

T. C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOĞUM, JİNEKOLOJİ VE SUNİ TOHUMLAMA ANABİLİM DALI



**İVESİ İRKİ KOYUNLARDA ÜREME MEVSİMİNDE KULLANILAN
MELATONİN İMPLANTININ FERTİLİTE PARAMETRELERİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

DOKTORA TEZİ

Onur BAHAN

Danışman

Prof. Dr. Gökhan DOĞRUER

HATAY – 2024

T. C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOĞUM, JİNEKOLOJİ VE SUNİ TOHURLAMA ANABİLİM DALI

**İVESİ İRKİ KOYUNLARDA ÜREME MEVSİMİNDE KULLANILAN
MELATONİN İMPLANTININ FERTİLİTE PARAMETRELERİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

DOKTORA TEZİ

Onur BAHAN

Danışman

Prof. Dr. Gökhan DOĞRUEK

HATAY – 2024

T. C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOĞUM, JİNEKOLOJİ VE SUNİ TOHURLAMA ANABİLİM DALI

**İVESİ İRKİ KOYUNLARDA ÜREME MEVSİMİNDE KULLANILAN
MELATONİN İMPLANTININ FERTİLİTE PARAMETRELERİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

DOKTORA TEZİ

Onur BAHAN

Bu tez aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından 06/05/2024 günü sözlü olarak yapılan tez savunma sınavında oybirliği ile kabul edilmiştir.

Tez Jürisi: Jüri başkanı: Prof. Dr. Gökhan DOĞRUER
Üye : Prof. Dr. Mustafa Kemal SARIBAY
Üye : Doç. Dr. Cafer Tayyar ATEŞ
Üye : Doç. Dr. İbrahim Mert POLAT
Üye : Doç. Dr. Murat Onur YAZLIK

Bu tez, Enstitümüz Doğum, Jinekoloji ve Suni Tohumlama Anabilim Dalı'nda
hazırlanmıştır.

.../.../2024

Prof. Dr. İbrahim Halil ÇERÇİ
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Doktora öğrenimim boyunca ve tez çalışmamda bilgi ve tecrübeleriyle beni yönlendiren danışman hocam Prof. Dr. Gökhan DOĞRUEER'e; desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen Prof. Dr. Yaşar ERGÜN'e, Prof. Dr. Mustafa Kemal SARIBAY'a, Prof. Dr. Murat YÜKSEL'e, Doç. Dr. Ayşe Merve KÖSE'ye, Doç. Dr. Ece KOLDAŞ ÜRER'e ve Dr. Öğr. Üyesi Ahmet GÖZER'e; tez çalışmamda bana yardımcı olan Veteriner Hekim arkadaşlarım Ali PARLAKGÜN'e, Ayşe ÇİNPOLAT'a, Çağla ŞAHİN'e, Kadircan CEVHERECİ'ye, Mahmut CENGİZ'e, Mehmet Ali AHREZ'e ve Özlem GÜZEY'e; tez çalışmamdaki bulguların istatistiksel analizlerinin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen ancak 6 Şubat 2023 tarihindeki deprem felaketinde kaybettiğimiz Dr. Öğr. Üyesi Pınar AMBARCIOĞLU KISAÇAM'a; istatistiksel analizlerin değerlendirilmesinde katkı sağlayan Doç. Dr. Ufuk KAYA'ya ve Prof. Dr. Akın YAKAN'a; ve varlıklarıyla bana her zaman destek olan aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
ÇİZELGELER DİZİNİ	VII
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	VIII
ÖZET	X
ABSTRACT.....	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. İvesi Irkı Koyunların Genel Özellikleri	4
2.2. Koyunlarda Pubertas	5
2.3. Koyunlarda Üreme Özellikleri.....	6
2.4. Koyunlarda Östrus Siklusunun Evreleri	8
2.5. Koyunlarda Östrus Siklusunun Hormonal Mekanizması.....	9
2.6. Koyunlarda Üremenin Kontrolü	11
2.7. Koyunlarda Üremenin Kontrolünde Kullanılan Hormonlar	11
2.7.1.Progestagenler	12
2.7.2.Prostaglandinler.....	14
2.7.3.Gonadotropinler	15
2.7.4.Melatonin	17
2.7.4.1.Melatoninin Salgılanması.....	17
2.7.4.2.Melatonin Reseptörleri.....	18
2.7.4.3.Melatoninin Antioksidatif Etkisi.....	20
2.7.4.4.Melatoninin Reprodüktif Etkileri.....	21
2.7.4.5.Melatoninin Ovaryan Yapılar Üzerine Etkisi	23
2.7.4.6.Melatoninin Ovulasyon Üzerine Etkisi.....	24
2.7.4.7.Melatoninin Oosit Üzerine Etkisi	25
2.7.4.8.Melatoninin Fertilizasyon Üzerine Etkisi	26
2.7.4.9.Melatoninin Embriyo Üzerine Etkisi	27

2.7.4.10. Melatoninin Uterus ve Maternal Kabul Üzerine Etkisi	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1.Gereç	31
3.2.Yöntem.....	32
3.2.1.Çalışmaya Alınan Koyunların Gruplara Ayrılması ve Östrus Senkronizasyon Protokolleri	32
3.2.2.Kan Örneklerinin Alınması	34
3.2.3.Hormon Analizleri	35
3.2.4.Ultrasonografi ile Gebelik Muayeneleri.....	35
3.2.5.Doğum Verilerinin Alınması	36
3.2.6.Değerlendirilen Veriler	37
3.3.İstatistiksel Analizler.....	39
4. BULGULAR	40
4.1.Vücut Kondüsyon Skorları (VKS).....	40
4.2.Sünger Uygulaması Anında Östrus Sikluslarının Fazı	40
4.3.Östrus Oranları	40
4.4. Sünger Uygulaması Anında Östrus Sikluslarının Fazına Göre Östrus Başlangıç Zamanları	41
4.5. Sünger Uygulaması Anında Östrus Sikluslarının Fazına Göre Aşımların Tamamlanma Oranları	42
4.6.Çalışma Gruplarında Östrus Başlangıç Zamanları.....	43
4.7.Çalışma Gruplarında Aşımların Tamamlanma Oranları	44
4.8.Aşım Anındaki Progesteron Düzeyleri	45
4.9.Aşımdan 18 gün Sonraki Progesteron Düzeyleri	46
4.10.Ultrasonografi ile Gebelik Muayenesi Bulguları	47
4.11.Doğum Verileri	49
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ	66
7. KAYNAKLAR	67
ÖZGEÇMİŞ	80

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Türkiye’de yıllara göre koyun sayısının değişimi (Günaydın 2009, TÜİK 2010, TÜİK 2020, TÜİK 2022, TÜİK 2023).....	1
Şekil 2.1. İvesi ırkı koyun ve İvesi ırkı koç (Galal ve ark. 2008).....	5
Şekil 2.2. Koyunlarda pubertasa ulaşma zamanını belirleyen faktörler (Jainudeen ve ark. 2000).	6
Şekil 2.3. Koyunlarda yıllık üreme aktivitesinin fotoperiyot ile ilişkisi (Foster ve ark. 1986).	7
Şekil 2.4. Koyunlarda östrus siklusundaki hormonal profil ve LH salınım sıklığı (Reyes-Ramirez ve ark. 2021).....	9
Şekil 2.5. Östrus siklusunu düzenleyen hipotalamus-hipofiz-gonadal ekseninin endokrin geri bildirim mekanizmalarını gösteren şematik diyagram (Crowe 2011).	10
Şekil 2.6. Epifiz bezinde melatonin sentezinin kontrolü (Çam ve Erdoğan 2003).	18
Şekil 3.1. Çalışmadaki koyunlar.	31
Şekil 3.2. Çalışmadaki grupların işaretlenmesi.	32
Şekil 3.3. Çalışmadaki koyunlara melatonin implantı uygulanması.	33
Şekil 3.4. Çalışmadaki koyunlara progestagen içeren sünger uygulanması.	33
Şekil 3.5. Çalışmadaki gruplarda uygulanan östrus senkronizasyon ve aşım protokolleri.	34
Şekil 3.6. Çalışmadaki koyunlardan kan örneklerinin alınması.	35
Şekil 3.7. Çalışmadaki koyunlarda ultrasonografi ile gebelik muayenesi.	36
Şekil 3.8. Gebeliğin aşımdan 50 gün sonraki ultrasonografik görüntüsü.	36

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1. Çalışma gruplarında çalışma başlangıcında VKS ortalamaları.	40
Çizelge 4.2. Sünger uygulaması anında östrus sikluslarının fazı.	40
Çizelge 4.3. Östrus senkronizasyonu sonrasındaki östrus oranları.	41
Çizelge 4.4. Sünger uygulaması anında östrus sikluslarının fazına göre östrus başlangıç zamanları.	41
Çizelge 4.5. Sünger uygulaması anında östrus sikluslarının fazına göre aşımın tamamlanma oranları.	42
Çizelge 4.6. Çalışma gruplarında östrus başlangıç zamanları.	43
Çizelge 4.7. Çalışma gruplarında aşımın tamamlanma oranları.	44
Çizelge 4.8. Gebelik durumuna göre aşım anındaki progesteron düzeyleri.	46
Çizelge 4.9. Gebelik durumu ile aşımdan 18 gün sonraki progesteron düzeyleri.	46
Çizelge 4.10. Çalışma gruplarındaki embriyonik ölümlerin sayıları.	47
Çizelge 4.11. Yavru sayısı bakımından aşımdan 18 gün sonraki progesteron düzeyleri. ...	47
Çizelge 4.12. İlk aşımdaki gebelik ve konsepsiyon oranları.	48
Çizelge 4.13. İlk aşımdan sonraki östrusta elde edilen gebelik oranları.	48
Çizelge 4.14. İlk aşımda ve ilk aşımdan sonraki östrusta elde edilen toplam gebelik oranları.	48
Çizelge 4.15. Çalışma gruplarındaki bazı doğum verileri.	49
Çizelge 4.16. Çalışma gruplarındaki yavru doğum ağırlıkları ortalamaları.	49

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

%	: Yüzde
<	: Küçüktür işareti
>	: Büyüktür işareti
±	: Artı-eksi işareti
°C	: Santigrat derece
ATP	: Adenozin trifosfat
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
CAP	: Chlormadinon asetat
CAT	: Katalaz
CGR	: Koryogonadotropin reseptör
DMA	: Delmadinone asetat
DNA	: Deoksiribonükleik asit
eCG	: Kısrak koryonik gonadotropini
ER	: Östrojen reseptörü
FGA	: Florogeston asetat
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
GnIH	: Gonadotropin inhibe edici hormon
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
GPx	: Glutasyon peroksidaz
hCG	: İnsan koryonik gonadotropini
HIOMT	: Hidroksi İndol O-Metil Transferaz
IFNt	: İnterferon tau
IGF-I	: İnsülin benzeri büyüme faktörü I
IU	: İnternasyonal ünite
IVC	: İn-vitro kültür
IVF	: İn-vitro fertilizasyon
IVM	: İn-vitro maturasyon
kg	: Kilogram
KO	: Ksantin oksidaz
LH	: Lüteinleştirici hormon

LOPU	: Laparoskopik ovum pick-up
MA	: Megestrol asetat
MAP	: Medroksiprogesteron asetat
mg	: Miligram
MGA	: Melengestrol asetat
MHz	: Megahertz
ml	: Mililitre
MOET	: Çoklu ovulasyon ve embriyo transferi
MÖD	: Medial ön beyin demeti
mRNA	: Messenger ribonükleik asit
NA	: Norepinefrin
NAT	: N-Asetil Transferaz
ng	: Nanogram
NOS	: Nitrik oksit sentaz
P4	: Progesteron
PGF_{2α}	: Prostaglandin F _{2α}
PR	: Progesteron reseptörü
PRG	: Proligeston
PVN	: Paraventriküler nükleus
RH	: Retinohipotalamik
RNS	: Reaktif nitrojen türleri
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SCG	: Superior servikal ganglion
SCN	: Suprakiazmatik nükleus
SOD	: Süperoksit dismutaz
StAR	: Steroidojenik akut düzenleyici protein
VKS	: Vücut kondüsyon skoru

ÖZET

İvesi Irkı Koyunlarda Üreme Mevsiminde Kullanılan Melatonin İmplantının Fertilite Parametreleri Üzerine Etkisi

Bu çalışmada, İvesi ırkı koyunlarda üreme mevsiminde kullanılan melatonin implantının fertilite parametreleri üzerine etkilerini araştırmak amaçlandı. Bu çerçevede östrus oranları, östrus başlangıç zamanları, aşımın tamamlanma oranları, aşım anındaki progesteron düzeyleri, aşımdan 18 gün sonraki progesteron düzeyleri, embriyonik ölüm oranları, gebelik oranları, çoklu doğum oranları, kuzulama oranları, yavru verimleri ve yavru doğum ağırlıkları değerlendirildi. Materyal olarak kullanılan 120 baş İvesi ırkı koyun rastgele dört gruba ayrıldı. Grup 1'e (n=30) östrus senkronizasyon protokolü başlangıcından 20 gün önce, Grup 2'ye (n=30) östrus senkronizasyon protokolü başlangıcından 10 gün önce, Grup 3'e (n=30) östrus senkronizasyon protokolü başlangıcında 18 mg melatonin içeren implant yerleştirildi. Grup 4'e (kontrol grubu, n=30) ise melatonin implantı uygulaması yapılmadı. Çalışmada kullanılan koyunların tamamına, östrus senkronizasyonu amacıyla 60 mg medroksiprogesteron asetat içeren sünger vaginaya yerleştirildi. Süngerler 12 gün süreyle vaginada tutuldu. Süngerlerin çıkartılması sırasında 500 IU eCG ve 0.075 mg PGF_{2α} kas içi uygulandı. Koçlar, süngerlerin çıkartılmasından 12 saat sonra başlanılarak, günde iki kez sabah-akşam olmak üzere, 2'şer saat süreyle koyunlar arasına katıldı. Östrusları tespit edilen ve aşımları tamamlanan koyunlar sürüden ayrılarak farklı bir bölmeye alındı. Serum progesteron konsantrasyonlarının değerlendirilmesi amacıyla; intravaginal sünger uygulaması anında, aşımdan hemen sonra ve östrus belirtilerinin görülmesinden 18 gün sonra tüm gruplardan kan örnekleri alındı. İvesi ırkı koyunlarda üreme mevsiminde kullanılan melatoninin; östrus oranlarında, östrus başlangıç zamanlarında, aşımın tamamlanma oranlarında, aşımdan 18 gün sonraki progesteron düzeylerinde, embriyonik ölüm oranlarında, gebelik oranlarında, çoklu doğum oranlarında, kuzulama oranlarında, yavru verimlerinde ve yavru doğum ağırlıklarında çalışma grupları arasında istatistiksel fark oluşturmadığı; ancak bazı noktalarda olumlu veya olumsuz etkilerinin görülebileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: İvesi, koyun, üreme mevsimi, melatonin, fertilite.

ABSTRACT

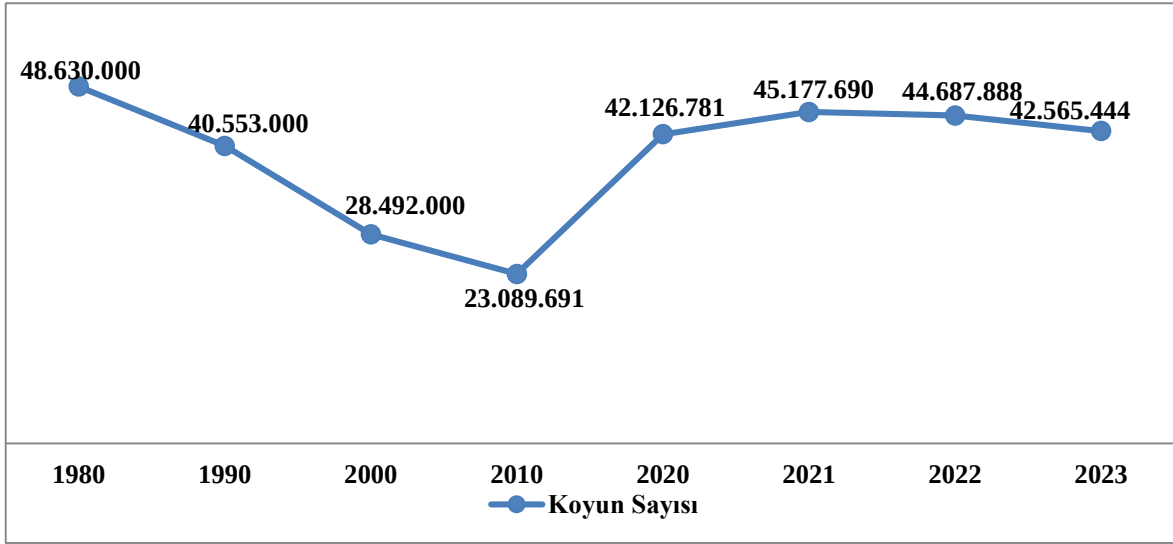
Effect of Melatonin Implant During the Breeding Season on Fertility Parameters in Awassi Ewes

The objective of this study was to investigate the impact of melatonin implants on fertility parameters in Awassi ewes during the breeding season. Parameters such as estrus rates, onset times of estrus, mating completion rates, progesterone levels at mating, progesterone levels 18 days post-mating, embryonic death rates, pregnancy rates, multiple birth rates, lambing rates, lamb yields, and lamb birth weights were evaluated. A total of 120 Awassi ewes were randomly assigned to four groups for the study. Group 1 (n=30) received melatonin implants 20 days prior to the initiation of the estrus synchronization protocol, Group 2 (n=30) received melatonin implants 10 days prior to the initiation of the estrus synchronization protocol, Group 3 (n=30) received melatonin implants at the onset of the estrus synchronization protocol, and Group 4 (control group, n=30) did not receive melatonin implants. All sheep were subjected to vaginal sponge insertion containing 60 mg of medroxyprogesterone acetate for estrus synchronization, which remained in place for 12 days. Upon sponge removal, 500 IU of eCG and 0.075 mg of PGF_{2α} were administered intramuscularly. Rams were introduced to the ewes twice daily (morning and evening) for two hours each time, starting 12 hours after sponge removal. Ewes identified in estrus and completing mating were segregated from the flock. Blood samples were collected from all groups during vaginal sponge insertion, immediately post-mating, and 18 days after estrus onset to assess serum progesterone concentrations. The results indicated that melatonin use during the breeding season in Awassi ewes did not yield statistically significant differences among the study groups in terms of estrus rates, onset times of estrus, mating completion rates, progesterone levels 18 days post-mating, embryonic death rates, pregnancy rates, multiple birth rates, lambing rates, lamb yields, and lamb birth weights. However, it was inferred that positive or negative effects might be observed in certain aspects.

Keywords: Awassi, ewe, breeding season, melatonin, fertility.

1. GİRİŞ

Koyun yetiştiriciliğinde kazanç, koyunlardan elde edilen sağlıklı kuzu sayısındaki artış ile ölçülmektedir. Bu sebeple koyunların biyolojik etkinliklerini geliştirerek ekonomik karlılıklarını artırmak temel amaçtır (Reyes-Ramirez ve ark. 2021). Türkiye, 1980’li yıllarda sahip olduğu yaklaşık 48 milyon baş koyun sayısı ile dünya sıralamasında ilk on ülke arasında yer almaktaydı. Ancak aradan uzun yıllar geçmesine rağmen hala aynı seviyelere ulaşamadığı görülmektedir (Şekil 1.1.).



Şekil 1.1. Türkiye’de yıllara göre koyun sayısının değişimi (Günaydın 2009, TÜİK 2010, TÜİK 2020, TÜİK 2022, TÜİK 2023).

Koyunların da içerisinde bulunduğu memeli hayvanlar, yaklaşan mevsime uygun fizyoloji ve davranışa sahip olabilmek için yıllık gün uzunluğunu öngörebilecek bir biyolojik mekanizmaya sahiptirler (Barrett ve Bolborea, 2012). Dünyadaki birçok koyun ırkının mevsimsel bir üreme ritmine (fotoperiyot) sahip olması, kuzuların gıda ve sıcaklıkla ilgili olarak yılın en uygun zamanında doğmasını sağlayan doğal bir süreçtir (Reyes-Ramirez ve ark. 2021). Koyunlar yılın büyük bir bölümünde üreme aktivitesi göstermediğinden dolayı koyunlardan yılda sadece bir defa kuzu alınabilmesi ve üreme mevsiminde karşılaşılan fertilitate problemleri talep edilen koyun eti ve sütü üretiminin sınırlandırılmasına sebep olmaktadır (Bartlewski ve ark. 2011). Koyunlardan yaşamı boyunca

ortalama 5 kuzu elde edilebilmesi, gebelik süresinin beş ay olması, altı ay gibi üreme yönünden inaktif bir dönemin bulunması ve üreme mevsiminde karşılaşılan fertilitite problemleri araştırmacıları koyunlarda reproduktif performansı ve fertilitiyi artırmaya yönelik üremenin kontrolü girişimlerine yönlendirmiştir (Reyes-Ramirez ve ark. 2021).

Mevsime bağlı poliöstrus gösteren türler içerisinde yer alan koyunlarda; gün ışığının azalmasına bağlı olarak endojen melatonin konsantrasyonunun artması hipotalamustan gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) salınımına sebep olmaktadır. GnRH ise hipofiz ön lobundan folikül stimüle edici hormon (FSH) ve lüteinleştirici hormon (LH) salınımını tetiklemektedir. Buna bağlı olarak ovaryum aktivitesi başlamakta ve koyunlar düzenli olarak östrus göstermektedirler (Bronson 1988, Goodman 1988, Lincoln 1992). Ovaryum aktivitesinin uyarılması ve senkronizasyonu amacıyla koç etkisi, ışık/karanlık uygulamaları, laktasyonun sona erdirilmesi gibi hormonal olmayan yöntemler kullanılabileceği gibi; melatonin, progestagenler, prostaglandinler, kısarak koryonik gonadotropini (eCG), GnRH, insan koryonik gonadotropini (hCG) gibi hormon uygulamaları veya bunların kombinasyonları kullanılabilmektedir. Bu uygulamalar farklı protokoller kullanılarak anöstrus döneminde, üreme mevsimine geçiş döneminde ve üreme mevsiminde uygulanabilmektedir (Uçar ve Özyurtlu 2012).

Koyunlarda reproduktif performansı geliştirmeye yönelik uygulamalardan biri olan melatonin uygulaması, östrus sikluslarını başlatmadaki etkisinin yanında ovaryum aktivitesini de desteklemektedir (Williams 1991). Koyunlarda melatonin implantları genellikle anöstrus döneminde kullanılmasına rağmen (Kouimtzis ve ark. 1989; Mura ve ark. 2017) üreme mevsiminde kullanılmasının koyunlarda gebelik oranını ve gebelik başına doğan kuzuların sayısını artırabileceği ifade edilmektedir (Palacios ve ark. 2010, Abecia ve ark. 2019). Bununla birlikte melatoninin hem üreme mevsiminde hem de anöstrus döneminde embriyo kalitesi üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmektedir. Bunun sebebinin luteal fonksiyonun artması, antilüteolitik mekanizmaların inhibe edilmesi veya embriyo kalitesinin yükselmesi yoluyla embriyonun artan yaşama gücünden kaynaklanabileceği öngörülmektedir (Abecia ve ark. 2019). Progesteron sentezinin ve embriyonun yaşama gücünün artması ile implantasyonda başarı, embriyonik ölümlerin engellenmesi ve gebeliğin desteklenmesi sağlanmaktadır. Böylelikle daha fazla sayıda ve

sağlıklı kuzular elde edilebilmesi; koyun yetiştiriciliğini daha verimli hale getirmektedir (Abecia ve ark. 2002; Zuniga ve ark. 2002).

Williams ve ark. (1992) melatonin implantının optimum kullanım süresini saptamak amacıyla yaptıkları çalışmalarında melatoninin kısa vadeli etkisinin de reproduktif performansı artırabileceğini göstermektedirler. Vlčková ve ark. (2022) melatoninin kısa vadeli (18 gün kadar) etki etmesinin dahi ovaryum aktivitesini uyarmak ve reproduktif performansını artırmak için yeterli olabileceğini ifade etmektedir. Bu girişimler çerçevesinde sunulan bu çalışmanın amacı İvesi ırkı koyunlarda üreme mevsiminde kullanılan melatonin implantının fertilite parametreleri üzerine etkilerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İvesi ırkı Koyunların Genel Özellikleri

İvesi ırkı koyunların kökeninin Irak ve Suriye'de Dicle ve Fırat Nehirleri arasındaki bölge olduğu düşünülmektedir. İvesi adının ise, Suriye'nin kuzeyinde Fırat Nehri yakınında yaşayan eski bir Arap kabilesinden (El-Awas) geldiği ifade edilmektedir (Fahmy 2022). İvesi ırkı koyunlar et, süt ve yapağı üretimi amacıyla Akdeniz'in doğusunda özellikle Irak ve Suriye gibi Orta Doğu ülkelerinde yetiştiriciliği en yaygın yapılan koyun ırkıdır. Türkiye'de ise yetiştiriciliği daha çok Güneydoğu Anadolu Bölgesinde yapılmaktadır (Akçapınar 2000, Galal ve ark. 2008, Talafha ve Ababneh 2011). Bu koyun ırkı, Güney Batı Asya kökenli olmasına rağmen, adaptasyon kabiliyetinin yüksek olması sebebiyle, Avustralya ve Güney Amerika dahil olmak üzere otuzdan fazla ülkeye yayılmıştır. Birçok ülkede saf yetiştirme ve melezleme çalışmalarında kullanılmıştır. Türkiye ve Orta Doğu ülkelerinden İsrail'e ithali ile çok yüksek süt verimine sahip sürüler elde edilmiştir. Böylesine geniş bir dağılıma sahip Avrupa kökenli olmayan tek koyun ırkı olduğu bilinmektedir (Gootwine ve Pollott 2000, Fuente ve ark. 2006, Galal ve ark. 2008, Fahmy 2022).

Orta büyüklüğe sahip İvesi ırkı koyunlar; kremi beyaz renkli, uzun ve kaba yapağı ile kaplı bir gövdeye sahiptirler. Bazen göğüs ve karın çıplaktır. Baş ve bacaklarda ise kısa, parlak tüyler bulunmaktadır. Baş uzun ve dardır. Baş, kulaklar ve boynun önü kırmızı, kahverengi veya siyah renklidir ve bu renkler vücudun çeşitli bölgelerini kaplar. Alın ise dışbükeydir. Koyunların çoğu boynuzsuzdur, ancak dişi popülasyonun %25'inin kısa düz boynuzları veya kabukları olabilmektedir. Koçların boynuzları ise genellikle geriye ve aşağıya doğru kıvrık ve uçları dışa dönüktür, bazen küçük, gelişmemiş veya yoktur. Kulaklar orta büyüklükte ve genellikle sarkıktır. Boyun ve gövde nispeten uzundur; bacaklar ise orta uzunlukta ve geniştir (Şekil 2.1.). İki loblu ve alt yüzeyi çıplak olan kuyruk; karakteristik olarak yağlı, geniş ve orta uzunluktadır, dizlerin üzerinde bitmektedir. Meme yapısı oldukça değişken olmakla birlikte ıslahı yapılmış popülasyonlarda meme iyi gelişmiş, diğer popülasyonlarda ise orta büyüklüktedir (Epstein 1985, Fahmy ve Shrestha 2002, Galal ve ark. 2008).



Şekil 2.1. İvesi ırkı koyun ve İvesi ırkı koç (Galal ve ark. 2008).

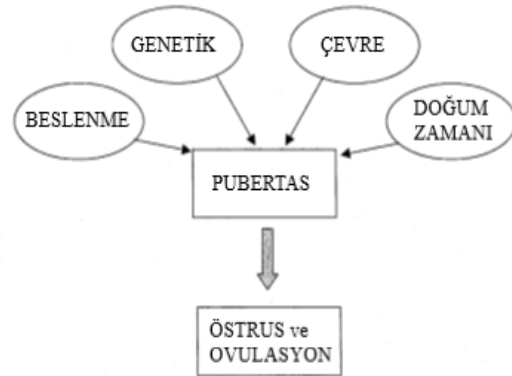
İyi yönetim ve yeterli beslenme altında yüksek büyüme ve süt üretme kapasitesine sahip olduğu bilinen İvesi ırkı koyunların güçlü sürü içgüdüsüne sahip olduğu ve değişen ortam şartlarına da iyi uyum sağladıkları ifade edilmektedir (Gürsoy ve ark. 1992, Fahmy 2022). Özellikle zorlu çevre koşullarına karşı (yüksek çevre sıcaklıkları ve yetersiz besleme vb.) tolerans yeteneklerinin iyi olduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte hastalıklara karşı oldukça dirençli oldukları ve otlamak amacıyla uzun mesafeleri yürüyebildikleri bildirilmektedir (Gürsoy ve ark. 1993, Gürsoy 2005, Kridli ve ark. 2007).

2.2. Koyunlarda Pubertas

Pubertas, ilk davranışsal östrusun ortaya çıkması olarak ifade edilmektedir. Pubertas başlangıcı için temel gereksinim gonadotropinlerin (FSH ve LH) yeterli düzeyde salgılanmaya başlamasıdır (Talafha ve Ababneh 2011). Hipotalamusun olgunlaşması ile LH salınım sıklığının artması, ovaryumlardaki foliküllerin olgunlaşmasını desteklemektedir. Böylelikle yeterli düzeyde östradiol salgılanmaktadır. Bu durum davranışsal östrusu ve gonadotropinlerin preovulatör dalgalanmasını indüklemektedir. Ovulasyonun eşlik ettiği ilk davranışsal östrusun ortaya çıkması ve belirli bir yaşam ömrüne sahip bir korpus luteumun oluşması pubertasın başlangıcı olarak kabul edilmektedir (Kinder ve ark. 1995).

Koyunlarda pubertas zamanını belirleyen hem genetik faktörler (ırk) hem de çevresel faktörler (yaş, doğum mevsimi, iklim, beslenme) vardır (Land 1978, Dyrmondsson 1981). Bu faktörler şekil 2.2.'de gösterilmektedir. Aynı ırkın bireyleri arasında da önemli genetik çeşitlilik olabilmektedir. Kuzular doğdukları mevsime bağlı

olarak farklı fotoperiyodik uyarımlar alacağı için pubertas yaşları doğum mevsimine göre farklılık gösterir. İlkbaharda veya sonbaharda doğan kuzular, doğumlarını takip eden ilk sonbaharda pubertasa ulaşırlar (Foster 1981). Erişkin canlı ağırlığın yüzdesi olarak ifade edilen ve pubertasa ulaşma zamanını belirleyen bir diğer faktör ise pubertastaki ortalama canlı ağırlıktır. Pubertas vücut kaslarında adipoz dokunun birikmesi ile ilişkilendirilmektedir (Hamdon ve ark. 2006). Büyümenin herhangi bir sebepten dolayı kısıtlanması pubertasa ulaşmayı geciktirecektir (Foster ve ark. 1985). Dolayısıyla hızlı büyüyen kuzuların yavaş büyüyen kuzulara oranla pubertasa daha erken ulaşacağı ifade edilmektedir (Boulanouar ve ark. 1995). Dişi koyunlarda erişkin canlı ağırlığın %50-70'i ağırlıklarda pubertasa ulaşıldığı belirtilmektedir (Hafez 1953, Dyrmondsson 1972, Rosales Nieto ve ark. 2014). Pubertasa erişme yaşı ise 6-18 ay olarak ifade edilmektedir (Dyrmondsson 1973).

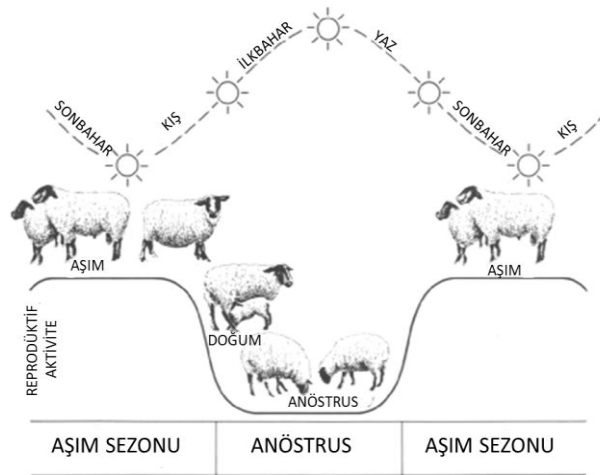


Şekil 2.2. Koyunlarda pubertasa ulaşma zamanını belirleyen faktörler (Jainudeen ve ark. 2000).

2.3. Koyunlarda Üreme Özellikleri

Erişkin koyunların üreme aktiviteleri mevsim ile ilişkili olduğu için mevsimsel poliöstrik hayvanlar olarak tanımlanmaktadırlar. Koyunlarda östrusların ve ovulasyonların şekillendiği bir dönem (üreme mevsimi) ve herhangi bir üreme aktivitesinin olmadığı bir dönem (anöstrus) mevcuttur. Bu iki dönem arasında mevsime bağlı olarak yıllık bir değişim mevcuttur (Rawlings ve Bartlewski 2007, Goodman ve ark. 2010, Bartlewski ve ark. 2011).

