination on total oxidant/ antioxidant status in rat uterus and plasma. *Arch Gynecol Obstet*, 281: 23-28, 2010.

Holtz W, Sohnrey B, Gerland M, Driancourt MA: Ovsynch synchronization and fixed time insemination in goats. *Theriogenology*, 69: 785-792. 2008.

Horoz H, Kasıkçı G, Ak K, Alkan S, Sönmez C: Controlling the breeding season using melatonin and progestagen in Kıvrıkcık ewes. *Turkish Journal of Veteriner Animal Science*, 27: 301-305, 2003.

Husein MQ, Ababneh MM, Abu-Ruman DS: The effects of short or long term FGA treatment with or without eCG on reproductive performance of ewes bred out-of-season. *Am J Anim Vet Sci*, 2(1): 23-28, 2007.

Jainudeen MR, Wahid H, Hafez ESE: Sheep and Goat. 172-181. In: Hafez B, Hafez ESE, (Eds.): *Reproduction in Farm Animals*. 7 th Ed. U.S.A. 2008.

Jordan B, Hanrahan JP, Roche JF: The effect of melatonin implantation in January on the breeding season of ewes. 11th Int Cong on Anim Reprod and AI, Dublin, 1988.

Jordan KM: Approaches to improve ovulatory response and reproductive performance of ewes introduced to rams during seasonal anestrus. Master of Science in Reproductive Physiology, Department of Animal and Veterinary Sciences, Morgantown, West Virginia, 2005.

Jubb TF, Brightling P, Malmo J, Larcombe MT, Anderson GA, Hides SJ: Evaluation of a regimen using a progesterone releasing intravaginal device (CIDR) and PMSG as a treatment for post partum anoestrus in dairy cattle. *Aust Vet J*, 66(10): 334-336, 1989.

Kaçar C, Kamiloğlu NN, Gürbulak K, Pancarcı ŞM, Güngör Ö, Güvenç K, Saban E: Üreme mevsimi dışındaki Tuj ırkı koyunlarda testosteron antikoru ile β -karoten ve E vitamini uygulamalarının çoğul gebelik ve Mda (Malondialdehit) üzerine etkisi. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 14(1): 51-56, 2008.

Kaçar C, Kaya S, Kuru M, Zonturlu AK: Koyun ve keçilerde üremenin denetlenmesinde güncel yöntemler. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Obstet Gynecol - Special Topics*, 2: 29-37, 2016.

Kalkan C, Horoz H. Pubertas ve seksüel sikluslar. İçinde: Alaçam E, editör. *Evcil Hayvanlarda Doğum ve Çnfertilite*. Beşinci baskı, Ankara, Medisan yayın evi, 23-40, 2005

Kamiloğlu NN, Kaçar C, Güven A, Yıldız B, Kuru M, Kaya S, Eroğlu HA, Koç E: Changes in lipid peroxidation, glutathione and fertility in Tuj sheep after combined administration of vitamin A and E and passive immunization with testosterone antibodies. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 23: 459-465, 2017.

Kars Tarım il Müdürlüğü kayıtları. İstatistik şubesi hayvancılık istatistikleri, 1997.

Kaymakçı M: İleri koyun yetiştiriciliği. İzmir İli Damızlık Koyun keçi Yetiştiricileri Birliği Yayınları, No:1, Bornova, İzmir, 2006.

Keskin M, Biçer O, Gül S: Sık kuzulatma sistemleri. Mustafa Kemal Üniversitesi. *Ziraat Dergisi*, 7(1-2): 89-94, 2002.

Kılıçarslan MR: Ankara keçilerinde embriyo nakli üzerinde çalışma. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, İstanbul, 1990.

Kocatepe K: Adet görme mekanizması ve gebeliğin bağlaması. <http://www.gebelik.org/dosyalar/prekonsepsiyon/fertildays.html>. Erişim tarihi: 22.08.2009.

Koch OR, Pani G, Borrello S, Colavitti R, Cravero A, Farre S, Galeotti T: Oxidative stress and antioxidant defenses in ethanol-induced cell injury. *Molecular Aspects of Medicine*, 25: 191-198, 2004.

Kopani M, Celec P, Danisovic L, Michalka P, Biro C: Oxidative stress and electron spin resonance. *Clinica Chimica Acta*, 364: 61-66, 2006.

Kopuzlu S, Emsen H: Tuj koyunlarının bazı yapıları özelliklerinin değerlendirilmesi. 4. Ulusal Zootekni Kongresi, 2: 179-185, 2004.

