

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AKKARAMAN IRKI KOYUNLARDA EMBRİYONİK
ÖLÜMLERİN AZALTILMASINA YÖNELİK AŞIM SONRASI
KETOPROFEN UYGULAMASININ ETKİNLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Yavuz KAL

DOKTORA TEZİ

VETERİNERLİK DOĞUM VE JİNEKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Mehmet GÜLER

KONYA-2023

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AKKARAMAN IRKI KOYUNLARDA EMBRİYONİK
ÖLÜMLERİN AZALTILMASINA YÖNELİK AŞIM SONRASI
KETOPROFEN UYGULAMASININ ETKİNLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Yavuz KAL

DOKTORA TEZİ

VETERİNERLİK DOĞUM VE JİNEKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Mehmet GÜLER

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü
tarafından 20203013 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2023

ÖNSÖZ

Doktora eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren, sabırla ve titizlikle çalışmalarımı takip eden ve destek olan tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. Mehmet GÜLER'e,

Doktora eğitimim süresince teorik ve pratik bilgilerinden yararlandığım Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Tefvik TEKELİ'ye, Prof. Dr. Dursun Ali DİNÇ'e, Prof. Dr. Hüseyin ERDEM'e, Prof. Dr. İbrahim AYDIN'a, Doç. Dr. Hasan ALKAN'a, Doç. Dr. Kübra KARAKAŞ ALKAN'a, Doç. Dr. Sakine Ülküm ÇİZMECİ'ye, Doç. Dr. Fatma SATILMIŞ'a, Arş. Gör. Dr. Ömer Faruk YEŞİLKAYA'ya, Arş. Gör. Muhammed Furkan ÇİFTÇİ'ye,

Özellikle saha çalışmalarım esnasında bana yardımlarını esirgemeyen değerli arkadaşım Necmettin Erbakan Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Kürşat AKBULUT'a,

Çalışmanın yürütüldüğü "Bahri Dağdaş Uluslararası Tarımsal Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü" başta Enstitü Müdürü Dr. Fatih ÖZDEMİR olmak üzere, Teknik Müdür Yrd. Mesut KIRBAŞ'a, Küçükbaş Hayvan Yetiştirme Bölümü teknik personel ve işçilerine,

Hayatım boyunca verdiğim her kararda ve her konuda bana destek olarak hiçbir zaman fedakârlıklarını esirgemeyen babam Yücel KAL ve annem Güzin KAL'a,

Zamanımızın büyük bölümünü paylaşmak zorunda kaldığımız tez çalışmalarım sırasında, gerekli çalışma ortamını sağlayan, verdiği destek ve sabrından dolayı sevgili eşim Yelena KAL, oğlum Yücel Emir KAL'a

Tez projemin yürütülebilmesi için gerekli maddi desteği sağlayan Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne

Teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR	V
ÖZET	VI
SUMMARY	VII
1. GİRİŞ	1
1.1. Koyunlarda Üreme	2
1.2. Pubertas	3
1.3. Seksüel Siklusun Hormonal Mekanizması.....	4
1.4. Koyunlarda Seksüel Siklus ve Evreleri	6
1.4.1. Proöstrüs	6
1.4.2. Östrüs	6
1.4.3. Metöstrüs.....	7
1.4.4. Diöstrüs	8
1.4.5. Anöstrüs	8
1.5. Koyunlarda Gebelik ve Dönemleri.....	8
1.5.1. Blastogenezis Dönemi	9
1.5.2. Embriyonal Dönem.....	9
1.5.3. Fötal Dönem.....	9
1.6. Gebeliğin Maternal Kabulü ve Antiluteolizis.....	10
1.6.1. İmplantasyon.....	10
1.6.2. Plasentasyon.....	12
1.7. Koyunlarda Embriyonik/Fötal Ölümler	12
1.8. Enfeksiyöz Embriyonik Ölümler.....	13
1.9. Non-Enfeksiyöz Embriyonik Ölümler	14
1.9.1. Kromozomal Bozukluklar.....	14
1.9.2. Çevresel Faktörler	14
1.9.3. Maternal Faktörler	16
1.10. Erken Embriyonik Ölümlerin Azaltılmasına Yönelik Girişimler..	17
1.11. NSAID İlaçların Sınıflandırılması	19
1.11.1. COX Seçiciliğine Göre.....	19
1.11.2. Kimyasal Yapılarına Göre.....	19
1.11.3. Yarılanma Ömürlerine Göre.....	20
1.12. NSAID İlaçların Etki Mekanizması.....	20

1.13. Ketoprofen	22
1.14. NSAID İlaçların Reprodüktif Performans Amacıyla Kullanımı ...	22
2. GEREÇ VE YÖNTEM	25
2.1. Etik Kurul Onayı	25
2.2. Hayvan Materyali	25
2.3. Koyunların Senkronizasyonu ve Elde Aşımalarının Yapılması	25
2.4. Çalışma Gruplarının Oluşturulması.....	26
2.5. Kan Örneklerinin Alınması	26
2.6. Gebelik Muayenesi	27
2.7. Progesteron Analizi	27
2.8. Dölverimi Parametrelerinin Değerlendirilmesi	27
2.9. İstatiksel Analizler.....	28
3. BULGULAR	29
3.1. Gebelik Oranı	29
3.2. Doğum Oranı	29
3.3. Tek Doğum Oranı.....	30
3.4. Çoğul Doğum Oranı	30
3.5. Kuzu Verimi	31
3.6. Kan Progesteron Düzeyleri.....	32
4. TARTIŞMA.....	35
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	41
6. KAYNAKLAR.....	42
7. EKLER	47
EK A: Etik Kurul Onayı	47
8. TURNİTİN RAPORU	48
9. ÖZGEÇMİŞ	49

SİMGELER VE KISALTMALAR

CL	Korpus Luteum
CLIA	Kemilüminesan İmmünolojik Test
COX	Siklooksijenaz
FGA	Fluorogeston Asetat
FM	Fluniksin Meglumin
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
GnRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
hCG	İnsan Koriyonik Gonadotropin
IFN τ	İnterferon Tau
IGF-1	İnsülin Büyüme Faktörü-1
KG	Kontrol Grubu
KPG	Ketoprofen Grubu
LH	Luteinleştirici Hormon
MAP	Medroksiprogesteron Asetat
MHz	Megahertz
mg	Miligram
MGA	Melengesterol asetat
mL	Mililitre
NSAID	Non-steroidal antiinflamatuvar ilaç
PGF $_{2\alpha}$	Prostaglandin F2 Alfa
PMSG	Gebe Kısırak Serum Gonadotropini
P4	Progesteron
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Akkaraman ırkı koyunlarda embriyonik ölümlerin azaltılmasına yönelik aşım sonrası ketoprofen uygulamasının etkinliğinin araştırılması

Yavuz KAL

Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA-2023

Araştırmada, üreme mevsiminde senkronizasyon yapılan Akkaraman ırkı koyunlarda aşım sonrası ketoprofen enjeksiyonlarının fertilite üzerine etkisinin incelenmesi amaçlandı. Çalışma en az bir kere doğum yapmış, 2-6 yaşlı, aynı bakım ve besleme şartlarında barındırılan, ultrasonografik muayenede reproduktif olarak herhangi bir sağlık problemi olmayan 80 baş Akkaraman ırkı koyun üzerinde yürütüldü. Koyunların östrüs senkronizasyonu, aşım sezonunda 6 gün süreli 60 mg medroksiprogesteron asetat (MAP) (Esponjavit, Hipra, İspanya) içeren vajinal sünger uygulanarak yapıldı (0.gün). Süngerlerin çıkarıldığı 6. gün 500 IU PMSG (Oviser, Hipra, İspanya) + 10 mg PGF_{2α} (Dinolytic, Pfizer, İstanbul) aynı anda kas içi enjekte edildi. Kızgınlık takibi enjeksiyonları takiben 4 gün boyunca sabah ve akşam olmak üzere günde iki defa arama koçları ile yapıldı. Östrüs gösterenler elde aşım yöntemi ile fertilitesi bilinen koçlarla çiftleştirildi.

Aşımı yaptırılan koyunlar rastgele iki eşit gruba ayrıldı, ketoprofen grubuna (KPG) dahil edilen koyunlar (n=40) elde aşım sonrası 9. ve 10. günde 3 mg/kg dozunda ketoprofen (Rifen, Richterpharma, Avusturya) kas içi uygulandı. Kontrol grubunda (KG) olan koyunlara (n=40) ise aynı günlerde serum fizyolojik kas içi yapıldı. Aşım sonrası KPG ve KG grubundaki koyunlardan kan progesteron (P4) düzeyinin değerlendirilmesi amacıyla 9, 12, 15 ve 18. günlerde 4 kez kan örnekleri alındı. Aşım takiben 26. günde real time ultrasonografi (Mindray DP50 VET) ile 8 MHz frekansta trans-rektal olarak gebelik muayenesi yapıldı.

KPG ve KG gruplarında sırasıyla gebelik oranı %85; %72,5; doğum oranı %100; %100; tek doğum oranı %55,9; %55,2; çoğul doğum oranı %44,1; %44,8; kuzu verimi 1,56; 1,55 bulundu ve gruplar arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmedi (p>0,05). Farklı günlerde alınan kan P4 konsantrasyonlarında değerlendirmelerine göre; KPG ve KG grupları arasında 9, 12 ve 15. günündeki P4 seviyeleri arasındaki istatistiksel olarak fark gözlenmezken, 18. günde KPG grubunda kan P4 düzeyi, KG grubunun 18. gününe göre yüksek bulundu (p<0,05).

Sonuç olarak; Akkaraman ırkı koyunlarda aşım sonrası 9. ve 10. günlerde uygulanan ketoprofenin istatistiksel olarak dölverimini artırmasa da sayısal anlamda gebelik oranını ve elde edilen kuzu sayısını artırdığı belirlenmiştir. Elde aşımın yapıldığı işletmelerde embriyonik kayıpların azaltılması, dolayısıyla dölverimini artırmak amacıyla alternatif bir yöntem olarak önerilebilir.

Anahtar Sözcükler: Döl verimi, Embriyonik Ölüm, Ketoprofen, Progesteron, Koyun

SUMMARY

REPUBLIC OF TURKEY
SELCUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Investigation of the Efficiency of Ketoprofen Application After Mating to Reduce Embryonic Deaths in Akkaraman Ewes

Yavuz KAL

Department of Obstetrics and Gynaecology Veterinary Medicine

PhD THESIS / KONYA-2023

In this study, it was aimed to investigate the effect of Ketoprofen injections after mating on fertility in Akkaraman ewes that were synchronized during the breeding season. The study was carried out on 80 ewes of Akkaraman breed that had given birth at least once, were 2-6 years old, were barned under the same care and feeding conditions, and did not have any reproductive health problems in ultrasonographic examination. Estrus synchronization of ewes was performed by applying vaginal sponge containing 60 mg Medroxyprogesterone acetate (MAP) (Esponjavet, Hipra, Spain) for 6 days during the mating season (day 0). On day 6 when the sponges were removed, 500 IU PMSG (Oviser, Hipra, Spain) + 10 mg PGF₂ α (Dinolytic, Pfizer, Istanbul) were injected intramuscularly at the same time. Following the injections, estrus was monitored twice a day, morning and evening, for 4 days with teaser rams. Those showing estrus were mated with rams of known fertility by hand mating method.

The ewes were randomly assigned to two equal groups, the ewes in the ketoprofen group (KPG) (n=40) were administered ketoprofen (Rifen, Richterpharma, Austria) intramuscularly at a dose of 3 mg/kg on the 9th and 10th day after hand mating. In the control group (CG) sheep (n=40), saline was administered intramuscularly on the same days. After the mating, blood samples were taken 4 times on days 9, 12, 15 and 18 for the evaluation of blood progesterone (P₄) levels in the KPG and KG groups. Pregnancy examination was performed trans-rectal with real time ultrasonography (Mindray DP50 VET) at 8 MHz frequency on the 26th day following the mating.

Pregnancy rate was 85%, 72.5%; birth rate was 100%, 100%; single birth rate was 55.9%, 55.2%; multiple birth rate was 44.1%, 44.8%; litter size was 1.56, 1.55 and there was no statistical difference between the groups in KPG and KG groups, respectively (p>0.05). According to the evaluations of blood P₄ concentrations taken on different days, there was no statistical difference between KPG and KG groups on the 9th, 12th and 15th days, but on the 18th day, blood P₄ level in KPG group was higher than the 18th day of KG group (p<0.05).

In conclusion, it was determined that ketoprofen administered on the 9th and 10th days after mating in Akkaraman ewes increased the pregnancy rate and the number of lambs obtained, although it did not statistically increase fertility. It can be recommended as an alternative method to reduce embryonic losses and therefore to increase fertility in enterprises where hand mating is performed.

Keywords: Fertility, Embryonic Mortality, Ketoprofen, Progesterone, Ewes

1. GİRİŞ

Koyun yetiştiriciliği, diğer hayvancılık faaliyetlerine göre üreme kabiliyetinin yüksek oluşu, adaptasyonunun iyi olması, çok yönlü verimi (et, süt, yapağı, vb.), yağışı az olan bölgelerdeki zayıf otlaklardan istifade edebilmesi, bakım-beslemesinin ucuz ve daha kolay olması sebebiyle dünya genelinde tercih edilen bir hayvancılık koludur (Kaymakçı ve Sönmez 1996). Coğrafi durumu ve iklim şartları göz önünde bulundurulduğunda Türkiye koyun yetiştiriciliği için uygundur. Türkiye'deki koyun varlığı Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) 2022 yılı verilerine göre 45.177.690 baştır. Popülasyonun %91,2'lik kısmı yerli ırk koyunlardan oluşurken geriye kalan %8,8'i Merinos ırkı koyunlardan oluşmaktadır.

Diğer çiftlik hayvanlarında olduğu gibi koyunlarda da yaygın bir şekilde görülen embriyonik ölümler önemli ekonomik kayıplara yol açan bir sorundur. Embriyonik/föetal ölümlerin temel sebepleri genellikle genetik, luteal fonksiyon yetersizlikleri, beslenme, çevresel faktörler (sıcaklık, stres), enfeksiyon, laktasyon ve immünolojik problemlerden ortaya çıkabilmektedir (Jainudeen ve ark 2008). Embriyonik kayıplar, koyunlarda aşım sezonunda gebe kalmalarının gecikmesine buna bağlı olarak doğum sezonunun uzamasına, çoğul gebeliklerde ise doğacak olan kuzu sayılarında düşüslere sebep olmaktadır (Sarıbay ve Erdem 2007).

Embriyonik kayıpların büyük bir kısmı, fertilizasyondan sonraki ilk birkaç hafta ile gebeliğin maternal kabul aşamasında meydana gelir (Lonergan ve ark 2016). Gebelik şekillenmiş ise gebeliğin devamlılığı için Prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$)'nın uterusu salgılamasının engellenmesi ve ovaryumda korpus luteumun (CL) kalıcılığının sağlanması gerekir. Bu dönemde CL'nin lize olmasına neden olan $PGF_{2\alpha}$ salgınımı, embriyonun trofoblast hücrelerinde sentezlenen interferon tau ($IFN-\tau$) tarafından inhibe edilmektedir. Bu sayede gebeliğin maternal kabulü oluşmaktadır. Ruminantlarda, embriyo implantasyonu ve ardından başarılı plasentasyon için konseptus ve endometrium arasında yeterli iletişimin kurulması esastır. Anne ile embriyo arasındaki bu mekanizma bozulduğunda, konseptus luteolitik özellikteki $PGF_{2\alpha}$ salgınımını yeterli derecede baskılayamaz ve embriyonik kayıplar meydana gelir (Nakamura ve ark 2020).

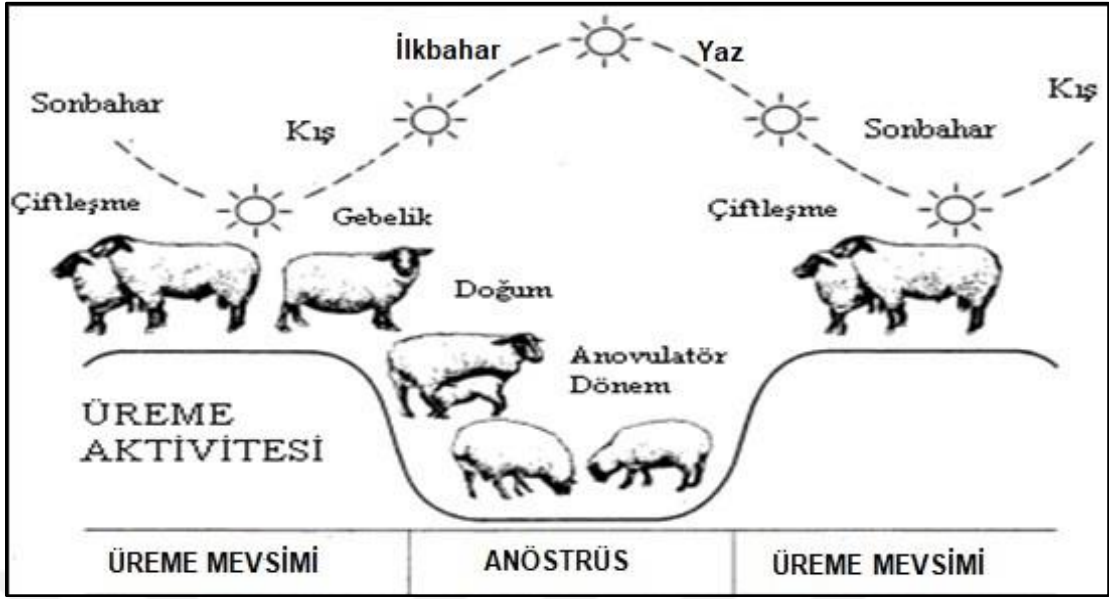
Bu noktadan hareketle son yıllarda çiftlik hayvanlarında aşım ya da tohumlamalar sonrasında nonsteroidal antiinflamatuar (NSAID) ilaç

uygulamalarıyla embriyonik ölümlerin önlenmesi, dolayısıyla dölveriminin artırılmasına yönelik araştırmalar yapılmaktadır. Nonsteroidlerin kullanımı ile PGF_{2α} salınımının baskılanarak CL'nin yaşam süresinin uzatılması ve böylelikle zayıf olarak gelişen embriyoya yeterli miktarda IFN-τ salınımı için gerekli zamanın kazandırılması hedeflenmektedir.

1.1. Koyunlarda Üreme

Koyunlar mevsime bağlı poliöstrik hayvanlardır. Üreme mevsimi boyunca gebelik gerçekleşmediği sürece 6-9 kez östrüs gösterirler. Her bir östrüs siklusu yaklaşık olarak 16-17 gün sürmektedir. Aşım sezonunun süresi; gün ışığının süresine, bakım-beslenme koşullarına, çevre ısısının değişimine, koçla bir arada bulunma, yaş ve ırk farklılığına göre değişkenlik göstermektedir (Kalkan ve Horoz 2005).

Koyunlarda üreme aktivitesini belirleyen en önemli unsur gün ışığı süresidir. Türkiye'nin içinde bulunduğu kuzey yarım kürede aşım sezonu, günlerin kısaltmaya başladığı yaz sonu ile sonbahar ve kış aylarının başlarıdır (Şekil 1.1). Buna halk diliyle koç katımı sezonu adı verilir. Türkiye'de koç katım sezonu bölgelere göre farklılık göstermektedir. Orta Anadolu, Güney Doğu ve Karadeniz bölgelerinde Eylül-Ekim, Doğu Anadolu bölgesinde Ekim-Kasım, Ege ve Marmara bölgelerinin denize yakın bölgelerinde Haziran-Ağustos, Trakya'da ise Temmuz-Ağustos aylarında gerçekleşmektedir. Koyunlar üreme mevsimi dışında östrüs belirtisi göstermediği dönem "Anöstrüs Dönemi" olarak adlandırılır. Koyunlar mevsime bağlı poliöstrik hayvanlar olmasına rağmen gün ışığı alma süresindeki değişimlerin daha az olduğu tropikal bölgelerde yıl boyunca östrüs gösterebilir. Bununla birlikte uygun çevre koşulları sağlanırsa teorik olarak bir koyundan yılda iki defa yavru elde edilebilir. Uygulamada bunun yerine iki yılda üç defa yavru elde edilmesi önerilmektedir (Akçapınar 1994, Kalkan ve Horoz 2005, Rawlings ve Bartlewski 2007).