Mevsime bağılı birtakım özelliklerin gün uzunluğu ile ilişkilendirilmesi fotoperiyodizm olarak adlandırılmaktadır. Fotoperiyodik değişimler retina düzeyinde algılanarak sinirler aracılığıyla melatonin salgısının ritminin düzenleneceği epifiz bezine iletilmektedir. Koyunlarda da üreme aktivitesi bu fotoperiyodik değişimlere bağılı olarak salgılanan melatonin aracılığıyla başlamaktadır (Yeates 1949). Gün ışığı süresinin kısılması koyunlarda melatonin salgılanma seviyesini artırarak hipotalamus-hipofizyal ekseninde gonadotropinlerin salgılanmasını artırmaktadır (Bittman ve ark. 1983, Van der Beek ve ark. 1997, Kopycińska ve ark. 2022). Fotoperiyoda bağılı olarak koyunlarda östrus siklusları kuzey yarımkürede yaz sonu ve sonbahar başı başlamakta; sonbahar ve kış aylarında ise birçok koyun ırkı üreme aktivitesi göstermektedir (Abecia ve ark. 2011). Üreme mevsiminde östrus siklus uzunluklarının düzenli aralıklarla 16-18 gün (ortalama 17 gün) olduğu ifade edilmektedir. Östrus siklusunun uzunluğu, üreme mevsimi boyunca önemli bir ölçüde tutarlıdır. Farklı koyun ırkları arasında östrus siklusunun süresinde genellikle 1 günü geçmeyen kısa süreli farklılıklar bulunduğu belirtilmektedir (Goodman 1994). Üreme mevsiminde gebelik şekillenmezse östrus siklusları birbirini takip etmektedir. Anöstrus ise üreme aktivitesinin ortadan kalktığı dönem olarak ifade edilmektedir (Rosa ve Bryant 2003). Bu dönem gün ışığı süresinin artışı ve gonadotropinlerin bazal düzeyde salgılandığı dönemdir. Bu dönemde foliküler aktivite uyarılamamakta, östrus ve ovulasyonlar şekillenmemektedir (Chemineau ve ark. 1992). Koyunlarda yıllık üreme aktivitesinin fotoperiyot ile ilişkisi şekil 2.3.'te gösterilmektedir (Foster ve ark. 1986).

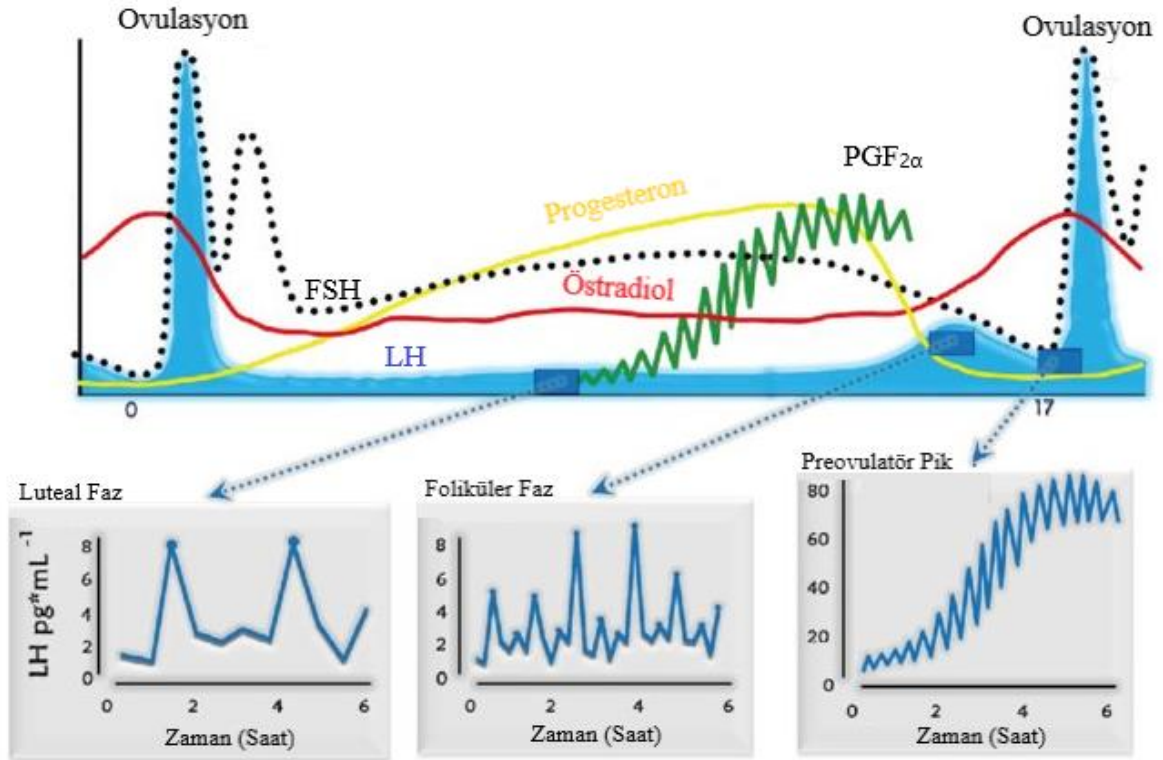


Şekil 2.3. Koyunlarda yıllık üreme aktivitesinin fotoperiyot ile ilişkisi (Foster ve ark. 1986).

2.4. Koyunlarda Östrus Siklusunun Evreleri

Gün ışığı süresinin kısalması, koyunların düzenli aralıklarla östrus göstermesini sağlamaktadır (Goodman 1994). Koyunlarda östrus siklusu hem fizyolojik hem de davranışsal olarak tanımlanabilen bir süreçtir. Proöstrus, östrus, metöstrus ve diöstrus olmak üzere dört aşamadan oluşmaktadır (Yu ve ark. 2018). Östrus siklusunun iki farklı fazı bulunmaktadır. Her östrus siklusu, kısa bir foliküler faz ve uzun bir luteal fazdan oluşmaktadır. Foliküler faz; proöstrus ve östrus evrelerini içerisine alan ve bir önceki korpus luteumun dejenerasyonundan bir sonraki ovulasyona kadar olan süredir. Bu dönem, foliküler gelişim ve Graff foliküllerinin varlığı ile karakterize edilmektedir. Bu dönemde ovaryumlarda gelişen bu foliküllerden salgılanan östradiol hakimiyeti vardır. Bu da dişi hayvanın genital organlarında birtakım değişiklikler meydana getirerek, dişi hayvanın östrus semptomlarını göstermesine ve sonrasında erkek ile çiftleşmeyi kabul etmesine sebep olmaktadır. Luteal faz ise; metöstrus ve diöstrus evrelerini içerisine alan ve ovulasyondan korpus luteumun dejenerasyonuna kadar olan süredir. Bu dönem luteal dokunun oluşumu ile karakterize edilmektedir. Bu dönemde ise, ovaryumda gelişen korpus luteum tarafından salgılanan progesteron hormonunun hakimiyeti vardır. Bu da dişi genital organların gebeliğe hazırlanmasını sağlamaktadır. Bu dönemde ovulasyonun ve östrusun baskılandığı bilinmektedir. Gebelik, mevsim, laktasyon, stres veya patolojik birtakım durumların neden olabileceği anöstrus dönemi ise östrus siklusunun görülmediği dönem olarak tanımlanmaktadır (Senger 2005, Hasbi ve Gustina 2020).

Genel olarak değerlendirildiğinde proöstrus evresinde, progesteron konsantrasyonunun azalması, östradiol konsantrasyonunun artması; östrus evresinde ise genellikle çok düşük bir progesteron konsantrasyonu ile birlikte LH konsantrasyonunda bir artış ve östrojen konsantrasyonunda bir azalma; metöstrus evresinde, düşük bir progesteron konsantrasyonu; diöstrus evresinde ise, korpus luteumun olgunlaşması ile birlikte progesteron konsantrasyonunda ve steroid hormon üretiminde bir artış görülmektedir (Hasbi ve Gustina 2020). Koyunlarda östrus siklusundaki hormonal profil ve LH salınım sıklığı şekil 2.4.'te gösterilmektedir (Reyes-Ramirez ve ark. 2021).

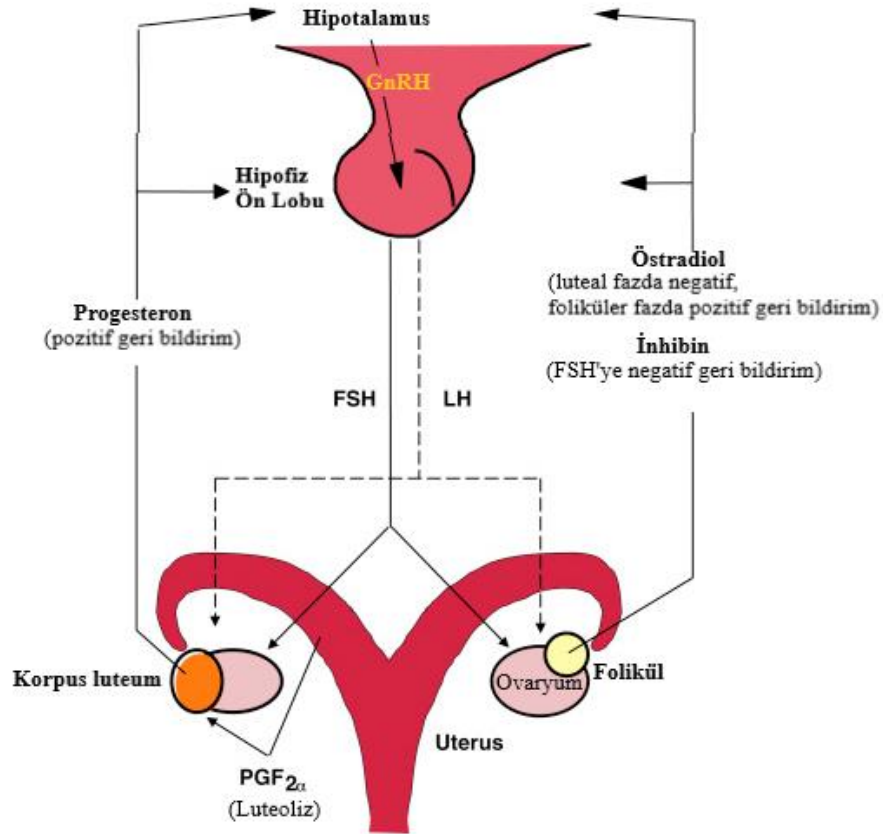


Şekil 2.4. Koyunlarda östrus siklusundaki hormonal profil ve LH salınım sıklığı (Reyes-Ramirez ve ark. 2021).

2.5. Koyunlarda Östrus Siklusunun Hormonal Mekanizması

Östrus siklusunun hormonal mekanizması, GnRH'nin salgılandığı hipotalamus tarafından düzenlenmektedir. Bu mekanizmada; FSH, LH ve oksitosin salgılayan hipofiz bezi, östrojen ve inhibin salgılayan ovaryumdaki antral foliküller, progesteron ve oksitosin salgılayan korpus luteum ve prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) sentezini sağlayan uterus endometriyumu rol almaktadır (Scaramuzzi ve ark. 1993). Koyunlarda gün ışığı süresinin kısaltmaya başlamasıyla birlikte GnRH tarafından uyarılan hipofiz ön lobundan; foliküler gelişimi ve ovulasyonu sağlayacak olan gonadotropinler salgılanmaktadır (McNeilly ve ark. 1991, Crowe 2011). FSH; primer foliküllerin, antral foliküllere daha sonra ise dominant ve preovulatör foliküle dönüşmesini sağlamaktadır. Dominant folikülün seçilmesiyle, bu folikülden salgılanan inhibin, FSH'yi baskılayarak gelişmekte olan diğer foliküllerin büyümesini durdurmaktadır. Preovulatör folikülün teka interna ve folikül yüzeyindeki granüloza hücrelerinden östrojen salgılanması; östrus davranışlarının ortaya çıkmasını, genital kanalın fertilizasyon için hazırlanmasını ve folikülün son olgunlaşmasını

ve ovulasyonunu sağlayacak olan LH seviyesinin pik düzeye ulaşmasını sağlamaktadır (Hansel ve Convey 1983, Baird ve ark. 1991, Ball ve Peters 2004, Hasbi ve Gustina 2020). Ovulasyondan sonra şekillenen korpus luteumdan salgılanan progesteron ise hem uterus endometriumunu olası bir gebelik için hazırlamakta hem de daha fazla folikülün ovule olmasını engellemektedir. Gebeliğin şekillenmediği durumlarda korpus luteumdan salgılanan oksitosin uterus endometriumundan $PGF_{2\alpha}$ salgısını indükleyerek lüteolizisin şekillenmesini sağlamaktadır (Flint ve ark. 1989, Wathes 1989, Bazer ve ark. 1991). Östrus siklusunu düzenleyen hipotalamus-hipofiz-gonadal ekseninin endokrin geri bildirim mekanizmalarını gösteren şematik diyagram şekil 2.5.'te gösterilmektedir (Crowe 2011).



Şekil 2.5. Östrus siklusunu düzenleyen hipotalamus-hipofiz-gonadal ekseninin endokrin geri bildirim mekanizmalarını gösteren şematik diyagram (Crowe 2011).

2.6. Koyunlarda Üremenin Kontrolü

Koyunlar yalnızca gün ışığı süresinin kısaldığı dönemlerde üreme aktivitesi göstermektedir. Üreme mevsiminde gebe kalan ve beş aylık bir gebelik süresi sonrasında doğum yapan koyunlardan bir yıl içerisinde sadece tek bir kuzu elde edilebilmektedir (Jainudeen ve ark. 2000). Bu durum hayvanların bireysel verimliliğini ve karlılığını sınırlamaktadır. Üremenin kontrolü amacıyla yapılan uygulamalar ile ovulasyon oranı ve fertilite artırılarak anöstrus döneminde gebe kalması sağlanan koyunlardan da kuzu elde edilmesiyle 2 yıl içerisinde 3 kuzu, 3 yıl içerisinde ise 5 kuzu elde edilebilmekte ve bir örnek yavru grubu oluşturulabilmektedir (Powell ve ark. 1996, Habeeb ve Anne Kutzler 2021). Bu sayede hem doğan kuzular daha erken yaşta cinsel olgunluğa erişerek döl veriminde kullanılabilmekte hem de genetik olarak yüksek verimliliğe sahip koyunlardan, doğal üreme sürecine kıyasla daha fazla kuzu elde edilerek genetik özelliklerin korunmasının yanında genetik ilerleme hızı da artırılmaktadır (Gordon 1997, Baldassarre ve Karatzas 2004).

Koyunlarda üremenin kontrolü amacıyla hem doğal yöntemlerin hem de yardımcı üreme tekniklerinin kullanılabileceği bilinmektedir. Sürüye koç katımı, ışık/karanlık süresinin ve çevre ıslısının düzenlenmesi, feromonlar üremenin kontrolünde kullanılan doğal yöntemlerdendir. Östrus ve ovulasyonun senkronizasyonu, suni tohumlama, çoklu ovulasyon ve embriyo transferi (MOET), laparoskopik ovum pick-up (LOPU), in-vitro embriyo üretimi, transgenik yavru üretimi ve klonlama gibi uygulamalar ise yardımcı üreme tekniklerindendir (Baldassarre ve Karatzas 2004, Özyurtlu ve Bademkıran 2010).

2.7. Koyunlarda Üremenin Kontrolünde Kullanılan Hormonlar

Koyunlarda üretimdeki başarı, fertilitenin ve gebelik oranlarının artmasıyla doğrudan ilişkilidir. Reprodüktif gelişmeler; reprodüktif biyoteknolojilerin kullanılmasıyla sağlanabilmektedir. Reprodüktif biyoteknolojiler, üreme mevsiminde östrus senkronizasyonuna, anöstrus döneminde ovulasyonun indüklenmesine, doğum zamanının belirlenmesine, suni tohumlama ve embriyo transferi gibi teknikler kullanılarak ebeveyn seçilmesine ve yönetilmesine olanak tanımaktadır (Reyes-Ramirez ve ark. 2021).

Hayvansal üretim sistemlerinde, üreme aktivitesinin indüklenmesi veya senkronize edilmesi, ekzojen hormonların kullanımını gerektirmektedir (Rosado ve ark. 1998). Östrus senkronizasyonu; östrusların, gebeliklerin ve doğumların bir araya toplanmasını sağlamak amacıyla dişi hayvanlarda östrusu indüklemek için bazı hormon preparatlarının ekzojen kullanımını ifade etmektedir. Bu uygulamaların sürü bazında yapılması hem üreme verimliliğini artırmakta hem de bakım şartlarını iyileştirmektedir. Böylece koyunların ve kuzuların hayatta kalma oranlarında artış sağlanabilmektedir. Bu uygulamalar, östrus siklusunun luteal veya foliküler fazının manipülasyonu temeline dayanmaktadır (Wildeus 2000, Whitley ve Jackson 2004). Bu amaçla; progestagenler, prostaglandinler, gonadotropinler ve melatonin gibi hormonlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu hormonların kullanımıyla östrus senkronizasyonunda başarılı sonuçlar elde edildiği ifade edilmektedir (Abecia ve ark. 2006, Quintero-Elisea ve ark. 2011, Yu ve ark. 2018).

2.7.1. Progestagenler

Östrus ve ovulasyonun indüksiyonu ve senkronizasyonunda kullanılan protokoller; genellikle progestagenlerin uygulanması esasına dayanmaktadır. Bin dokuz yüz ellilerden bu yana, progestagenleri uygulamak için çeşitli araçlar kullanılmıştır (Reyes-Ramirez ve ark. 2021). Steroid yapıda olan ve ana kaynağı korpus luteum olan doğal progesteron moleküllerine benzer etkilere sahip sentetik kimyasallar progestagenler olarak tanımlanmaktadır (Alaçam 2007). Progestagen içeren araçlar koyunlarda üreme mevsiminde veya anöstrus döneminde sıklıkla kullanılmaktadır (Wildeus 2000). Bunlar; oral uygulama, yem katkı maddesi, günlük enjeksiyon, deri altı implant veya intravaginal uygulama şeklinde kullanılabilir (Karaca ve Kılboz 2010, Uçar ve Özyurtlu 2012, Reyes-Ramirez ve ark. 2021). Östrus senkronizasyonu amacıyla kullanılan bu progestagenler arasında progesteron (P4), medroksiprogesteron asetat (MAP), florogeston asetat (FGA), melengestrol asetat (MGA), chlormadinon asetat (CAP), delmadinone asetat (DMA), megestrol asetat (MA), proligeston (PRG), norgesteron, norgestomet ve noretindron bulunmaktadır (Alaçam 2007, Yu ve ark. 2018). Koyunlarda karşılaştırmalı çalışmalarda en yaygın kullanılan progestagenlerin FGA ve MAP olduğu belirtilmektedir. Bu progestagenlerin ise benzer etkinlik gösterdiği ifade edilmektedir (Reyes-Ramirez ve ark. 2021).

Ovulasyondan sonra korpus luteumdan salgılanan endojen progesteron, hipotalamustan GnRH'nin dolayısıyla hipofizden gondotropinlerin salgılanmasını engelleyerek siklik aktiviteyi baskılamaktadır. Ekzojen progestagenler de doğal progesteronun bu etkisini taklit edecek şekilde ön hipofizden LH salınımı inhibe ederek ovaryumdaki antral foliküllerin büyümesini, son olgunlaşmasını ve ovulasyonunu engellemektedir (Doğan ve ark. 2004). Ayrıca mevcut korpus luteumun regresyonuna sebep olurken dolaşımdaki progesteron konsantrasyonunun kontrol altında tutulmasını sağlamaktadır (Hansel ve Convey 1983). Böylelikle siklik aktivitenin baskılanması periyodunun süresinin kontrolü ile östrus siklusunun davranışsal ve fizyolojik yönleri kontrol altına alınmaya çalışılır (Wildeus 2000). Mevcut korpus luteumun regresyonu ile birlikte ekzojen progestagen uygulamasının sonlandırılması; dolaşımdaki progesteron konsantrasyonunun azalmasını sağlayarak gonadotropinler üzerindeki baskılayıcı etkinin ortadan kalkmasına ve preovulatör LH dalgalanmasının başlamasına sebep olmaktadır. Bu da östrusun ve östrusla ilişkili fizyolojik süreçlerin başlamasına sebep olarak, östrus ve ovulasyon senkronizasyonlarının planlanan bir zamanda gerçekleştirilmesini sağlayabilmektedir (Leyva ve ark. 1998, Wildeus 2000, Doğan ve ark. 2004).

Progestagenler (doğal veya sentetik); koyun ve keçilerde östrusların senkronizasyonu amacıyla yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Progestagen içeren intravaginal araçların farklı dozlarda (30, 40 ve 60 mg) 10 ile 14 gün uygulanması ve uygulamanın sonlandırılması östrusların 2 gün içerisinde senkronize edilmesini sağlamaktadır (Dutt ve Casida 1948, Greyling ve ark. 1994, Godfrey ve ark. 1999, Sarıbay ve ark. 2012). Senkronizasyon amacıyla uygulanacak olan progesteron dozunun belli oranlarda azaltılmasının veya uygulanacak gün sayısının düşürülmesinin foliküler gelişimi veya ovulasyonu olumsuz etkilemediği ifade edilmektedir (Letelier ve ark. 2009). Progestagenlerin uygulama süresinin genellikle uzun olması sebebiyle intravaginal olarak uygulanması tercih edilmektedir (Godfrey ve ark. 1997). Koyunlarda progestagenlerin intravaginal kullanımda konsantrasyonlarının 48 saat sonra maksimum düzeye ulaştığı ve geri çekilme zamanına kadar yavaşça azaldığı belirtilmektedir. Progesteron içeren intravaginal araçların ovaryumdaki olası bir korpus luteumun üstesinden gelmek için anöstrus dönemindeki ve siklik koyunlarda 9 ile 12 gün arasında tutulabildiği ifade edilmektedir (Fukui ve ark. 1999). Progesteronun intravaginal araçlar şeklinde uygulanmasına alternatif olarak günlük enjeksiyon şeklinde uygulandığı protokoller de

bulunmaktadır (Foote ve Waite 1965). Progesteron uygulamasının bitiminde tek doz eCG, $\text{PGF}_{2\alpha}$ ve GnRH enjeksiyonlarının tek başına veya farklı kombinasyonlarla uygulanması östrus senkronizasyonunda değişken sonuçlar vermektedir (Pendleton ve ark. 1992, Robin ve ark. 1994, Menchaca ve ark. 2007). Anöstrus döneminde sürüye koç katılması da koyunlarda ovulasyonu sağlayabilmektedir. Ancak tek başına koç katımı normal luteal faz ile sonuçlanacak bir östrus için yeterli olmayabilir (Chemineau 1987, Powell ve ark. 1996, Chemineau ve ark. 2006). Bu sebeple koç katımından önce progesteron uygulanmasının koyunlarda daha yüksek bir östrus indüksiyon oranı sağlayacağı ifade edilmektedir (Powell ve ark. 1996).

2.7.2. Prostaglandinler

$\text{PGF}_{2\alpha}$, gebeliğin şekillenmediği durumlarda uterustan siklik olarak salınan, uterus venasından ovaryum arterine geçiş yaparak ovaryumdaki luteal hücreler üzerindeki reseptörleri aracılığıyla lokal bir etki oluşturan ve korpus luteumun periyodik regresyonunu sağlayan endojen bir hormondur (McCracken ve ark. 1971, McCracken ve ark. 1972, Fitz ve ark. 1982). Üreme mevsiminde östrus senkronizasyonunda kullanılan ekzojen $\text{PGF}_{2\alpha}$; gebe olmayan ve siklusun luteal fazında olan koyunlarda, doğal süreçtekine benzer şekilde lütelelizisi sağlamak amacıyla uygulanmaktadır (McCracken ve ark. 1972, Fierro ve ark. 2013).

$\text{PGF}_{2\alpha}$ 'nın intramusküler uygulanması, siklusun luteal fazında bulunan korpus luteumun regresyonunu indüklemekte; östrusun ve ovulasyonun şekillenmesini sağlamaktadır (Dutt ve Casida 1948). Bununla birlikte ekzojen $\text{PGF}_{2\alpha}$ 'nın etkisi siklik koyunlarla sınırlıdır. Etkili olabilmesi için östrustan birkaç gün kadar sonra (2-5 gün) ovaryumda $\text{PGF}_{2\alpha}$ etkisine duyarlı aktif bir korpus luteumun bulunması gerekmektedir (Abecia ve ark. 2012, Reyes-Ramirez ve ark. 2021, Doğruer 2023). $\text{PGF}_{2\alpha}$ enjeksiyonunun siklusun luteal fazı dışında (proöstrus, östrus, metöstrus) uygulanması $\text{PGF}_{2\alpha}$ 'nın biyolojik aktivitesini engellemektedir (Acritopoulou ve Haresign 1980, Deaver ve ark. 1986, Rubianes ve ark. 2003).

$\text{PGF}_{2\alpha}$ etkisini; korpus luteumun bulunduğu ovaryuma olan kan akışını azaltarak ve endotel hücrelerinde morfolojik değişiklikler meydana getirerek perfüzyon hızında

azalmaya yol açarak göstermektedir. Bu durum korpus luteumun vaskülarizasyonunu etkilemekte ve dolaşımdaki progesteron düzeylerinin azalmasına neden olmaktadır (Nett ve ark. 1976, Niswender ve ark. 1976).

Koyunlarda ve keçilerde üremenin kontrolü amacıyla kullanılan prostaglandinler arasında $\text{PGF}_{2\alpha}$, kloprostenol, metil prostaglandin, oksiprostenol ve floroprostenol bulunmaktadır (Yu ve ark 2018). Ekzojen olarak kullanılan bu hormonlar; lüteolizisin sağlanması, korpus luteumun ortadan kaldırılması ve ovulasyonu takiben, foliküler fazın indüklenmesi amacıyla kullanılmaktadır (McCracken ve ark. 1972). Ekzojen prostaglandinler intramusküler enjeksiyon şeklinde uygulanabildiğinden hem uygulama kolaylığı hem de hayvan refahı açısından avantajlar sağlamaktadır. Bununla birlikte akciğerlerde hızlı bir şekilde metabolize edilebildiğinden kimyasal rezidü oranı oldukça düşüktür (Light ve ark. 1994, Fierro ve ark. 2013, Doğruer 2023). Koyunlarda östrusların indüksiyonu amacıyla 7-12 gün arayla çift doz $\text{PGF}_{2\alpha}$ 'nın intramusküler enjeksiyonu yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Godfrey ve ark. 1999, Yu ve ark. 2018). Östrus, $\text{PGF}_{2\alpha}$ uygulamasından 36 ile 144 saat sonra ortaya çıkmaktadır. Siklik koyunların neredeyse %100'ü 9 ile 12 gün arayla iki prostaglandin enjeksiyonuna yanıt vermektedir. Bu etki için 125 mg'lık bir kloprostenol dozu, doğal $\text{PGF}_{2\alpha}$ kullanımı durumunda ise 15 mg'lık bir doz önerilmektedir (Reyes-Ramirez ve ark. 2021). Anöstrus döneminde ise luteal doku olmadığı için tek başına $\text{PGF}_{2\alpha}$ enjeksiyonu ile östrus indüksiyonu sağlanamamaktadır (Miguel-Cruz ve ark. 2019). Ancak, 10 gün arayla çift doz $\text{PGF}_{2\alpha}$ enjeksiyonundan önce GnRH uygulanmasının anöstrus dönemindeki koyunlarda kuzulama oranını artırdığı ifade edilmektedir (Mirzaei ve ark. 2017).

2.7.3. Gonadotropinler

Evcil hayvanlarda östrus siklusunun kontrol eden mekanizmalara ilişkin olarak, hipotalamusun ön hipofiz hormonlarının salgılanmasını düzenlediği bilinmektedir (Nestor ve ark. 2018). FSH ve LH olarak bilinen bu gonadotropinler hipotalamustan pulsatil bir şekilde salgılanan bir nöropeptid olan GnRH'nin etkisiyle salgılanmaktadır (Hansel ve Convey 1983).

Östrus senkronizasyonunda ekzojen olarak GnRH, eCG, FSH ve hCG dahil olmak üzere çok sayıda gonadotropik etkili hormon kullanılabilmektedir (Yu ve ark. 2018). Ovaryum aktivitesi üzerine etkili olduğu bilinen ekzojen GnRH uygulamaları seksüel senkronizasyon sonrasında ovulasyon şansını artırmak amacıyla kullanılabilmektedir. Bu uygulamaların etkili olabilmesi amacıyla progestagen ve eCG preparatlarıyla kombine olarak kullanılması önerilmektedir (Wildeus 2000, Sarıbay ve ark. 2011). Bununla birlikte progestagen ve eCG'nin kombine olarak anöstrus dönemindeki koyunlara oral uygulanmasının, tek başına eCG ile tedaviye kıyasla östrus indüksiyonundan sonra fertilitiyi artırdığı belirtilmektedir (Brunner ve ark. 1964).

eCG, gebe kısırakların endometriyumunda üretilen bir glikoproteindir. Koyunlarda üremenin kontrolü amacıyla yaygın bir biçimde kullanılmaktadır. Aktivitesi FSH ve LH etkisine benzemektedir. Düşük maliyeti, piyasada bulunabilirliği ve yarılanma ömrünün uzun olması (koyunlarda yaklaşık üç gün) tercih edilmesindeki başlıca nedenler arasındadır. Yarılanma ömrünün uzun olmasının içerdiği sialik asit miktarından kaynaklandığı belirtilmektedir (Schams ve ark. 1978, Reyes-Ramirez ve ark. 2021). eCG; ovulasyon sayısında artış sağlamak ve ikiz gebelikler elde etmek amacıyla kullanılmaktadır. Ancak uygulanan eCG'nin etkisine verilen cevabın hayvanlar arasında farklılık gösterebileceği de ifade edilmektedir (Akdağ ve Akal 2018).

eCG, östrus ve ovulasyonun indüksiyonu ve senkronizasyonu amacıyla çeşitli protokollerde kullanılabilmektedir. Progestagen içeren intravaginal araçların uzaklaştırılması anında veya uzaklaştırılmasından iki gün önce kas içerisine enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır (Doğruer ve ark. 2015). Ovaryumdaki foliküllerin gelişimini uyarmakta ve ovulasyonun hızını artırarak östrus ve ovulasyonun hızlı ve homojen bir şekilde gerçekleşmesini sağlamaktadır. eCG'nin uygulama dozunun hayvanın ırkına, yaşına, fizyolojik durumuna ve yılın zamanına bağlı olarak 200 ile 600 IU arasında değişiklik gösterdiği ifade edilmektedir. Böylelikle daha fazla sayıda folikül gelişimini teşvik ederek ovulasyon oranını %30'a kadar artırdığı belirtilmektedir. Kullanılacak dozun yetersiz olmasının stimülasyonun başarızlığına yol açacağı; yüksek doz kullanımında ise ovulasyon oranının istenmeyen artışına, dolayısıyla çoklu doğum oranının artmasına ve yaşama gücü düşük kuzuların doğmasına sebep olabileceği ifade edilmektedir (Reyes-

Ramirez ve ark. 2021). Anöstrus döneminde östrus indüksiyonu amacıyla FSH veya eCG uygulamalarının östrus oranlarını artırdığı belirtilmektedir (Iida ve ark. 2004).

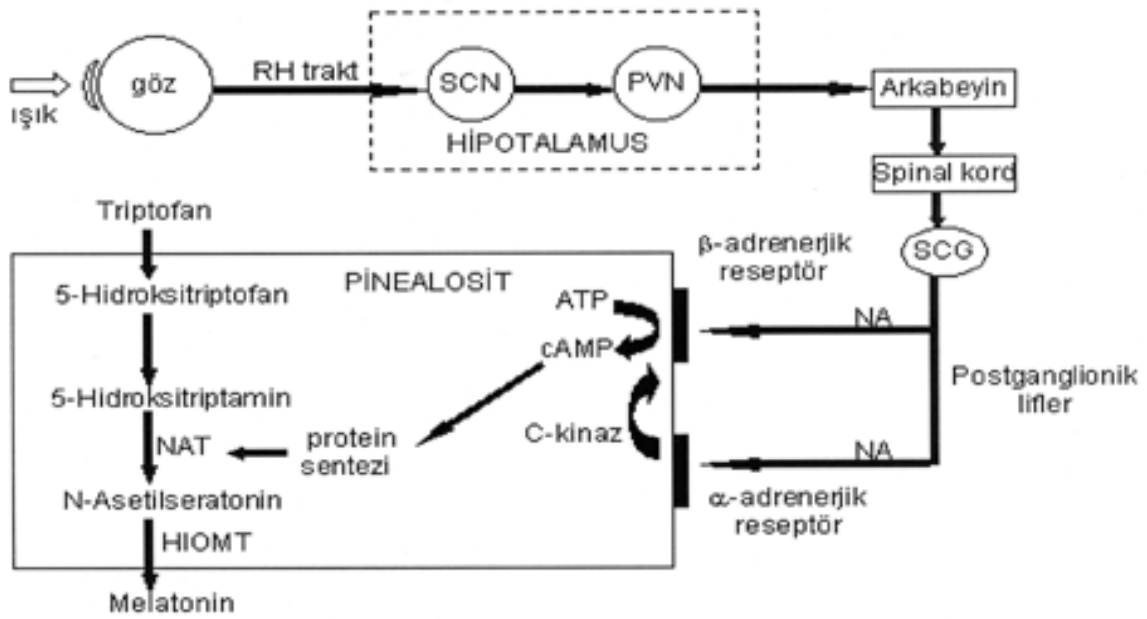
2.7.4. Melatonin

Melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin); tüm memeli hayvanlarda birçok fizyolojik aktivite içerisinde yer alan endojen bir hormondur (Wehr 1997, Abecia ve ark. 2019). Fotoperiyodik değişimler sonucunda sentezlenen ve salgılanan melatonin; sirkadiyen (günlük) ve annual (yıllık) bir ritme sahiptir. Bu ritimler, aydınlık-karanlık ve gün uzunluğu döngüsü ile doğrudan ilişkilidir (Rusak ve Zucker 1979, Cassone 1990). Karanlık süresi ne kadar uzunsa melatoninin salgılanması da o kadar uzun sürmektedir (Arendt 1985). Melatonin ritminin ana fonksiyonu, aydınlık-karanlık uzunluğu hakkındaki bilgileri günlük ve yıllık tekrarlanan sistemlere iletmektir. Böylelikle organizmaya günün saati ve yılın zamanı hakkında bilgi sağlamaktadır (Reiter 1993). Bu bilgi; uyku, termoregülasyon ve mevsime bağlı reproduktif düzen için gereklidir (Arendt 1998, Arendt 2003, Revel ve ark. 2009).

