

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

**ÜREME SEZONU DIŞINDA TUJ KOYUNLARININ
MELATONİN VE MELATONİN + PROGESTERON İLE
ÖSTRUS SENKRONİZASYONUNUN BAZI FERTİLİTE
PARAMETRELERİNE ETKİSİ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

Veteriner Hekim Rıdvan KAYA

DANIŞMAN

Prof. Dr. Hasan ORAL

DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI

2019-KARS

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

**ÜREME SEZONU DIŞINDA TUJ KOYUNLARININ
MELATONİN VE MELATONİN + PROGESTERON İLE
ÖSTRUS SENKRONİZASYONUNUN BAZI FERTİLİTE
PARAMETRELERİNE ETKİSİ**

**Veteriner Hekim Rıdvan KAYA
DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Hasan ORAL**

2019-KARS

T.C
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Veteriner Hekim Rıdvan KAYA tarafından hazırlanmış olan "*Üreme Sezonu Dışında Tuj Koyunlarının Melatonin ve Melatonin + Progesteron ile Östrus Senkronizasyonunun Bazı Fertilite Parametrelerine Etkisi*" adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sonucunda jüri üyeleri tarafından Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy *birliği* ile *tabul* edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 05/04/2019

Adı Soyadı

İmza

Başkan: Prof. Dr. Cihan KAÇAR

Üye: Prof. Hasan ORAL

Üye: Doç. Dr. Mehmet CENGİZ

C. Kaçar
.....
H. Oral
.....
M. Cengiz
.....

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

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Çiftlik hayvanlarında üremenin denetlenmesi amacıyla birçok yöntem günümüzde yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. Bu protokollerde temel amaç birim hayvandan maksimum döl verimi elde etmektir. Özellikle koyun ve keçiler mevsimsel poliöstrik hayvanlar olduğundan mevsim dışı dönemde büyük çoğunlukla siklik aktivite olmamakta ve döl verimi alınamamaktadır. Hem döl verimini arttırmak hem de üreme mevsimi dışında yapılacak hormonal maniplasyonlar ile birim hayvandan maksimum verim elde edilebilmektedir.

Son yıllarda, sezon dışı dönemdeki koyunlarda birçok östrus senkronizasyon protokolleri geliştirilmiştir. Daha çok progesteron ve analoglarının kullanıldığı bu dönemde melatonin hormonunun da implant tarzında kullanımları da yaygınlaşmaktadır.

Bu çalışmada, üreme mevsimi dışında olan Tuj koyunlarına melatonin, progesteron emdirilmiş intravaginal sünger veya ikisinin birlikte kullanımı sonrasında bazı fertilité parametreleri ile döl verimi özelliklerinin araştırılması amaçlandı. Ayrıca belirli günlerde alınan kan örneklerinde serum progesteron konsantrasyonları da belirlenecektir. Yapılan taramalar sonucunda Tuj koyunlarında mevsim dışı dönemde melatonin uygulanarak yapılan östrus senkronizasyon protokolüne rastlanmamıştır. Bundan dolayı da bu çalışmadan elde edilecek bulguların hem veteriner hekimlik alanında pratiğe hem de literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

TEŞEKKÜRLER

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, tez çalışmam süresince katkı ve destekleriyle her zaman bana yardımcı olan, daima ışık tutan ve öğrencisi olmaktan gurur duyduğum saygıdeğer danışmanım Prof. Dr. Hasan ORAL'a,

Tezimin her aşamasında katkı ve destekleriyle her zaman yanımda olan hocalarım Prof. Dr. Cihan KAÇAR'a, Doç. Dr. Duygu KAYA'ya, Doç. Dr. Semra KAYA'ya, Dr. Öğr. Üyesi Mushap KURU'ya, Araş. Gör. Murat Can DEMİR'e,

Çalışmanın yapılması aşamasında çiftlikte her türlü kolaylığı sağlayan Çiftlik Müdürü Dr. Öğr. Üyesi Mükremin ÖLMEZ'e,

Hormon ölçümü sırasında yardımlarından dolayı Dr. Öğr. Üyesi Nebi ÇETİN'e,

Yaşamım boyunca destek ve sevgileriyle sürekli yanımda duran canım aileme,

Tez çalışmam sırasında göstermiş olduğu sabır ve desteğinden dolayı sevgili eşime en samimi duygularıyla teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER, KISALTMALAR ve BİRİMLER	I
ŞEKİL LİSTESİ.....	III
TABLO LİSTESİ.....	IV
ÖZET.....	V
SUMMARY	VII
1. GİRİŞ	1
1.1. Koyunlarda Üreme Fizyolojisi.....	3
1.1.1. Pubertas	3
1.1.2. Koyunlarda Seksüel Siklus Evreleri.....	4
1.1.3. Koyunlarda Seksüel Siklusun Hormonal Mekanizması.....	6
1.1.3.1. LH ve FSH	8
1.1.3.2. Östradiol ve Progesteron	10
1.1.3.3. İnhibin	14
1.1.4. Koyunlarda Foliküler Gelişim.....	14
1.1.5. Koyunlarda Fotoperiyot ve Melatonin	18
1.2. Koyunlarda Progesteron ve Analogları ile Östrus Senkronizasyonu	19
1.3. Koyunlarda Melatoninin Östrus Senkronizasyonunda Kullanımı	24
2. MATERYAL ve METOT.....	27
2.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer	27
2.2. Hayvan Materyali.....	27
2.3. Besleme	28
2.4. Östrus Senkronizasyon Protokolleri.....	28
2.5. Östrüs Takibi ve Çiftleşme.....	30
2.6. Gebelik Muayenesi.....	30
2.7. Kan Örneklerinin Değerlendirilmesi	30
2.8. Fertilite ve Döl Verim Parametreleri.....	31

2.9. İstatistiksel Analiz.....	32
3. BULGULAR.....	33
3.1. Gruplarda Östrus Oranı.....	33
3.2. Östrus Başlama Zamanı.....	34
3.3. Östrus Süresi.....	35
3.4. Gebelik Oranı.....	36
3.5. Konsepsiyon Oranı.....	37
3.6. Kuzulama Oranı.....	38
3.7. İkizlik Oranı.....	39
3.8. Kuzularda Cinsiyet Oranları.....	40
3.9. Kuzu verimi.....	42
3.10. Kuzularda Yaşama Gücü.....	43
3.11. Kuzularda Canlı Ağırlık Artışı.....	44
3.12. Serum Progesteron Konsantrasyonu.....	45
3.13. Gruplarda Maliyet Hesabı.....	46
4. TARTIŞMA.....	47
4.1. Östrus Oranları.....	47
4.2. Östrus Başlama Zamanı.....	49
4.3. Östrus Süresi.....	49
4.4. Gebelik Oranı.....	50
4.5. Konsepsiyon Oranı.....	51
4.6. Kuzulama Oranı.....	52
4.7. İkizlik Oranı.....	52
4.8. Kuzularda Cinsiyet Oranı.....	53
4.9. Kuzu Verimi.....	53
4.10. Kuzularda Yaşama Gücü.....	54

5.11. Kuzularda Canlı Ağırlık Artışı.....	54
3.12. Serum Progesteron Konsantrasyonu	55
5. SONUÇ.....	57
6. KAYNAKLAR	58
ÖZGEÇMİŞ.....	68



SİMGELER, KISALTMALAR ve BİRİMLER

ANOVA	Varyans Analizi
cAMP	Siklik adenzin monofosfat
CIDR	Vagina içi progesteron salan aparatlar
cm	Santimetre
DICO	Vagina içi progesteron salan aparatlar
E2	Östradiol
eCG	Kısrak koryonik gonadotropini
FGA	Fluorogeston asetat
FSH	Folikül uyarıcı hormon
G1	Melatonin Grubu
G2	Melatonin + eCG Grubu
G3	Melatonin + Progesteron + eCG Grubu
G4	Progesteron + eCG Grubu
G5	Kontrol
GnRH	Gonadotropin salgılatıcı hormon
HADYEK	Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı
IU	İnternasyonal ünite
KAÜ	Kafkas Üniversitesi
kcal	Kilokalori
kg	Kilogram
LH	Luteinleştirici hormon
LHRH	LH salgılatıcı hormon
m	Metre
MAP	Medroksiprogesteron asetat
mg	Miligram
MHz	Megahertz
mL	Mililitre
mm	Milimetre
ng	Nanogram
OV	Ovulasyon

P	Olasılık
P4	Progesteron
PGF2 α	Prostaglandin F2alfa
R	Reseptör
s	saat
s.c.	Deri altı
SCG	Superior servikal ganglionlar
SCN	Suprakiasmatik nükleuslarına
SEM	Standart hata
TSH	Tirotropin
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
α	Alfa
β	Beta
%	Yüzde
\geq	Büyük eşit
<	Küçük
>	Büyük
°C	Santigrat derece

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Koyunlarda östrus siklusu dönemleri	5
Şekil 2: Koyunlarda seksüel siklus sırasında folikül uyarıcı hormon, luteinleştirici hormon ve progesteronun ortalama serum düzeyi	8
Şekil 3: İki ayrı ovariektomi yapılmış koyunda (a-b) pulsatil LH ve LH salgılatıcı hormonun senkron salınımı.....	9
Şekil 4: LH ve FSH'nin etkisiyle ovaryan foliküllerde "2 hücre 2-gonadotropin modeli".....	11
Şekil 5: Farklı iki ırk koyunda luteal yapı hacmi ve progesteron düzeyleri.....	13
Şekil 6: Koyunlarda östrus siklusu sırasında ovaryumda 2-3 mm çapında ortaya çıkan antral foliküllerinin büyümesi	15
Şekil 7: Memelilerde fotoperiyodik fizyolojinin kontrolüne gün ışığına bağımlı nöroanatomik yolun şematik modeli.....	19
Şekil 8: Kolesterolde progesteron sentezi.....	20
Şekil 9: Gruplarda östrus senkronizasyonu için günlere göre yapılan uygulamalar ...	29
Şekil 10: Gruplarda östrus oranlarının dağılımı	33
Şekil 11: Sünger uzaklaştırıldıktan sonra G3 ve G4'te östrus başlama saatleri	34
Şekil 12: Gruplarda östrus süresinin dağılımları	35
Şekil 13: Gruplarda 32 ± 4 . günde yapılan transrektal ultrasonografik muayenede gebelik oranlarının dağılımı	36
Şekil 14: Gruplardaki konsepsiyon oranları	37
Şekil 15: Gruplardaki kuzulama oranları.....	38
Şekil 16: Gruplarda ikizlik oranlarının değişimi	39
Şekil 17: Gruplarda doğum tipine göre kuzularda cinsiyetin dağılım oranları	40
Şekil 18: Kuzu veriminin gruplara göre dağılımı	42
Şekil 18: Gruplara göre ve toplamda kuzularda ilk üç aylık süreçte yaşama gücü	43
Şekil 19: Gruplara göre ilk üç aylık süreçte canlı ağırlık artışları.....	44
Şekil 20: Gruplarda kan alım günlerine göre serum progesteron konsantrasyonu	46

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Gruplarda östrus oranı, östrus başlama zamanı ve östrus süresinin değişimi.....	35
Tablo 2: Gruplarda gebelik oranı, konsepsiyon oranı ve kuzulama oranının değişimi.....	38
Tablo 3: Gruplarda doğum tipine göre cinsiyet dağılımı ve oranları.....	41
Tablo 4: Serum progesteron konsantrasyonunun.....	45



ÖZET**Üreme Sezonu Dışında Tuj Koyunlarının Melatonin ve
Melatonin + Progesteron ile Östrus Senkronizasyonunun Bazı Fertilité
Parametrelerine Etkisi**

Bu çalışmada, üreme sezonu dışında Tuj koyunlarının melatonin ve melatonin + progesteron ile östrus senkronizasyonunun bazı fertilité parametrelerine etkisinin belirlenmesi amaçlandı. Çalışmada, 2-4 yaşlı, 40-50 kg arasında 70 adet Tuj koyunu kullanıldı ve rastgele 5 gruba ayrıldı. Grup 1'e (G1, n=15) kulak arkasına deri altı olacak şekilde melatonin implantlar uygulandı. Melatonin uygulamasından 40 gün sonra gruba koç katımı yapılarak östrus takibi yapıldı. Grup 2'e (G2, n=15) melatonin implante edilmesinden 40 gün sonra 500 IU equine chorionic gonadotropin (eCG) enjeksiyonu yapılarak gruba koç katımı yapıldı östrus takibine başlandı. Grup 3'e (G3, n=15) melatonin implantlar uygulandı ve 40 gün sonra progesteron emdirilmiş süngerler (60 mg, medroksiprogesteron asetat), 9 gün kalacak şekilde intravaginal olarak yerleştirildi. Süngerlerin çıkarılma günü 500 IU eCG enjeksiyonu yapıldı ve gruba koç katımı yapılarak östrus takibine başlandı. Grup 4'e (G4, n=15) progesteron emdirilmiş süngerler 9 gün kalacak şekilde intravaginal olarak yerleştirildi. Süngerlerin çıkarılma günü 500 IU eCG enjeksiyonu yapıldı ve gruba koç katımı yapılarak östrus takibine başlandı. Grup 5'e (G5, n=10) kontrol grubu olarak seçildi ve diğer gruplarla koordineli şekilde koç katımı yapıldı. Koyunlara çiftleştikten 32 ± 4 gün sonra transrektal ultrasonografi ile gebelik muayenesi yapıldı. Melatonin uygulamasından 7 gün önce, melatonin uygulama günü, intravaginal sünger uygulamasından önce, sünger çıkarılma günü ve çiftleşme günü kan alınarak serum progesteron konsantrasyonu belirlendi. Çalışmada, östrus oranı, östrus süresi, gebelik oranı, kuzulama oranı, ikizlik oranı, kuzu verimi gibi reproduktif özellikler belirlendi. Verilerin istatistiksel analizlerinde SPSS® paket programı kullanıldı. Çalışmada en yüksek östrus oranı G3 (%73,33) ve G4'te (%80) tespit edildi ($P<0,05$). Gruplarda östrus süresinin ortalama 32,00-35,83 saat aralığında olduğu ($P>0,05$), ayrıca G1'de %20, G2'de %13,33, G3'de %60, G4'te %46,67 ve G5'te %10 oranında gebelik belirlendi ($P<0,05$). G1, G2, G4 ve G5'te

grubunda gebe kalan koyunların tamamının (%100) doğum yaptığı tespit edilmiştir. G1'de %33,33, G3'de %37,5 ve G4'de 28,57 oranında ikizlik, G1'de 1,33, G2 ve G5'de 1, G3'de 1,38, G4'de 1,29 kuzu verimi, G1 ve G5'te %100, G3'de %90,91, G4'de %88,89 ve G2'de %50 oranında yaşama gücü belirlendi. Kuzularda doğum günü G1'de 2,93 kg, G2'de 3,10 kg, G3'de 3,61 kg, G4'de 3,17 kg, G5'de 3,20 kg olduğu kaydedildi ($P>0,05$). Gruplarda melatonin uygulamasından 7 gün önce, melatonin uygulama günü, sünger uygulama ve östrus günü serum progesteron konsantrasyonlarının istatistiksel olarak farklı olmadığı ve 1 ng/mL'den daha düşüktü ($P>0,05$). Sünger çıkarılma günü serum progesteron konsantrasyonunun G3 ve G4'de diğer gruplardan istatistiksel olarak daha yüksekti ($P<0,001$). Sonuç olarak, anöstrus dönemindeki Tuj koyunlarında melatonin implantın tek başına senkronizasyonu amacıyla kullanılmasının östrusları uyarmada yetersiz kaldığı, serum progesteron konsantrasyonunu arttırmadığı belirlenirken melatoninin progesteron ile kombine şekilde kullanılmasının fertilité parametrelerini arttırdığı gözlemlendi.

Anahtar kelimeler: Anöstrus, melatonin, progesteron, vaginal sünger, gebelik, ikizlik, Tuj koyunu.

SUMMARY**Effects of Melatonin and Melatonin + Progesterone on Estrus Synchronization and Fertility Parameters in Tuj Sheep outside of the Breeding Season**

This study determined the effect of melatonin and melatonin + progesterone on estrus synchronization and fertility parameters in Tuj sheep outside the breeding season. A total of 70 Tuj sheep aged 2-4 years with a weight between 40 and 50 kg were randomly divided into 5 groups. Group 1 (G1, n=15) received melatonin implants under the skin behind the ear. Forty days after the melatonin application, the sheep were mated and estrus was checked. Group 2 (G2, n=15) was injected with 500 IU equine chorionic gonadotropin (eCG) 40 days after the melatonin implant. Then, sheep were mated and estrus was checked. Group 3 (G3, n=15) received melatonin implants and after 40 days, progesterone soaked sponges (60 mg, medroxyprogesterone acetate) were placed intravaginally for 9 days. On the day of the removal, 500 IU eCG was injected, sheep were mated, and estrus was checked. In group 4 (G4, n=15), progesterone soaked sponges were placed intravaginally for 9 days. On the day of the removal, 500 IU eCG was injected, sheep were mated, and estrus was checked. Group 5 (G5, n=10) was the control group and sheep were mated in coordination with the other groups. After 32 ± 4 days of mating, transrectal ultrasound examination was performed on the sheep. Seven days before the melatonin application, on the day of the melatonin application, before the intravaginal sponge application, on the day of the sponge removal, and on the day of mating, blood was drawn and the serum progesterone concentration was determined. Reproductive characteristics such as estrus rate, estrus duration, pregnancy rate, lambing rate, twinning rate, and lamb output were determined. SPSS[®] package program was used for statistical analysis of the data. The highest estrus rate was found in G3 (73.33%) and G4 (80%) ($P < 0.05$). The mean estrus duration was 32.00-35.83 hours ($P > 0.05$). In addition, the pregnancy rate was 20% in G1, 13.33% in G2, 60% in G3, 46.67% in G4, and 10% in G5 ($P < 0.05$). All (100%) the impregnated sheep in G1, G2, G4, and G5 gave birth. Twins occurred at the rate of 33.33% in G1, 37.5% in G3, and 28.57% in G4. Lamb output was 1.33 in G1, 1 in G2 and G5, 1.38

in G3, and 1.29 in G4. Vitality was 100% in G1 and G5, 90.91% in G3, 88.89% in G4, and 50% in G2. The birth weight of the lambs was 2.93 kg in G1, 3.10 kg in G2, 3.61 kg in G3, 3.17 kg in G4, and 3.20 kg in G5 ($P>0.05$). The serum progesterone concentrations 7 days before the melatonin application, on the day of the melatonin application, on the day of the sponge insertion, and on the day of estrus did not show any statistical differences between the groups and was lower than 1 ng/mL ($P>0.05$). On the day of the sponge removal, the serum progesterone concentrations of G3 and G4 were statistically higher than the other groups ($P<0.001$). The use of a melatonin implant alone for the synchronization of Tuj sheep in the anestrus period was insufficient to induce estrus. Although it did not increase serum progesterone concentration, melatonin combined with progesterone increased some fertility parameters.

Key words: Anestrus, melatonin, pregnancy, progesterone, twins, Tuj sheep, vaginal sponge.

1. GİRİŞ

Koyun, ilk evcilleştirilen hayvan türlerinden biridir ve insanoğlu kimi verim özellikleri nedeniyle koyunları çiftleştirerek yeni tipleri daha sonra da ırkları oluşturmayı başarmıştır. Günümüzde dünya üzerinde iki yüzden fazla koyun ırkı vardır ve her gün yenilerini elde etmek üzere sayısız projeler yapılmaktadır. Günün ekonomik gereksinimlerine göre bir koyun üzerinde istenilen özellikleri toplayabilme çabası koyunlarda sürekli yeni tiplerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Kaymakçı 2016).

Koyun yetiştiriciliği coğrafi şartlar ile teknik imkanlar ölçüsünde büyük ve küçük sürüler halinde yapılabilmektedir. Özellikle iklim koşullarının elverdiği ölçüde koyun yetiştiriciliği yıl boyu ağıl dışında veya bir süre ağılda ve bir süre meraya dayalı olarak yapılabilmektedir. Koyunculuk, çayır ve otlak olan bölgeler ile iklim şartlarının kurak geçtiği kesimlerde daha sıklıkla yapılmaktadır. Kalite olarak düşük ve geniş meralarda en karlı hayvancılık tipidir (Akçapınar 1994).

Koyun başlıca et, süt ve yapağı verimleri için yetiştiriciliği yapılmaktadır. Türkiye'nin büyük bir bölümü yazları kurak ve kışları soğuk olması nedeniyle mera otlakları genellikle fakirdir. Koyunlar özellikle tarım amaçlı kullanılmayacak bu alanlardaki vejetasyonu et, süt, yapağı ve deri gibi ekonomik değeri olan ürünlere dönüştürerek bölge halkına ve ülke ekonomisine önemli katkı sağlamaktadır. Ayrıca koyunlar özellikle sığırların yararlanamadığı bitki örtüsünden maksimum yararlanım sağlamaktadır (Yalçın 1988, Yalçın 1990).

Çeşitli verim ürünleri ile çok yönlü faydası bulunan koyunlar, yetiştiriciliği yapılan bölgelere çok hızlı bir şekilde adapte olabilmektedir. Bu bölgelerde yetiştiriciliği yapılan işletmelerde en önemli verimi et verimidir ve diğer türlere göre daha yüksek fiyatlarda satılması yetiştirici için büyük avantaj sağlamaktadır (Akçapınar 1994).

Sert iklim koşullarının hakim olduğu bölgelerde karların ermesinden kışın yeniden bastırmasına kadar geçen sürede meraları en iyi şekilde değerlendirebilen koyunlar, ülkemiz et açığını kapatmak için kullanılacak önemli bir materyaldir. Özellikle Avrupa’da ciddi kırmızı et açığının yaşandığı son yıllarda Türkiye’nin dış pazarda söz sahibi olabilmesi için koyun ve keçi yetiştiriciliğine daha fazla önem verilmeli ve bu fırsat iyi değerlendirilmelidir (Öztürkler 2015).

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre 2002 yılından 25.173.706 adet koyun bulunurken 2017 yılında bu sayı 33.677.636 olmuştur. Koyun sayısının bu veriler ışığında 15 yıllık süreçte 5,5 milyon artış gösterdiği görülmektedir. Yine TÜİK verilerine göre Türkiye’nin 2002 yılında toplam nüfusu 65 milyon iken 2017 yılında 80,8 milyona ulaşmıştır. Türkiye’de 15 yıllık süreçte toplam nüfus 15 milyon artmıştır (TÜİK 2018). Gelişen ve genç bir nüfusa sahip olan ülkemizde artan nüfus ile birlikte hayvan sayısındaki artışın pek de koordineli olduğu söylenememektedir. Bu sonuçlara göre de ileri bir tarihte ciddi gıda açıklarının yaşanabileceği aşıkardır. Bunun önüne geçmek adına planlı ve programlı projelerin yapılmasına, hayvancılık destekleme ve teşviklerin arttırılmasına, bilinçli bir şekilde yapılacak küçükbaş hayvan yetiştiriciliğine ihtiyaç duyulacaktır.

Küçükbaş hayvancılığın son 25 yılındaki sayıları incelendiğinde önemli bir yükselme yaşanmamıştır. Bundan dolayı da koyun ve keçi sayısının artırması için *“küçük ruminantlarda üremeye yardımcı tekniklerinin etkin kullanılması”* stratejik çözümler arasında sayılabilir. Bu bağlamda koyun ve keçilerde üremenin kontrolü ve denetlenmesi düzenli bir şekilde uygulanırsa, küçük ruminantlarda genel olarak sayı artışına olumlu katkılar sunabilecektir (Öztürkler 2015).

1.1. Koyunlarda Üreme Fizyolojisi

1.1.1. Pubertas

Evcil hayvanlarda ovaryumda siklik faaliyetleri türe özgü şekilde belirli bir yaşa geldiğinde başlamaktadır. Bu cinsel olgunluğu erişmeye veya hipotalamus-hipofiz gonadal ekseninin uyanışına pubertas denilmektedir (Smith ve Clarke 2010, Kalkan ve Horoz 2015).

Genel bir ifade ile pubertas, dişilerin düzenli östrus göstermeye başladığı zamanı ifade etmektedir. Pubertasa ulaşan hayvanlar türe özgü olarak cinsiyet karakterleri kazanırlar, gonadlarda eşey hücreleri gelişir ve ovulasyonla sonuçlanan ilk östrus meydana gelir (Canooğlu ve Sarıbay 2015). Uygun çevre ve besleme koşulları sağlandığında koyunlarda pubertasa erişme süresi ortalama 6-9 aydır. Fakat bu süre ırk farklılıklarından dolayı 5-15 aylık süreç arasında değişim gösterebilmektedir (Arthur ve ark. 2001, Khalifa ve ark. 2013).