Kridli RT, Husein MQ, Muhdi HA, Al-Khazaleh JM: Reproductive performance of hormonally-treated anestrous Awassi ewes. *Anim Reprod*, 3(3): 347-352, 2006.

Kuru M, Oral H, Kulaksız R: İneklerde luteolizis mekanizması ve vazoaaktif ajanları. *Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg*, 9: 141-148, 2014.

Kuru M, Kükürt A, Oral H, Kulaksız R, Karapehlivan M: The effects of the use of controlled internal drug release CIDR for estrus synchronization on paraoxonase activities and total sialic acid levels in Georgian goats. In: 12th International Conference on Goats, 25-30: 192-192, September, 2016a.

Kuru M, Kükürt A, Kulaksız R, Oral H, Çetin N, Karapehlivan M: Controlled internal drug release use for synchronization on paraoxonase activities and total sialic acid levels in Abasian goats. *J Cell Neurosci Oxid Stress*, 8: 544-544, 2016b.

Kuru M, Ögün M, Oral H, Kükürt A, Makav M, Kulaksız R: The use of controlled internal drug release for synchronization augmented oxidative and nitrosative stress and leptin levels in Georgian goats. *J Cell Neurosci Oxid Stress*, 8(1), 541-542, 2016c.

Kuru M, Ögün M, Oral H, Kükürt A, Erkiliç EE, Kulaksız R: Synchronization with controlled internal drug release CIDR on exacerbate oxidative and nitrosative stress and leptin levels in Abasian goats. In: 12th International Conference on Goats; September 25-30, Antalya, Turkey: International Goat Association; p. 191, 2016d.

Kuru M, Sogukpinar O, Makav M, Cetin N: Effect of barium selenate injections on fertility of Pirlak ewes subjected to estrus synchronization during non-breeding season. *Med Weter*, 73: 479-482, 2017a.

Kuru M, Boga Kuru B, Kulaksız R, Ari UÇ, Oral H: Abaza keçilerinde progesteron destekli östrus senkronizasyonunun bazı reproduktif parametrelere etkileri. *Kocatepe Vet J*, 10: 156-163, 2017b.

Kuru M, Boğa Kuru B, Kulaksız R, Arı UÇ, Oral H: Gürcü keçilerinin bazı reproduktif özellikleri. *Harran Üniv Vet Fak Derg*, 6: 119-125, 2017c.

Kuru M, Kükürt A, Oral H, Ögün M: Clinical use of progesterone and its relation to oxidative stress in ruminants. Drevensek G (Ed). *Sex Hormones in Neurodegenerative Processes and Diseases*, IntechOpen, England, 303-327, 2018a.

Kuru M, Ögün M, Kulaksız R, Kükürt A, Oral H: Comparison of oxidative/nitrosative stress, leptin and progesterone concentrations in pregnant and nonpregnant Abaza goats synchronized with Controlled Internal Drug Release application. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 24: 287-292, 2018b.

Kuru M, Kulaksız R, Oral H: Determination of gestational age by measuring defined embryonic and fetal parameters with ultrasonography in Abaza and Gurcu goats. *Acta Vet Brno*, 357-362, 2018c.

Kuru M, Demir MC, Kaçar C: Üreme sezonu dışındaki Romanov koyunlarına progesteron destekli östrus senkronizasyonu uygulamalarının döl verimine etkisi. 1. Uluslararası İçdir Multi Disipliner Çalışmalar Kongresi, 6-8 Kasım, 293-293, 2018d.

Kuru M, Soğukpınar O, Oral H, Boğa Kuru B, Kırmızıbayrak T: Effects of some fertility characteristics on the Pirlak ewes of Toryum® application during estrus synchronization with progesterone-containing sponge outside of the breeding season. *International Conference on Agriculture, Forest, Food Sciences and Technologies (ICAFOT)*, 2-5 April, 83-83, 2018e.

Kuru M, Çebi Şen Ç: Effect of Toryum® administration on pregnancy rate in Pirlak ewes synchronized with progesterone during the non-breeding season. 1st International Gap Agriculture and Livestock Congress (IGAP-2018), 25 - 27 April, 513-513, 2018f.

Kusina NT, Tarwirei F, Hamudikuwanda H, Agumba G, Mukwena J: A comparison of the effects of progesterone sponges and ear implants, PGF2alpha, and their combination in efficacy of estrus synchronization and fertility of Mashona goat does. *Theriogenology*. 53: 1567-1580, 2000.

Lalotiotis V, Vosniakou A, Zafrakas A, Lymberopoulos A, Alifakiotis T: The effect of melatonin on lambing and litter size in milking ewes after advancing the breeding season with Progestagen and PMSG followed by artificial insemination. *Small Rum Res*, 31: 79- 81, 1998.