Şekil 1.1. Koyunlarda Üreme Sezonu (Jainudeen ve ark 2008).

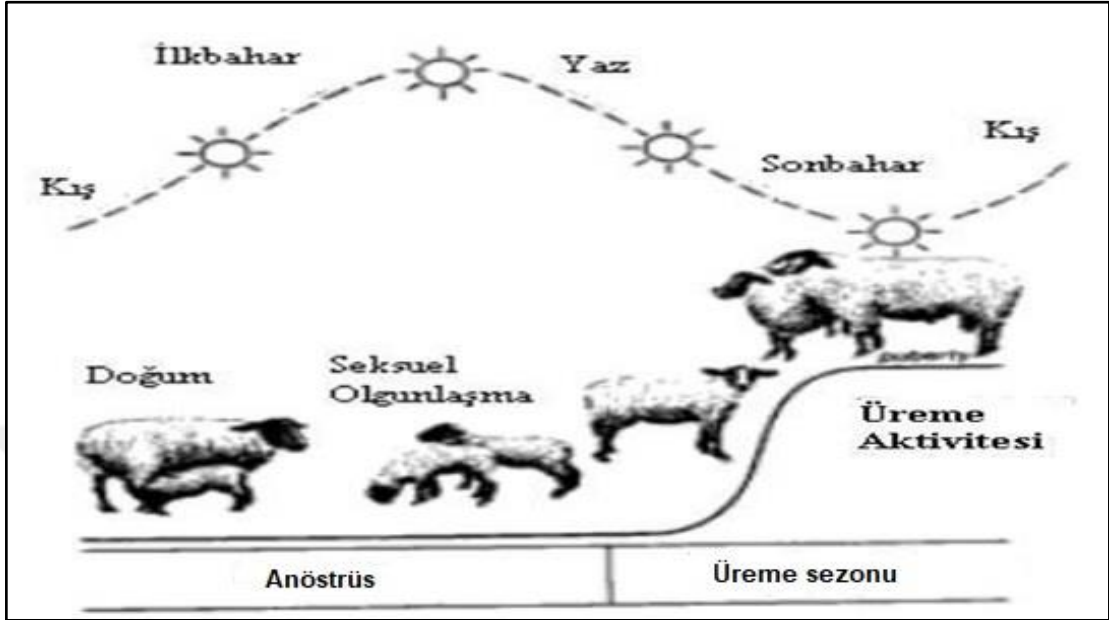
1.2. Pubertas

Pubertas; bireyin cinsel üreme yeteneğine sahip olduğu, genital organlarının geliştiği, davranış değişikliklerinin gözlemlendiği, başka bir deyişle dişilerin gebelik için hazır olduğu, erkeklerin ise fertil döllenme için ejakülatında yeterli miktarda spermatozoa içerdiği yaş olarak tanımlanır (Valasi ve ark 2012, Nieto ve ark 2018).

Pubertasa ulaşma yaşını; hayvanın ırkı, ışık, sıcaklık ve beslenme gibi çeşitli çevre ile ilgili faktörler etkilemektedir. Koyunlar 5-12 aylık yaşta pubertaya, 9-15 aylık yaşa geldiğinde ise yetiştirme olgunluğuna ulaşmaktadır. Genel olarak dişi kuzuların olgun ağırlıklarının %50-70'ine geldiğinde ilk kızgınlıklarını göstermektedirler (Demirci 2002).

Koyunlarda anöstrüs döneminden üreme mevsimine geçiş ile dişi kuzuların pubertaya ulaşma arasında benzer bir nöroendokrin mekanizma mevcuttur (Şekil 1.2). Hem anöstrüs döneminde hem de prepubertal dönemde ovulasyona neden olan pre-ovulasyon LH dalgalanmaları meydana gelmez. Pulsatil bir LH/FSH salgısı olsa da sıklığı ve frekansı folliküler gelişim için yeterli uyarıyı oluşturamaz. Dişi kuzular pubertaya eriştiklerinde ise gonadal steroidlerin (östrojen, progesteron vb.) baskılayıcı etkisi ortadan kalkar ve hipotalamustan salınan Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH), hipofiz bezini uyarır. Böylece seksüel faaliyetleri başlatan gonadotropinlerin

hipofiz ön lobundan salgılanmasıyla ilk östrüs ve ovulasyon şekillenmiş olur (Smith ve Clarke 2010, Valasi ve ark 2012).



Şekil 1.2. Pubertaya Ulaşma (Jainudeen ve ark 2008).

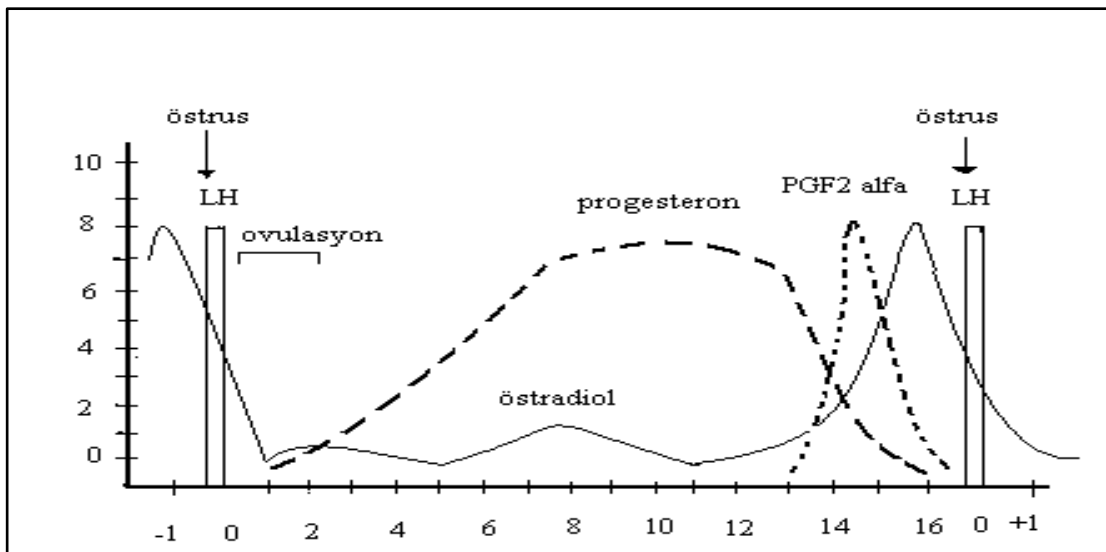
1.3. Seksüel Siklusun Hormonal Mekanizması

Koyunlar genellikle sonbahar aylarında üreme sezonunun başlamasıyla 16-17 gün süren östrüs siklusu gösterirler (Goodman ve Inskeep 2015). Günlerin kısalması ile retinanın maruz kaldığı gün ışığı sinyali azalır. Bu durum epifiz bezinden melatonin hormonu salgısında ve kandaki melatonin düzeyinde artışa sebep olur. Artan melatonin seviyesi hipotalamusta bulunan Mediana Eminensiyayı uyarmasıyla nörosekretik hücrelerden Gonadotropin Salgılatan Hormon (GnRH) salınımını tetikler (Demirci 2002, Canoğlu ve Sarıbay 2012). GnRH, hipotalamo-hipofizier portal dolaşım aracılığıyla hipofizin ön lobuna ulaşır. Buradan Follikül Uyarıcı Hormon (FSH) salınımı gerçekleşerek ovaryumlarda follikülogenezis başlatılmış olur. Gelişen folliküllerin teka interna ve granuloza hücrelerinden salınan östrojen follikül sıvısı içinde birikir. Folliküler gelişime bağlı olarak östrojen kandaki en yüksek seviyeye ulaşarak pik yapar ve östrüs belirtilerinin oluşmasını sağlar. Östrojenin etkisiyle üreme organlarında ve cinsel davranışlarda kızgınlığa ilişkin birtakım belirtiler oluşur. Östrojen seviyesindeki pik noktayla birlikte granuloza hücrelerinden inhibin hormonu salınarak hipofiz ön lobu uyarılır ve negatif feed-back etki şekillenir. Bu etki ile FSH salınımı bazal seviyeye düşerken aynı zamanda follikül gelişimi baskılanır.

Folikülogenezisin sona ermesi ile hormonal kontrol mekanizması LH tarafından yönetilir. Östrojenin LH üzerindeki pozitif feed-back etki ile kandaki LH düzeyinin pik yapması, mevcut follikülerin graff follikülüne dönüşmesini sağlar ve ovulasyon meydana gelir (Hansel ve Convey 1983, Anderson ve ark 1987, Lindsay 1991).

Ovulasyon yaklaşık olarak LH pikinden 10 saat sonra oluşur. Ovulasyon sonrasında teka ile granuloza hücreleri luteinleşir ve CL oluşmaya başlar. Koyunlarda CL'nin şekillenmesinde hipofiz ön lobundan salınan prolaktin hormonu da etkili olmaktadır. Folikülogenezis sırasında artan miktarda salgılanan östradiol ile hipofizden salgılanan prolaktin ve FSH granuloza hücrelerini etkileyerek LH reseptörlerinin artmasını sağlar. Ovulasyon sonrası LH ve östradiol seviyesi azalır. Ovulasyon çukurluğunda şekillenen CL'nin gelişmesiyle birlikte buradan progesteron hormonu salgılanmaya başlar (Öztürkler 2015). Siklusun ilk günlerinden itibaren salgılanan progesteron siklusun 8. gününde pik yaparak 12-14. günlere kadar seviyesini korur. Progesteron salgısı devam ettiği sürece hipotalamus ve hipofiz negatif geri bildirim ile baskılanır. Bu mekanizma ile yeni bir ovulasyon engellenir ve gebeliğin devamı sağlanmış olur (Ak 2002).

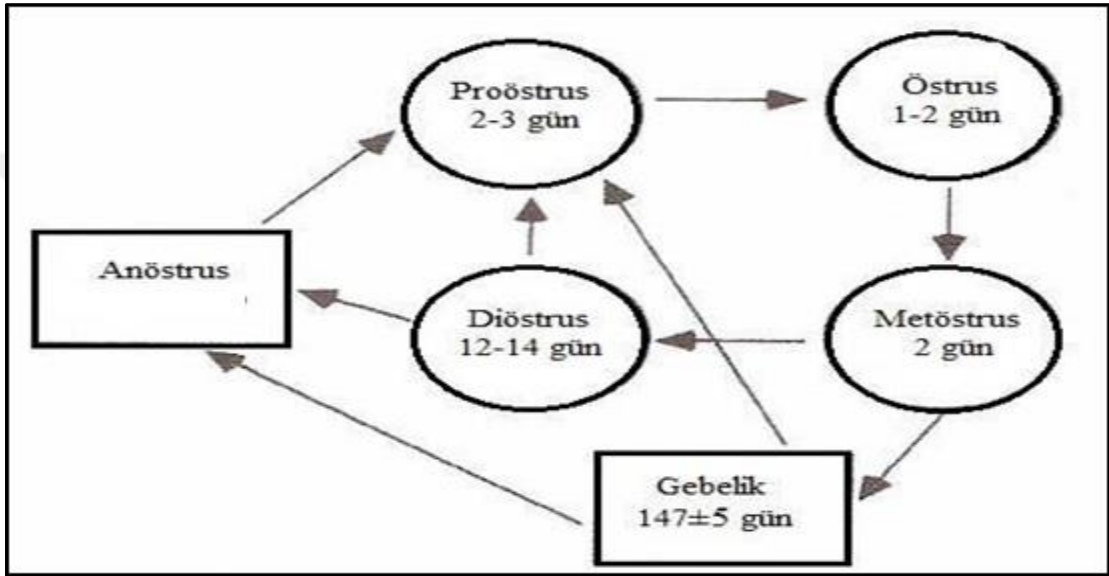
Eğer gebelik şekillenmemişse uterus endometriyumundan PGF2 α salgılanarak CL'nin regresyonuna sebep olur. CL'nin lize olmasıyla hipotalamus ve hipofiz üzerindeki progesteron baskısı ortadan kalkar. Progesteron hormonunun bazal seviyeye inmesiyle GnRH salınımı uyarılır ve siklus tekrar başlatılmış olur (O'Callaghan 1999, Canoğlu ve Sarıbay 2012, Sönmez 2012),(Şekil 1.3.)



Şekil 1.3. Koyunlarda Seksüel Siklusun Hormonal Mekanizması (Kalkan ve Horoz 2005)

1.4. Koyunlarda Seksüel Siklus ve Evreleri

Koyunlarda seksüel siklus 4 farklı dönemden oluşmaktadır; sırasıyla proöstrüs, östrüs, metöstrüs ve diöstrüs ile üreme mevsimi dışında kalan anöstrüstür. Proöstrüs ortalama 2-3 gün, östrüs 12-36 saat, metöstrüs 2 gün ve diöstrüs yaklaşık olarak 11 gün sürmektedir. Siklus iki farklı fazda da sınıflandırılabilir. 1-Foliküler faz; proöstrüs ve östrüs evresinden oluşur. 2-Luteal faz; metöstrüs ve diöstrüs evresini kapsar. Foliküler faz 3-4 gün sürerken, luteal faz 12-14 gün boyunca devam etmektedir (Ataman 2002, Rawlings ve Bartlewski 2007), (Şekil 1.4).



Şekil 1.4. Koyunlarda Seksüel Siklus ve Evreleri (Ataman 2002)

1.4.1. Proöstrüs

Proöstrüs evresi koyunlarda follikül uyarıcı hormon (FSH) etkisiyle hızlı bir folliküler gelişmenin olduğu ve yaklaşık olarak 2-3 günlük bir süreyi kapsayan dönemdir. Artan östrojen sekresyonu ile genital organlarda değişiklikler şekillenir. Diğer çiftlik hayvanlarındaki gibi üreme organlarında dış değişiklikler çoğunlukla gözlemlenmez. Ayrıca önceki sıklustan kalan CL'nin regrese olmasıyla kan progesteron konsantrasyonu giderek azalır. Koyunlardaki proöstrüs genelde fark edilmeden geçer, sadece dönemin sonlanmasına yakın vulvadan bir miktar akıntı gelmesi gözlemlenebilir (Pineda 2003, Canoğlu ve Sarıbay 2012).

1.4.2. Östrüs

Koyunlarda ortalama östrüs süresi 12-36 saat arasındadır. Bu süreyi koyunun ırkı, yaşı, sıcaklık, ortamda koçun olup olmaması, stres, gün ışığı gibi birçok faktör

etkiler. Üreme mevsiminin başlangıcında ve pubertasa yeni erişen genç hayvanlarda östrüs süresinin daha kısa sürdüğü bildirilmiştir (Akçapınar 1994, Ak 2002).

Koyunlarda ovulasyonun şekillenmesi genellikle östrüsün sonuna doğru meydana gelir. Irklara göre farklılık gösterse de ikiz ya da üçüz ovulasyonlar yaygın olarak görülmektedir. Özellikle aşım öncesindeki protein ve enerji bakımından destekleyici rasyonla besleme (flushing) ikizlik ve ovulasyon oranlarını önemli derecede artırır. Çoklu ovulasyonlarda, ovulasyonların hepsi iki saat içerisinde oluşur (Alaçam ve ark 2001, Ak 2002).

Diğer çiftlik hayvanlarına göre koyunlardaki östrüs davranışları daha sakin geçtiği için östrüsü saptamak çok kolay değildir. Östrüs evresindeki koyunların tespiti için en iyi yöntem, arama koçlarının kullanılmasıdır. 40-50 baş koyun için bir baş koç olacak şekilde sayı belirlenmeli ve sürü içerisinde günlük en az 2 saatlik arama yaptırılmalıdır. Bu amaçla vazektomize koçlar tercih edilebilir. Aramada sürü içerisinde koçlar kullanılacaksa, damızlık olarak kullanılmayan koçlardan karın altından penisin üzerini kaplayacak şekilde bez bağlanması gibi tedbirler alınarak arama yapılabilir. Eğer arama koçu kullanılmayacak ise dikkatli bir gözlem gerekmektedir. Östrüsteki koyunda en belirgin belirtiler; koçu araması ve onun etrafında dolaşması, kuyruk sallaması, vulvanın şişmesi, huzursuzluk, serviksin açılması ve bazen vulvadan aşağı doğru uzayan serviks kaynaklı mukoz bir akıntının olması sayılabilir. En belirgin östrüs belirtisi koyunun koçun önünde durması ve onun skrotumunu koklamasıdır. Günün erken saatlerinde bu belirtiler daha net bir şekilde gözlemlenir. Üreme mevsimin ilk östrüsünü gösteren koyunlar ile puberteye yeni ulaşan dişilerde, kızgınlık belirtileri daha sakin geçer. Bunun nedeni progesteron seviyesinin düşük olmasıdır. Anöstrüs dönemindeki erişkin koyunlarda, aktif bir CL yoktur. Koyunun östrüs belirtileri göstermesi için gerekli olan progesteron, ilk ovulasyon sonrası oluşan CL'den sağlanır (Akçapınar 1994, Ak 2002).

1.4.3. Metöstrüs

Metöstrüs, koyunlarda ovulasyonla başlayan ve CL oluşuncaya kadar geçen süreyi kapsayan dönemi ifade eder. Koyunlar çiftleşmeyi reddeder. Yaklaşık olarak iki gün sürer. Ovulasyon sonrası koyunlarda CL daha hızlı şekillenmektedir. Kan progesteron konsantrasyonu ovulasyon sonrası ikinci gününde ölçülebilecek düzeye ulaşır (Kalkan ve Horoz 2005).

1.4.4. Diöstrüs

Diöstrüs, koyunlarda CL'nin aktif olduğu yaklaşık 12-14 gün süren dönemdir. Progesteronun hakim olduğu ve üreme organları üzerinde çeşitli etkilerinin meydana geldiği evredir. Özellikle progesteron hormonu, uterus bezlerinden uterus sütü salgılanmasına ve embriyonun beslenmesi için gerekli uygun ortamın hazırlanmasını sağlar. Diğer taraftan gebelik halinde uterusun kontraksiyonlarını azaltır ve ovaryumlarda tersiyer follikül gelişimini baskılar. Siklusun 13.gününde gebelik şekillenmemişse, uterustan salınan PGF2 α CL'yi regrese ederek plazma progesteron hormonu düzeyinin düşmesine sebep olur. Buna bağlı olarak hipotalamus ve hipofiz üzerindeki progesteronun baskılayıcı etkisi ortadan kalkar ve GnRH salınımı ile siklus yeniden başlamış olur (Pineda 2003, Canoğlu ve Sarıbay 2012).

1.4.5. Anöstrüs

Koyunlarda anöstrüs, seksüel olarak dinlenme dönemi olup, kuzey yarım kürede 21 Aralık'ta başlar bir sonraki yıl 21 Haziran'a kadar ki süreyi kapsar. Geçiş döneminde olan koyunlarda genellikle ovaryumlarında folliküler gelişmeler meydana gelmesine rağmen östrüs ve ovulasyon şekillenmez. Üreme sezonuna doğru ovaryumlarda folliküler faaliyetlerde artış gözlemlenir (Gordon 1997).