Koyunlarda pubertas ırk, yaş, mevsim, canlı ağırlık ve beslemeden (protein eksikliği, enerji yetersizliği ve yağlanma) etkilenmektedir. Bu sayılan faktörler için optimum şartlar sağlanmadığında pubertasa erişim yaşında sarkmalar meydana gelmektedir. Koyunlar normal canlı ağırlıklarının %50'sine ulaştıklarında pubertasa erişebilmektedir. Özellikle koyunlarda yaş olarak uygun olmalarına rağmen canlı ağırlık (2/3'üne) için istenilen koşullarda olmayanlar mümkün mertebe çiftleştirilmemektedir (Hafez ve Hafez 2013).

Koyunlarda genellikle doğum zamanı kış sonu veya ilkbahar başlarına denk gelmektedir. Bu süreçte doğan kuzular önlerindeki üreme mevsimine kadar 6-7 aylık olabileceğinden çiftleşme ihtimalleri olmaktadır. Eğer ki doğumlar tahmin edilen sürede olmadığı takdirde doğan kuzular ikinci çiftleşme mevsiminde kızgınlık gösterebilmektedir. Bu sebeple kuzuların doğum zamanı direk olarak pubertası etkilemektedir (Gordon 1997, Arthur ve ark. 2001).

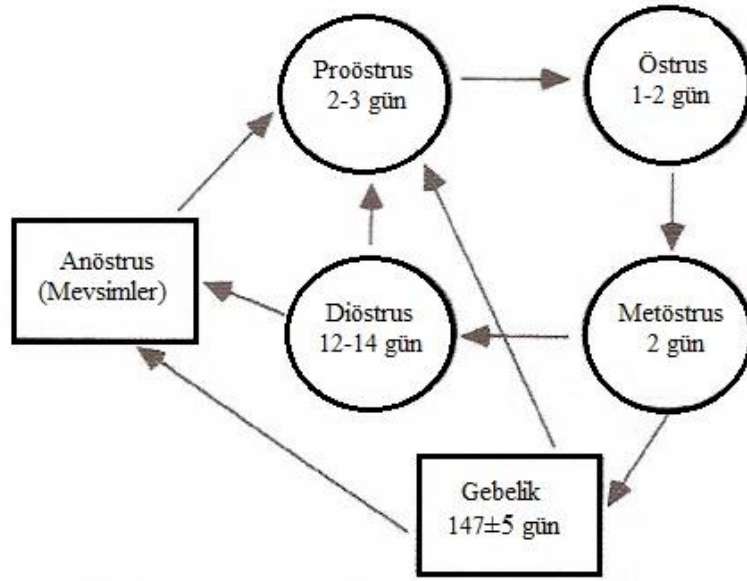
1.1.2. Koyunlarda Seksüel Siklus Evreleri

Koyunlar üreme performansı olarak değerlendirildiğinde mevsimsel poliöstrik hayvanlardır. Fakat ırklar arası farklılıklar olmakla birlikte yıl boyunca veya yılın çok çeşitli zamanlarında kızgınlık gösterenlerde vardır. Özellikle yıl boyu kızgınlık gösteren koyun ırklarından yılda iki kez kuzu almak mümkün olabilmektedir. Kuzey yarım kürede çiftleşme mevsimi günlerin kısaltmaya başladığı zaman başlamaktadır. Koyunlarda östrus siklusu ortalama 16-17 gündür (14-21) ve sıcak iklimlerin olduğu bölgelerdeki koyunlarda östrus uzunluğu daha uzun olabilmektedir (Goodman 1994, Kalkan ve Horoz 2015).

Yetişkin koyunlarda, iki ayrı ritmik faaliyetle ovaryum aktivitesi yönetilir. Bunlardan birincisi mevsimsel bir süspansiyon şeklinde adlandırılan anöstrus ve yılın belli mevsimlerinde görülen ovulasyonla sonuçlanan seksüel siklusların olduğu üreme mevsimidir. İkincisi ise on altı - on yedi gün süren östrus siklusudur (Marshall 1904).

Üreme mevsimi boyunca östrus siklusu süresinde çok az değişiklikler meydana gelmektedir. Yaşın ve ırkın östrus süresi üzerine etkileri minimal düzeydedir (Hafez ve Hafez 2013). Bazen koyunlarda bilinen östrus siklus süresinin yaklaşık iki katı uzunluğunda olan siklusa rastlanmıştır. Bu durumun özellikle uzun süre lize olmayan korpus luteumlardan kaynaklanabileceği bildirilmiştir (O'Shea ve ark. 1986). Yine koyunlarda üreme mevsiminin başlangıcında ve doğum sonrası dönemde kısa östrus sikluslarının olabileceği kaydedilmiştir. Bu durumda kısa sürede lize olan korpus luteum ve yetersiz luteinizasyondan kaynaklanmaktadır (Hunter 1991).

Geleneksel olarak, östrus siklusu dört faza ayrılır (Şekil 1, Arthur ve ark. 2001, Kalkan ve Horoz 2015).



Şekil 1: Koyunlarda östrus siklusu dönemleri (Kalkan ve Horoz 2015).

Proöstrus, reproduktif sistemin sekrotorik fonksiyonunda belirgin bir yükselme artışı ve luteolizis ile ayırt edilir. Uterusta glandüler element konsantrasyonu artar, endometriumda ödem oluşur ve uterus hacim olarak büyümektedir. Vaginada lümeneye en yakın epitel tabakalarında kornifikasyon, artmış epitel kalınlığı ve mukoza tabakasına artan kan akışı görülmektedir (Quirke ve ark. 1979, Goodman 1994).

Östrus sırasında, koyun koçu arar ve östrus döneminin ilerleyen aşamalarında koçu kabul eder ve çiftleşir. Servikal stromanın yumuşaması, kan akışının artması, vagina ve endometriumun epitel tabakalarının daha da kalınlaşması ile vagina, serviks ve uterus bezlerinden sulu mukus salımının artması söz konusudur. Genellikle, östrus bir ila iki gün boyunca devam eder ve koyunlarda östrusun sonuna doğru ovulasyon oluşur (Bindon ve ark. 1979, Goodman 1994). Koyunlarda ovulasyon eylemi spontan olarak gelişen bir mekanizmayla oluşmaktadır. Luteolizisten sonra ovulatör folikül, proöstrus ve östrus fazları boyunca olgunlaşmasına ve gelişmesine devam eder. Bu süreçlerde foliküllerden salgılanan östrojenler ovaryumdan salgılanan başlıca hormondur. Proöstrus ve östrus genellikle koyunlarda foliküler faz olarak adlandırılır (Arthur ve ark. 2001).

Metöstrus, östrus evresini takip eder ve korpus luteumun (korpus hemorajikum) geliştiği siklus fazıdır. Korpus luteumu oluşturan luteal hücreler, ovule olan folikülün teka ve granuloza hücrelerinden gelişir. Bu süreç luteogenezis süreci olarak adlandırılmaktadır. Metöstrus sırasında vagina, serviks ve uterusunda azalmış sekreterik aktivite vardır (Keyes ve ark. 1983, Barret 2002).

Diöstrus veya luteal faz, tamamen işlevsel olan ve progesteron sentezleyen bir korpus luteumun var olduğu bir dönemi ifade eder. Reprodüktif kanal salgıları azalır, mukozal bezler küçülür ve serviks kapalıdır (Barret 2002).

Koyunlarda östrus siklusu boyunca vaginanın elektriksel direncinde periyodik değişiklikler meydana gelmektedir. Östrusun başlangıcından hemen önce koyunlarda vaginal elektriksel dirençte önemli bir azalma olur ve ovulasyon zamanına kadar devam eder. Vaginal elektriksel direnç koyunlarda östrus siklusunu izlemek için, özellikle luteal regresyon, östrus ve ovulasyonun başlangıcını belirlemek için pratik bir araç olduğu belirtilmiştir (Szczepanski ve ark. 1994, Bartlewski ve ark. 1999a).

1.1.3. Koyunlarda Seksüel Siklusun Hormonal Mekanizması

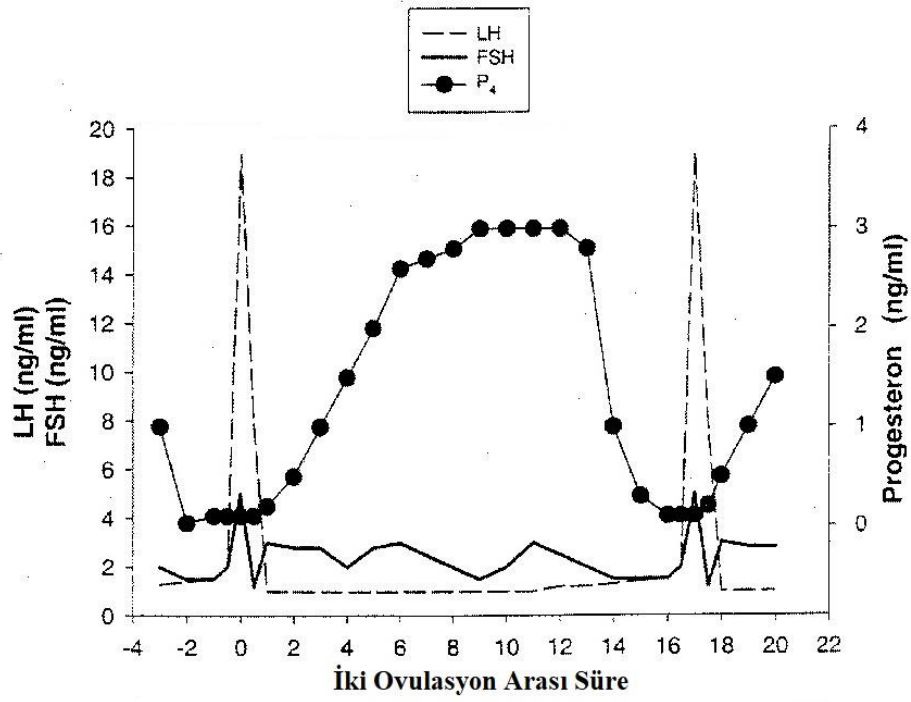
Seksüel siklus hipotalamus, hipofiz, ovaryum ve uterusdan salgılanan hormonlar tarafından kontrol edilmektedir. Uterusun endometriumu prostaglandin F2alfa (PGF2 α) sentezler, antral foliküller inhibin ve östrojen üretir, korpus luteum progesteron ve oksitosin üretir, hipofiz folikül uyarıcı hormon (FSH), luteinleştirici hormon (LH), prolaktin sentezi ve oksitosin salınımı yapar, hipotalamus ise östrus siklusunu kontrol etmek için gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salgılar (Scaramuzzi ve ark. 1993).

Hipotalamik-hipofizer-ovaryan eksen öncelikle siklusun düzenlenmesini yönlendirir. FSH ve LH, foliküllerin büyümesini ve olgunlaşmasını, steroidlerin sentezini, ovulasyonu ve korpus luteum gelişimini düzenlemektedir. LH / FSH mevcudiyeti ve salınımının kontrolü için birçok içsel ve dışsal (intrinsik ve ekstrinsik) bileşen arasında karmaşık bir etkileşim oluşmaktadır (Barret 2002).

Uterus hormonları, ovaryumda steroidler, amino asitler ve peptid / protein hormonları, nöromodülatörler / nörotransmitterler iç bileşenleri oluşturur. Hipotalamik-hipofizer-ovaryan aks, stresden, erkek feromonlarından, tüm ekstrinsik bileşenleri oluşturan fotoperiyodik işaretlerden ve beslenmeden etkilenmektedir. Bu eksenin kontrol, öncelikle ovaryum steroidleri ve hipotalamus tarafından salgılanan GnRH'dadır (Barret 2002).

Koyunlarda, ovulasyon, östrus sırasında ortaya çıkan LH dalgalanması ile indüklenir. Bu dalgalanma aynı zamanda ovulasyon sonrası luteinizasyon sürecine girecek hücreleri de indükler. Korpus luteum geliştikçe dolaşımdaki progesteron seviyeleri artmaya başlar. LH salgılanması, progesteron salgılanması uyarır, fakat büyük foliküller tarafından salınan östradiol FSH sentezini baskılar (Goodman ve ark. 1980, Karsch ve ark 1980).

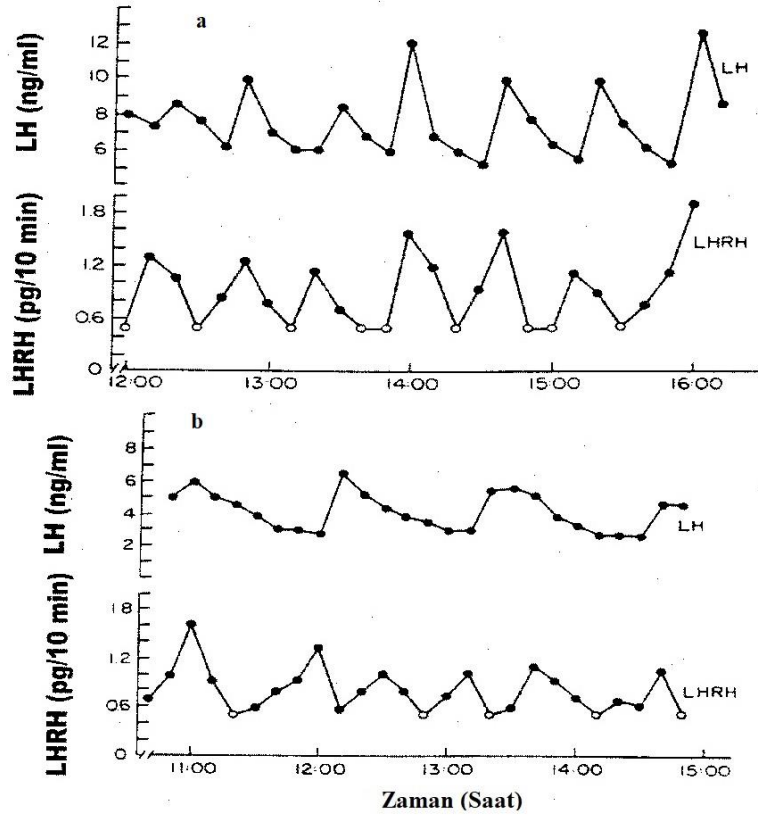
Koyunlarda FSH pikleri, interovulatör aralık boyunca her dört ila beş günde bir görüldüğü bildirilmektedir. Korpus luteum regresyonunun başlangıcı, uterusun endometriumundan yüksek PGF2 α sentezi ile indüklenir. Preovulatuar LH / FSH salgısı ve davranışsal östrus, folikülden östradiol üretimindeki bir artış ve luteoliz boyunca progesteron salınımındaki bir düşüş ile uyarılır (Şekil 2, Bartlewski ve ark. 1999b, Bartlewski 2000).



Şekil 2: Koyunlarda seksüel siklus sırasında folikül uyarıcı hormon (FSH), luteinleştirici hormon (LH) ve progesteronun (P₄) ortalama serum düzeyi (Bartlewski 2000).

1.1.3.1. LH ve FSH

Koyunlarda LH ve FSH iki farklı şekilde salınır (Dyer 1985). Ovulasyondan yaklaşık on dört saat önce, preovulatar gonadotropin dalgalanması, LH / FSH'nin afazik salımı pik konsantrasyonlara ulaşır (Arthur ve ark. 2001). Proöstrus / östrus sırasında, yüksek östradiol sekresyonu ve düşük serum progesteron konsantrasyonları, LH / FSH'nin fazik salınımını indükler ve sürdürür (Moenter ve ark. 1990, Joseph ve ark. 1992). GnRH ve dolayısıyla LH, aynı zamanda, seksüel siklus boyunca tonik, epizodik veya pulsatil bir şekilde salınır (Şekil 3, Rawlings ve Cook 1993).



Şekil 3: İki ayrı ovariektomi yapılmış koyunda (a-b) pulsatil LH ve LH salgılatıcı hormonun (LHRH) senkron salınımı. LHRH'nin sekresyonunu değerlendirmek için plazma örnekleri LH düzeylerini değerlendirmek için hipotalamik itme çekme perfüzyon yöntemi kullanılmıştır. İlk hayvanda (a), her bir LHRH nabzı, karşılık gelen bir LH pikine ve ikinci hayvanda (b), her bir LHRH nabzı, bir LH nabzından öncesine karşılık gelmiştir. Ancak LHRH'deki her artıştan sonra LH atımları gözlenmemiştir (Levine ve ark. 1982).

Siklusun proöstrus fazı boyunca LH'nin preovulatör salınımından hemen önce her 20-30 dakikada bir LH atımlarının sıklığında bir yükselme ve orta luteal faz boyunca her 180-240 dakikada bir LH'nin tonik salımında bir artış görülür. Aynı şekilde, preovulatör salınım sırasında, LH atımlarının genliğinde de bir artış meydana gelmektedir (Goodman ve Karsch 1981). Yüksek genlikli, yüksek frekanslı LH atımları, LH'nin preovulatör dalgalanması sırasında görülür (Rawlings ve Cook 1993).

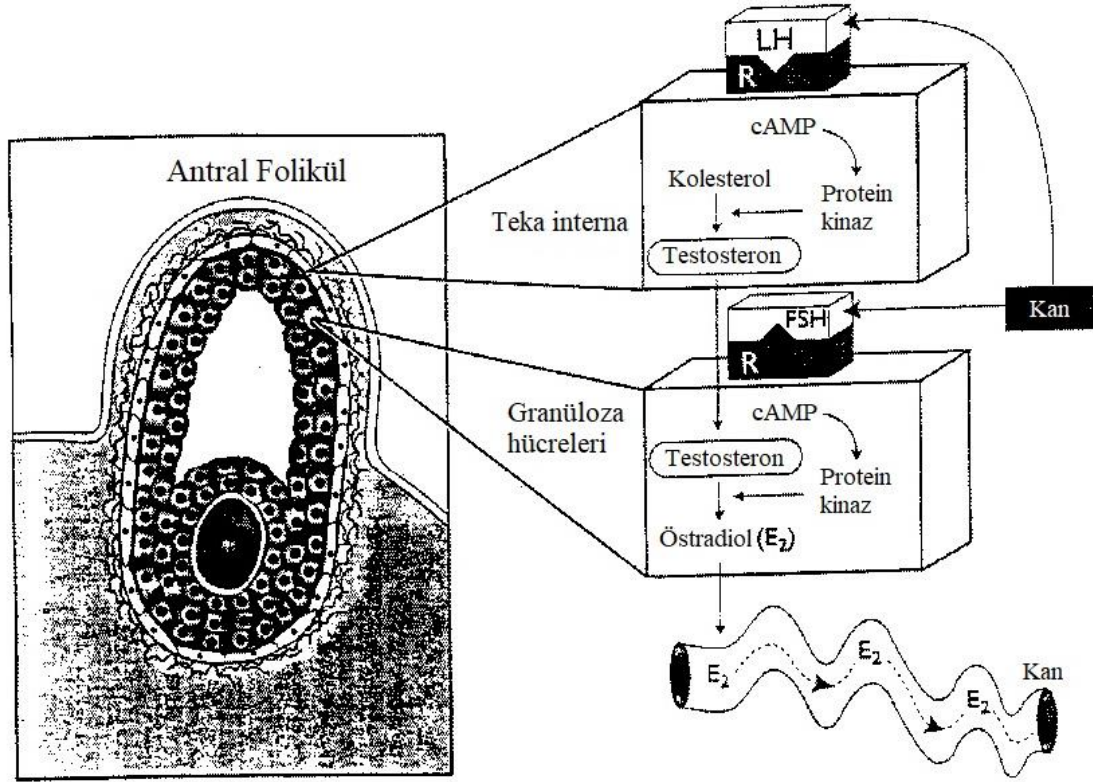
Östradiol ve progesteron LH nabız genliğini ve sıklığını düzenlemektedir. Nabızların genliği östradiol tarafından kontrol edilirken nabız frekansı progesteron tarafından kontrol edilmektedir. Dolaşımdaki luteal progesteron konsantrasyonları, LH frekansı ile ters ilişkilidir. LH atımlarının genliği, orta luteal fazın aksine foliküler faz boyunca daha küçüktür. Progesteronun konsantrasyonları bastırıldığında, LH'nin bazal konsantrasyonları luteal fazın orta kısmı boyunca daha tutarsız olmaya eğilimlidir (Wheaton 1979, Wheaton ve ark. 1984).

Koyunlarda üreme mevsiminde LH salınımında varyasyon gözlenmektedir. Serum LH konsantrasyonları, üreme mevsimi başlangıcında ortası ve sonuna göre daha düşüktür (Malpoux ve ark. 1988, 1989). LH atımlarının sıklığı, üreme mevsiminin başlangıcından hemen önce, her dokuz saatte bir, iki ila üç atımdan altı atıma yükselmektedir (Barret 2002).

Östrus siklusunda iki FSH salınımı meydana gelmektedir. LH'nin preovulatar salgısıyla, ilk FSH salınımı görülür ve bir sonraki FSH salınımı, yaklaşık 20-36 saat sonra ortaya çıkmaktadır. FSH'nin preovulatar salgısından önce FSH konsantrasyonları oldukça azalırken, aynı anda artan östradiol, inhibin ve LH serum seviyeleriyle karşılaşılmaktadır. Ovulasyon, folikülden FSH supresör salınımını (esas olarak östradiol) sonlandırır ve FSH'nin ikincil salınımını sağlar. Koyunlarda interovulasyon aralıkları boyunca her dört ila beş günde bir FSH pikleri saptanmıştır (Findlay ve ark. 1990, Campbell ve ark. 1991, Bartlewski ve ark. 1999b).

1.1.3.2. Östradiol ve Progesteron

Folikül içinde östradiol üretimi öncü androjenlerden elde edilmektedir. Androjen üretimi, folikülün dış tabakasının hücreleri üzerindeki reseptörüne LH'nin bağlanmasıyla aktive edilir ve östrojenler daha sonra bu androjenlerin granüloza tabakasının hücrelerinde östradiole aromatisasyonu ile üretilir. Bu ikinci süreç erken folikül büyümesinde FSH'nin düzenlemesi altındadır (Şekil 4, Armstrong ve ark. 1981, Fortune ve Quirk 1988).



Şekil 4: LH ve FSH'nin etkisiyle ovaryan foliküllerde "2 hücre 2-gonadotropin modeli". LH ve FSH reseptörleri sırasıyla teka interna ve granuloza hücrelerinde bulunur. Teka hücreleri tarafından sentezlenen testosteron, granuloza tabakasının hücrelerine dağılır. Testosterondan östradiol sentezi, FSH etkisi sonucu olarak üretilen enzimler sayesinde olmaktadır. R: Reseptör, cAMP: Siklik adenosin monofosfat, E₂: Östradiol (Senger 1997).

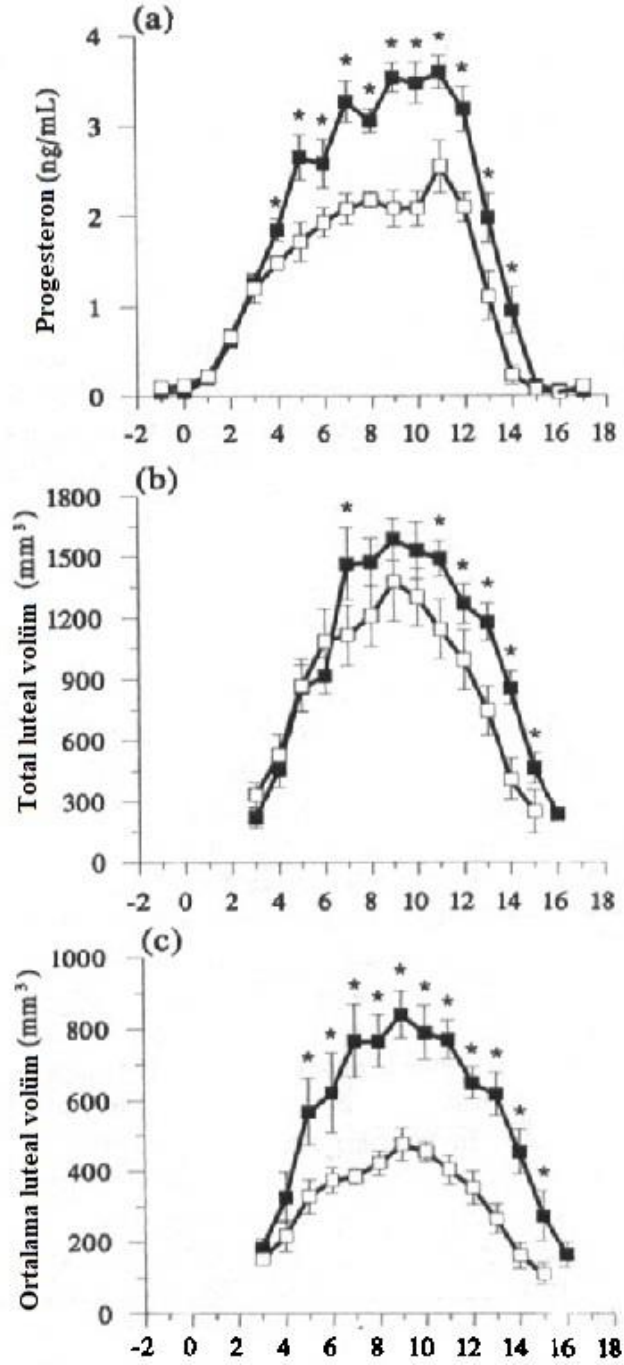
Yapılan çalışmalarda bir LH atımının beş dakikasında, hem östradiol hem de androstenedion salımı artmaya başladığı ve yaklaşık 120 dakika boyunca artan konsantrasyonların devam ettiği bildirilmiştir (Baird 1978, Martin 1984). Büyük ($\geq 0,5$ cm çap) foliküller, daha küçük çaplı antral foliküllerden belirgin olarak daha yüksek konsantrasyonda östradiol ve androstenedion salgılamaktadır (Mann ve ark. 1992).