Lehman MN, Goodman RL, Karsch FJ, Jackson GL, Berriman SJ, Jansen HT: The GnRH system of seasonal breeders: Anatomy and plasticity. *Brain Res Bull*, 44: 445-457, 1997.

Leyva V, Buckrell BC, Walton JS: Follicular activity and ovulation regulated by exogenous progestagen and PMSG in anestrous ewes. *Theriogenology*, 50: 377-393, 1998.

Lichtenthaler R, Marx F, Kind OM: Determination of antioxidative capacities using an enhanced total oxidant scavenging capacity (TOSC) assay. *European Food Research and Technology*, 216: 166-173, 2003.

Lincoln GA: Photoperiod-pineal-hypothalamic relay in sheep. *Anim Reprod Sci*, 28: 203-217, 1992.

Marshall FHA: The estrous cycle and the formation of the corpus luteum in the sheep. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character*, 196: 47-97, 1904.

Mathis CP, Ross T: Sheep production and Management. NMSU and U.S. department of Argiculture. 100 B-15. 1-37, 2000.

Moeini MM, Moghaddam AA, Bahirale A, Hajarian H: Effects of breed and progestin source on estrus synchronization and rates of fertility and fecundity in Iranian Sanjabi and Lori ewes. *Pakistan J Biol Sci*, 10(21): 3801-3807, 2007.

Nawito MF, Hameed AR, Sosa AS, Mahmoud KG: Impact of pregnancy and nutrition on oxidant/antioxidant balance in sheep and goats reared in South Sinai, Egypt. *Veterinary World*, 9: 801-805, 2016.

Oral H, Ögün M, Kuru M, Kaya S: Evaluation of certain oxidative stress parameters in heifers that were administered short term PRID. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 21: 569-573, 2015.

Özcan A, Ogun M: Biochemistry of reactive oxygen and nitrogen species. In: Gowder SJT, editor. *Basic Principles and Clinical Significance of Oxidative Stress*. Croatia: InTech; 2015.

Özyurtlu N, Kucukaslan I, Cetin Y: Characterization of oestrous induction response, oestrous duration, fecundity and fertility in Awassi ewes during the non-breeding season utilizing both CIDR and intravaginal sponge treatments. *Reprod Dom Anim*, 45: 464- 467, 2008.

Özyurtlu N, Bademkiran S: Koyunlarda östrus senkronizasyonu ve östrusu uyarma yöntemleri. *Dicle Üniv Vet Fak Derg* 3: 17-22, 2010.

Pierce JD, Cackler AB, Arnett MG: Why should you care about free radicals? *RN*, 67: 38-42. quiz 43, 2004.

Pineda MH: Reproductive patterns of sheep and goats, In: McDonalds Veterinary Endocrinology and Reproduction. Pineda MH, Dooley MP. (eds), Iowa State Press, 435–458, 15th Ed, USA, 2003.

Price E: *Principles & Applications of Domestic Animal Behavior*. London, UK. 2008.

Rizzo A, Minoia G, Trisolini C, Mutinati M, Spedicato M, Jirillo F, Sciorsci RL: Reactive oxygen species (ROS): Involvement in bovine follicular cysts etiopathogenesis. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 31: 631-635, 2009.

Roche JF: Effect of short-term progesterone treatment on oestrous response and fertility in heifers. *J Reprod Fertil*, 40: 433-440, 1974.

Rodway RG, Rajkumar RR, Nowak R, Ward SJ, Argo CM: The use of vaginally administered melatonin in the manipulation of the breeding season in ewes. *Anim Prod*, 429: 448, 1986.

Rosa, HJD, Bryant MJ: Seasonality of reproduction in sheep. *Small Rum Res*, 48: 155-171, 2003.

Safranski TJ, Lamberson WR, Keisler DH: Use of Melengestrol acetate and gonadotropins to induce fertile estrus in seasonally anestrous Ewes. *J Anim Sci*, 70: 2935-2941, 1992.

Senger PL: *Pathways to Pregnancy and Parturition*. 2 th. Ed. U.S.A. 2003.

Serarslan G, Altuğ E, Kontas T, Atik E, Avcı G: Caffeic acid phenetyl ester accelerates cutaneous wound healing in a rat model and decreases oxidative stress. *Clinical and Experimental Dermatology*, 32: 709-715, 2007.