Anöstrüs döneminde folliküler, ovulasyon öncesi dönemde olduğu gibi nihai olgunlaşma ve gelişme göstermezler. Bunun en önemli sebebi üreme sezonunda her 30-60 dakikada bir olan GnRH ve LH salınımının, anöstrüste 6-12 saatte bir gerçekleşmesidir. Anöstrüs döneminde bazal östrojen konsantrasyonunun hipotalamus üzerindeki negatif feedback etkisi ile GnRH salınımını baskılayarak LH hormon düzeyinin azalmasına sebep olur (O'Callaghan 1999).

1.5. Koyunlarda Gebelik ve Dönemleri

Gebelik süresi; her hayvan türünde fertilizasyondan doğuma kadar geçen süreyi kapsar. Koyunlarda gebelik süresi ortalama 150 gündür. Blastogenezis, embriyonal ve fetal dönem olmak üzere üç dönemi içermektedir (Erdem ve Sarıbay 2019).

1.5.1. Blastogenezis Dönemi

Blastogenezis dönemi, fertilizasyonla başlayıp gebeliğin maternal olarak kabulüne kadar olan dönemi kapsar (Michels ve ark 1998). Erkek ve dişinin pronükleuslarının birleşmesiyle zigot oluşur ve süregelen bir mitotik bölünmeler şekillenir. Zigot, fertilizasyondan 24 saat sonra her biri blastomer adı verilen iki hücreli embriyoya dönüşür. 1-3. günde 4 hücreli, 3-5. günde 8 hücreli hale ulaşır. Hücre sayısında artış olmasına rağmen embriyo hacminde büyüme yoktur. Embriyo uterusu 8-16 hücreli morula aşamasından sonra blastosist adını alır. Konseptus implantasyon öncesinde uterusu serbest bir şekilde durur ve histiyotrof beslenir (Erdem ve Sarıbay 2019).

1.5.2. Embriyonal Dönem

Koyunlarda embriyonal dönem; blastogenezisin sonundan gebeliğin 34. gününe kadar olan süredir. Farklılaşma ve organogenezis ya da metamorfozis dönemi olarak da adlandırılır (Michels ve ark 1998). Bu dönem embriyonun maternal kabulüyle birlikte uterus duvarına tutunması ile organ ve dokuların şekillenerek türünün küçük bir maketinin oluşum aşamasıdır (Ley 1985, Alaçam 1997, Erdem ve Sarıbay 2019).

Embriyonal dönemde koyun embriyosu 1-10. günler arasında küre formundayken, 12-14. günlerde uzayarak filamentöz (ipliksi) yapıya dönüşür. Gebeliğin 15. gününde yeterli büyüklüğe ulaşan blastosist kornu uterusun yüzeyine temas eder ve trofoblast hücreler karunkular epitele tutunması sağlanır. Embriyonal dönem canlının yaşamının devamı için en önemli dönemdir ve teratojenlere karşı hassastır (Gordon 1997, Erdem ve Sarıbay 2019).

1.5.3. Föetal Dönem

Föetal dönem; embriyonal dönemin bitiminden doğuma kadar olan dönemdir (Michels ve ark 1998). Histiyotrof beslenmenin yerini hemotrof beslenmenin aldığı, yavrunun anne karnında en yüksek canlı ağırlık artışı sağladığı dönemdir. Ayrıca fötüsün gelişimi için gerekli besin olan glikozun plasental membranlar aracılığıyla temin ettiği periyottur (Barrett ve ark 1999, Erdem ve Sarıbay 2019).

1.6. Gebeliğin Maternal Kabulü ve Antiluteolizis

Gebeliğin maternal kabulü; konseptus ile maternal ortam arasındaki immun, vasküler ve endokrin sistemleri içeren kompleks olaylar bütünüdür. Ovaryumda follüküller gelişime bağlı olarak salgılanan östrojen, endometriyumdaki oksitosin reseptör sayısında artışa sebep olmaktadır. Oksitosin, nörohipofiz veya CL'den salgılanarak PGF_{2α} salınımında rol oynar. Yeterli miktarda oksitosin reseptörü bulunduğu PGF_{2α} salınımı tetiklenir (Gordon 1997, Senger 1999, Jainudeen ve ark 2008).

Koyunlarda siklusun 14-16. günlerinde uterus endometriyumundan PGF_{2α} salınımındaki artışla CL'nin regresyonu meydana gelmektedir (Chemineau ve ark 1988). Bu sebeple gebeliğin maternal kabulünde, endometriyumdan pulsatil PGF_{2α}'nın salınımının engellenmesi gereklidir (Bazer ve ark 1996).

Koyunlarda uterusu serbest dolaşan blastosist, spesifik proteinler üretir (Senger 1999). Bu proteinler 3 veya 4 moleküler izoform yapısında olması ile karakterize ve molekül ağırlığı yaklaşık 18 bin dalton olan interferon tau olarak adlandırılmaktadır. IFN-τ gebeliğin 10. gününden itibaren blastosistlerin uzamaya başladığı dönemde, trofektoderm tabakasından sentezlenmektedir. IFN-τ etkisini; endometrial östrojen reseptörlerini baskılayarak, oksitosin reseptörlerinin sentezini önler. Dolayısıyla PGF_{2α} salınımı engellenmiş olur (Noakes ve ark 2001).

1.6.1. İmplantasyon

İmplantasyon, konseptusun uterus lümeni içinde sabit bir pozisyonda kaldığı ve plasental yapıların oluşmaya başladığı, gebeliğin devam etmesinde kritik bir adımdır. Bu aşamada, embriyonik trofoblast ve maternal endometriyum epiteli arasındaki devamlı bir kontaktın sağlandığı dönemdir. Koyunlarda blastosist safhasında gerçekleşir. Konseptusun hayatta kalması, büyümesi ve sonraki gelişimini tamamlaması maternal endometriyuma başarılı bir şekilde temas kurmasına bağlıdır. Koyunlarda yüzeysel implantasyon ve plasentasyon, gebeliğin 15 ile 16. günlerinde başlar, gebeliğin 50-60. günleri arasında tamamlanır (Guillomot 1995, Igwebuike 2009).

Ruminantlarda implantasyon üç safhadan oluşur. İlk aşamada konseptusun önemli ölçüde uzadığı dönemdir. Embriyo 4-5 günlük morula aşamasında uterusu iner,

6 günlük yaşta blastosist haline dönüşür ve 8. günde zona pelusida yırtılır. Blastosistin uzaması 11.günde başlayarak 3-4 gün boyunca hızlı bir şekilde artar. Uzama süreci sonunda, konseptus kornu uterinin ipsilateralini CL'ye kadar boylu boyunca kaplar. Tekil gebeliklerde genellikle diğer kornuya doğru uzar. Bu aşamada ekstra-embriyonik trofoblastın içyüzü endoderm ile kaplıdır ve gelişen vitellus kesesi tarafından çevrilidir. Ayrıca konseptusta uterus sekresyonlarına dayalı histiyotrof beslenme mevcuttur (Guillomot ve ark 1981)(Çizelge 1.1).

İkinci safha fetal trofoblast tabakası ile maternal uterus epiteli arasında hücrel temasın kurulduğu dönemdir. Embriyonun koryonik vezikül içerisinde gelişimi zamanla amniyotik boşluğu oluşturacaktır. Trofoblastik hücreler, yapısal ve hücrel değişikliğe uğrayarak yuvarlaklığını kaybeder. Düz ve iğne şeklinde görünüm alır. Apikal mikrovillusların uzunluklarında ve hücre yüzeyindeki yoğunluğunda azalma oluşur. Trofoblastik hücrelerin genetik programı önemli ölçüde değişir. IFN- τ 'nın sentezi implantasyondan sonrasında aniden durur (Guillomot ve ark 1981, King 1982, Ramsey 1982, Wooding ve ark 1991).

Son aşama yapışma safhasıdır. Bu aşamada epiteliyokoryal plasenta hücrel yapılarında artış gerçekleşir. Trofoblast ve uterus epiteli arasındaki yapışma, trofoblastik hücrelerin plazma membranının kıvrımları içine uterus mikrovillusların penetrasyonu ile güçlendirilir. Yapışma ilerledikçe kübik uterus epiteli düz hale gelir ve dar bir katmana dönüşür. Kısmi sinsityal ve dejenerasyon alanları gözlemlenir. Bu alanlar implantasyon süresince kalıcıdır ve gebelik boyunca çift çekirdekli hücrelerin göç etmesiyle büyür. Çift çekirdekli hücreler plasental fonksiyonda önemli rol oynar. İmplantasyonun başında tek çekirdekli trofoblastik hücrelerin farklılaşmasıyla oluşur. Bu hücreler, steroid hormonlar ve çeşitli proteinler üretir (Guillomot ve ark 1981, Wooding ve ark 1991, Guillomot 1995).

Çizelge 1.1 Koyunlarda implantasyon öncesinde meydana gelen önemli aşamalar

Aşama	Embriyo / Yaş
Embriyonun uterusu inmesi	4. gün
Blastosist aşaması	6. gün
Zona Pelusidanın yırtılması	8. gün
Blastosistin uzaması	11. gün
Blastosistin Uterus ile teması	15. gün
Yapışma ve çift çekirdekli hücrelerin farklılaşması	16. gün

1.6.2. Plasentasyon

Plasenta, gebelikte şekillenen anne ile yavru arasında besin maddeleri, gazlar ve metabolik artıkların değişimini sağlayan geçici bir yapıdır. Aynı zamanda otokrin, endokrin ve parakrin organ olup, birçok peptit ve steroid özellikte hormon salgılar. Bu hormonlar fötusun gelişmesinde ve annenin gebelik sürecine uyumda önemli görev alır. Küçük ruminantlarda plasentadan salgılanan başlıca hormonlar progesteron, östrojen ve plasental laktojenlerdir. Ayrıca koyun plasentasından gebeliğin 35-70. günlerinde büyüme hormonu da salgılamaktadır (Lacroix ve ark 1996, Gootwine 2004, Sammin ve ark 2009).

Plasentasyon, implantasyon süreci ile başlar ve içten dışa doğru amniyon, allantois ve koryon olmak üzere 3 farklı zardan oluşur (Bell ve ark 2000). Histolojik olarak ruminantlarda, binükleer trophoblast hücreleri ile uterus epitel hücrelerinin füzyonu ve fötomaternal sinsityumun oluşumu nedeniyle sinepiteliokoryal kotiledonata plasenta tipi görülür. Tür içerisinde plasentom sayıları farklı olsa da morfolojik olarak bir örnek yapı gösterirler Koyunlarda plasentom çapları 10–50 mm ve fötüs başına sayısı 70-90 arasında değişir. Fetusa ait villus kümeleri kotiledon, anneye ait maternal kripler ise karunkula olarak isimlendirilir (Wooding 1992, Sammin ve ark 2009, Karaca ve Yörük 2010)

1.7. Koyunlarda Embriyonik/Fötal Ölümler

Koyun yetiştiriciliğinde embriyonik ve fötal ölümler, dölverimini azaltarak önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Jainudeen ve ark (2008) koyunlardaki embriyonik/ fötal ölümleri gebeliğin 3 farklı dönemine göre sınıflandırmıştır.

- Birincisi; embriyonun uterus epiteline tutunamadığı ve siklusta uzamaya sebep olmadığı, gebeliğin ilk 18. gününe kadar meydana gelmişse “**erken embriyonik ölüm**”,
- İkincisi; siklusta uzamalara neden olan ve ölümler gebeliğin 18-34. günü arasında oluşmuşsa “**geç embriyonik ölüm**”,
- Üçüncüsü ise gebeliğin 30-40. gününden sonra şekillenmişse “**fötal ölüm**” olarak tanımlamıştır.

Koyunlarda embriyonik ve fötal ölüm oranının yaklaşık %30 civarında olduğu bildirilmektedir (Bolet 1986). Embriyonik kayıplar daha çok gebeliğin maternal kabulü, implantasyon ve plasentasyonun başlangıç aşaması gibi kritik dönemlerde meydana gelmektedir (Bazer ve ark 1998). Sarıbay ve Erdem (2007) koyunlardaki embriyonik kayıpları tespit etmek için yaptıkları çalışmada, gebeliğin 18-34. günleri arasında embriyonik ölüm oranını %8,9, senkronize ettikleri koyunlarda ise %23,6 olarak bulmuşlardır. Moraes ve ark (2009) gebeliğin 30-40. günler arasında %10 embriyonik ölüm ve 40-60. günler arasında %4,4 fötal kayıp oranı gözlemlemiştir (Yotov 2012). Tekin ve Köse (2022) koyunlarda gebeliğin 35-50. gününde erken fötal kayıp oranının %6,1 olarak bildirilmiştir. Diğer bir araştırmada embriyonik dönemden doğuma kadar %43,3 bir kayıp şekillenmiş, bunların %15,3 fötal veya geç embriyonik ölüm, geri kalan %28 ise gebeliğin 25. gününe kadar olduğu bildirilmiştir (Dixon ve ark 2007).

Embriyonik kayıplar maternal faktörlere, embriyonik faktörlere ya da maternal kabulde meydana gelen problemlere bağlı olarak şekillenebilmektedir (Jainudeen ve ark 2008). Embriyonik/fötal ölümlerin sebeplerine bakıldığında enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz olarak iki başlık altında incelenebilir.

1.8. Enfeksiyöz Embriyonik Ölümler

Ruminantlarda viral, bakteriyel, protozoal ve mikoplazma kaynaklı enfeksiyonlar direkt veya dolaylı olarak embriyonik kayıplara neden olabilmektedir. Bunlardan başlıcaları: Mavi Dil, Border Disease, Akabene gibi viral; Campylobacter, Chlamydophila Abortus, Coxiella Burnetti, Brucella Melitensis, Listeria Monocytogenes vs. bakteriyel ajanlar; Toxoplasma Gondii gibi protozoal etkenler oluşturmaktadır. Özellikle gebe hayvanlarda meydana getirdikleri septisemi, viremi veya toksemi gibi sistemik etkiler embriyonik ölümle sonuçlanabilmektedir. Gebeliğin

ilk dönemlerinde enfeksiyona bağlı şekillenen yüksek ateş embriyonik proteinleri denatüre etmesi ve yangı mediyatörlerini artırmasıyla beraber embriyonik ölümlere yol açabilmektedir (Shah 2019).

1.9. Non-Enfeksiyöz Embriyonik Ölümler

1.9.1. Kromozomal Bozukluklar

Kromozomal bozukluklar, hayvanlarda erken gebelikteki başarısızlığın önemli nedenlerinden biridir. Döllenme sırasında haploit yapıdaki ebeveyn kromozomlarının eşleşmesi embriyonik kayıplara yol açabilmektedir. Kromozomal anomaliler ayrıca birden fazla sperm hücrelerinin penetrasyonundan (polispermi) kaynaklanabilmektedir. Yapılan bir araştırmada kromozomal anomalilerin toplam embriyonik ve fetal kayıpların yaklaşık %20'sinden sorumlu olabileceğini bildirmiştir (King 1990, Viuff ve ark 1999) .

1.9.2. Çevresel Faktörler

Sıcaklık

Ruminantlarda yüksek ortam sıcaklığına maruz kaldıklarında embriyonik ölüm oranları artmaktadır. Fertilize olmuş koyun ve sığır oositleri in vitro veya in vivo olarak yüksek sıcaklıklara maruz kaldıklarında hasar görürler. Gelişimleri devam etmesine rağmen kritik süreç olan implantasyon aşamasında ölürlükler. Gebeliğin 8-17. günleri arasındaki ısı stresi uterus ortamını ve aynı zamanda konseptusun büyümesini etkilemektedir (Monty Jr ve Racowsky 1987, Wolfenson ve ark 1993).

Sıcaklık stresinin embriyolar üzerindeki olumsuz etkisinin, sadece vücut sıcaklığındaki yükselme ile fizyolojik ve hücresel fonksiyonların bozulmasıyla değil, aynı zamanda ısı stresine karşı vücudun koruma sistemlerinin oluşturduğu fizyolojik olayların da embriyoları olumsuz etkilediği bildirilmektedir. Garcia-Isperto ve ark (2006) sıcaklık stresine bağlı olarak erken embriyonik ölümlerin 6 kat oranında arttığını tespit etmişlerdir (Hansen ve ark 2001, García-Isperto ve ark 2006).

Sıcaklık stresi; adrenokortikotropik hormonu aktive eden ve kortikoidlerin salınmasıyla sonuçlanan hipotalamik-hipofiz-adrenal korteks ekseninde etkisini göstermektedir. Çiftlik hayvanlarında yüksek çevre sıcaklığına bağlı hormonal düzensizlik, oosit kalitesinin düşmesi, sperma kalitesinin azalması, yavaş embriyo

gelişimi ve embriyonik kayıpla üreme performansını etkilemektedir. Hücrelerdeki protein sentezinin bozulmasına, oksidatif hücre hasarına, maternal kabulü etkilemesi ve apoptozla ilişkili genlerin ekspresyonunu stimüle ederek embriyonik ölüme neden olur (Krishnan ve ark 2017).

Beslenme

Yetersiz beslenme ya da spesifik besin madde eksiklikleri, embriyo üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir. Özellikle metabolizma düzenleyici olarak görev yapan vitaminlerin noksanlığı (A vitamini) veya iz mineral eksiklikleri (selenyum, bakır, çinko, iyot vs.) erken embriyonik ölümlere neden olabilmektedir (Graham ve ark 1995). Yetersiz beslenmeye bağlı ciddi bir negatif enerji dengesi oluşumu; follikül gelişimini, oosit kalitesini ve döllenmenin gerçekleştiği yer olan ovuduktun salgı ve hareketli aktivitesini etkileyebilmektedir. Bu bulgular beslenmenin konseptusun çok erken evrelerini etkilediğinin göstergesidir (Foxcroft 1997).

Stres

Strese sebep olan, düşük vücut kondisyonu, çevre sıcaklığı, yönetim prosedürleri (kırkım, aşılama, nakil vb.) gibi stres faktörleri koyunlarda fertilitiyi etkileyebilmektedir. Bu etkiyi kesin olmamakla birlikte stres mediyatörlerinin GnRH/LH salınım frekans ve miktarını etkileyerek oluşturduğu bildirilmektedir (Dobson ve ark 2012).

Toksik Maddeler, Teratojenik Bileşikler ve Mikotoksinler

Çevresel toksik maddeler, teratojenik bileşikler ve mikotoksinler, gebeliğin erken dönemlerinde hayvanlar tarafından tüketildiğinde embriyoların hayatta kalması üzerinde ciddi olumsuz etkilere sahip olabilmektedir (Christianson 1992, Brendemuehl ve ark 1994). Ruminantlar, rumendeki mikrobiyal aktivite sebebiyle mikotoksinlere karşı, tek mideli hayvanlara oranla daha az hassastır. Ancak yemdeki mikotoksinler yoğun bir şekilde bulunursa ruminantlarda embriyonik kayıp ve abortlara neden olabilmektedir (Scudamore ve Livesey 1998, Fink-Gremmels 2008).

1.9.3. Maternal Faktörler

Hormonal Yetersizlikler ve Progesteronun Rolü

CL ve plasenta tarafından salgılanan Progesteron (P4) gebeliğin oluşması, sürdürülmesi ve başarısı için gereklidir. Erken gebelikte progesteron hormonunun yetersiz salgılanması embriyonik kayıplara neden olmaktadır. Koyunlarda progesteronun iki önemli işlevi vardır. GnRH salınımını kontrol etmek ve gebeliğin devamını sağlamaktır. Ayrıca progesteron miyometriyal motiliteyi inhibe ederek gebeliğin devamı için uterusu uygun çevresel ortamın hazırlanmasında görev alır (Bartlewski ve ark 2017, Conde-Hinojosa ve ark 2021).