Koyunlarda östrus siklusu sırasında dolaşımdaki östradiol düzeylerinde iki büyük artış meydana gelmektedir. Birincisi luteal regresyonun başlangıcından sonraki gün olmakta ve LH pulslarının sıklığındaki yükselme bu artışı uyarmaktadır

(Campbell ve ark. 1990, Rawlings ve Cook 1993). Takip eden foliküler faz boyunca, hem teka hem de granüloza hücrelerinde reseptörler ile etkileşime giren LH'nin kontrolü altında östradiol, preovulatuvar folikül gelişimi ile birlikte giderek artan bir düzey gösterir (Webb ve England 1982). LH'nin preovulatuvar salgısıyla 16-24 saat içerisinde, östradiolün foliküler sıvı konsantrasyonunda düşük bir seviyede azalma olur. Bununla birlikte, LH salgısı sırasında progesteron seviyelerinde bir artış olmaktadır (Campbell ve ark. 1990). İkincil veya periovulatuvar FSH pikinde, ovulasyon gününde periferik östradiol seviyelerinde çok düşük konsantrasyonlara kadar bir gerileme olmaktadır (Findlay ve ark. 1990, Baird ve ark. 1991). Luteal fazın başlangıcında, östradiol salgılanmasında ikinci büyük bir artış meydana gelmektedir (Campbell ve ark. 1990).

Progesteronun salınım şekli koyunlarda pulsatildir. Luteal fazda, günde sekiz progesteron atımı meydana gelir. Diöstrus sırasında LH atımlarının nabız genliği veya frekansında bir değişiklik görülmemektedir (Alecozay ve ark. 1988). Ortalama günlük serum progesteron konsantrasyonları, ovulasyondan sonraki 11'inci günde (2,54-3,58 ng/mL) maksimuma yükselir. Siklik koyunlarda serum progesteron konsantrasyonları 13. güne kadar 1,11-1,97 ng/mL'ye, 14'üncü günde 0,23 ng/mL'ye ve 15. güne kadar 0,11 ng/mL'ye düştüğü bildirilmiştir (Bartlewski ve ark. 1999a).

Döl verimi yüksek koyun ırklarının döl verim kapasitesi düşük koyun ırklarına göre ürettikleri progesteron düzeylerinin farklı olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca koyunlarda korpus luteum büyümesi sırasında luteal doku hacmi serum progesteron konsantrasyonlarından daha hızlı artmaktadır. Ancak luteolizis sırasında luteal hacim ve progesteron düzeylerindeki azalma paraleldir (Bartlewski ve ark. 2011). Finn koyunlarında Batı Beyaz Yüzlü koyunlarına göre serum progesteron konsantrasyonları luteal hacimlere göre daha yavaş azalma gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 5, Bartlewski ve ark. 1999c).



Şekil 5: Farklı iki ırk koyunda luteal yapı hacmi ve progesteron düzeyleri. Üreme mevsimi içinde günlük transrektal ultrasonografi yapılan Beyaz Yüzlü koyunlar (n=10, koyun renk) ile Finn koyunlarında (n=7, açık renk) serum progesteron düzeyi (a), korpus luteum / luteinize foliküllerin günlük toplam (b) ve ortalama (c) luteal hacimleri. 0. gün: Ovulasyon günü, Yıldızlar, Beyaz Yüzlü koyun ile Finn koyunları arasındaki ortalama farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu günleri göstermektedir (P<0,05, Bartlewski ve ark. 1999c).

1.1.3.3. İnhibin

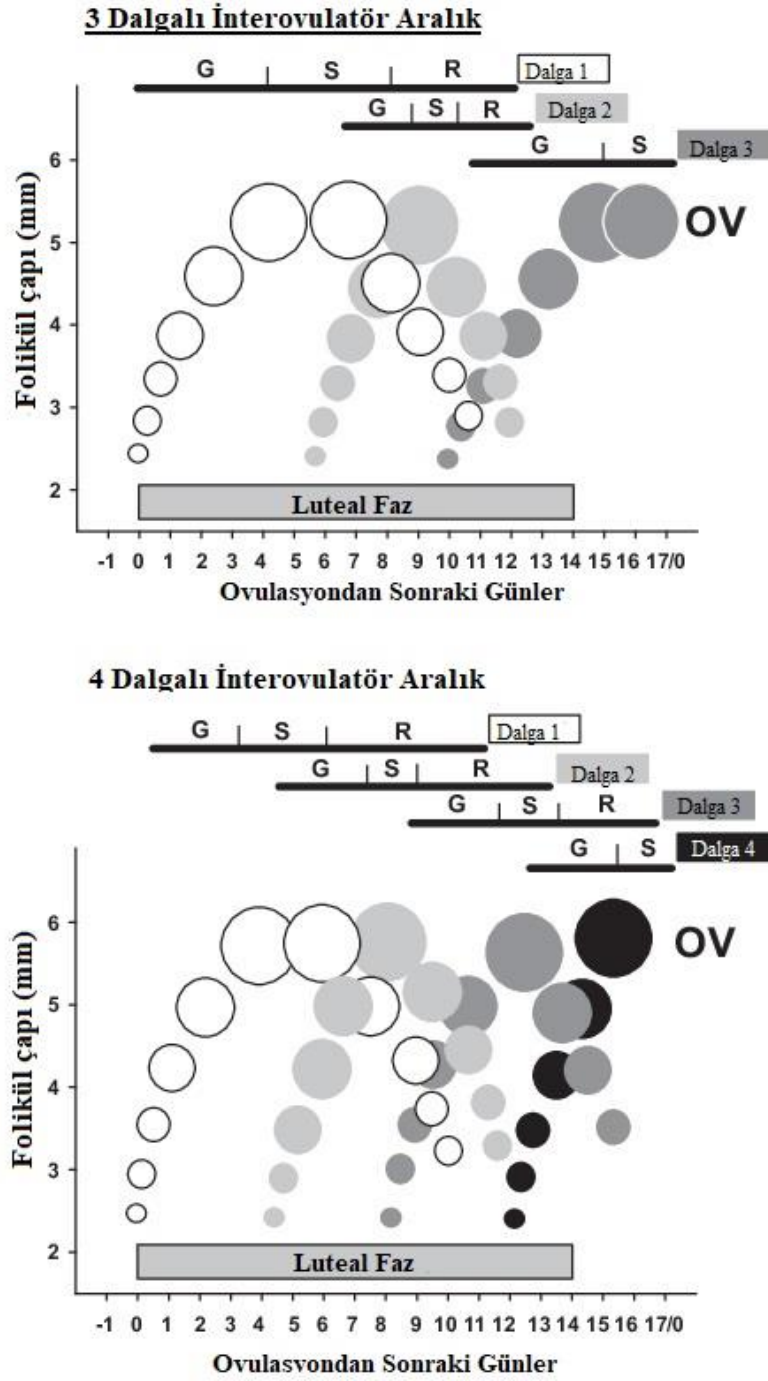
İnhibin, disülfür bağları ile bağlanan iki alt birimden (α ve β) oluşan bir glikoprotein hormondur. Bu hormon folikülde, granüloza hücreleri tarafından üretilir ve yüksek konsantrasyonlar antral sıvıda bulunmaktadır. İnhibinin en önemli görevi FSH'nin hipofizyal sekresyonunun inhibe etmektedir (Tsonis ve ark. 1983, Burger, 1988, Henderson ve ark. 1988). Üreme mevsimi ve anöstrus döneminde, epizodik bir şekilde inhibin salınır. Hem küçük hem de büyük östrojenik olmayan antral foliküller inhibin sentezleyebilmektedir (Campbell ve ark. 1990, Murray ve ark. 1993).

Östrus siklusu boyunca inhibin salınımında iki belirgin yükselme meydana gelir. Korpus luteumun gerilemesini takiben inhibin salınımında yavaş bir artış olur ve bu, preovulatör LH artışı sırasında doruk noktaya ulaşır. LH dalgalanmasını takiben 16-24 saat arasında, inhibin sentezinde bir başka artış peri-ovulatör sekonder FSH piki ile eş zamanlı olarak meydana gelir (Campbell ve ark. 1990).

1.1.4. Koyunlarda Foliküler Gelişim

Koyunlarda ovaryumda ovulatuvar çaplara foliküllerinin büyümesi, üreme mevsiminin tüm aşamalarında gözlenmektedir. Bununla birlikte mevsimsel anöstrus dönemi boyunca da ovulasyonsuz foliküler gelişim görülmektedir. Bu gelişimler mecazi olarak dalga benzeri bir model sergilemektedir (Evans 2003a, 2003b, Seekallu ve ark. 2010).

Üreme mevsimi boyunca, hem yüksek hem de düşük döl verimine sahip koyun ırklarında, tipik olarak, her bir interovulatör aralıkta 3 ya da 4 folikül dalgası ortaya çıkmaktadır (Şekil 6, Bartlewski ve ark. 2001, 2011). Pancarcı ve ark. (2002) Tuj koyunlarında yaptıkları foliküler dinamik çalışmasında, östrus siklusunun $15,7 \pm 0,5$ gün olduğu, her östrus döngüsünün iki foliküler dalgaya sahip olduğu, ilk östrusun ardından ovulasyon oranı $2,1 \pm 0,3$ olduğu, birinci dalga dominant folikül çaplarının ve Graaf foliküllerinin sırasıyla $4,7 \pm 0,7$ mm ve $4,7 \pm 0,6$ mm olduğunu saptamışlardır.



Şekil 6: Koyunlarda östrus siklusu sırasında ovaryumda 2-3 mm çapında ortaya çıkan antral foliküllerinin büyümesi. Regresyon veya ovulasyondan önce ≥ 5 mm'de görülebilen ovulasyon çapına ulaşan en büyük foliküller, tipik olarak 3 veya 4 foliküler dalga göstererek, 17 günlük interovulaör aralık boyunca düzenli olarak art arda ortaya çıkmaktadır. OV: Ovulasyon. Dalgaların en büyük foliküllerinin büyümesi (G), statik (S) ve regresyon (R) fazlarının yaklaşık süreleri 3 ve 4 dalgalı östrus isklusları için ayrı ayrı üst grafik alanlarında gösterilmiştir (Bartlewski ve ark. 2011).

Antral foliküler gelişimin, günlük serum FSH konsantrasyonlarında periyodik yükselmeler ile yakından ilişkilidir. Günlük FSH konsantrasyonlarında geçici artışlarından sonra oluşan pikler folikül dalgası ortaya çıkmadan hemen önce oluşmaktadır. Ek olarak, foliküler dalga oluşumu, östradiolün serum konsantrasyonlarındaki geçici artışları ile ilişkilidir ve ardışık dalgaların en büyük foliküllerinin büyüme fazının sonu, zirve serum östradiol konsantrasyonları ile çakışmaktadır. Yine FSH'nin antral folikül büyümesinin başlangıç evresini kontrol ettiği görülmektedir, ancak sonraki folliküler gelişim ve atrezi olaylarının FSH dalgalanmalarından bağımsız şekillendiği belirlenmiştir (Bartlewski ve ark. 2000, Duggavathi ve ark. 2003).

Koyundaki foliküler dalgalar, benzer bir son evreye ulaşan 1-4 folikülden oluşur ve östrus siklusunun son ve sondan bir önceki dalgalarından elde edilen antral foliküllerin koyunlarda eş zamanlı olarak ovule olduğu belirlenmiştir (Bartlewski ve ark. 1999b, Gibbons ve ark. 1999).

Koyunlarda birden fazla folikülün tek bir dalgada ovulasyon boyutuna ulaşma kabiliyeti kazanması ve iki ardışık dalgadan gelen foliküllerin aynı zamanda ovule olması, koyunlarda foliküler baskınlığın zayıf ya da yok olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte hem siklik hem de mevsimsel olarak anovulatör bir koyunda, bir dalganın en büyük büyüyen folikülü, iki dalga aralığının yarısında verilen fizyolojik FSH dozu ile uyarılan yeni bir foliküler dalganın ortaya çıkmasını engellemede başarısız olmaktadır. Koyunlarda ekzojen FSH'nin fizyolojik bir dozu ile büyümeye teşvik edilen en büyük foliküller, endojen FSH sekresyonunun ritmik salınımını veya bir sonraki foliküler dalganın ortaya çıkışını bozmadığı bildirilmiştir. Bu çelişkili durumdan dolayı da koyunlarda ritmik FSH sekresyonunun foliküler kontrolde ve dalga oluşumundaki görevlerini sorgulamaktadır (Duggavathi ve ark. 2005).

Foliküler dalganın ortalama ortaya çıkma günleri, yüksek verimli olmayan koyunlar için ovulasyonun ardından 0, 5, 9 ve 12. günler olarak belirlenirken, yüksek verimli koyunlarda 1, 6, 10 ve 13. günlerde tespit edilmiştir. Yüksek verimli koyunlarda antral foliküller daha küçük boyutlarda olmaktadır ve bununla birlikte

foliküler dalgaların tüm evrelerinin daha küçük foliküllerle oluştuğu kaydedilmiştir (Driancourt ve ark. 1986, Bartlewski ve ark 1999b).

Yüksek döl verimine sahip koyunlarda son dalgada meydana gelen ovulatör antral foliküllerin oranı %50 olarak belirlenmiştir. Tüm bu foliküller, luteolizisin başlangıcında büyümeye başlayan son foliküler dalgada ortaya çıkan foliküller ile birlikte gelişmiş ve ovule olmuştur (Bartlewski ve ark. 1999b).

Koyun östrus siklusunda korpus luteum esas olarak LH'nın etkisiyle, ovule olan foliküllerin granüloza ve teka hücrelerinde fonksiyonel ve fenotipik değişimlerinden oluşmaktadır (Niswender ve ark. 2000). Korpus luteumun büyüme ve hücrel farklılaşması için LH desteği zorunludur. Ovulasyondan 3-4 gün sonra, korpus luteum 6-8 mm çapındadır ve yaklaşık 6 gün sonra maksimal çapı 11-14 mm'ye ulaşır. Koyunlarda luteal atrofi, ovulasyondan 12-15 gün arasında ve 2-3 gün içinde aniden ortaya çıkmaktadır (Bartlewski ve ark. 1999c).

Korpus luteum, küçük luteal hücreler, büyük luteal hücreler, fibroblastlar ve kapillar endotelyal hücreler tipte dört ana hücreden oluşur (Farin ve ark. 1989, Kuru ve ark. 2014). Küçük ve büyük sterogenik luteal hücreler, sırasıyla teka ve granuloza hücrelerinden oluşmaktadır (Niswender ve ark. 2000). Bununla birlikte, koyunlarda LH, küçük luteal hücrelerin büyük luteal hücrelere dönüşmesini teşvik etmektedir (Farin ve ark. 1989).

Hem küçük hem de büyük luteal hücreler, östrus siklusunun erken ve orta-luteal dönemi sırasında toplam luteal yapı artışına katkıda bulmaktadır. Büyük luteal hücreler siklusun 4. ve 12. günleri arasında artış gösterir ve bu sürede luteolizis başlangıcına kadar sayıları nispeten sabit kalmaktadır. Buna karşılık, küçük luteal hücrelerin büyüklüğü genel olarak değişmemektedir, ancak mitotik bölünmelere bağlı olarak, bu hücrelerin sayısında siklusun 4 ila 8. günlerinde bir artış olabilmektedir. Kapiller endotelyal hücreler siklusun 4 ve 12. gün arasında, luteal fibroblastlar siklusun 8. ve 16. günleri arasında artış göstermektedir (Farin ve ark. 1989).

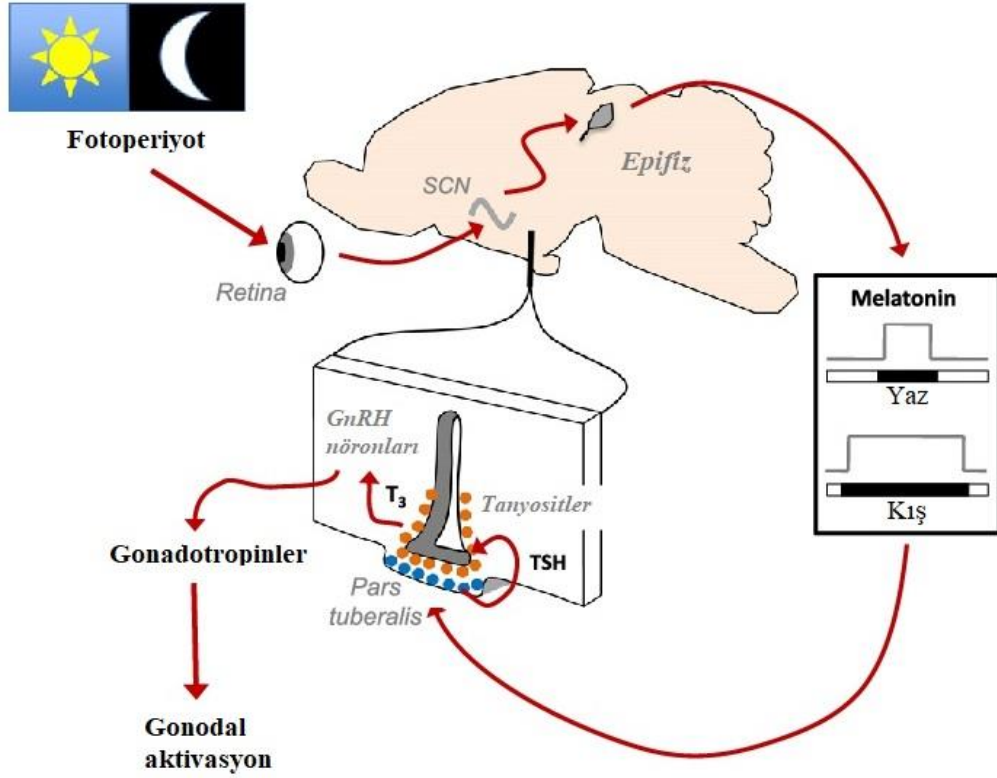
Uterusun endometriyal bezleri tarafından salgılanan PGF2 α , geniş getirenlerde luteolitik bir faktördür. PGF2 α , uterin venöz ve lenfatik damarlardan ovaryan artere lokal geçiş yoluyla taşınır. Luteal fazın sonuna doğru, foliküler östradiol PGF2 α salgılanmasını arttırır ve oksitosin için endometriyal reseptörlerin oluşumunu destekler (Mann ve ark. 2001, Kuru ve ark. 2004).

Fonksiyonel luteolizinin başlangıcında dolaşımdaki progesteron konsantrasyonlarındaki düşüş, oksitosin reseptör seviyelerinde ve PGF2 α 'nın pulsatil sekresyonunda artışın ortaya çıkması ile ilişkilidir (Sheldrick ve Flint 1985). Endometrial oksitosin reseptör seviyesindeki artış, koyunlarda progesteron düzeyinin azalmasından 6 saat sonra erken dönemde saptanabilir (Mann ve ark. 2001). Koyunlarda PGF2 α sekresyonunu kontrol eden mekanizmada luteal oksitosin ve posterior hipofiz kaynaklı oksitosin önemli bir rol oynar (Flint ve Sheldrick 1986).

1.1.5. Koyunlarda Fotoperiyot ve Melatonin

Koyunlar mevsimsel poliöstrik hayvanlardır. Bu fizyolojik olaya intrinsik (genotip gibi) ve ekstrinsik faktörler (çevresel faktörler) etki edebilir. Koyunlarda hormonal uyarımlar, sıcaklık, rasyon, ırk ve sürüde erkek varlığı gibi çeşitli faktörler üreme mevsiminin başlamasını etkilemektedir fakat koyun ve keçilerde üremenin başlaması veya devamlılığı temel olarak fotoperiyota bağımlıdır. Fotoperiyot seksüel siklus üzerindeki olumlu etkilerini hipotalamustan GnRH salınımı sağlayan melatonin hormonu aracılığıyla gerçekleştirmektedir (Şekil 7, Lehman ve ark. 1997, Forcada ve ark. 2006, Baştan ve Salar 2017).

Günlerin kısılması sonrası alınan ışık miktarının değişimi retinadaki fotoreseptörler tarafından algılanmaktadır. Sonrasında uyarımlarla birlikte hipotalamus-hipofiz aksında suprakiasmatik nükleuslarına (SCN) iletilir. Küçük ruminantlarda ışıkla ilgili bilgi aktarımında superior servikal ganglionlar (SCG) da görev alır. Günün kısılması sonrasında retinal sinirler ve superior servikal gangliyonun uyarılması azalır ve hızla noradrenalin salgısı başlar. Böylece epifiz bezinde noradrenalinin birikimi ile triptofan üzerinden melatonin düzeyinde artış olmaktadır (Şekil 7, Baştan ve Salar 2017).

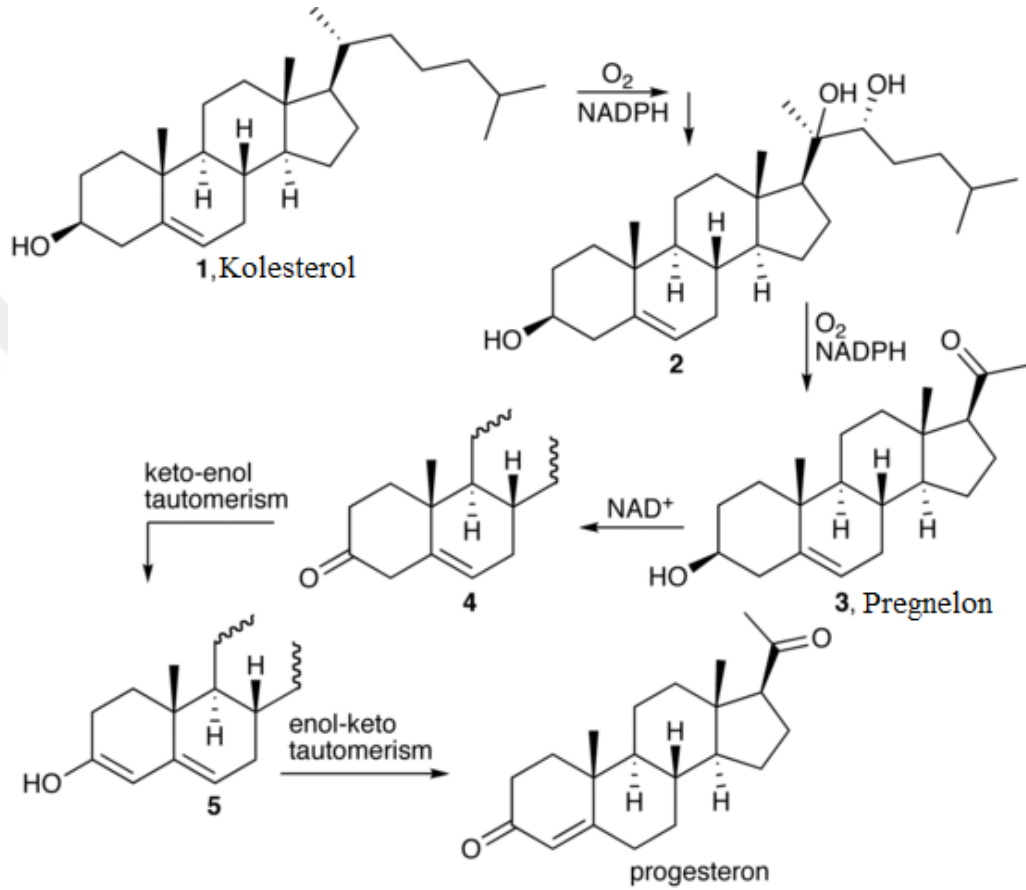


Şekil 7: Memelilerde fotoperiyodik fizyolojinin kontrolüne gün ışığına bağımlı nöroanatomik yolun şematik modeli. Retina tarafından algılanan ışık, hipotalamusun suprakiazmatik nükleusuna (SCN) iletilir. Melatonin sentezi pineal bez tarafından ritmik kontrollü olup, melatonin seviyelerinin gece boyunca sürekli yüksek olduğu ve gün boyunca sürekli düşük olduğu gösterilmektedir. Melatonin hormonal bir sinyaldir ve hipofiz bezinde hassas hücelere ulaşır, bu da gece melatonin sinyalinin süresini yansıtan seviyelerde ikinci bir hormonal sinyal olan tirotropin (TSH) üreterek yanıt verir (Ebenhöh ve Hazlerigg 2013).