2.7.4.1. Melatoninin Salgılanması

Melatonin, sinir sistemi uyarımları ile epifiz bezinde sentezlenmektedir (Lerner ve ark. 1958, Bittman ve Karsch 1984, Zarazaga ve ark. 2009). Işık süresi retina düzeyinde algılanarak sinirler aracılığıyla ilk olarak hipotalamus nükleuslarına (Suprakiazmatik Nükleus [SCN], Paraventriküler Nükleus [PVN]) aktarılmaktadır (Wehr 1997). Bu sinirsel iletim, medial ön beyin demeti (MÖD) ve retiküler formasyon aracılığıyla omuriliğe; sonrasında ise superior servikal gangliona (SCG) iletilmektedir (Şekil 2.6.). Sinirsel uyarımlar yukarıda anlatılan sinirsel yolu geçerek epifiz bezine ulaşmaktadır. Melatonin epifiz bezindeki pinealosit adı verilen hücrelerden sentezlenmektedir (Goodman ve ark. 2010). Melatonin sentezinde enzimlerin rolü büyüktür. Bu enzimler triptofanın seratonine; seratoninin ise melatonine dönüşmesinde görev almaktadır. Kan dolaşımıyla epifiz bezine gelen triptofan ilk olarak “triptofan hidroksilaz” enzimi ile 5-Hidroksi Triptofan’a; sonrasında ise “L-aromatik asit dekarboksilaz” enzimi ile seratonine (5-Hidroksi Triptamin) dönüşmektedir. Seratonin ise ilk olarak “N-Asetil Transferaz (NAT)” enzimi ile

N-Asetil serotonine; sonrasında ise “Hidroksi İndol O-Metil Transferaz (HIOMT)” enzimi ile melatonine dönüşmektedir (Hadley ve Levine 2007). Bununla birlikte gün ışığı süresinin kısılmasıyla salgılanan norepinefrin, β -reseptörler aracılığıyla hücre membranındaki adenil siklaz enzim sistemini aktive ederek, adenozin trifosfattan (ATP) elde edilen siklik adenozin monofosfat (cAMP) seviyelerinin yükselmesini sağlamaktadır. cAMP ise melatonin sentezinde görev alan NAT enzim aktivitesini, dolayısıyla sentezlenen melatonin miktarını kontrol etmektedir (Brzezinski 1997).



Şekil 2.6. Epifiz bezinde melatonin sentezinin kontrolü. SCN; Suprakiazmatik nükleus, RH; retinohipotalamik yol, PVN; Paraventriküler nükleus, SCG; Superior servikal ganglion, NA; Norepinefrin, NAT; 5-Hidroksitriptamin-N-asetiltransferaz, HIOMT; Hidroksiindol-O-metiltransferaz (Çam ve Erdoğan 2003).

2.7.4.2. Melatonin Reseptörleri

Melatoninin sinyal iletim mekanizmaları membran reseptörleri (MT1 ve MT2) aracılığıyla sağlanmaktadır. Bu sinyal iletim mekanizmaları oldukça karmaşık olmalarının yanında hedef hücrenin tipine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Melatonin hedef hücre fizyolojisi üzerine etkisini; membran reseptörleri ile birlikte nükleer bağlanma bölgeleri (nükleer retinoid Z reseptörü ile retinoid orphan reseptörü) ve sitozolik moleküller ile etkileşimi yoluyla gerçekleştirmektedir (Smirnov 2001, Reiter ve ark. 2010).

Bu etkilerin bazıları melatonin reseptörleri ile ilişkili iken bazıları ise melatonin reseptörlerinden bağımsız şekillenebilmektedir (Reiter ve ark. 2007).

MT1 ve MT2 reseptörlerinin moleküler yapıları, farmakolojik özellikleri ve kromozomal lokasyonları birbirinden farklıdır. Ancak her ikisi de G-proteini kenetli reseptör ailesine aittir (Chen ve ark. 2013). Bu reseptörlerin melatoninin dahil olduğu fizyolojik mekanizmalarda aktive edilmesi gerekmektedir (Dubocovich ve Markowska 2005). Hücrelerde MT1 veya MT2 reseptörlerinin aktivasyonu ile sağlanan sinyal iletim mekanizmaları, genellikle adenilat siklaz aktivitesinin inhibisyonu sonucunda şekillenmektedir (Von Gall ve ark. 2002, Dubocovich 2007). MT3 reseptörü olarak adlandırılan üçüncü bir melatonin bağlanma bölgesi ise, kinonların elektron transfer reaksiyonlarını önleyerek oksidatif strese karşı korunmada yer alan bir redüktaz grubuna aittir (Chen ve ark. 2013).

Melatonin reseptörleri beyin ve bazı periferik dokular gibi vücudun farklı bölgelerinde yer almaktadır (Vanecek 1998). MT1 reseptörleri suprakiazmatik nükleusta bulunmaktadır (Dubocovich ve Markowska 2005, Cruz ve ark. 2014). Bununla birlikte ovaryum (Yonei ve ark. 2010) ve testisin Leydig hücreleri (Frungeri ve ark. 2005) dahil olmak üzere birçok başka organda da bulunduğu belirtilmektedir. MT2 reseptörleri ise esas olarak beyinde bulunmaktadır. Ancak miyometriyum, granüloza hücreleri ve testislerde de bulunabildiği ifade edilmektedir (Dubocovich ve Markowska 2005, Cruz ve ark. 2014). MT3 reseptörlerinin ise karaciğer, böbrek, beyin, oosit ve ovaryumda bulunduğu belirtilmektedir (Nosjean ve ark. 2000, Vincent ve ark. 2010, Sampaio ve ark. 2012).

MT1 reseptörleri nöronal uyarımı, arteriyel vazokonstriksiyonu, kanser hücrelerinde hücre proliferasyonunu, reproduktif ve metabolik fonksiyonları düzenlemektedir. MT2 reseptörleri ise suprakiazmatik nükleusta nöronal uyarımda sirkadiyen ritimleri değiştirmektedir. Bununla birlikte retinada dopamin salınımının engellenmesini, vazodilatasyonun inhibisyonunu, yangısal durumlarda lökositlerin damar endoteline yapışmasının engellenmesini ve immunolojik yanıtın artırılmasını sağlamaktadır (Dubocovich and Markowska 2005).

Koyunlarda MT1 ve MT2 reseptörleri oositlerde, kumulus hücrelerinde ve granüloza hücrelerinde eksprese edilmektedir (Tian ve ark. 2017). Bununla birlikte koyun

blastosistlerinde de MT1 reseptörlerinin mevcut olduğu ifade edilmektedir (Casao ve ark. 2010b, Casao ve ark. 2019). Bu durum koyunlarda melatoninin erken embriyonik gelişimde de rol oynadığının bir kanıtıdır (Abecia ve ark. 2019).

2.7.4.3. Melatoninin Antioksidatif Etkisi

Melatonin, reproduksiyon üzerindeki önemine ek olarak, reproduktif dokuların oksidatif stresine karşı koruyucu özelliği ve serbest radikal temizleyicisi olması nedeniyle son yıllarda belirgin bir şekilde araştırılmaktadır (Cruz ve ark. 2014). Melatonin; anti-tümör, anti-degradasyon (Reiter 1991) ve güçlü antioksidan özelliklere sahip bir hormondur. Özellikle, canlı organizmaların birçok dış etkene (ultraviyole, radyasyon, ozon, tütün, alkol, asbest ve pestisit vb.) maruz kalmasından kaynaklanan serbest radikallerin ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) güçlü bir inhibitörüdür (Reiter 2000, Tan ve ark. 2002, Gunasekaran ve ark. 2008, Hardeland ve ark. 2011). Serbest radikaller ve ROS; normal hücrel metabolizmanın bir parçası olarak ve ekzojen olarak uygulanan moleküllerin bir sonucu olarak üretilmektedir. Bunların; proteinler, lipitler ve deoksiribonükleik asit (DNA) gibi kompleks hücrel moleküller ile oldukça reaktif oldukları ve bu moleküllerin fonksiyonlarını değiştirebilecekleri ifade edilmektedir (Goud ve ark. 2008, Fujimoto ve ark. 2011). Melatonin geniş çaptaki ROS'yi doğrudan temizlemekte ve reaktif nitrojen türlerini (RNS) nötralize etmektedir. Bu işlemde sonra açığa çıkan metabolitler ise daha sonra ROS'yi temizleyici olarak da işlev görmektedir. Melatoninin ayrıca mitokondrial solunum kompleksleri arasındaki elektron hareketinin etkinliğini artırarak da ROS oluşumunu azalttığı ifade edilmektedir (Reiter ve ark. 2014).

Memeli gametleri ve embriyoları; plazma membran bileşimleri ve mikro çevredeki belirgin değişikliklere maruz kalmaları sebebiyle oksidatif strese karşı savunmasızdır (Ali ve ark. 2003, Somfai ve ark. 2007, Khalil ve ark. 2013). Bununla birlikte fertilizasyon ve erken embriyonik gelişim sırasında enerji metabolizmasında önemli bir rol oynayan yüksek konsantrasyonlarda lipit içermektedirler. Yüksek lipit konsantrasyonları embriyoların oksidatif stresin zararlı etkilerine karşı daha duyarlı olmasına sebep olmaktadır (Sturmey ve ark. 2009, Cruz ve ark. 2014). Oksidatif stresin evcil memelilerin oositlerinde enzimatik inaktivasyon, DNA parçalanması ve hücre ölümü gibi ciddi sonuçlara yol açabileceği

belirlenmektedir (Agarwal ve ark. 2005, Favetta ve ark. 2007, Banerjee ve ark. 2012, Khalil ve ark. 2013).

Embriyo gelişimi ve implantasyon üzerinde önemli bir role sahip olduğu bildirilen melatonin (Dair ve ark. 2008); bu hücrelerde zararlı ROS ve RNS'nin nötralize edilmesini, lipid peroksit konsantrasyonlarının ve DNA hasarının azaltılmasını, dolayısıyla germ ve embriyonik hücrelerin canlılığında artış sağlamaktadır (Vargas ve ark. 2011, Nakano ve ark. 2012, Wang ve ark. 2013, Cruz ve ark. 2014). Melatonin ve metabolitleri; ROS'yi doğrudan temizlemenin yanı sıra, epigenetik mekanizmalar yoluyla başarılı bir gebelik için gerekli olduğu düşünülen antioksidan genlerin ve süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz ve katalaz (CAT) gibi antioksidan enzimlerin stimülasyonunu ve nitrik oksit sentaz (NOS), ksantin oksidaz (KO) ve lipoksijenaz gibi pro-oksidan enzimlerin ise inhibisyonunu sağlamaktadır (Adriaens ve ark. 2006, Gitto ve ark. 2009, Korkmaz ve ark. 2012, Abecia ve ark. 2019). Melatoninin kısmi olarak pro-apoptotik genlerin (BAX ve caspase-3) inhibisyonunu ve anti-apoptotik genin (Bcl-2) ekspresyonunu sağlayabildiği belirtilmektedir. Buna hücre içi glutatyonun artması ve ROS üretiminin azalması eşlik etmektedir (Reiter ve ark. 2009, Gao ve ark. 2012, Mohseni ve ark. 2012). Böylelikle blastosistlerin apoptozisi azalmakta, embriyo kalitesi ve embriyo implantasyonunda verimlilik artmaktadır (Wang ve ark. 2013).

2.7.4.4. Melatoninin Reprodüktif Etkileri

Fotoperiyodik değişimlerin hayvanların reprodüktif kapasitelerini etkilediği ilk olarak 1930'larda fark edilmiştir (Baker ve Ranson 1932). Fotoperiyoddaki mevsimsel değişiklikler, günlük melatonin salınımının süresini değiştirmekte bu da davranışsal açıdan mevsime bağlı birtakım değişiklikleri tetiklemektedir (Wehr 1997). Mevsimsel farklılıkların özellikle melatoninin salgılanmasında değişimlere sebep olduğunun keşfedilmesinden sonra ise melatonin ile hipotalamus-hipofiz-gonadal eksen arasında bir etkileşim olduğu ve bunun hem erkek hem de dişi üreme sisteminde büyük bir role sahip olduğu anlaşılmıştır (Roy ve Belsham 2002, Shi ve ark. 2013). Bu noktada melatonin; GnRH, gonadotropin inhibe edici hormon (GnIH) ve GnRH salınımının önemli bir pozitif faktörü olan ve reprodüksiyonda mevsimsel değişikliklere rehberlik etmede etkili olduğu ifade edilen kisspeptin (Tsutsui ve ark. 2013) gibi proteinleri kodlayan birkaç hipotalamik

genin düzenlenmesini yönetmektedir (Mason ve ark. 2007, Ansel ve ark. 2011, Shi ve ark. 2013, Tsutsui ve ark. 2013). Bununla birlikte melatoninin periferik reproduktif organlar üzerinde doğrudan yararlı etkileri olduğu bildirilmektedir (Reiter ve ark. 2013).

Melatonin, koyunlarda anöstrus döneminde ve üreme mevsimine geçiş döneminde sıklıkla kullanılmaktadır. Genel kullanım amacı; üreme mevsimini öne çekmek ve/veya çiftleşme sonrası verimliliği artırmaktır. Üreme mevsimini öne çekmek amacıyla laktasyonun sona erdirilmesini takiben 45-60 gün aralığında kullanılmaktadır (Abecia ve ark. 2011, Uçar ve Özyurtlu 2012). Melatonin uygulamalarının ovaryum aktivitesinin erken başlamasını sağlamasının yanında, gonadotropinler ve gonadal steroid hormonların salgılanmasında etki gösterdiği (Lerner ve ark. 1958, Reiter 1980), reproduksiyon üzerinde bazı olumsuz etkileri olduğu bilinen prolaktin konsantrasyonlarını baskıladığı (deNicolò ve ark. 2008) ve luteotrofik etkiye sahip olması sebebiyle koyunlarda ovulasyon oranında ve embriyonun yaşama şansında artış meydana getirdiği belirtilmektedir (Williams 1991). Dolayısıyla gebe kalma ve ikizlik oranı gibi reproduktif parametrelerde bir artış meydana getirdiği ifade edilmektedir (Baştan 1995).

Melatoninin ayrıca, sıcaklık stresindeki koyunlarda fertilite oranını, koyun başına doğan kuzu sayısını ve süten kesime kadar üretilen süt miktarını da artırdığı belirtilmektedir. Yenidoğan kuzuların yaşamlarının ilk günlerinde immunomodulator etki oluşturması amacıyla gebe koyunlara da uygulanabildiği ifade edilmektedir (Bouroutzika ve ark. 2020, Bouroutzika ve ark. 2021). Brockus ve ark. (2016) melatonin ile zenginleştirilmiş rasyonlar ile beslenen gebe ineklerde uterus arter kanının dalga biçimi hızının arttığını ifade etmektedirler. Gebe koyunlarda uygulanan melatoninin umbilikal arter kan akımını ve dolaylı olarak embriyonun beslenmesini artırabileceği belirtilmektedir (Lemley ve ark. 2012, Lemley ve Vonnahme 2017). Gebelik sırasında artan maternal melatoninin plasentayı serbestçe geçmesi ve fetal dolaşıma ulaşması sebebiyle fetal gelişimi de etkilediği belirtilmektedir (Cipolla-Neto ve Amaral 2018). Yavrularda sinir sistemi ve endokrin sistemler üzerinde doğrudan gelişimsel etkiye sahiptir. Gelişim sırasında fetal organları oksidatif stresin neden olduğu hasarlara karşı korumaktadır (Voiculescu ve ark. 2014).

2.7.4.5. Melatoninin Ovaryan Yapılar Üzerine Etkisi

Melatoninin hem membran hem de nükleer reseptörleri memeli hayvanların ovaryumlarında da bulunmaktadır (Vincent ve ark. 2010, Reiter ve ark. 2013, Tamura ve ark. 2013). Ovaryumda olgun foliküllerde ve korpus luteumda hem granüloza hem de teka hücrelerinde tespit edildiği ifade edilmektedir. Melatoninin, granüloza ve teka hücrelerinde eksprese edilen steroidojenik akut düzenleyici proteinin (StAR) ekspresyonunu etkilediği belirtilmektedir. StAR proteini kolesterolü hücrenin dış membrandan, steroidogeneziste görev alan enzimlerin çoğunun bulunduğu iç membrana taşımakla görevlidir. Bu da melatoninin ovaryum fizyolojisine doğrudan bir etkisi olduğunu göstermektedir (Tamura ve ark. 2009, Yonei ve ark. 2010).

Melatoninin birçok hayvan türünde endojen olarak foliküler sıvı içerisinde bulunduğu belirtilmektedir (Abecia ve ark. 2019). Bununla birlikte koyunlarda endojen melatonin konsantrasyonu ile folikül çapı arasında doğru orantı olduğu ifade edilmektedir (Xiao ve ark. 2019). Melatoninin, folikül gelişiminin farklı aşamalarında steroid hormonların üretimini etkilediği; bu etkisini steroid hormonların (progesteron, androstenedion ve östrojen) üretimi için spesifik olan steroidogenik genlerin (CYP11A ve CYP17) ekspresyonunu düzenleyerek gerçekleştirdiği belirtilmektedir (Adriaens ve ark. 2006, Maganhin ve ark. 2014, Lima ve ark. 2015). Bununla birlikte melatoninin insanlarda granüloza hücrelerindeki LH reseptörlerinin messenger ribonükleik asit (mRNA) ekspresyonunda bir artış meydana getirerek LH'ye olan foliküler yanıtı değiştirdiği bildirilmektedir (Woo ve ark. 2001). Ayrıca granüloza hücrelerinin mitojenik büyümesini uyaran insülin benzeri büyüme faktörü I (IGF-I) üretimini artırarak foliküler gelişimi desteklediği ifade edilmektedir (Picinato ve ark. 2008, El-Mokadem ve ark. 2020).

İnsanlarda fertilizasyondan sonra annedeki plazma melatonin seviyelerinin yüksek olmasının, gebeliğin desteklenmesi için gerekli olan progesteron üretiminin artırılması ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir (Tamura ve ark. 2008). Koyunlarda hem anöstrus döneminde hem de üreme mevsiminde yapılan deneylerde fizyolojik konsantrasyonlarda melatoninin doğrudan korpus luteum üzerine akut bir şekilde etki ederek progesteron üretimini uyarabildiği ve artırdığı bildirilmektedir (Williams 1991, Durotoye ve ark. 1997, Abecia ve ark. 2002, Abecia ve ark. 2006, El-Mokadem ve ark. 2020). Pinealektomi uygulanan koyunlarda korpus luteum çapının ve plazma progesteron konsantrasyonlarının

pinealektomi uygulanmayan koyunlara kıyasla daha düşük seviyelerde olmasının buna kanıt olarak gösterilebileceği ifade edilmektedir (Manca ve ark. 2014).

Wallace ve ark. (1988) günlük olarak uygulanan ekzojen melatoninin, progesteron konsantrasyonunda luteal fazın ikinci yarısında bir artış meydana getirdiğini ifade etmektedirler. Buna ilişkin olarak Abecia ve ark. (2002) senkronize ettikleri koyunlar östrus sikluslarının luteal fazındayken intravenöz yoldan uyguladıkları melatoninin plazma progesteron konsantrasyonunu artırdığını belirtmektedirler. Bununla birlikte anöstrus döneminde koç etkisi altındaki koyunlarda melatoninin LH salgılanmasını değiştirmede (Gomez Brunet ve ark. 1995); ancak erken luteal regresyon oranında önemli bir düşüşe neden olduğu ifade edilmektedir (Abecia ve ark. 2006). Misztal ve ark. (2002) ise üreme mevsiminde kullanılan melatoninin koyunlarda günlük LH salınımı üzerinde de düzenleyici etki göstererek lüteinizasyonu destekleyeceğini belirtmektedirler. Progesteron salgılanma özelliğinin embriyonun yaşayabilmesi için oldukça önemli bir faktör olduğu ifade edilmektedir. Embriyonun yaşayabilmesinin, hem periovulatör progesteron düzeylerinden hem de progesteron düzeylerinin periovulatör seviyeden luteal seviyelere yükselme oranından etkilendiği belirtilmektedir (Wallace ve ark. 1988, Ashworth ve ark. 1989). Melatonin uygulanan koyunlarda gebelik oranının ve gebelik başına doğan kuzu sayısının artmasının; lüteal fonksiyonun gelişmesi ve antilüteolitik mekanizmaların azalmasını takiben embriyo kalitesinin gelişmesi dolayısıyla embriyonun yaşama gücünün artması sebebiyle olduğu ifade edilmektedir (Abecia ve ark. 2019).

2.7.4.6. Melatoninin Ovulasyon Üzerine Etkisi

Melatoninin koyunlarda ovulasyon oranını artırdığını ifade eden birçok çalışma bulunmaktadır (Robinson ve ark. 1991, Williams 1991, Haresign 1992, Forcada ve ark. 1995, Zuniga ve ark. 2002, Vlčková ve ark. 2022). Senkronize edilen koyunların kullanıldığı bazı çalışmalarda ise melatonin kullanımının foliküler gelişim zamanının değişmesine sebep olarak ovulasyon oranını iyileştirmede, ancak orta ve büyük foliküllerin atrezisini azaltarak ovulatör folikül sayısını artırdığı belirtilmektedir (Bister ve ark. 1999, Noel ve ark. 1999). Bununla birlikte anöstrus döneminde veya üreme mevsiminde süperovulasyon uygulamaları ile birlikte melatonin kullanılmasının ovulasyon oranında belirgin bir artış meydana getirmediği ifade edilmektedir (McEvoy ve ark. 1998,

Mitchell ve ark. 2002, Gonzalez-Bulnes ve ark. 2003, Forcada ve ark. 2006). Buna benzer şekilde Vázquez ve ark. (2009) yaptıkları çalışmada anöstrus döneminde ve üreme mevsiminde melatonin implantının ovulasyon oranı üzerinde belirgin bir etki oluşturmadığını göstermektedirler. Ortaya çıkan tüm bu farklı sonuçlar üzerine Chen ve ark. (2022) koyun oositlerini doğrudan ve dolaylı olarak etkileyen bir melatonin meta-analizi yaptıklarını ve in-vivo ortamda yani deri altına implante edilen melatoninin ovulasyon oranını etkilemediği kanısına vardıklarını belirtmektedirler.

2.7.4.7. Melatoninin Oosit Üzerine Etkisi

Gametler ile ilgili çalışmalarda kullanılan teknikler hücrelerin plazma membranlarının morfolojik hasarına yol açmakta ve bu da hücrelerin oksidatif maddelere karşı duyarlılığını artırmaktadır. Buna yönelik olarak, melatoninin germ hücrelerinin korunmasında olduğu kadar gametlerin ve embriyoların optimum şartlarda korunmasında da önemli bir role sahip olduğu belirtilmektedir (Cruz ve ark. 2014).

Koyunlarda endojen melatonin konsantrasyonu ile folikül çapı arasında doğru orantı olduğu belirtilmektedir (Xiao ve ark. 2019). Bu da melatoninin koyun oositlerinin gelişimi üzerinde pozitif bir etkisi olduğunu göstermektedir (Chen ve ark. 2022). Foliküler sıvıda yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu ifade edilen melatoninin; foliküler atreziyi önlediği, preovulator folikül gelişimine destek sağladığı, ovulasyon sırasında açığa çıkan serbest radikallerden oositi koruduğu (Tamura ve ark. 2009, Reiter ve ark. 2009) ve oositin nükleer ve sitoplazmik maturasyonunu da geliştirdiği belirtilmektedir (Rodriguez-Osorio ve ark. 2007). Granüloza hücrelerinde melatonin reseptörlerinin varlığı, melatoninin in-vivo oosit maturasyonunda görev aldığı bir kanıttır. Çünkü folikülün oluşmasından oositin atılmasına kadar olan süreçte oositle yakın etkileşime giren somatik hücrelerin yalnızca granüloza hücreleri olduğu ifade edilmektedir (Tamura ve ark. 2009).

Normal şartlarda anöstrus döneminde veya üreme mevsiminde mezbaha materyalinden elde edilen koyun ovaryumlarındaki oosit sayılarında ve in-vitro maturasyon (IVM) oranlarında herhangi bir fark bulunmadığı belirtilmektedir (Rao ve ark. 2002). Koyunlarda melatoninin oosit gelişimi üzerindeki etkisi, in-vivo ortamda koyunlara melatonin implantasyonu ile değerlendirileceği gibi in-vitro ortamda IVM ortamına

melatonin ilavesi ile de değeriendirilebilmektedir (Chen ve ark. 2022). Buna ilişkin Luther ve ark. (2005) melatonin implantının anöstrus dönemindeki koyunlarda oosit üretimi ve kalitesi üzerine herhangi bir etkisi olmadığını ifade etmektedirler. Casao ve ark. (2009) üreme mevsiminde koyun ovaryumlarından elde ettikleri oositleri farklı konsantrasyonlarda melatonin ile IVM sürecine dahil etmişlerdir. Konsantrasyonu ne olursa olsun melatoninin oosit maturasyon oranını iyileştirmediğini göstermektedirler. Bunun aksine Casao ve ark. (2010a) IVM ve in-vitro fertilizasyon (IVF) ortamına melatonin ilave edilmesinin, koyun oositlerinin maturasyon oranını ve IVF sonrasındaki erken bölünme oranlarını artırdığını belirtmektedirler. Dimitriadis ve ark. (2005) ve El-Raey ve ark. (2011) sığırlarda IVM ortamına melatonin eklenmesinin metafaz-II aşamasına ulaşan sığır oosit sayısı üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu belirtmektedirler. Domuzlarda ise IVM ortamına melatonin ilavesinin, ROS'yi azaltacağı (Nakano ve ark. 2012) ve oosit gelişimini destekleyeceği belirtilmektedir (Kang ve ark. 2009, Shi ve ark. 2009). Tsiligianni ve ark. (2009) anöstrus döneminde melatonin uyguladıkları koyunların oositlerini ovum pick-up yöntemi ile elde ettiklerini ve melatoninin folikül gelişimi ve oosit kalitesi üzerinde önemli etkileri olduğunu ifade etmektedirler.

IVM sırasındaki oksijen konsantrasyonun melatoninin etkisini değıştirebileceğı (Papis ve ark. 2007), ilave edilen melatonin konsantrasyon miktarlarının oosit üzerinde farklı sonuçlar doğurabileceğı (Casao ve ark. 2010a, Cruz ve ark. 2014) ve oosit donörünün yetersiz beslenmesinin melatoninin IVM ortamındaki etkilerini değıştirebileceğı belirtilmektedir (Vázquez ve ark. 2010). Elde edilen tüm bu farklı sonuçların kültür koşullarının farklı olmasından kaynaklandığı ve bu konuyla ilgili ek çalışmalar yapılması gerektiğı ifade edilmektedir (Cruz ve ark. 2014).

2.7.4.8. Melatoninin Fertilizasyon Üzerine Etkisi

Üreme mevsiminde koyunlarda melatonin uygulanmadan süperovulasyon uygulanmasının anöstrus dönemine göre daha fazla sayıda fertilize oositin elde edilmesini sağladığı bildirilmektedir (Mitchell ve ark. 2002, Gonzalez-Bulnes ve ark. 2003). Bununla birlikte anöstrus döneminde süperovulasyon uygulanan koyunlarda melatonin dahil edilmesinin, melatonin uygulanmayan koyunlar ile karşılaştırıldığında

fertilizasyon oranı açısından herhangi bir fark oluşturmadığı belirtilmektedir (McEvoy ve ark. 1998, Forcada ve ark. 2006).

Casao ve ark. (2010a) IVM ve IVF ortamına melatonin ilave edilmesinin, koyun oositlerinin maturasyon oranını ve IVF sonrasındaki erken bölünme oranlarını artırdığını belirtmektedirler. Bununla birlikte koyunlarda IVF başarısının yine mevsime bağlı olarak farklılık gösterebileceği bildirilmektedir. Bununla ilgili olarak; üreme mevsiminde süperovulasyon uygulamasıyla elde edilen oositlerin IVF başarısının anöstrus dönemindekine göre daha yüksek olduğu ifade edilmektedir (Stenbak ve ark. 2001). Anöstrus döneminde süperovulasyon uygulanan koyunlarda melatonin uygulanmasının ise melatonin uygulanmayan koyunlar ile karşılaştırıldığında elde edilen oositlerin IVF başarısı açısından herhangi bir fark oluşturmadığı belirtilmektedir (Luther ve ark. 2005).

2.7.4.9. Melatoninin Embriyo Üzerine Etkisi

Gametlerin korunması amacıyla kullanılan in-vivo ve in-vitro uygulamalar hücrelerin plazma membranlarının morfolojik hasara uğramasına ve oksidatif maddelere karşı duyarlılıklarının artmasına sebep olmaktadır. Özellikle in-vitro ortamlarda ROS üretimi daha yüksektir (Choi ve ark. 2008). ROS üretimi embriyonun hücresel moleküllerine zarar veren lipidlerle etkileşime girmekte; bu da membran bütünlüğünün kaybına, proteinlerde yapısal veya fonksiyonel değişikliklere ve nükleik asitlerde hasara neden olmaktadır (Tamura ve ark. 2012). ROS üretiminin artması; apoptotik hücre sayılarının artmasına, dolayısıyla embriyolarda yaşama gücünün düşük olmasına ve embriyonik ölümlere sebep olabilmektedir (Hao ve ark. 2003, Khalil ve ark. 2013). Melatoninin embriyoların optimum şartlarda korunmasında da önemli bir role sahip olduğu belirtilmektedir (Cruz ve ark. 2014). MOET programlarında koyunlardaki embriyoların miktarını ve kalitesini iyileştirmek için donör koyunlara melatonin implantı uygulamaları (Forcada ve ark. 2006, Zhang ve ark. 2013, Buffoni ve ark. 2014) veya in-vitro kültür (IVC) ortamına melatoninin dahil edilmesi (Abecia ve ark. 2002, Casao ve ark. 2009) gibi uygulamalar bulunmaktadır. Elde edilen sonuçlardaki değişkenlik dikkat çekmektedir.

Melatonin kullanılmadan, süperovulasyon uygulanan koyunlardan elde edilen embriyoların sayısı üzerinde mevsimin herhangi bir etkisinin olmadığını belirten

alışmalar bulunmakla birlikte (Lopez Sebastian ve ark. 1990, Gonzalez-Bulnes ve ark. 2003), anöstrus döneminde süperovulasyon uygulanan koyunlardan elde edilen embriyoların, üreme mevsimi boyunca elde edilenler ile karşılaştırıldığında daha zayıf, dejenere ve yaşama gücü daha düşük embriyolar olduğunu ifade eden çalışmalar da bulunmaktadır (Mitchell ve ark. 2002). Melatoninin farklı yollardan ve farklı mevsimlerde kullanıldığı çalışmalarda embriyo yaşama gücü ve kalitesi ile ilgili değişken sonuçlar elde edilmiştir. Anöstrus döneminde süperovulasyon uygulanan koyunlara oral melatonin ile günlük tedavinin, embriyo sayısını veya kalitesini değiştirmedeği belirtilmektedir (McEvoy ve ark. 1998). Bunun aksine melatonin implantlarının, anöstrus döneminde süperovulasyon uygulanan koyunlardan elde edilen embriyoların yaşama gücü oranını değiştirmedeği ancak düşük kaliteli (zayıf ve dejenere) embriyoların sayısında ve oranında azalmaya neden olduğu ifade edilmektedir (Forcada ve ark. 2006, Buffoni ve ark. 2014). Zhang ve ark. (2013) melatonin implantı uygulanan koyunların hem korpus luteum sayısının hem de embriyo sayısının melatonin uygulanmayan koyunlardan daha yüksek olduğunu; melatoninin gebelik ve doğum oranlarını önemli ölçüde iyileştirdiğini ifade etmektedirler. Vázquez ve ark. (2010) ise ekzojen melatoninin luteotrofik etkisinin, özellikle yetersiz beslenen koyunlarda in-vivo embriyo yaşama gücü üzerinde olumlu etkilere sebep olduğunu belirtmektedirler.