Progesteron ve IFN- τ gebeliğin şekillenmesi için esastır. Progesteron, östrojenin proliferatif etkisini bloke ederek, embriyonun maternal kabulünü sağlayan genlerin ekspresyonunu indükler. Erken gebelikte yüksek P4 konsantrasyonu; konseptusun uzaması ve artan IFN- τ üretimi ile ilişkilendirilmiştir, bu da yüksek gebe kalma oranları ile sonuçlanır. Diğer taraftan düşük P4 konsantrasyonu; yetersiz konseptus büyümesi ve uzaması, az ya da belirsiz düzeyde IFN τ üretimi dolayısıyla daha düşük gebelik oranları anlamına gelmektedir (Lonergan ve ark 2016, Lonergan ve Sánchez 2020).

Maternal-Embriyo Etkileşimlerinin Bozulması

İmplantasyondan önce, gebeliğin maternal kabulü için embriyonik sinyalizasyon gereklidir. Bu etkileşim uterus transformasyonu için gerekli hormonal değişiklikleri başlatır. Ancak embriyo-maternal iletişiminin bozulması embriyonik kayba neden olabilmektedir (Geisert ve ark 1992, Hansen 1997).

Ana yaşı

Yaşlı hayvanlar daha düşük folliküler aktivite ve oosit kalitesine sahiptirler. Ayrıca yaşa bağlı olarak endometriyumun yapısı bozulmaktadır. Buna bağlı olarak embriyonik kayıplar artmaktadır (Shah 2019).

Laktasyon

Embriyonik mortalite at, sığır ve koyunlarda laktasyon sırasında ortaya çıkmaktadır ve üreme sonrası uzun süreli östrüs siklusu ile karakterizedir. Kısırakların

tay kızgınlığında çiftleştirilmesi laktasyon stresi ve uterusun yetersiz rejenerasyonu sonucu embriyonik ölümler meydana gelmektedir (Jainudeen ve Hafez 2000).

Yetersiz Uterus Alanı

Bazı hayvan türlerinde yeterli uterus alanının olmaması embriyonik kayıplara neden olmaktadır. Uterusta birden fazla embriyo bulunması, embriyolar arasında endometriyuma erişim için rekabet oluşturmaktadır. İmplantasyon sayısının artması her bölgeye vasküler arzı azaltmakta ve plasental gelişimi kısıtlamaktadır. Koyunlarda farklı kornularda meydana gelen ikiz gebeliklerde uterusun taşıma yeteneğinde sınırlama olmamaktadır. Çoklu ovulasyon şekillenen koyunlarda hayatta kalan embriyo sayısı ilk 3-4 hafta içinde sabit bir sayıya düşer (hayvan başına 2-3). Ovule olan oosit sayısı arttıkça embriyonik kayıp oranı da artar. Üretkenliği yüksek koyun ırklarında beş ve üzeri ovulasyon şekillenmiş ise embriyonik ölümler görülür (Dziuk 1992, Jainudeen ve Hafez 2000).

Akrabalı Yetiştirme

Akrabalı yetiştirme embriyonik kayıpların bir nedeni olarak bildirilmiştir ve ırklar arasında farklılık gösterdiği kanıtlanmıştır (Hanzen ve ark 1999).

1.10. Erken Embriyonik Ölümünün Azaltılmasına Yönelik Girişimler

Koyunlarda embriyonik kayıplar çoğunlukla gebeliğin ilk üç haftası içerisinde görülmektedir. Uterus ile konseptusun gelişim aşamasındaki uyumu, dölverimini etkileyen en temel faktördür. Embriyonik kayıpların koyunlarda %20-30 aralığında olduğu bildirilmiştir. Toplamda bu kayıpların %70-80'i aşımından sonraki 8-16. günler arasında şekillenmektedir (Bolet 1986). Kapsamlı araştırmalara rağmen, bu durumun nedenleri hala tam olarak anlaşılamamıştır. Luteal yetersizlikler, düşük oosit kalitesi, embriyodaki defektler, embriyo ve anne arasındaki uyumsuzluk ile annenin embriyonik sinyallere uygun şekilde yanıt verememesi gibi bir dizi faktörler yer almaktadır (Green ve ark 2005). Nitekim araştırmacılar bu dönemdeki kayıpları minimum düzeye indirmek amacıyla çeşitli yöntemler denemişlerdir.

Embriyonik ölümlerin ana nedenlerinden birisi de luteal fonksiyon yetersizlikleridir. Embriyonik kayıpları azaltmak ve dölverimini artırmak amacıyla erken gebelikte ruminantlarda progesteron uygulamaları tercih edilen bir yöntemdir.

Aşım ve tohumlamalar sonrası progesteron kullanımı gebelik oranlarını ve fetal büyümeyi artırmıştır (Davies ve Beck 1992, Kleemann ve ark 1994).

Erken gebelik döneminde embriyonik kaybın azaltılmasına yönelik insan koryonik gonadotropin (hCG) ve gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) kullanımı, sistemik dolaşımdaki progesteronda önemli bir artışa neden olarak embriyonik kayıpları azaltmakta alternatif bir yöntemdir. Koyunlarda aşım sonrası 10, 11, 12 veya 13. günlerde GnRH uygulamasının embriyonik ölümü önleyerek, gebelik oranlarını artırdığı bildirilmiştir (Cam ve ark 2002). Ataman ve ark (2013) koyunlarda aşım sonrası 4. ve 12. günlerde GnRH ve fluorogestone acetate (FGA) uygulamasının erken embriyonik ölümlerin azaltılmasında etkili olduğunu tespit etmişlerdir. Diğer bir araştırmada çiftleşme sonrası 11. günde tek doz hCG enjeksiyonu ile uterus sekresyonunu ve konseptus büyümesi stimüle edilerek gebelik oranlarında artışa sebep olduğu gözlemlenmiştir (Nephew ve ark 1994).

Embriyonik ölümlerin azaltılmasında etkili olan hormonlardan birisi de melatonindir. Melatonin, küçükbaş hayvanlarda üreme mevsiminin başlamasında rol alan, epifiz bezi tarafından sentezlenen doğal bir hormondur. Kulak arkasından deri altı implant şeklinde uygulanan eksojen melatonin koyunlarda dölveriminde artışa sebep olmaktadır. Etkisini erken embriyonik dönemde, oksidatif stresi azaltarak oosit ve embriyo kalitesini artırdığı ya da antiluteolizis mekanizmalarını etkileyerek maternal kabulde rol almasıyla gösterdiği düşünülmektedir (Abecia ve ark 2019).

Aşım dönemlerinde ek yemleme yapılmasının dölverimi üzerinde önemli etkileri vardır. Özellikle koç katımından 2-4 hafta önce başlayan ve koç katımında devam eden meraya ilaveten ek bir besleme (Ek Yemleme=Flushing) ovulasyon oranlarında artış, progesteron seviyesindeki yükselme, kaliteli oosit ve embriyo oluşumu, uygun bir maternal ortam, embriyonik kayıpların minimuma inmesini etkilemekte dolayısıyla dölverimini artırmaktadır (Shad ve ark 2011)

Vinoles ve ark (2012) merinos koyunlarında yaptıkları çalışmada, üreme sezonu içerisinde deneme grubuna suni tohumlamadan 6 gün öncesinden başlayan ve tohumlama sonrası 15. güne kadar devam eden günlük rasyona ilave 500 gr lupin (acı bakla) otu takviyesi yapmışlardır. Çalışma sonrası deneme ve kontrol grupları arasında kan progesteron düzeylerinde fark olmadığını tespit etmişlerdir. Ancak deneme

grubunda IGF-1 (insulin growth factor) ve insülin düzeyi artmış, buna karşın leptin konsantrasyonu düşük bulunmuştur. Ayrıca deneme grubunda tohumlamadan sonraki 10-17. gündeki embriyonik kayıpların daha düşük olduğu bildirilmiştir (Vinoles ve ark 2012).

Son yıllarda erken embriyonik ölümleri engellemek amacıyla koyunlarda aşım sonrası Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar kullanılmaktadır. Nonsteroid ilaçlar Siklooksijenaz (COX) seçiciliğine göre, kimyasal yapılarına göre ve yarılanma ömürlerine göre üç farklı şekilde sınıflandırılmıştır.

1.11. NSAID İlaçların Sınıflandırılması

1.11.1. COX Seçiciliğine Göre

- I. COX-1 Spesifik Ajanlar: Düşük dozda Aspirin kullanımı gibi, COX-2 bloke etmeden, COX-1 inhibisyonu yapanlar.
- II. COX Non-spesifik Ajanlar: Klasik olarak kullanılan NSAID'ler, her iki enzimi de inhibe ederek etki gösterenler (Ketoprofen, diklofenak, fluniksin meglumin, İbuprofen, Naproksen, Aspirin vs.).
- III. COX-2 Selektif Ajanlar: Tedavi dozlarında insan ve hayvanda COX-2 inhibisyonu yaparken, yüksek dozlarda COX-1 inhibisyonuna sebep olanlar. (Meloksikam, karprofen, Nabumetane, Nimesulid vs)
- IV. COX-2 Spesifik Ajanlar: Maksimum tedavi dozunda dahi klinik olarak etkili COX-1 inhibisyonuna neden olmayan ajanlar (Selekoksisib, Eterokoksisib, Rofekoksisib vs) (Rakıcı 2017).

1.11.2. Kimyasal Yapılarına Göre

- I. Karboksilik Asitler
 - a. Salisilik asit ve esterleri: Aspirin, Diflunisal, Metil salisilat
 - b. Antranilik asit türevleri: Flufenamikasit, Mefenamikasit
- II. Asetik Asitler
 - a. Fenilasetik asit: Diklofenak, Fenklofenak
 - b. Karbo ve Heterosiklik asitler: İndometazin, Etodolak, Sulindak, Tolmeltin
- III. Propronik Asitler: İbuprofen, Ketoprofen, Flurbiprofen, Suprofen, Naproxen, Fenoprofen, Tiaprofenik Asit
- IV. Fenamik Asitler: Flufenamik, Mefenamik, Meklofenamik

- V. Enolik Asitler:
- a. Pirazolonlar: Fenilbutazon, Oksifenbutazon, Azopropazon
 - b. Oksikamlar: Piroksikam, Pesoksikam, Sudoksikam
- VI. Nonasidik Ajanlar: Prokuazon, Tramid, Pflunizol, Nubmetan (Süzer 2002).

1.11.3. Yarılanma Ömürlerine Göre

- I. Kısa Yarı Ömürlü İlaçlar; Diklofenak, Ketoprofen, Flufenamik asit, Fenoprofen, Etodolak, İbuprofen, Flurbiprofen, İndometazin.
- II. Uzun Yarı Ömürlü İlaçlar; Azoprofen, Diflunisal, Perbufen, Nabumeton, Naproksen, Oksaprazosin, Fenilbutazon, Piroksikam (Süzer 2002).

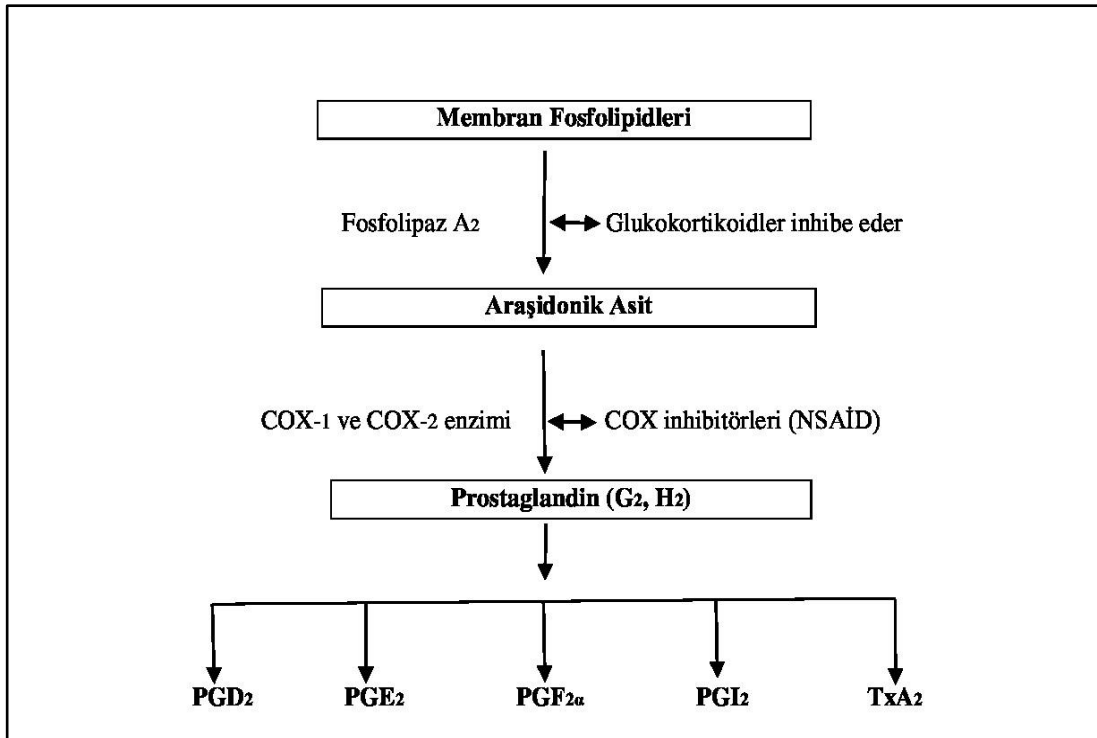
1.12. NSAID İlaçların Etki Mekanizması

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ağrı kesici, ateş düşürücü ve yangı giderici özelliklerinden dolayı beşerî hekimlikte olduğu gibi veteriner hekimlikte de yaygın olarak kullanılmaktadır (Satılmış ve Bilgili 2013). Nonsteroidler etkilerini COX enziminin inhibisyonunu sağlayarak prostaglandin sentezini bloke etmesiyle gösterir. Vücutta herhangi bir sebeple yangı meydana geldiğinde, yangı bölgesindeki hasarlı hücre membran fosfolipitlerinden fosfolipazA₂ enzim aracılığıyla araşidonik asit sentezlenmektedir. Araşidonik asitten COX enziminin etkisiyle PG'ler, prostasiklinler ve tromboksanlar meydana gelmektedir (Şekil 1.5). COX enziminin; yapısal COX-1, indüklenebilen COX-2 ve son yıllarda keşfedilen COX-3 olmak üzere farklı üç izoformu vardır (Taylor ve Reide 2001, Karademir ve Boyacıoğlu 2014).

COX-1 izoformu damar endotelinde, gastrik mukoza, renal tubuller ve trombositler gibi birçok dokuda bulunmaktadır. Fizyolojik şartlarda aktif haldedir ve vasküler hemostazis, renal fonksiyonlar, gastrik lezyonlar ve trombosit aktivasyon durumlarında PG'lerin üretimini sağlarlar. Herhangi bir yangı durumunda dokulardan indüklenecek inflamasyona yanıt olarak ortaya çıkarlar. COX-2 ise indüklenebilir bir enzim olup yangı durumlarında sentezlenmektedir. Yapısal olarak COX-2 enzimleri çok az dokuda (lökosit, düz kas hücreleri, böbrek dokusu vs.) bulunur. Mitojenler, sitokinler ve endotoksin gibi uyarımlar ile aktivitesi arttığında inflamasyonda rol alan PG'lerin sentezini kontrol etmektedir. Diğer bir enzim olan COX-3 ise ağrı ve ateş durumlarında rol almaz. Köpeklerde kalp dokusundan ve serebral korteksten izole edilmiştir (Göktürk 2017).

Siklooksijenaz aracılığıyla sentezlenen PG'lerin birçok fizyolojik görevi bulunmaktadır. Özellikle epitel hücrelerden bikarbonat, fosfolipit ve musin salınımını uyarır, lokal vazodilatasyon ile mukozal kan akımını artırır, epitel hücrelerin göçünü hızlandırarak yüzeyin restorasyonunu sağlar, epitel dokunun proliferasyonunu artırır ve mide mukozasının korunmasında önemli etkilere sahiptir. Ayrıca genital organlar ile hipofiz ve plasenta gibi bezler üzerinde de etkisi olmaktadır. Prostaglandinler; ovulasyon, implantasyon, gebeliğin anne tarafından kabulü, doğum, doğum sonrası uterus enfeksiyonlarında ve postpartum ovaryum aktivitesinin başlaması gibi üremeye ilgili olaylarda görev almaktadır (Weems ve ark 2006, Rakıcı 2017, Alkan ve Erdem 2018).

Günümüzde kullanılan NSAID'ler genellikle seçici özellikte olmayıp, COX-1 ve COX-2 enzimlerini bloke etmektedirler. Bu şekilde klasik COX enzim inhibitörü ilaçlar, ağrı ve yangı durumlarındaki gibi PG sentezini baskırlar. Seçici COX-2 enzim inhibitörü özelliğindeki NSAID'lerin, normal fizyolojik fonksiyonlarda görev alan COX-1 enzim üzerine minimum düzeyde etkisi olduğu bildirilmiştir. Genel kabul olarak COX-2 enziminin inhibisyon derecesi ne kadar yüksek ve COX-1 inhibisyonu ne kadar düşükse NSAID'lerin toksik ve yan etkisi o derece daha az olmaktadır (Monteiro-Steagall ve ark 2013, Karademir ve Boyacıoğlu 2014).



Şekil 1.5 Prostaglandinlerin Oluşumu ve NSAID Etki Mekanizması

1.13. Ketoprofen

Ketoprofen propiyonik asit türevi, seçici nitelikte olmayan COX inhibitörü non-steroid antiinflatuar grubunda bir ilaçtır. Yapısında asimetrik karbon atomu içerir ve iki izomeri vardır (Montoya ve ark 2004).

Etki mekanizması; araşidonik asit metabolizmasında COX enziminin inhibisyonunu oluşturarak prostaglandinlerin, prostasiklinlerin, tromboksan A2 sentezini bloke etmektedir. Düşük oranda Ketoprofen, araşidonik asit basamaklarının bir bölümü olan lipooksijenaz yolunu inhibe ederek, hücre ortamlı enflamasyonu azaltır. COX enzimini seçici olmadan inhibe ettiği için farklı hayvan türlerinde farklı etki gösterdiği bildirilmiştir. Veteriner hekimlikte; hayvanlardaki ateşi düşürmede, buzağılarda pnömoni semptomlarını azaltmada, atlarda kolik vakaları ile birçok türde operasyon sonrası travmaları önlemek amacıyla kullanılmaktadır (Lees ve ark 2004).

1.14. NSAID İlaçların Reprodüktif Performans Amacıyla Kullanımı

Günümüzde, çiftlik hayvanlarında dölderimini artırmak amacıyla tohumlama/aşım sonrası NSAID ilaç uygulamaları araştırmacıların ilgisini çekmeye devam etmektedir. Özellikle koyun, keçi ve ineklerde farklı etken maddede NSAID türevi ilaçların gebeliğin erken dönemlerinde uygulanarak, hayvanlardaki gebe kalma oranları üzerine etkisi yoğun olarak araştırılmaktadır.

Ruminantlarda, embriyo implantasyonu ve ardından başarılı plasentasyon için konseptus ve uterus arasında yeterli senkronizasyonun olması esastır (Nakamura ve ark 2020). Gebelik şekillenmiş ise gebeliğin devamlılığı için PGF2 α 'nın uterustan salınımının engellenmesi ve CL'nin kalıcılığının sağlanması gerekir. Bu dönemde CL'nin lize olmasına sebep olan PGF2 α salınımı, embriyonun trofoblast hücrelerinde sentezlenen IFN- τ tarafından inhibe edilmektedir. Bu sayede gebeliğin maternal kabulü oluşmaktadır. Diğer taraftan, anne ile embriyo arasında asenkronizasyon meydana geldiğinde, konseptus luteolitik özellikteki PGF2 α salınımını yeterli düzeyde baskılayamaz ve embriyonik kayıplara yol açar. Bu noktadan hareketle NSAID'ler ile PGF2 α salınımının baskılanarak CL'nin yaşam süresinin uzatılması ve böylelikle zayıf gelişim gösteren embriyoya yeterli miktarda IFN- τ salınımı için zaman kazandırılması hedeflenmektedir (Binelli ve ark 2001, Guzeloglu ve ark 2007, Erdem ve Guzeloglu 2010, Aksu 2019).