1.2. Koyunlarda Progesteron ve Analogları ile Östrus Senkronizasyonu

Progesteronun fizyolojik etkilerinin ortaya koyulması ve fonksiyonlarının belirlenmesine yönelik çalışmalar 20. yüzyılda başlamıştır. İlk olarak 1934 yılında korpus luteum ekstraktından progesteron izole edilmiştir. Progesteron, kolesterolden köken alan 21 karbon atomuna sahip, 10. ve 13. karbon atomlarında bir çift metil grubu bulunan steroid yapılı bir hormondur. Progesteron'un 4. karbonuna bir çift bağın girmesiyle 4. pregnen oluşur. Buna göre progesteron 4-pregnen 3,20 dione'dir

Progesteron genellikle bütün organik çözücülerde çözünmesine rağmen suda hemen hemen hiç çözünmez. Bu hormonun serumda oldukça az çözüldüğü, sıvı yağlarda ise fazla çözüldüğü bildirilmektedir. Yine progesteronun vücutta az da olsa yağ dokuda depo edilmektedir (Yılmaz 1999, Reed ve ark. 2005, Öcal ve ark 2015, Kuru ve ark. 2018a).



Şekil 8: Kolesterolde progesteron sentezi (Kuru ve ark. 2018a).

Progesteron karaciğerde hızla yıkıma uğrar ve başlıca yıkım ürünü pregnandiol'dür. Pregandiol aynı yerde glukoronik asitle birleşir ve idrarla glukoronitler olarak atılır. Bu şekilde progesteronun %25-30'u idrarla dışarı atılır (Yılmaz 1999, Apgar ve Greenberg 2000, Sitruk-Ware 2004). Progesteron kanda başlıca plazma albuminine, az miktarda da steroid bağlayıcı albumine (özel östrojen-progesteron bağlayıcı) ve bir taşıma proteini olan transkortine bağlanmış olarak bulunur. Fakat progesteron ile plazma proteinleri arasındaki bağlar çok gevşektir ve dokularda 3-5 dakika içerisinde kolayca serbest hale gelebilirler. Bununla birlikte

progesteronun transkortine bağlanması oldukça güçlüdür (Yılmaz 1999, Sitruk-Ware 2004, Frye 2009). Progesteron etki mekanizması östrojene benzemektedir. Progesteron hücreye girmeden önce serbest hale gelir ve hücre zarını geçer. Sitozolda hiçbir reseptöre bağlanmadan hücrenin çekirdeğinde kendine özgü reseptörlerle birleşir. Bu hücrelerde reseptör proteinin oluşumu için ortamda östrojen bulunması gerekir (Yılmaz 1999).

Progesteron veya analoglarının kullanıldığı yöntemler, hipofizden LH salgılanmasının kontrol edilmesinden sorumlu olan ovulasyondan sonra korpus luteumda üretilen doğal progesteronun etkisini oluşturarak döngünün luteal fazı üzerindeki etkilerine dayanır. Bu sayede korpus luteumun kontrolü veya dolaşımdaki progesteron konsantrasyonlarının istenilen düzeyde tutularak, östrus ve ovulasyonun düzenlenmesini sağlar (Hansel ve Convey 1983, Abecia ve ark. 2012).

Östrusun senkronizasyonunu uyarmak amacıyla progesteron analogu olan 6 metil-17-asetoksiprogesteron koyunlarda başarıyla Southcott ve ark. (1962) tarafından kullanılmıştır. Ayrıca progesteron veya analogların intravaginal uygulama yolunun, bu hormonların ani çıkarılmasını kolaylaştırdığı belirlenmiştir.

Küçük ruminantlarda progesteronun negatif feedback etkisi ile GnRH ve LH salınımı baskı altında tutulur (Goodman 1994). Progesteron düzeyinin plazmada azalması ile LH konsantrasyonunda 30 kata varan artışlar olabilmektedir. Ayrıca dominant folliküldeki LH reseptörleri de duyarlı hale gelmektedir ve bu sayede ovulasyon oluşmaktadır (Kaneko ve ark. 1993, Kaçar ve ark. 2016). Genel prensip olarak progesteron bu etkileri sayesinde östrus senkronizasyon protokollerinde kullanılabilir (Kaneko ve ark. 1993, Kaçar ve ark. 2016, Kuru ve ark. 2017a, 2017b).

Günümüzde küçük ruminantlarda hem mevsim içi hem de mevsim dışı östrus senkronizasyonu amacıyla medroksiprogesteron asetat (MAP), fluorogeston asetat (FGA, intravaginal sünger), melengestrol asetat, levonorgestrel ve vagina içi progesteron salan aparatlar (CIDR ve DICO) yaygın bir şekilde kullanılmaktadır

(Vilarino ve ark. 2010, Fleisch ve ark. 2012, Kuru ve ark. 2016a, 2016b, 2016c, 2017a, 2017b, Jackson ve ark. 2014, Zonturlu ve ark. 2018). CIDR silikon bir yapıdadır ve genellikle doğal progesteron emdirilmiş halde kullanılmaktadır. CIDR, 1980'lerin sonlarında Yeni Zelanda'da tasarlanmıştır (Welch ve ark. 1984). Plazma progesteron konsantrasyonları, CIDR'ın yerleştirilmesinden sonra hızla artış gösterir ve yerleştirildikten 3 gün sonra en yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Daha sonra yavaş yavaş azalma eğilimi göstermektedir (Wheaton ve ark. 1993). Her ne kadar CIDR küçük ruminantlarda östrus senkronizasyonu amacıyla kullanılıyor olsada (Kuru ve ark. 2018b) en yaygın olarak kullanılan progestagenlerin ticari formları fluorogeston asetat (20-40 mg / sünger) ve medroksiprogesteron asetatıdır (60 mg / sünger) (Abecia ve ark. 2012, Kuru ve ark. 2018c).

Koyunlarda progestagenler östrusların kontrol ve senkronizasyonunda etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Koyunlarda, progestagen emdirilmiş sünger veya CIDR'lar 12-14 gün boyunca intravaginal olarak yerleştirilir. Koyun, progesteron emdirilmiş aparatın çıkarılmasından yaklaşık 30-48 saat sonra östrus göstermektedir. Progesteron uygulamasına son verildiği gün hayvanlara kısırak koryonik gonadotropini (eCG) uygulanmalıdır (Wheaton ve ark. 1993, Çolak ve ark. 1996, Zonturlu ve ark. 2011, Abecia ve ark. 2012). eCG, eşzamanlı FSH ve LH benzeri aktivitelere sahip olan bir hormondur. Progestagen tedavisinin etkili olabilmesi için, preovulatör olayları başlatmak için yeterli gonadotropin bulunması ve endojen gonadotropinlerin, eCG uygulamasının FSH benzeri aktivitesinden sağlanan "eksojen" FSH ile artırılması gereklidir. (Powell ve ark. 1996). Bu hormon üreme mevsiminde kullanımı ovulasyon ve kuzulama oranının artmasına neden olacağından dikkatle uygulanmalıdır. Koyun ve keçilerde, eCG dozu yaş, mevsim ve ırka bağlı olarak 250 ila 750 IU arasında değişim gösterebilmektedir (Boland ve ark. 1981).

Koyun ve keçilerde üreme mevsiminde yapılan senkronizasyon sonrası sürüdeki erkek-dişi oranının 1:10 olması önerilir, ancak anöstrus ya da geçiş döneminde bu oranın 1:5-1:7 arasında olmalıdır. Özellikle östrusların toplu bir şekilde olması erkeklerin aşımaya yetişememesine neden olabilecektir (Gordon 1996).

Özellikle anöstrüs döneminde yüksek östrus oranı ve ovulasyon elde edebilmek için 12-14 gün uygulanan progesteronlara ek olarak eCG enjeksiyonu da yapılmaktadır. Yine de bu tip manipülasyonlardaki başarıyı besleme, vücut kondisyon skoru, laktasyon, yaş, ısı, ışık ve ırka bağlı değişim gösterebilmektedir (Gordon 1997, Abecia ve ark. 2012).

Üreme sezonunda medroksiprogesteron asetat uygulanan koyunlarda koç katımıyla birlikte follikül büyüklüğü ve LH'nın puls salınımını arttırdığı bildirilmiştir (Ungerfeld ve ark. 1999, Evans ve ark. 2004). Üreme sezonu dışındaki Tuj koyunlarında intravaginal CIDR (300 mg) ve 40 mg Chronolone ile birlikte 500 IU eCG uygulamalarının LH dalga ve pikini etkilemediği belirlenmiştir (Gungor ve ark. 2007).

Üreme sezonunda MAP ve CIDR ile tedavi edilen koyunlarda veya 12 gün süreyle i.m. 20 mg progesteron asetat enjeksiyonu yapılan koyunlarda; östrusun başlama ve östrusun bitiş zamanlarının farklı olduğu gözlenmiştir (Hashemi ve ark. 2006). Kısa süreli (6 gün) CIDR-G ve fluorogeston asetat (vaginal sünger) uygulanan koyunlarda yapılan bir çalışmada vagina içi iki farklı progesteron salınım aparatı kullanılmıştır. Çalışma sonunda gruplarda yüksek östrus oranı belirlenmiş ve farklı progesteron içeren aparat kullanımının fertilitate sonuçlarında farklılık oluşturmadığı görülmüştür (Fleisch ve ark. 2012).

Üreme mevsimi dışındaki Pırlak koyunlarına 11-14 gün progesteron emdirilmiş vaginal sünger uygulamasıyla %92-100 oranında değişen östrus belirlenmiştir. Gebelik oranının %37,7-44 olarak tespit edilmiştir. Çalışmada koyunlara 11 veya 14 gün vaginal sünger uygulamasının fertilitate parametrelerini değiştirmediği gözlenirken progesteron tedavisi bitimi ile östrus görülme arasındaki sürenin farklı olabileceği bildirilmiştir (Kuru ve ark. 2017a).

Iğdır yöresinde yetiştiriciliği yapılan Romanov koyunlarında progesteron destekli östrus senkronizasyonunun döl verimine etkileri araştırılmıştır. Araştırma üreme mevsimi dışında (Mayıs) gerçekleştirilmiştir. Grup 1'e (n=10) progesteron

emdirilmiş süngerler 9 gün, Grup 2’de ise (n=12) 11 gün kalacak şekilde vaginaya yerleştirilmiştir. Süngerlerin çıkarılma günü tüm koyunlara 400 IU uygulanmıştır. Çalışmada, gruplarda tüm koyunların östrus gösterdiği (%100) belirlenmiştir. İlk östrusta gebe kalma oranı Grup 1 ve 2’de sırasıyla %60 ve %58,3 olarak saptanmıştır. Total gebelik oranının ise Grup 1’de %80 ve Grup 2’de %83,8 olarak belirlenmiştir. Gruplar arası çoğul doğum oranları veya doğum tipi bakımından herhangi bir istatistik farkların olmadığı tespit edilmiştir (Kuru ve ark. 2018d).

Küçük ruminantlarda kısa süreli progesteron kullanılarak östrus senkronizasyon protokolleri de geliştirilmiştir. Bu uygulamalarda 6 gün kalacak şekilde progestagen emdirilmiş sünger veya CIDR vaginaya yerleştirilir. Bu periyot, ovaryumlardaki olası bir korpus luteumun yarı ömründen daha kısadır. Bu nedenle, siklik bir korpus luteumunun varlığı düşünüleceğinden lizisi uyarmak için tek bir doz PGF2 α sünger çıkarılmayla birlikte uygulanması gerekmektedir. Tedavilere verilen cevap uzun süreli tedavilere benzerdir (Letelier ve ark. 2009).

Üreme mevsimindeki koyunlarda kısa süreli (5 gün) PGF2 α , FGA ve eCG uygulamalarının, uzun süreli FGA ve eCG uygulamalarına göre daha yüksek oranda östrus oluşturduğu tespit edilmiştir (Martemucci ve ark. 2011). Üreme sezonu dışında bulunan Tuj koyunlarında intravaginal 40 mg fluorogeston asetat uygulamasından 7 gün önce testosteron antikoru, beta karoten ve E vitamini uygulamalarının östrus ve gebelik oranlarını değiştirmediği görölmüştür (Kaçar ve ark. 2008).

1.3. Koyunlarda Melatoninin Östrus Senkronizasyonunda Kullanımı

Melatoninin keşfedilmesiyle birlikte veteriner hekimlikte mevsimsel üreme özelliğine sahip hayvanlar için yeni bir araştırma alanı ortaya çıkmıştır (Lerner ve ark. 1958). Bu süreçten sonraki 40 yıl, melatonin ve epifiz bezi ile ilgili araştırmanın çoğu, fotoperiyoda bağımlı hayvanların üremesini düzenleyen mekanizmalarının özellikleri ile ilişkili olmuştur. Fotoperiodik bilgi retina düzeyinde alınır, epifiz

bezine çok adımlı bir nöral yol aracılığıyla iletilir ve iletilen mesajlar melatonin sekresyonunun ritmini modüle etmektedir (Bittman ve ark. 1983).

Plazma melatonin konsantrasyonları gece boyunca yüksektir gün boyunca bazal seviyededir. Koyun ve keçilerin üreme aktivitesi, sonbahar ve kış aylarında (günlerin kısalmaya başladığı zamanlar) gerçekleşir ve bu nedenle, bu türlerde, melatonin “pro-gonadotropik” uyarıcı olarak kabul edilebilir. Son 30 yıl içinde fotoperiyodik tedaviler veya melatoninin uygulanmasının farklı yolları, siklitiyi ilerletmek veya uyarmak amacıyla araştırılmıştır. Her ne kadar melatoninin hareketleri birden fazla düzeyde ortaya çıksa da ve vücudun farklı organlarında ve bölgelerinde melatonin reseptörleri tanımlanmış olmasına rağmen, hayvan tarafından fotoperiyodik algıyı değiştirmenin ana etkisi hipotalamus ve hipofiz seviyesinde gerçekleştirilmektedir (Abecia ve ark. 2012).

Anöstruslu koyunlarda, 40 gün sonra GnRH sekresyonunda önemli bir artış olduğu ve 74 günlük melatonin tedavisinden sonra yüksek GnRH ve LH pulsatilitesinin olduğu bildirilmiştir. Aslında, melatonin, tirozin hidroksilaz aktivitesini azaltarak ve dolayısıyla median eminensede dopamin salgısını azaltarak, anöstrus sırasında GnRH ve LH salgılanmasını uyarır (Viguié ve ark. 1995).

Melatonin implantları, anöstrus döneminde olan koyun ve keçilerin üreme aktivitelerini ilerletmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Melatonin implantları, gece boyunca pineal hormonun endojen sekresyonunu baskılamaksızın her gün 24 saat melatonin yüksek plazma konsantrasyonlarına neden olur. Böylece implantlar, melatonin sinyalinin süresini uzatarak, kısa bir güne benzer bir tepkiye neden olmaktadır (Malpoux ve ark. 1997). İmplantlar 18 mg melatonin içerir ve en fazla 60 gün boyunca yüksek plazma melatonin konsantrasyonlarını korumak için tasarlanmıştır, ancak çoğu 100 gün boyunca hormonu salmaya devam eder (Forcada ve ark. 2002). Melatonin uygulanan koyunların hem fertilitate hem de kuzulama oranlarında %15-30 gibi artışlar olabilmektedir. Fakat doğan kuzu sayısı veya fertilitate oranları ırk, çiftlik yapısı ve implantasyon zamanına bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir (Abecia ve ark. 2007, 2011).

Epifiz hormonu farklı vücut bölgelerinde sentezlenebildiği için melatoninin üreme performansını artırdığı mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Hipotalamus-hipofiz düzeyindeki etkileri daha önce tartışılmışken, ovaryum seviyesinde bir etki makul görünmektedir. Muhtemelen ya ovulasyon oranının artmasına neden olan geç folikülogenez sırasında atrezinin azaltılmasıyla (Bister ve ark. 1999) ya da luteotrofik ajan olarak davranmasıyla (Abecia ve ark. 2002) doğurganlık oranını ve dolayısıyla kuzulama oranını arttırabilmektedir. Melatonin uygulaması, muhtemelen luteotrofik etkisinin bir sonucu olarak koç katımına yakın zamanda tam uzunlukta östrus siklusu olan koyunların sayısında artışa neden olur (Baştan ve Küplülü 1995, Abecia ve ark. 2006). Ayrıca son yıllarda, anöstrus sırasında melatoninin uygulanmasının, gametlerin kalitesini iyileştirdiği görülmüştür. Koyun ve keçilerde melatonin uygulamasından sonra in vitro gelişimsel kinetik ve blastosist çıktısı ile değerlendirilen oosit kalitesinin de arttığı bulunmuştur (Berlinguer ve ark. 2009, Vazquez ve ark. 2010).

Bu çalışmada, melatonin hormonunun üreme sezonu dışındaki Tuj koyunlarına tek başına veya progesteron emdirilmiş sünger ile kombine şekilde uygulanmasının gebelik oranı ve bazı döl verim parametrelerine etkisinin belirlenmesi amaçlandı.

2. MATERYAL ve METOT

Bu çalışma, Kafkas Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurul Başkanlığı'ndan alınan onay (KAÜ-HADYEK 2017/063) sonrasında yürütülmüştür.

2.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer

Sunulan çalışmada koyun ve koç materyali, Kars ilinde 1751 m rakım, 40°34'23"N - 43°02'27"E enlem ve boylamda olan Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Prof. Dr. Ali Rıza AKSOY Eğitim Araştırma ve Uygulama Çiftliği'nden sağlandı. Çalışma, Nisan-Haziran ayları arasında yapılmıştır.

2.2. Hayvan Materyali

Çalışmada, postpartum en az 50 günde olan, en az bir doğum yapmış, yapılan klinik ve ultrasonografik muayenede herhangi bir postpartum süreç problemi veya klinik bir hastalığı bulunmayan, 2-4 yaşlı ve 40-50 kg arasında ağırlığı değişen 70 adet Tuj koyunu kullanıldı.

Çalışmaya vücut kondisyon skorunun 2,5-3,5 (1=Aşırı zayıf, 5=Obez) arasında değişim gösteren koyunlar seçildi (Russel 1984). Östrus senkronizasyonu uygulamalarından sonra hem östrus takibi hem de çiftleştirme aşamasında kullanılmak üzere fertilitesi önceden belirlenmiş klinik olarak herhangi bir sağlık problemi olmayan 9 adet koç (Tuj) seçildi.

Çalışmanın yapıldığı dönemde koyunlar gün ışığında merada otlatılmış, gece ise kapalı ahır sisteminde barındırıldı. Çalışmada kullanılacak olan hayvanların senkronizasyon protokollerine başlanmadan en az 20 gün önce iç-diş parazitler ilaçlamaları ve aşı uygulamaları yapıldı.

2.3. Besleme

Koyunlar senkronizasyon süresince meradan geldikten sonra kuru ot ve arpa ile beslendi. Gebelik döneminde ise ilaveten 0,4 kg koyun/gün olacak şekilde konsantre yem (%12 ham protein, 2600 kcal/kg. İçerik: Arpa, buğday, ayçiçeği, pamuk tohumu küspesi, mısır, kalsiyum karbonat ve dikalsiyum fosfat) verildi. Tüm çalışma boyunca kapalı ahır sisteminde su ve mineralli yalama kovaları *ad libitum* olarak verildi.

2.4. Östrus Senkronizasyon Protokolleri

Çalışmada kullanılacak Tuj koyunları östrus senkronizasyon protokollerine başlamadan önce rastgele 5 gruba ayrıldı. Ayrıca çalışmada kullanılacak tüm koçlara koyunlarla uyumlu şekilde 2-3 adet melatonin implantlar (18 mg melatonin, Regulin[®], Ceva Hayvan Sağlığı, Türkiye) prospektüsüne uygun olacak şekilde uygulandı.

Grup 1 (G1, Melatonin Grubu, n=15): Bu gruptaki koyunlara kulak arkasına deri altı olacak şekilde özel aparatı kullanılarak melatonin implantlar uygulandı. Melatonin uygulamasından 40 gün sonra gruba koç katımı yapılarak östrus takibi yapıldı (Şekil 9).

Grup 2 (G2, Melatonin + eCG Grubu, n=15): Bu gruptaki koyunlara kulak arkasına deri altı olacak şekilde özel aparatı kullanılarak 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 (Şekil 9).

Grup 3 (G3, Melatonin + Progesteron + eCG Grubu, n=15): Bu gruptaki koyunlara kulak arkasına deri altı olacak şekilde özel aparatı kullanılarak 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 (Şekil 9).

Grup 4 (G4, Progesteron + eCG Grubu, n=15): Bu gruptaki koyunlara progesteron emdirilmiş 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 (Şekil 9).

Grup 5 (G5, Kontrol, n=10): Bu gruptaki koyunlara kontrol grubu olacak şekilde herhangi bir uygulama yapılmadı ve diğer gruplarla koordineli olacak şekilde koç katımı yapılmıştır (Şekil 9).

Grup 1 (Melatonin Grubu, n=15)



Grup 2 (Melatonin + eCG Grubu, n=15)



Grup 3 (Melatonin + Progesteron + eCG Grubu, n=15)



Grup 4 (Progesteron + eCG Grubu, n=15)



Grup 5 (Kontrol, n=10)



-40 0 9 10 15
GÜNLER

Şekil 9: Gruplarda östrus senkronizasyonu için günlere göre yapılan uygulamalar.

2.5. Östrüs Takibi ve Çiftleşme

Östrüs takibine Grup 1’de melatonin uygulandıktan 40 gün sonra Grup 5 ile eş zamanlı olarak koç katımı yapılarak başlandı. Grup 2’de eCG enjeksiyonunu takiben östrüs takibine başlandı. Grup 3 ve 4’te sünger çıkarıldıktan 24 saat sonra östrüs takibi yapıldı. Östrüs belirtileri Grup 1,2 ve 5’te 12 saat arayla en az 20 dakika izlenerek 15 gün boyunca, Grup 3 ve 4’te 8 saat arayla en az 20 dakika izlenerek 5 gün boyunca yapıldı. Koçların, östrusta olan koyunlarla yeterli çiftleşebilmesi ve koç yetersizliğini ortadan kaldırmak amacıyla, östrusta olup en az iki kez aşım yapılan koyunlar sürüden seçilerek ayrıldı. Sünger uygulaması yapılan gruplarda son uygulama-östrüs başlama saati kaydedildi.

2.6. Gebelik Muayenesi

Koyunlara çiftleştikten 32 ± 4 . gün sonra transrektal ultrasonografi (5-7,5 MHz, SonoSite Vet 180Plus[®], SonoSite, USA) ile gebelik muayenesi yapıldı. Ultrasonografik görüntünün kalitesinin artırılması ve artefakt oluşumunu engellemek için transrektal ultrasonografiden hemen önce hayvan zapturapta alındı. Kayganlaştırıcı kullanılarak rektumda bulunan dışkılar iyice temizlendi. Transrektal ultrasonografi ayakta durur pozisyonda yapıldı. Muayene sırasında embriyonun tespit edilmesiyle gebelik teşhisi koyuldu (Oral ve ark. 2007, Kuru ve ark. 2018c).

2.7. Kan Örneklerinin Değerlendirilmesi

Kan örnekleri melatonin uygulamasından 7 gün önce, melatonin uygulama günü, intravaginal sünger uygulamasından önce, sünger çıkarılma günü ve çiftleşme günü alındı. Kanlar steril holder iğneleri kullanılarak *vena jugularisten* jelli vakumlu ve clot aktivatörlü 8,5 mL’lik tüplere (Vacutest Kima[®], Vacutest, İtalya) alındı. Kanlar alındıktan en fazla 1-2 saat sonra laboratuvara getirildi ve 3500 devir/dk’da 10 dakika santrifüj (+4°C, Nüve NF 400R[®], Nüve, Türkiye) edildi. Elde edilen serumlar progesteron analizi yapılncaya kadar -20°C’de saklandı.

Serum örneklerinde progesteron analizi Kemilüminesans İmmunoassay (CLIA) yöntemiyle Cobas® 6000 analizöründe (Cobas e 601 modül, Roche Diagnostik, Türkiye) yapıldı. Progesteronun en düşük tespit sınırı 0,05 ng / mL idi.

2.8. Fertilite ve Döl Verim Parametreleri

Çalışmada, östrus oranı, östrus başlama saati, östrus süresi, gebelik oranı, konsepsiyon oranı, kuzulama oranı, ikizlik oranı, kuzu verimi ve yaşama gücü gibi reproduktif özellikler belirlendi. İlgili fertilite ve döl verim parametreleri aşağıda verilen formüller ile hesaplandı (Kuru ve ark. 2017a). Kuzuların yaşama gücü doğum sonrası 60 gün takip edilerek belirlendi.