IVC ortamına melatonin ilavesinin, sığırlarda (Sampaio ve ark. 2012), koyunlarda (Abecia ve ark. 2002) ve keçilerde (Berlinguer ve ark. 2009) embriyo gelişimi üzerine etkisinin incelendiği çalışmalarda; melatoninin blastosist oranlarına etkisinin, melatonin (Shi ve ark. 2009, Manjunatha ve ark. 2009) ve oksijen (Papis ve ark. 2007) konsantrasyonları gibi IVC koşullarına bağlı olarak büyük ölçüde değişkenlik gösterebileceği ifade edilmektedir (Kim ve ark. 2013). Abecia ve ark. (2002) koyunlarda blastosist aşamasındaki embriyoların melatonin ile in-vitro kültürü sonrasında embriyoların hayatta kalma oranının arttığını ve daha düşük bir dejenere embriyo yüzdesine ulaştıklarını ifade etmekte iken; Casao ve ark. (2009) in-vitro embriyo üretiminde düşük melatonin konsantrasyonlarının IVM ve IVF dahil olmak üzere erken embriyo gelişimi üzerinde herhangi bir etkiye sahip olmadığını ancak daha yüksek melatonin konsantrasyonlarının blastosist oranında artış meydana getirdiğini belirtmektedirler.

Bazı çalışmalarda melatonin uygulamalarının blastosist sayısını veya oranını artırdığı (Tian ve ark. 2021, Vázquez ve ark. 2013), bazı çalışmalarda ise blastosist sayısını veya oranını azalttığı belirtilmektedir (Goodarzi ve ark. 2018, Fang ve ark. 2018). Bununla ilgili olarak Chen ve ark. (2022) melatoninin koyun oositlerinde in-vivo veya in-vitro etkilerini içeren bir melatonin meta-analizi yaptıklarını ve melatoninin in-vitro ortamda blastosist oranı ile pozitif ilişkili olduğunu; in-vivo ortamda yani deri altına implante edilen melatoninin ise ovulasyon oranını, fertilizasyon oranını, blastosist oranını veya gebelik oranını etkilemediğini belirtmektedirler. Melatoninin, in-vitro ortamda fertilizasyonu takiben embriyonun erken gelişiminde hücrelerin bölünme oranını etkilemediğini, in-vivo ortamda ise bu bölünme oranını iyileştirdiğini bildirmektedirler. Deri altına implante edilen melatoninin ovidukt sıvısındaki melatonin konsantrasyonunu artırabileceğini, in-vitro ortamda ise toplam bölünme oranını etkilemeden koyun embriyolarının erken dönemde bölünme oranını artırabileceğini öngörmektedirler. Sonuç olarak melatoninin etkisinin kullanım şekline göre (in-vivo veya in-vitro) tamamen farklı olacağını ifade etmektedirler (Chen ve ark. 2022).

2.7.4.10. Melatoninin Uterus ve Maternal Kabul Üzerine Etkisi

Melatoninin uterus üzerindeki etkileri; özellikle uterustaki reseptör popülasyonu, PGF_{2α} sekresyonu veya uteroplental hemodinamik açısından incelenmiştir (Abecia ve ark. 2019). Anöstrus döneminde melatonin uygulanan koyunların, melatonin uygulanmayan koyunlara göre östrus siklusunun luteal fazında daha yüksek plazma progesteron konsantrasyonlarına sahip oldukları belirtilmektedir (Abecia ve ark. 2006). Bu da, bu durumun uterus progesteron reseptörlerinin azalmasına (down-regülasyona) sebep olabileceğini ve uterusun progesterona karşı duyarlılığının azalmasına yol açabileceğini düşündürmektedir (Abecia ve ark. 2008, Abecia ve ark. 2019). Vázquez ve ark. (2013) melatonin implantının post-partum dönemde yalnızca düşük enerjili diyetle beslenen koyunlarda derin glandüler epitelde progesteron reseptör (PR) ekspresyonunu artırdığını, dolayısıyla progesterona olan duyarlılığın arttığını ifade etmektedirler. Derin stromada ise östrojen reseptör (ER) ekspresyonunu azalttığını; dolayısıyla östrojen-ER kompleksinin luteolitik etkisinin zayıfladığını belirtmektedirler. Bu durumun ise uterusun gebelik için hazırlanmasına olumlu katkı sağlayacağını ifade etmektedirler.

Abdelnaby (2020) koyunlarda intramusküler melatonin uygulamasının ovaryum ve uterus arter kan akışını ve vasküler perfüzyonu artırdığını göstermektedir. Brockus ve ark. (2016) melatonin ile zenginleştirilmiş rasyonlar ile beslenen gebe ineklerde uterus arter kanının dalga biçimi hızının arttığını ifade etmektedirler. Gebe koyunlarda uygulanan melatoninin umbilikal arter kan akımını ve dolaylı olarak embriyonun beslenmesini artırabileceği belirtilmektedir (Lemley ve ark. 2012, Lemley ve Vonnahme 2017). Gebelik sırasında artan maternal melatoninin plasentayı serbestçe geçmesi ve fetal dolaşıma ulaşması sebebiyle fetal gelişimde olumlu katkıları olduğu belirtilmektedir (Cipolla-Neto ve Amaral 2018).

Koyunlarda beslenme durumunun ve IVC ortamına melatonin eklenmesinin endometriyal doku tarafından salgılanan $PGF_{2\alpha}$ üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada (Abecia ve ark. 1999); yetersiz beslenen koyunlarda interferon tau (IFN τ) salgılanma oranında bir azalma meydana gelebileceği, dolayısıyla endometriyumdan $PGF_{2\alpha}$ üretiminin artabileceği belirtilmektedir. Bu durumun ise lüteolizise sebep olabileceği ifade edilmektedir. Maternal kabul sinyalindeki bu değişikliğin yetersiz beslenen koyunlarda gözlemlenen düşük gebelik oranlarının bir sebebi olabileceği belirtilmektedir (Abecia ve ark. 1999). Yetersiz beslenen koyunlarda maternal kabulün gerçekleştiği gebeliğin 15. gününde IVC ortamına melatonin eklenmesinin $PGF_{2\alpha}$ salınımını etkilediği ve melatonin varlığında bu koyunlarda korpus luteumun daha fazla progesteron salgılama eğiliminde olduğu bildirilmektedir. Dolayısıyla melatonin uygulanmasının yetersiz beslenen koyunlarda luteolitik sinyalleri azaltarak embriyonik ölüm oranlarını düşürebileceği ifade edilmektedir (Abecia ve ark. 2008).

Özetle, melatoninin koyunlarda ovaryumda, embriyo gelişiminde ve gebeliğin şekillenmesinde yer alan bazı mekanizmalar üzerinde doğrudan bir etkisi olduğu belirtilmektedir. Ovulasyon oranlarında artışın çoğunlukla mevsim ile ilişkili olduğu düşünülse de; melatoninin luteal doku ve embriyo gelişimi üzerindeki mevsimsel olmayan akut bir etkiye sahip olduğu da ifade edilmektedir. Ekzojen melatonin kullanımının luteal destek sağlaması ve embriyonik ölümleri engellemesi yoluyla kuzu üretiminde artış sağlayabileceği belirtilmektedir (Abecia ve ark. 2008).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Sunulan tez çalışması, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 17/12/2019 tarihli ve 2019/10-12 numaralı, etik kurul onayı ile yapılmıştır.

3.1. Gereç

Çalışma Hatay ili Reyhanlı ilçesinde bulunan Yeşilova Mahallesinde yapıldı (36°15'04.5"N 36°32'06.8"E). Çalışmada yetiştirici elinde ekstansif sistemle yetiştirilen 120 baş İvesi ırkı koyun kullanıldı. Çalışmaya; yapılan sistemik, klinik ve reproduktif muayenede sağlıklı olduğu tespit edilen koyunlar dahil edildi. Koyunların yaşları 2-5 arasında değişmekteydi. Canlı ağırlıkları 45-60 kg arasında idi. Koyunlar laktasyonda değildi. Vücut kondüsyon skorlaması (VKS) Russel ve ark. (1969) ve Russel (1984)'e göre yapıldı. Çalışma, yapıldığı bölge itibarıyla üreme mevsimi içerisinde (24 Mayıs 2021 ile 29 Kasım 2021 tarihleri arasında) yürütüldü. Çalışma süresince ortalama çevre sıcaklığının geceleri 18.9 °C, gündüzleri ise 30.6 °C olduğu tespit edildi. Koyunların bakımı yetiştirici tarafından yapılıp beslenmesi ise meraya yayılım şeklinde sabah ve akşam saatlerinde yapılmaktaydı. Çalışmaya dahil edilen tüm koyunlar küpelendi. Çalışmadaki koyunlar şekil 3.1.'de gösterilmektedir.



Şekil 3.1. Çalışmadaki koyunlar.

3.2. Yöntem

3.2.1. Çalışmaya Alınan Koyunların Gruplara Ayrılması ve Östrus Senkronizasyon Protokolleri

Çalışmaya dahil edilen koyunlar rastgele dört gruba ayrıldı. Gruplar 30'ar koyundan oluşturuldu ve ayırt edilebilmeleri amacıyla farklı renklere boyandı (Şekil 3.2.). Grup 1'e östrus senkronizasyon protokolü başlangıcından 20 gün önce, Grup 2'ye östrus senkronizasyon protokolü başlangıcından 10 gün önce, Grup 3'e östrus senkronizasyon protokolü başlangıcında kulak derisi altına 18 mg melatonin içeren implant (Regulin, Ceva, İstanbul, Türkiye) yerleştirildi. Grup 4'e (kontrol grubu) ise melatonin implantı uygulaması yapılmadı. Çalışmada kullanılan koyunların tamamına, 60 mg medroksiprogesteron asetat içeren silindirik poliüretan sünger (Esponjavet®, HIPRA Hayvan Sağlığı, Türkiye) özel spekulumu ile vaginaya yerleştirildi. Süngerler 12 gün süreyle vaginada tutuldu. Süngerlerin çıkartılması sırasında 500 IU eCG (Oviser500®, HIPRA Hayvan Sağlığı, Türkiye) ve 0.075 mg PGF_{2α} (d-cloprostenol, Gestavet®Prost, HIPRA Hayvan Sağlığı, Türkiye) kas içi uygulandı. Koçlar, süngerlerin çıkartılmasından 12 saat sonra başlanılarak, günde iki kez sabah-akşam olmak üzere, 2'şer saat süreyle koyunlar arasına katıldı. Östrusları tespit edilen ve aşimleri tamamlanan koyunlar sürüden ayrılarak farklı bir bölmeye alındı. Çalışmadaki koyunlara melatonin implantı ve progestagen içeren sünger uygulanması şekil 3.3. ve şekil 3.4.'te; çalışmadaki gruplarda uygulanan östrus senkronizasyon ve aşım protokolleri ise şekil 3.5'te gösterilmektedir.



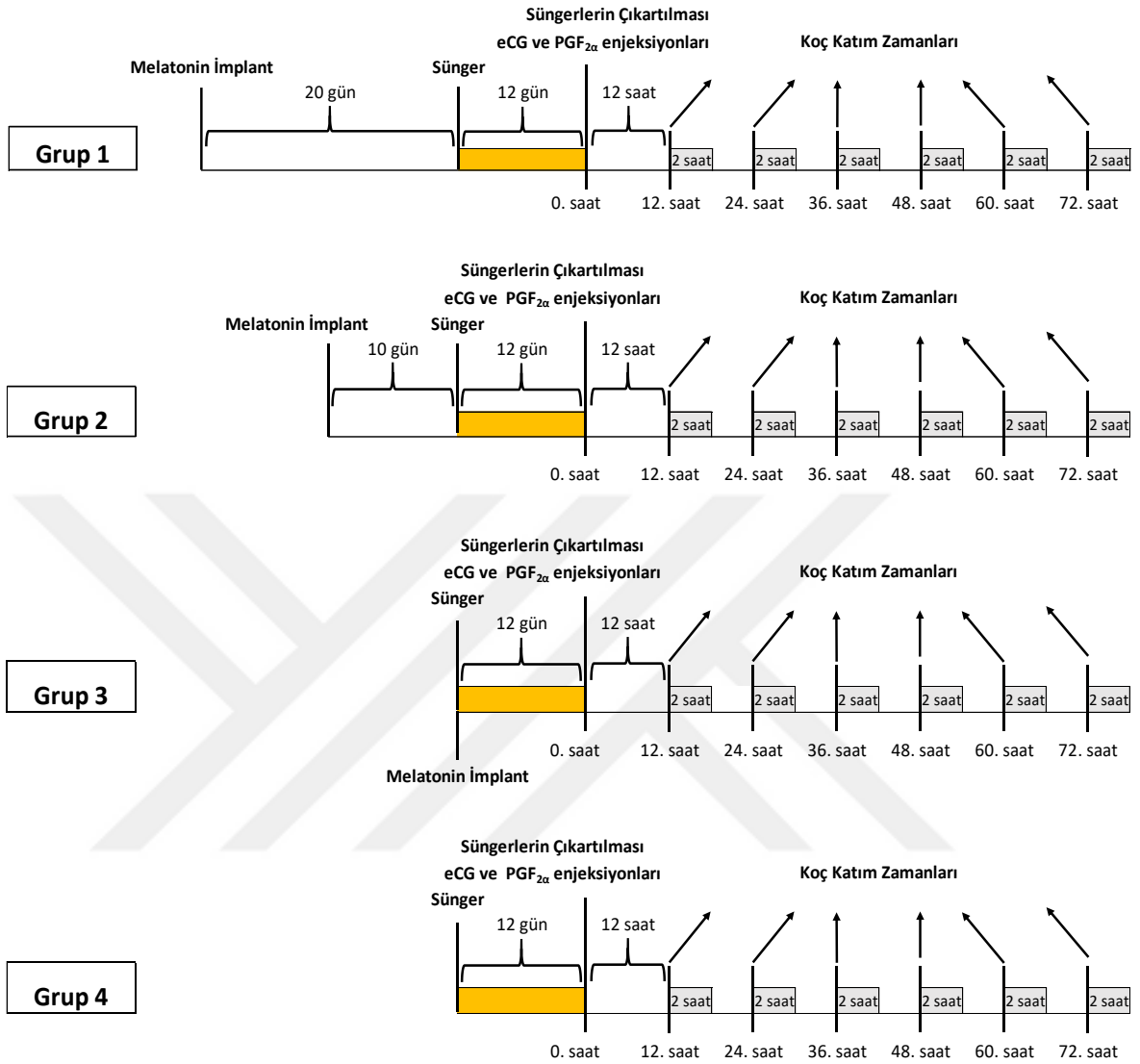
Şekil 3.2. Çalışmadaki grupların işaretlenmesi.



Şekil 3.3. Çalışmadaki koyunlara melatonin implantı uygulanması.



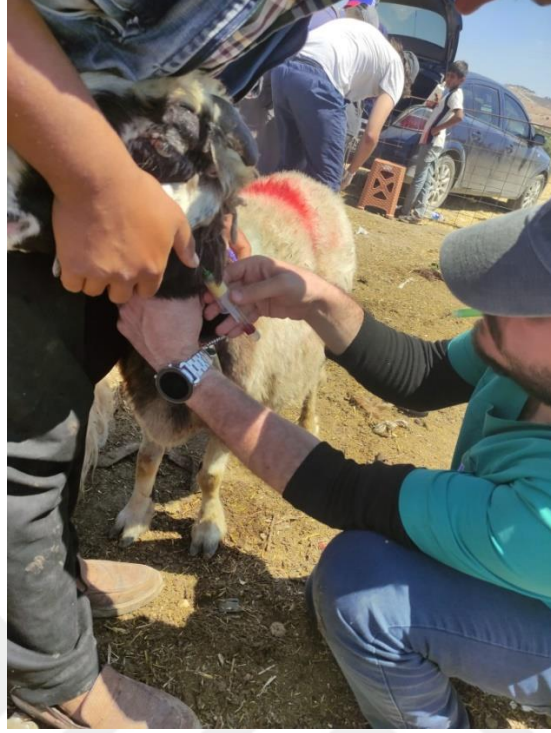
Şekil 3.4. Çalışmadaki koyunlara progesterogen içeren sünger uygulanması.



Şekil 3.5. Çalışmadaki gruplarda uygulanan östrus senkronizasyon ve aşım protokolleri.

3.2.2. Kan Örneklerinin Alınması

Serum progesteron konsantrasyonlarının değerlendirilmesi amacıyla; intravaginal sünger uygulaması anında, aşımından hemen sonra ve östrus belirtilerinin görülmesinden 18 gün sonra tüm gruplardan vena jugularisten antikoagülsüz serum tüplerine kan örnekleri alındı. Kan örnekleri 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi ve serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar 1 ml'lik eppendorf tüplere alındı ve hormon ölçümleri yapıncaya kadar -20 °C'de dondurularak muhafaza edildi. Çalışmadaki koyunlardan kan örneklerinin alınması şekil 3.6.'da gösterilmektedir.



Şekil 3.6. Çalışmadaki koyunlardan kan örneklerinin alınması.

3.2.3. Hormon Analizleri

Çözdürülen serum örneklerindeki progesteron düzeyleri Electrochemiluminescence Immunoassay yöntem ile (Atellica IM Analyzer, Siemens Healthineers) ticari kit kullanılarak ölçüldü. Progesteron kitlerinin ölçüm aralığı 0,21-60 ng/ml idi.

3.2.4. Ultrasonografi ile Gebelik Muayeneleri

Koyunların ilk gebelik muayeneleri aşımından sonraki 50. günde transabdominal yoldan, 6-8 MHz'lik konveks problu real-time B-mod ultrason (Pie Medical, Scanner 100 LC, VET) ile gerçekleştirildi. Bir sonraki siklusta gebe kalan koyunların oranını belirlemek üzere ikinci gebelik muayeneleri; ilk gebelik muayenelerinden 17 gün sonra yine transabdominal yoldan, 6-8 MHz'lik konveks problu real-time B-mod ultrason (Pie Medical, Scanner 100 LC, VET) ile gerçekleştirildi. Çalışmadaki koyunlarda ultrasonografi ile gebelik muayenesi şekil 3.7.'de; gebeliğin aşımından 50 gün sonraki ultrasonografik görüntüsü ise şekil 3.8.'de gösterilmektedir.



Şekil 3.7. Çalışmadaki koyunlarda ultrasonografi ile gebelik muayenesi.



Şekil 3.8. Gebeliğin aşımından 50 gün sonraki ultrasonografik görüntüsü.

3.2.5. Doğum Verilerinin Alınması

İlk ultrasonografik muayenede gebe oldukları tespit edilen koyunların doğumlarının takibi yapılarak, doğum zamanında doğuran koyunların ve doğan kuzuların sayıları (tek, ikiz, üçüz) ve doğan kuzuların doğum ağırlıkları kaydedildi.

3.2.6. Değerlendirilen Veriler

- İntravaginal sünger uygulaması anındaki progesteron düzeyleri ölçülerek progesteron değeri 1 ng/ml'nin altında olan koyunların östrus siklusunun foliküler evresinde olduğu, progesteron değeri 1 ng/ml'nin üstünde olan koyunların ise östrus siklusunun luteal evresinde olduğu kabul edilerek sünger uygulaması anında östrus sikluslarının fazı değerlendirildi.
- Aşımlardan sonra elde edilen östrus verileri değerlendirilerek östrus oranları ve melatoninin östrus oranlarına etkisi değerlendirildi.
- Östrus başlangıç zamanları belirlenerek sünger uygulaması anında östrus sikluslarının fazının östrus başlangıç zamanlarına etkisi değerlendirildi.
- Sünger uygulaması anında östrus sikluslarının fazının aşımların tamamlanma oranlarına etkisi değerlendirildi.
- Östrus başlangıç zamanları belirlenerek melatoninin östrus başlangıç zamanlarına etkisi değerlendirildi.
- Melatoninin aşımların tamamlanma oranlarına etkisi değerlendirildi.
- Aşım anındaki progesteron düzeyleri ölçülerek melatoninin aşım anındaki progesteron düzeylerine etkisi değerlendirildi. Aşım anındaki progesteron düzeylerinin ise gebelik oranları üzerine etkisi değerlendirildi.
- Aşımdan 18 gün sonraki serum progesteron düzeyleri belirlendi. Progesteron düzeyleri 2 ng/ml'nin üstünde olan koyunlar gebe kabul edildi.
- Aşımdan 18 gün sonraki serum progesteron düzeyleri 2 ng/ml'nin üstünde olup 50. günde ultrasonografi ile yapılan gebelik muayenesinde gebe olmadıkları tespit edilen koyunlarda embriyonik ölüm şekillendiği kabul edilerek melatoninin embriyonik ölüm oranlarına etkisi değerlendirildi.
- Tüm çalışma gruplarında aşımdan 50 gün sonra yapılan ilk ultrasonografik gebelik muayenesi bulgularına göre toplam gebe olan ve gebe olmayan koyunlarda aşımdan 18 gün sonraki serum progesteron düzeyleri geriye dönük olarak değerlendirildi.
- Her bir grupta aşımdan 50 gün sonra yapılan gebelik muayenesi bulgularına göre gebe olan ve gebe olmayan koyunların aşımdan 18 gün sonraki serum progesteron düzeyleri geriye dönük olarak değerlendirildi.

- Tüm çalışma gruplarında ve grup bağımsız olarak gebe koyunlar içerisinde doğum zamanındaki verilere göre tek doğum yapan koyunlarda ve çoklu doğum yapan koyunlarda aşımından 18 gün sonraki serum progesteron düzeyleri geriye dönük olarak değerlendirildi.
- Ultrasonografi ile gebelik muayenesi bulgularına göre gebelik oranları belirlenerek melatoninin gebelik oranları üzerine etkisi değerlendirildi.
- Çalışma gruplarındaki fertilité parametreleri aşağıdaki formüller kullanılarak hesaplandı.

Östrus: Aşımın kabulü östrus olarak kabul edildi.

Östrus başlangıç zamanı: Süngerin çıkartılması ile aşım arasında geçen zaman.

Östrus oranı: (Östrus gösteren koyun sayısı / Çalışmadaki toplam koyun sayısı) x 100

Östrus göstermeyen koyun oranı: (Östrus göstermeyen koyun sayısı / Çalışmadaki toplam koyun sayısı) x 100

Aşımların tamamlanma oranı: (Gözlem yapılan saate kadar aşımları tamamlanan toplam koyun sayısı / Çalışmadaki toplam koyun sayısı) x 100

İlk aşımındaki gebelik oranı: (Sünger çıkartıldıktan sonraki ilk aşımında gebe kalan koyun sayısı / Çalışmadaki toplam koyun sayısı) x 100

İlk aşımındaki konsepsiyon oranı: (Sünger çıkartıldıktan sonraki ilk aşımında gebe kalan koyun sayısı / Aşım yapılan koyun sayısı) x 100

İlk aşımdan sonraki östrusta elde edilen gebelik oranı: (Gruptaki koyun sayısı - İlk aşımında gebe kalan koyun sayısı) / İlk aşımında gebe kalmayan koyun sayısı x 100

Kuzulama oranı: (Doğuran koyun sayısı / Gebe koyun sayısı) x 100

Tek doğum oranı: (Tek doğum yapan koyun sayısı / Doğuran koyun sayısı) x100

Çoklu doğum oranı: (Çoklu doğum yapan koyun sayısı / Doğuran koyun sayısı) x100

Yavru verimi: Doğan kuzu sayısı / Doğuran koyun sayısı

Kuzu doğum ağırlığı ortalaması: Toplam kuzu ağırlığı / Toplam kuzu sayısı

3.3. İstatistiksel Analizler

Kategorik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri “Frekans-Yüzde”, nicel değişkenler ise "aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma” şeklinde gösterildi. Elde edilen nicel değişkenler önemlilik testlerine geçilmeden önce normallik yönünden Kolmogorov-Smirnov testi ile, varyansların homojenliği yönünden ise Levene testi ile incelendi. VKS, 18. gün progesteron düzeyleri, yavru verimi ve yavru doğum ağırlıkları değişkenlerinin gruplar arasındaki farklılığının değerlendirilmesi tek yönlü varyans analizi kullanılarak incelendi. Anlamlılığın tespit edildiği durumda ileri aşama testi olarak Tukey testinden yararlanıldı. Ayrıca, aşım anı ve 18. gün progesteron düzeyleri üzerine gebelik, grup ve gebelik x grup ile yavru verimi, grup ve yavru verimi x grup etkileşimlerinin etkisi iki yönlü varyans analizi ile belirlendi. Çalışma grupları ile östrus sikluslarının fazı, östrus başlangıç zamanları, östrus oranları, aşımaların tamamlanma oranları, gebelik oranları, konsepsiyon oranları, embriyonik ölüm oranları, kuzulama oranları ilişkileri Pearson ki-kare analizi ve Fisher’in kesin ki-kare testi ile değerlendirildi. Ek olarak, östrus sikluslarının fazı ile östrus başlangıç zamanları ve gebelik oranları ilişkisinin belirlenmesinde Fisher’in kesin ki-kare testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak değerlendirildi. İstatistiksel analizler IBM SPSS istatistik programı versiyon 22.0 ile gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

4.1. Vücut Kondüsyon Skorları (VKS)

Çalışmada kullanılan koyunlarda VKS ortalaması $2,72 \pm 0,13$ olarak belirlendi. Çalışma gruplarında çalışma başlangıcında VKS ortalamaları çizelge 4.1.'de gösterilmektedir. Çalışma başlangıcında gruplar arasında VKS açısından fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Çizelge 4.1. Çalışma gruplarında çalışma başlangıcında VKS ortalamaları.

	Gruplar								P
	Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4		
	n	Ortalama±Ss	n	Ortalama±Ss	n	Ortalama±Ss	n	Ortalama±Ss	
VKS	30	2,70±0,15	30	2,73±0,11	30	2,72±0,13	30	2,72±0,14	0,755

4.2. Sünger Uygulaması Anında Östrus Sikluslarının Fazı

Sünger uygulaması anında gruplardaki östrus sikluslarının fazı çizelge 4.2.'de gösterilmektedir.

Çizelge 4.2. Sünger uygulaması anında östrus sikluslarının fazı.

	Grup 1 (n)	Grup 2 (n)	Grup 3 (n)	Grup 4 (n)	Toplam (%)
Foliküler evre	16	27	15	22	80 (%66,7)
Luteal evre	14	3	15	8	40 (%33,3)
Toplam	30	30	30	30	120 (%100,0)

4.3. Östrus Oranları

Östrus senkronizasyonu sonrasındaki östrus oranları çizelge 4.3.'te gösterilmektedir. Melatoninin östrus oranlarına etkisinde gruplar arasında fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Çizelge 4.3. Östrus senkronizasyonu sonrasındaki östrus oranları.

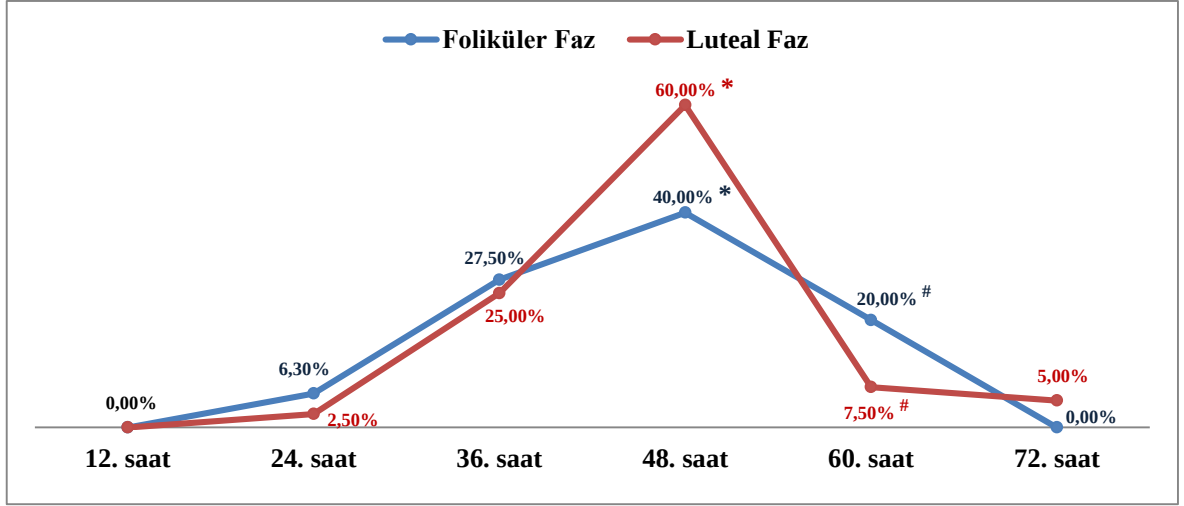
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Toplam	P
Koyun Sayısı (n)	30	30	30	30	120	0.166
Aşılın Koyun Sayısı (n)	30	28	30	27	115	
Aşılmayan Koyun Sayısı (n)	0	2	0	3	5	
Östrus Oranı (%)	100	93	100	90	95,8	

4.4. Sünger Uygulaması Anında Östrus Sikluslarının Fazına Göre Östrus Başlangıç Zamanları

Sünger uygulaması anında östrus sikluslarının fazına göre östrus başlangıç zamanları çizelge 4.4.'te, östrus başlangıç zamanlarının dağılımı ise şekil 4.1.'de gösterilmektedir. Kırk sekizinci ve 60. saatlerde yapılan östrus gözlemlerinde sünger uygulaması anında foliküler fazdaki ve luteal fazdaki koyunlarda östrus oranlarında fark bulundu ($p<0,05$).

Çizelge 4.4. Sünger uygulaması anında östrus sikluslarının fazına göre östrus başlangıç zamanları (*, #: östrus siklusunun fazına göre gruplar arası farklılığı göstermektedir ($p<0,05$)).

Östrus Başlangıç Zamanları										P
Östrus Siklusunun Fazı		12. saat	24. saat	36. saat	48. saat	60. saat	72. saat	Aşım yok	Toplam	
Foliküler Faz	n	0	5	22	32*	16 [#]	0	5	80	0,034
	%	0,0	6,3	27,5	40,0	20,0	0,0	6,3	100,0	
Luteal Faz	n	0	1	10	24*	3 [#]	2	0	40	
	%	0,0	2,5	25,0	60,0	7,5	5,0	0,0	100,0	
Toplam	n	0	6	32	56	19	2	5	120	
	%	0,0	5,0	26,7	46,7	15,8	1,7	4,2	100,0	



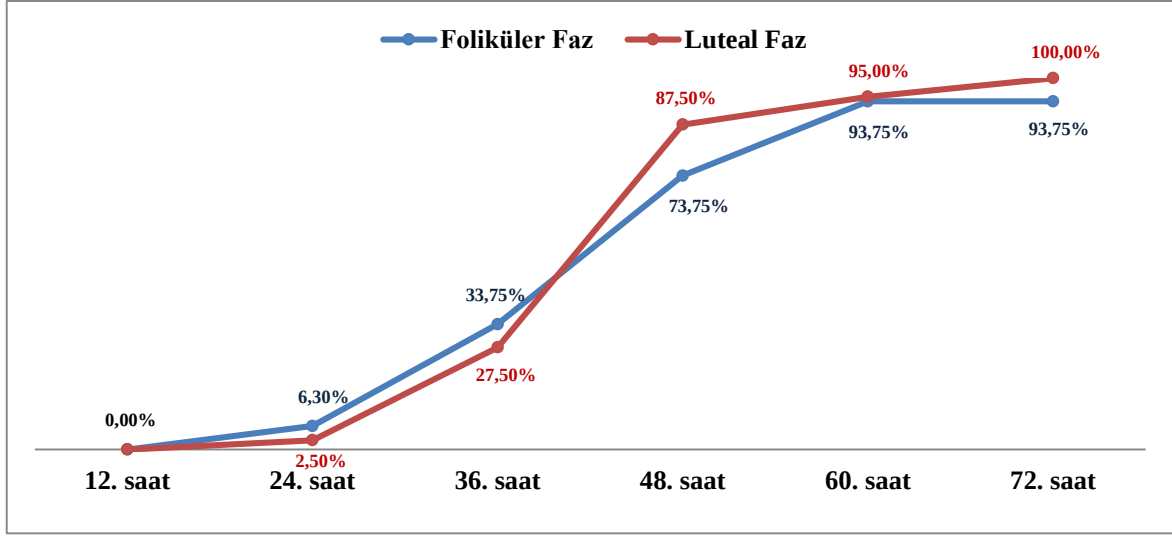
Şekil 4.1. Sünger uygulaması anında östrus sikluslarının fazına göre östrus başlangıç zamanlarının dağılımı (*,#: östrus siklusunun fazına göre gruplar arası farklılığı göstermektedir ($p < 0,05$)).

4.5. Sünger Uygulaması Anında Östrus Sikluslarının Fazına Göre Aşımların Tamamlanma Oranları

Sünger uygulaması anında östrus sikluslarının fazına göre aşımların tamamlanma oranları çizelge 4.5.'te, aşımların tamamlanma oranlarının dağılımı ise şekil 4.2.'de gösterilmektedir. Sünger uygulaması anında östrus sikluslarının fazının aşımların tamamlanma oranlarına ve gebelik oranlarına etkisinde gruplar arasında fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Çizelge 4.5. Sünger uygulaması anında östrus sikluslarının fazına göre aşımların tamamlanma oranları.