Koyunlar üzerindeki araştırmalarda; Ake-Lopez ve ark (2005), aşım sonrası 11. günden başlayarak 8 g¼n boyunca 2,2 mg/kg kas içi NSAID grubunda yer alan flunixin meglumin (FM) uygulaması yaptıkları bir çalışmada; gebe kalma ve doğum oranı üzerine olumlu bir etkisinin olmadığını ama siklus uzunluğunu artırdığını belirtmişlerdir. Benzer bir araştırmada; Allaban (2019), koyunlara aşım sonrası 9. ve 10. g¼nlerde flunixin meglumin enjeksiyonu yapmışlardır. Deneme ve kontrol grupları arasında gebe kalma oranını sırasıyla %40,9 ve %33,3 doğum oranını ise %77,7 ve %87,5 bulmuşlardır. FM uygulamasının sadece sayısal olarak gebe kalma oranını artırdığını tespit etmişlerdir. Diğer bir çalışmada ise; koyunlara sezon dışında kısa süreli progesteron içeren protokolle muamele edilip, aşım sonrası 9-10. g¼nlerde diklofenak veya karprofen içeren NSAID'ler uygulanmış ve reproduktif parametreler üzerine etkilerinin olmadığını bildirilmiştir (Kutlu ve ark 2022a).

Keçilerde yapılan araştırmalarda; ¼reme sezonunun ¼ncesinde teke etkisiyle ¼str¼sleri uyarılmış keçilere, aşım sonrası 15-16. g¼nlerde diklofenak sodyum enjeksiyonu yapılmış ve gebelik oranlarını artırdığını bildirilmiştir (Doğruer ve ark 2012). Çiftleşme d¼nemine geçişte 17 g¼n boyunca intravajinal s¼nger ile senkronize edilen keçilere aşım sonrası 14. g¼nde 1,4 mg/kg karprofen uygulanmış ve gebelik oranlarında sayısal bir artışa sebep olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada aşım sonrası 16. g¼nde serum progesteron d¼zeyi deneme grubunda, kontrol grubuna g¼re daha y¼ksek bulunmuştur (Kutlu ve ark 2022b). Farklı bir çalışmada; progesteron içeren intravajinal s¼ngerler ile senkronize edilen keçilere aşım sonrası 15. g¼nde kas içi FM uygulanmış, geç luteal fazda erken gebelik için zararlı olduğu belirlenmiştir (Cetin ve ark 2014).

¼neklerde yapılan çalışmalarda ise; G¼zeloęlu ve ark (2007) tohumlamalar sonrası 15-16. g¼nde holstein ırkı d¼velere flunixin meglumin uygulamasının gebe kalma oranını artırdığını bildirmişlerdir. Bu oranı deneme grubunda %76,9 kontrol grubunda %50 bulmuşlardır. Merrill ve ark (2007) tohumlamalar sonrası 14. g¼nde kas içi yolla 2,2 mg/kg dozunda FM enjeksiyonu yapmışlardır. İstatiksel olarak anlamlı fark olmasa da uygulama yapılan gruplarda gebelik oranları y¼ksek bulunmuştur. Benzer şekilde, Birten ve ark (2012) ovsynch protokol¼n¼ takiben tohumlama sonrası 13-14. g¼nlerde iki kez FM uygulamışlar ve gebe kalma oranının deneme grubunda y¼ksek olduğunu bildirmişlerdir. Bazı çalışmalarda ise ineklerde

tohumlamalar sonrası 14-15. ve 15-16. günlerdeki FM uygulamasının gebe kalma oranlarını etkilemediği tespit edilmiştir (Von Krueger ve Heuwieser 2010). Alkan ve ark (2021) doğumdan sonra uzun süre gebe kalmamış inekleri progesteron+ovsynch içeren protokol ile senkronize etmişlerdir. Tohumlamaları yapılan ineklere tohumlama sonrası 14. günde karprofen uygulanmış, deneme grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek gebe kalma oranı elde etmişlerdir. Diğer bir çalışmada ise sabit zamanlı tohumlamalar sonrası 15. günde ineklere 3,3 mg/kg dozda kas içi olarak Ketoprofen uygulanmıştır. Ketoprofen enjeksiyonu yapılan grupta gebe kalma oranının arttığı gözlemlenmiştir (Dursun 2011).

Araştırmada, MAP ile senkronize edilen Akkaraman ırkı koyunlarda aşım sonrası 9-10. günlerde enjekte edilen Ketoprofen'in dölverimi parametreleri üzerine etkilerini incelemek amaçlanmaktadır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Etik Kurul Onayı

Sunulan tez çalışması, Bahri Dağdaş Uluslararası Tarımsal Araştırma Enstitüsü, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından verilen 28.08.2020 tarih ve 110 sayılı numaralı etik kurul izni ile yürütüldü.

2.2. Hayvan Materyali

Çalışma, Konya ili 1007 m rakım “37.868267 enlem ve 32.553558 boylamda” yer alan “T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı Bahri Dağdaş Uluslararası Tarımsal Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü” Küçükbaş Hayvan Yetiştirme ünitesinde gerçekleştirildi.

Hayvan materyalini; enstitünün küçükbaş hayvan yetiştirme ünitesi bünyesinde bulunan, yarı açık ağıllarda barındırılan, klinik olarak herhangi bir hastalık belirtisi göstermeyen ve en az bir doğum yapmış, canlı ağırlıkları 55-60 kg olan, Akkaraman ırkı 2-6 yaş aralığında 80 baş koyundan oluşturuldu.

Çalışma, aşım sezonu olan Eylül-Ekim aylarında yapıldı. Koyunlara koç katımı 2 hafta öncesinden başlayan ve koç katımı süresince devam eden kaba yeme (buğday sapı, fiğ kuru otu) ilaveten arpa, mısır, yulaf, ayçiçeği küspesinden oluşan karışımdan 500 gr/koyun/konsantre (2600 ME, %16 ham protein) ek yemleme yapıldı. Su ihtiyaçları otomatik suluklarla sağlandı. Hayvanların rutin aşılama programında olan Enterotoksemi, Çiçek, Şap ve Anti paraziter ilaç uygulamaları koç katımından bir ay öncesinde tamamlandı.

2.3. Koyunların Senkronizasyonu ve Elde Aşımlarının Yaptırılması

Koyunların östrüs senkronizasyonu amacıyla progesteron emdirilmiş süngerler (Esponjavet 60 mg Medroksiprogesteron asetat, Hipra, İspanya) kullanıldı. Uygulamaya başlamadan önce koyunlar zapturapta alındı ve vulva dudakları sulandırılmış povidon iyot ile dezenfekte edildikten sonra kâğıt havluyla kurulandı. Koyunlara süngerler özel uygulama aplikatörü ile vajinaya yerleştirildi. Aplikatörün her uygulama öncesinde dezenfeksiyonu yapıldı ve kayganlaştırıcı jel sürüldü. Süngerler uygulandıktan 6 gün sonra çekme iplerinden vajinadan uzaklaştırıldı. Süngerleri çıkarılan koyunlara 500 IU PMSG (Esponjavet PMSG, Hipra, İspanya) ve

10 mg PGF₂ α (12,5 mg/kg dinoprost tromethamine, Dinolytic, Pfizer, İstanbul) aynı anda kas içi olarak enjekte edildi.

Östrüs tespitinde, enjeksiyonlardan sonra 4 gün boyunca sabah ve akşam olmak üzere günde iki defa damızlık olarak kullanılmayan arama koçları (25 koyuna / 1 koç) kullanıldı. Koçlarının karın altından koç önlüğü bağlanarak kontrollü bir şekilde östrüs tespiti yapıldı. Östrüs gösteren koyunlar elde aşım ile fertilitesi bilinen koçlarla çiftleştirildi.

2.4. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Çalışmada östrüs gösteren 80 baş koyunun elde aşımı yapıldıktan sonra rastgele *Ketoprofen* ve *Kontrol grubu* olarak iki eşit gruba ayrıldı.

Ketoprofen grubu (KPG; n=40): Bu gruba dahil edilen koyunlara elde aşım sonrası 9 ve 10. günde 3 mg/kg dozunda Ketoprofen (100 mg Ketoprofen, Rifen, Richterpharma, Avusturya) kas içi olarak uygulandı (Şekil 2.1).

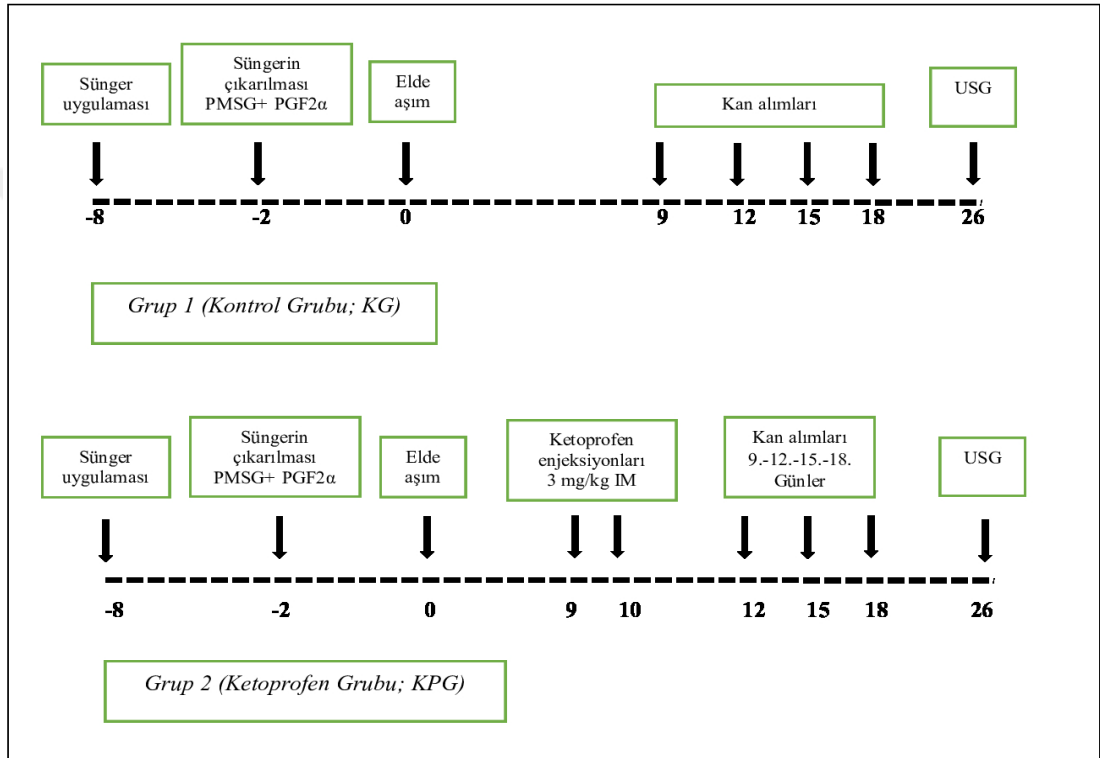
Kontrol grubu (KG; n=40): Bu grupta olan koyunlara elde aşım sonrası 9 ve 10. günde serum fizyolojik kas içi olarak uygulandı.

2.5. Kan Örneklerinin Alınması

Aşım sonrası KPG ve KG grubundaki tüm koyunlardan kan progesteron düzeyinin değerlendirilmesi amacıyla 9, 12, 15 ve 18. günlerde vena jugularisten 10 mL kan örnekleri alındı. Toplanan kanlar 3000 devir/dakika 15 dk santrifüj edilerek serumları çıkarıldı. Serumlar 1 mL'lik eppendorf tüplere aktarıldı. Progesteron analizinin yapılacağı zamana kadar -18°C'de muhafaza edildi.

2.6. Gebelik Muayenesi

Çalışmadaki koyunlara elde aşım sonrası 26. günde trans-rektal olarak gebelik muayenesi yapıldı. Ultrason cihazı olarak 5-8 MHz frekans aralığına sahip linear rektal probu Mindray DP50 VET kullanıldı. Muayene öncesinde hayvanlar zaptırapta alınıp, rektumda birikmiş dışkı varsa temizlendi. Koyunlarda kullanılan özel rektal ultrason probu üzerine jel sürülerek rektuma girildi. Gebelik, embriyonun amniyon kesesi içinde görülmesi ve kalp atımının tespitine göre belirlendi.



Şekil 2.1 Çalışmanın Uygulama Protokolü

2.7. Progesteron Analizi

Progesteron düzeyi Abbott Architect marka hormon tayin cihazı (Abbott,USA) ile aynı marka progesteron analiz kitleri ve “Chemiluminescence Enzyme Immunoassay (CLIA)” yöntemi ile belirlendi.

2.8. Dölverimi Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Çalışmada dölverimi parametreleri olan; gebelik oranı, doğum oranı, tek doğum oranı, çoğul doğum oranı ve kuzu verimleri aşağıda belirtilen şekilde hesaplandı(Kuru ve ark 2020).

- Gebelik oranı (%): Gebe koyun sayısı / Koyun sayısı x 100.
- Doğum oranı (%): Doğum yapan koyun sayısı / Gebe koyun sayısı x 100.
- Tek doğum oranı (%): Tek doğuran koyun sayısı / Doğuran koyun sayısı x100.
- Çoğul doğum oranı (%): Çoğul doğum yapan koyun sayısı / Doğuran koyun sayısı x 100.
- Kuzu verimi: Doğan kuzu sayısı / Doğuran koyun sayısı.

2.9. İstatiksel Analizler

Sunulan çalışmada verilerin değerlendirilmesinde SPSS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı kullanıldı. Dölverimi parametrelerinin değerlendirilmesinde Ki-kare testi ve Fisher'in Tam testi, farklı günlerdeki kan progesteron seviyelerinin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t-testi kullanıldı. Hesaplanan verilerdeki p değerinin <0,05 olması durumunda istatistiki sonucun önemli olduğu kabul edildi.

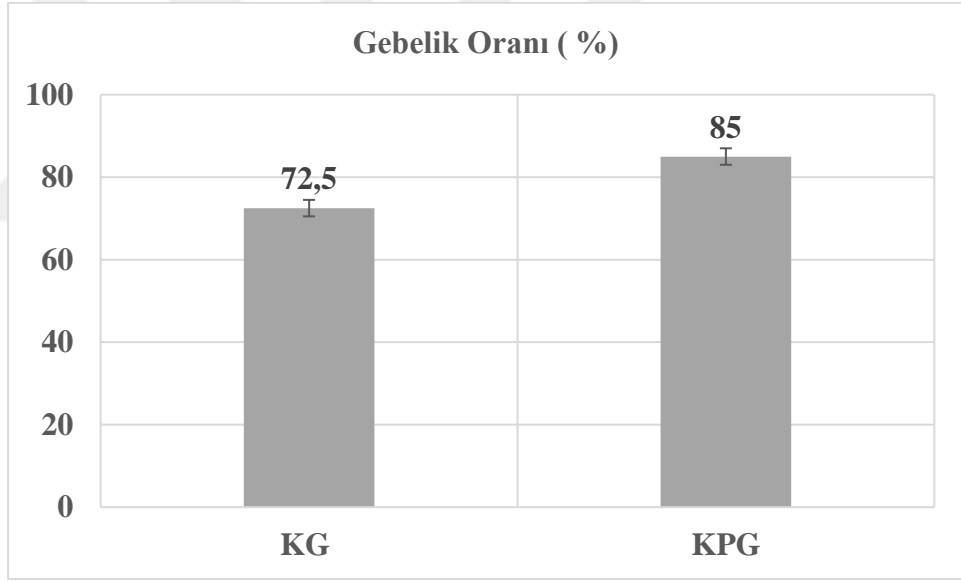
3. BULGULAR

Çalışma süresi boyunca sağlık durumu ya da herhangi bir sebepten dolayı hiçbir koyun çalışma dışı bırakılmadı.

Dölverimi parametreleri (Gebelik oranı, doğum oranı, tek doğum oranı, çoğul doğum oranı, kuzu verimi) ve aşımalar sonrası (9, 12, 15 ve 18.) günlerde alınan kan progesteron değerleri istatistiki olarak değerlendirilerek aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

3.1. Gebelik Oranı

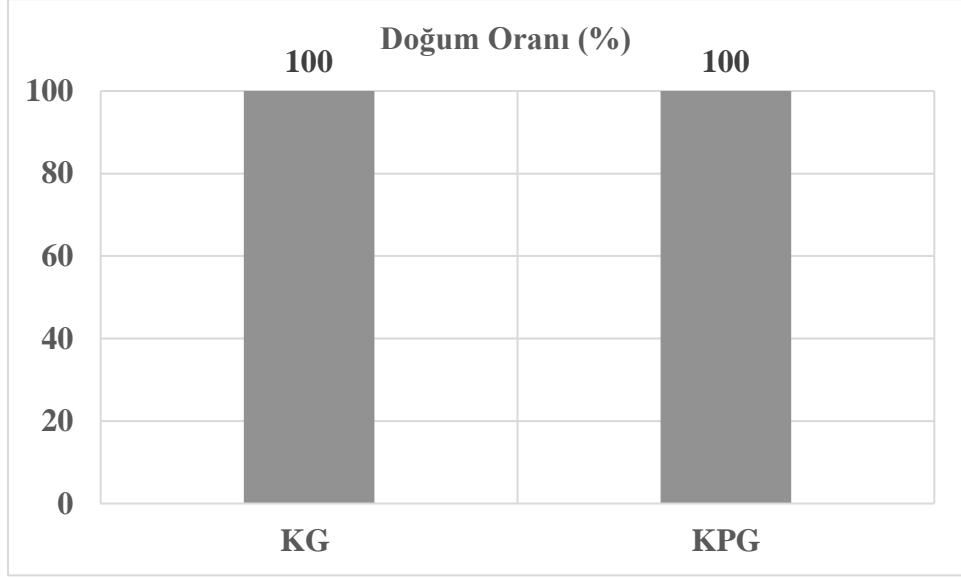
Çalışmada gebelik oranı; Ketoprofen grubunda %85 (34/40), Kontrol grubunda %72,5 (29/40) olarak tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 3.1).



Şekil 3.1 Gebelik oranı

3.2. Doğum Oranı

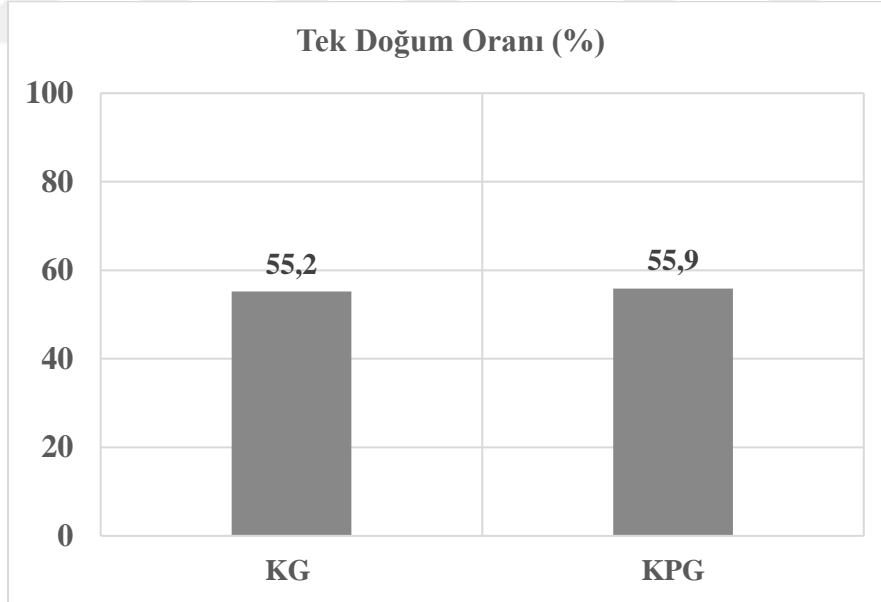
Çalışmada doğum oranı; Ketoprofen grubunda %100 (34/34), Kontrol grubunda %100 (29/29), olarak tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 3.2).