Östrus başlama saati = Son uygulama ile östrus başlama arasındaki süre

Östrus süresi = Çiftleşmeyi kabul ile reddetmesi arasında geçen süre

$$\text{Östrus oranı} = \frac{\text{Östrus gösteren koyun sayısı}}{\text{Gruptaki koyun sayısı}} \times 100$$

$$\text{Gebelik oranı} = \frac{\text{Gebe koyun sayısı}}{\text{Gruptaki koyun sayısı}} \times 100$$

$$\text{Konsepsiyon oranı} = \frac{\text{Gebe koyun sayısı}}{\text{Çiftleşen koyun sayısı}} \times 100$$

$$\text{Kuzulama oranı} = \frac{\text{Doğuran koyun sayısı}}{\text{Gebe koyun sayısı}} \times 100$$

$$\text{İkizlik oranı} = \frac{\text{İkiz doğum yapan koyun sayısı}}{\text{Gebe koyun sayısı}} \times 100$$

$$\text{Kuzu verimi} = \frac{\text{Toplam kuzu sayısı}}{\text{Doğum yapan koyun sayısı}}$$

$$\text{Yaşama gücü} = \frac{\text{Yaşayan kuzu sayısı}}{\text{Doğan kuzu sayısı}} \times 100$$

2.9. İstatistiksel Analiz

Çalışma gruplarında östrus başlama zamanı ile progesteron değerleri ortalama \pm standart hata (SEM) olarak verildi. Progesteron değerleri ve kuzularda canlı ağırlık artışı tek yönlü varyans analiziyle (one-way ANOVA), östrus başlama zamanı ise iki grupta kaydedildiği için independent samples t-test ile değerlendirildi. Östrus oranı, gebelik oranı, konsepsiyon oranı, doğum oranı ve ikizlik oranları ise Ki-kare testi ile analiz edildi. Bütün analizlerde SPSS® (SPSS Versiyon 20.0, Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. İncelenen fertilité parametreleri yönünden gruplar arası farklılıklar $P < 0,05$ düzeyinde önemli kabul edildi.

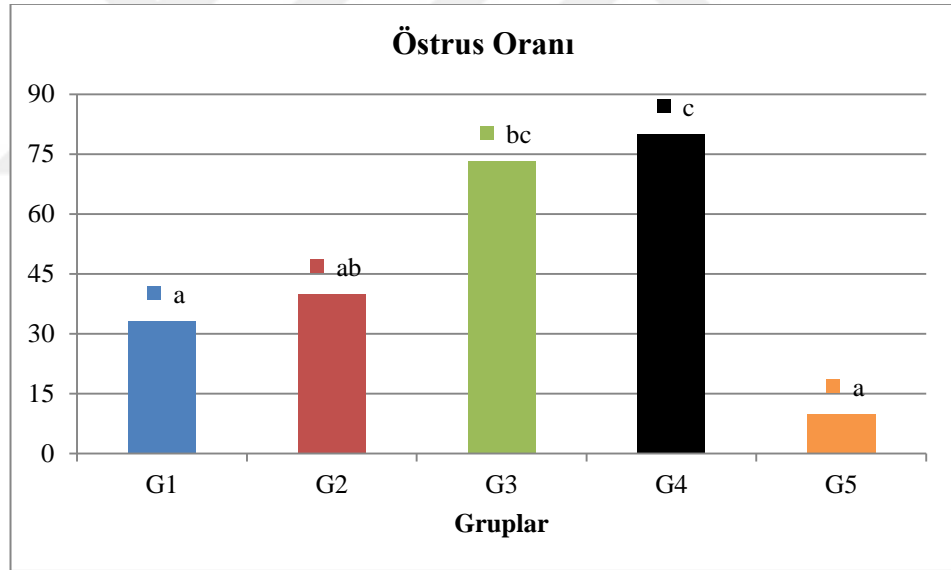


3. BULGULAR

3.1. Gruplarda Östrus Oranı

Çalışmada en yüksek östrus oranı progesteron emdirilmiş intravaginal sünger uygulanan G3 ve G4'te tespit edildi. En düşük östrus oranı ise kontrol grubu olan G5'te belirlendi.

Östrus oranları incelendiğinde G1'de %33,33, G2'de %40, G3'de %73,33, G4'te %80 ve G5'te %10 oranında östrus belirlendi. Özellikle G1 ile G3 ($P=0,028$), G1 ile G4 ($P=0,01$), G2 ile G4 ($P=0,025$), G3 ile G5 ($P=0,002$) ve G4 ile G5 ($P=0,001$) arasında östrus oranları bakımından istatistiksel farklılıkların olduğu belirlendi (Şekil 10, Tablo 1).

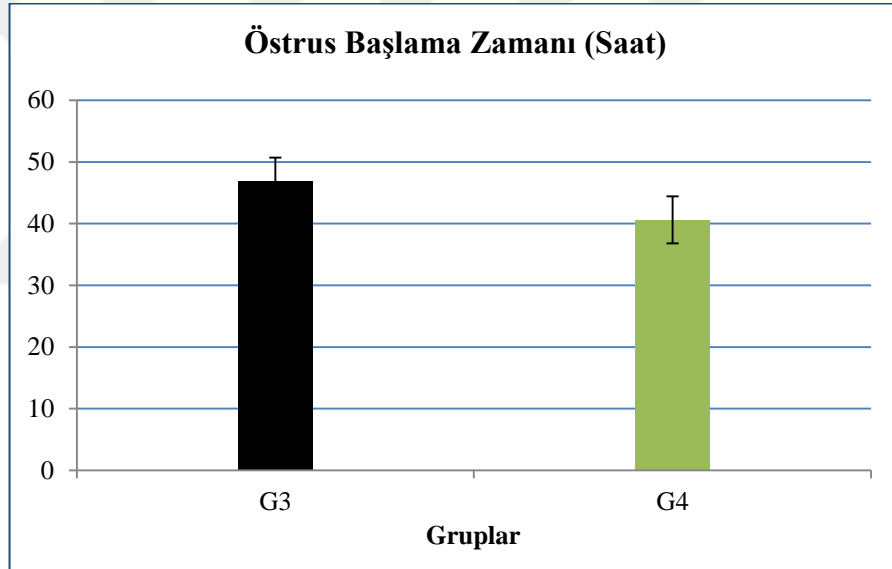


Şekil 10: Gruplarda östrus oranlarının dağılımı. a,b,c: $P<0,05$ düzeyinde gruplar arası istatistiksel farklılıkları göstermektedir. G1: Melatonin grubu, G2: Melatonin + eCG grubu, G3: Melatonin + Sünger + eCG grubu, G4: Sünger + eCG grubu, G5: Kontrol grubu.

3.2. Östrus Başlama Zamanı

İntravaginal progesteron emdirilmiş sünger uygulanan gruplarda (G3 ve G4) sünger uzaklaştırıldıktan sonra östrus başlama saatleri sırasıyla $46,82 \pm 3,91$ ve $40,10 \pm 3,81$ olarak belirlenmiştir (Şekil 11). G1 ve G2'den elde edilen değerlerin birbirleriyle istatistiksel olarak benzer olduğu saptandı (Tablo 1, P=0,236).

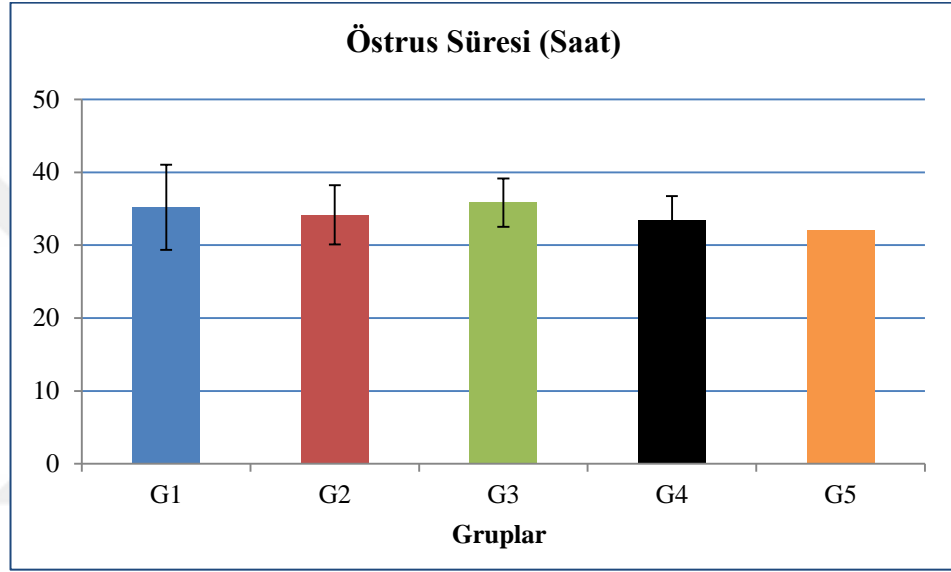
Diğer gruplardaki östruslar çok yaygın bir dağılım gösterdiği için bu gruplardaki ortalama östrus başlama zamanları kaydedilmemiştir. G3 ve G4'te sünger çıkarıldıktan 24 saat sonra başlanan takiplerde Tuj koyunlarında son uygulama östrus başlama zamanları Şekil 11'de gösterilmiştir.



Şekil 11: Sünger uzaklaştırıldıktan sonra G3 ve G4'te östrus başlama saatleri. Gruplar arası herhangi bir istatistiksel fark belirlenemedi. G3: Melatonin + Sünger + eCG grubu, G4: Sünger + eCG grubu.

3.3. Östrus Süresi

Yapılan östrus senkronizasyon protokollerinde östrus sürelerinin gruplarda istatistiksel olarak farklı olmadığı gözlemlendi ($P>0,05$). Kontrol grubunda bir koyunda östrus belirlendiğinden ortalama değerler alınamadı. Gruplarda östrus süresi ortalama G1’de $35,20\pm 5,85$, G2’de $34,17\pm 4,07$, G3’de $35,83\pm 3,33$, G4’de $33,50\pm 3,26$ ve G5’de 32,00 (tek bir koyunun süresi) saat olduğu belirlendi (Şekil 12, Tablo 1).



Şekil 12: Gruplarda östrus süresinin dağılımları. Gruplar arası herhangi bir istatistiksel fark belirlenmedi. G1: Melatonin grubu, G2: Melatonin + eCG grubu, G3: Melatonin + Sünger + eCG grubu, G4: Sünger + eCG grubu, G5: Kontrol grubu.

Tablo 1: Gruplarda östrus oranı, östrus başlama zamanı ve östrus süresinin değişimi.

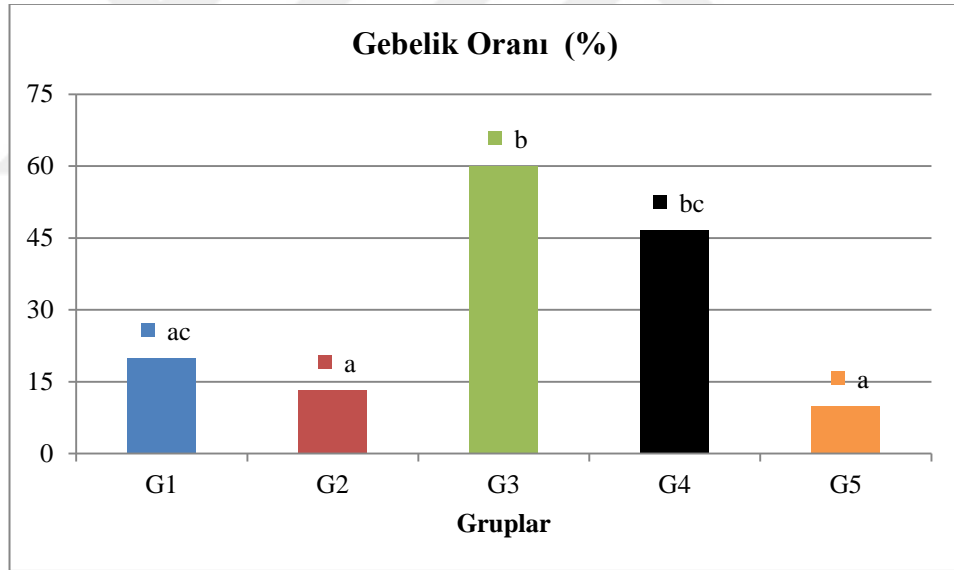
Parametreler	Gruplar					P değeri
	G1	G2	G3	G4	G5	
Östrus oranı (%)	33,33 ^a	40,00 ^{ab}	73,33 ^b	80,00 ^b	10,00 ^a	*
Östrus başlama (s)	-	-	46,82±3,91	40,10±3,81	-	NS
Östrus süresi (s)	35,20±5,85	34,17±4,07	35,83±3,33	33,50±3,26	32,00	NS

* Gruplar arası istatistiksel farkı ifade etmektedir: ab: $P<0,05$. NS: İstatistiksel olarak farklı değil, s: Saat. G1: Melatonin grubu, G2: Melatonin + eCG grubu, G3: Melatonin + Sünger + eCG grubu, G4: Sünger + eCG grubu, G5: Kontrol grubu. Östrus başlama zamanı ve östrus süresi değerleri ortalama \pm SEM olarak verildi.

3.4. Gebelik Oranı

Koyunlarda 32 ± 4 . günde yapılan transrektal ultrasonografik muayenede gruplar arasında gebelik oranları bakımından istatistiksel farkın olduğu belirlendi ($P=0,013$). Gruplar arasında en yüksek gebelik oranı östrus oranlarıyla koordineli olarak progesteron emdirilmiş sünger kullanılan G3 ve G4 grubunda tespit edildi (Şekil 13, Tablo 2).

Gebelik bulguları incelendiğinde G1'de %20, G2'de %13,33, G3'de %60, G4'te %46,67 ve G5'te %10 oranında gebelik belirlendi. Bununla birlikte G1 ile G3 ($P=0,025$), G2 ile G3 ($P=0,008$), G2 ile G4 ($P=0,046$), G3 ile G5 ($P=0,012$), G4 ile G5 ($P=0,05$) arasında gebelik oranları bakımından istatistiksel farklılıkların olduğu belirlendi (Şekil 13, Tablo 2).

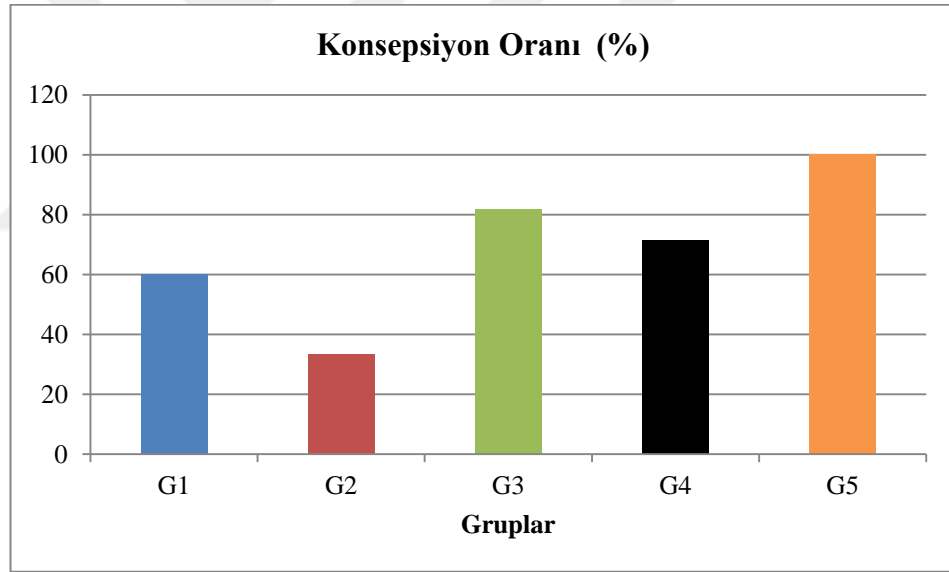


Şekil 13: Gruplarda 32 ± 4 . günde yapılan transrektal ultrasonografik muayenede gebelik oranlarının dağılımı. a,b,c: $P<0,05$ düzeyinde gruplar arasındaki istatistiksel farklılıkları göstermektedir. G1: Melatonin grubu, G2: Melatonin + eCG grubu, G3: Melatonin + Sünger + eCG grubu, G4: Sünger + eCG grubu, G5: Kontrol grubu.

3.5. Konsepsiyon Oranı

Veriler incelendiğinde grupların konsepsiyon oranları arasında herhangi bir istatistiksel farkın olmadığı belirlendi ($P>0,05$). G5'te bir koyun östrus gösterip gebe kaldığından en yüksek konseptus oranı bu grupta ortaya çıkmaktadır. Fakat G5 dikkate alınmadığında intravaginal progesteron emdirilmiş sünger uygulanan gruplarda (G3 ve G4) konsepsiyon oranlarının rakamsal olarak sünger uygulanmayan gruplara göre yüksek olduğu belirlendi (Tablo 2).

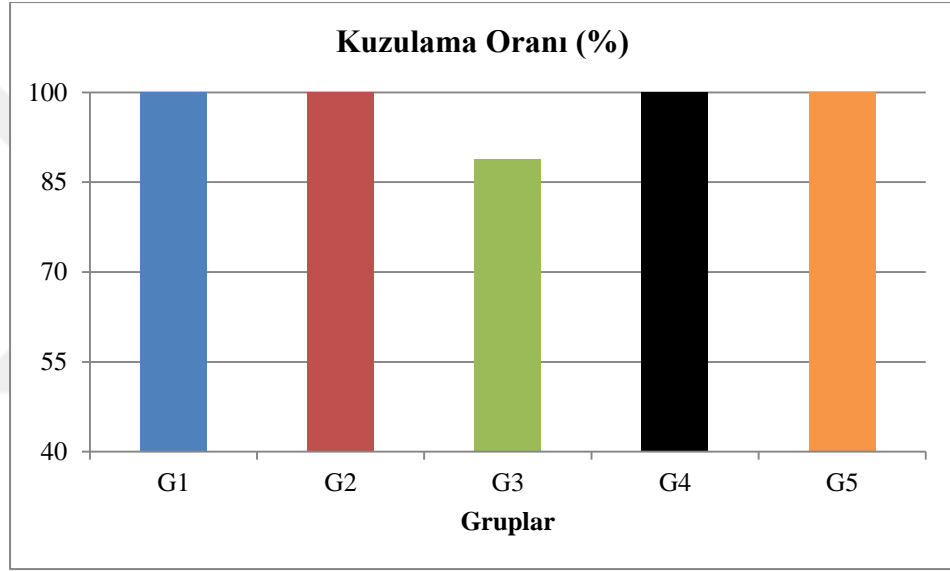
Gruplar arası konsepsiyon oranları incelendiğinde G1'de %60, G2'de %33,33, G3'de %81,82, G4'te %71,43 ve G5'te %100 oranında konsepsiyon belirlendi (Şekil 14, Tablo 2).



Şekil 14: Gruplardaki konsepsiyon oranları. Gruplar arası herhangi bir istatistiksel fark belirlenmedi ($P>0,05$). G1: Melatonin grubu, G2: Melatonin + eCG grubu, G3: Melatonin + Sünger + eCG grubu, G4: Sünger + eCG grubu, G5: Kontrol grubu.

3.6. Kuzulama Oranı

Çalışmadaki G1, G2, G4 ve G5 grubunda gebe kalan koyunların tamamının (%100) doğum yaptığı görüldü. Gruplardan G3'te gebe koyunların birinde (%88,89) 32 ± 4. günde yapılan muayenede gebe olduğu tespit edilmesine rağmen kuzulama şekillenmedi (Şekil 15). Sezon dışı dönemde Tuj koyunları meraya dayalı yetiştiriciliği yapıldığından söz konusu koyunda fetal kayıp veya abort şekillenmiş olabilir. Fakat çalışma süresince yapılan takiplerde abort materyali tarafımızdan veya çiftlik personeli tarafından tespit edilmemiştir.



Şekil 15: Gruplardaki kuzulama oranları. G1: Melatonin grubu, G2: Melatonin + eCG grubu, G3: Melatonin + Sünger + eCG grubu, G4: Sünger + eCG grubu, G5: Kontrol grubu.

Tablo 2: Gruplarda gebelik oranı, konsepsiyon oranı ve kuzulama oranının değişimi.

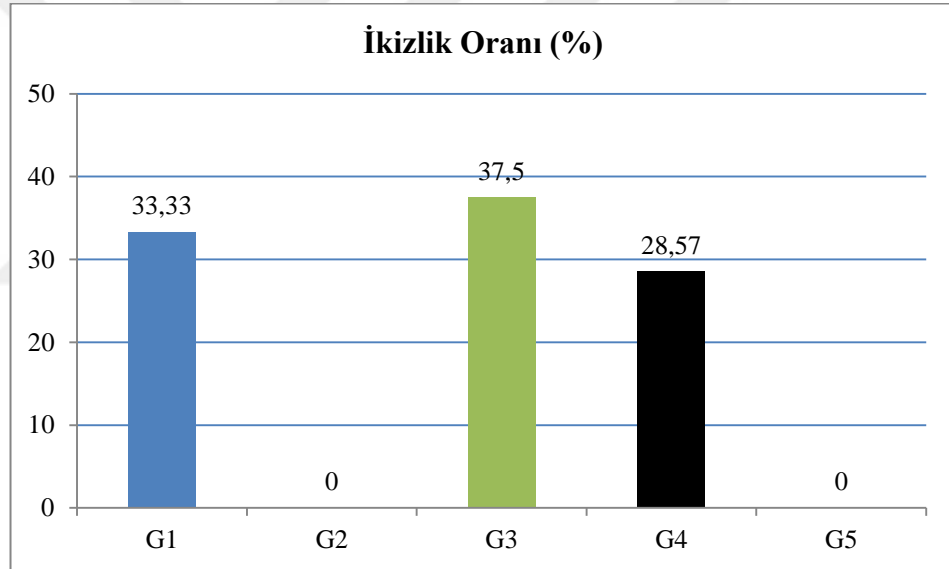
Parametreler	Gruplar					P değeri
	G1	G2	G3	G4	G5	
Gebelik oranı (%)	20,00 ^{ac}	13,33 ^a	60,00 ^b	46,67 ^{bc}	10,00 ^a	*
Konsepsiyon oranı (%)	60,00	33,33	81,82	71,43	100	NS
Kuzulama oranı (%)	100	100	88,89	100	100	NS

*: P<0,05 düzeyinde gruplar arası istatistiksel farkı ifade etmektedir. a,b,c: Gruplar arası istatistik farkları göstermektedir. NS: İstatistiksel olarak farklı değil, G1: Melatonin grubu, G2: Melatonin + eCG grubu, G3: Melatonin + Sünger + eCG grubu, G4: Sünger + eCG grubu, G5: Kontrol grubu.

3.7. İkizlik Oranı

Çalışmada ikizlik oranları incelendiğinde G2 ve G5 grubunda ikiz doğumun şekillenmediği belirlendi. Diğer gruplarda ise G1’de %33,33, G3’de %37,5 ve G4’de 28,57 oranında ikizlik belirlendi. Çalışmadaki hiçbir grupta üçüz doğum olmamıştır.

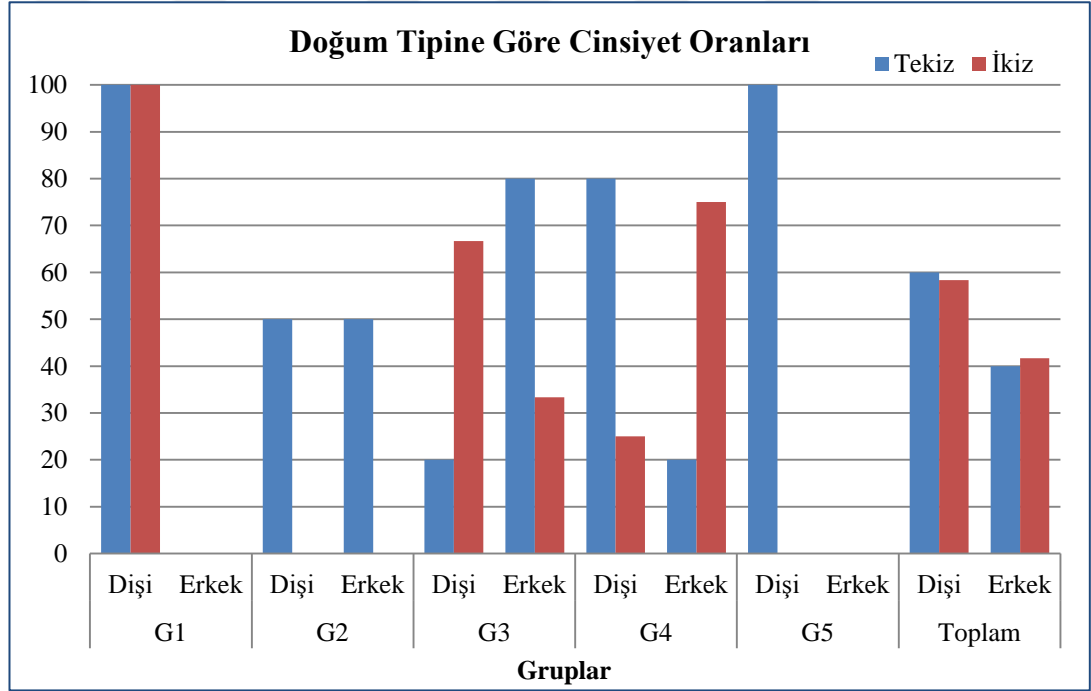
Çalışmada ikiz doğum şekillenmeyen gruplar dikkate alınmadığında G1, G3 ve G4’te şekillenen ikiz doğum oranlarının istatistiksel olarak farklı olmadığı belirlendi ($P>0,05$). Bu gruplar rakamsal olarak incelendiğinde melatonin uygulanan gruplarda (G1 ve G3) ikizlik oranının uygulanmayan gruba göre daha yüksek olduğu görülmektedir (Şekil 16).