		Aşımların Tamamlanma Oranları								P
Östrus Sikluslarının Fazı		12. saat	24. saat	36. saat	48. saat	60. saat	72. saat	Aşım yok	Toplam	
Folliküler Faz	n	0/80	5/80	27/80	59/80	75/80	75/80	5/80	75/80	>0,05
	%	0,0	6,30	33,75	73,75	93,75	93,75	6,30	93,75	
Luteal Faz	n	0/40	1/40	11/40	35/40	38/40	40/40	0/40	40/40	
	%	0,0	2,50	27,50	87,50	95,0	100,0	0,0	100,0	



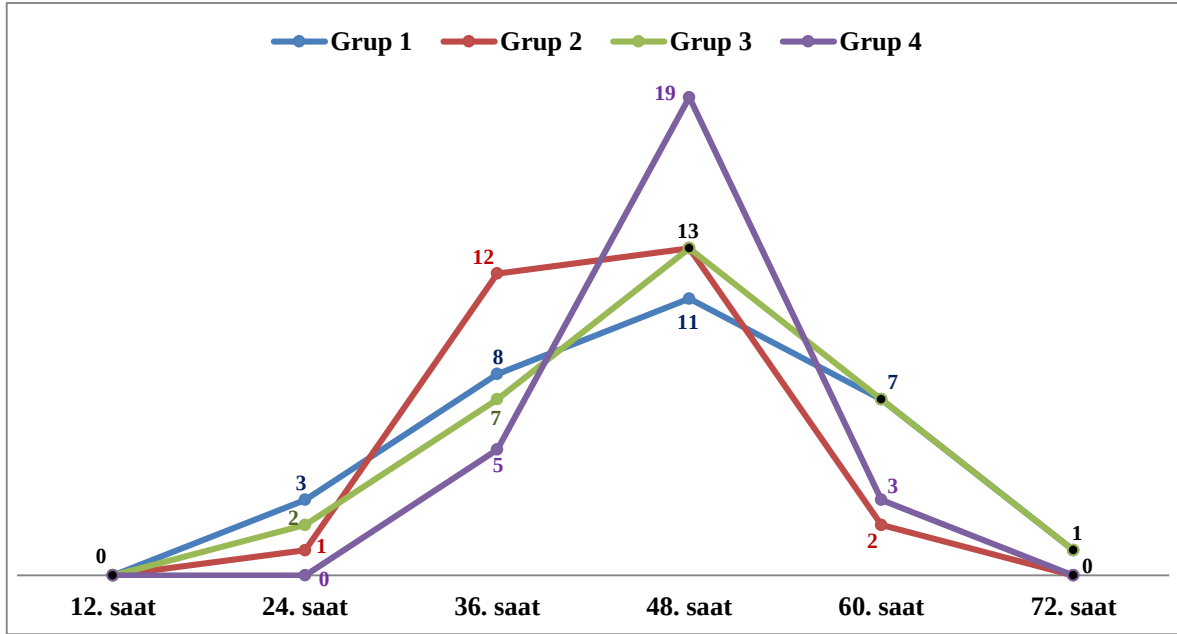
Şekil 4.2. Sünger uygulaması anında östrus sikluslarının fazına göre aşımaların tamamlanma oranlarının dağılımı.

4.6. Çalışma Gruplarında Östrus Başlangıç Zamanları

Çalışma gruplarında östrus başlangıç zamanları çizelge 4.6.'da, östrus başlangıç zamanlarının dağılımı ise şekil 4.3.'te gösterilmektedir. Melatoninin östrus başlangıç zamanlarına etkisinde gruplar arasında fark bulunmadı ($p>0,05$).

Çizelge 4.6. Çalışma gruplarında östrus başlangıç zamanları.

Östrus Başlangıç Zamanı	Gruplar				P
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
12. saat	-	-	-	-	0,094
24. saat	3 (50,0)	1 (16,7)	2 (33,3)	-	
36. saat	8 (25,0)	12 (37,5)	7 (21,9)	5 (15,6)	
48. saat	11 (19,6)	13 (23,2)	13 (23,2)	19 (33,9)	
60. saat	7 (36,8)	2 (10,5)	7 (36,8)	3 (15,8)	
72. saat	1 (50,0)	-	1 (50,0)	-	
Aşım yok	-	2 (40,0)	-	3 (60,0)	

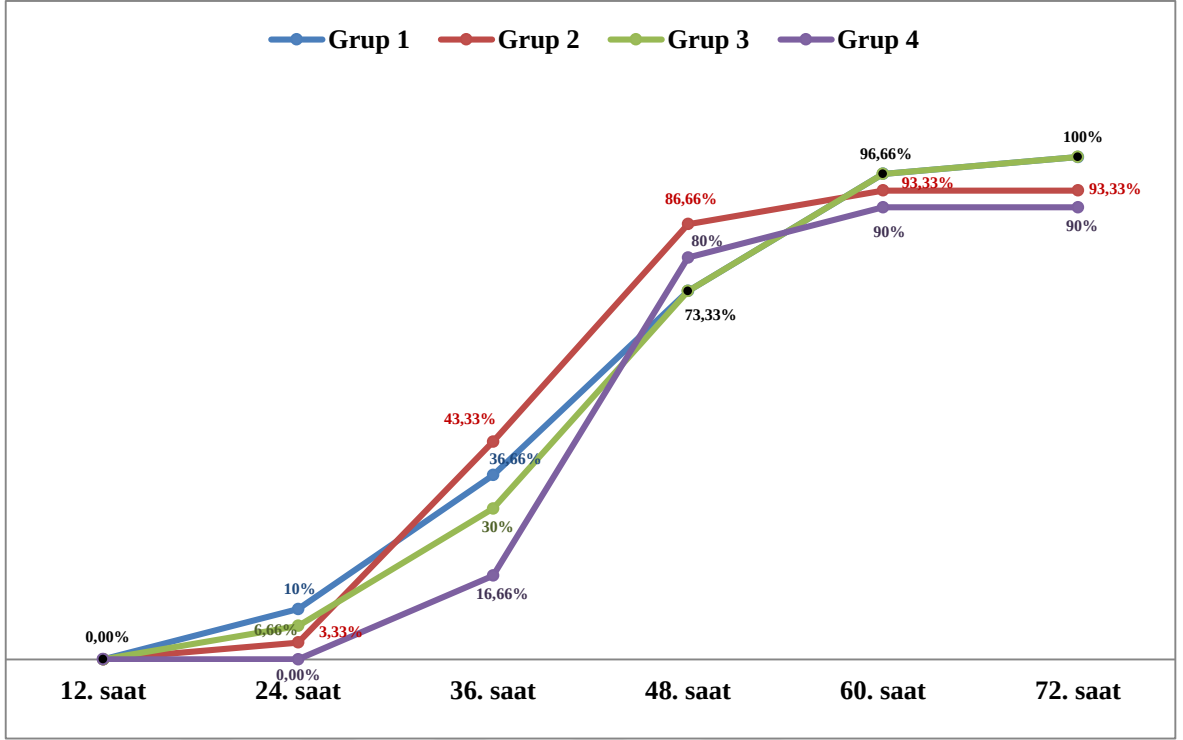


4.7. Çalışma Gruplarında Aşımların Tamamlanma Oranları

Çalışma gruplarında aşımaların tamamlanma oranları çizelge 4.7.'de, aşımaların tamamlanma oranlarının dağılımı ise şekil 4.4.'te gösterilmektedir. Melatoninin aşımaların tamamlanma oranlarına etkisinde gruplar arasında fark bulunmadı ($p>0,05$).

Çizelge 4.7. Çalışma gruplarında aşımaların tamamlanma oranları.

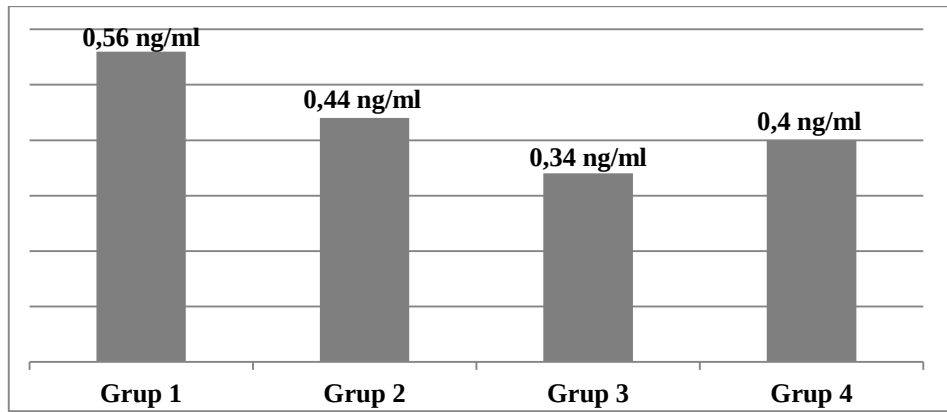
Aşımların Tamamlanma Oranları										P
Gruplar		12. saat	24. saat	36. saat	48. saat	60. saat	72. saat	Aşım yok	Toplam	
Grup 1	n	0/30	3/30	11/30	22/30	29/30	30/30	0/30	30/30	>0,05
	%	0,0	10,0	36,66	73,33	96,66	100,0	0,0	100,0	
Grup 2	n	0/30	1/30	13/30	26/30	28/30	28/30	2/30	28/30	
	%	0,0	3,33	43,33	86,66	93,33	93,33	6,66	93,33	
Grup 3	n	0/30	2/30	9/30	22/30	29/30	30/30)	0/30	30/30	
	%	0,0	6,66	30,0	73,33	96,66	100,0	0,0	100,0	
Grup 4	n	0/30	0/30	5/30	24/30	27/30	27/30	3/30	27/30	
	%	0,0	0,0	16,66	80,0	90,0	90,0	10,0	90,0	



Şekil 4.4. Çalışma gruplarında aşımaların tamamlanma oranlarının dağılımı.

4.8. Aşım Anındaki Progesteron Düzeyleri

Çalışma gruplarında aşım anındaki progesteron düzeyleri şekil 4.5.'te gösterilmektedir.



Şekil 4.5. Çalışma gruplarında aşım anındaki progesteron düzeyleri.

Aşım anındaki progesteron değerleri Grup 1'deki 3 koyunda sırasıyla 1,22 ng/ml, 1,62 ng/ml, 1,12 ng/ml olarak ölçüldü. Aşımdan 50 gün sonra yapılan gebelik muayenesinde bu koyunlardan biri gebe olarak tespit edildi.

Gebelik durumuna göre aşım anındaki progesteron düzeyleri çizelge 4.8.'de gösterilmektedir. Aşım anındaki progesteron düzeyleri ile gebelik oranları arasında gruplar arasında fark bulunmadı ($p>0,05$).

Çizelge 4.8. Gebelik durumuna göre aşım anındaki progesteron düzeyleri.

Gebelik	Gruplar								P
	Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4		
	n	Ortalama±Ss	n	Ortalama±Ss	n	Ortalama±Ss	n	Ortalama±Ss	
Gebe Olmayan	15	0,62±0,36	7	0,34±0,16	12	0,35±0,09	11	0,41±0,12	>0,05
Gebe	15	0,50±0,28	23	0,47±0,19	18	0,33±0,11	19	0,39±0,09	
Toplam	30	0,56±0,32	30	0,44±0,19	30	0,34±0,10	30	0,40±0,10	

4.9. Aşımdan 18 gün Sonraki Progesteron Düzeyleri

Aşımdan 18 gün sonraki progesteron düzeyleri ortalaması tüm gruplardaki gebe olmayan koyunlarda 1,44±2,27 ng/ml; gebe koyunlarda ise 7,52±2,69 ng/ml olarak ölçüldü. Aşımdan 18 gün sonraki progesteron düzeyleri gebelerde daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Gebelik durumu ile aşımdan 18 gün sonraki progesteron düzeyleri çizelge 4.9.'da gösterilmektedir. Aşımdan 18 gün sonraki progesteron düzeylerinde hem gebe olan hem de gebe olmayan koyunlarda gruplar arasında fark bulunmadı ($p>0,05$).

Çizelge 4.9. Gebelik durumu ile aşımdan 18 gün sonraki progesteron düzeyleri.

Gebelik	Gruplar								P
	Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4		
	n	Ortalama±Ss	n	Ortalama±Ss	n	Ortalama±Ss	n	Ortalama±Ss	
Gebe Olmayan	15	1,12±1,54	7	0,78±1,19	12	1,87±2,83	11	1,82±2,97	>0,05
Gebe	15	6,94±2,91	23	7,97±2,81	18	6,75±2,49	19	8,18±2,46	
Toplam	30	4,03±3,74	30	6,29±3,98	30	4,80±3,55	30	5,85±4,06	

Çalışma gruplarındaki embriyonik ölümlerin sayıları ve oranları çizelge 4.10.'da gösterilmektedir. Melatoninin embriyonik ölümler üzerine etkisinde gruplar arasında fark bulunmadı ($p>0,05$).

Çizelge 4.10. Çalışma gruplarındaki embriyonik ölümlerin sayıları.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Toplam	
Aşımdan 18 Gün Sonra Gebe Olan Koyun Sayısı (n)	17	24	20	22	83	P
Gebe Koyun Sayısı (n)	15	23	18	19	75	
Embriyonik Ölüm Oranı (%)	11,76 (2/17)	4,16 (1/24)	10,0 (2/20)	13,63 (3/22)	9,63 (8/83)	0,784

Aşımdan 18 gün sonraki toplam progesteron düzeyleri ortalaması tüm gruplardaki gebe koyunlar içerisinde doğum zamanında tek doğum yapan koyunlarda $6,57\pm 2,18$ ng/ml; çoklu doğum yapan koyunlarda ise $9,60\pm 2,63$ ng/ml olarak ölçüldü (Çizelge 4.11.). Aşımdan 18 gün sonraki progesteron düzeyleri çoklu doğum yapan koyunlarda daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Tek ve çoklu doğum yapan koyunlarda aşımdan 18 gün sonraki progesteron düzeylerinde gruplar arasında fark bulunmadı ($p>0,05$).

Çizelge 4.11. Yavru sayısı bakımından aşımdan 18 gün sonraki progesteron düzeyleri.

Yavru Sayısı	Gruplar								Genel Ortalama±Ss	P
	Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4			
	n	Ortalama±Ss	n	Ortalama±Ss	n	Ortalama±Ss	n	Ortalama±Ss		
Tek	13	6,68±3,04	14	6,37±1,49	7	5,31±0,65	8	7,86±1,99	6,57±2,18	>0,05
Çoğul	2	8,65±0,78	9	10,46±2,58	4	9,09±2,76	7	9,06±3,09	9,60±2,63	

4.10. Ultrasonografi ile Gebelik Muayenesi Bulguları

İlk aşımdaki gebelik ve konsepsiyon oranları çizelge 4.12.'de gösterilmektedir. Melatoninin ilk aşımdaki gebelik ve konsepsiyon oranlarına etkisinde gruplar arasında fark bulunmadı ($p>0,05$).

Çizelge 4.12. İlk aşımındaki gebelik ve konsepsiyon oranları.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Toplam	
Aşım Yapılan Koyun Sayısı (n)	30	28	30	27	115	P
Gebe Koyun Sayısı (n)	15	23	18	19	75	
Gebe Kalmayan Koyun Sayısı (n)	15	7	12	11	45	
Gebelik Oranı (%)	50,0	76,6	60,0	63,3	62,5	0,199
Konsepsiyon Oranı (%)	50,0	82,1	60,0	70,3	65,2	0,064

İlk aşımdan sonraki östrusta elde edilen gebelik oranları çizelge 4.13.'te gösterilmektedir. Melatoninin ilk aşımdan sonraki östrusta elde edilen gebelik oranlarına etkisinde gruplar arasında fark bulunmadı ($p>0,05$).

Çizelge 4.13. İlk aşımdan sonraki östrusta elde edilen gebelik oranları.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Toplam	
İlk aşımda Gebe Kalmayan Koyun Sayısı (n)	15	7	12	11	45	P
İlk Aşımdan Sonraki Östrusta Gebe Kalan Koyun Sayısı (n)	5	3	2	1	11	
Gebe Kalmayan Koyun Sayısı (n)	10	4	10	10	34	
Gebelik Oranı (%)	33,3	42,8	16,6	9,0	24,4	0,293

İlk aşımda ve ilk aşımdan sonraki östrusta elde edilen toplam gebelik oranları çizelge 4.14.'te gösterilmektedir. İlk aşımda ve ilk aşımdan sonraki östrusta elde edilen toplam gebelik oranlarında gruplar arasında fark bulunmadı ($p>0,05$).

Çizelge 4.14. İlk aşımda ve ilk aşımdan sonraki östrusta elde edilen toplam gebelik oranları.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Toplam	
Gebe Koyun Sayısı (n)	20	26	20	20	86	P
Gebe Kalmayan Koyun Sayısı (n)	10	4	10	10	34	
Gebelik Oranı (%)	66,6	86,6	66,6	66,6	71,6	>0,05

4.11. Doğum Verileri

Çalışma gruplarındaki bazı doğum verileri çizelge 4.15.'te gösterilmektedir. Melatoninin kuzulama oranı, çoklu doğum oranı ve yavru verimine etkisinde gruplar arasında fark bulunmadı ($p>0,05$).

Çizelge 4.15. Çalışma gruplarındaki bazı doğum verileri.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Toplam	
Koyun Sayısı (n)	30	30	30	30	120	
Gebe Koyun Sayısı (n)	15	23	18	19	75	
Doğuran Koyun Sayısı (n)	15	23	18	19	75	
Tek Doğum Sayısı (n)	13	14	14	12	53	P
İkiz Doğum Sayısı (n)	2	8	4	7	21	
Üçüz Doğum Sayısı (n)	0	1	0	0	1	
Doğan Kuzu Sayısı (n)	17	33	22	26	98	
Kuzulama Oranı (%)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	
Çoklu Doğum Oranı (%)	13,3	39,1	22,2	36,8	29,3	>0,05
Yavru Verimi	1.13	1.43	1.22	1.37	1.30	

Çalışma gruplarındaki yavru doğum ağırlıkları ortalamaları çizelge 4.16.'da gösterilmektedir. Melatoninin yavru doğum ağırlıklarına etkisinde gruplar arasında fark bulunmadı ($p>0,05$).

Çizelge 4.16. Çalışma gruplarındaki yavru doğum ağırlıkları ortalamaları.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Toplam	
Koyun Sayısı (n)	30	30	30	30	120	P
Doğuran Koyun Sayısı (n)	15	23	18	19	75	
Yavru Doğum Ağırlığı	4,47±0,77	4,33±0,94	3,68±0,82	3,93±0,90	4,16±0,90	
Ortalaması (Ortalama±Ss)	kg	kg	kg	kg	kg	0,086

5. TARTIŞMA

Koyunlarda anöstrus döneminde veya üreme mevsimi içerisinde östrus senkronizasyonundan hemen önce uygulanan melatoninin, yapılan çalışmalardan elde edilen veriler doğrultusunda östrus oranları üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı belirtilmektedir (Buffoni ve ark. 2014, Mansoor ve ark. 2020, El-Mokadem ve ark. 2020, Tölü ve ark. 2022). Buffoni ve ark. (2014) hem üreme mevsiminde hem de anöstrus döneminde progesteron içeren süngerden 37 gün önce melatonin implantı uygulanan koyunlarda östrus oranlarının melatonin implantı uygulanmayan koyunlardaki oranlara benzer olduğunu göstermektedirler. Üreme mevsiminde melatonin uygulanan ve uygulanmayan gruplarda östrus oranlarının sırasıyla %82 ve %91 olduğunu; anöstrus döneminde ise melatonin uygulanan ve uygulanmayan her iki grupta da östrus oranlarının %100 olduğunu ifade etmektedirler. Buna benzer olarak Mansoor ve ark. (2020) progesteron içeren intravaginal sünger içerisine melatonin yerleştirerek anöstrus döneminde senkronize ettikleri koyunlarda melatoninin östrus oranlarında fark meydana getirmediğini; melatonin uygulanan ve uygulanmayan her iki grupta da östrus oranlarının yine %100 olduğunu ifade etmektedirler. El-Mokadem ve ark. (2020) anöstrus döneminde östrus senkronizasyonu amacıyla kullandıkları progesteron kaynağından 42 gün önce yerleştirdikleri melatonin implantının östrus oranlarını artırmadığını; östrus senkronizasyondan önce melatonin uygulanan grup ile melatonin uygulanmadan yalnızca senkronize edilen grupta östrus oranlarının sırasıyla %97.5 ve %92.5 olduğunu göstermektedirler. Tölü ve ark. (2022) ise üreme mevsimine geçiş döneminde koyunlara ve keçilere implante ettikleri melatoninin reproduktif performans üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında elde ettikleri veriler doğrultusunda melatonin uygulanan hayvanlar ile melatonin uygulanmayan hayvanlar arasında östrus oranlarında herhangi bir fark meydana gelmediğini; östrus oranlarının çalışmalarındaki tüm gruplarda %100 olduğunu belirtmektedirler. Melatoninin foliküler dinamik üzerine etkileri göz önüne alınarak koyunlarda östrus oranlarının incelendiği sunulan bu çalışmada ise östrus oranlarının melatonin uygulanan Grup 1’de, Grup 2’de ve Grup 3’te sırasıyla %100, %93 ve %100; melatonin uygulanmayan Grup 4’te ise %90 olduğu saptanmıştır. Üreme mevsiminde östrus senkronizasyonundan önce farklı sürelerde melatonin uygulanan çalışma gruplarında ve melatonin uygulanmayan kontrol grubunda östrus oranlarında

herhangi bir fark oluşmadığı; elde edilen bu sonuçların ise daha önce yapılmış olan çalışmalar ile paralellik gösterdiği görülmektedir.

Koyunlarda östrus senkronizasyon uygulamalarında tedaviden önce ovaryumdaki küçük folikül sayısı ile daha sonra şekillenecek olan ovulasyon sayısı arasında önemli bir pozitif korelasyon olduğu belirtilmektedir. Ovulasyon oranındaki bu farklılığın östrus senkronizasyonunda eCG uygulandığı esnadaki folikül sayısı ile ilişkili olabileceği öngörülmektedir (Dott ve ark. 1979, Driancourt 1987). Bu konuya ilişkin olarak Freitas ve ark. (1996) östrus senkronizasyon protokollerinin başlangıcında hayvanın foliküler veya luteal fazda olmasının antral foliküler dinamiklerine ve ovulasyon oranlarına etkisini incelemişlerdir. Östrus başlangıç zamanının ve ovulasyon oranının progestagen tedavisinin başlangıcındaki ve sonundaki ovaryumdaki mevcut yapılardan (foliküllerin varlığı ve büyüklükleri, korpus luteum sayısı) etkilenmediğini ifade etmektedirler. Bununla birlikte, ovulasyon oranının daha önceki korpus luteum sayısı ile ilişkili olarak hafif ama anlamlı olmayan bir artış eğiliminde olduğunu belirtmektedirler. Oliveira ve ark. (2016a) ise östrus senkronizasyonunun başlangıcında ovaryumdaki mevcut yapıların foliküler dalgaların hızına ve sayısına olan etkisini incelemişlerdir. Başka bir çalışmada (Oliveira ve ark. 2016b) östrus senkronizasyon protokolünün başlangıcında korpus luteum ile birlikte büyük antral foliküllerle sahip olan koyunlarda; korpus luteuma sahip olmayan ancak orta-büyük antral foliküllere sahip olan koyunlara göre, ovulatör folikülün daha uzun süre büyüyerek daha erken oluştuğu ve nispeten daha geniş çapa ulaştığını ifade etmektedirler. Bunun sebebinin; büyük foliküllerin hangi aşamada olduklarına (gelişim veya regresyon) ve korpus luteumun olup olmamasına ilişkin gonadotropik uyarılara yanıtın, progesteron kaynağı yerleştirildikten sonra foliküler dalgaları yönetmesiyle ilişkili olduğunu belirtmektedirler. Sunulan bu çalışmada; östrus senkronizasyonunun başlangıcındaki sünger uygulaması anında östrus sikluslarının fazının (foliküler veya luteal) östrus başlangıç zamanları üzerinde nasıl bir etki oluşturacağı değerlendirilmiştir. Östrus gözlemlerinde 48. saatte östrus gösteren koyun oranının sünger uygulaması anında luteal fazdaki koyunlarda %60, foliküler fazdaki koyunlarda ise %40; 60. saatte östrus gösteren koyun oranının ise sünger uygulaması anında foliküler fazdaki koyunlarda %20, luteal fazdaki koyunlarda ise %7,5 olduğu görülmektedir. Altmışıncı saatteki östrus gözleminde sünger uygulaması anında foliküler fazda olan koyunlarda daha yüksek olarak ortaya çıkan bu istatistiksel fark; 48. saatteki östrus gözleminde sünger uygulaması anında luteal fazda olan koyunların

daha yüksek oranda östrus oranına sahip olması sebebiyle bir sonraki gözlemde luteal fazdaki koyun oranının azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Ancak 48. saatte elde edilen bu istatistiksel farkı değerlendirmek üzere sünger uygulaması anında östrus siklusunun fazının östrus gözlemi yapılan zaman dilimine kadar olan aşımaların toplam oranına etkisi de değerlendirilmiştir. Buna göre sünger uygulaması anında östrus sikluslarının fazının aşımaların tamamlanma oranlarına etkisinde fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Bu durumun ise östrus başlangıç zamanının progestagen tedavisinin başlangıcındaki ve sonundaki ovaryumdaki mevcut yapılardan etkilenmediğini belirten Freitas ve ark. (1996)'nın ifadesini desteklediği düşünülmektedir. Ek olarak yapılan istatistiksel değerlendirmede, sünger uygulaması anında östrus sikluslarının fazının gebelik oranlarına etkisinde de gruplar arasında fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Buffoni ve ark. (2014) östrus başlangıç zamanının önceden bilinmesinin, çiftleşme periyodunun veya suni tohumlama için en uygun zamanın önceden planlanabilmesi açısından oldukça önemli olduğunu ifade etmektedirler. Melatoninin östrus başlangıç zamanına etkisini değerlendirmek için melatoninin foliküler gelişim üzerine etkisini incelemek gerekmektedir. Ovaryumdaki foliküler sıvılar içerisinde fizyolojik olarak bulunduğu bilinen melatonin (Abecia ve ark. 2019) foliküler gelişim üzerine etkisini; steroidogenik genlerin (CYP11A ve CYP17) ekspresyonunu düzenleyerek steroid hormonların (progesteron, androstenedion ve östrojen) üretimini etkilemesi (Adriaens ve ark. 2006, Maganhin ve ark. 2014, Lima ve ark. 2015) ve IGF-I üretimini artırarak granüloza hücrelerinin mitojenik büyümesini uyarması (Picinato ve ark. 2008, El-Mokadem ve ark. 2020) yoluyla göstermektedir. Berlinguer ve ark. (2009) melatoninin foliküler gelişim üzerine etkisiyle ilgili olarak melatonin implantının, keçilerde foliküler dalgalar arasındaki süreyi 2 gün kısalttığını dolayısıyla foliküler dalgaların sayısında artış meydana getirdiğini belirtmektedirler. Bu bulguyu destekleyecek şekilde Manca ve ark. (2014) pinealektomi uyguladıkları koyunlarda foliküler ve luteal gelişimi inceledikleri çalışmalarında elde ettikleri sonuçlara göre melatonin yoksunluğunun foliküler dalgaların 1 gün kadar daha uzun olmasına sebep olarak toplam foliküler dalga sayısının azalmasına yol açtığını ifade etmektedirler. Buffoni ve ark. (2014) ise koyunlarda üreme mevsiminde melatoninin embriyo üretimi üzerine etkisini belirlemek üzere yaptıkları çalışmalarında; süperovulasyon amacıyla donör koyunlara uyguladıkları progesteron içeren intravaginal sünger uygulamasından 37 gün önce melatonin implantı yerleştirdikleri koyunların, kontrol

olarak kullandıkları koyunlara göre 6 saat daha geç östrus gösterdiklerini bildirmektedirler. Ekzojen melatoninin foliküler dinamik üzerine kısa vadeli etkilerini yansıtan bir başka çalışmada ise progesteron içeren intavaginal sünger içerisine melatonin yerleştirilerek anöstrus döneminde senkronize edilen koyunlarda östrus başlangıç zamanında gruplar arasında herhangi bir fark oluşmadığı belirtilmektedir (Mansoor ve ark. 2020). Melatonin kullanımının foliküler dalgalar üzerindeki olası etkileri göz önüne alınarak östrus senkronizasyonundan önce uygulanan melatonin implantının östrus başlangıç zamanına herhangi bir etkisinin olup olmadığının incelendiği sunulan bu çalışmada; farklı sürelerde uygulanan melatonin implantının östrus başlangıç zamanında gruplar arasında belirgin bir fark oluşturmadığı belirlenmiştir. Bu sonuçlar Mansoor ve ark. (2020)'nın çalışmalarında elde ettiği sonuçlar ile benzerlik göstermektedir. Aşımların tamamlanma oranlarında ise gruplar arasında fark olmamasına rağmen östrus gözleminin 36. saatine kadar olan aşımların toplam oranlarının melatonin uygulanan Grup 1'de, Grup 2'de ve Grup 3'te sırasıyla %36,66, %43,33, %30; melatonin uygulanmayan Grup 4'te ise %16,66 olması melatonin uygulanan gruplarda östrusların daha erken şekillenme eğiliminde olduğunu düşündürmektedir. Bu eğilimin, Berlinguer ve ark. (2009) ve Manca ve ark. (2014)'nın ifade ettiği gibi melatonin varlığında foliküler dalga sayısının artması sonucunda şekillenmiş olabileceği düşünülmektedir. Yine de bu bulguların melatonin uyguladıkları grupta östrusların daha geç şekillendiğini ifade eden Buffoni ve ark. (2014)'nın bulguları ile örtüşmediği görülmektedir. Bu konuda daha kapsamlı araştırmaların yapılması önerilmektedir.

Goodman ve ark. (1981) östrus siklusunda plazma progesteron konsantrasyonunun bir sonraki östrusa kadar olan süreçteki düşüş özelliğinin foliküler dinamikleri etkileyebileceğini ifade etmektedirler. Ovulasyon sürecinde, düşük kalitedeki foliküllerden gonadotropin aktivitesini baskılamak için yeterli miktarda progesteron salgılanmaması durumunda yeni foliküllerin gelişip östradiol salgılayacağını ve bunun lüteolizisi hızlandıracak olan prostaglandin salgısını uyarabileceği belirtilmektedir (Chemineau ve ark. 1993). Lassoued ve ark. (1997) ise ovulasyonu takiben progesteronun daha düşük salgılanmasının endometrial oksitosin reseptörlerinin oluşmasına, ardından lüteolizise neden olan prostaglandin salınımında artışa yol açtığını, melatoninin bu mekanizmayı engelleyerek luteal destek sağlayabileceğini öne sürmektedirler. Melatoninin koyunlarda östrusu takiben 7. ve 12. günler arasında progesteron konsantrasyonunda belirgin bir artış

meydana getirdiği belirtilmektedir (Wallace ve ark. 1988). Buna ilişkin olarak Abecia ve ark. (2006) anöstrus döneminde koç etkisini altındaki koyunlarda melatoninin erken luteal regresyon oranında önemli bir düşüşe neden olabileceğini ifade etmektedirler. Noel ve ark. (1999) üreme mevsiminde melatonin enjeksiyonunu takiben senkronize ettikleri koyunlarda melatoninin daha yavaş bir lüteolizise yol açtığını göstermektedirler. Bunun aksine, Vázquez ve ark. (2009) üreme mevsiminde melatonin implantı uygulamasını takiben senkronize ettikleri koyunlarda melatoninin östrus anındaki plazma progesteron düzeyi üzerinde herhangi bir etki saptamadıklarını ifade etmektedirler. Sunulan bu çalışmada aşım anındaki progesteron düzeyleri ortalamalarının Grup 1’de, Grup 2’de, Grup 3’te ve Grup 4’te sırasıyla $0,56 \pm 0,32$; $0,44 \pm 0,19$; $0,34 \pm 0,10$ ve $0,40 \pm 0,10$ ng/ml olduğu görülmektedir. Çalışma grupları arasında östrus anındaki progesteron konsantrasyon ortalamalarının östrus anına kadar melatonine daha fazla maruz kalan çalışma grubunda (Grup 1) daha yüksek; melatonine daha az maruz kalan çalışma grubunda ise (Grup 3) daha düşük olmasının Lassoued ve ark. (1997)’nin ve Noel ve ark. (1999)’nin ifade ettiği şekilde melatoninin luteal destek sağlaması veya daha yavaş bir lüteolizis oluşturması sebebiyle kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Yine de progesteron konsantrasyonlarındaki bu sayısal farkın daha sonraki süreçte gebelik oranları üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca aşım anındaki progesteron değerlerinin yalnızca Grup 1’deki 3 koyunda 1 ng/ml’nin üzerinde ölçülmesinin Noel ve ark. (1999)’nin ifadesiyle örtüşen bir şekilde lüteolizisteki yavaşlamanın bir kanıtı olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir. Melatonine maruz kalan hayvanlarda aşımın kabul edilmesine rağmen östrus anında progesteron düzeylerinin 1 ng/ml’nin biraz üzerinde olabileceğinin gözardı edilmemesi gerekmektedir. Bu konuda daha kapsamlı araştırmaların yapılması önerilmektedir.