Şekil 3.2 Doğum oranı

3.3. Tek Doğum Oranı

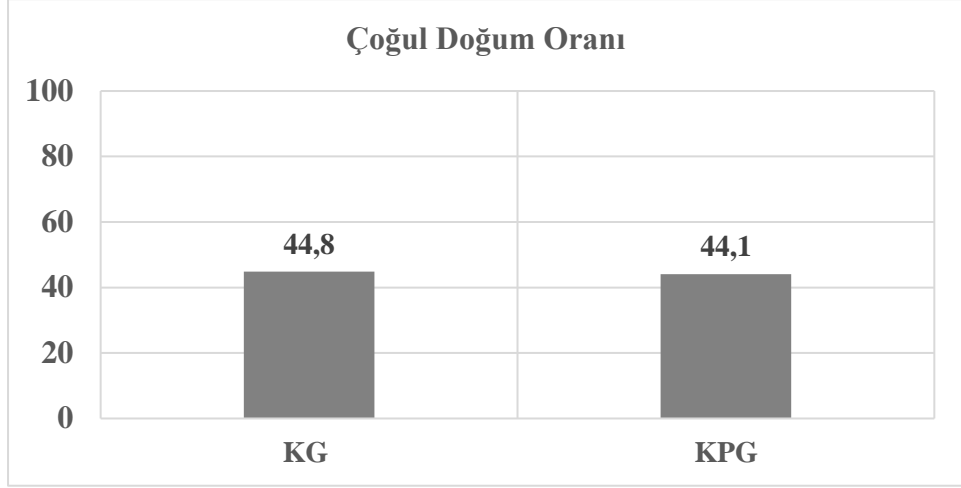
Çalışmada tek doğum oranı; Ketoprofen grubunda %55,9 (19/34), Kontrol grubunda %55,2 (16/29) olarak tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 3.3).



Şekil 3.3 Tek doğum oranı

3.4. Çoğul Doğum Oranı

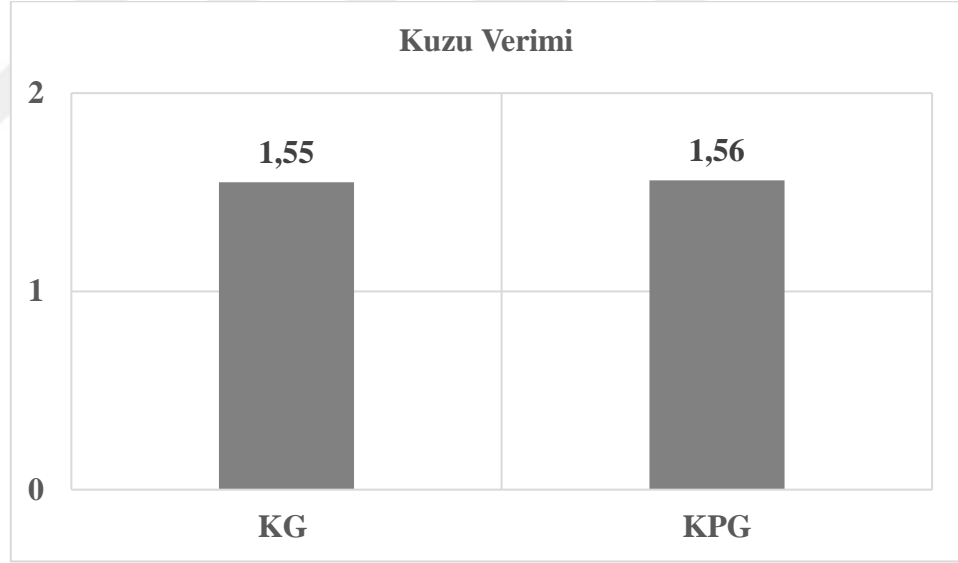
Çalışmada çoğul doğum oranı; Ketoprofen grubunda %44,1 (15/34), Kontrol grubunda %44,8 (13/29) olarak tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 3.4).



Şekil 3.4 Çoğul doğum oranı

3.5. Kuzu Verimi

Çalışmada kuzu verimi; Ketoprofen grubunda 1.56 (53/34), Kontrol grubunda 1,55 (45/29) olarak tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 3.5).



Şekil 3.5 Kuzu verimi

Çizelge 3.1 Çalışmada elde edilen dölverimi parametrelerinin sonuçları

Parametre	KG (n=40)	KPG (n=40)
Gebelik oranı	%72,5 (29/40)	%85 (34/40)
Doğum oranı	%100 (29/29)	%100 (34/34)
Tek doğum oranı	%55,2 (16/29)	%55,9 (19/34)
Çoğul doğum oranı	%44,8 (13/29)	%44,1 (15/34)
Kuzu sayısı	45	53
Tek	16	19
İkiz	10 (20)	11 (22)
Üçüz	3 (9)	4 (12)
Kuzu verimi	1,55 (45/29)	1,56 (53/34)

* (p>0,05);

3.6. Kan Progesteron Düzeyleri

KPG ve KG grupları arasında 9, 12 ve 15. günündeki kan P4 seviyeleri istatistiki olarak önemsizken, 18. günde KPG grubunda kan P4 düzeyi ($3,75\pm 2,36$ ng/mL), KG grubunun 18. gününe ($2,45\pm 1,84$ ng/mL) göre daha yüksek bulundu ($p<0,05$), (Çizelge 3.2), (Çizelge 3.3), (Çizelge 3.4). Her iki grupta 18. gün kan progesteron seviyeleri ile 26. günde ultrason ile gebelik muayene sonuçları (çizelge 3.5)'de verilmektedir.

Çizelge 3.2 Gebe olmayan koyunlardaki kan progesteron düzeylerine ait tanımlayıcı istatistikler (ng/ml)

Gün	Grubu	n	ort.	ss.	Minimum	Maksimum
9.Gün	KPG	6	3,050	1,041	1,500	4,500
	KG	11	2,709	1,181	1,400	4,800
12.Gün	KPG	6	3,550	1,628	1,600	5,800
	KG	11	4,682	1,627	1,800	6,600
15.Gün	KPG	6	4,783	1,642	3,400	7,600
	KG	11	4,155	2,307	0,800	7,800
18.Gün	KPG	6	0,317	0,531	0,100	1,400
	KG	11	0,282	0,384	0,100	1,300

ort. : Aritmetik Ortalama, ss.: Standart sapma

Çizelge 3.3 Gebe koyunlardaki kan progesteron düzeylerine ait tanımlayıcı istatistikler (ng/ml)

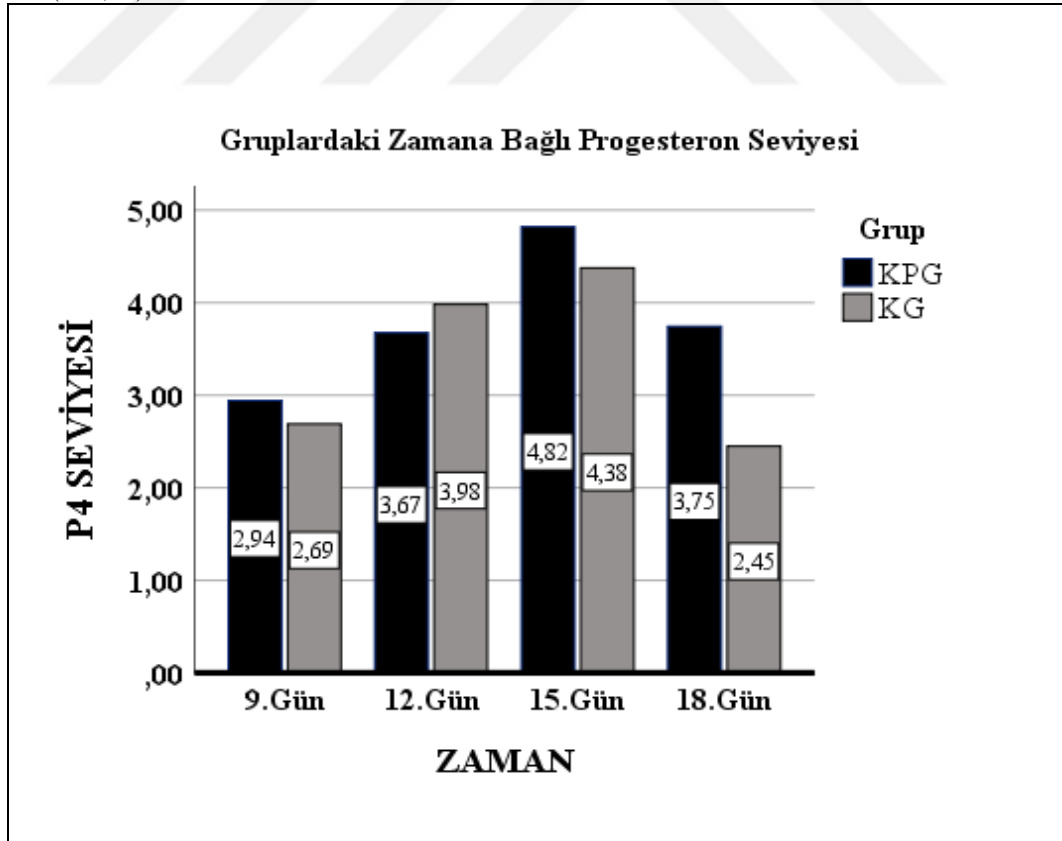
Gün	Grubu	n	ort.	ss.	Minimum	Maksimum
9.Gün	KPG	34	2,924	1,315	1,100	6,700
	KG	29	2,683	1,055	1,200	5,500
12.Gün	KPG	34	3,697	1,415	1,800	7,600
	KG	29	3,717	1,830	1,500	9,600
15.Gün	KPG	34	4,826	2,215	2,100	11,300
	KG	29	4,458	1,999	1,300	9,800
18.Gün	KPG	34	4,350	2,010	1,100	10,500
	KG	29	3,272	1,456	1,000	8,300

ort. : Aritmetik Ortalama, ss.: Standart sapma

Çizelge 3.4 Çalışmadaki koyunların ortalama kan progesteron düzeyleri ait istatistikler (ng/mL)

Gün	KG (n=40)		KPG (n=40)		p
	ort.	ss.	ort.	ss.	
9	2,69 ± 1,08		2,94 ± 1,27		0,340
12	3,98 ± 1,80		3,67 ± 1,43		0,401
15	4,38 ± 2,06		4,82 ± 2,12		0,344
18	2,45 ± 1,84		3,75 ± 2,36		0,008

*(P<0,05)



Şekil 3.6 Gruplardaki zamana bağlı kan progesteron seviyesi (ng/mL)

Çizelge 3.5 Gruplardaki koyunların 18. gün kan P4 seviyeleri (ng/mL) ile 26.gün ultrasonografik gebelik muayenesi (USG) sonuçları

Kontrol Grubu		
Kulak no	18.Gün	USG 26.Gün
1	2,4	Gebe
2	1,5	Gebe
3	4,0	Gebe
4	3,9	Gebe
5	2,1	Gebe
6	2,4	Gebe
7	2,8	Gebe
8	3,5	Gebe
9	3,8	Gebe
10	3,0	Gebe
11	3,2	Gebe
12	3,5	Gebe
13	4,9	Gebe
14	3,7	Gebe
15	2,4	Gebe
16	2,9	Gebe
17	2,2	Gebe
18	5,6	Gebe
19	2,2	Gebe
20	1,7	Gebe
21	3,2	Gebe
22	2,2	Gebe
23	5,0	Gebe
24	8,3	Gebe
25	3,2	Gebe
26	1,0	Gebe
27	4,6	Gebe
28	3,6	Gebe
29	2,1	Gebe
30	0,1	Boş
31	0,7	Boş
32	0,1	Boş
33	0,1	Boş
34	0,1	Boş
35	1,3	Boş
36	0,3	Boş
37	0,1	Boş
38	0,1	Boş
39	0,1	Boş
40	0,1	Boş

Ketoprofen Grubu		
Kulak no	18.Gün	USG 26. Gün
1	2,2	Gebe
2	4,9	Gebe
3	5,4	Gebe
4	3,1	Gebe
5	5,9	Gebe
6	3,4	Gebe
7	3,6	Gebe
8	5,8	Gebe
9	7,4	Gebe
10	5,3	Gebe
11	3,3	Gebe
12	7,0	Gebe
13	2,7	Gebe
14	1,7	Gebe
15	4,7	Gebe
16	10,5	Gebe
17	4,4	Gebe
18	3,9	Gebe
19	3,4	Gebe
20	1,9	Gebe
21	4,9	Gebe
22	2,2	Gebe
23	4,2	Gebe
24	3,1	Gebe
25	1,1	Gebe
26	3,9	Gebe
27	3,7	Gebe
28	2,6	Gebe
29	8,3	Gebe
30	6,9	Gebe
31	4,7	Gebe
32	2,7	Gebe
33	3,9	Gebe
34	5,2	Gebe
35	0,1	Boş
36	0,1	Boş
37	0,1	Boş
38	1,4	Boş
39	0,1	Boş
40	0,1	Boş

4. TARTIŞMA

Çiftlik hayvanlarında embriyonik ölümler, dölverimi kayıplarının en önemli nedenlerinden birisidir. Koyunlarda embriyonik ölümler; aşımardan sonra gebeliğin sağlanamaması, gebe kalmanın gecikmesi, doğum sezonunun uzaması ve hayvan başına elde edilen kuzu veriminin azalmasına yol açmaktadır (Sarıbay ve Erdem 2007). Embriyonik kayıpların büyük bir kısmı, gebe kaldıktan sonraki ilk birkaç hafta içerisinde fertilizasyon ile gebeliğin maternal kabul aşamasında meydana gelmektedir (Lonergan ve ark 2016). Koyunlarda bu dönemdeki kayıpların %20-30 aralığında olduğu bildirilmiştir. Toplamda bu kayıpların %70-80'i aşımardan sonraki 8-16. günler arasında meydana geldiği bildirilmektedir (Bolet 1986). Bu dönemdeki kayıpları azaltmak amacıyla kullanılan yöntemlerden birisi de NSAID'lerin kullanılmasıdır. Sunulan çalışmada Akkaraman ırkı koyunlarda maternal kabul döneminde NSAID'lerden Ketoprofenin dölverimi üzerine etkisi araştırılmıştır.

Koyunlarda östrüs senkronizasyonu amacıyla kullanılan progesteron emdirilmiş intravajinal sünger uygulamaları sezon içi veya sezon dışında sıklıkla tercih edilen yöntemlerden birisidir. Süngerler vajinaya yerleştirildikten sonra normal seksüel siklustaki diöstrüs süresi taklit edilir. Genellikle 9-14 günlük periyotlarda uygulanmaktadır. Özellikle üreme mevsimi dışında follikül gelişimini desteklemek aynı zamanda ovulasyonu uyarmak amacıyla süngerin çıkarılması sırasında ya da sünger çıkarılmadan 48 saat öncesinde PMSG enjeksiyonları önerilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda 5-7 günlük kısa süreli progesteron kullanımının, uzun süreli uygulamalar kadar etkili olduğu bildirilmektedir (Wildeus 2000, Vinales ve ark 2001, Karaca ve ark 2009). Ataman ve ark (2006) yaptıkları çalışmada üreme sezonundaki koyunlarda 7 ve 12 gün süreyle uyguladıkları vajinal sünger uygulamalarından %100 östrüs oranı elde etmişlerdir. Karaca ve ark (2009) ise üreme mevsimine geçiş döneminde 7 ve 12 günlük intravajinal sünger uygulamalarından sırasıyla %88,8 ve %92,5 oranında östrüs elde ettiklerini bildirmişlerdir. Kısa süreli sünger uygulamalarının sahada kullanımının daha kolay ve pratik olduğu, süngerlerin vajinada daha kısa süre kalması nedeniyle vajinada oluşabilecek muhtemel komplikasyonların daha az olacağı ifade edilmektedir (Ataman ve ark 2006). Sunulan çalışmada önceki araştırmalarda elde edilen olumlu sonuçlar ve hayvan refahı göz önünde bulundurularak, bu araştırmada östrüs senkronizasyonunda kısa süreli intravajinal sünger uygulaması tercih edilmiştir. Uygulama sırasında ve sonrasında

süngerin düşmesi gibi herhangi bir olumsuzluk yaşanmamıştır. Çalışmada kullanılan Akkaraman ırkı koyunların gün ışığına bağımlılığı yüksek olduğundan üreme sezonu diğer ırklara göre kısa olabilmektedir. Dolayısıyla bu ırklarda sezon içerisinde uygulanacak senkronizasyonlarda kısa süreli intravajinal sünger kullanımının daha uygun bir tercih olduğu düşünülmektedir.

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ağrı kesici, ateş düşürücü ve yangı giderici özelliklerinden dolayı veteriner hekimlikte yaygın olarak kullanım alanı bulmaktadır (Satılmış ve Bilgili 2013). Bunların yanı sıra NSAID'lerin çiftlik hayvanlarında suni tohumlamalar sonrasında ve embriyo transferlerinde reproduktif verimi artırmak için kullanıldığı bildirilmektedir (Binelli ve ark 2001, Alkan ve Erdem 2018). NSAID'ler bu etkilerini erken gebelikte PGF2 α 'nın salınımını inhibe ederek CL luteolizisini engellemesi veya geciktirmesi ve dolaylı olarak yüksek progesteron seviyelerini korumasıyla meydana getirmektedirler (Paksoy ve Daş 2013). Güzeloğlu ve ark (2007) tohumlamalar sonrası 15-16. günde holstein ırkı düvelere FM uygulamasının gebe kalma oranını artırdığını bildirmişlerdir (deneme grubunda %76,9, kontrol grubunda %50). Merrill ve ark (2007) tohumlamalar sonrası 14. günde uygulanan FM enjeksiyonun gebelik oranlarını artırdığını tespit etmişlerdir (deneme grubu %71, kontrol grubu %61). Birten ve ark (2012) ovsynch protokolünü takiben tohumlama sonrası 13-14. günlerde iki kez FM uygulanan grupta gebe kalma oranının kontrol grubuna göre yüksek olduğunu bildirmişlerdir (deneme grubu %65,51, kontrol grubu %53,84). Diğer bir çalışmada ise Elli ve ark (2001) ineklerde embriyo transferi öncesinde uygulanan İbuprofenin gebelik oranını önemli derecede artırdığı belirlemişlerdir (deneme grubu %82, kontrol grubu %56). Sunulan çalışmada gebe kalma oranı KPG grubunda %85 elde edilirken; KG grubunda %72,5 olarak elde edildi. İstatistiki olarak önemli olmasa da KPG grubundaki bu oran, KG grubuyla karşılaştırıldığında %12,5'lük artış sağlanmıştır ($p>0,05$). Dolayısıyla aşım sonrası yapılan bu uygulamanın progesteron yetersizliğine bağlı meydana gelebilecek bir kısım embriyonik ölümleri önleyerek daha yüksek gebe kalma oranı elde edildiği düşünülmektedir. Nitekim Erdem ve ark (2006), senkronize edilen koyunlarda embriyonik ölümlerin daha çok elde edilecek fötüs sayısında azalmayla meydana geldiği bildirilmektedir. Bu yöntemin daha fazla hayvan materyali üzerinde uygulanarak endokrinolojik, biyokimyasal yöntemlerle birlikte desteklenmesi etki mekanizmasının izahı bakımından gerekli olduğu kanısına varıldı.