Şekil 16: Gruplarda ikizlik oranlarının değişimi. G2 ve G5’te ikiz doğum şekillenmemiştir. Diğer gruplardaki (G1, G3 ve G4) ikiz doğum oranlarının da istatistiksel olarak farklı olmadığı belirlendi ($P>0,05$). G1: Melatonin grubu, G2: Melatonin + eCG grubu, G3: Melatonin + Sünger + eCG grubu, G4: Sünger + eCG grubu, G5: Kontrol grubu.

3.8. Kuzularda Cinsiyet Oranları

Yapılan bu çalışmada gruplara göre doğan kuzularda cinsiyet dağılımları incelendiğinde G1’de doğan tekiz ve ikiz yavruların tamamının dişi olduğu, G2’de doğan tekiz yavruların cinsiyetlerinin eşit dağıldığı (%50 dişi, %50 erkek) belirlendi. G3’de doğan tekiz yavruların %20’si dişi ve %80’inin erkek olduğu ikiz yavruların ise %66,67’si dişi ve %33,33’ü erkek olduğu kaydedildi. G4’te tekiz doğan yavruların %80’inin dişi, %20’sinin erkek olduğu, ikiz doğumların ise %25’inin dişi ve %75’inin erkek olduğu saptandı. G5’te ise ikiz ve erkek kuzu doğumunun olmadığı doğan tek yavrunun dişi olduğu kaydedildi (Şekil 17, Tablo 3).



Şekil 17: Gruplarda doğum tipine göre kuzularda cinsiyetin dağılım oranları. G1 ve G5’te hem tekiz hem de ikiz doğumlarda erkek doğumu olmamıştır. G2’de ikiz doğum olmamıştır. G5’de yalnızca tekiz doğumu olmuştur ve kuzuların cinsiyeti dişidir. G1: Melatonin grubu, G2: Melatonin + eCG grubu, G3: Melatonin + Sünger + eCG grubu, G4: Sünger + eCG grubu, G5: Kontrol grubu, Toplam: Gruplar dikkate alınmadan doğan yavruların tekiz veya ikiz olmasına göre cinsiyetlerin dağılımı.

Gruplarda tekiz ve ikiz doğumlarda kuzuların cinsiyet oranlarının G1’de %100 dişi, G2’de %50 dişi ve %50 erkek, G3’de %45,45 dişi ve %54,54 erkek, G4’de %55,56 dişi ve %44,44 erkek, G5’de ise %100 olduğu kaydedildi (Tablo 3, Şekil 17).

Gruplar dikkate alınmadan yapılan incelemede ise tekiz doğumların %60’ı dişi ve %40’ının erkek, ikiz doğumların %58,33’ü dişi ve %41,67’sinin erkek olduğu belirlendi. Gruplar ve doğum tipi dikkate alınmadan yapılan hesaplamada ise doğan kuzuların %59,26’sı dişi ve %40,74’ünün erkek olduğu belirlendi. Bu hesaplamaya göre doğan yavrularda dişi kuzu sayısının rakamsal olarak erkek kuzu sayısından daha fazla olduğu tespit edildi. (Tablo 3).

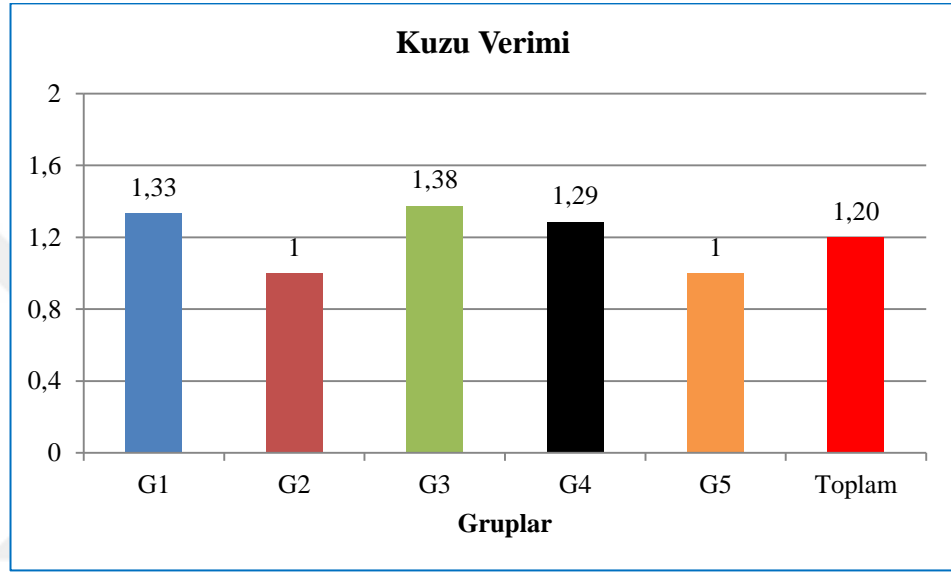
Tablo 3: Gruplarda doğum tipine göre cinsiyet dağılımı ve oranları (%).

Gruplar	Cinsiyet	Doğum Tipine Göre Cinsiyet Oranları					
		Tekiz	%	İkiz	%	Toplam*	%
G1	Dişi	2	100	2	100	4	100
	Erkek	-	-	-	-	-	-
G2	Dişi	1	50	-	-	1	50
	Erkek	1	50	-	-	1	50
G3	Dişi	1	20	4	66,67	5	45,45
	Erkek	4	80	2	33,33	6	54,54
G4	Dişi	4	80	1	25	5	55,56
	Erkek	1	20	3	75	4	44,44
G5	Dişi	1	100	-	-	1	100
	Erkek	-	-	-	-	-	-
Toplam**	Dişi	9	60	7	58,33	16	59,26
	Erkek	6	40	5	41,67	11	40,74

G1: Melatonin grubu, G2: Melatonin + eCG grubu, G3: Melatonin + Sünger + eCG grubu, G4: Sünger + eCG grubu, G5: Kontrol grubu. *: Grupta tekiz veya ikizlik dikkate alınmadan kuzularda cinsiyet dağılımı, **: Gruplar dikkate alınmadan doğan kuzuların tekiz veya ikizlik durumuna göre cinsiyet dağılımları.

3.9. Kuzu verimi

Çalışmada elde edilen kuzu verimleri G1’de 1,33, G2 ve G5’de 1, G3’de 1,38, G4’de 1,29 olarak belirlendi. Gruplar dikkate alınmadığında ise toplamda kuzu verimi 1,20 olarak hesaplandı. Gruplar arasında en yüksek kuzu verimi melatonin ve progesteronun kombine kullanıldığı G3’de tespit edildi.

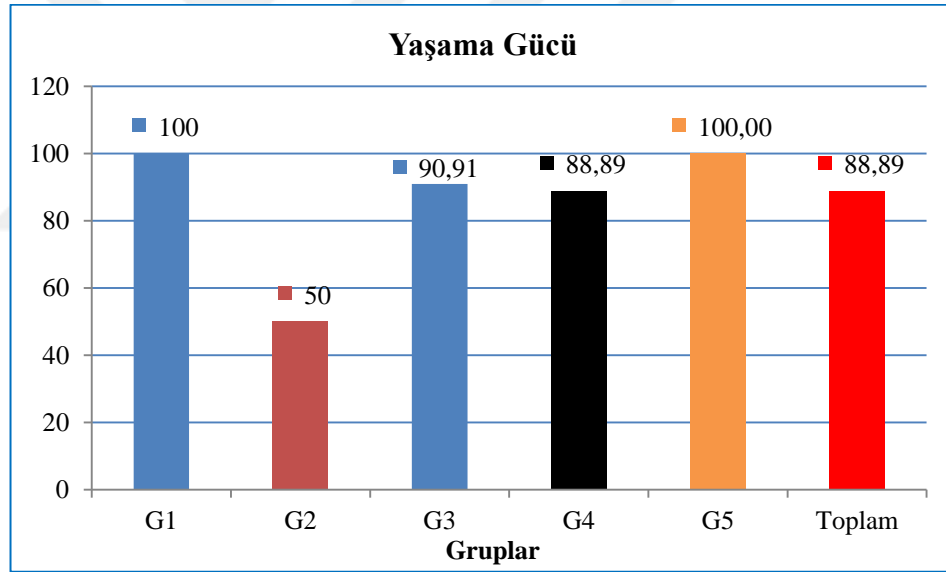


Şekil 18: Kuzu veriminin gruplara göre dağılımı. G2 ve G5’te yalnızca tekiz doğumlar olduğundan kuzu verimi 1 olarak belirlendi ve en düşük kuzu verimi bu gruplardaydı. En yüksek kuzu verimi ise melatonin ve progesteronun kombine kullanıldığı G3’te tespit edildi. G1: Melatonin grubu, G2: Melatonin + eCG grubu, G3: Melatonin + Sünger + eCG grubu, G4: Sünger + eCG grubu, G5: Kontrol grubu, Toplam: Gruplar dikkate alınmadan kuzu verimi dağılımı.

3.10. Kuzularda Yaşama Gücü

Çalışmada genel olarak 3 aylık takiplerde kuzularda mortalite oranları kaydedildi. İlk üç aylık süreçte kuzularda 3 ölüm şekillendiği ve bu ölümlerin ilk iki ayda olduğu görüldü. Ayrıca ölen kuzuların tamamının dişi olduğu kaydedildi. Yapılan incelemelerde kuzularda neonatal ishal ve solunum sistemi enfeksiyonundan kaynaklı ölümlerin olduğu tespit edildi.

Gruplarda doğan kuzularda yaşama gücü G1 ve G5'te %100, G3'de %90,91'i, G4'de %88,89'u ve G2'de %50 olarak belirlendi. En düşük yaşama gücü G2'de olduğu saptandı. Genel ortalama olarak doğan kuzularda yaşama gücü %88,89 olarak hesaplandı.

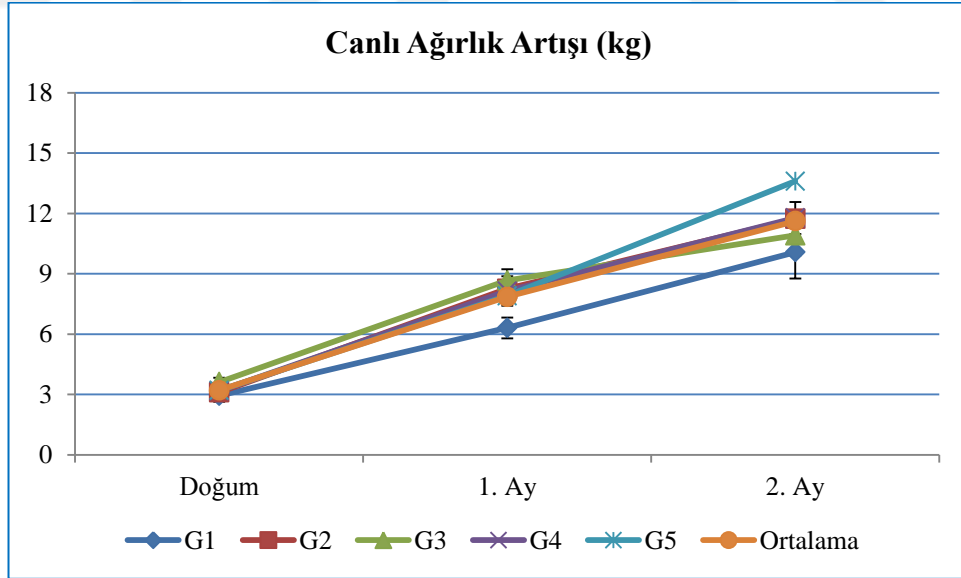


Şekil 18: Gruplara göre ve toplamda kuzularda ilk üç aylık süreçte yaşama gücü. En yüksek yaşama gücü G1 ve G5'te belirlenirken en düşük yaşama gücü G2'de görülmektedir. G1: Melatonin grubu, G2: Melatonin + eCG grubu, G3: Melatonin + Sünger + eCG grubu, G4: Sünger + eCG grubu, G5: Kontrol grubu, Toplam: Gruplar dikkate alınmadan tüm kuzularda yaşama gücü.

3.11. Kuzularda Canlı Ağırlık Artışı

Çalışmada kuzularda canlı ağırlık artışı doğum günü, doğumdan sonraki 1 ve 2. ay yapılan tartımlarla belirlendi. Yapılan değerlendirmede doğum günü G1'de 2,93 kg, G2'de 3,10 kg, G3'de 3,61 kg, G4'de 3,17 kg, G5'de 3,20 kg olduğu belirlendi. Doğum sonrası 1. ayda yapılan tartımlarda G1'de 6,31 kg, G2'de 8,25 kg, G3'de 8,66 kg, G4'de 8,14 kg, G5'de 7,90 kg olduğu tespit edildi. Doğum sonrası 2. ayda yapılan tartımlarda G1'de 10,07 kg, G2'de 11,73 kg, G3'de 10,91 kg, G4'de 11,77 kg, G5'de 13,60 kg olarak ölçüldü. Grupların doğum sonrası tartım yapılan aylara göre ortalama ağırlıkları ise doğum günü 3,20 kg, 1. ay 7,85 ve 2. ay 11,62 kg olduğu saptandı (Şekil 19).

Gruplarda tartım yapılan günlere göre kuzularda canlı ağırlıkların istatistiksel olarak farklı olmadığı belirlendi ($P>0,05$). Fakat rakamsal olarak doğum günü ve 1. ayda G3'de diğer gruplara göre daha yüksek canlı ağırlık belirlendi. Gruplarda 3. ayda yapılan tartımda ise en yüksek canlı ağırlık G5'de belirlenirken diğer grupların canlı ağırlık ortalamalarının birbirlerine yakın olduğu görüldü.



Şekil 19: Gruplara göre ilk üç aylık süreçte canlı ağırlık artışları. G1: Melatonin grubu, G2: Melatonin + eCG grubu, G3: Melatonin + Sünger + eCG grubu, G4: Sünger + eCG grubu, G5: Kontrol grubu, Ortalama: Gruplar dikkate alınmadan doğum günü, doğum sonrası 1. ay ve doğumdan sonraki 2. ayda kuzularda canlı ağırlık artışı.

3.12. Serum Progesteron Konsantrasyonu

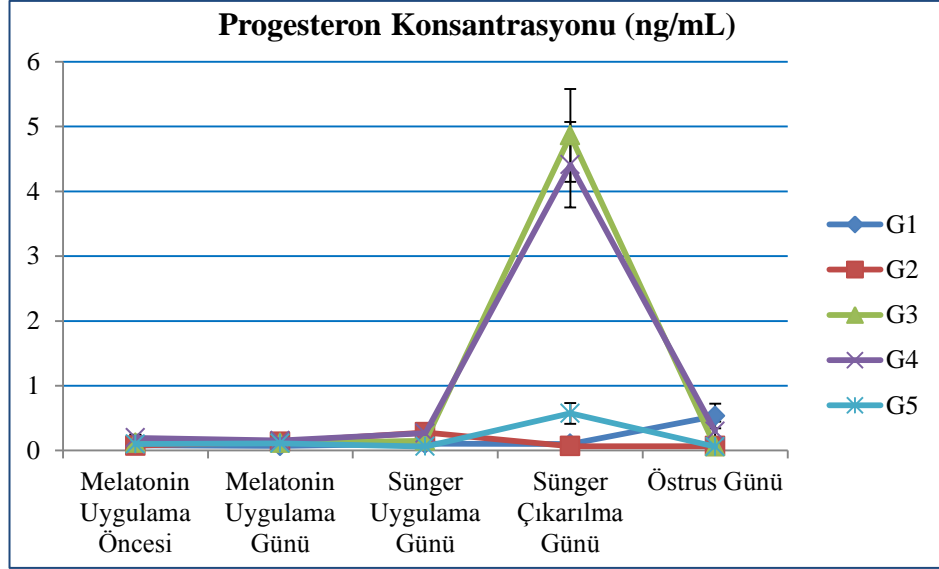
Gruplarda melatonin uygulamasından 7 gün önce, melatonin uygulama günü, sünger uygulama ve östrus günü alınan kan örneklerinde serum progesteron konsantrasyonlarının istatistiksel olarak farklı olmadığı, genel olarak ortalama progesteron konsantrasyonunun 1 ng/mL'den daha düşük olduğu belirlendi ($P>0,05$).

Özellikle sünger çıkarılma günü serum progesteron konsantrasyonunun G3 ve G4'de diğer gruplardan istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edildi. Sünger çıkarılma günü serum progesteron konsantrasyonu G1'de $0,10 \pm 0,03$ ng/mL, G2'de $0,07 \pm 0,01$ ng/mL, G3'de $4,86 \pm 0,71$ ng/mL, G4'de $4,41 \pm 0,66$ ng/mL ve G5'de $0,57 \pm 0,16$ olarak ölçüldü ($P<0,001$, Tablo 4).

Tablo 4: Serum progesteron konsantrasyonunun (ng/mL) gruplarda farklı kan alım günlerine göre değişimi (Ortalama \pm SEM).

Gruplar	Melatonin Uygulama Öncesi	Melatonin Uygulama Günü	Sünger Uygulama Günü	Sünger Çıkarılma Günü	Östrus Günü
G1	$0,08 \pm 0,03$	$0,07 \pm 0,03$	$0,11 \pm 0,03$	$0,10 \pm 0,03^a$	$0,53 \pm 0,19$
G2	$0,08 \pm 0,02$	$0,14 \pm 0,07$	$0,28 \pm 0,08$	$0,07 \pm 0,01^a$	$0,07 \pm 0,02$
G3	$0,12 \pm 0,02$	$0,12 \pm 0,02$	$0,15 \pm 0,05$	$4,86 \pm 0,71^b$	$0,07 \pm 0,01$
G4	$0,20 \pm 0,05$	$0,15 \pm 0,05$	$0,27 \pm 0,10$	$4,41 \pm 0,66^b$	$0,30 \pm 0,15$
G5	$0,10 \pm 0,04$	$0,11 \pm 0,05$	$0,06 \pm 0,01$	$0,57 \pm 0,16^a$	$0,06 \pm 0,00$
P değeri	NS	NS	NS	*	NS

*: $P<0,001$ düzeyinde gruplar arası istatistiksel farkı ifade etmektedir. a,b: Gruplar arası istatistik farkları göstermektedir. NS: İstatistiksel olarak farklı değil, G1: Melatonin grubu, G2: Melatonin + eCG grubu, G3: Melatonin + Sünger + eCG grubu, G4: Sünger + eCG grubu, G5: Kontrol grubu.



Şekil 20: Gruplarda kan alım günlerine göre serum progesteron konsantrasyonu. G1: Melatonin grubu, G2: Melatonin + eCG grubu, G3: Melatonin + Sünger + eCG grubu, G4: Sünger + eCG grubu, G5: Kontrol grubu.

3.13. Gruplarda Maliyet Hesabı

Yapılan çalışmada koyun başına melatonin 36 TL, eCG 7,2 TL ve vaginal sünger 15,36 TL olarak satın alındı. Bu bağlamda koyun başına G1’de 36 TL, G2’de 43,2 TL, G3’de 58,56 TL ve G4’de 22,56 TL harcama yapıldı. Kontrol grubu olan G5’de herhangi bir harcama yapılmamıştır.

4. TARTIŞMA

Progesteron, seksüel siklusta korpus luteumdan salgılandıktan sonra GnRH ve LH üzerinde negatif feedback etkisi ile bu hormonların salınımını baskılamaktadır. Luteolizis sonrası korpus luteumun lize olmasıyla progesteron konsantrasyonunun 1 ng/mL'nin altına düşmesiyle birlikte LH ile gonadotropinlerin üzerindeki baskı ortadan kalkmakta ve LH konsantrasyonunda 30 kata varan artışlar olmaktadır. Böylece dominant folikül gelişimini devam ettirmekte ve östrojen senteziyle birlikte östrus beldekleri oluşmaktadır. Bundan dolayı da progesteron ve analogları küçük ruminantlarda seksüel sikluskadaki progesteronun etkisini taklit etmek üzere senkronizasyon protokollerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Melatonin küçük ruminantlarda subkutan yolla uygulanabilmektedir. Koyunlarda özellikle kış ve ilkbahar aylarında 18 mg melatoninin 45 gün süreyle s.c. uygulanmasının fertilitte oranlarını ve kuzu üretimini arttırmada etkili bir yöntem olabileceği bildirilmektedir (Kaçar ve ark. 2016). Yapılan literatür taramalarında Tuj koyununa anöstrus döneminde östrus senkronizasyonu amacıyla melatonin uygulandığı çalışmalara rastlanmamıştır. Sunulan bu çalışmada anöstrus döneminde melatonin ve progesteron içeren sünger uygulanan Tuj koyunlarında bazı fertilitte ve döl verim özelliklerinin belirlenmesi amaçlandı.

4.1. Östrus Oranları

Tuj koyunu, Türkiye'nin kuzeydoğu bölgelerinde yetiştiriciliği yapılan ve sert iklim şartlarına adapte olmuş lokal bir ırkıdır. Tuj koyunlarının kötü iklim şartlarında yetiştiriciliğinin yapıyor olmasına rağmen, üreme mevsimi içi ve dışında progesteron emdirilmiş sünger ve eCG ile senkronize edildiğinde östrusun uyarıldığı bildirilmiştir (Kaya ve ark. 2005, Uçar ve ark. 2005). Tuj koyunlarında üreme mevsimi dışında yapılan bir çalışmada flugeston asetat içeren sünger uygulaması yapılan farklı grup %60-73,3 oranında östrus tespit edilmiştir (Kaya ve ark. 2013). Yine üreme sezonu dışında CIDR ve flugeston asetat içeren intravaginal sünger uygulanan Tuj koyunlarında östrus senkronizasyonu yapılmıştır. Hem CIDR hem de vaginal sünger uygulanan birer gruba eCG hormonu enjeksiyonu da yapılmıştır.

Araştırmacılar CIDR gruplarında %70-100 ve sünger gruplarında %50-100 oranında östrus tespit etmişlerdir (Güngör ve ark. 2007).