Koyunlarda iki östrus arası 16-18 gün (ortalama 17 gün) sürmektedir (Goodman 1994). Bu nedenle östrustan yaklaşık 18 gün sonra (bir sonraki östrusun beklenildiği zamanda) serum progesteron düzeylerinin gebe olan koyunlarda 2 ng/ml’nin üzerinde olması beklenmektedir (Boscós ve ark. 2003). Bunu destekleyecek şekilde sunulan bu çalışmada ilk aşımdan 18 gün sonraki serum progesteron düzeyleri gebe olan koyunların tamamında 2 ng/ml’nin üzerinde ölçülmüştür. Aşım anında serum progesteron konsantrasyonu 1 ng/ml’nin üzerinde olan az sayıda koyunun da östrus gösterdiği tespit edilmiştir. Dolayısıyla koyunlarda serum progesteron ölçümü metodu ile erken gebelik

teşhisinde, gebe kabul edilecek olan koyunlarda bu değerin 2 ng/ml'nin altında kabul edilmemesi gerektiği düşünülmektedir. Bununla birlikte aşımından 18 gün sonraki progesteron düzeyleri ortalaması tüm gruplardaki gebe olmayan koyunlarda $1,44 \pm 2,27$ ng/ml; gebe koyunlarda ise $7,52 \pm 2,69$ ng/ml olarak ölçülmüştür. Aşımından 18 gün sonraki toplam progesteron düzeyleri ortalaması ise tüm gruplardaki gebe koyunlar içerisinde doğum zamanında tek doğum yapan koyunlarda $6,57 \pm 2,18$ ng/ml; çoklu doğum yapan koyunlarda ise $9,60 \pm 2,63$ ng/ml olarak ölçülmüştür. Aşımından 18 gün sonraki progesteron düzeylerinin fizyolojik olarak beklenildiği gibi gebelerde ve çoklu doğum yapan koyunlarda daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu değerler daha önce yapılmış olan çalışmalarda bulgular ile paralellik göstermektedir (Boscov ve ark. 2003, Gür ve ark. 2011).

Sunulan bu çalışmada aşımından 18 gün sonraki serum progesteron düzeyleri 2 ng/ml'nin üstünde olup 50. günde ultrasonografi ile yapılan gebelik muayenesinde gebe olmadıkları tespit edilen koyunlarda embriyonik ölüm şekillendiği kabul edilerek, melatoninin embriyonik ölüm oranına etkisi değerlendirilmiştir. Geçmişte yapılan çalışmalarda melatoninin embriyo üzerine etkisini; antioksidatif etkisi ile birlikte, korpus luteum, oosit, fertilizasyon veya embriyo üzerine direkt etkisi ile gösterebildiği ifade edilmektedir. Reprodüktif süreçte ortaya çıkan oksidatif strese karşı savunmasız olduğu bilinen oositlerin, fertilizasyon sürecinin ve embriyonun üzerinde antioksidatif etkisi sayesinde oksidatif stresin olumsuz etkilerini azaltarak embriyonik hücrelerin canlılığında artış sağladığı birçok çalışmada belirtilmektedir (Ali ve ark. 2003, Somfai ve ark. 2007, Dair ve ark. 2008, Vargas ve ark. 2011, Nakano ve ark. 2012, Khalil ve ark. 2013, Wang ve ark. 2013, Cruz ve ark. 2014). Bununla birlikte foliküldeki granüloza hücrelerinin mitojenik büyümesini uyaran IGF-I üretimini artırarak foliküler gelişimi desteklediği (Picinato ve ark. 2008, El-Mokadem ve ark. 2020) ve foliküler gelişiminin farklı aşamalarında steroid hormonların (progesteron, androstenedion ve östrojen) üretimini artırdığı belirtilmektedir (Adriaens ve ark. 2006, Maganhin ve ark. 2014, Lima ve ark. 2015). Lüteinizasyona katkısını ise hem günlük LH salınımı üzerinde modülatör etki göstererek (Misztal ve ark. 2002) hem de doğrudan korpus luteum üzerine etki ederek sağladığı bildirilmektedir (Williams 1991, Durotoye ve ark. 1997, Abecia ve ark. 2002, Abecia ve ark. 2006, El-Mokadem ve ark. 2020). Buna yönelik olarak en önemli kanıt Abecia ve ark. (2002) tarafından ortaya konmaktadır. Östrus senkronizasyonunda

progesteron kaynağını uzaklaştırdıktan 7 gün sonrasında başlayarak uyguladıkları melatonin enjeksiyonlarının progesteron konsatrasyonunda pozitif yönde bir akut tepki meydana getirdiğini göstermektedirler. Abecia ve ark. (2008) kısa vadede elde ettikleri bu sonuçların melatonin endojen ritminden ziyade akut tepkiden kaynaklandığını bildirmektedirler. Bununla birlikte melatoninin erken luteal regresyon oranında önemli bir düşüşe neden olduğu belirtilmektedir (Abecia ve ark. 2006). Luteal fonksiyonun gelişmesinin ve antilüteolitik mekanizmaların azalmasının embriyo kalitesinin gelişmesini ve embriyonun yaşama gücünün artmasını sağladığı ifade edilmektedir (Abecia ve ark. 2019). Melatoninin oosit üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmalar melatonin implante edilen koyunlardan elde edilen oositlerin sayısının ve maturasyon oranının değerlendirilmesine veya koyunlardan elde edilen oositlerin maturasyonu amacıyla in-vitro ortama melatonin ilave edilmesine dayanmaktadır. Melatonin implantının veya in-vitro melatonin ilavesinin oosit üzerinde herhangi bir etkisinin tespit edilmediğini belirten çalışmaların yanında (Luther ve ark. 2005, Casao ve ark. 2009); oosit kalitesini ve maturasyon oranını iyileştirdiğini ifade eden çalışmalar da bulunmaktadır (Tsilianni ve ark. 2009, Casao ve ark. 2010a). Cruz ve ark. (2014) bulguların birbirinden farklı olmasının sebebini kültür koşullarının farklılığına bağlamaktadırlar. Ayrıca bu konuyla ilgili ek çalışmalar yapılması gerektiğini ifade etmektedirler. Melatoninin fertilizasyon üzerine etkisi ise IVF çalışmalarındaki bulgulara göre değerlendirilmektedir. Buna ilişkin olarak yapılan çalışmalarda melatoninin fertilizasyona olan olumlu etkisinin üreme mevsiminde elde edilen oositlerde daha belirgin olduğu belirtilmektedir (Stenbak ve ark. 2001, Casao ve ark. 2010a). Melatoninin embriyo üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmalar ise melatonin uygulanan koyunlardan elde edilen embriyoların kalitesinin değerlendirilmesine veya koyunlardan elde edilen embriyoların kültürü amacıyla in-vitro ortama melatonin ilave edilmesine dayanmaktadır. Yapılan çalışmalarda IVM ve IVC ortamına melatonin ilavesinin embriyoya etkilerinin oldukça değişken olduğu görülmektedir (Abecia ve ark. 2002, Casao ve ark. 2009, Goodarzi ve ark. 2018, Tian ve ark. 2021). Kim ve ark. (2013) bu farklılıkların IVC koşulları ile doğrudan ilişkili olduğunu belirtmektedirler. Aynı şekilde in-vivo melatonin uygulamalarının embriyo üzerine etkilerinin de farklı sonuçlara yol açtığı görülmektedir (McEvoy ve ark. 1998, Forcada ve ark. 2006, Vázquez ve ark. 2013, Zhang ve ark. 2013, Buffoni ve ark. 2014, Fang ve ark. 2018). Zhang ve ark. (2013)

melatonin uygulanan donörlerden transfer edilen embriyoların, melatonin uygulanmayanlara kıyasla gebelik ve doğum oranlarını önemli ölçüde iyileştirdiğini ve melatonin kullanımının daha fazla kuzu doğmasına sebep olduğunu belirtmektedirler. Bunun sebebini; luteal fazda ve gebeliğin erken döneminde daha yüksek melatonin konsantrasyonlarının, başarılı bir gebelik için gerekli olan progesteronun daha yüksek seyretmesine sebep olması şeklinde açıklamaktadır. Vázquez ve ark. (2009) yalnızca anöstrus dönemindeki melatonin uygulamalarının embriyo kalitesini iyileştirdiğini gözlemlemişlerdir. Buffoni ve ark. (2014) ise hem anöstrus döneminde hem de üreme mevsiminde donör koyunlara süperovulasyon amacıyla uyguladıkları melatonin implantının ovulasyonu, fertilizasyonu ve embriyo yaşama gücünü iyileştirmediğini; yalnızca anöstrus dönemindeki uygulamanın dejenere embriyo sayısında azalmaya sebep olduğunu ifade etmektedirler. Üreme mevsiminde ekzojen melatonin uygulanmasının endojen melatonin ile antagonistik bir etki oluşturabileceği ve üreme mevsimindeki uygulamaların başarılı olmayacağını belirtmektedirler. Üreme mevsiminde kullanılan ekzojen melatoninin foliküler atreziyi azalttığını ancak bu durumun FSH'nin mevcut olan daha çok sayıda foliküle etki etmek zorunda olması sebebiyle ovulasyonda başarısızlıkların meydana gelebileceğini düşünmektedirler. Ayrıca, embriyo üzerindeki olumlu etkiler için melatoninin daha uzun vadeli kullanılması gerektiğini ifade etmektedirler.

Melatoninin antioksidatif etkisiyle beraber, korpus luteum, oosit, fertilizasyon ve embriyo üzerindeki daha önce yapılan çalışmalardaki değişken etkileri göz önüne alınarak melatonin implantının koyunlarda embriyonik ölümler üzerine etkisinin değerlendirildiği sunulan bu çalışmada; farklı sürelerde uygulanan melatoninin embriyonik ölümler üzerine etkisinde gruplar arasında fark bulunmamıştır. Bu durumun, in-vivo melatonin kullanımının embriyo üzerine etkilerini inceleyen Zhang ve ark. (2013)'nın çalışmalarından farklı olarak melatoninin progesteron konsantrasyonunu belirgin bir fark oluşturacak düzeyde yükseltmemiş olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Bu sebeple, melatoninin embriyo üzerindeki olumlu etkilerin görülmesi için daha uzun vadeli bir kullanım gerektirdiği düşünülmektedir (Buffoni ve ark. 2014). Yine de; elde edilen sonuçlar, üreme mevsiminde kullanılan melatoninin embriyo üzerine etki göstermeyeceğini belirten Vázquez ve ark. (2009)'nın ve melatoninin üreme mevsiminde kullanılmasının endojen melatonin ile antagonist etki oluşturacağını belirten Buffoni ve ark. (2014)'nın ifadelerini destekleyici niteliktedir.

Melatoninin embriyo kalitesini iyileştirebileceği ve embriyonun yaşama gücünü artırabileceği; böylelikle hem gebelik oranını hem de gebelik başına doğan kuzuların sayısını artırabileceği belirtilmektedir (Abecia ve ark. 2019). Ancak, embriyo kalitesi ve embriyonun yaşama gücü ile ilgili elde edilen sonuçların oldukça değişken olduğu görülmektedir. McEvoy ve ark. (1998) anöstrus döneminde süperovulasyon uygulanan koyunlara oral melatonin ile günlük tedavinin, embriyo sayısını veya kalitesini değiştirmedini belirtmektedirler. Forcada ve ark. (2006) ve Buffoni ve ark. (2014) ise melatonin implantlarının, anöstrus döneminde süperovulasyon uygulanan koyunlardan elde edilen embriyoların canlılık oranını değiştirmedini ancak düşük kaliteli (zayıf ve dejenere) embriyoların sayısında ve oranında azalmaya neden olduğunu ifade etmektedirler. Bir başka çalışmada Forcada ve ark. (2006) melatonin implantı uyguladıkları koyunlara 24 gün sonra ve 80 gün sonra progesteron içeren sünger yerleştirip süperovulasyon uyguladıklarını; bir sonraki yıl yaptıkları deneyde ise aynı şekilde melatonin implantından 28 gün sonra ve 77 gün sonra progesteron içeren sünger yerleştirip süperovulasyon uyguladıklarını ve östrustan bir hafta sonra laparotomi ile embriyoları elde ettiklerini belirtmektedirler. Ekzojen melatoninin, süperovulasyondan sonra elde edilen embriyoların yaşama gücünü artırdığını, ancak melatoninin bu etkisinin orta vadede (implantasyondan 3 ay sonra) ortaya çıktığını ifade etmektedirler. Abecia ve ark. (2006) ise anöstrus döneminde melatonin uygulanan koyunların, melatonin uygulanmayan koyunlara göre östrus siklusunun luteal fazında daha yüksek plazma progesteron konsantrasyonlarına sahip olduklarını; ancak bu durumun, uterusu progesteron reseptörlerinin azalmasına (down-regülasyona) sebep olabileceğini ve uterusun progesterona karşı duyarlılığının azalmasına yol açabileceğini bildirmektedirler (Abecia ve ark. 2008, Abecia ve ark. 2019). Ayrıca progestagen içeren intravaginal araçların 6-7 günden daha uzun kullanılmasının kan progesteron konsantrasyonlarını subluteal seviyelere (<2 ng/ml) düşüreceği, bunun da dominant folikülün ovulasyonunu engelleyeceği ifade edilmektedir (Menchaca ve ark. 2017). Koyunlarda östrus siklusundaki düşük progesteron konsantrasyonlarının veya subluteal seviyelerin ise, negatif feed-back mekanizmasıyla LH pulzasyon sıklığını artıracak ve dominant folikülün büyümesini uzatarak persiste bir folikülün oluşmasına sebep olabileceği ifade edilmektedir (Adams 1999, Menchaca ve Rubianes 2004). Oluşan persiste folikülün, ovulasyondan önce Metafaz II'ye ulaşan oositin mayoz bölünmesinin erken başlaması nedeniyle fertilitiyi olumsuz etkileyeceği belirtilmektedir (Johnson ve ark.

1996). Bu durum folikül içindeki oositin yaşlanmasına sebep olacağından; fertilizasyonda başarısızlık, embriyoların gelişiminde gecikme ve embriyonik ölüm oranlarında yükselme şekilleneceği belirtilmektedir (Ahmad ve ark. 1995, Pfeifer ve ark. 2012). Sunulan bu çalışmada ise ilk aşımındaki gebelik oranlarının Grup 1’de, Grup 2’de, Grup 3’te ve Grup 4’te sırasıyla %50, %76,6, %60 ve %63,3 olduğu; ilk aşımındaki ve ilk aşımdan sonraki östrustaki toplam gebelik oranlarının ise Grup 1’de, Grup 2’de, Grup 3’te ve Grup 4’te sırasıyla %66, %86, %66 ve %66 olduğu görülmektedir. Grup 2’de gebelik oranı daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamasının örnek sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Chen ve ark. (2022) melatoninin koyun oositlerinde hem in-vivo hem de in-vitro etkilerini ortaya koyan bir melatonin meta-analizi yaptıklarını ve melatoninin in-vitro ortamda blastosist oranı ile pozitif ilişkili olduğunu; in-vivo ortamda (deri altına implante edilen melatoninin) ise ovulasyon oranını, fertilizasyon oranını, blastosist oranını veya gebelik oranını etkilemediğini belirtmektedirler. Sunulan bu çalışmada elde edilen gebelik oranlarında gruplar arasında istatistiksel fark bulunmaması Chen ve ark. (2022)’nın bu ifadesini desteklemektedir. Ayrıca sunulan bu çalışmada uygulanan melatonin implantlarının çalışma metodu gereği, Forcada ve ark. (2006)’nın belirttiği en az 3 aylık süre kadar kullanılmamış olmasının veya Abecia ve ark. (2008)’nin ifade ettiği şekilde melatoninin luteal fazda daha yüksek plazma progesteron konsantrasyonuna yol açması dolayısıyla uterusun progesterona olan duyarlılığında azalma meydana getirmesinin gebelik oranlarında fark bulunmamasının bir nedeni olabileceği düşünülmektedir. Ek olarak Menchaca ve ark. (2017)’nin belirttiği gibi uzun süreli progestagen kullanımının ovulasyon sürecini olumsuz etkilemiş olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte sunulan bu çalışmada gebelik oranlarının kontrol grubunda da benzer seviyelerde olması, gebelik oranları üzerinde melatonin dışında diğer bazı faktörlerin de etki göstermiş olabileceğini düşündürmektedir. Buna ilişkin olarak; koyunların ırkının ve çalışmanın ne kadar erken başlatıldığına gebelik oranlarında değişken sonuçlar doğurabileceği ifade edilmektedir (Kaya ve ark. 2003). İvesi ırkı koyunlar reproduktif performansı düşük bir ırk olarak tanımlanmaktadır (Talafta ve Ababneh 2011). İvesi ırkı koyunlarda üreme mevsiminde östrus senkronizasyonundan sonra elde edilen düşük gebelik oranları bazı ırk özelliklerinin bir sonucu olarak açıklanabilmektedir (Allabban ve Erdem 2020). Ayrıca çevre sıcaklıklarının 25 °C ile 31 °C’nin üzerinde seyretmesinin koyunlarda reproduktif performansın kısıtlanmasına ve

fertilitenin düşmesine neden olabileceği bildirilmektedir. Özellikle östrus dönemine yakın ısı stresine maruz kalan koyunlarda fertilizasyon oranının azalacağı, embriyonik ölümlerin şekillenebileceği ve koyun başına düşen kuzu sayısının azalabileceği ifade edilmektedir (Van Wettere ve ark. 2021). Bununla birlikte beslenme, pubertastan itibaren koyunların reproduktif performansını etkileyen ana faktörlerden biridir (Rassu ve ark. 2004). Koyunlarda beslenme düzeyinin belirlenmesi VKS ile ölçülmektedir (Sejian ve ark. 2010). Koyunlarda özellikle aşım anındaki vücut kondüsyonunun yavru verimi üzerinde belirgin etkilere sahip olduğu gösterilmektedir (Gordon 1997). Koyunlarda VKS'nin üreme mevsimi boyunca 3-3,5 arasında tutulması önerilmektedir (Vatankhah ve ark. 2012). VKS'nin istenilen düzeylere artırılması flushing uygulamaları ile sağlanabilmektedir (Haresign 1981). Sunulan bu çalışmada; İvesi ırkı koyunların kullanılmasının, çevre sıcaklıklarının, koyunlara flushing uygulanmamasının ve çalışma başlangıcındaki ortalama VKS değerinin ($2,72 \pm 0,13$) Vatankhah ve ark. (2012)'nin belirttiği düzeylerin altında olmasının reproduktif performansı sınırlamış olabileceği düşünülmektedir. Ek olarak, Abecia ve ark. (2008) yetersiz beslenen koyunlarda melatonin uygulanmasının luteolitik sinyalleri azaltarak embriyonik ölüm oranlarını düşürebileceğini; Vázquez ve ark. (2010) ise ekzojen melatoninin luteotrofik etkisinin, özellikle yetersiz beslenen koyunlarda in-vivo embriyo yaşama gücü üzerinde olumlu etkilere sebep olabileceğini belirtmektedirler. Melatonin implantının post-partum dönemde yalnızca düşük enerjili diyetle beslenen koyunlarda derin glandüler epitelde progesteron reseptör (PR) ekspresyonunu artırdığını, dolayısıyla progesterona olan duyarlılığı artırdığını ifade etmektedirler. Derin stromada ise östrojen reseptör (ER) ekspresyonunu azalttığını; dolayısıyla östrojen-ER kompleksinin luteolitik etkisinin zayıfladığını belirtmektedirler. Bu durumun ise uterusun gebelik için hazırlanmasına olumlu katkı sağlayacağını ifade etmektedirler (Vázquez ve ark. 2013). Ancak sunulan bu çalışmada melatonin uygulanan gruplardan elde edilen gebelik oranlarında Abecia ve ark. (2008), Vázquez ve ark. (2010) ve Vázquez ve ark. (2013)'nin ifadelerine yönelik etkiler görülmemiştir.

Koyunlarda ekzojen melatoninin ovulasyon oranını artırdığını (Robinson ve ark. 1991, Williams 1991, Haresign 1992, Forcada ve ark. 1995, Zuniga ve ark. 2002, Vlčková ve ark. 2022) veya orta ve büyük foliküllerin atrezisini azaltarak ovulatör folikül sayısını artırdığını (Bister ve ark. 1999, Noel ve ark. 1999) ifade eden birçok çalışma bulunmaktadır. Ovulasyon oranındaki bu artışa, fertilitenin ve ikizliğin artmasının da eşlik

edebileceği belirtilmektedir (Lambert 1990, Noel ve ark. 1999). Bununla birlikte geçmişte yapılan birçok çalışmada ikizlik oranı artışının ovulasyon oranının artmasından çok melatoninin luteal etkisi sebebiyle embriyo ve gebelik üzerindeki olumlu etkilerinden kaynaklandığı ifade edilmektedir (Bittman ve ark. 1985, Wallace ve ark. 1988, Wigzell ve ark. 1988, Rajkumar ve ark. 1989, Williams ve ark. 1992, Haresign 1992, Baştan 1995, Kaya ve ark. 2003). Buna ilişkin olarak Abecia ve ark. (2019) melatoninin hem luteal aktiviteyi destekleyerek hem de antilüteolitik mekanizmaları engelleyerek embriyo kalitesini iyileştirebileceği ve embriyonun yaşama gücünü artırabileceği; böylelikle hem gebelik oranını hem de gebelik başına doğan kuzuların sayısını artırabileceğini bildirmektedirler. Ancak, Haresign ve ark. (1990) ovulasyon oranının tam olarak belirlenemediği çalışmalarda, ikizlik oranın olası bir artışının ovulasyon oranının artışından mı yoksa embriyonik ölümlerdeki azalmadan mı kaynaklandığının net olarak bilinemeyeceğini belirtmektedirler. Sunulan bu çalışmaya benzer bir çalışmada; Bister ve ark. (1991) melatonin enjeksiyonunu takiben uygulanan FGA-eCG tedavisinin ovulasyon oranı önemli ölçüde artırdığını rapor etmektedirler. Noel ve ark. (1999) da benzer şekilde koyunlarda üreme mevsiminin başlangıcında östrus senkronizasyonu öncesinde uyguladıkları melatoninin orta büyüklükteki foliküllerinin atrezi yüzdesinin düşürdüğünü dolayısıyla büyük foliküllerin sayısında ve ovulasyon oranında bir artış meydana getirdiğini belirtmektedirler. Melatoninin ovulasyon sürecindeki bu rolü melatoninin granüloza hücrelerinde her iki tip membran reseptörünün bulunması ve LH-CGR (Lüteinleştirici hormon-Koryogonadotropin reseptör) mRNA'sının upregülasyonunu sağlaması (Woo ve ark. 2001) şeklinde tanımlanmaktadır (Tamura ve ark. 2009). Bunun aksine bazı çalışmalarda melatoninin ovulasyon oranında belirgin bir artış meydana getirmediği belirtilmektedir (McEvoy ve ark. 1998, Mitchell ve ark. 2002, Gonzalez-Bulnes ve ark. 2003, Forcada ve ark. 2006, Vázquez ve ark. 2009). Buna ilişkin olarak Manca ve ark. (2014) melatoninin etkisini değerlendirmek amacıyla koyunlara pinealektomi uyguladıkları çalışmalarında pinealektominin foliküler dalga düzenini değiştirmesine rağmen ovulasyon sürecini etkilemediğini; pinealektomi uygulanan koyunlar ile kontrol grubundaki koyunlar arasında ovulasyon oranında herhangi bir farklılık oluşmadığını göstermektedirler. Buffoni ve ark. (2014) da hem üreme mevsiminde hem de anöstrus döneminde yaptıkları çalışmada koyunlarda melatonin implantının ovulasyon oranlarında herhangi bir farklılık oluşturmadığını belirtmektedirler. Chen ve

ark. (2022) ise tüm bu çalışmaların meta-analizi doğrultusunda melatonin kullanımı sonrasında elde edilen bu farklı sonuçların melatoninin kullanım şekline (in-vitro/in-vivo) göre değiştiğini; melatoninin in-vivo kullanımında ovulasyon oranları üzerindeki etkilerinin sınırlı olduğunu ifade etmektedirler. Melatoninin ovulasyon sürecindeki kesin rolünün anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir (Manca ve ark. 2014). Sunulan bu çalışmada ise çoklu doğum oranlarının Grup 1’de, Grup 2’de, Grup 3’te ve Grup 4’te sırasıyla %13,3, %39,1 %22,2 ve %36,8 olduğu görülmektedir. Bu oranlar İvesi ırkı koyunlarda reproduktif performansı inceleyen Emsen ve Yaprak (2006)’ın çalışmalarında elde ettiği çoklu doğum oranına (%34,9) benzer bulunmuştur. Sunulan bu çalışmada çoklu doğum oranında gruplar arasında istatistiksel fark bulunmasa da, melatonine daha fazla maruz kalan çalışma grubunda (Grup 1) çoklu doğum oranının diğer gruplara kıyasla daha düşük seviyelerde olması melatoninin ovulasyon sürecinde birtakım aksaklıklara yol açmış olabileceğini düşündürmektedir. Buffoni ve ark. (2014) ovulasyon oranındaki bu başarısızlıkların üreme mevsiminde kullanılan ekzojen melatoninin endojen melatonin ile antagonist etki oluşturması sebebiyle şekillenebileceğini ifade etmektedirler. Sunulan bu çalışmada melatonine daha çok maruz kalan çalışma grubunda (Grup 1) çoklu doğum oranındaki daha düşük seviyelerin Buffoni ve ark. (2014)’nın ifade ettiği bu mekanizmadan etkilenmiş olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte sunulan bu çalışmada reproduktif performansı düşük bir ırk olarak tanımlanan İvesi ırkı koyunların kullanılması (Talafla ve Ababneh 2011) ve çalışmadaki koyunların çalışma başlangıcındaki VKS değerlerinin Vatankhah ve ark. (2012)’nin önerdiği VKS değerlerinin (3-3,5) altında olması, çoklu doğum oranlarında belirgin bir artış görülmemesinin sebepleri arasında olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle koyunlarda fertilite parametrelerinde artış sağladığı bilinen flushing uygulamasının çalışma başlangıcında uygulanması ile çoklu doğum oranlarında artış sağlanabileceği düşünülmektedir (Salman ve ark. 2009).

Vlčková ve ark. (2022) üreme mevsiminde kısa vadeli melatonin kullanımının reproduktif performans üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarında melatonin uyguladıkları çalışma grubunda doğuran koyun sayısının daha düşük seviyelerde olmasına rağmen çoklu doğum oranının daha yüksek olduğunu; dolayısıyla koyun başına düşen kuzu sayısının arttığını ifade etmektedirler. Barbanoj ve Abecia (2022) koyunlarda üreme mevsiminde melatoninin kuzulama oranları ve yavru verimleri üzerindeki etkilerini

değerlendirdikleri çalışmalarında kuzulama oranlarının melatonin implantı uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında benzer olduğunu; yavru veriminin ise melatonin implantı uyguladıkları çalışma gruplarında (1.69 ± 0.06) melatonin uygulanmayan diğer gruplara kıyasla (1.54 ± 0.04) daha yüksek olduğunu; dolayısıyla melatonin implantının üreme mevsiminde koyun başına doğan kuzu sayısını artırdığını ifade etmektedirler. Bu artışın melatonine bağlı olarak luteal fonksiyonun gelişmesi ve antilüteolitik mekanizmaların azalmasını takiben embriyo kalitesinin gelişmesi dolayısıyla embriyonun yaşama gücünün artması sebebiyle veya melatoninin ovulasyon ve maternal kabul sürecindeki etkilerinden kaynaklanmış olabileceğini düşünmektedirler (Abecia ve ark. 2018). Tölü ve ark. (2022) ise üreme mevsimine geçiş dönemindeki çalışmalarında kuzulama oranının melatonin uygulanan koyunlar ile melatonin uygulanmayan koyunlarda sırasıyla 91.2 ± 4.93 ve 97.1 ± 4.99 ; yavru veriminin ise sırasıyla 1.70 ± 0.08 ve 1.62 ± 0.10 olduğunu; kuzulama oranının melatonin uygulanan keçiler ile melatonin uygulanmayan keçilerde her iki grupta da 88.0 ± 6.00 ; yavru veriminin ise sırasıyla 1.57 ± 0.11 ve 1.46 ± 0.11 olduğunu tespit etmişlerdir. Melatoninin belirtilen parametrelerde gruplar arasında istatistiksel fark meydana getirmediğini ve elde edilen sonuçların hayvanların yaşından ve VKS'den etkilendiğini ifade etmektedirler. Bunu destekleyecek şekilde Abecia ve ark. (2007) melatoninin kuzulama oranı ve yavru verimi üzerindeki tedavi etkinliğinin üretim sistemine (entansif, yarı-ekstansif, ekstansif), çalışmadaki koyunların ırkına, fizyolojik durumuna ve çalışmanın yılın hangi zamanında yapıldığına bağlı olarak değişebileceğini belirtmektedirler. Sunulan bu çalışmada ise elde edilen kuzulama oranlarının tüm çalışma gruplarında %100; yavru verimlerinin ise Grup 1'de, Grup 2'de Grup 3'te ve Grup 4'te sırasıyla 1.13, 1.43, 1.22 ve 1.37 olduğu görülmektedir. Bu sonuçlara göre melatoninin kuzulama oranında ve yavru veriminde gruplar arasında istatistiksel bir fark oluşturmadığı görülmektedir. Bu sonuçlar Tölü ve ark. (2022)'nin çalışmalarındaki sonuçlar ile benzerlik göstermektedir. Yavru veriminde gruplar arasında istatistiksel fark bulunmasa da, melatonine daha fazla maruz kalan çalışma grubunda (Grup 1) yavru veriminin daha düşük seviyelerde olması çoklu doğum oranının bu grupta daha düşük olması ile direkt ilişkilidir. Bu sonuçlar, Buffoni ve ark. (2014)'nin ifade ettiği gibi üreme mevsiminde kullanılan ekzojen melatoninin, endojen melatonin ile antagonist etki oluşturarak ovulasyon oranındaki başarısızlıklar meydana getirmesinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir (Buffoni ve ark. 2014). Bununla birlikte Abecia ve ark. (2007)'nin ifade

ettiği gibi elde edilen bu sonuçların çalışmada kullanılan koyunların üretim şekline, ırkından, fizyolojik durumundan ve çalışmanın yılın hangi zamanında yapıldığından etkilenebileceği gözardı edilmemelidir.

Melatoninin ratlarda plasental verimliliği iyileştirerek fetal gelişim üzerinde pozitif bir etki gösterdiği ve yavru doğum ağırlığını artırdığı ortaya konmaktadır (Richter ve ark. 2009). Bununla ilgili olarak Sales ve ark. (2019) melatoninin fetal dolaşımdaki oksijen miktarında artış meydana getirerek fetal hipoksiyi (Robinson 2017, Sultana ve ark. 2017) ortadan kaldırdığını ve fetal gelişimi desteklediğini belirtmektedirler. Brockus ve ark. (2016) melatoninin gebe ineklerde uterus arter kanının dalga biçimi hızını; Abdelnaby (2020) ise melatoninin koyunlarda ovaryum ve uterus arterlerindeki kan akışını ve perfüzyonu artırdığını ortaya koymaktadırlar. Melatoninin bu etkilerini uteroplasental hemodinamiklerde birtakım değişiklikler meydana getirerek gösterdiği belirtilmektedir (Lemley ve ark. 2012). Tüm bu değişimlere sebep olan mekanizmalar Flinn ve ark. (2020) tarafından ayrıntılı bir şekilde açıklanmaktadır. Kısaca; artan maternal melatoninin gebelik sırasında umbilikal arter kan akımını ve dolaylı olarak embiyonun beslenmesini artırmasıyla ve plasentayı serbestçe geçerek fetal dolaşıma ulaşması sebebiyle fetal gelişimi desteklediği belirtilmektedir (Lemley ve ark. 2012, Lemley ve Vonnahme 2017, Cipolla-Neto ve Amaral 2018).