Ruminantlarda, CL ve plasenta tarafından salgılanan progesteron gebeliğin oluşması, sürdürülmesi ve başarısı için gereklidir (Bartlewski ve ark 2017). Gebelik şekillenmiş ise gebeliğin devamlılığı için PGF2 α 'nın uterustan salınımının engellenmesi ve CL'un kalıcılığının sağlanması esastır. Bu dönemde PGF2 α salınımı, embriyo tarafından sentezlenen IFN- τ aracılığıyla engellenmektedir. Bu sayede gebeliğin maternal kabulü oluşmaktadır. Buna karşın, anne ve embriyo gelişimi arasında asenkronizasyon meydana geldiğinde, konseptus luteolitik özellikteki PGF2 α salınımını yeterli derecede baskılayamaz ve embriyonik kayıplar meydana gelir. Bu noktadan hareketle NSAID'ler ile PGF2 α salınımının baskılanarak CL'nin yaşam süresinin uzatılması ve zayıf olarak gelişen embriyoya yeterli miktarda IFN- τ üretimi için zaman kazandırılması amaçlanmaktadır (Binelli ve ark 2001, Ake-Lopez ve ark 2005, Guzeloglu ve ark 2007, Erdem ve Guzeloglu 2010). Sunulan çalışma; koyunlarda embriyonik ölümlerin önlenmesi ile dölveriminin artırılmasına yönelik nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç uygulama seçeneğini içermektedir. Bu sayede embriyonik ölümler önlenerek daha yüksek gebe kalma oranları elde edilmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde gebeliğin daha çok önemsendiği biyoteknolojik girişimlerde (embriyo transferi, suni tohumlama vs.) dölveriminin artırılmasına yönelik alternatif bir seçenek olarak düşünülebilir.

Küçük ruminantlarda aşım sonrası NSAID uygulamalarının üreme üzerindeki etkisinin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Ake-Lopez ve ark (2005), Pelibuey koyunlarında aşım sonrası 11. günden başlayarak 8 gün boyunca 2,2 mg/kg kas içi flunixin meglumin uygulamasının, gebe kalma ve doğum oranı üzerine olumlu veya olumsuz herhangi bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Kutlu ve ark (2022a), Macar merinoslarında sezon dışı kısa süreli progesteron içeren protokolle senkronize edip, aşım sonrası 9-10. günlerde diklofenak veya karprofen içeren NSAID'ler uygulamış ve reproduktif parametreler üzerinde önemli bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Beltrame ve ark (2014), senkronize ettikleri koyunlarda sabit zamanlı trans servikal veya laparoskopik olarak tohumlamalar sonrası 9-19. günler arasında günde iki kez FM enjeksiyonunun gebelik oranını %14,9 oranında azalttığını bildirmişlerdir. Çetin ve ark (2014), progesteron içeren sünger ile senkronize edilen keçilere aşım sonrası 15. günde kas içi FM uygulamasının gebe kalma oranının kontrol grubuna göre %16,9 daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Bu durumun

işletmelerdeki bakım besleme şartlarının yetersiz olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Koyunlarda yapılan farklı araştırmalarda olumlu sonuçlara da ulaşılmıştır. Allaban (2019), koyunlara aşım sonrası 9. ve 10. günlerde FM enjeksiyonu uygulamış, deneme grubunda gebe kalma oranının %7,6 daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Doğruer ve ark (2012), keçilerde üreme sezonunun başlangıcında teke etkisi ile östrüsleri uyarılan keçilere, aşım sonrası 15-16. günlerde diklofenak sodyum enjeksiyonunun gebelik oranını %25,9 artırdığını bildirmişlerdir. Aksu (2019), FGA içeren süngerle östrüsleri senkronize edilen laktasyondaki keçilere, aşım sonrası 14-15. günlerde diklofenak sodyum uygulamış, deneme grubunda (%82,5) gebelik oranını kontrol grubuna (%61,7) göre daha yüksek bulmuştur. Kutlu ve ark (2022b), çiftleşme dönemine geçişte 17 gün boyunca intravajinal sünger ile senkronize edilen keçilere aşım sonrası 14. günde 1,4 mg/kg karprofen uygulanmış ve gebelik oranlarında kontrol grubuna göre %3,3'lük bir sayısal artışa sebep olduğu tespit edilmiştir. Sunulan çalışmada, gebelik oranı KPG grubunda %85 elde edilirken; KG grubunda %72,5 olarak elde edildi. Deneme grubundaki bu oran, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında %12,5 oranında artış sağlanmıştır. Aynı zamanda çalışmada KPG ve KG gruplarında sırasıyla tek doğum oranı %55,9 (19/34); %55,2 (16/29), çoğul doğum oranı %44,1 (15/34); %44,8 (13/29) ve kuzu verimleri 1,56 (53/34); 1,55 (45/29) olarak bulunmuştur (Çizelge 3.2). Küçükbaş hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda olumlu ya da olumsuz farklı sonuçlar elde edilmiştir. Genel olarak çalışmalar değerlendirildiğinde tercih edilen NSAID'lerin istenilen başarının sağlanması üzerinde etkisinin olabileceği düşünülmektedir. Her bir ilacın avantajı olduğu kadar dezavantajı da mevcuttur. Özellikle aşım sonrası uygulanan antiinflamatuvar ilaçların embriyo üzerinde toksik etki oluşturmaması ve ilacın etki süresinin sonucu etkileyebileceği düşünülmektedir. Nitekim bu çalışmada tercih edilen Ketoprofenin, uygulama sonrası embriyo üzerinde herhangi toksik etki oluşturmadığı ve etki süresinin uzun olması sebebi ile kuzu verimlerinde sayısal olarak artış oluşturduğu düşünülmektedir.

Hayvancılık işletmelerdeki optimum çevre şartlarının olması (barınma, bakım-besleme vb.) ve sürü kayıtların düzenli bir şekilde alınması yapılan çalışmanın başarısını önemli ölçüde etkilemektedir. Özellikle koyunlarda dölverimini artıran

uygulamalarda aşımaların gözlenmesi ve kayıt altına alınması kritik önem arz etmektedir. Çalışmanın yapıldığı işletmede elde aşım yönteminin uygulanması ve kayıtların günü birlik tutulması araştırma hakkında güvenilir verilerin toplandığı söylenebilir. Ayrıca işletmenin bakım-besleme şartlarının iyi olması yapılan araştırmanın etkinliğini olumlu olarak etkilediği düşünülmektedir.

Progesteron gebeliğin oluşması ve devam etmesi için esastır. Özellikle erken gebelikte uterustaki miyometriyal motiliteyi inhibe ederek uygun çevresel ortamın sağlanmasında önemli rol alır (Bartlewski ve ark 2017). Koyunlarda gebeliğin 18. gününde kan progesteron konsantrasyonu ortalama 3-5 ng/mL aralığında değişmektedir. Ancak gebeliğin devamı için 1 ng/mL'nin altına düşmemelidir (Pineda 2003). Karen ve ark (2003) yaptıkları çalışmada 18. günde alınan kanlarda, serum P4 konsantrasyonunu gebe olanlarda $3,3 \pm 0,9$ ng/mL, gebe olmayanlarda $0,4 \pm 0,4$ ng/mL olarak bildirmişlerdir (Karen ve ark 2003). Sunulan çalışmada aşım sonrası 18. günde alınan kan numunelerinde serum P4 konsantrasyonu KPG grubunda $3,75 \pm 2,36$ ng/mL; KG grubunda $2,45 \pm 1,84$ ng/mL tespit edildi (Çizelge 3.4). Gebeliğin 18. günündeki kan P4 düzeylerine göre minimum 1 ng/mL üzerinde olan koyunlar gebe olarak kabul edildi. Elde edilen sonuçlar önceki çalışmalarla uyum göstermektedir. Ancak KG grubunda 35 numaralı koyunda 18.gün P4 değeri 1,3 ng/mL, KPG grubunda 38 numaralı koyunda 18. gün P4 değeri 1,4 ng/mL olmasına rağmen 26. günde ultrasonografik muayenede gebe olmadıkları tespit edilmiştir. Bu durumun aşım sonrası 18. günden sonra meydana gelen bir erken embriyonik ölüm vakası olabileceği düşünülmektedir.

Luteal dönemde progesteron seviyesinin dolaylı veya direkt artırılması erken embriyonik ölümleri azalttığı bildirilmektedir (Sartori ve ark 2006). Bu dönemdeki progesteron artışı; iyi gelişim gösteren konseptus ve yeterli düzeyde IFN τ üretimine sebep olmaktadır. Dolayısıyla yüksek gebelik oranlarının oluşumunda etkilidir (Lonergan ve ark 2016). Ake-Lopez ve ark (2005), koyunlarda aşım sonrası FM uygulanan deneme grubunda, FM enjeksiyonu yapılmayan kontrol grubuna göre 1,87 günlük daha uzun bir östrüs siklusu ve 3,51 günlük daha uzun luteal faz süresinin olduğunu bildirmişlerdir. Siklusa uzama ve luteal fazın uzun sürmesi; CL'nin lizisinin engellenmesi buna bağlı olarak progesterondaki yüksek seviyenin korunduğu anlaşılmaktadır. Kutlu ve ark (2022a), aşım sonrası koyunlarda uyguladıkları

karprofen ve diklofenak enjeksiyonlarında kontrol ile deneme grupları arasında kan progesteron değerlerinde önemli bir farkın olmadığını bildirmişlerdir. Benzer diğer bir çalışmada Kutlu ve ark (2022b), keçilerde aşım sonrası 14. günde karprofen enjeksiyonu yapılan deneme grubunun 16. gündeki serum progesteron düzeyi kontrol grubundan (1,4 ng/mL) daha yüksek bulunmuştur.

Sunulan çalışmada, NSAID'lerin dölverimi yanında kan progesteron düzeylerine etkisi de değerlendirilmiştir. Bu amaçla KPG ve KG grubundaki koyunlardan aşım sonrası 9, 12, 15 ve 18. günlerde kan alımları yapıldı. Elde edilen sonuçlara göre KPG ve KG grubu kan progesteron düzeyleri sırasıyla 9. günde 2,94; 2,69, 12. günde 3,67; 3,98, 15. günde 4,82; 4,38 ve 18. günde 3,75; 2,45 olarak tespit edildi. Alınan numunelerde kan progesteron seviyelerinde KPG ve KG grubu arasında istatistiki fark önemsizken, KPG grubunda 18. gündeki kan progesteron seviyesi KG grubuna göre istatistiki olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 3.4, şekil 3.6). Veriler değerlendirildiğinde aşım sonrası 9 ve 10. günde uygulanan Ketoprofenin $PGF2\alpha$ salınımını önleyerek CL'nin luteolizisini engellediği, dolayısıyla 18. gündeki P4 seviyesini önemli ölçüde yükselttiği tahmin edilmektedir. Özellikle 18. gündeki kan P4 düzeyinin KPG grubunda daha yüksek çıkması kurgulanan hipotezle uyumluluk gösteren sonuçların alındığının göstergesidir. Diğer araştırmalarda istenilen sonuçların elde edilememesinin sebebi NSAID'lerin aşım sonrası doğru zamanda kullanılmamasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Koyunlarda embriyonun implantasyonu yaklaşık olarak gebeliğin 10-14. günlerde başlamaktadır. Bu dönemde gebeliğin devamlılığı için CL'nin luteolizisini engelleyen ya da geciktiren uygulamalar önem arz etmektedir. Dolayısıyla bu çalışmada 9 ve 10. günde ketoprofenin uygulanması tercih edilmiştir. Nitekim Ake-Lopez ve ark (2005), koyunlarda NSAID enjeksiyonu için en uygun zamanın, luteolizis başlamadan önce, aşım sonrası 9. veya 10. gün olacağını bildirmiştir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çiftlik hayvanlarında embriyonik kayıpları önlemeye yönelik girişimler önemini korumaktadır. Koyunlarda aşım sonrası dölverimini artırmak amacıyla kullanılan nonsteroid antiinflamatuvar ilaç uygulamaları tercih edilen yöntemlerden biridir.

Dölverimini artırmaya yönelik yapılacak uygulamaların endokrinolojik, biyokimyasal olarak desteklenmesi ve çalışmada daha fazla hayvanın kullanılması elde edilecek olan verilerin daha sağlıklı değerlendirilmesine olanak sağlayacaktır. Bu da yapılan uygulamanın olumlu veya olumsuz yönlerinin belirlenmesinde önem arz etmektedir.

Sunulan bu çalışmada Akkaraman ırkı koyunlarda aşım sonrası 9. ve 10. günde Ketoprofen uygulandı ve istatistiksel olarak önemli olmasa da sayısal olarak daha yüksek gebelik oranı elde edildi. Ayrıca daha fazla sayıda kuzu verimine ulaşılmıştır. Elde aşımın yapıldığı işletmelerde embriyonik kayıpları önleyerek, dolayısıyla dölverimini artırmak amacıyla alternatif bir yöntem olarak önerilebilir.

Sürü hayvanı olan koyunlarda aşımlar sonrası Ketoprofen uygulamasının güvenlik eşiğinin yüksek olması, hayvan sağlığına olumsuz bir etkisinin olmaması, ette ve sütte kalıntı bırakmaması, maliyetinin düşük ve uygulamasının pratik olması gibi nedenlerle dölveriminin artırılmasında uygun bir seçenek olabileceği düşünülmektedir.

6. KAYNAKLAR

- Abecia J-A, Forcada F, Vázquez M-I, Muiño-Blanco T, Cebrián-Pérez JA, Pérez-Pe R, Casao A, 2019. Role of melatonin on embryo viability in sheep. *Reproduction, Fertility and Development*, 31, 1, 82-92.
- Ak K, 2002. Koyunlarda reproduksiyon ve sun'i tohumlama. *Evcil Hayvanlarda Reproduksiyon ve Suni Tohumlama*, 189-205.
- Akçapınar H, 1994. Koyun Yetiştiriciliği. Ankara :Medisan Yayıncılık, s.1-20.
- Ake-Lopez R, Segura-Correa JC, Quintal-Franco J, 2005. Effect of flunixin meglumine on the corpus luteum and possible prevention of embryonic loss in Pelibuey ewes. *Small Ruminant Research*, 59, 1, 83-7.
- Aksu K, 2019. Effect of postbreeding steroid and non-steroid antiinflammatory injections on pregnancy rates in goats synchronized with fluorogestone acetate during breeding season (Master Thesis). Hatay Mustafa Kemal University.
- Alaşam E, 1997. Sığırlarda döl verimi ve sorunları In: Medisan, Ankara. Eds: Alaşam E, Şahal M, p. 325-88.
- Alaşam M, Alan M, A A, M. Bekyürek T, A Ç, 2001. İneklerde İnfertilite Sorunu. Editör: Alaşam E. *Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite*, 3. baskı. Medisan Yayınevi, Ankara, 267-90.
- Alkan H, Erdem H, 2018. İneklerde nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların reproduktif amaçlı kullanımı. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 13, 1, 112-20.
- Alkan H, Satılmış F, Karasahin T, Dursun S, Erdem H, 2021. Evaluation of the relationship between serum paraoxonase-1 activity and superovulation response/embryo yield in Holstein cows. *J Vet Med Sci*, 83, 3, 535-41.
- Allaban M, 2019. Aşım Sezonunda Östrüsleri Senkronize Edilen İvesi Irkı Koyunlarda Aşım Sonrası Flunixin Meglumin Uygulamasının Dölverimi Üzerine Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Anderson L, Ashdown R, Bahr J, Bakst M, Bazer F, Garner D, Geisert R, Hafez E, Jainudeen M, Zavy M, (1987). *Reproduction in Farm Animals*, (6 th) Lea & Febiger, USA.
- Ataman M, 2002. Koyun keçilerde reproduksiyon ve suni tohumlama. In: *Evcil Hayvanlarda Dölerme ve Sun'i Tohumlama* Eds:Çoyan K:Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayın Ünitesi,p.137-56.
- Ataman M, Akoz M, Akman O, 2006. Induction of synchronized oestrus in Akkaraman cross-bred ewes during breeding and anestrus seasons: the use of short-term and long-term progesterone treatments. *Revue de médecine vétérinaire*, 157, 5, 257-60.
- Ataman MB, Aköz M, Sarıbay MK, Erdem H, Bucak MN, 2013. Prevention of embryonic death using different hormonal treatments in ewes. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*,37,1,6-8.
- Barrett MP, Walmsley AR, Gould GW, 1999. Structure and function of facultative sugar transporters. *Current opinion in cell biology*, 11, 4, 496-502.
- Bartlewski P, Sohal J, Paravinja V, Baby T, Oliveira M, Murawski M, Schwarz T, Zieba D, Keisler D, 2017. Is progesterone the key regulatory factor behind ovulation rate in sheep? *Domestic Animal Endocrinology*, 58, 30-8.
- Bazer FW, Ott TL, Spencer TE, 1998. Maternal recognition of pregnancy: comparative aspects: a review. *Placenta*, 19, 375-86.
- Bazer FW, Spencer TE, Ott TL, 1996. Placental interferons. *American journal of reproductive immunology*, 35, 4, 297-308.
- Bell A, Ehrhardt R, Cronje P, 2000. Regulation of macronutrient partitioning between maternal and conceptus tissues in the pregnant ruminant. *Ruminant physiology: Digestion, metabolism, growth and reproduction* .Ed. PB Cronjé pp, 275-93.
- Beltrame RT, da Costa RLD, Quirino CR, Pacheco A, da Silva RMC, Esteves A, Oliveira AdFM, 2014. Use of flunixin meglumine in Santa Inês ewes submitted to laparoscopic and transcervical insemination. *Boletim de Indústria Animal*, 71, 4, 325-31.
- Binelli M, Thatcher W, Mattos R, Baruselli PS, 2001. Antiluteolytic strategies to improve fertility in cattle. *Theriogenology*, 56, 9, 1451-63.
- Birten E, Zonturlu AK, Korkmaz Ö, 2012. Sütçü ineklerde ovsynch protokolünü takiben uygulanan flunixin meglumin'in gebelik oranı üzerine etkisi. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1, 2, 88-91.
- Bolet G, 1986. Timing and extent of embryonic mortality in pigs sheep and goats: Genetic variability. In: *Embryonic mortality in farm animals*. Eds: Springer, p. 12-43.
- Brendemuehl J, Boosinger T, Pugh D, Shelby R, 1994. Influence of endophyte-infected tall fescue on cyclicity, pregnancy rate and early embryonic loss in the mare. *Theriogenology*, 42, 3, 489-500.