Sönmez M, Bozkurt T, Türk G, Gür S, Kizil M, Yüce A: The effect of vitamin E treatment during preovulatory period on reproductive performance of goats following estrous synchronization using intra-vaginal sponges. *Anim Reprod Sci*, 114: 183-192, 2009.

Stolon I, Oros A, Moldaveanu E: Mineral view, apoptosis and free radicals. *Biochemical and Molecular Medicine*, 59: 93-97, 1996.

Takiguchi S, Sugino N, Esato Karube-Harada A, Sakata A, Nakamura Y, Ishikawa H, Kato H: Differential regulation of apoptosis in the corpus luteum of pregnancy and newly formed corpus luteum after parturition in rats. *Biology of Reproduction*, 70: 313-318, 2004.

Talukder S, Ingenhoff L, Kerrisk KL, Celi P: Plasma oxidative stress biomarkers and progesterone profiles in a dairy cow diagnosed with an ovarian follicular cyst. *The Veterinary Quarterly*, 34: 113-117, 2014.

Tamassia M: Pregnancy Diagnosis in the Ewes. In: Schatten, H. and Constantinescu GM. *Comparative Reproductive Biology*. Ames, Iowa, USA, 337-342, 2007.

Tarımsal Araştırmalar ve Politikalar Genel Müdürlüğü (TAGEM) Büyük ve Küçükbaş Hayvancılık Araştırmaları Program Değerlendirme Toplantısı, Antalya, 11-17 Mart 2012

Ulusoy H, Kaymaz M: Koyunlarda gebelik muayenesi. *Vet Hek Derg*, 80(1): 31-36, 2009.

Uyar A, Alan M: Koyunlarda erken anöstrus döneminde melatonin uygulamalarının ovulasyon ve gebelik üzerine etkisi. *YYÜ Vet Fak Derg*, 19(1): 47-54, 2008.

Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telser J: Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 266: 37-56, 2004.

Villarroel A, Martino A, BonDurant RH, Dèletang F, Sischo WM: Effect of post-insemination supplementation with PRID on pregnancy in repeat-breeder Holstein cows. *Theriogenology*, 61: 1513-1520, 2004.

Wildeus S: Current concepts in synchronization of estrus: Sheep and goats1, 2: *J Anim Sci*, 77: 1-14, 2000.

Williams AH, Mcphee SR, Reeve JL, Staples LD: Optimum use of subcutaneous melatonin implants to enhance the reproductive performance of seasonal and nonseasonal sheep joined in spring and early summer. *Anim Reprod Sci*, (30): 225-258, 1992.

Wood SL, Kojima FN, Smith MF: Current and emerging methods to synchronize estrus with melengestrol acetat (MGA). In, Fields MJ, Sand RS, Yelich JV (Eds): *Factors Effecting Calf Crop Biotechnology of Reproduction*, 57-86, CRC Press, London, 2002.

Yarkın İ, Eker M: Kars çevresinde yetiştirilen Tuj koyunu üzerinde çalışmalar. A. Ü. Ziraat Fakültesi 1954 Yılığın Fasikül 4 ten Ayrı Basım.

Yılmaz B: *Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi*. Birinci baskı. Ankara. Feryal Matbaacılık, 1999.

Zarkawi M, Al-Merestani MR, Wardeh MF: Induction of synchronized oestrous and early pregnancy diagnosis in Syrian Awassi ewes, outside the breeding season. *Small Rum Res*, 33: 99-102, 1999.

Zhdanova IV, Wurtman RJ: The Pineal Hormone (Melatonin). In: Melmed S, Conn PM. (Eds.): *Endocrinology Basic and Clinical Principles*. 2 th Ed. Humana Press Inc. Totowa, New Jersey, 255-266, 2005.

Zonturlu AK, Aral F, Ozyurtlu N, Yavuzer U: Synchronization of estrus using FGA and CIDR intravaginal pessaries during the transition period in Awassi ewes. *J Anim Vet Adv*, 7(9): 1093-1096, 2008.

ÖZGEÇMİŞ

Konya/Beyşehir ilçesine bağlı Dumanlı Köyünde 20.01.1985 yılında doğdum. İlköğretimimi Dumanlı Köyünde, orta ve lise eğitimimi Beyşehir'de tamamladım. 2004-2009 yılları arası Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesinde eğitimimi tamamlayarak 30 Ağustos 2011 yılında Askeri Veteriner Hekim olarak Türk Silahlı Kuvvetlerinde Teğmen rütbesiyle göreve başladım ve halen Türk Silahlı Kuvvetlerinde görev yapmaya devam ediyorum. Yüksek Lisans eğitimime 2015 yılında Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalında başladım. Evli ve iki çocuk babasıyım.