Yavru doğum ağırlığının neonatal kayıplarda önemli risk faktörlerinden biri olduğu ifade edilmektedir (Geenty ve ark. 2014, Flinn ve ark. 2020). İdeal yavru doğum ağırlığının 4,0-6,0 kg'nin arasında olduğu; bu ağırlıkların dışında doğan kuzularda ise neonatal kayıp oranlarının daha yüksek olduğu belirtilmektedir (Oldham ve ark. 2011, Geenty ve ark. 2014). Bu sebeple özellikle maternal melatonin takviyesinin yavru doğum ağırlığı üzerindeki etkilerinin incelenmesi gerektiği belirtilmektedir (Flinn ve ark. 2020). Kassim ve ark (2019) koyunlarda üreme mevsiminde farklı dozlarda uygulanan melatoninin toplam yavru doğum ağırlığında gruplar arasında belirgin bir fark oluşturmadığını göstermektedirler. Tölü ve ark. (2022) ise üreme mevsimine geçiş döneminde koyunlara ve keçilere implante ettikleri melatoninin reproduktif performans üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarından elde ettikleri veriler doğrultusunda yavru doğum ağırlığının melatonin uygulanmayan koyunlarda daha yüksek olduğunu göstermektedirler. Bu durumu melatonin uygulanan grupta çoklu doğum oranının daha

yüksek olmasıyla açıklamaktadırlar. Keçilerde ise melatoninin yavru doğum ağırlığına önemli bir etkisi olmadığını belirtmektedirler. Ayrıca annenin VKS'si ile doğan yavrunun cinsiyetinin hem koyunlarda hem de keçilerde yavru doğum ağırlığı üzerinde belirleyici rolleri olduğu ifade edilmektedir. Daha düşük VKS'nin (2,5-3,25) daha yüksek doğum ağırlığına yol açtığını; erkek kuzuların ise dişi kuzulara göre daha yüksek doğum ağırlığına sahip olma eğiliminde olduğu belirtilmektedir. Sunulan bu çalışmada yavru doğum ağırlıkları ortalamasının melatonin uygulanan Grup 1'de, Grup 2'de ve Grup 3'te sırasıyla $4,47 \pm 0,77$; $4,33 \pm 0,94$; $3,68 \pm 0,82$ kg, melatonin uygulanmayan Grup 4'te ise $3,93 \pm 0,90$ kg olduğu görülmektedir. Bu bulgulara göre yavru doğum ağırlığı ortalamalarında gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamıştır. Bu sonuçlar Kassim ve ark (2019)'nın çalışmalarındaki sonuçlar ile benzerlik göstermektedir. Yine de; melatonin uygulanan gruplarda yavru doğum ağırlığı ortalamalarında kademeli bir değişim dikkati çekmektedir. Melatonine daha fazla maruz kalan çalışma grubunda (Grup 1) yavru doğum ağırlığının sayısal olarak daha yüksek olmasının; yukarıda sözü edilen çalışmalarda ifade edildiği şekilde, melatoninin fetal gelişim üzerindeki olumlu etkilerinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Ancak yavru doğum ağırlığı ortalamasının annenin VKS değerinden, çoklu doğum oranından ve fetal cinsiyetten etkilenebildiği ve bu konuda daha detaylı çalışmaların gerekli olduğu gözardı edilmemelidir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak; İvesi ırkı koyunlarda üreme mevsiminde kullanılan melatonin implantı fertilite parametrelerinde belirgin bir fark oluşturmada da melatoninin bazı fertilite parametrelerini olumlu, bazı fertilite parametrelerini ise olumsuz etkileyebileceği kanısına varıldı. Çalışma sonuçlarına göre; İvesi ırkı koyunlarda üreme mevsiminde kullanılan melatonin implantının östrus oranlarına herhangi bir etkisinin olmadığı, östrus başlangıç zamanında ise belirgin bir fark oluşturmada da östrusların daha erken şekillenmesine neden olabileceği düşünüldü. Melatoninden bağımsız olarak, sünger uygulaması anında östrus siklusunun fazının ise östrus başlangıç zamanında ve gebelik oranlarında herhangi bir etkisi olmadığı tespit edildi. Östrus senkronizasyonundan önce uygulanan melatonin implantının, luteal destek sağlayabileceği veya daha yavaş bir lüteolizis oluşturabileceği düşünüldü. Bu sonuçların ise gebelik oranları üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı görüldü. Ayrıca melatonin implantının aşımından 18 gün sonraki progesteron düzeylerini, embriyonik ölüm oranlarını, gebelik oranlarını, çoklu doğum oranlarını, kuzulama oranlarını ve yavru verimini değiştirmedeği tespit edildi. Ancak üreme mevsiminde kullanılan ekzojen melatoninin; endojen melatonin ile olan etkileşiminin bahsi geçen bu parametreler üzerindeki olumsuz etkilerinin netleştirilmesi, olumlu etkilerinin ortaya çıkartılmasında ise optimum kullanım süresinin belirlenebilmesi için daha detaylı araştırılması gerektiği kanısına varıldı. Ayrıca diğer bazı faktörlerin (ırk, çalışma zamanı, ısı stresi, beslenme durumu, VKS) melatoninin etkisini sınırlamış olabileceği; bu faktörlerin yapılacak çalışma boyunca arzu edilen düzeyde tutulması gerektiği düşünüldü. Melatonin yavru doğum ağırlığında ise belirgin bir fark oluşturmada da, yavru doğum ağırlığını artırma eğilimde olduğu düşünüldü. Elde edilen bu verilerin melatoninin ovaryum aktivitesindeki rolünün anlaşılmasına ve gelecekte yapılacak olan çalışmalara katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. **Abdelnaby EA.** Higher doses of melatonin affect ovarian and middle uterine arteries vascular blood flow and induce oestrus earlier in acyclic ewes. *Reproduction in Domestic Animals*, **2020**, 55(7):763-769.
2. **Abecia JA, Forcada F, and Lozano JM.** A preliminary report on the effect of dietary energy on prostaglandin F-2 alpha production in vitro, interferon-tau synthesis by the conceptus, endometrial progesterone concentration on Days 9 and 15 of pregnancy and associated rates of embryo wastage in ewes. *Theriogenology*, **1999**, 52:1203-1213.
3. **Abecia JA, Forcada F, Casao A, Palacín I.** Effect of exogenous melatonin on the ovary, the embryo and the establishment of pregnancy in sheep. *Animal*, **2008**, 2(3):399-404.
4. **Abecia JA, Forcada F, González-Bulnes A.** Hormonal control of reproduction in small ruminants. *Anim Reprod Sci*, **2012**, 130(3-4):173-179.
5. **Abecia JA, Forcada F, González-Bulnes A.** Pharmaceutical Control of Reproduction in Sheep and Goats. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice*, **2011**, 27(1):67-79.
6. **Abecia JA, Forcada F, Vázquez MI, Muño-Blanco T, Cebrián-Pérez JA ve ark.** Role of melatonin on embryo viability in sheep. *Reprod Fertil Dev*, **2018**, 31:82-92.
7. **Abecia JA, Forcada F, Vázquez MI, Muño-Blanco T, Cebrián-Pérez JA ve ark.** Role of melatonin on embryo viability in sheep. *Reproduction, Fertility and Development*, **2019**, 31(1):82-92.
8. **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. *Veterinary Research Communications*, **2002**, 26:151-158.
9. **Abecia JA, Palacin I, Forcada F, Valares JA.** The effect of melatonin treatment on the ovarian response of ewes to the ram effect. *Domestic Animal Endocrinology*, **2006**, 31(1):52-62.
10. **Abecia JA, Valares JA, Forcada F, Palacín I, Martín S ve ark.** The effect of melatonin on the reproductive performance of three sheep breeds in Spain. *Small Rumin Res*, **2007**, 69:10-16.
11. **Acritopoulou S, Haresign W.** Response of ewes to a single injection of an analogue of PGF-2 alpha given at different stages of the oestrous cycle. *J Reprod Fertil*, **1980**, 58:219-221.
12. **Adams GP.** Comparative patterns of follicle development and selection in ruminants. *J Reprod Fertil*, **1999**, 54:17-32.
13. **Adriaens I, Jacquet P, Cortvrindt R, Janssen K, Smits J.** Melatonin has dose-dependent effects on folliculogenesis, oocyte maturation capacity and steroidogenesis. *Toxicology*, **2006**, 228:333-343.
14. **Agarwal A, Gupta S, Sharma RK.** Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol*, **2005**, 3:1-21.
15. **Ahmad N, Schrick R, Butcher S, Inskeep E.** Effect of persistent follicles on early embryonic losses in beef cows. *Biol Reprod*, **1995**, 52:1129-1135.
16. **Akçapınar H.** Koyun Yetiştiriciliği. 2. Baskı, İsmat Matbaacılık, Ankara, **2000**.
17. **Akdağ C, Akal E.** Current Approaches In Control Of Reproduction On The Sheep. *J Anim Prod*, **2018**, 59(2):65-75.
18. **Alaçam E.** Hormonların Klinik Kullanımları. In: Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite. 6. Baskı, Medisan, Ankara, 2007.
19. **Ali AA, Bilodeau JF, Sirard MA.** An antioxidant requirement for bovine oocytes varies during in vitro maturation, fertilization and development. *Theriogenology*, **2003**, 59:939-949.
20. **Allabban M, Erdem H.** Aşım sezonunda östrüsleri senkronize edilen İvesi ırkı koyunlarda aşım sonrası flunixin meglumün uygulamasının dölverimi üzerine etkisi. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, **2020**, 36(1).
21. **Ansel L, Bentsen AH, Ancel C, Bolborea M, Klosen P ve ark.** Peripheral kisspeptin reverses short photoperiod-induced gonadal regression in Syrian hamsters by promoting GNRH release. *Reproduction*, **2011**, 142:417-425.
22. **Arendt J.** Importance and relevance of melatonin to human biological rhythms. *J Neuroendocrinol*, **2003**, 15:427-431.
23. **Arendt J.** Mammalian pineal rhythms. *Pineal Res Rev*, **1985**, 3:161-213.
24. **Arendt J.** Melatonin and the pineal gland: influence on mammalian seasonal and circadian physiology. *Rev Reprod*, **1998**, 3:13-22.

25. **Ashworth CJ, Sales DI, Wilmut I.** Evidence of an association between the survival of embryos and the periovulatory plasma progesterone concentration in the ewe. *Reproduction*, **1989**, 87(1):23-32.
26. **Baird DT, Campbell BK, Mann GE, McNeilly AS.** Inhibin and oestradiol in the control of FSH secretion in the sheep. *J Reprod Fertil Suppl*, **1991**, 43:125-138.
27. **Baker JR, Ranson RM.** Factors affecting the breeding of the field mouse (*Microtus agrestis*). Part I.—Light. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character*, **1932**, 110(767):313-322.
28. **Baldassarre H, Karatzas CN.** Advanced assisted reproduction technologies (ART) in goats. *Animal Reproduction Science*, **2004**, 82:255-266.
29. **Ball PJ, Peters A.** Reproduction in Cattle. 3rd Ed., Blackwell Publishing Ltd, Oxford, **2004**.
30. **Banerjee J, Maitra D, Diamond MP, Abu-Soud HM.** Melatonin prevents hypochlorous acid-induced alterations in microtubule and chromosomal structure in metaphase-II mouse oocytes. *J Pineal Res*, **2012**, 53:122-128.
31. **Barbanoj J, Abecia JA.** The combination of melatonin implants and prostaglandin F2 α improves lamb production in a late-autumn mating season. *Veterinary Research Communications*, **2022**, 46(4):1339-1342.
32. **Barrett P, Bolborea M.** Molecular pathways involved in seasonal body weight and reproductive responses governed by melatonin. *J Pineal Res*, **2012**, 52:376-388.
33. **Bartlewski PM, Baby TE, Giffin JL.** Reproductive cycles in sheep. *Animal Reproduction Science*, **2011**, 124(3-4):259-268.
34. **Baştan A.** Akkaraman ırkı koyunlarda melatonin ve progestagen uygulamalarının reproduktif performans üzerine etkileri. Doktora tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, **1995**.
35. **Bazer FW, Thatcher WW, Hansen PJ, Mirando MA, Ott TL ve ark.** Physiological mechanisms of pregnancy recognition in ruminants. *J Reprod Fertil Suppl*, **1991**, 43:39-47.
36. **Berlinguer F, Leoni GG, Succu S, Spezzigu A, Madeddu M ve ark.** Exogenous melatonin positively influences follicular dynamics, oocyte developmental competence and blastocyst output in a goat model. *J Pineal Res*, **2009**, 46:383-391.
37. **Bister JL, Noel B, Derycke G.** Increased ovulation rate in ewes by a single Melatonin injection. *Arch Internat Physio Bioch*, **1991**, 99.
38. **Bister JL, Noel B, Perrad B, Mandiki SNM, Mbayahaga J ve ark.** Control of ovarian follicles activity in the ewe. *Domestic Animal Endocrinology*, **1999**, 17:315-328.
39. **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*, **1983**, 113:329-336.
40. **Bittman EL, Karsch FJ.** Nightly duration of pineal melatonin secretion determines the reproductive response to inhibitory daylength in the ewe. *Biol Reprod*, **1984**, 30:585-593.
41. **Bittman EL, Kaynard AH, Olster DH, Robinson JE, Yellow SM ve ark.** Pineal melatonin mediates photoperiodic control of pulsatile luteinizing hormone secretion in the ewe. *Neuroendocrinology*, **1985**, 40:409-418.
42. **Boscos CM, Samartzi FC, Lymberopoulos AG, Stefanakis A, Belibasaki S.** Assessment of progesterone concentration using enzymeimmunoassay, for early pregnancy diagnosis in sheep and goats. *Reproduction in Domestic Animals*, **2003**, 38(3):170-174.
43. **Boulanouar B, Ahmed M, Klopfenstein T, Brink D, Kinder J.** Dietary protein or energy restriction influences age and weight at puberty in ewe lambs. *Animal Reproduction Science*, **1995**, 40:229-238.
44. **Bouroutzika E, Ciliberti MG, Caroprese M, Theodosiadou E, Papadopoulos S ve ark.** Association of melatonin administration in pregnant ewes with growth, redox status and immunity of their offspring. *Animals*, **2021**, 11(11):3161.
45. **Bouroutzika E, Kouretas D, Papadopoulos S, Veskoukis AS, Theodosiadou E ve ark.** Effects of Melatonin Administration to Pregnant Ewes under Heat-Stress Conditions, in Redox Status and Reproductive Outcome. *Antioxidants*, **2020**, 9(3):266.
46. **Brockus KE, Hart CG, Gilfeather CL, Fleming BO, Lemley CO.** Dietary melatonin alters uterine artery hemodynamics in pregnant Holstein heifers. *Domestic Animal Endocrinology*, **2016**, 55:1-10.
47. **Bronson FH.** Seasonal regulation of reproduction in mammals. In: *The Physiology of Reproduction*. Raven Press Ltd, New York, **1988**.
48. **Brunner MA, Hansel W, Hogue DE.** Use of 6-Methyl-17-Acetoxyprogesterone and pregnant mare serum to induce and synchronize estrus in ewes. *J Anim Sci*, **1964**, 23:32-36.

49. **Brzezinski A.** Melatonin in humans. *New England Journal of Medicine*, **1997**, 336(3):186-195.
50. **Buffoni A, Vozzi PA, Gonzalez DM, Rios G, Viegas-Bordeira H ve ark.** The effect of melatonin and season on in vivo embryo production of Dohne Merino ewes. *Small Ruminant Research*, **2014**, 120(1):121-124.
51. **Casao A, Abecia JA, Cebrian Perez JA, Muino-Blanco T, Vázquez MI ve ark.** The effects of melatonin on in vitro oocyte competence and embryo development in sheep. *Span J Agric Res*, **2010a**, 8:35-41.
52. **Casao A, Amer M, Cebrian-Perez JA, Muino-Blanco T, Abecia JA ve ark.** The effects of low concentrations of melatonin on in vitro maturation and fertilization of oocytes and on early embryo development in sheep. XIII Jornadas sobre Produccion Animal. Zaragoza, İspanya, 12-13 Mayıs **2009**, s.696-698.
53. **Casao A, Perez-Pe R, Cebrian-Perez JA, Muino-Blanco T, Forcada F ve ark.** 125 Presence of melatonin receptors in ovine blastocysts. *Reprod Fert Dev*, **2019**, 31(1):188-188.
54. **Casao A, Perez-Pe R, Forcada F, Abecia JA, Cebrian-Perez JA ve ark.** Melatonin receptors MT1A/B presence on in vitro obtained sheep blastocysts. XXXV Congreso de la Sociedad Española de Ovinotecnia y Caprinotecnia (SEOC). Valladolid, İspanya, 22-24 Eylül **2010b**, s.163-167.
55. **Cassone WM.** Effects of melatonin on vertebrate circadian systems. *Trends Neurosci*, **1990**, 13:457-463.
56. **Chemineau P, Daveau A, Locatelli A, Maurice F.** Ram-induced short luteal phases—effects of hysterectomy and cellular composition of the corpus luteum. *Reprod Nutr Dev*, **1993**, 33:253-261.
57. **Chemineau P, Malpoux B, Delgadillo JA, Guerin Y, Ravault JP ve ark.** Control of sheep and goat reproduction: use of light and melatonin. *Animal Reproduction Science*, **1992**, 30(1-3):157-184.
58. **Chemineau P, Pellicer-Rubio MT, Lassoued N, Khaldi G, Monniaux D.** Male-induced short oestrous and ovarian cycles in sheep and goats: a working hypothesis. *Reproduction Nutrition Development*, **2006**, 46(4):417-429.
59. **Chemineau P.** Possibilities for using bucks to stimulate ovarian and oestrous cycles in anovulatory goats - a review. *Livest Prod Sci*, **1987**, 17:135-147.
60. **Chen Y, Shan X, Jiang H, Guo Z.** Exogenous melatonin directly and indirectly influences sheep oocytes. *Frontiers in Veterinary Science*, **2022**, 9:903195.
61. **Chen YC, Sheen JM, Tiao MM, Tain YL, Huang LT.** Roles of melatonin in fetal programming in compromised pregnancies. *Int J Mol Sci*, **2013**, 6:5380–5401.
62. **Choi J, Park SM, Lee M, Kim JH, Jeong YI ve ark.** Anti-apoptotic effect of melatonin on porcine parthenogenic embryos. *Mol Reprod Dev*, **2008**, 75:1127-1135.
63. **Cipolla-Neto J, Amaral FGD.** Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. *Endocr Rev*, **2018**, 39(6):990-1028.
64. **Crowe MA.** Reproduction, events and management| estrous cycles: characteristics. In: Encyclopedia of Dairy Sciences. 2nd Ed., Elsevier Ltd, **2011**.
65. **Cruz MH, Leal CL, da Cruz JF, Tana D, Reiter RJ.** Role of melatonin on production and preservation of gametes and embryos: a brief review. *Anim Reprod Sci*, **2014**, 145:150-160.
66. **Çam A, Erdoğan MF.** Melatonin. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, **2003**, 56(2):103-112.
67. **Dair EL, Simoes RS, Simoes MJ, Romeu LR, Oliveira-Filho RM ve ark.** Effects of melatonin on the endometrial morphology and embryo implantation in rats. *Fertil Steril* **2008**, 89:1299-1305.
68. **Deaver DR, Stilley NJ, Dailey RA, Inskeep EK, Lewis PE.** Concentrations of ovarian and pituitary hormones following prostaglandin F2 α -induced luteal regression in ewes varies with day of the estrous cycle at treatment. *Journal of Animal Science*, **1986**, 62(2):422-427.
69. **deNicolo G, Morris ST, Kenyon PR, Morel PCH, Parkinson TJ.** Melatonin-improved reproductive performance in sheep bred out of season. *Animal Reproduction Science*, **2008**, 109:124-133.
70. **Dimitriadis JO, Papanikolau T, Vainas E, Amiridis GS, Valasi I ve ark.** Effects of melatonin on in vitro maturation of bovine oocytes. 9th Annual Conference of the European Society for Domestic Animal Reproduction. Murcia, İspanya, Eylül **2005**.
71. **Doğan I, Nur Z, Günay U, Soylu MK, Sönmez C.** Comparison of fluorgestone and medroxyprogesterone intravaginal sponges for oestrus synchronization in Saanen does during the transition period. *South Afric J Anim Sci*, **2004**, 34:18-22.

72. **Doğruer G, Ergün Y, Karaca F, Sarıbay MK, Ateş CT ve ark.** The effect of applications of eCG and PGF2 α at different times with FGA containing vaginal sponges on reproductive parameters in ewes at anestrus season. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, **2015**, 31(3):158-162.
73. **Doğruer G.** Koyunlarda Üremenin Kontrolünde Güncel Yaklaşımlar. Türk Veteriner Jinekoloji Derneği X. Ulusal & IV. Uluslararası Kongresi. Fethiye, Türkiye, 26-29 Ekim **2023**. s.43-52.
74. **Dott HM, Hay MF, Cran DG, Moor RM.** Effect of exogenous gonadotrophin (PMSG) on the antral follicle population in the sheep. *Reproduction*, **1979**, 56(2):683-689.
75. **Driancourt MA.** Ovarian features contributing to the variability of eCG induced ovulation rate in sheep. *J Reprod Fertil*, **1987**, 80:207-212.
76. **Dubocovich ML, Markowska M.** Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine*, **2005**, 27:101-110.
77. **Dubocovich ML.** Melatonin receptors: role on sleep and circadian rhythm regulation. *Sleep Med*, **2007**, 8:34-42.
78. **Durotoye LA, Webley GE, Rodway RG.** Stimulation of the production of progesterone by the corpus luteum of the ewe by the perfusion of melatonin in vivo and by treatment of granulosa cells with melatonin in vitro. *Research in Veterinary Science*, **1997**, 62(2):87-91.
79. **Dutt RH, Casida LE.** Alteration of the estrual cycle in sheep by use of progesterone and its effect upon subsequent ovulation and fertility. *Endocrinology*, **1948**, 43:208-217.
80. **Dyrmondsson OR.** Natural factors affecting puberty and reproductive performance in ewe lambs: a review. *Livestock Production Science*, **1981**, 8(1):55-65.
81. **Dyrmondsson OR.** Puberty and early reproductive performance in sheep. I. Ewe lambs. *Anim Breed*, **1973**, 41:273-289.
82. **Dyrmondsson OR.** Studies on the Attainment of Puberty and Reproductive Performance in Clun Forest Ewe and Ram Lambs. Doktora tezi, University of Wales, Galler, **1972**.
83. **El-Mokadem MY, El-Din ANN, Ramadan TA, Taha TA, Samak MA ve ark.** Greater concentrations of IGF-1 are associated with increasing pregnancy rate in melatonin implanted anestrus Barki ewes. *Animal Reproduction Science*, **2020**, 219:106542.
84. **El-Raey M, Geshi M, Somfai T, Kaneda M, Hirako M ve ark.** Evidence of melatonin synthesis in the cumulus oocyte complexes and its role in enhancing oocyte maturation in vitro in cattle. *Mol Reprod Dev*, **2011**, 78:250-262.
85. **Emsen E, Yaprak M.** Effect of controlled breeding on the fertility of Awassi and Red Karaman ewes and the performance of the offspring. *Small Ruminant Research*, **2006**, 66(1-3):230-235.
86. **Epstein H.** The Awassi sheep with special references to the improved dairy type. Food and Agriculture Organization of the United Nations, Roma, 1985.
87. **Fahmy MH, Shrestha JNB.** Dairy Animals/Sheep Breeds. In: Encyclopedia of Dairy Sciences. Elsevier Ltd, **2002**, s.598-613.
88. **Fahmy MH.** Sheep Breeds. In: Encyclopedia of Dairy Sciences. 3rd Ed., Elsevier Ltd, **2022**, s.131-153.
89. **Fang Y, Deng S, Zhang J, Liu H, Li Y ve ark.** Melatonin mediated development of ovine cumulus cells, perhaps by regulation of DNA methylation. *Molecules*, **2018**, 23(2):494.
90. **Favetta LA, John EJS, King WA, Betts DH.** High levels of p66shc and intracellular ROS in permanently arrested early embryos. *Free Radic Biol Med*, **2007**, 42(8):1201-1210.
91. **Fierro S, Gil J, Vinales C, Olivera-Muzante J.** The use of prostaglandins in controlling estrous cycle of the ewe: A review. *Theriogenology*, **2013**, 79:399-408.
92. **Fitz TA, Mayan MH, Sawyer, HR, Niswender GD.** Characterization of two steroidogenic cell types in the ovine corpus luteum. *Biol Reprod*, **1982**, 27(3):703-711.
93. **Flinn T, Kleemann DO, Swinbourne AM, Kelly JM, Weaver AC ve ark.** Neonatal lamb mortality: major risk factors and the potential ameliorative role of melatonin. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, **2020**, 11:1-11.
94. **Flint APF, Sheldrick EL, Jones DCS, Auletta FJ.** Adaptations to pregnancy in the interactions between luteal oxytocin and the uterus in ruminants. *J Reprod Fertil Suppl*, **1989**, 37:195-204.
95. **Foote WC, Waite AB.** Some effects of progesterone on estrous behavior and fertility in the ewe. *J Anim Sci*, **1965**, 24:151-155.
96. **Forcada F, Abecia JA, Cebrian-Perez JA, Muino-Blanco T, Valares JA ve ark.** The effect of melatonin implants during the seasonal anestrus on embryo production after superovulation in aged high-prolificacy Rasa Aragonesa ewes. *Theriogenology*, **2006**, 65:356-365.

97. **Forcada F, Zarazaga L, Abecia JA.** Effect of exogenous melatonin and plane of nutrition after weaning on estrous activin, endocrine status and ovulation rate in Salaz ewes lambing in the seasonal anestrus. *Theriogenology*, **1995**, 43:1179–1193.
98. **Foster DL, Karsch FJ, Olster DH, Ryan KD, Yellon SM.** Determinants of puberty in a seasonal breeder. *Recent Progress in Hormone Research*, **1986**, 42:331-384.
99. **Foster DL, Yellon SM, Olster DH.** Internal and external determinants of the timing of puberty in the female. *Journal of Reproduction and Fertility*, **1985**, 75:327-344.
100. **Foster DL.** Mechanism for delay of first ovulation in lambs born in the wrong season (fall). *Biol Reprod*, **1981**, 25:85-92.
101. **Freitas VJF, Baril G, Bose M, Saumande J.** The influence of ovarian status on response to estrus synchronization treatment in dairy goats during the breeding season. *Theriogenology*, **1996**, 45:1561-1567.
102. **Frungieri MB, Mayerhofer A, Zitta K, Pignataro OP, Calandra RS ve ark.** Direct action of melatonin on Syrian hamster testes: melatonin subtype 1a receptors, inhibition of androgen production, and interaction with local corticotropin-releasing hormone system. *Endocrinology*, **2005**, 146:1541-1552.
103. **Fuente LF, Gabina D, Carolino N, Ugarte E.** The Awassi and Assaf Breeds in Spain and Portugal. 57th Annual Meeting of the European Association for Animal Production (EAAP), Antalya, Türkiye, Eylül 2006.
104. **Fujimoto VY, Bloom MS, Huddleston HG, Shelley WB, Ocque AJ ve ark.** Correlations of follicular fluid oxidative stress biomarkers and enzyme activities with embryo morphology parameters during in vitro fertilization. *Fertil Steril*, **2011**, 96:1357-1361.
105. **Fukui Y, Ishikawa D, Ishida N, Okada N, Itagaki R ve ark.** Comparison of fertility of estrous synchronized ewes with four different intravaginal devices during the breeding season. *Journal of Reproduction and Development*, **1999**, 45(5):337-343.
106. **Galal S, Gürsoy O, Shaat I.** Awassi sheep as a genetic resource and efforts for their genetic improvement-A review. *Small Ruminant Research*, **2008**, 79(2-3):99-108.
107. **Gao C, Han HB, Tian XZ, Tan DX, Wang L ve ark.** Melatonin promotes embryonic development and reduces reactive oxygen species in vitrified mouse 2-cell embryos. *J Pineal Res*, **2012**, 52:305-311.
108. **Geenty KG, Brien FD, Hinch GN, Dobos RC, Refshauge G ve ark.** Reproductive performance in the sheep CRC information nucleus using artificial insemination across different sheep-production environments in southern Australia. *Anim Prod Sci*, **2014**, 54:715-726.
109. **Gitto E, Pellegrino S, Gitto P, Barberi I, Reiter RJ.** Oxidative stress of the newborn in the pre- and postnatal period and the clinical utility of melatonin. *J Pineal Res*, **2009**, 46:128-139.
110. **Godfrey RW, Collins JR, Hensley EL, Wheaton JE.** Estrus synchronization and artificial insemination of hair sheep ewes in the tropics. *Theriogenology*, **1999**, 51(5):985-997.
111. **Godfrey RW, Gray ML, Collins JR.** A comparison of two methods of estrus synchronization of hair sheep in the tropics. *Anim Reprod Sci*, **1997**, 47:99-106.
112. **Gomez Brunet A, Lopez Sebastian A, Picazo RA, Cabellos B, Goddard S.** Reproductive response and LH-secretion in ewes treated with melatonin implants and induced to ovulate with the ram effect. *Animal Reproduction Science*, **1995**, 39:23-34.
113. **Gonzalez-Bulnes A, Garcia-Garcia RM, Santiago-Moreno J, Dominguez V, Lopez-Sebastian A ve ark.** Reproductive season affects inhibitory effects from large follicles on the response to superovulatory FSH treatments in ewes. *Theriogenology*, **2003**, 60:281-288.
114. **Goodarzi A, Zare Shahneh A, Kohram H, Sadeghi M, Moazenizadeh MH ve ark.** Effect of melatonin supplementation in the long-term preservation of the sheep ovaries at different temperatures and subsequent in vitro embryo production. *Theriogenology*, **2018**, 106:265-270.
115. **Goodman RL, Jansen HT, Billings HJ, Coolen LM, Lehman MN.** Neural systems mediating seasonal breeding in the ewe. *J Neuroendocrinol*, **2010**, 22:674-681.
116. **Goodman RL, Reichert LE, Legan SJ, Ryan KD, Foster DL ve ark.** Role of gonadotropins and progesterone in determining the preovulatory estradiol rise in the ewe. *Biol Reprod*, **1981**, 25:134-142.
117. **Goodman RL.** Neuroendocrine Control of the Ovine Estrous Cycle. In: *The Physiology of Reproduction*, Raven Press Ltd, New York, **1988**.
118. **Goodman RL.** Neuroendocrine control of the ovine estrous cycle. In: *The Physiology of Reproduction*. 2nd Ed., Raven Press Ltd, New York, **1994**, s.660-693.

119. **Gootwine E, Pollott GE.** Factors Affecting Milk Production in Improved Awassi Dairy Ewes. *British Society of Animal Science*, **2000**, 71:607-615.
120. **Gordon IR.** Controlled Reproduction in Sheep and Goats. CAB International, Wallingford, Oxon, İngiltere, **1997**.
121. **Goud AP, Goud PT, Diamond MP, Gonik B, Abu-Soud HM.** Reactive oxygen species and oocyte aging: role of superoxide, hydrogen peroxide, and hypochlorous acid. *Free Radic Biol Med*, **2008**, 44:1295-1304.
122. **Greyling JPC, Kotzé WF, Taylor GJ, Hagendijk WJ.** Synchronization of oestrus in sheep: use of different doses of progestagen outside the normal breeding season. *S Afr J Anim Sci*, **1994**, 24:33-37.
123. **Gunasekaran S, Balaji RA, Kumeresan S, Anand G, Srinivasan S.** Experimental and theoretical investigations of spectroscopic properties of N-acetyl-5-methoxytryptamine. *Can J Anal Sci Spectrosc*, **2008**, 53(4):149-162.
124. **Günaydın G.** Koyun yetiştiriciliğinin ekonomi politiği. *Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, **2009**, 23(2):15-32.
125. **Gür S, Türk G, Demirci E, Yüce A, Sönmez M ve ark.** Effect of pregnancy and foetal number on diameter of corpus luteum, maternal progesterone concentration and oxidant/antioxidant balance in ewes. *Reproduction in Domestic Animals*, **2011**, 46(2):289-295.
126. **Gürsoy O, Pekel E, Özcan L, Torun O, Timon V.** Comparisons of production traits of Ceylanpınar Awassi sheep with top producing ewes of national flocks in the GAP area. II. Growth performance, carcass traits. *Doga Tr J Vet Anim Sci*, **1993**, 17(1):65-72.
127. **Gürsoy O, Pekel E, Özcan L, Torun O, Timon V.** Genetic selection for milk yield in Awassi sheep. I. Reproduction, lactation. *Doga Tr J Vet Anim Sci*, **1992**, 16(3):535-546.
128. **Gürsoy O.** Small ruminant breeds of Turkey. In: Characterization of the Small Ruminant Breeds in West Asia and North Africa: West Asia. International Center for Agricultural Research in the Dry Areas (ICARDA), Halep, Suriye, **2005**, s.239-416.
129. **Habeeb HMH, Anne Kutzler M.** Estrus Synchronization in the Sheep and Goat. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice*, **2021**, 37(1):125-137.
130. **Hadley ME, Levine JE.** Endocrinology. 6th Ed., Prentice Hall, New Jersey, **2007**.
131. **Hafez ESE.** Puberty in female farm animals. *Emp J Exp Agric*, **1953**, 21:217-225.
132. **Hamdon H, Abd El Ati MN, Zenhom M, Allam F.** Reproductive Development of Farafra and Chios Lambs in Southern Egypt. *Egypt J Anim Prod*, **2006**, 43(1):53-63.
133. **Hansel W, Convey EM.** Physiology of the estrous cycle. *Journal of Animal Science*, **1983**, 57(2):404-424.
134. **Hao Y, Lai L, Mao J, Im GS, Bonk A ve ark.** Apoptosis and in vitro development of preimplantation porcine embryos derived in vitro or by nuclear transfer. *Biol Reprod*, **2003**, 69:501-507.
135. **Hardeland R, Cardinali DP, Srinivasan V, Spence DW, Brown GM ve ark.** Melatonin—a pleiotropic, orchestrating regulator molecule. *Prog Neurobiol*, **2011**, 93:350-384.
136. **Haresign W, Peters AR, Staples LD.** The effect of melatonin implants on breeding activity and litter size in commercial sheep flocks in the U.K. *Anim Prod*, **1990**, 50:111-121.
137. **Haresign W.** The effect of implantation of lowland ewes with melatonin on the time of mating and reproductive performance. *Anim Prod*, **1992**, 54:31-39.
138. **Haresign W.** The influence of nutrition on reproduction in the ewe 1. Effects on ovulation rate, follicle development and luteinizing hormone release. *Animal Science*, **1981**, 32(2):197-202.
139. **Hasbi H, Gustina S.** Comparative of monitoring estrus cycle in livestock: Hormonal features and ultrasound. *Jurnal Ilmu-Ilmu Peternakan (Indonesian Journal of Animal Science)*, **2020**, 30(1):10-18.
140. **Iida K, Kobayashi N, Kohno H, Miyamoto A, Fukui Y.** A comparative study of induction of estrus and ovulation by three different intravaginal devices in ewes during the non-breeding season. *Journal of Reproduction and Development*, **2004**, 50(1):63-69.
141. **Jainudeen MR, Wahid H, Hafez ESE.** Sheep and Goats. *Reproduction in Farm Animals*, **2000**, 172-181.
142. **Johnson SK, Dailey RA, Inskeep EK, Lewis PE.** Effect of peripheral concentrations of progesterone on follicular growth and fertility in ewes. *Dom Anim Endocrin*, **1996**, 13:69-79.
143. **Kang JT, Koo OJ, Kwon DK, Park HJ, Jang G ve ark.** Effects of melatonin on in vitro maturation of porcine oocyte and expression of melatonin receptor RNA in cumulus and granulosa cells. *J Pineal Res*, **2009**, 46:22-28.