- Cam MA, Kuran M, Yildiz S, Selcuk E, 2002. Fetal growth and reproductive performance in ewes administered GnRH agonist on day 12 post-mating. *Animal Reproduction Science*, 72, 1-2, 73-82.
- Canoğlu E, Sarıbay K, 2012. Üreme kanalı morfolojisi ve üreme fizyolojisi. *Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve Jinekoloji TR: Medipres: Ed. Semecan A, Kaymaz M, Fındık M, Rışvanlı A, Köker A*, 521-48.
- Cetin Y, Kocamuftuoglu M, Ozyurtlu N, Kucukaslan I, Sendag S, Wehrend A, 2014. Effect of flunixin meglumine or prostaglandin E2 treatment 15 days after breeding on fertility in Saanen does. *Theriogenology*, 81, 3, 424-7.
- Chemineau P, Martin G, Saumande J, Normant E, 1988. Seasonal and hormonal control of pulsatile LH secretion in the dairy goat (*Capra hircus*). *Reproduction*, 83, 1, 91-8.
- Christianson WT, 1992. Stillbirths, mummies, abortions, and early embryonic death. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 8, 3, 623-39.
- Conde-Hinojosa MP, Gallegos-Sánchez J, Torres-Hernández G, Salazar-Ortiz J, Clemente-Sánchez F, Cortez-Romero C, 2021. Involvement of the Interferon Tau Gene in Maternal Recognition of Gestation in Sheep. *AGROProductividad*, 14, 8, 151-9.
- Davies M, Beck N, 1992. Plasma hormone profiles and fertility in ewe lambs given progestagen supplementation after mating. *Theriogenology*, 38, 3, 513-26.
- Demirci E, 2002. Evcil hayvanlarda reproduksiyon, suni tohumlama ve androloji ders notları. FÜ Vet Fak Ders Teksiri, 53.
- Dixon A, Knights M, Winkler J, Marsh D, Pate J, Wilson M, Dailey R, Seidel G, Inskeep E, 2007. Patterns of late embryonic and fetal mortality and association with several factors in sheep. *Journal of Animal Science*, 85, 5, 1274-84.
- Dobson H, Fergani C, Routly J, Smith R, 2012. Effects of stress on reproduction in ewes. *Animal Reproduction Science*, 130, 3-4, 135-40.
- Doğruer G, Karaca F, SARIBAY M, Ateş CT, 2012. The effect of post-mating diclofenac sodium injections on the pregnancy rate of the lactating goats synchronized by buck effect at the initiation of breeding season. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 23, 1, 19-22.
- Dursun Ş, 2011. Laktasyonda Olamayan İsviçre Esmeri İnek ve Düvelerde Ketoprofen ve Flunixin Meglumin Uygulamasının Gebe Kalma Oranı Üzerine Etkisi. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Dziuk P, 1992. Embryonic development and fetal growth. *Animal Reproduction Science*, 28, 1-4, 299-308.
- Elli M, Gaffuri B, Frigerio A, Zanardelli M, Covini D, Candiani M, Vignali M, 2001. Effect of a single dose of ibuprofen lysinate before embryo transfer on pregnancy rates in cows. *REPRODUCTION-CAMBRIDGE-*, 121, 1, 151-4.
- Erdem H, Guzeloglu A, 2010. Effect of meloxicam treatment during early pregnancy in Holstein heifers. *Reproduction in Domestic Animals*, 45, 4, 625-8.
- Erdem H, Sarıbay M, 2019. Koyun ve keçilerde doğum ve jinekoloji. In: *Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve Jinekoloji*. Eds: Ahmet Semecan, Mustafa Kaymaz, Murat Fındık, Ali Rışvanlı, Afşin Köker, 3rd ed. Malatya: Medipres Matbaacılık Yayıncılık Ltd. Şti, s.420-444.
- Erdem H, Sarıbay M, Tekeli T, 2006. Aşım sezonunda östrüsleri senkronize edilen Konya Merinosu koyunlarda embriyonik ölümlerin real-time ultrason ile belirlenmesi. *Hayvancılık Araştırma Dergisi*, 16, 1, 14-8.
- Fink-Gremmels J, 2008. The role of mycotoxins in the health and performance of dairy cows. *The Veterinary Journal*, 176, 1, 84-92.
- Foxcroft G, 1997. Mechanisms mediating nutritional effects on embryonic survival in pigs. *Journal of Reproduction and Fertility-Supplements only*, 52, 47-62.
- García-Ispuerto I, López-Gatius F, Santolaria P, Yáñez J, Nogareda C, López-Béjar M, De Rensis F, 2006. Relationship between heat stress during the peri-implantation period and early fetal loss in dairy cattle. *Theriogenology*, 65, 4, 799-807.
- Geisert RD, Short EC, Zavy MT, 1992. Maternal recognition of pregnancy. *Animal Reproduction Science*, 28, 1-4, 287-98.
- Goodman R, Inskeep E, (2015). Chapter 27-Control of the Ovarian Cycle of the Sheep, Knobil and Neill's *Physiology of Reproduction (Fourth Edition)*. San Diego.
- Gootwine E, 2004. Placental hormones and fetal-placental development. *Animal Reproduction Science*, 82, 551-66.
- Gordon I, 1997. Reproduction in sheep and goats. *Controlled reproduction in farm animals series*, 2, 480.

- Göktürk HS, 2017. Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar, Endikasyon, Kontrendikasyon, Endikasyonsuz Kullanım, Komplikasyonları Önlemek İçin Ne Yapmalı? *Güncel gastroenteroloji*, 21, 1, 31-7.
- Graham T, Giri S, Daels P, Cullor J, Keen C, Thurmond M, Dellinger J, Stabenfeldt G, Osburn B, 1995. Associations among prostaglandin F₂alpha, plasma zinc, copper and iron concentrations and fetal loss in cows and mares. *Theriogenology*, 44, 3, 379-90.
- Green M, Hunter M, Mann G, 2005. Relationships between maternal hormone secretion and embryo development on day 5 of pregnancy in dairy cows. *Animal Reproduction Science*, 88, 3-4, 179-89.
- Guillomot M, 1995. Cellular interactions during implantation in domestic ruminants. *Journal of Reproduction and Fertility-Supplements only*, 49, 39-52.
- Guillomot M, Flechon J, Wintenberger-Torres S, 1981. Conceptus attachment in the ewe: an ultrastructural study. *Placenta*, 2, 2, 169-82.
- Guzeloglu A, Erdem H, Saribay M, Thatcher W, Tekeli T, 2007. Effect of the administration of flunixin meglumine on pregnancy rates in Holstein heifers. *Veterinary Record*, 160, 12, 404-6.
- Hansel W, Convey EM, 1983. Physiology of the estrous cycle. *Journal of Animal Science*, 57, suppl_2, 404-24.
- Hansen P, Drost M, Rivera R, Paula-Lopes F, Al-Katanani Y, Krininger III C, Chase Jr C, 2001. Adverse impact of heat stress on embryo production: causes and strategies for mitigation. *Theriogenology*, 55, 1, 91-103.
- Hansen PJ, 1997. Interactions between the immune system and the bovine conceptus. *Theriogenology*, 47, 1, 121-30.
- Hanzen, Christian, Drion, Pierre, Lourtie, O Depierreux, C Christians, E, 1999. La mortalité embryonnaire. Aspects cliniques et facteurs étiologiques dans l'espèce bovine, *Annales de médecine vétérinaire*, ULg-Université de Liège, Liège, Belgium, p143
- Igwebuike U, 2009. A review of uterine structural modifications that influence conceptus implantation and development in sheep and goats. *Animal reproduction science*, 112, 1-2, 1-7.
- Jainudeen M, Hafez E, 2000. Reproductive failure in females. *Reproduction in farm animals*, 259-78.
- Jainudeen M, Wahid H, Hafez E, 2008. Sheep and Goat. *Reproduction in Farm Animals*, 7 th Ed. U.S.A., p.140-181.
- Kalkan C, Horoz H, 2005. Pubertas ve seksüel sikluslar. In: Evcil hayvanlarda doğum ve infertilite. Ed: Alaçam E. 5th ed. Ankara: Medisan Yayıncılık, s. 23-40.
- Karaca F, Ataman M, Cayan K, 2009. Synchronization of estrus with short-and long-term progestagen treatments and the use of GnRH prior to short-term progestagen treatment in ewes. *Small Ruminant Research*, 81, 2-3, 185-8.
- Karaca T, Yörük M, 2010. Ruminant plasentalarının yapı ve fonksiyonu. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 21, 3, 191-4.
- Karademir Ü, Boyacıoğlu M, 2014. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların kedi ve köpeklerde etkili ve güvenli kullanımı. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 11, 2, 137-43.
- Karen A, Beckers J-F, Sulon J, de Sousa NM, Szabados K, Reczigel J, Szenci O, 2003. Early pregnancy diagnosis in sheep by progesterone and pregnancy-associated glycoprotein tests. *Theriogenology*, 59, 9, 1941-8.
- Kaymakçı M, Sönmez R, 1996. İleri koyun yetiştiriciliği. *Ege Üniversitesi Basım Evi, Bornova-İzmir*, 20-5.
- King G, 1982. Implantation and early placentation in domestic ungulates. *J Reprod Fert*, 31, 17.
- King WA, 1990. Chromosome abnormalities and pregnancy failure in domestic animals. In: *Advances in veterinary science and comparative medicine*. Eds: Elsevier, p. 229-50.
- Kleemann D, Walker S, Seemark R, 1994. Enhanced fetal growth in sheep administered progesterone during the first three days of pregnancy. *Reproduction*, 102, 2, 411-7.
- Krishnan G, Bagath M, Pragna P, Vidya MK, Aleena J, Archana PR, Sejian V, Bhatta R, 2017. Mitigation of the heat stress impact in livestock reproduction. *Theriogenology*, 8, 8-9.
- Kuru M, Kuru BB, Sogukpinar O, Sen CC, Oral H, Kirmizibayrak T, 2020. Oestrus synchronisation with progesterone-containing sponge and equine chorionic gonadotropin in Pirlak ewes during the non-breeding season: can Toryum improve fertility parameters? *Journal of Veterinary Research*, 64, 4, 573-9.
- Kutlu M, Alkan H, Doğan H, Dinç DA, 2022b. The effect of carprofen treatment on reproductive parameters following progestagen administration in lactating German Fawn× Hair crossbred goats during the transitional period. *Large Animal Review*, 28, 3, 131-5.
- Kutlu M, Doğan H, Alkan H, Serbester U, Kutlu HR, 2022a. Post-mating diclofenac vs. carprofen treatment on serum progesterone levels and reproductive outcomes in Hungarian-Merino ewes during the non-breeding season. *Reproduction in Domestic Animals*, 57:1529–1535.

- Lacroix M-C, Devinoy E, Servely JL, Puissant C, Kann G, 1996. Expression of the growth hormone gene in ovine placenta: detection and cellular localization of the protein. *Endocrinology*, 137, 11, 4886-92.
- Lees P, Landoni MF, Giraudel J, Toutain P-L, 2004. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 27, 6, 479-90.
- Ley W, 1985. Influence of the sire on early embryonic loss in domestic large animals. *The Compendium on continuing education for the practicing veterinarian (USA)*, 7, 4, 277-84.
- Lindsay D, 1991. Reproduction in the sheep and goat. In: *Reproduction in domestic animals*. Eds: Elsevier, p. 491-515.
- Lonergan P, Forde N, Spencer T, 2016. Role of progesterone in embryo development in cattle. *Reproduction, Fertility and Development*, 28, 2, 66-74.
- Lonergan P, Sánchez J, 2020. Symposium review: Progesterone effects on early embryo development in cattle. *Journal of dairy science*, 103, 9, 8698-707.
- M A, 2019. Aşım Sezonunda Östrüsleri Senkronize Edilen İvesi Irkı Koyunlarda Aşım Sonrası Flunixin Meglumine Uygulamasının Dölvürümü Üzerine Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Merrill M, Ansotegui R, Burns P, MacNeil M, Geary T, 2007. Effects of flunixin meglumine and transportation on establishment of pregnancy in beef cows. *Journal of animal science*, 85, 6, 1547-54.
- Michels H, Vanmontfort D, Dewil E, Decuypere E, 1998. Genetic variation of prenatal survival in relation to ovulation rate in sheep: a review. *Small Ruminant Research*, 29, 2, 129-42.
- Monteiro-Steagall B, Steagall P, Lascelles B, 2013. Systematic review of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced adverse effects in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 27, 5, 1011-9.
- Montoya L, Ambros L, Kreil V, Bonafine R, Albarellos G, Hallu R, Soraci A, 2004. A pharmacokinetic comparison of meloxicam and ketoprofen following oral administration to healthy dogs. *Veterinary research communications*, 28, 5, 415-28.
- Monty Jr D, Racowsky C, 1987. In vitro evaluation of early embryo viability and development in summer heat-stressed, superovulated dairy cows. *Theriogenology*, 28, 4, 451-65.
- Moraes E, Freitas Neto L, Aguiar Filho C, Bezerra F, Santos M, Neves J, Lima P, Oliveira M, 2009. Mortality determination and gender identification of conceptuses in pregnancies of Santa Ines ovine by ultrasound. *South African Journal of Animal Science*, 39, 4, 307-12.
- Nakamura K, Kusama K, Suda Y, Fujiwara H, Hori M, Imakawa K, 2020. Emerging role of extracellular vesicles in embryo-maternal communication throughout implantation processes. *International Journal of Molecular Sciences*, 21, 15, 5523.
- Nephew K, Cardenas H, McClure K, Ott T, Bazer F, Pope W, 1994. Effects of administration of human chorionic gonadotropin or progesterone before maternal recognition of pregnancy on blastocyst development and pregnancy in sheep. *Journal of Animal Science*, 72, 2, 453-8.
- Nieto CR, Thompson AN, Martin G, 2018. A new perspective on managing the onset of puberty and early reproductive performance in ewe lambs: a review. *Animal Production Science*, 58, 11, 1967-75.
- Noakes D, Parkinson T, England C, 2001. *Arthur's Veterinary Reproduction and Obstetrics*, 8th Ed. Toronto, 69-118.
- O'Callaghan D, 1999. A practical approach to the management of reproductive seasonality in sheep. *Reproduction in Domestic Animals*, 34, 3-4, 285-91.
- Öztürkler Y, 2015. Koyun ve keçilerde kısa süreli östrus senkronizasyonu Senkronizasyonu,. *Türkiye Klinikleri J Reprod Artif Insemin-Special Topics*, 1, 2, 9-19.
- Paksoy Z, Daş H, 2013. Nonsteroid Anti-Inflammatory Drugs to Improve Fertility in Cows. *Success in Artificial Insemination: Quality of Semen and Diagnostics Employed*, 73, 141.
- Pineda M, 2003. Reproductive patterns of sheep and goats. *McDonald's veterinary endocrinology and reproduction*, Ed. 5, 435-57.
- Rakıcı H, 2017. Nonsteroid Anti-İnflamatuvar İlaçların Klasik Kullanım Alanları ve Yan Etkileri Önlemede Dikkate Alınacak Noktalar. *Güncel Gastroenteroloji*, 21/3, 179-82.
- Ramsey EM, 1982. The placenta: human and animal, Praeger, p. 3-56.
- Rawlings N, Bartlewski P, 2007. Clinical reproductive physiology of ewes. In: *Current therapy in large animal theriogenology*. Eds: Elsevier, p. 642-9.
- Sammin D, Markey B, Bassett H, Buxton D, 2009. The ovine placenta and placentitis a review. *Veterinary microbiology*, 135, 1-2, 90-7.

- Sarıbay MK, Erdem H, 2007. Koyunlarda Real-Time Ultrasonografi ile Embriyonik Ölümünün İnsidansının Belirlenmesi. *Veteriner Bilimleri Dergisi. Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 23, 3-4, 19-25.
- Sartori R, Gümen A, Guenther JN, Souza A, Caraviello D, Wiltbank M, 2006. Comparison of artificial insemination versus embryo transfer in lactating dairy cows. *Theriogenology*, 65, 7, 1311-21.
- Satılmış M, Bilgili A, 2013. Nonsteroid Antiinflatuvar İlaçların Yeni Kullanım Seçenekleri. *Journal of Faculty of Veterinary Medicine, Erciyes University/Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 10, 1.
- Scudamore KA, Livesey CT, 1998. Occurrence and significance of mycotoxins in forage crops and silage: a review. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 77, 1, 1-17.
- Senger P, 1999. *Pathways to Pregnancy and Parturition*. Inc. Pullman, WA, 34, 49-59.
- Shad F, Tufanil N, Ganie A, Ahmed H, 2011. Flushing in ewes for higher fecundity and fertility. *Livestock international*, 15, 2, 10-4.
- Shah B, 2019. Factors leading to early embryonic death. *Nepalese Veterinary Journal*, 36, 118-25.
- Smith JT, Clarke IJ, 2010. Seasonal breeding as a neuroendocrine model for puberty in sheep. *Molecular and cellular endocrinology*, 324, 1-2, 102-9.
- Sönmez M, 2012. *Reproduksiyon Suni Tohumlama ve Androloji Ders Notları*. Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Elazığ, Turkey, 15-20.
- Süzer Ö, 2002. *Farmakolojinin temelleri*, 2. Baskı İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, p. 215-224.
- Taylor M, Reide P, 2001. *Mosby's Crach Course Farmakoloji*. HS Örer (çev.), Ankara: Güneş Kitabevi, 166.
- Tekin TC, Köse AM, 2022. Investigation of the effectiveness of ultrasonography in determining pregnancy and the number of fetuses on the 35th day of pregnancy in Awassi sheep. *Journal of Advances in VetBio Science and Techniques*, 7, 2, 143-52.
- Valasi I, Chadio S, Fthenakis G, Amiridis G, 2012. Management of pre-pubertal small ruminants: Physiological basis and clinical approach. *Animal Reproduction Science*, 130, 3-4, 126-34.
- Vinoles C, Forsberg M, Banchemo G, Rubianes E, 2001. Effect of long-term and short-term progesterone treatment on follicular development and pregnancy rate in cyclic ewes. *Theriogenology*, 55, 4, 993-1004.
- Vinoles C, Glover K, Paganoni B, Milton J, Martin G, 2012. Embryo losses in sheep during short-term nutritional supplementation. *Reproduction, Fertility and Development*, 24, 8, 1040-7.
- Yiuff D, Rickords L, Offenbergh H, Hyttel P, Avery B, Greve T, Olsaker I, Williams JL, Callesen H, Thomsen PD, 1999. A high proportion of bovine blastocysts produced in vitro are mixoploid. *Biology of reproduction*, 60, 6, 1273-8.
- Von Krueger X, Heuwieser W, 2010. Effect of flunixin meglumine and carprofen on pregnancy rates in dairy cattle. *Journal of dairy science*, 93, 11, 5140-6.
- Weems C, Weems Y, Randel R, 2006. Prostaglandins and reproduction in female farm animals. *The Veterinary Journal*, 171, 2, 206-28.
- Wildeus S, 2000. Current concepts in synchronization of estrus: Sheep and goats. *J. Anim. Sci*, 77, 1, 47-53.
- Wolfenson D, Bartol F, Badinga L, Barros C, Marple D, Cummins K, Wolfe D, Lucy M, Spencer T, Thatcher W, 1993. Secretion of PGF₂ α and oxytocin during hyperthermia in cyclic and pregnant heifers. *Theriogenology*, 39, 5, 1129-41.
- Wooding F, 1992. The synepitheliochorial placenta of ruminants: binucleate cell fusions and hormone production. *Placenta*, 13, 2, 101-13.
- Wooding F, Morgan G, Roberts R, 1991. Quantitative immunogold ultracyromicrotome studies of the distribution of periimplantation proteins in the sheep. *Cell and tissue research*, 265, 1, 83-93.
- Yotov S, 2012. Ultrasound diagnostics of late embryonic and foetal death in three sheep breeds. *Journal of Veterinary Advances*, 2, 3, 120-5.

7. EKLER

EK A: Etik Kurul Onayı



8. TURNİTİN RAPORU

kal tez

ORJİNALLİK RAPORU

% 15	% 14	% 3	% 3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 7
2	acikerisim.aku.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
3	pdfs.semanticscholar.org İnternet Kaynağı	% 1
4	arastirma.tarimorman.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
5	doi.org İnternet Kaynağı	% 1
6	9lib.net İnternet Kaynağı	% 1
7	Submitted to Anadolu University Öğrenci Ödevi	% 1
8	KARADEMİR, Ümit and BOYACIOĞLU, Murat. "Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların kedi ve köpeklerde etkili ve güvenli kullanımı", Erciyes Üniversitesi, 2014. Yayın	<% 1

9. ÖZGEÇMİŞ