Tuj koyunlarında üreme mevsimi dışında yapılan çalışmada Grup 1'e vaginal sünger uygulanmasından 1 hafta önce testosteron antikoru, β -karoten ve E vitamini, Grup II'ye vaginal sünger uygulama günü yalnızca testosteron antikoru, Grup III'e ise yalnızca vaginal sünger uygulanmıştır. Koyunlarda östrus oranları I. Grupta %90, II. Grupta %88,9 ve III. Grupta %100 olarak tespit edilmiştir (Kaçar ve ark. 2008). Üreme mevsimi dışındaki Tuj koyunlarında yapılan başka bir çalışmada MAP içeren vaginal sünger veya MAP + eCG uygulanması sonrası sırasıyla %60 ve %80 oranında östrus tespit edilmiştir (Bekyürek 1993). Kıvırcık koyunlarında anöstrus döneminde yapılan çalışmada melatonin implant, progesteron emdirilmiş sünger + eCG ve kontrol grubundan oluşan 3 grup oluşturulmuştur. Çalışma sonunda melatonin grubunda %100, progesteron grubunda %97 ve kontrol grubunda %8 oranında östrus belirlenmiştir (Yılmaz 2015). Karakaya koyunlarında mevsim dışı uygulanan melatonin, melatonin + progesteron + eCG, progesteron + cCG gruplarında sırasıyla %87,5, %92, %66,7 ve %0 oranında östrus tespit edilmiştir (Bağ Keleş ve Fındık 2017). Yaptığımız çalışmada G1'de %33,33, G2'de %40, G3'de %73,33, G4'te %80 ve G5'te %10 oranında östrus belirlendi. En yüksek östrus oranı G3 ve G4'de tespit edildi ve diğer gruplardan istatistiksel olarak daha yüksek olduğu hesaplandı ($P=0,025$). Çalışmamızda melatonin + progesteron (G3) ve progesteron (G4) gruplarından elde edilen bulguların yukarıda derlenen çalışmalardan elde edilen %50-100 östrus oranları arasında olduğu görülmektedir. Fakat melatonin ve melatonin + eCG grubundan elde edilen östrus bulgularının Yılmaz (2015) tarafından bildirilen orandan düşük olduğu görülmektedir. Bu orana en çok etki eden faktörün daha kısıtlı bir süre (15 gün) östrus takibi yapılmış olması olabilir. Çalışmamızda özellikle progesteron destekli östrus senkronizasyonu yapılan gruplarda melatonin ve kontrol grubuna göre en iyi östrus cevabı alındı. 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. Östrus Başlama Zamanı

Koyun ve keçilerde progesteron ve analogları sezon içi veya sezon dışında östrus senkronizasyonu amacıyla sıklıkla tercih edilmektedir. Özellikle sünger uygulaması bitimiyle birlikte veya 1-2 gün öncesinden olacak şekilde eCG uygulaması yapılmaktadır. eCG enjeksiyonunda belli bir periyot sonrasında başlanarak östrus takipleri yapılmaktadır (Kuru ve ark. 2018a). Pırlak koyunlarında yapılan bir çalışmada sezon dışı progesteron içeren sünger uygulaması bitimiyle birlikte eCG enjeksiyonu yapılmış ve östruslar takip edilmiştir. Gruplarda genel olarak östrusların 34 - 45 saat sonra başladığı bildirilmiştir (Kuru ve ark. 2017a). Yapılan başka bir çalışmada da Pırlak koyunlarında sünger uygulaması bitiminden 31-38 saat sonra östrusların tespit edildiği bildirilmiştir (Kuru ve Çebi 2018). Tuj koyunlarında üreme sezonunu dışında yapılan çalışmalarda ise son uygulama östrus başlama zamanının 47-55 (Kaçar ve ark. 2008), 50-59 (Kaya ve ark. 2013), 34-51 (Güngör ve ark. 2007) saat sonra olabileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda sünger uygulanmayan gruplarda çok farklı zamanlarda östrus tespit edildiği için elde edilecek verilerin sağlıklı olmayacağı düşünüldü. Fakat intravaginal sünger uygulanan gruplarda G3 ve G4'de östruslar daha toplu bir şekilde oluştu. Bu gruplarda sırasıyla ortalama 46,8 ve 40,1 saat sonra östruslar başladı. Genel olarak yukarıda derlenen çalışmalarda sünger uygulama sonrası östrus başlama zamanı 31-59 saat sonra başlayabileceği görülmekte ve çalışmamızda elde edilen bulgunun bu aralık içinde olduğu görülmektedir. Koyunlarda progesteron uygulamalarının önemli bir etkiside östrusları toplulaştırması ve elde sıfat çiftleştirmeye imkan vermesidir.

4.3. Östrus Süresi

Koyunlarda genel olarak östrus süresi 26-36 (20-72) saat sürmektedir. Özellikle bu süre ortamda koçun olup olmaması, koyunun yaşı, ışık ve mevsim etkilemektedir (Kalkan ve Horoz 2015). Üreme mevsimi dışındaki Kıvırcık koyunlarında yapılan bir çalışmada östrus süresinin MAP grubunda 35,1, MAP + PGF2 α grubunda 22,5, MAP + eCG grubunda 28,5, MAP + PGF2 α + eCG grubunda 30 saat olarak belirlenmiştir (Dogan ve Nur 2006). Tuj koyunlarında üreme mevsimi

dışında farklı progesteron analogları kullanılarak yapılan çalışmada ise östrus süresinin gruplarda ortalama 23,8 ile 42,2 saat arasında değiştiği bildirilmiştir (Güngör ve ark. 2007). Yaptığımız çalışmada ise östrus süresinin gruplarda ortalama 32 ile 35,8 saat arasında sürdüğü gözlemlendi ve bildirilen çalışmalarla uyumlu olduğu görüldü. Melatonin veya progesteron + eCG uygulamasının yalnız veya kombine uygulamasının Tuj koyunlarında östrus süresi üzerine etkili olmadığı tespit edildi.

4.4. Gebelik Oranı

Kıvırcık koyunlarında anöstrus döneminde yapılan çalışmada melatonin implant, progesteron emdirilmiş sünger + eCG grubunda sırasıyla %100 ve %97 oranında gebelik tespit edilmiştir (Yılmaz 2015). Akkaraman koyunlarında mevsim dışında yapılan senkronizasyon protokolünde melatonin ve progesteron uygulaması gruplara ayrı ayrı yapılmıştır. Çalışmada melatonin grubunda %90, progesteron grubunda ise %45 oranında gebelik belirlenmiştir (Baştan 1995). Yine Akkaraman koyunlarında anöstrus döneminde melatonin uygulamasının kontrol grubuna göre (gebelik oranı sırasıyla %82,1 ve %0) fertilité oranlarını anlamlı şekilde arttırdığı belirlenmiştir (Alan ve Uyar 2008). Merinos koyunlarında sezon dışı uygulanan melatonin veya progesteron + eCG sonrasında sırasıyla %90 ve %70 oranında gebelik elde edilmiştir (Emreli ve ark. 2003). Mevsim dışında Pırlak koyunlarında 11 veya 14 gün uygulanan progesteron emdirilmiş sünger + eCG ile gruplarda %40 ile %66,67 arasında değişen oranlarda gebelik belirlenmiştir (Kuru ve ark. 2018). Anöstrus dönemindeki Tuj koyunlarda yapılan bir çalışmada MAP ve MAP + eCG uygulamasıyla gruplarda sırasıyla %30 ve %70 oranında gebelik tespit edilmiştir (Bekyürek 1993). Tuj koyunlarında anöstrus döneminde progesteron ve analoglarının kullanıldığı farklı protokollerde Kaçar ve ark. (2008) %33,3-%50, Kaya ve ark. (2013) ise %66,6-%100 oranları arasında değişim gösteren gebelik oranlarına ulaşmışlardır. Çalışmamızda Tuj koyunlarının sezon dışı melatonin ve progesterona dayalı yapılan senkronizasyon protokollerinde G1'de %20, G2'de %13,33, G3'de %60, G4'te %46,67 ve G5'te %10 oranında gebelik belirlendi. Yukarıda derlenen çalışmalardan elde edilen gebelik oranlarının (kontrol grupları hariç) %30 ile %100 oranları arasında değişim gösterdiği görülmektedir. Özellikle G1 ve G2 grubundan

elde ettiğimiz gebelik oranlarının literatürde bahsedilen orandan düşük olduğu görülmektedir. Özellikle senkronizasyon uygulamasının yapıldığı ay, besleme ve koç katım sonrası yapılan takip uzunluğu bu oranların şekillenmesine etki etmiş olabilir. Yine çalışmamızda grupların ikili karşılaştırılmasında ise G1 ile G3 ($P=0,025$), G2 ile G3 ($P=0,008$), G2 ile G4 ($P=0,046$), G3 ile G5 ($P=0,012$), G4 ile G5 ($P=0,05$) arasında istatistiksel farklılıkların olduğu görüldü. Rakamsal olarak en yüksek gebelik oranına melatonin + progesteron + eCG (G3) grubunda ulaşıldı. Bununla birlikte melatonin uygulanmayan ve yalnızca progesteron + eCG uygulanan gruptan elde edilen gebelik oranı G3 ile de istatistiksel olarak benzer olduğu belirlendi ($P>0,05$). Özellikle elde edilen gebelik oranlarının bu iki grupta en yüksek olması Tuj koyunlarında yalnızca melatonine bağımlı östrus senkronizasyon protokollerinin uygulanmasını ve gerekliliğini sorgulanır hale getirmektedir.

4.5. Konsepsiyon Oranı

Yaptığımız çalışmada gruplar arası konsepsiyon oranları bakımından herhangi bir istatistiksel farkın olmadığı belirlendi ($P>0,05$). G5 dikkate alınmadığında intravaginal progesteron emdirilmiş sünger uygulanan gruplarda (G3 ve G4) konsepsiyon oranlarının rakamsal olarak sünger uygulanmayan gruplara göre yüksek olduğu görüldü. Karakaya koyunlarında yapılan çalışmada melatonin veya progesteron uygulanan gruplarda konsepsiyon oranları %37,5 ile %56 arasında değiştiği (Bağ Keleş ve Fındık 2017), Merinos koyunlarında sezon dışı uygulanan melatonin veya progesteron + eCG sonrasında sırasıyla %100 ve %87,5 oranında (Emrelli ve ark. 2003), Tuj koyunlarında mevsim dışında yapılan çalışmada ise %37,5 ile %50 oranında konsepsiyon oranı belirlenmiştir (Kaçar ve ark. 2008). Sunulan çalışmada ise konsepsiyon oranlarının %33,3 ile %100 oranında değiştiği görülmektedir. Elde edilen oranlardaki farklılıklar farklı ırkların değişen fertilité oranlarından veya uygulama farklılıklarından kaynaklanmış olabilir.

4.6. Kuzulama Oranı

Tuj koyunlarında üreme sezonu dışında progesteron destekli yapılan senkronizasyon çalışmasında %100 oranında kuzulama oranına ulaşılmıştır (Kaçar ve ark. 2007). Yapılan başka bir çalışmada da Tuj koyunlarında FGA (14 gün) + PGF2 α protokolü uygulanan gruplarda kuzulama oranının çalışma gruplarında %46,6 ile %100 arasında değişim gösterdiği, kontrol grubunda ise doğum olmadığı ifade edilmiştir (Kaya ve ark. 2013). Morkaraman koyunlarında anöstrus döneminde norgestomet + eCG, melatonin + eCG, melatonin + norgestomet + eCG uygulanan gruplarda sırasıyla %60, %70, %80 oranında kuzulama oranlarına ulaşılmış ve istatistiksel olarak gruplar arası farkın olmadığı kaydedilmiştir (Uslu ve ark. 2012). Pırlak koyunlarında anöstrus döneminde MAP + eCG (11 veya 14 gün) kullanılarak yapılan çalışmada kuzulama oranlarının %95 ve %100 (Kuru ve ark. 2017a) %93,3 ve %100 oranları arasında değiştiği bulunmuştur (Kuru ve ark. 2018e). Sunulan bu çalışmada kuzulama oranlarının %88,89 ile %100 oranları arasında değişim gösterdiği ve gruplar arasında herhangi bir istatistiksel farkın olmadığı belirlendi ($P>0,05$). Yukarıda bildirilen bazı çalışmalarda (Uslu ve ark. 2012, Kaya ve ark. 2013) kuzulama oranlarının çalışmamızdan daha düşük olduğu görülmektedir. Bu oranlara en çok etki eden faktör embriyonik ölümler, fetal kayıplar ve abortlardır. Çalışmamızda embriyonik ölümlerin olmaması veya gruplarda abort olaylarının yaşanmamış olmasından kaynaklı kuzulama oranları çalışmamızda yüksek çıkmış olabilir.

4.7. İkizlik Oranı

Tuj koyunlarıyla ilgili yapılmış çalışmada sezon içinde doğal çiftleşme sonrasında ikizlik oranlarının %9,8 ile 14,3 arasında değişim gösterdiği bildirilmiştir (Aksoy ve ark. 2001). Tuj koyunlarında sezon içinde yapılan östrus senkronizasyonu sonrasında %11,11 (Kamiloğlu ve ark. 2017) ve %34,8 (Öztürkler ve ark. 2003) oranında çoğul doğum belirlenmiştir. Üreme sezonu dışındaki Tuj koyunlarında yapılan östrus senkronizasyon çalışmalarında ise %3,13 (Kaya ve ark. 2013) ikiz ve %33,3 çoğul (Kaçar ve ark. 2008) doğumların olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda

ise G1'de %33,33, G3'de %37,5 ve G4'de %28,57 oranında ikiz doğum belirlenirken üçüz doğuma rastlanılmadı. Progesteron içeren sünger uygulanan tüm gruplarda ikiz doğum belirlenirken, yalnızca melatonin uygulanan gruplarda ikiz doğum şekillenmedi. İkiz doğum şekillenen gruplar arasında istatistiksel bir fark olmamasına rağmen, rakamsal olarak en yüksek ikizlik oranına melatonin + progesteron + eCG grubunda (G3) ulaşıldı. Genel olarak Tuj koyunlarında ikiz ve üçüz doğum oranları yüksek olmamaktadır. Hormonal manipülasyonla birlikte yapılan çalışmalarda üçüz doğumların da şekillenebileceği görülmektedir (Oztürkler ve ark. 2003, Kaçar ve ark. 2008, Kamiloğlu ve ark. 2017). Çalışmamızda elde edilen ikizlik oranının bildirilen çalışmalara yakın oranlardadır. Fakat sunulan çalışmada hiç üçüz doğum olmamasını senkronizasyon protokolü farklılığından, eCG'nin dozundan veya farklı hormon uygulamalarından kaynaklanabileceği düşünüldü.

4.8. Kuzularda Cinsiyet Oranı

Küçük ruminantlarda doğumda yavru cinsiyetinin istatistiksel olarak önemsiz olduğu bildirilmektedir. Cinsiyetin daha çok doğumda yavru ağırlığı ve gelişimi ile yakından ilgili olduğu bildirilmiştir (Aksoy ve ark. 2001, Kuru ve ark. 2017b, 2017c). Yaptığımız çalışmada gruplarda cinsiyet oranları arasında farklılıkları olsa da genel olarak bakıldığında %59,26 dişi ve %40,74 erkek kuzu doğumlarının olduğu belirlendi. Özellikle ırk, mevsim, besleme gibi faktörlerin bu duruma etki etmiş olabilir.

4.9. Kuzu Verimi

Akkaraman koyunlarında yapılan çalışmada melatonin ve progesteron uygulanan gruplarda sırasıyla 1,30 ve 1,1 kuzu verimleri belirlenmiştir (Baştan ve Küplülü 1995). Morkaraman koyunlarında melatonin, norgestomet veya bu hormonların kombine şeklinde kullanılmasıyla 1,0-1,1 arasında kuzu verimi tespit edilmiştir (Uslu ve ark. 2012). Pırlak koyunlarında sezon dışı 11 veya 14 gün uygulanan MAP içeren sünger sonrası 1,11-1,23 arasında değişen kuzu verimi saptanmıştır (Kuru ve ark. 2017a). Tuj koyunlarında çift doz PGF2 α , FGA + PGF2 α

veya FGA kullanılarak yapılan bir çalışmada sırasıyla 1,3, 1,8 ve 1,3 kuzu verimi kaydedilmiştir (Oztürkler ve ark. 2003). Sunulan çalışmada ise gruplarda 1,0-1,38 arasında değişen kuzu verimi belirlendi. Tuj koyunu bölgemizde yetiştiriciliği yapılan lokal gen kaynaklarımızdandır. Genellikle dölverim kapasitesi düşük olduğundan kuzu verimleri yüksek olmamaktadır. Çalışmamızda elde edilen oranları ülkemizin çeşitli bölgelerinde lokal ırklarımızla yapılmış çalışma sonuçlarıyla benzer olduğu görülmektedir. Fakat Tuj koyunlarında yapılan bir çalışmada (Oztürkler ve ark. 2003) sunulan bu çalışmadan daha yüksek oranda kuzu verimi elde edilmiştir. Özellikle ilgili çalışmada kuzu verimlerine etki eden faktörün senkronizasyon protokollerinin mevsim içi dönemde yapılmış olmasından ve farklı besleme yapılmasından kaynaklanmış olabilir.

4.10. Kuzularda Yaşama Gücü

Pırlak koyunlarında üreme mevsimi dışında 11 veya 14 gün MAP + eCG uygulaması ile yapılan östrus senkronizasyonunda kuzularda yaşama gücü %91,67 ile %100 arasında değişim gösterdiği belirlenmiştir (Kuru ve ark. 2017a). Sunulan çalışmada ise yaşama gücü G2 grubu hariç diğer gruplarda %88,89 ile %100 arasında değiştiği belirlendi. G2 grubunda ise yaşama gücü %50 olarak kaydedildi. G2 grubunda iki tekiz doğum olmuştur ve doğan dişi kuzu öldüğünden bu oran literatürden daha düşük oranda bulunmuştur. Fakat ilgili grupta hayvan sayısını oldukça düşük olması protokolün verimliliği hakkında tam olarak bilgi vermemektedir. İleride daha fazla hayvan kullanılarak yapılacak çalışma sonuçları protokolün sonuçlarını yorumlamada daha güvenilir olabilecektir.

5.11. Kuzularda Canlı Ağırlık Artışı

Tuj koyunlarında yapılan çalışmalarda kuzularda doğum günü canlı ağırlığının 3,69 kg, 30. gün 8,10 kg, 60. gün 12,46 kg olduğu belirlenmiştir (Aksoy ve ark. 2001). Başka bir çalışmada ise Tuj kuzularında doğumda canlı ağırlığın 3,33 kg, 30. gün 6,36 kg, 60. gün 10,66 kg olduğu kaydedilmiştir (Laçın ve Aksoy 2003). Üreme mevsimi dışında Tuj koyunlarında FGA kullanılarak yapılan bir çalışmada

kuzuların doğum günü canlı ağırlıklarının ortalama 3,9 kg ile 4,3 kg arasında değişim gösterdiği saptanmıştır (Kaya ve ark. 2013). Yapılan bu çalışmada ise kuzularda ortalama canlı ağırlıkların doğum günü 3,20 kg, 1. ay 7,85 ve 2. ay 11,62 kg olduğu saptandı. Elde edilen bulguların çalışmalara yakın değerler olduğu görülmektedir. Ortaya çıkan farklılar ise besleme farklılıklarından, ikiz veya üçüz doğum sayısı farklılıklarından kaynaklanmış olabilir.

3.12. Serum Progesteron Konsantrasyonu

Akkaraman koyunlarında anöstrus döneminde melatonin uygulamasından 10 hafta sonra serum progesteron konsantrasyonunun 1,12 ng/mL düzeyine yükseldiği, daha öncesinde ise 1 ng/mL'den daha düşük konsantrasyonlarda olduğu bildirilmiştir (Uyar ve Alan 2008). Yine Akkaraman koyunlarında melatonin implant uygulandıktan 7 hafta sonra serum progesteron konsantrasyonunun 1 ng/mL'nin üzerine çıktığı, sünger uygulamasından sonra ise progesteronun ani şekilde 3-4 ng/mL düzeyinin üzerine çıktığı ifade edilmiştir (Baştan ve Küplülü 1995). Merinos koyunlarında ise 35 gün önce melatonin implant uygulanan gruba koç katımından 3 gün sonra serum progesteron konsantrasyonunun yükseldiği ifade edilirken, melatoninin siklik aktiviteyi anlamlı şekilde uyardığı bildirilmiştir (Emrelli ve ark. 2003). Morkaraman koyunlarına üreme mevsimi dışında melatonin implant, progesteron içeren kulak implantı veya ikisinin birlikte uygulandığı gruplarda çalışma başında 1 ng/mL'den düşük olan progesteron değeri, melatonin implant uygulandıktan 35 gün sonra 2,45 ng/mL düzeyine ulaşmıştır. Benzer şekilde progesteron içeren kulak implantı uygulandıktan 10 gün sonra serum progesteron konsantrasyonunun 2,73 ng/mL düzeyine yükselmiştir (Uslu ve ark. 2012). Anöstrus dönemindeki Tuj koyunlarında serum progesteron konsantrasyonunun intravaginal sünger uygulamasından sonra artış gösterdiği fakat en yüksek konsantrasyonun sünger uygulamasından 7 gün önce ve sonra GnRH uygulanan grupta olduğu saptanmıştır (Kaya ve ark 2013). Yine anöstrus dönemindeki Tuj koyunlarına CIDR uygulaması sonrasında serum progesteron konsantrasyonunun 4,1-4,7 ng/mL düzeyleri arasında değişim gösterdiği belirtilmiştir (Güngör ve ark. 2007). Sunulan çalışmada ise melatonin uygulaması serum progesteron konsantrasyonlarında anlamlı

bir yükselişe neden olmadı (G2 ve G3'de 1 koyunda 1 ng/mL'nin üzerinde bulundu) fakat intravaginal sünger uygulamasından sonra serum progesteron düzeyleri ortalama 5 ng/mL'nin üzerine çıktığı görüldü. Koyunlarda yapılan çalışmada melatoninden 7-10 hafta sonra progesteron düzeylerinde yükselme olduğunu bulunmuştur (Baştan ve Küplülü 1995, Uyar ve Alan 2008). Fakat melatonin implanttan 35 gün sonra progesteron konsantrasyonunun 1 ng/mL'nin üzerinde bulan araştırmacılar da vardır (Uslu ve ark. 20012). Çalışmamızda ise melatonin implanttan 40 gün sonra koç katımı yapılmış ve kan alınmıştır. Fakat yapılan ölçümlerde progesteron konsantrasyonunun yükseliş seyri izlemediği görüldü. Bundan dolayı da Tuj koyunlarında melatonin senkronizasyon amacıyla uygulama gününün 40 günden daha uzun olması gerektiği görüşü kuvvetlenmektedir.

5. SONUÇ

Üreme sezonu dışındaki Tuj koyunlarına melatonin, progesteron + eCG veya kombine şekilde yapılan östrus senkronizasyonu sonrasında elde edilen sonuçlar aşağıda kısaca derlenmiştir.

- Gruplarda en yüksek östrus oranı progesteron içeren intravaginal sünger uygulanan G3 ve G4'te tespit edildi. Progesteron uygulanan gruplarda (G3 ve G4) sünger uzaklaştırıldıktan sonra östrus başlama saatleri sırasıyla $46,82 \pm 3,91$ ve $40,10 \pm 3,81$ olarak belirlendi. Östrus sürelerinin gruplarda istatistiksel olarak farklı olmadığı 32 ile 35 saat arasında değiştiği gözlemlendi.
- Gebelik bulguları incelendiğinde G1'de %20, G2'de %13,33, G3'de %60, G4'te %46,67 ve G5'te %10 oranında gebelik belirlendi ($P=0,013$). Çalışmadaki G1, G2, G4 ve G5 grubunda gebe kalan koyunların tamamının (%100), G3'te ise %88,89 kuzulama oranlarına ulaşıldı. G2 ve G5 grubunda ikiz doğumun şekillenmediği, G1'de %33,33, G3'de %37,5 ve G4'de 28,57 a ikizlik oranı kaydedildi.
- Çalışmada ortalama kuzu verimi 1,20 olarak hesaplandı. Gruplar arasında en yüksek kuzu verimi G3'de, en düşük yaşama gücü G2'de olduğu saptandı.
- Gruplarda sünger çıkarılma günü serum progesteron konsantrasyonunun G3 ve G4'de diğer gruplardan istatistiksel olarak daha yüksek olduğu ($P<0,001$), diğer örnekleme günlerinde progesteron konsantrasyonunun 1 ng/mL'den daha düşük olduğu belirlendi.

Sunuç olarak, Tuj koyunlarında melatonin implantın tek başına anöstrus döneminde senkronizasyon amacıyla kullanılmasının östrusları uyarmada yetersiz kaldığı ve serum progesteron konsantrasyonunun yükseltmediği belirlenirken, progesteron emdirilmiş vaginal süngerin yalnız veya melatonin ile kombine şekilde kullanılmasının fertilité parametrelerini arttırdığı gözlemlendi. 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.

6. KAYNAKLAR

Abecia JA, Palacín I, Forcada F, Valares JA. The effect of melatonin treatment on the ovarian response of ewes to the ram effect. *Domest Anim Endocrinol*, 31: 52-62, 2006.

Abecia JA, Valares JA, Forcada F, Palacín I, Martín S, Martino A. The effect of melatonin on the reproductive performance of three sheep breeds of Spain. *Small Rumin Res*, 69: 10-16, 2007.

Abecia JA, Forcada F, Zuniga O. The effect of melatonin on the secretion of progesterone in sheep and on the development of ovine embryos in vitro. *Vet Res Commun*, 26: 151-158, 2002.

Abecia JA, Forcada F, Gonzalez-Bulnes A. Pharmaceutical control of reproduction in sheep and goats. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 27: 67-79, 2011.

Abecia JA, Forcada F, González-Bulnes A. Hormonal control of reproduction in small ruminants. *Anim Reprod Sci*, 130: 173-179, 2012.

Akçapınar H. Koyun Yetiştiriciliği. Medisan yayınları, Ankara, 1994.

Aksoy AR, Saatçı M, Özbey M, Dalcı MT. Tuj ırkı koyunların verim özellikleri. I. Döl verimi ve büyüme. *Vet. Bil. Derg*, 17: 73-77, 2001.

Alecozay AA, Selcer KW, Clark JR, Burns JM, Norman RL, Niswender GD, Leavitt WW. Pattern of ovarian progesterone secretion during the luteal phase of the ovine estrous cycle. *Biol Reprod*, 39: 287-294, 1988.