144. **Karaca F, Kılboz Eİ.** Üreme Mevsimi Dışında Genç Keçilerde Flugeston Asetat Vaginal Sünger ve Norgestomet Kulak İmplantı Uygulamalarıyla Östrüslerin Uyarılması. *YYU Veteriner Fakültesi Dergisi*, **2010**, 21:1-6.
145. **Kassim WY, Al-Rishdy KA, Al-Helou MF.** The impact of melatonin administration on the fertility performance and several relating parameters during the breeding season in the Arabi ewes. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*, **2019**, 33(2):461-468.
146. **Kaya HH, Kaşıkçı G, Ak K, Alkan S, Sönmez C.** Controlling the breeding season using melatonin and progestagen in Kıvırcık ewes. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, **2003**, 27(2):301-305.
147. **Khalil WA, Marei WF, Khalid M.** Protective effects of antioxidants on linoleic acid-treated bovine oocytes during maturation and subsequent embryo development. *Theriogenology*, **2013**, 15:161-168.
148. **Kim MK, Park EA, Kim HJ, Choi WY, Cho JH ve ark.** Does supplementation of in-vitro culture medium with melatonin improve IVF outcome in PCOS? *Reprod Biomed Online*, **2013**, 26:22-29.
149. **Kinder JE, Bergfeld EG, Wehrman ME, Peters KE, Kojima FN.** Endocrine basis for puberty in heifers and ewes. *Journal of Reproduction and Fertility Supplement*, **1995**, 49:393-407.
150. **Kopycińska K, Wojtulewicz K, Herman AP, Tomaszewska-Zaremba D.** The Effect of Photoperiodic Conditions on GnRH/LH Secretion in Ewes. *Animals*, **2022**, 12(3):283.
151. **Korkmaz A, Rosales-Corral S, Reiter RJ.** Gene regulation by melatonin linked to epigenetic phenomena. *Gene*, **2012**, 503:1-11.
152. **Kouimtzi S, Belibasaki S, Doney J.** Melatonin advances and condenses the onset of seasonal breeding in Greek dairy ewes. *Anim Sci*, **1989**, 48:399-405.
153. **Kridli RT, Abdullah AY, Al-Smadi NM.** Reproductive performance and milk yield in Awassi ewes following crossbreeding. *Small Ruminant Research*, **2007**, 71(1-3):103-108.
154. **Lambert O.** Contrôle de l'ovulation chez la brebis Suffolk. Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de licencié en Sciences Biologiques, FUNDP, Namur, Belçika, **1990**.
155. **Land RB.** Reproduction in young sheep: some genetic and environmental sources of variation. *J Reprod Fertil*, **1978**, 52:427-436.
156. **Lassoued N, Khaldi G, Chemineau P, Cognie Y, Thimonier J.** Role of the uterus in early regression of corpora lutea induced by the ram effect in seasonally anoestrous Barbarine ewes. *Reprod Nutr Dev*, **1997**, 37:559-571.
157. **Lemley CO, Meyer AM, Camacho LE, Neville TL, Newman DJ ve ark.** Melatonin supplementation alters uteroplacental hemodynamics and fetal development in an ovine model of intrauterine growth restriction. *American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, **2012**, 302:454-467.
158. **Lemley CO, Vonnahme KA.** Physiology and endocrinology symposium: alterations in uteroplacental hemodynamics during melatonin supplementation in sheep and cattle. *J Anim Sci*, **2017**, 95:2211-2221.
159. **Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W.** Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocyteS1. *Journal of the American Chemical Society*, **1958**, 80(10):2587-2587.
160. **Letelier CA, Contreras-Solis I, García-Fernández RA, Ariznavarreta C, Tresguerres JAF ve ark.** 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*, **2009**, 71(4):676-682.
161. **Leyva V, Buckrell BC, Walton JS.** Regulation of follicular activity and ovulation in ewes by exogenous progestagen. *Theriogenology*, **1998**, 50:395-416.
162. **Light JE, Silvia WJ, Reid RC.** Luteolytic effect of prostaglandin F_{2α} and two metabolites in ewes. *J Anim Sci*, **1994**, 72:2718-2721.
163. **Lima GN, Maganhin CC, Simoes RS, Baracat MCP, da Silva Sasso GR ve ark.** Steroidogenesis-related gene expression in the rat ovary exposed to melatonin supplementation. *Clinics*, **2015**, 70:144-151.
164. **Lincoln GA.** Photoperiod-pineal-hypothalamic relay in sheep. *Anim Reprod Sci*, **1992**, 28:203-217.
165. **Lopez Sebastian A, Cognie Y, Cocero MJ, Delafuente J, Poulin N.** Effect of season and duration of FSH treatment on embryo production in sheep. *Theriogenology*, **1990**, 34:175-180.
166. **Luther JS, Redmer DA, Reynolds LP, Choi JT, Pant D ve ark.** Ovarian follicular development and oocyte quality in anestrous ewes treated with melatonin, a controlled internal drug release (CIDR) device and follicle stimulating hormone. *Theriogenology*, **2005**, 63:2136-2146.

167. **Maganhin CC, Simoes RS, Fuchs LFP, Sasso GRS, Simoes MJ ve ark.** Melatonin influences on steroidogenic gene expression in the ovary of pinealectomized rats. *Fertil Steril*, **2014**, 102:291-298.
168. **Manca ME, Manunta ML, Spezzigu A, Torres-Rovira L, Gonzalez Bulnes A ve ark.** Melatonin deprival modifies follicular and corpus luteal growth dynamics in a sheep model. *Reproduction*, **2014**, 147:885-895.
169. **Manjunatha BM, Devaraj M, Gupta PSP, Ravindra JP, Nandi S.** Effect of taurine and melatonin in the culture medium on buffalo in vitro embryo development. *Reprod Domest Anim*, **2009**, 44:12-16.
170. **Mansoor AR, Saleh ID, Dakheel HA.** Effect of addition of melatonin to the intravaginal sponges on oxidative status and reproductive performance in Iraqi awassi ewes. *Ann Trop Med & Public Health*, **2020**, 23:120-127.
171. **Mason AO, Greives TJ, Scotti MA, Levine J, Frommeyer S ve ark.** Suppression of kisspeptin expression and gonadotropic axis sensitivity following exposure to inhibitory day lengths in female Siberian hamsters. *Horm Behav*, **2007**, 52:492-498.
172. **McCracken JA, Baird DT, Goding JR.** Factors affecting the secretion of steroids from the transplanted ovary in the sheep. 1970 Laurentian Hormone Conference, **1971**, s.537-582.
173. **McCracken JA, Carlson JC, Glew ME, Goding JR, Baird DT ve ark.** Prostaglandin F_{2α} identified as a luteolytic hormone in sheep. *Nat New Biol*, **1972**, 238:129-134.
174. **McEvoy TG, Robinson JJ, Aitken RP, Robertson IS.** Melatonin treatment of embryo donor and recipient ewes during anestrus affects their endocrine status, but not ovulation rate, embryo survival or pregnancy. *Theriogenology*, **1998**, 49:943-955.
175. **McNeilly AS, Picton HM, Campbell BK, Baird DT.** Gonadotrophic control of follicle growth in the ewe. *J Reprod Fertil Suppl*, **1991**, 43:177-186.
176. **Menchaca A, Miller V, Salveraglio V, Rubianes E.** Endocrine, luteal and follicular responses after the use of the short-term protocol to synchronize ovulation in goats. *Animal Reproduction Science*, **2007**, 102(1-2):76-87.
177. **Menchaca A, Neto CDS, Cuadro F.** Estrous synchronization treatments in sheep: Brief update. *Rev Bras Reprod Anim*, **2017**, 41(1):340-344.
178. **Menchaca A, Rubianes E.** New treatments associated with time fixed artificial insemination in small ruminants. *Reprod Fertil Dev*, **2004**, 16:403-413.
179. **Miguel-Cruz EE, Mejia-Villanueva O, Zarco L.** Induction of fertile estrus without the use of steroid hormones in seasonally anestrus Suffolk ewes. *Asian-Australas J Anim Sci*, **2019**, 23:1673-1685.
180. **Mirzaei A, Mohebbi-Fani M, Omid A, Boostani A, Nazifi S ve ark.** Progesterone concentration and lambing rate of Karakul ewes treated with prostaglandin and GnRH combined with the ram effect during breeding and non-breeding seasons. *Theriogenology*, **2017**, 100:120-125.
181. **Misztal T, Romanowicz K, Barcikowski B.** Effect of melatonin on daily LH secretion in intact and ovariectomized ewes during the breeding season. *Animal Reproduction Science*, **2002**, 69(3-4):187-198.
182. **Mitchell LM, Dingwall WS, Mylne MJA, Hunton J, Matthews K ve ark.** Season affects characteristics of the pre-ovulatory LH surge and embryo viability in superovulated ewes. *Animal Reproduction Science*, **2002**, 74:163-174.
183. **Mohseni M, Mihandoost E, Shirazi A, Sepehrizadeh Z, Bazzaz JT ve ark.** Melatonin may play a role in modulation of bax and bcl-2 expression levels to protect rat peripheral blood lymphocytes from gamma irradiation-induced apoptosis. *Mutat Res*, **2012**, 739:19-27.
184. **Mura MC, Luridiana S, Farci F, Di Stefano MV, Daga C ve ark.** Melatonin treatment in winter and spring and reproductive recovery in Sarda breed sheep. *Anim Reprod Sci*, **2017**, 185:104-108.
185. **Nakano M, Kato Y, Tsunoda Y.** Effect of melatonin treatment on the developmental potential of parthenogenetic and somatic cell nuclear-transferred porcine oocytes in vitro. *Zygote*, **2012**, 20:199-207.
186. **Nestor CC, Bedenbaugh MN, Hileman SM, Coolen LM, Lehman MN ve ark.** Regulation of GnRH pulsatility in ewes. *Reproduction*, **2018**, 156(3):R83-R99.
187. **Nett TM, McClellan MC, Niswender GD.** Effects of prostaglandins on the ovine corpus luteum: blood flow, secretion of progesterone and morphology. *Biol Reprod*, **1976**, 15(1):66-78.
188. **Niswender GD, Reimers TJ, Diekman MA, Nett TM.** Blood flow: a mediator of ovarian function. *Biol Reprod*, **1976**, 14(1):64-81.

189. **Noel B, Mandiki SMN, Perrad B, Bister JL, Paquay R.** Terminal follicular growth, ovulation rate and hormonal secretion after melatonin pretreatment prior to FGA-ECG synchronisation in Suffolk ewes at the onset of the breeding season. *Small Ruminant Research*, **1999**, 32(3):269-277.
190. **Nosjean O, Ferro M, Coge F, Beauverger P, Henlin FM ve ark.** Identification of the melatonin-binding site MT3 as the quinone reductase 2. *J Biol Chem*, **2000**, 275:31311-31317.
191. **Oldham CM, Thompson AN, Ferguson MB, Gordon DJ, Kearney GA ve ark.** The birthweight and survival of merino lambs can be predicted from the profile of liveweight change of their mothers during pregnancy. *Anim Prod Sci*, **2011**, 51:776-783.
192. **Oliveira MEF, Ayres H, Oliveira LG, Oba E, Kridli RT ve ark.** Follicular wave emergence in Santa Inês ewes subjected to long-term, progesterone-based estrous synchronization protocols at different times of the year. *Animal Reproduction Science*, **2016a**, 174:80-86.
193. **Oliveira MEF, Ayres H, Oliveira LGD, Barros FFPDC, Oba E ve ark.** Effects of season and ovarian status on the outcome of long-term progesterone-based estrus synchronization protocols and ovulatory follicle development in Santa Ines ewes under subtropical conditions. *Theriogenology*, **2016b**, 85(3):452-460.
194. **Özyurtlu N, Bademkiran S.** Östrus Senkronizasyonu ve Östrusu Uyarma Yöntemleri. *Dicle Üniv Vet Fak Derg*, **2010**, 1(1):17-22.
195. **Palacios C, Abecia JA, García A, Casas JP.** Efecto del tratamiento conjunto con melatonina y prostaglandinas sobre la fertilidad de ovejas Assaf en ordeno. XXXV Congreso de la Sociedad Española de Ovinotecnia y Caprinotecnia (SEOC), Valladolid, İspanya, 22-24 Eylül **2010**, s159-152.
196. **Papis K, Poleszczuk O, Wenta-Muchalska E, Modlinski JA.** Melatonin effect in bovine embryo development in vitro in relation to oxygen concentration. *J Pineal Res*, **2007**, 43:321-326.
197. **Pendleton RJ, Youngs CR, Rorie RW, Pool SH, Memon MA ve ark.** Follicle stimulating hormone versus pregnant mare serum gonadotropin for superovulation of dairy goats. *Small Ruminant Research*, **1992**, 8(3):217-224.
198. **Pfeifer L, de Souza SCB, Schneider A, Schmitt E, Corrêa M.** Effect of the ovulatory follicle diameter and progesterone concentration on the pregnancy rate of fixed-time inseminated lactating beef cows. *Revista Brasileira De Zootecnia*, **2012**, 14:1004-1008.
199. **Picinato MC, Hirata AE, Cipolla-Neto J, Curi R, Carvalho CR ve ark.** Activation of insulin and IGF-1 signaling pathways by melatonin through MT1 receptor in isolated rat pancreatic islets. *J Pineal Res*, **2008**, 44:88-94.
200. **Powell MR, Kaps M, Lamberson WR, Keisler DH.** Use of melengestrol acetate-based treatments to induce and synchronize estrus in seasonally anestrous ewes. *Journal of Animal Science*, **1996**, 74(10):2292-2302.
201. **Quintero-Elisea JA, Macías-Cruz U, Álvarez-Valenzuela FD, Correa-Calderón A, González-Reyna A ve ark.** The effects of time and dose of pregnant mare serum gonadotropin (PMSG) on reproductive efficiency in hair sheep ewes. *Tropical Animal Health and Production*, **2011**, 43(8):1567-1573.
202. **Rajkumar RR, Argo CM, Rodway RG.** Fertility of ewes given either melatonin or progestogen sponges. *Vet Rec*, **1989**, 124:215-217.
203. **Rao BS, Naidu KS, Amarnath D, Vagdevi R, Rao AS ve ark.** In vitro maturation of sheep oocytes in different media during breeding and non-breeding seasons. *Small Ruminant Research*, **2002**, 43:31-36.
204. **Rassu SPG, Enne G, Ligios S, Molle G.** Nutrition and Reproduction. In: Dairy Sheep Nutrition. CABI Publishing. Wallingford UK, **2004**, s.109-128.
205. **Rawlings NC, Bartlewski PM.** Clinical Reproductive Physiology of Ewes. In: Current Therapy in Large Animal Theriogenology. 2nd Ed., Elsevier Inc, St. Louis, MO, USA, **2007**.
206. **Reiter RJ, Rosales-Corral SA, Manchester LC, Tan DX.** Peripheral reproductive organ health and melatonin: ready for prime time. *Int J Mol Sci*, **2013**, 14:7231-7272.
207. **Reiter RJ, Tan DX, Fuentes-Broto L.** Melatonin: a multitasking molecule. *Prog Brain Res*, **2010**, 181:127-151.
208. **Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, Paredes SD, Mayo JC ve ark.** Melatonin and reproduction revisited. *Biol Reprod*, **2009**, 81:445-456.
209. **Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, Pilar Terron M, Flores LJ ve ark.** Medical implications of melatonin: receptor-mediated and receptor-independent actions. *Adv Med Sci*, **2007**, 52:11-28.
210. **Reiter RJ, Tan DX, Tamura H, Cruz MHC, Fuentes-Broto L.** Clinical relevance of melatonin in ovarian and placental physiology: a review. *Gynecological Endocrinology*, **2014**, 30(2):83-89.
211. **Reiter RJ.** Melatonin: lowering the high price of free radicals. *News Physiol Sci*, **2000**, 15:246-250.

212. **Reiter RJ.** Melatonin: That ubiquitously acting pineal hormone. *News Physiol Sci*, **1991**, 6:223-227.
213. **Reiter RJ.** The melatonin rhythm: both a clock and a calendar. *Experientia*, **1993**, 49:654-664.
214. **Reiter RJ.** The pineal and its hormones in the control of reproduction in mammals. *Endocr Rev*, **1980**, 1(2):109-131.
215. **Revel FG, Masson-Pévet M, Pévet P, Mikkelsen JD, Simonneaux V.** Melatonin controls seasonal breeding by a network of hypothalamic targets. *Neuroendocrinology*, **2009**, 90:1-14.
216. **Reyes-Ramirez DS, Osorio-Marin Y, Hernandez-Arzola MP, Santiago-Perez X, Gallegos-Sanchez J ve ark.** Sheep reproductive management. *Agro Productividad*, **2021**, 14(9):21-30.
217. **Richter HG, Hansell JA, Raut S, Giussani DA.** Melatonin improves placental efficiency and birth weight and increases the placental expression of antioxidant enzymes in undernourished pregnancy. *J Pineal Res*, **2009**, 46:357-364.
218. **Robin N, Laforest JP, Lussier JG, Guilbault LA.** Induction of estrus with intramuscular injections of GnRH or PMSG in lactating goats (*Capra hircus*) primed with a progestagen during seasonal anestrus. *Theriogenology*, **1994**, 42(1):107-116.
219. **Robinson JJ, Wigzell S, Aitken RP, Wallace JM, Ireland S ve ark.** The modifying effects of melatonin, ram exposure and plane of nutrition on the onset of ovarian activity, ovulation rate and the endocrine status of ewes. *Animal Reproduction Science*, **1991**, 26:73-91.
220. **Robinson WJP.** Genetic and epigenetic changes in the placenta in intrauterine growth restriction (IUGR). *Placenta*, **2017**, 57:242.
221. **Rodriguez-Osorio N, Kim IJ, Wang H.** Melatonin increases cleavage rate of porcine preimplantation embryos in vitro. *J Pineal Res*, **2007**, 43:283-288.
222. **Rosa HJD, Bryant MJ.** Seasonality of reproduction in sheep. *Small Rumin Res*, **2003**, 48:155-171.
223. **Rosado J, Silva E, Galina MA.** Reproductive management of hair sheep with progesterone and gonadotropins in the tropics. *Small Ruminant Research*, **1998**, 27:237-242.
224. **Rosales Nieto CA, Thompson AN, Macleay CA, Briegel JR, Hedger MP ve ark.** Relationships among body composition, circulating concentrations of leptin and follistatin, and the onset of puberty and fertility in young female sheep. *Anim Reprod Sci*, **2014**, 151(3-4):148-156.
225. **Roy D, Belsham DD.** Melatonin receptor activation regulates GnRH gene expression and secretion in GT1-7 GnRH neurons, signal transduction mechanisms. *Biol Chem*, **2002**, 277:251-258.
226. **Rubianes E, Menchaca A, Carbajal B.** Response of the 1–5 day-aged ovine corpus luteum to prostaglandin F_{2α}. *Anim Reprod Sci*, **2003**, 78:47-55.
227. **Rusak B, Zucker I.** Neural regulation of circadian rhythms. *Physiol Rev*, **1979**, 59:449-526.
228. **Russel A.** Body condition scoring of sheep. *In Pract.* **1984**, 6:91-93.
229. **Russel AJF, Doney JM, Gunn RG.** Subjective assessment of body fat in live sheep. *J Agric Sci Camb*, **1969**, 72:451-454.
230. **Sales F, Peralta OA, Narbona E, McCoard S, González-Bulnes A ve ark.** Rapid Communication: Maternal melatonin implants improve fetal oxygen supply and body weight at term in sheep pregnancies. *Journal of Animal Science*, **2019**, 97(2):839-845.
231. **Salman D, Ibrahim HK, Al-Khalisy AF.** Effect of Body Condition and Supplementary Feeding on the Reproductive Performance of Awassi Ewes. *The Iraqi Journal of Veterinary Medicine*, **2009**, 33(2):138-145.
232. **Sampaio RV, Conceição DSB, Miranda MS, Sampaio LDFS, Ohashi OM.** MT3 melatonin binding site, MT1 and MT2 melatonin receptors are present in oocyte, but only MT1 is present in bovine blastocyst produced in vitro. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **2012**, 10(1):1-7.
233. **Sarıbay MK, Doğruer G, Karaca F, Ateş CT.** Effects of long and short-term progestagen treatments plus GnRH followed by tai on fertility parameters in lactating hair goats during the transition period. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **2012**, 18(3).
234. **Sarıbay MK, Karaca F, Doğruer G, Ergün Y, Yavaş I ve ark.** Oestrus synchronization by short and long-term intravaginal sponge treatment in lactating goats during the breeding season: the effects of GnRH administrations immediately after matings on fertility. *J Anim Vet Adv*, **2011**, 10:3134-3139.
235. **Scaramuzzi RJ, Adams NR, Baird DT, Campbell BK, Dawning JA ve ark.** A model for follicle selection and the determination of ovulation rate in the ewe. *Reprod Fertil Dev*, **1993**, 5:459-478.
236. **Schams D, Menzer CH, Schallemberger E, Hoffmann B, Hahn J ve ark.** Some studies on pregnant serum gonadotrophin (PMSG) and on endocrine responses after application for superovulation in cattle. In: *Control of Reproduction in the Cow*. Martinus Nijhoff Publishers, Hollanda, 1978, s.122-143.

237. **Sejian A, Maurya VP, Naqvi SMK, Kumar D, Joshi A.** Effect of induced body condition score differences on physiological response, productive and reproductive performance of Malpura ewes kept in a hot, semi-arid environment. *J Anim Phys Nutr*, **2010**, 94:154-161.
238. **Senger P.** Pathways to Pregnancy and Parturition. 2nd Ed., Current Conceptions Inc, **2005**.
239. **Shi JM, Tian XZ, Zhou GB, Wang L, Gao C ve ark.** Melatonin exists in porcine follicular fluid and improves in vitro maturation and parthenogenetic development of porcine oocytes. *J Pineal Res*, **2009**, 47:318-323.
240. **Shi L, Li N, Bo L, Xu Z.** Melatonin and hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Curr Med Chem*, **2013**, 20(15):2017-2031.
241. **Smirnov AN.** Nuclear melatonin receptors. *Biochemistry*, **2001**, 66:19-26.
242. **Somfai T, Ozawa M, Noguchi J, Kaneko H, Kuriani Karja NW ve ark.** Developmental competence of in vitro-fertilized porcine oocytes after in vitro maturation and solid surface vitrification: effect of cryopreservation on oocyte antioxidative system and cell cycle. *Cryobiology*, **2007**, 55:115-126.
243. **Stenbak TK, Redmer DA, Berginski HR, Erickson AS, Navanukraw C ve ark.** Effects of follicle stimulating hormone (FSH) on follicular development, oocyte retrieval, and in vitro fertilization (IVF) in ewes during breeding season and seasonal anestrus. *Theriogenology*, **2001**, 56:51-64.
244. **Sturmey RG, Reis A, Leese HJ, McEvoy TG.** Role of fatty acids in energy provision during oocyte maturation and early embryo development. *Reprod Domest Anim*, **2009**, 44:50-58.
245. **Sultana Z, Maiti K, Aitken J, Morris J, Dedman L ve ark.** Oxidative stress, placental ageing-related pathologies and adverse pregnancy outcomes. *Am J Reprod Immunol*, **2017**, 77:e12653.
246. **Talafha AQ, Ababneh MM.** Awassi sheep reproduction and milk production. *Tropical Animal Health and Production*, **2011**, 43:1319-1326.
247. **Tamura H, Nakamura Y, Korkmaz A, Manchester LC, Tan DX ve ark.** Melatonin and the ovary: physiological and pathophysiological implications. *Fertility and Sterility*, **2009**, 92:328-343.
248. **Tamura H, Nakamura Y, Terron MP, Flores LJ, Manchester LC ve ark.** Melatonin and pregnancy in the human. *Reprod Toxicol*, **2008**, 25:291-303.
249. **Tamura H, Takasaki A, Taketani T, Tanabe M, Kizuka F ve ark.** Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle. *Endocr J*, **2013**, 60:1-13.
250. **Tamura H, Takasaki A, Taketani T, Tanabe M, Kizuka F ve ark.** The role of melatonin as an antioxidant in the follicle. *J Ovarian Res*, **2012**, 5:5-14.
251. **Tan DX, Reiter RJ, Manchester LC, Yan MT, El-Sawi M ve ark.** Chemical and physical properties and potential mechanisms: melatonin as a broad spectrum antioxidant and free radical scavenger. *Curr Top Med Chem*, **2002**, 2:181-197.
252. **Tian H, Qi Q, Yan F, Wang C, Hou F ve ark.** Enhancing the developmental competence of prepubertal lamb oocytes by supplementing the in vitro maturation medium with sericin and the fibroblast growth factor 2 - leukemia inhibitory factor - insulin-like growth factor 1 combination. *Theriogenology*, **2021**, 159:13-19.
253. **Tian X, Wang F, Zhang L, He C, Ji P ve ark.** Beneficial effects of melatonin on the in vitro maturation of sheep oocytes and its relation to melatonin receptors. *Int J Mol Sci*, **2017**, 18:834-849.
254. **Töülü C, Yazgan N, Akbağ HI, Yurtman İY, Savaş T.** Effects of melatonin implants on reproductive performance of dairy sheep and dairy goats. *Reproduction in Domestic Animals*, **2022**, 57(6):665-672.
255. **Tsiligianni T, Valasi I, Cseh S, Vainas E, Faigl V ve ark.** Effects of melatonin treatment on follicular development and oocyte quality in Chios ewes – short communication. *Acta Vet Hung*, **2009**, 57:331-335.
256. **Tsutsui K, Ubuka T, Bentley GE, Kriegsfeld LJ.** Review: regulatory mechanisms of gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH) synthesis and release in photoperiodic animals. *Front Neurosci*, **2013**, 7:60.
257. **TÜİK.** Hayvansal Üretim İstatistikleri, 2010. Erişim: <https://tuik.gov.tr> **2010**. Erişim tarihi: 11.08.2011.
258. **TÜİK.** Hayvansal Üretim İstatistikleri, Aralık 2020. Erişim: <https://tuik.gov.tr> **2020**. Erişim tarihi: 09.02.2021.
259. **TÜİK.** Hayvansal Üretim İstatistikleri, Haziran 2022. Erişim: <https://tuik.gov.tr> **2022**. Erişim tarihi: 10.08.2022.
260. **TÜİK.** Hayvansal Üretim İstatistikleri, Haziran 2023. Erişim: <https://tuik.gov.tr> **2023**. Erişim tarihi: 14.09.2023.

261. Uçar M, Özyurtlu N. Koyun ve Keçilerde Üremenin Denetlenmesi. In: Çiftlik Hayvalarında Doğum ve Jinekoloji. 1. Baskı, Medipres, Malatya, **2012**, s.491-505.
262. Van der Beek EM, Horvath TL, Wiegant VM, Van den Hurk R, Buijs RM. Evidence for a Direct Neuronal Pathway from the Suprachiasmatic Nucleus to the Gonadotropin-Releasing Hormone System: Combined Tracing and Light and Electron Microscopic Immunocytochemical Studies. *J Comp Neurol*, **1997**, 384:569-579.
263. Van Wettene WH, Kind KL, Gattford KL, Swinbourne AM, Leu ST ve ark. Review of the impact of heat stress on reproductive performance of sheep. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, **2021**, 12:1-18.
264. Vanecek I. Cellular mechanism of melatonin action. *Physiol Rev*, **1998**, 78:687-721.
265. Vargas A, Bustos-Obregon E, Hartley R. Effects of hypoxia on epididymal sperm parameters and protective role of ibuprofen and melatonin. *Biol Res*, **2011**, 44:161-167.
266. Vatankhah M, Talebi MA, Zamani F. Relationship between ewe body condition score (BCS) at mating and reproductive and productive traits in Lori-Bakhtiari sheep. *Small Ruminant Research*, **2012**, 106(2-3):105-109.
267. Vázquez MI, Abecia JA, Forcada F, Casao A. Effects of exogenous melatonin on in vivo embryo viability and oocyte competence of undernourished ewes after weaning during the seasonal anestrus. *Theriogenology*, **2010**, 74:618-626.
268. Vázquez MI, Forcada F, Casao A, Sosa C, Palacín I ve ark. Effects of melatonin and undernutrition on the viability of ovine embryos during anestrus and the breeding season. *Animal Reproduction Science*, **2009**, 112(1-2):83-94.
269. Vázquez MI, Forcada F, Sosa C, Casao A, Sartore I ve ark. Effect of exogenous melatonin on embryo viability and uterine environment in undernourished ewes. *Anim Reprod Sci*, **2013**, 141:52-61.
270. Vincent L, Cohen W, Delagrang P, Boutin JA, Nosjean O. Molecular and cellular pharmacological properties of 5- methoxycarbonylamino-N-acetyltryptamine (MCA-NAT): a nonspecific MT3 ligand. *J Pineal Res*, **2010**, 48:222-229.
271. Vlčková R, Pošivák J, Valocký I, Sopková D, Andrejčáková Z ve ark. Effects of short-term melatonin or progestogen with gonadotropic treatments on reproductive performance, hormonal levels and ovarian activity of ewes. *International Journal of Veterinary Science*, **2022**, 11(4):493-497.
272. Voiculescu SE, Zygouropoulos N, Zahi CD, Zagrean AM. Role of melatonin in embryo fetal development. *Journal of Medicine and Life*, **2014**, 7(4):488.
273. Von Gall C, Garabette ML, Kell CA, Frenzel S. Rhythmic gene expression in pituitary cells depends on temporally defined heterologous sensitization by the neurohormone melatonin. *Nat Neurosci*, **2002**, 5:234-238.
274. Wallace JM, Robinson JJ, Wigzell S, Aitken RP. Effects of melatonin on the peripheral concentrations of LH and progesterone after oestrus and on conception rate in ewes. *J Endocrinol*, **1988**, 119:523-530.
275. Wang F, Tian XZ, Zhang L, Tan D, Reiter RJ ve ark. Melatonin promotes the in vitro development of pronuclear embryos and increases the efficiency of blastocyst implantation in murine. *Journal of Pineal Research*, **2013**, 55(3):267-274.
276. Wathes DC. Oxytocin and vasopressin in the gonads. *Oxford Rev Reprod Biol*, **1989**, 11:225-283.
277. Wehr TA. Melatonin and seasonal rhythms. *J Biol Rhythm*, **1997**, 12:518-527.
278. Whitley NC, Jackson DJ. An update on estrus synchronization in goats: a minor species. *J Anim Sci*, **2004**, 82:E270-E276.
279. Wigzell S, Robinson JJ, Wallace JM, Aitken RP. Duration of melatonin treatment and ovarian activity in ewes. *Proceedings of the British Society of Animal Production (1972)*, **1988**, 92-92.
280. Wildeus S. Current concepts in synchronization of estrus: sheep and goats. *J Anim Sci*, **2000**, 77:1-14.
281. Williams AH, McPhee SR, Reeve JL, Staples LD. Optimum use of subcutaneous melatonin implants to enhance the reproductive performance of seasonal and non-seasonal sheep joined in spring and early summer. *Anim Reprod Sci*, **1992**, 30:225-258.
282. Williams HL. The effect of feeding melatonin during late summer on the onset of the breeding season of sheep. *BR Vet*, **1991**, 140:407-408.
283. Woo MM, Tai CJ, Kang SK, Nathwani SP, Pang SF ve ark. Direct action of melatonin in human granulosa-luteal cells. *J Clin Endocrinol Metab*, **2001**, 86:4789-4797.

284. **Xiao L, Hu J, Song L, Zhang Y, Dong W ve ark.** Profile of melatonin and its receptors and synthesizing enzymes in cumulus-oocyte complexes of the developing sheep antral follicle-a potential estradiol-mediated mechanism. *Reprod Biol Endocrinol*, **2019**, 17(1):1-9.
285. **Yeates NTM.** The breeding season of the sheep with particular reference to its modification by artificial means using light. *J Agric Sci*, **1949**, 39:1-43.
286. **Yonei Y, Hattori A, Tsutsui K, Okawa M, Ishizuka B.** Effects of melatonin: basics studies and clinical applications. *Anti-Aging Med*, **2010**, 7:85-91.
287. **Yu XJ, Wang J, Bai YY.** Estrous synchronization in ewes: The use of progestogens and prostaglandins. *Acta Agriculturae Scandinavica, Section A—Animal Science*, 2018, 68(4):219-230.
288. **Zarazaga LA, Gatica MC, Guzmán JL, Casas JP.** Effect of melatonin during the seasonal anoestrous on the reactivation of the sexual activity and semen production at the normal breeding season on Mediterranean bucks. *Tropical and Subtropical Agroecosystems*, **2009**, 11(1):131-134.
289. **Zhang L, Chai M, Tian X, Wang F, Fu Y ve ark.** Effects of melatonin on superovulation and transgenic embryo transplantation in small-tailed Han sheep (*Ovis aries*). *Neuroendocrinol Lett*, **2013**, 34:294-301.
290. **Zuniga O, Forcada F, Abecia JA.** The effect of melatonin implants on the response to the male effect and on the subsequent cyclicity of Rasa Aragonesa ewes implanted in April. *Animal Reproduction Science*, **2002**, 72:165-174.

ÖZGEÇMİŞ

İlköğrenimini 2007 yılında Antakya Fatih Sultan Mehmet İlköğretim Okulu'nda, orta öğrenimini ise 2011 yılında Antakya Necmi Asfuroğlu Anadolu Lisesi'nde tamamladı. 2017 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nden mezun oldu. Aynı yıl Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doğum, Jinekoloji ve Suni Tohumlama Anabilim Dalı'nda doktora öğrenimine başladı. 2019 yılında Yozgat Bozok Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı'na Araştırma Görevlisi olarak atandı.