Apgar BS, Greenberg G. Using progestins in clinical practice. *Am Fam Physician*, 62: 1839-1846, 2000.

Armstrong DT, Weiss TJ, Selstam G, Seamark RF. Hormonal and cellular interactions in follicular steroid biosynthesis by the sheep ovary. *J Reprod Fertil Suppl*, 30: 143-154, 1981.

Arthur GH, Noakes DE, Parkinson TJ, England GCW. *Veterinary Reproduction and Obstetrics*, 8th edition, WB Saunders Co. Ltd, London, 2001.

Bağ Keleş B, Fındık M. Karayaka ırkı koyunlarda üreme mevsimi dışında östrüs siklusunun uyarılması ve dölverimi üzerine etkileri. VII. National & I. International Congress of Turkish Society of Veterinary Gynaecology 12 - 15 October, Marmaris, 234-235, 2017.

Baird DT, Campbell BK, Mann GE, McNeilly AS. Inhibin and oestradiol in the control of FSH secretion in the sheep. *J Reprod Fertil Suppl*, 43: 125-138, 1991.

Barrett DMW. An investigation of conventional oestrous synchronization techniques in the ewe. Master Thesis, University of Saskatchewan, Saskatchewan, Canada, 2002

Bartlewski PM, Beard AP, Rawlings NC. The relationship between vaginal mucous impedance and serum concentrations of estradiol and progesterone throughout the sheep estrous cycle *Theriogenology*, 51: 813-827, 1999a.

Bartlewski PM, Beard AP, Cook SJ, Chandolia RK, Honaramooz A, Rawlings NC. Ovarian antral follicular dynamics and their relationships with endocrine variables throughout the oestrous cycle in breeds of sheep differing in prolificacy. *J Reprod Fertil*, 115: 111-124, 1999b.

Bartlewski PM, Beard AP, Rawlings NC. An ultrasonographic study of luteal function in breeds of sheep with different ovulation rates. *Theriogenology*, 52: 115-130, 1999c.

Bartlewski PM. The relationships between ovarian antral follicle dynamics, luteal function, and endocrine variables in ewes. PhD Thesis, University of Saskatchewan, Canada, 2000.

Bartlewski PM, Beard AP, Rawlings NC. An ultrasound-aided study of temporal relationships between the patterns of LH/FSH secretion, development of ovulatory-sized antral follicles and formation of corpora lutea in ewes. *Theriogenology*, 54: 229-245, 2000.

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

Bartlewski PM, Baby TE, Giffin JL. Reproductive cycles in sheep. *Anim Reprod Sci*, 124: 259-268, 2011.

Baştan A. Akkaraman ırkı koyunlarda melatonin ve progesteron uygulamalarının reproduktif performans üzerine etkileri. AÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara, 1995.

Baştan A, Küplülü Ş. Akkaraman ırkı koyunlarda melatonin ve progesteron uygulamalarının reproduktif performans üzerine etkileri. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 42: 263-270, 1995.

Baştan A, Salara S. Koyun ve keçilerde fotoperiyot ve melatonin. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Obstet Gynecol-Special Topics*, 3: 72-77, 2017.

Bekyürek T: Anöstrus dönemindeki Tuj koyunlarında östrusun uyarılması. *Turk J Vet Anim Sci*, 18: 11-15, 1993.

Berlinguer F, Leoni G, Succu S, Spezzigu A, Madeddu M, Satta V, Bebbere D, Contreras-Solis I, Gonzalez-Bulnes A, Naitana S. Exogenous melatonin positively influences follicular dynamics, oocyte developmental competence and blastocyst output in a goat model. *J Pineal Res*, 46: 383-391, 2009.

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.

Bister JL, Noël B, Perrad B, Mandiki SNM, Mbayahaga J, Paquay R. Control of ovarian follicles activity in the ewe. *Domest Anim Endocrinol*, 17: 315-328, 1999.

Bittman EL, Karsch FJ, Hopkins JW. Role of pineal gland in ovine photoperiodism: Regulation of seasonal breeding and negative feedback effects of estradiol upon luteinizing hormone secretion. *Endocrinology*, 113: 29-336, 1983.

Boland MP, Crosby TF, Gordon I. Effect of mating management and PMSG dose on lambing outcome in ewes bred in late anoestrus. *J Agric Sci*, 97: 445-447, 1981.

Burger HG. Inhibin: definition and nomenclature, including related substances. *J Endocrinol*, 117: 159-160, 1988.

Campbell BK, Baird DT, McNeilly AS, Scaramuzzi RJ. Ovarian secretion rates and peripheral concentrations of inhibin in normal and androstenedione immune ewes with an autotransplanted ovary. *J Endocrinol*, 127: 285-296, 1990.

Campbell BK, Picton HM, Mann GE, McNeilly AS, Baird DT. Effect of steroid- and inhibin-free ovine follicular fluid on ovarian follicles and ovarian hormone secretion. *J Reprod Fertil*, 93: 81-96, 1991.

Canooğlu E, Sarıbay K. Üreme kanalının morfolojisi ve üreme fizyolojisi. Semacan A, Kaymaz M, Fındık M, Rışvanlı A, Köker A (Eds). *Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve Jinekoloji*. 2. Baskı, Medipres, Malatya, 467-490, 2015.

Catalkaya M, Kuru M, Kulaksız, R, Pancarci S: Determination of peri-follicular blood flow and follicular dynamics in ewes during breeding season. *Reprod Domest Anim*, 47(Suppl 5): 79, 2012.

Çolak A, Oral H, Gürbüz A. Koyunlarda aşım sezonunda FGA içeren vaginal sünger ile östrus senkronizasyonu. *Bültendif*, 6: 4-6, 1996.

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

Driancourt MA, Gauld IK, Terqui M, Webb R. Variations in patterns of follicle development in prolific breeds of sheep. *J Reprod Fertil*, 78: 565-575, 1986.

Duggavathi R, Bartlewski PM, Barrett DMW, Rawlings NC. Use of high-resolution transrectal ultrasonography to assess changes in numbers of small ovarian antral follicles and their relationships to the emergence of follicular waves in cyclic ewes. *Theriogenology*, 60: 495-510, 2003.

Duggavathi R, Bartlewski PM, Agg E, Flint S, Barrett DMW, Rawlings NC. The effect of the manipulation of FSH-peak characteristics on follicular wave dynamics in sheep: does an ovarianindependent endogenous rhythm in FSH secretion exist? *Biol Reprod*, 72: 1466-1474, 2005.

Ebenhöh O, Hazlerigg D. Modelling a molecular calendar: The seasonal photoperiodic response in mammals. *Chaos Solitons Fractals*, 50: 39-47, 2013.

Emreli AZ, Horoz H, Tek Ç. Merinos ırkı koyunlarda mevsim dışı melatonin ve progesteron uygulamalarının östrus siklusunun uyarılması ve dölverimine etkisi. *İstanbul Üniv Vet Fak Derg*, 29: 267-275, 2003.

Evans ACO. Characteristics of ovarian follicle development in domestic animals. *Reprod Domest Anim*, 38: 240-246, 2003a.

Evans ACO. Ovarian follicle growth and consequences for fertility in sheep. *Anim Reprod Sci*, 78, 289-306, 2003b.

Evans ACO, Duffy P, Crosby TF, Hawken PAR, Boland MP, Beard AP. Effect of ram exposure at the end of progestagen treatment on estrus synchronisation and fertility during the breeding season in ewes. *Anim Reprod Sci*, 84: 349-358, 2004.

Farin CE, Sawyer HR, Niswender GD. Analysis of cell types in the corpus luteum of the sheep. *J Reprod Fertil*, 37: 181-187, 1989.

Findlay JK, Clarke IJ, Robertson DM. Inhibin concentrations in ovarian and jugular venous plasma and the relationship of inhibin with follicle stimulating hormone and luteinizing hormone during the ovine estrous cycle. *Endocrinology*, 126: 528-535, 1990.

Fleisch A, Werne S, Heckendorn F, Hartnack S, Piechotta M, Bollwein H, Thun R, Janett F. Comparison of 6-day progestagen treatment with Chronogest[®] CR and Eazi-breed[™] CIDR[®] G intravaginal inserts for estrus synchronization in cyclic ewes. *Small Rumin Res*, 107: 141-146, 2012.

Flint APF, Sheldrick EL. Ovarian oxytocin and the maternal recognition of pregnancy. *J Reprod Fertil*, 76: 831-839, 1986.

Forcada F, Abecia JA, Zuniga O, Lozano JM. Variation in the ability of melatonin implants inserted at two different times after the winter solstice to restore reproductive activity in reduced seasonality ewes. *Aust J Agric Res*, 53: 167-173, 2002.

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.

Fortune JE, Sirois J and Quirk SM. The growth and differentiation of ovarian follicles during the bovine estrous cycle: Relationship between ultrasonic assessment of the corpus luteum and plasma progesterone concentration in heifers. *Theriogenology*, 29: 95-109, 1988.

Frye CA. Steroids, reproductive endocrine function and affect. *Minerva Ginecol*, 61: 541-562, 2009.

Gibbons JR, Kot K, Thomas DL, Wiltbank MC, Ginther OJ. Follicular and FSH dynamics in ewes with a history of high and low ovulation rates. *Theriogenology*, 52: 1005-1020, 1999.

Goodman RL, Karsch FJ. A critique of the evidence on the importance of steroid feedback to seasonal changes in gonadotrophin secretion. *J Reprod Fertil Suppl*, 30: 1-13, 1981.

Goodman RL, Legan SJ, Ryan KD, Foster DL, Karsch FJ. Two effects of estradiol that normally contribute to the control of tonic LH secretion in the ewe. *Biol Reprod*, 23: 415-422, 1980.

Goodman RL. Neuroendocrine control of the ovine estrous cycle. Knobil E, Neill JD (Eds). *The Physiology of Reproduction*. Raven Press, New York. 660-693, 1929-1969, 1994.

Gordon I. *Controlled Reproduction in Sheep and Goats*. CABI Publishing, United Kingdom, 1997.

Gungor O, Cenesiz M, Pancarci SM, Yildiz S, Kaya M, Kacar C, Ozyurlu N, Gurbulak K. Effects of different intravaginal progesterone releasing devices on estrous synchronization and LH surge in fattailed ewes during non-breeding season. *Med Weter*, 63: 1316-1319, 2007.

Hafez ESE, Hafez B. *Reproduction in Farm Animals*. 7th Edition, Wiley-Blackwell Publishing, Baltimore, USA, 2013.

Hansel W, Convey EM. Physiology of the estrous cycle. *J Anim Sci*, 57: 404-424, 1983.

Hashemi M, Safdarian M, Kafi M. Estrous response to synchronization of estrus using different progesterone treatments outside the natural breeding season in ewes. *Small Rumin Res*, 65: 279-283, 2006.

Henderson KM, Savage LC, Ellen RL, Ball K, McNatty KP. Consequences of increasing or decreasing plasma FSH concentrations during the preovulatory period in Romney ewes. *J Reprod Fertil*, 84: 187-196, 1988.

Hunter MG Characteristics and causes of the inadequate corpus luteum. *J Reprod Fertil Suppl*, 43: 91-99, 1991.

Jackson CG, Neville TL, Mercadante VRG, Waters KM, Lamb GC, Dahlen CR, Redden RR: Efficacy of various five-day estrous synchronization protocols in sheep. *Small Rumin Res*, 120: 100-107, 2014.

Joseph IBJK, Currie WD, Rawlings NC. Effects of time after ovariectomy, season and oestradiol on luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretion in ovariectomized ewes. *J Reprod Fertil*, 94: 511-523, 1992.

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 Üniv Vet Fak Derg*, 14: 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. Alaçam E (Ed). *Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite*. 8. Baskı, Medisan, Ankara, 23-40. 2015.

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 Univ Vet Fak Derg*, 23: 459-465, 2017.

Kaneko H, Nakanishi Y, Taya K, Kishi H, Watanabe G, Sasemoto S, Hasegawa Y. Evidence that inhibin is an important factor in the regulation of FSH secretion during the mid-luteal phase in cows. *J Endocrinol*, 136: 35-41, 1993.

Karsch FJ, Legan SJ, Ryan KD, Foster DL. Importance of estradiol and progesterone in regulating LH secretion and estrous behavior during the sheep estrous cycle. *Biol Reprod*, 23: 404-413, 1980.

Kaya M, Yildiz S, Guven B. The determination of plasma progesterone, oestradiol-17beta and luteinizing hormone levels during oestrous period of Tuj ewe-lambs following oestrus induction. *Rev Méd Vét*, 156: 628-632, 2005.

Kaya S, Kacar C, Kaya D, Aslan S. The effectiveness of supplemental administration of progesterone with GnRH, hCG and PGF2 α on the fertility of Tuj sheep during the non-breeding season. *Small Rum Res*, 113: 365-370, 2013.

Kaymakçı M. İleri Koyun Yetiştiriciliği. Genişletilmiş 5. Baskı, Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri, İzmir, 2016.

Keyes PL, Gadsby JE, Yuh KC, Bill CH. The corpus luteum. *Inti Rev Physiol*, 27: 57-97, 1983.

Khalifa EI, Ahmed ME, Hafez YH, El-Zolaky OA, Bahera KM, Abido AA. Age at puberty and fertility of Rahmani sheep fed on biological inoculated corn silage. *Annals of Agricultural Sciences*, 58: 163-172, 2013.

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 September, 192-192, 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, Erkılıç EE, Kulaksız R. Synchronization with controlled internal drug release (CIDR) on exacerbate oxidative and nitrosative stress and leptin levels in Abasian goats. 12th International Conference on Goats, 25-30 September, 191-191, 2016c.

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 ÜnivVet Fak Derg*, 6: 119-125, 2017c.

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, 2018.

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, 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, 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, Demir MC, Kaçar C. Üreme sezonu dışındaki Romanov koyunlarına progesteron destekli östrus senkronizasyonu uygulamalarının döl verimine etkisi. 1. Uluslararası Iğdır 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 (ICAFOF), 2-5 April, 83-83, 2018e.

Laçın E, Aksoy AR. Kars bölgesinde yetiştirilen Morkaraman ve Tuj kuzularının büyüme özelliklerinin karşılaştırılması. Kafkas Univ Vet Fak Derg, 9: 33-37, 2003.

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.

Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. J Am Chem Soc, 80, 2587, 1958.

Letelier CA, Contreras-Solis I, García-Fernández RA, Ariznavarreta C, Tresguerres JA, Flores JM, Gonzalez-Bulnes A. Ovarian follicular dynamics and plasma steroid concentrations are not significantly different in ewes given intravaginal sponges containing either 20 or 40 mg of fluorogestone acetate. Theriogenology, 71: 676-682, 2009.

Levine JE, Pau KY, Ramirez VD, Jackson GL. Simultaneous measurement of luteinizing hormone-releasing hormone and luteinizing hormone release in unanesthetized, ovariectomized sheep. Endocrinology, 111: 1449-1455, 1982.

Malpaux B, Robinson JE, Wayne NL, Karsch FJ. Regulation of the onset of the breeding season of the ewe: importance of long days and of an endogenous reproductive rhythm. J Endocrinol, 122: 269-278, 1989.

Malpaux B, Wayne NL, Karsch FJ. Termination of the breeding season in the Suffolk ewe: Involvement of an endogenous rhythm of reproduction. Biol Reprod, 39: 254-263, 1988.

Malpaux B, Viguié C, Skinner DC, Thiery JC, Chemineau P. Control of the circannual rhythm of reproduction by melatonin in the ewe. Brain Res Bull, 44, 431-438, 1997.

Mann GE, Campbell BK, McNeilly AS, Baird DT. The role of inhibin and oestradiol in the control of FSH secretion in the sheep. J Endocrinol, 133: 381-391, 1992.

Mann GE, Payne JH, Lamming GE. Hormonal regulation of oxytocin-induced prostaglandin F_{2α} secretion by the bovine and ovine uterus in vivo. Domest Anim Endocrinol, 21: 127-141, 2001.

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.

Martemucci G, D'Alessandro AG. Synchronization of oestrus and ovulation by short time combined FGA, PGF_{2α}, GnRH, eCG treatments for natural service or AI fixed-time. Anim Reprod Sci, 123: 32-39, 2011.

Moenter SM, Caraty A and Karsch FJ. The estradiol-induced surge of gonadotropin-releasing hormone in the ewe. *Endocrinology*, 127: 1375-1384, 1990.

Murray JF, Downing JA, Evans G, Findlay JK, Scaramuzzi RJ. Epidermal growth factor acts directly on the sheep ovary in vivo to inhibit oestradiol-17 beta and inhibin secretion and enhance progesterone secretion. *J Endocrinol*, 131: 253-264, 1993.

Niswender GD, Juengal JL, Silva PJ, Rollyson MK, McIntush EW. Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum. *Physiol Rev*, 80: 1-29, 2000.

Oral H, Pancarci SM, Gungor O, Kacar C. Determination of gestational age by measuring fetal heart diameter with transrectal ultrasonograph in sheep. *Med Weter*, 63: 1558-1560, 2007.

O'Shea JD, Rodgers RJ, Wright PJ. Cellular composition of the sheep corpus luteum in the mid- and late luteal phases of the oestrous cycle. *J Reprod Fertil*, 76: 685-691, 1986.

Ozturkler Y, Colak A, Baykal A, Guven B. Combined effect of prostaglandin analogue and a progestagen treatment for 5 days on oestrus synchronization in Tushin ewes. *Indian Vet J*, 80: 917-920, 2003.

Öcal H, Doğan H, Saat N, Aydın M. Progesteron, progestinler ve antiprogestinler. *Turkiye Klinikleri J Vet Sci Obstet Gynecol-Special Topics*, 1: 60-86, 2015.

Öztürkler Y. Koyun ve keçilerde kısa süreli östrus senkronizasyonu. *Turkiye Klinikleri J Reprod Artif Insemin-Special Topics*, 1: 9-19, 2015.

Powell MR, Kaps M, Lamberson WR, Keisler DH. Use of melengestrol acetate-based treatments to induce and synchronize estrus in seasonally anestrous ewes. *J Anim Sci*, 74, 2292-2302, 1996.

Quirke JF, Hanrahan JP, Gosling JP. Plasma progesterone levels throughout the oestrous cycle and release of LH at oestrus in sheep with different ovulation rates. *J Reprod Fertil*, 55: 37-44, 1979.

Rawlings NC, Cook SJ. LH secretion around the time of the preovulatory gonadotrophin surge in the ewe. *Anim Reprod Sci*, 30: 289-299, 1993.

Reed MJ, Purohit A, Woo LW, Newman SP, Potter BV. Steroid sulfatase: Molecular biology, regulation, and inhibition. *Endocr Rev*, 26: 171-202, 2005.

Russel A. Body condition scoring of sheep. *In Practice*, 6: 91-93, 1984.

Seekallu SV, Toosi BM, Duggavathi R, Barrett DMW, Davies KL, Waldner C, Rawlings NC. Ovarian antral follicular dynamics in sheep revisited: comparison among estrous cycles with three or four follicular waves. *Theriogenology*, 73: 670-680, 2010.

Senger PL. Pathways to Pregnancy and Parturition. *Current Conceptions*, Pullman, WA, 1997.

Sheldrick EL, Flint APF. Endocrine control of uterine oxytocin receptors in the ewe. *J Endocrinol*, 106: 249-258, 1985.

Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas*, 47: 277-283, 2004.

Smith JT, Clarke IJ. Seasonal breeding as a neuroendocrine model for puberty in sheep. *Mol Cell Endocrinol*, 324: 102-109, 2010.

Szezepanski W, Milewski S, Brzostowski H, Tanski Z, Czemiawska-Zajac S. Detection of oestrus and pregnancy in sheep basing on electrical resistance of vaginal mucus. *Acta Acad AgricTech Olstenensis*, 41: 127-134, 1994.

Tsonis CG, Quigg H, Lee VW, Leversha L, Trounson AO, Findlay JK. Inhibin in individual ovine follicles in relation to diameter and atresia. *J Reprod Fertil*, 67: 83-90, 1983.

TÜİK: Genel nüfus sayıları, Hayvancılık istatistikleri. <http://www.tuik.gov.tr/Start.do>. Erişim: 12.12.2018

Ucar O, Kaya M, Yildiz S, Onder F, Cenesiz M, Uzun M. Effect of progestagen/PMSG treatment for oestrus synchronization of Tuj ewes to be bred after the natural breeding season. *Acta Vet Brno*, 74: 385-393, 2005.

Ungerfeld R, Rubianes E. Estrous response to ram effect in Corriedale ewes primed with medroxyprogesterone during the breeding season. *Small Rumin Res*, 32: 89-91, 1999.

Uslu BA, Tasal I, Gulyuz F, Sendag S, Ucar O, Goericke-Pesch S, Wehrend S. Effects of oestrus synchronisation using melatonin and norgestomet implants followed by eCG injection upon reproductive traits of fat-tailed Morkaraman ewes during suckling, anoestrus season. *Small Rumin Res*, 108: 102-106, 2012.

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

Vazquez MI, Forcada F, Casao A, Abecia JA, Sosa C, Palacin I. Undernutrition and exogenous melatonin can affect the in vitro developmental competence of ovine oocytes on a seasonal basis. *Reprod Domest Anim*, 45: 677-684, 2010.

Viguié C, Caraty A, Locatelli A, Malpoux B. Regulation of LHRH secretion by melatonin in the ewe. I. Simultaneous delayed increase in LHRH and LH pulsatile secretion. *Biol Reprod*, 52: 1114-1120, 1995.

Vilarino M, Rubianes E, van Lier E, Menchaca A. Serum progesterone concentrations, follicular development and time of ovulation using a new progesterone releasing device (DICO®) in sheep. *Small Rumin Res*, 91: 219-224, 2010.

Webb R, England BG. Identification of the ovulatory follicle in the ewe: Associated changes in follicular size, thecal and granulosa cell luteinizing hormone receptors, antral fluid steroids, and circulating hormones during the preovulatory period. *Endocrinology*, 110: 873-881, 1982.

Welch RAS, Andrewes WD, Barnes DR, Bremer K, Harvey TG. CIDR dispensers for oestrus and ovulation control in sheep. In: *Proceedings of the 10th International Congress on Animal Reproduction & Artificial Insemination*, Vol. 3, Urbana, IL, USA, 354-355, 1984.

Wheaton JE. Regional brain content of luteinizing hormone-releasing hormone in sheep during the estrus cycle, seasonal anestrus, and after ovariectomy. *Endocrinology*, 104: 839-844, 1979.

Wheaton JE, Mullett MA, Cornelius SG. Plasma follicle stimulating hormone and luteinizing hormone patterns during the estrous cycle of ewes. *Theriogenology*, 21: 989-999, 1984.

Wheaton JE, Carlson KM, Windels HF, Johnston LJ. CIDR: A new progesterone-releasing intravaginal device for induction of estrus and cycle control in sheep and goats. *Anim Reprod Sci*, 33: 127-141, 1993.

Yalçın BC. Koyun yetiştiriciliğine giriş. Aytuğ CN, Alaçam E, Özkoç Ü, Yalçın BC, Gökçen H, Türker H (Eds). *Koyun-Keçi Hastalıkları ve Yetiştiriciliği*. Tüm Vet Hayvancılık Hizmetleri Yayını, Teknografik Matbaası, İstanbul, 378-387, 1990.

Yalçın C. Özel Zootečni (Koyun ve keçi yetiştiriciliği). *Zootečni Ders Notları*, İÜ Veteriner Fakültesi, İstanbul, 1988.

Yılmaz B. Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi. Feryal Matbaacılık, Ankara, 1999.

Yılmazer Ç. Koyunlarda üreme sezonu dışında melatonin ve kısa süreli progesteron uygulamalarının üreme performansına etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Samsun, 2015.

Zonturlu AK, Özyurtlu N, Kaçar C. Effect of different doses PMSG on estrus synchronization and fertility in Awassi ewes synchronized with progesterone during the transition period. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 17: 125-129, 2011.

Zonturlu AK, Kaçar C, Kaya S, Emre B, Korkmaz Ö, Arı UÇ. Effect of double GnRH injections on reproductive parameters in Awassi ewes receiving long-term progesterone. *J Appl Anim Res*, 46: 1103-1107, 2018.

ÖZGEÇMİŞ

Bitlis'in Ahlat ilçesinde 01.07.1986 yılında doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Ahlat'ta tamamladım. 2008-2013 yılları arası Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesinde eğitimimi tamamlayarak 2013-2014 yılları arasında Ardahan'nın Göle ilçesinde Mera Tarım ve Hayvancılık İşletmesinde 6 ay çalıştım. 2015 yılında Kars'ın Selim ilçesinde Kaya Veteriner Kliniğini açtım ve halen aynı klinikte Veteriner Hekimlik yapmaya devam ediyorum. Yüksek Lisans eğitimime 2016 yılında Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalında başladım. Evli ve bir çocuk babasıyım.

